



<sup>1</sup> Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
городской клинический  
онкологический  
диспансер

# Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа

Н.В. Жукова, к.м.н.<sup>1,2</sup>, Р.В. Орлова, д.м.н.<sup>1,2</sup>, Е.А. Каледина<sup>2</sup>,  
П.А. Наймушина<sup>1</sup>, А.М. Малкова<sup>1</sup>, Н.П. Беляк, к.м.н.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Поиск предикторов токсичности иммунотерапии при помощи дискриминантного анализа. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 72–75.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-16-72-75

*Иммуноопосредованные нежелательные явления терапии с использованием чекпоинт-ингибиторов могут достигать тяжелых степеней и даже приводить к летальному исходу. Выявление показателей, которые позволят прогнозировать токсичность иммунотерапии, является актуальной задачей. В данной работе предпринята попытка определить предикторы токсичности иммунотерапии при помощи метода дискриминантного анализа. Смысл дискриминантного анализа – на основании обучающих выборок преобразовать многомерный массив в одномерный показатель для прогнозирования принадлежности наблюдений к группам. После проведения расчетов программой из семи анализируемых показателей были отобраны два: CPS и количество лимфоцитов до начала терапии. Оба независимых показателя, включенных в прогностическую модель, имеют прямую связь со значением дискриминантной функции: увеличение как значений CPS, так и количества лимфоцитов ведет к увеличению вероятности наличия аутоиммунных проявлений. Чувствительность модели составила 100%, специфичность – 75%.*

*На основе построенной модели возможно создание калькулятора, позволяющего прогнозировать риск развития иммуноопосредованных осложнений у конкретного пациента, согласно его лабораторным данным.*

**Ключевые слова:** иммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления, деревья классификации

## Введение

Профиль токсичности нового класса препаратов – чекпоинт-ингибиторов – значительно отличается от более привычных побочных эффектов химиотерапии. В отличие от химиотерапевтических препаратов, которые действуют на быстро делящиеся клетки и напрямую повреждают их, действие иммунотерапевтических агентов реализуется опосредованно – через «нацеливание» клеток иммунной системы на клетки опухоли. Вследствие этого их использование сопряжено с принципиально иным типом токсичности – иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иНЯ). иНЯ связаны с неспецифической активацией иммунной системы и могут вовлекать практически любую систему органов. Особенностью иммуноопосредованных побочных явлений является то, что они могут иметь отсроченное начало и большую продолжительность по сравнению с нежелательными явлениями, возни-

кающими в результате химиотерапии [1]. Это связано с различиями в фармакодинамике. Более того, еще не выяснены механизмы дозозависимости иНЯ, их предостой установить.

## Современное состояние проблемы

Согласно данным метаанализа А. Bertrand и соавт., общая частота встречаемости иНЯ при лечении анти-CTLA-4 составила 72% (95% доверительный интервал (ДИ) 65–79) для всех степеней и 24% (95% ДИ 18–30) для токсичности высокой степени (3–4-й по STCAE) [2]. Частота иНЯ любой степени варьировала в зависимости от дозировки препарата: от 61% (95% ДИ 56–66) у пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 3 мг/кг, до 79% (95% ДИ 69–89) у пациентов, получавших ипилимумаб в дозе 10 мг/кг. Этот дозозависимый эффект наблюдался и при иНЯ высокой степени и составил 17% (95% ДИ 10–23) при приеме



