

Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран

В.В. Птушкин^{1,2,3}, Марио Мюллер^{4,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴Университет Мангейма, Мангейм, Германия;

⁵Аналитическая компания IQVIA, Франкфурт-на-Майне, Германия

Аннотация

Цель. Основной целью данного исследования стало моделирование эффективности терапии множественной миеломы (ММ) с применением машинного обучения, которое базировалось на анализе разных методов лечения ММ, ряда прогностических факторов и их результатов в повседневной рутинной клинической практике различных медицинских центров в европейских странах.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное неинтервенционное многоцентровое. Для его проведения использована структурированная база данных пациентов с ММ, предоставленная компанией Oncology Information service (O.I.s.). Регистрация происходила в медицинских учреждениях восьми стран: Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции и Великобритании.

Результаты. Всего в выборке из 6074 пациентов с ММ проанализированы 57% мужчин и 43% женщин. Медиана возраста составила 71 год. Медиана длительности наблюдения по линиям – 387 дней. Цитогенетика высокого риска представлена в 15% случаев. Конечной точкой эффективности служил лучший ответ на каждую линию терапии, что определялось оценкой показателей времени до смерти (ВДС) в качестве косвенного показателя обшей выживаемости и времени до следующей терапии (ВДСТ) в качестве косвенного показателя выживаемости без прогрессии. Медиана ВДС и ВДСТ для всей базы данных составила 730 и 399 дней соответственно. После многоступенчатого процесса отбора выбраны характеристики с наибольшей важностью для прогноза терапии: возраст в начале терапии, линия терапии, время после постановки диагноза, оценка по шкале ECOG (шкала оценки состояния больного по критериям Eastern Cooperative Oncology Group), цитогенетический риск, пригодность для ТСК, ВДСТ после предыдущей линии терапии, режим терапии.

Обсуждение. Для продолжения исследования необходимы анализ литературных данных и сопоставление с реальной практикой, а также анализ и сравнение с российскими данными лечения пациентов с ММ.

Заключение. Анализ представленных данных дает основание для моделирования инструмента по оценке эффективности терапии ММ (прогноз ВДС/ВДСТ) для конкретного пациента исходя из ряда прогностических факторов и результатов рутинной клинической практики различных медицинских центров в европейских странах.

Ключевые слова: множественная миелома, время до смерти, обшая выживаемость, время до следующей терапии, выживаемость без прогрессии, трансплантация стволовых клеток, оценка по ECOG, цитогенетический риск

Для цитирования: Птушкин В.В., Мюллер М. Анализ эффективности лечения множественной миеломы на базе клинического опыта европейских стран. Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 404–414. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200682

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of the effectiveness of multiple myeloma treatment based on the clinical experience of European countries

Vadim V. Ptushkin^{1,2,3}, Mario Mueller^{4,5}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴University of Mannheim, Mannheim, Germany;

⁵Analytical company IQVIA, Frankfurt am Main, Germany

Abstract

Aim. The main aim of this study was to model the effectiveness of multiple myeloma (MM) therapy using machine learning, which was based on the analysis of various methods of MM treatment, a number of prognostic factors and their results in the daily routine clinical practice of medical centers in European countries.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Птушкин Вадим Вадимович** – д.м.н., проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы, зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Тел. +7(903)199-51-69; e-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Марио Мюллер – магистр, специализация «Многомерный статистический анализ», Университет г. Манхайм, зам. дир. по работе и углубленному анализу данных, Аналитическая компания IQVIA. E-mail: mario.mueller@iqvia.com ORCID: 0000-0002-3528-5208

✉ **Vadim V. Ptushkin.** E-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Mario Mueller. E-mail: mario.mueller@iqvia.com ORCID: 0000-0002-3528-5208

Materials and methods. The present study was retrospective, non-interventional, multicenter. A structured database of MM patients provided by the Oncology Information service (O.I.s.) was used for the study. Registration took place in medical institutions in eight countries: Austria, Belgium, Switzerland, Germany, Spain, France, Greece and Great Britain.

