

Внедрение прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений при химиотерапевтическом лечении онкологических больных.

Пензин О.В.

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва.

Аннотация.

В работе представлены результаты внедрения модели для прогнозирования тяжелых миелотоксических осложнений (анемии, тромбоцитопении, нейтро- и лейкопении) при химиотерапии солидных злокачественных новообразований. На значительной выборке (8123 пациентов, получивших 47685 курсов за 7 лет) было показано статистически значимое ($p < 0,001$) снижение доли пациентов, имевших хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности, на 6,7% (с 34,0% до 27,3%) после внедрения автоматизированной оценки риска в мае 2015 г.

Актуальность. Миелотоксичность, токсическое действие противоопухолевых препаратов на кроветворение, приводящее к анемии и периферическим цитопениям – это распространенный (85-90% случаев) и клинически значимый (дозолимитирующий) побочный эффект системной химиотерапии (ХТ), как метода лечения злокачественных новообразований (ЗНО).

Прогнозирование возможных миелотоксических осложнений каждого очередного курса ХТ является важной задачей, решение которой позволило бы врачу онкологу принять меры по их предупреждению или минимизации негативных последствий посредством назначения дополнительных препаратов сопроводительной терапии, своевременной коррекции схемы или дозы химиотерапевтических препаратов.

Целью данной работы были разработка и внедрение прогностической модели для оценки риска развития тяжелых миелотоксических осложнений, возникающих при системном химиотерапевтическом лечении солидных злокачественных новообразований.

Материалы и методы. Разработка прогностической модели проводилась на ретроспективной выборке из 14884 курсов ХТ, проведенных 3078 пациентам, получившим лечение по поводу гистологически подтвержденных солидных ЗНО в ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ» с января 2011 по январь 2014 года.

Среди основных диагнозов, по поводу которых проводилась химиотерапия, в выборках исследования преобладают злокачественные новообразования молочной железы, различных отделов толстой кишки желудочно-кишечного тракта, яичника, легких. Всего для кодирования основных заболеваний пациентов, включенных в ретроспективную выборку исследования, были использованы 197 различных шифров диагнозов по МКБ-10, представляющих 60 трехзначных рубрик из 69, представленных в диапазоне C00–C75.

Всего в 14884 протоколах ретроспективной выборки было обнаружено 316 различных сочетаний химиотерапевтических препаратов. Для снижения размерности выборки схемы лечения были декомпозированы до курсовых доз отдельных химиопрепаратов: так более 70% (223 из 316) встретившихся сочетаний могут быть описаны всего 23 препаратами, а хотя бы один из этих 23 препаратов входит в состав 97% (308 из 316) схем проведенной ХТ.

После внедрения прогностической модели в мае 2015 года, был накоплен проспективный массив данных по май 2017 года, в который содержал данные о результатах лечения еще 4049 пациентов, которым было проведено 22750 курсов ХТ. На проспективной выборке была проведена оценка эффективности созданной прогностической модели, а также проверены изменения дискриминационной способности каждой четырех из регрессионных функций, входящих в модель. Суммарно для работы были проанализированы данные о лечении 8123 пациентов, получивших 47685 курсов ХТ с января 2011 года по май 2017 года.

Определение тяжелой степени миелотоксичности проводилось с помощью критерия для нежелательных явлений NCI CTCAE версии 4 от Национального института рака США.

Для построения прогностических функций для модели был проведен многофакторный анализ данных с помощью бинарной логистической регрессии. Для оценки дискриминационной способности использовался ROC-анализ. Все наблюдения были получены с помощью обезличенной выгрузки из базы данных МИС МО «Асклепиус», используемой в учреждении.

Результаты. Полученная прогностическая модель состоит из 4 регрессионных функций, которые используют набор из 30 входных переменных: стадия заболевания, пол и возраст пациента, порядковый номер курса ХТ, наличие миелотоксических осложнений в анамнезе, проведение химиолучевой терапии; 16 курсовых доз наиболее распространенных химиопрепаратов в пересчете на площадь поверхности тела и 7 показателей гематологического исследования. Половина из входных данных (15 из 30 предикторов) используются, как минимум, в двух регрессионных функциях.

Качество функции прогноза постцитостатической анемии была самой высокой: чувствительность (Se) составила 90,1%, специфичность (Sp) - 79,9%, площадь под ROC-кривой (AUROC) составила 0,91. Другие регрессионные функции также обладали достаточно высокой прогностической точностью: для тромбоцитопении Se=89,6%, Sp=70,5%, AUROC=0,88; для нейтропении Se=70,0%, Sp=60,2%, AUROC=0,70 и для общей лейкопении Se=80,9%, Sp= 70,0%, AUROC=0,82.

Полученная модель миелотоксичности была алгоритмизирована и встроена в мастер планирования ХТ МИС МО «Асклепиус», развернутой в ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ», в мае 2015 г. После этого был проведен статистический анализ количества миелотоксических осложнений у пациентов, получающих ХТ до и после внедрения.

В ретроспективной выборке (январь 2011 - апрель 2015) было 4793 пациента, из которых 1629 (34,0%) имели хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности. В проспективную выборку (май 2015 - май 2017) вошли 4049 пациентов, из которых 1104 (27,3%) имели хотя бы один эпизод тяжелой миелотоксичности. Снижение доли пациентов с миелотоксическими осложнениями за время лечения с 34,0% до 27,3% является статистически значимым (критерий $\chi^2=45,954$; число степеней свободы $df=1$; $p<0,001$).

Для подтверждения эффективности внедренной прогностической модели были дополнительно исследованы частоты тяжелой миелотоксичности после исключения из выборок всех курсов с хорошо переносимым режимом еженедельной монотерапией паклитакселом. Без учета курсов с монотерапией паклитакселом сохранилось снижение количества пациентов с хотя бы одним эпизодом тяжелой миелотоксичности, при таком варианте подсчета 5,9% с 33,9% до 28,0% после внедрения автоматизированной оценки риска. Снижение также является статистически значимым (критерий $\chi^2=33,745$; число степеней свободы $df=1$; $p<0,001$).

Выводы. В работе удалось подтвердить выдвинутое в первоначальном исследовании предположение о возможности построения обобщенной модели для прогнозирования миелотоксичности при лечении большинства солидных ЗНО, использующей курсовые дозы отдельных химиопрепаратов, вместо трудно выполнимого моделирования для каждой из существующего многообразия схем химиотерапии и нозологий злокачественных новообразований.

Список использованной литературы:

1. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. Т. 1 Под ред. Белоусова Ю.Б., Кукеса В.Г., Лепяхина В.К., Петрова В.И. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 964 с.
2. Пензин О.В, Швырев С.Л., Зарубина Т.В. Прогнозирование тяжелых миелотоксических осложнений химиотерапевтического лечения онкологических

заболеваний на основе клинических и лабораторных данных// Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23. № 3. - С. 67–75.

3. Пензин О.В, Швырев С.Л., Зарубина Т.В., Сагайдак В.В. Использование кодификатора LOINC при построении прогностической модели для оценки риска токсических осложнений в ходе химиотерапевтического лечения// Врач и информационные технологии. 2013. № 3. - С. 30-37.

4. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. - Москва: Практическая медицина, 2011. - 512.

5. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v4.0, 2010. URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf (дата обращения: 18.05.2018).