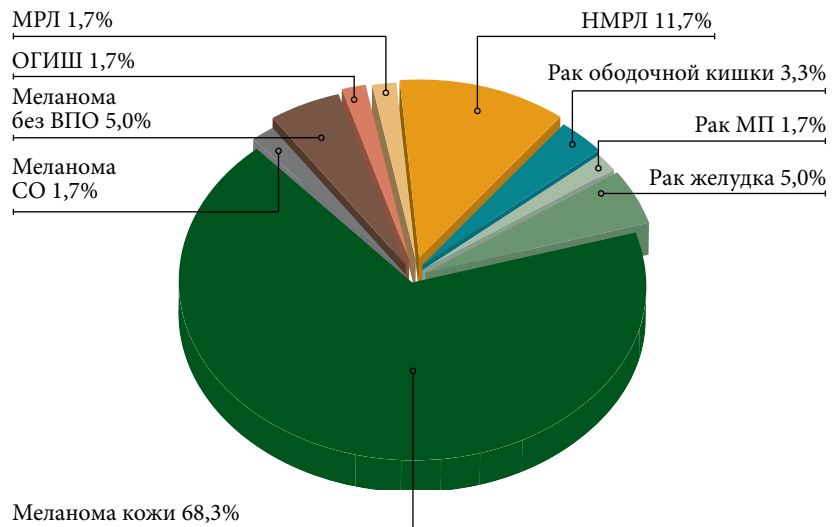
ипилимумаба в дозе 3 мг/кг и 31% (95% ДИ 22–39) при приеме ипилимумаба в дозе 10 мг/кг. Отношение рисков (ОР) развития иНЯ высокой степени при применении ипилимумаба в дозе 10 мг/кг по сравнению с 3 мг/кг составило 3,10 (1,59–6,03;  $p = 0,0008$ ). ОР общего уровня заболеваемости иНЯ всех степеней не достигло статистически значимой разницы (ОР 1,16 (0,97–1,38);  $p = 0,10$ ).

Смертельные иНЯ были зарегистрированы у 11 (0,86%) пациентов. Чаще всего они были сопряжены с перфорацией кишечника у пациентов с колитом. Токсичность моноклональных антител против PD-1/PD-L1, по-видимому, встречается реже и, как правило, менее серьезна по сравнению с анти-CTLA-4. Тяжелые иммуноопосредованные реакции (3–4-й степени по СТСАЕ) наблюдались у 7–12% пациентов, получавших монотерапию анти-PD(L)-1, в отличие от 10–18% пациентов, которые получали монотерапию анти-CTLA-4, в исследованиях III фазы [3, 4].

Наиболее частым нежелательным явлением в исследованиях препаратов анти-PD-1/PD-L1 является утомляемость. Как правило, утомляемость бывает легкой и не связана с другими системными симптомами. Конкретный механизм, с помощью которого ингибиторы контрольных точек могут вызывать утомляемость, в настоящее время неизвестен, но, судя по всему, этот эффект не является дозозависимым. Лихорадка, озноб и инфузионные реакции являются нередкими осложнениями иммунотерапии с применением различных агентов, в том числе чекпойнт-ингибиторов. Предполагается, что механизм, лежащий в основе развития этой токсичности, связан с высвобождением цитокинов и неспецифической активацией иммунного ответа. Однако инфузионные реакции, связанные с анти-PD-1/PD-L1, очень редки и составляют < 1% НЯ в исследованиях фазы III [5]. Учитывая тот факт, что в случае развития серьезных иНЯ (3–4-й степени по СТСАЕ) многие международные организации рекомендуют прекратить использование иммунотерапевтических препаратов [5, 6], а также то, что тяжелые побочные явления могут значимо ухудшать качество жизни пациента и даже представлять опасность для жизни, важность их предотвращения становится очевидной. Более того, в метаанализе S. Hussaini и соавт. было показано, что, по-видимому, существует тесная связь между возникновением и выраженностью иммуноопосредованных явлений и противоопухолевой эффективностью ингибиторов контрольных точек [7]. Поскольку показания к назначению этих препаратов постоянно расширяются, поиск предикторов эффективности и токсичности становится первостепенной задачей.

## Материал и методы

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных 60 пациентов, проходивших лечение в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. Среди них 41 (65%) больной с меланомой кожи, 1 (1,6%) – с меланомой



Примечание. МРЛ – мелкоклеточный рак легкого; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОГИШ – опухоли головы и шеи; ВПО – верифицированный первичный очаг; МП – мочевого пузыря; СО – слизистые оболочки.

Рис. 1. Структура диагнозов пациентов, получающих иммунотерапию

слизистых оболочек, 3 (5%) – с метастазами меланомы без верифицированного первичного очага, 1 (1,7%) – с опухолью головы и шеи, 7 (13,3%) – с немелкоклеточным раком легкого, 1 (1,7%) – с мелкоклеточным раком легкого, 2 (3,3%) – с раком ободочной кишки, 1 (1,6%) – с раком мочевого пузыря, 3 (5%) больных с раком желудка (рис. 1).