Results. In total, 57% of men and 43% of women were analyzed in the base of 6074 patients with MM. The median age was 71 years. The median follow-up time along the lines was 387 days. High-risk cytogenetics are represented in 15% of cases. The efficacy endpoint was the best response to each line of therapy, as measured by time to death (TTD) as an indirect indicator of overall survival and time to next treatment (TTNT) as an indirect indicator of progression-free survival. The median TTD and TTNT were 730 and 399 days respectively. After a multi-step selection process, characteristics with the greatest importance for the therapy prognosis were selected: age at the beginning of therapy, line of therapy, time after MM verification, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), cytogenetic risk, transplant eligible or not, TTNT after the previous line of therapy, therapy regimen.

Discussion. To continue the study it is necessary to analyze literature data and compare with real practice. Also analysis and comparison with Russian data on the treatment of patients with MM is required.

Conclusion. The analysis of the presented data provides a basis for modeling a tool for assessing the effectiveness of MM therapy (prognosis of TTD and TTNT) for each patient, based on a number of prognostic factors and the results of routine clinical practice in various medical centers in European countries.

Keywords: multiple myeloma, time to death, overall survival, time to next therapy, progression-free survival, stem cell transplantation, ECOG score, cytogenetic risk

For citation: Ptushkin VV, Mueller M. Analysis of the effectiveness of multiple myeloma treatment based on the clinical experience of European countries. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh).* 2021; 93 (4): 404–414. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200682

Введение

Множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространенным гематологическим злокачественным новообразованием в большинстве стран мира. В Российской Федерации эта нозология также составляет существенную долю по заболеваемости. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [1]. Заболеваемость ММ имеет тенденцию к росту. В Москве количество случаев впервые диагностируемой ММ в год за период 2009–2018 гг. возросло на 75,8%, но увеличение уровня заболеваемости за описываемый период оказалось справедливым только для групп пациентов старше 50 лет, с максимальным приростом данного показателя в возрастном интервале 60–69 лет. Это может объясняться увеличением средней продолжительности жизни – она возросла на 3 года за этот период, а ММ значительно чаще встречается у пожилых людей [1, 2].

Улучшаются и результаты лечения ММ. За последние 10 лет в клиническую практику прочно вошли ингибиторы протеасом, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела. Продолжаются клинические исследования по широкой группе инновационных препаратов. В то же время, несмотря на рост представительства пожилых пациентов с ММ в обществе из-за старения населения и разработки более эффективных продлевающих жизнь методов лечения, большинство клинических исследований не включало пропорциональную долю пациентов старшего возраста, позволяющих проводить сравнения эффективности лечения в зависимости от возраста [3, 9]. Пожилой возраст часто связан со снижением функции органов, что может снизить переносимость лечения и повлиять на результаты терапии. Однако строгие критерии отбора в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не позволяют включать пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания, что ограничивает возможность экстраполяции результатов клинических исследований на всю популяцию пациентов РКИ [4, 5]. Почечная недостаточность является распространенным осложнением ММ и неблагоприятным прогностическим показателем с частотой от 20 до 50% при постановке диагноза, и кумулятивная заболеваемость

приближается к 60% при первом рецидиве [6]. Частота сердечно-сосудистых заболеваний выше у пациентов с ММ: 52% ранее леченных пациентов с ММ испытывали исходное сердечно-сосудистое заболевание по сравнению с 35% контрольных лиц соответствующего возраста ($p < 0,0001$) [7, 8].

Недостаточная представленность пожилых пациентов и лиц со значимой коморбидностью в РКИ привела к росту озабоченности в отношении обобщения результатов РКИ ММ для всех пациентов [5, 9]. Для разрешения данной проблемы проводятся исследования результатов лечения в реальной клинической практике – проспективные или ретроспективные [10]. Результаты этих исследований, в свою очередь, могут различаться в связи с разными подходами к терапии 1-й и последующих линий лечения, доступностью дорогостоящих препаратов и возможностью проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток (ТСК) и так далее в разных странах. В связи с этим подобные исследования необходимо проводить в более широких объемах. Этим целям посвящено и представляемое исследование.

Пациенты и дизайн

Настоящее исследование ретроспективное, неинтервенционное, многоцентровое.

Основная цель – моделирование эффективности терапии ММ, которое базировалось на анализе разных методов лечения ММ, ряда прогностических факторов и их результатов в повседневной рутинной клинической практике различных медицинских центров в европейских странах. Для проведения исследования использована структурированная гармонизированная база данных пациентов с ММ, предоставленная компанией Oncology Information service (O.I.s.). Взрослые пациенты, начинающие любую новую терапию для ММ с января 2007 по февраль 2019 г., включены в базу независимо от типа терапии или линии лечения при регистрации. Регистрация происходила в медицинских учреждениях восьми стран: Австрии, Бельгии, Швейцарии, Германии, Испании, Франции, Греции и Великобритании. В каждой стране набрано репрезентативное число пациентов для включения в исследование путем электронного опроса по стандартной анкете, с ежеквартальным занесением данных в систему. Всего проанализированы 6074 пациента

Таблица 1. Случаи терапии в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Всего
Австрия	74	158	84	34	18	7	3	378
Бельгия	221	294	126	50	22	11	5	729
Франция	638	1163	554	214	89	28	12	2698
Германия	1571	2292	1164	612	295	112	47	6093
Греция	106	155	67	34	13	9	5	389
Испания	449	825	350	146	50	24	12	1856
Швейцария	51	147	71	24	15	11	3	322
Великобритания	420	793	286	81	26	8	2	1616
Всего	3530	5827	2702	1195	528	210	89	14 081

с ММ (16 690 случаев применения разных схем терапии), которые получали следующие режимы: RD – 3046; VD – 1509; VMP – 1065; PomD – 749; KRD – 645; KD – 624; VCD – 616; Dara – 474; CTD – 336; DaraRD – 268; IRD – 209; BP – 179; MPT – 151; другие режимы – менее 100 пациентов каждый. Поскольку данное исследование неинтервенционное, участие пациентов не оказывало какого-либо влияния на курс лечения, и все вопросы, связанные с терапией, решались лечащим врачом. Соответствующие независимые этические комитеты и Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения РФ одобрили настоящее исследование. Все данные пациентов из базы обезличены.

Цели и оценки

Первичная цель исследования – ретроспективный анализ и оценка эффективности существующих в настоящее время режимов для каждой линии терапии у пациентов с ММ, с применением методов машинного обучения для верификации выводов и получения статистической значимости. Вторичные цели включали понимание популяции пациентов с ММ, включенной в настоящее исследование (оценка демографических данных пациентов, характеристик заболевания и характеристик предшествующего лечения), и степени, в которой результаты исследования могут быть применены к более широкому сообществу больных ММ. Дополнительные цели включали сравнение применения, эффективности и безопасности существующих в настоящее время режимов терапии ММ.

Конечной точкой эффективности служил лучший ответ на каждую линию терапии, что определялось оценкой показателей времени до смерти (ВДС) в качестве косвенного показателя общей выживаемости и времени до следующей терапии (ВДСТ) в качестве косвенного показателя выживаемости без прогрессии.

Сбор данных

Для исследования использовались данные международной базы O.I.s. Извлечены ретроспективные обезличенные данные 6074 пациентов с ММ, получавших лечение в научных центрах или клинических больницах восьми европейских стран с января 2007 по февраль 2019 г. Выбор центров проводился на основе эпидемиологических исследований и анализа, выборка пациентов определена с учетом распределения получавших лечение больных по лечебным учреждениям и географическим регионам.

Статистический анализ

В анализ включены пациенты с ММ, у которых диагноз установлен в возрасте 18 лет и старше, и режимы терапии, которые начаты в период с января 2007 по февраль 2019 г.

Терапия, начатая до 2007 г., исключена, поскольку бортезомибосодержащие схемы внедрены в 2007 г., и анализ должен отражать текущую картину лечения. Для определения релевантных предикторов ВДС и ВДСТ использовался метод многоступенчатого моделирования, подтвердивший важность одного и того же набора предикторов для обоих показателей исхода. Выбранными предикторами стали линия терапии, время после постановки диагноза, ВДСТ после предыдущей линии терапии, оценка по шкале ECOG (шкала оценки состояния больного по критериям Eastern Cooperative Oncology Group), цитогенетический риск, пригодность для аутологичной ТСК, возраст на момент начала терапии и режим терапии. Для учета различных характеристик пациентов и вариантов лечения построены отдельные модели для линий терапии (Л)1 и Л2–7 как для ВДС, так и для ВДСТ.

Для обработки данных в качестве методов машинного прогнозирования использовались: метод регрессии Кокса или модель пропорциональных рисков, метод «Случайный лес» для оценки выживаемости (Random survival forests), метод «Градиентный бустинг деревьев решений» (Gradient boosting trees) и метод «Глубокое обучение» для анализа выживаемости (Deep survival learning) [12, 13].