Средний возраст пациентов составил  $61,053 \pm 11,767$  года, среди них мужчин было 29 (48,3%), женщин – 31 (51,6%). Во всех 60 наблюдениях диагноза злокачественного новообразования желудка был верифицирован морфологическим способом (гистологически). Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.26. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического ( $M$ ), стандартную ошибку среднего значения ( $m$ ). Для поиска связи между исследуемыми количественными признаками использовался метод дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ – метод многомерного статистического анализа. Он включает в себя методы классификации многомерных наблюдений по принципу максимального сходства при наличии обучающих признаков. В отличие от кластерного анализа новые кластеры не образуются, а являются правилом, по которому объекты относятся к определенной группе. Задачи дискриминантного анализа во многом схожи с задачами логистической регрессии – классификация наблюдений на группы на основе прогностической модели. Несмотря на некоторые сходства, дискриминантный анализ и логистическая регрессия обладают существенными различиями. Идеи дискриминантного анализа тесно связаны с дисперсионным, регрессионным анализом. Смысл дискриминантного анализа – на основании обучающих выборок преобразовать многомерный



массив в одномерный показатель для прогнозирования принадлежности наблюдений к группам. Иными словами, построить новый обобщенный показатель, значения которого максимально различаются для объектов, отнесенных к разным группам. Обучающая выборка – это множество объектов, которые заданы значениями признаков и принадлежность которых к тому или иному классу достоверно известна. При проведении дискриминантного анализа находят дискриминантную функцию (линейную комбинацию независимых переменных), которая наилучшим образом различает категории или группы зависимой переменной.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Для анализа методом дискриминантного анализа в модель были включены следующие переменные:

- возраст пациента;
- индекс массы тела (ИМТ);
- количество пораженных опухолью или метастазами органов;
- количество лейкоцитов (тыс./мкл);
- количество нейтрофилов (тыс./мкл);
- количество лимфоцитов (тыс./мкл);
- значение СPS.

Методом пошагового исключения переменных в качестве предикторов были отобраны значение СPS и количество лимфоцитов (тыс./мкл). Остальные переменные (возраст, ИМТ, количество пораженных опухолью или метастазами органов, количество лейкоцитов, количество нейтрофилов) были исключены программой как не вносящие статистически значимого предиктивного веса.

В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель:

$$Y_{\text{АИП}} = -4,98 + 0,05 \cdot X_{\text{СPS}} + 2,23 \cdot X_{\text{лимф}}$$

где  $Y_{\text{АИП}}$  – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия аутоиммунных проявлений,  $X_{\text{СPS}}$  – значение СPS,  $X_{\text{лимф}}$  – лимфоциты, тыс./мкл.

Значения лямбды Уилкса для переменных СPS и количество лимфоцитов (тыс./мкл)

**Пошаговая статистика**

**Введенные/удаленные переменные<sup>a, b, c, d</sup>**

Шаг	Введено	Статистика	Лямбда Уилкса			Точное F			знач.
			ст. св. 1	ст. св. 2	ст. св. 3	Статистика	ст. св. 1	ст. св. 2	
1	CPS	,659	1	1	9,500	4,651	1	9,000	,059
2	лф тыс./мкл	,385	2	1	9,000	6,380	2	8,000	,022

На каждом шаге вводится переменная, минимизирующая общую лямбду Уилкса

- a. Максимальное количество шагов равно 14.
- b. Минимальное частное F для ввода – 3,84.
- c. Максимальное частное F для удаления – 2,71.
- d. Уровень F, допуск или VIN недостаточны для дальнейших вычислений.

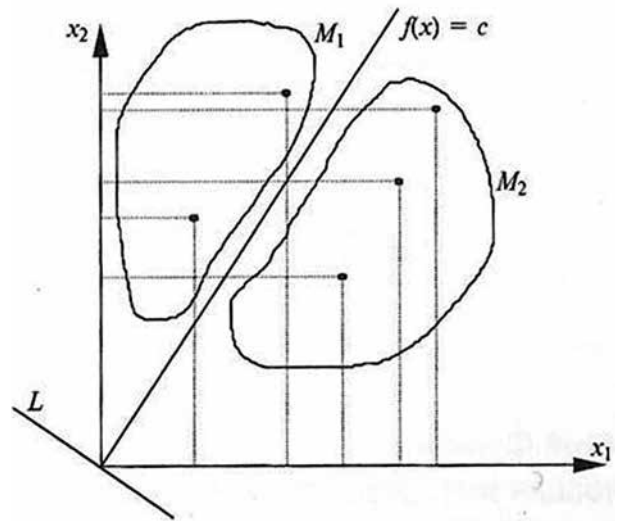


Рис. 2. Геометрическая интерпретация дискриминантной функции

Оба независимых показателя, включенных в прогностическую модель, имеют прямую связь со значением дискриминантной функции: увеличение как значений СPS, так и количества лимфоцитов ведет к увеличению вероятности наличия аутоиммунных проявлений (таблица).