Эти методы особенно подходят для данного проекта, поскольку позволяют эффективно обрабатывать большое количество предикторов и показать итоговые статистически значимые показатели. Итоговые модели выбирались на основе средних значений индекса конкордантности (С-индекс), определенного путем кросс-валидации [11]. Поскольку С-индекс измеряет правильный порядок прогноза, а результатом анализа было упорядочение режимов терапии на основе их эффективности, этот показатель наиболее точный. Кроме того, измерялись значения АUC через 5 лет (ВДС) и 2 года (ВДСТ) для оценки точности модели в определенные моменты времени.

Результаты

Пациенты. Из 16 690 случаев применения разных схем терапии (n=6074) отобраны пациенты по следующим критериям:

- в возрасте 18 лет и старше на момент впервые установленного диагноза ММ;

Таблица 2. Случаи терапии в зависимости от страны и года начала терапии

Страна	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	Всего
Австрия	2	–	5	5	11	7	17	26	41	104	90	70	378
Бельгия		2	3	3	5	8	25	51	65	181	196	190	729
Франция	5	25	31	70	79	107	167	218	312	545	542	597	2698
Германия	7	9	21	35	53	92	195	335	839	1403	1726	1378	6093
Греция	3	2	3	7	8	19	15	36	69	87	80	60	389
Испания	3	11	16	11	43	69	113	167	206	403	476	338	1856
Швейцария		2	6	4	3	7	10	26	39	81	100	44	322
Великобритания	2	9	4	23	31	39	82	131	217	408	312	358	1616
Всего	22	60	89	158	233	348	624	990	1788	3212	3522	3035	14 081

Таблица 3. Медиана возраста в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Медиана по странам
Австрия	73	69	69	66	67	71	74	69
Бельгия	76	73	75	69	69	74	71	73
Франция	74	73	70	70	69	74	71	71
Германия	71	70	72	72	73	70	71	71
Греция	74	73	67	70	71	61	63	70
Испания	72	69	71	69	70	67	70	70
Швейцария	75	69	67	64	70	68	75	69
Великобритания	75	73	71	70	61	59	62	70
Медиана по линиям	74	71	71	69	70	68	69	71

- начало терапии с 2007 г. и позже, для объективной оценки бортезомибсодержащих схем;
- анализ терапии Л1 с включением только некандидатов для аутологичной ТСК, поскольку имелась вероятность асимметрии сравнительных данных в связи с недостаточно репрезентативной выборкой пациентов;
- для анализа ВДСТ исключены случаи терапии с ВДСТ<60 дней или более 2550 дней (~10% наблюдений в базе данных);
- применены дополнительные процедуры очистки данных для исключения пациентов с недостаточно задокументированным лечением, упорядочиванием случаев терапии по дате начала и исключения случаев, для которых указана дата окончания или смерти раньше даты начала терапии.

После применения указанных критериев включения размер выборки составил 14 081 случай из восьми стран Европейского союза для анализа ВДС и 13 623 – для анализа ВДСТ. Меньший размер выборки для ВДСТ связан с удалением событий терапии с ВДСТ<60 дней или более 2550 дней. Наибольшее число пациентов и случаев терапии зарегистрировано для Германии – 2335 (39%) и 6887 (41%) соответственно (**табл. 1**); 13 845 (83%) случаев терапии начаты в 2014–2018 гг. (**табл. 2**). Большинство случаев терапии (11 860; 71%) относились к Л1 и Л2, тогда как распределение

методов лечения по линиям терапии было одинаковым для всех стран (**см. табл. 1**).

Всего в выборке проанализированы 57% мужчин и 43% женщин. Медиана возраста составила 71 год, распределение данных представлено в **табл. 3**.

Терапия

Наиболее часто используемым режимом в каждой из восьми стран (за исключением Бельгии и Великобритании, где он является 2-м по частоте) был RD с четкой тенденцией к применению в качестве Л1 или 2. В Бельгии наиболее частым режимом терапии был VD ($n=195$), в Великобритании – STD ($n=336$).

Другие режимы терапии, такие как VMP, KD, KRD, RomD, входили в десятку наиболее распространенных во всех странах, тогда как некоторые режимы, такие как Dara и DaraRD, более часто применялись в Бельгии, Германии, Франции, Испании и Швейцарии. Подробный обзор режимов представлен в **табл. 4**.

Цитогенетика высокого риска представлена в среднем в 15% случаев. Наиболее высокие показатели наблюдались в Австрии – 27%, Швейцарии – 23% и Франции – 19%. Наиболее низкие показатели в Германии и Греции – 2 и 8% случаев соответственно (**табл. 5**).

Таблица 4. Режимы терапии в зависимости от линии терапии

Режим терапии	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7	Всего
RD	336	2127	467	89	20	6	1	3046
VD	793	510	129	43	27	5	2	1509
VMP	942	97	17	6	2	0	1	1065
PomD	0	24	452	185	64	12	12	749
KRD	0	487	91	32	25	6	4	645
KD	1	338	189	54	22	15	5	624
VCD	330	198	63	15	10	0	0	616
Dara	0	26	159	184	77	22	6	474
CTD	130	202	4	0	0	0	0	336
DaraRD	0	149	78	30	8	2	1	268
IRD	1	108	85	10	3	1	1	209
BP	83	47	27	10	5	3	4	179
MPT	149	2	0	0	0	0	0	151
VRD	8	53	9	1	0	1	1	73
DaraD	0	1	27	34	3	1	0	66
MP	37	14	6	3	0	0	0	60
VTD	34	15	3	0	0	0	0	52
PomCD	0	4	22	15	2	1	3	47
TD	24	15	2	2	1	0	0	44
DaraVD	0	13	2	0	0	0	0	15
KRD-mtRD	0	10	4	0	0	0	0	14
PomKD	0	3	3	1	1	0	0	8
PomVD	0	1	1	3	0	1	2	8
RD-mtRD	0	8	0	0	0	0	0	8
VCD-ауто-ТГСК	0	7	0	0	0	0	0	7
B	0	0	1	0	2	3	0	6
Прочие	658	1364	856	475	255	131	45	3784
Всего	3526	5823	2697	1192	527	210	88	14 081

Примечание: ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 5. Цитогенетика с распределением по странам (%)

Цитогенетика	Австрия	Бельгия	Франция	Германия	Греция	Испания	Швейцария	Великобритания	Медиана
Высокий риск	27	14	19	2	8	15	23	14	15
Стандартный	52	37	47	41	30	57	33	30	36
нд	21	49	34	57	62	28	44	56	49

Примечание: нд – нет данных.

Медиана длительности наблюдения по линиям составила 387 дней (табл. 6).

Показатели эффективности

Медиана ВДС и ВДСТ (95% ДИ) для всей базы данных составила 730 (704–755) и 399 (391–410) дней соответственно. Абсолютные значения ВДС и ВДСТ значительно различаются между странами. Медиана ВДС была наиболее высокой во Франции (1756 дней для Л1), наиболее низкой

в Швейцарии (762 дня) и в диапазоне между этими двумя значениями для других стран. Для линий 2–7 наблюдались сходные различия значений. Для ВДСТ медиана также была наиболее высокой во Франции (973 дня для Л1) и наиболее низкой в Германии (315 дней). Для Л2–7 Франция также входила в число стран с более высокими значениями, а Германия – в число стран с низкими значениями. Подробный обзор различий между странами представлен в табл. 7, 8.

Кроме того, можно отметить значительные различия ВДС и ВДСТ в зависимости от даты начала терапии. Для

Таблица 6. Медиана длительности наблюдения в днях в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Медиана по странам
Австрия	285	392	298	302	403	137	325
Бельгия	505	559	351	273	192	230	373
Франция	870	573	383	301	293	131	442
Германия	264	316	253	221	164	304	251
Греция	489	491	327	267	337	205	366
Испания	607	392	281	316	320	438	375
Швейцария	431	445	356	339	128	305	349
Великобритания	596	453	528	384	256	89	457
Медиана по линиям	541	451	349	290	239	249	387