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием аутоиммунных проявлений -0,86, а в группе наличия – 1,51. Соответственно константа дискриминации равна 0,33 (рис. 2).

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента л Уилкса были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ).

Принадлежность пациентов к группе с риском вероятности наличия или отсутствия аутоиммунных проявлений определялась исходя из рассчитанных



значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении функции более 0,33 пациент относился к группе высокого риска выявления аутоиммунных проявлений, при значении функции менее 0,33 – к группе низкого риска вероятности наличия аутоиммунных проявлений.

Чувствительность модели составила 100%, специфичность – 75%.

На основании полученной модели возможно построение калькулятора, позволяющего прогнозировать вероятность развития иммуноопосредованной токсичности, вызванной иммунотерапией.

### Заключение

В работе предпринята попытка выявить факторы, потенциально способные быть предикторами нежелательных явлений терапии ингибиторами

иммунных контрольных точек. Согласно полученной при помощи метода дискриминантного анализа модели, с возрастанием значений как CPS, так и количества лимфоцитов до терапии увеличивается риск развития иммуноопосредованной токсичности. Необходимость верификации предикторов токсичности не оставляет сомнений, поскольку развитие тяжелых степеней токсичности служит основанием для прекращения иммунотерапии. В то же время именно иммунотерапия зачастую является единственным шансом на продление жизни для многих пациентов. Определение предикторов токсичности терапии с использованием чекпойнт-ингибиторов – сфера, которая требует дальнейшего более глубокого изучения на выборках с большим количеством пациентов. 🌟

### Литература

1. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М. и др. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями: 3s2-2. Злокачественные опухоли. 2021; 10: 168–199.
2. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T., et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015; 13 (1): 211.
3. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N. Engl. J. Med. 2015; 372 (26): 2521–2532.
4. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D., et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (4): 375–384.
5. Puzanov I., Diab A., Abdallah K., et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the society for immunotherapy of cancer (SITC) toxicity management working group. J. Immunother. Cancer. 2017; 5 (1): 95.
6. Haanen J.B., Carbonnel F., Robert C., et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017; 28: iv119–iv142.
7. Hussaini S., Chehade R., Boldt R.G., et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors – a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 2021: 92.

### Finding Predictors of Immunotherapy Toxicity Using Discriminant Analysis

N.V. Zhukova, PhD<sup>1,2</sup>, R.V. Orlova, PhD<sup>1,2</sup>, E.A. Kaledina<sup>2</sup>, P.A. Naimushina<sup>1</sup>, A.M. Malkova<sup>1</sup>, N.P. Belyak, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University

<sup>2</sup> St. Petersburg City Clinical Oncology Center

Contact person: Natalia V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

*Immune-mediated adverse events in therapy with checkpoint inhibitors can be severe and even fatal. The identification of indicators that will allow predicting the toxicity of immunotherapy is an urgent task. In this work, an attempt was made to determine the predictors of immunotherapy toxicity using the discriminant analysis method. The meaning of discriminant analysis is to convert a multidimensional array into a one-dimensional indicator based on training samples to predict whether observations belong to groups. After the calculations were made by the program, 2 out of 7 analyzed indicators were selected: CPS and the number of lymphocytes before the start of therapy. Both independent indicators included in the prognostic model are directly related to the value of the discriminant function: an increase in both CPS values and the number of lymphocytes leads to an increase in the likelihood of autoimmune manifestations. The sensitivity of the model was 100%, the specificity was 75%. Based on the constructed model, it is possible to create a calculator that allows predicting the risk of developing immune-mediated complications in a particular patient, according to his laboratory data.*

**Key words:** immunotherapy, immune-mediated adverse events, classification trees