Таблица 7. Медиана ВДС, дни (+95% ДИ), в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6	Л7
Австрия	795 (672–877)	729 (584– 1808)	1020 (339–1449)	749 (562– 1048)	371 (332–721)	246 (174–653)	116 (110–486)
Бельгия	1053 (905–1918)	376 (294–948)	615 (320– 1047)	591 (150–802)	174 (155–431)	126 (89–529)	122 (122–122)
Франция	1756 (1619– 2063)	910 (741–984)	499 (395–583)	394 (282–537)	145 (121–341)	175 (97–436)	102 (5–229)
Германия	937 (885–996)	606 (573–641)	334 (305–361)	184 (164–205)	104 (84–122)	69 (43–75)	78 (43–153)
Греция	1243 (791–1693)	503 (319–599)	439 (171– 1058)	536 (72–956)	845 (525–898)	400 (107–504)	248 (98–460)
Испания	1240 (1067– 1381)	578 (485–755)	341 (286–391)	217 (138–331)	249 (121–375)	245 (46–467)	136 (69–158)
Швейцария	761 (517– 1158)	550 (318–694)	366 (233–766)	292 (147–755)	239 (90–305)	62 (52–182)	36 (36–36)
Великобритания	1178 (992–1367)	609 (488–683)	489 (338–607)	237 (143–394)	123 (81–318)	228 (71–349)	139 (120–158)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. Медиана ВДСТ, дни (+95% ДИ), в зависимости от страны и линии терапии

Страна	Л1	Л2	Л3	Л4	Л5	Л6
Австрия	371 (239–426)	460 (369–546)	392 (346–502)	292 (153–491)	394 (186–586)	155 (112–167)
Бельгия	433 (375–517)	449 (401–568)	366 (280–436)	349 (168–408)	181 (96–267)	407 (27–533)
Франция	982 (899–1035)	587 (531–639)	392 (359–469)	273 (224–341)	198 (115–273)	187 (100–308)
Германия	314 (302–326)	346 (331–359)	238 (230–246)	186 (178–201)	133 (118–162)	134 (91–228)
Греция	467 (387–618)	420 (347–480)	294 (186–604)	301 (122–420)	265 (255–599)	152 (55–315)
Испания	639 (593–710)	446 (403–497)	346 (294–412)	178 (148–266)	184 (116–280)	419 (197–772)
Швейцария	455 (394–587)	473 (392–536)	379 (246–614)	190 (92–499)	84 (70–348)	213 (31–488)
Велико- британия	665 (622–700)	517 (467–567)	503 (440–562)	226 (193–366)	264 (203–395)	89 (66–112)

случаев терапии, начатой в 2007 г., медиана ВДС составила 3559 (3507–3727) дней и ВДСТ – 1110 (915–1548) дней, тогда как для событий терапии, начатой в 2018 г., медиана ВДС составила 94 (80–111) дня и ВДСТ – 184 (174–190) дня. Это можно объяснить тем фактом, что период на-

блюдения для анализа заканчивается в феврале 2019 г., поэтому для недавно начатой терапии зарегистрированы только короткие нецензурированные события. Подробный обзор различий в зависимости от даты начала терапии представлен в **табл. 9**.

Таблица 9. Медиана ВДС/ВДСТ, дни (+95% ДИ), в зависимости от года начала терапии

Начало терапии, год	ВДС	ВДСТ
2007	3559 (3507–3727)	1110 (915–1548)
2008	3392 (3138–3647)	1430 (1017–1624)
2009	3010 (2895–3116)	1369 (1194–1674)
2010	2706 (2557–2814)	1457 (1249–1584)
2011	2136 (2075–2255)	1225 (1094–1369)
2012	1820 (1733–1968)	1006 (954–1092)
2013	1419 (1384–1482)	807 (760–852)
2014	1023 (987–1057)	581 (555–603)
2015	719 (685–738)	447 (427–464)
2016	388 (368–413)	335 (322–351)
2017	188 (172–207)	273 (259–278)
2018	94 (80–111)	184 (174–190)



Рис. 1. Процесс отбора характеристик.

Оценка показателей эффективности

Дату начала терапии рассчитывали как первую дату, когда пациент получил начальную дозу любого из препаратов, используемых в терапии ММ.

- ВДС рассчитывали как дату смерти минус дата начала терапии. Для событий без указанной даты смерти использовалась дата выбывания или окончания сбора данных (28.02.2019).
- ВДСТ рассчитывали как дату начала следующей терапии минус дата начала изучаемой терапии. Для событий, в

которых не указана последующая терапия, но указана дата смерти, ВДСТ рассчитывали как дату смерти минус дата начала терапии. Для событий без какой-либо последующей терапии и даты смерти использовалась дата выбывания или окончания сбора данных (28.02.2019).

Между странами наблюдались выраженные различия ВДСТ и ВДС, которые не могли быть объяснены специфическими для страны факторами, такими как различия характеристик пациентов или принимаемых терапевтических решений. Чтобы преодолеть эту проблему и сохранить возможность использования данных из всех стран, выполнена

Таблица 10. Характеристики, отражающие состояние здоровья пациентов и факторы риска

Сопутствующие заболевания	Симптомы	Терапевтические показатели
Ишемическая болезнь сердца	Боль в позвоночнике	Индукционная терапия
Сердечная недостаточность	Боль в костях (за пределами позвоночника)	Химиотерапия с мобилизацией стволовых клеток
Сердечные аритмии	Переломы	Высокодозная химиотерапия/ кондиционирование
Периферическая нейропатия	Потеря трудоспособности	Трансплантация аллогенных стволовых клеток
Артериальная гипертензия	Утомляемость	Трансплантация аутологичных стволовых клеток
Артериальная гипотензия	Слабость	Консолидационная терапия после ТСК
Почечная недостаточность	Бактериальная инфекция	Поддерживающая терапия
Печеночная недостаточность	Ухудшение функции почек	Хирургическое вмешательство
Сахарный диабет	Прочие	Другие терапевтические показатели
Депрессия или другие психические нарушения		
Системная инфекция		
Другое злокачественное заболевание		
Другое сопутствующее заболевание		

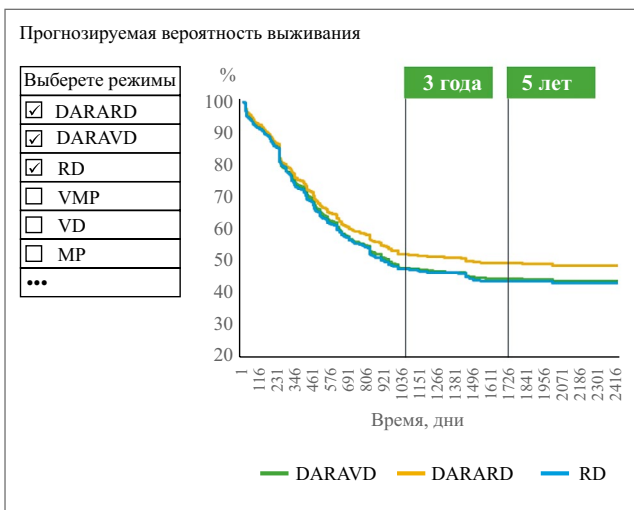


Рис. 2. Графики прогнозируемой вероятности выживания.

нормализация результатов, которая проводилась по линии и году начала терапии с приведением ВДСТ и ВДС для отдельных стран к медиане, рассчитанной для всех стран до нормализации.

Для прогнозирования ВДС и ВДСТ использовалась документированная информация для терапии и впервые установленного диагноза. Информация, собранная для каждого события терапии и впервые установленного диагноза, охватывала состояние здоровья пациентов в начале терапии и информацию о терапии, такую как используемые препараты и дозы. Более 300 прогностических характеристик были либо непосредственно извлечены из базы данных, либо рассчитаны на основе комбинированных данных.

В качестве предикторов использовались следующие характеристики, отражающие состояние здоровья пациентов и факторы риска:

- возраст на момент индексного события и начала терапии;

- пол;
- площадь поверхности тела, масса и рост на момент начала терапии;
- оценка по ECOG;
- пригодность для ТСК;
- ТСК и ее тип при изучаемой линии терапии, ТСК в предыдущих линиях терапии;
- цитогенетический риск;
- стадия по классификации ISS;
- индекс Карновского;
- стадия по Дьюри–Салмону;
- критерии CRAB;
- сопутствующие заболевания;
- симптомы;
- терапевтические показатели;
- время после постановки диагноза;
- время с момента начала предыдущей терапии.

Список всех характеристик факторов риска приведен в табл. 10. В то время как другие факторы риска непосредственно извлекались из базы данных, цитогенетический риск рассчитывался на основании нескольких показателей хромосомных аномалий. Высокий цитогенетический риск определен как наличие одной из следующих хромосомных аномалий: транслокация $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, гиподиплоидия или делеция 17-й хромосомы. При отсутствии всех этих факторов пациенты классифицировались как имеющие стандартный риск или с неизвестным риском (если информация о хромосомных аномалиях отсутствовала).

Из анализа исключены режимы терапии, число наблюдений в которых менее 30 случаев:

- для J1 – DaraRD, DaraVMP, MPR, VRD;
 - для J2–7 – DaraPomD, DaraVMP, EloPomD, EloVD, IPomD, K, MPR, MPT, PomVCD, PomVD, VAD.
- Отобранные для анализа режимы:
- для J1 – BP, CTD, MP, MPT, RD, VCD, VD, VMP;
 - для J2–7 – BP, CTD, Dara, DaraRD, DaraVD, EloRD, IRD, KD, KRD, MP, PomCD, PomD, RD, VCD, VD, VDF, VMP, VRD.

Таблица 11. Распределение отдельных характеристик

Характеристики пациентов		Частота, n (%)
Возраст на момент начала терапии, лет	<65	2796 (19,9)
	65–75	6996 (49,7)
	>75	4289 (30,5)
	1-я	3530 (25,1)
	2-я	5827 (41,4)
Линия терапии	3-я	2702 (19,2)
	4-я	1195 (8,5)
	5-я	528 (3,7)
	6-я	210 (1,5)
	7-я	89 (0,6)
	<1	4991 (35,4)
	1–2	2324 (16,5)
Время после постановки диагноза, годы	2–3	2090 (14,8)
	3–4	1391 (9,9)
	4–5	933 (6,6)
	>5	2352 (16,7)
	<1	4297 (30,5)
ВДСТ для предыдущей линии терапии, годы	1–2	3022 (21,5)
	2–3	5031 (35,7)
	3–4	765 (5,4)
	4–5	405 (2,9)
	>5	561 (4)
Оценка по ECOG, баллы	0	1540 (10,9)
	1	7409 (52,6)
	2	4034 (28,6)
	3	500 (3,6)
	4	37 (0,3)
Пригодность для ТСК	нд	561 (4)
	Да	1343 (9,5)
	Нет	12 532 (89)
Цитогенетический риск	нд	206 (1,5)
	Высокий	1320 (9,4)
	Стандартный	3722 (26,4)
	нд	9039 (64,2)

Таблица 12. Медиана ВДС и ВДСТ, дни (+95% ДИ), для отдельных характеристик (исключая режим)

Характеристики	ВДС	ВДСТ
Возраст на момент начала терапии	<65	427 (405–453)
	65–75	384 (370–396)
	>75	411 (395–427)
	1-я	491 (470–512)
	2-я	436 (421–453)
Линия терапии	3-я	294 (276–310)
	4-я	219 (197–236)
	5-я	193 (174–219)
	6-я	228 (168–315)
	7-я	нд (нд – нд)
	<1	450 (431–463)
	1–2	321 (308–339)
Время после постановки диагноза, годы	2–3	327 (305–351)
	3–4	458 (406–498)
	4–5	393 (365–421)
	>5	413 (385–446)
	<1	264 (252–273)
ВДСТ для предыдущей линии терапии, годы	1–2	340 (323–362)
	2–3	480 (462–496)
	3–4	526 (478–574)
	4–5	577 (510–659)
	>5	643 (594–714)
Оценка по ECOG, баллы	0	531 (500–566)
	1	418 (401–431)
	2	329 (317–346)
	3	339 (266–438)
	4	160 (126–227)
Пригодность для ТСК	нд	426 (354–482)
	Да	474 (440–515)
	Нет	392 (379–401)
Высокий	нд	474 (440–515)
	Высокий	489 (457–522)
	Стандартный	593 (562–616)
Цитогенетический риск	нд	343 (335–354)
	нд	475 (445–494)

В дополнение к факторам риска использовалась информация о терапии, чтобы включить в прогностическую модель эффективность режима терапии. Дозы используемых препаратов (Список 2.4) и препараты, использованные в предыдущих линиях терапии, также применялись в качестве предикторов. Кроме того, в качестве предикторов были включены вспомогательные методы лечения (Список 2.5).

Список 2.4. Доза

Для каждого препарата рассчитывался режим дозирования, который обозначался как стандартная доза.

- Терапия стандартными дозами: использование всех препаратов режима терапии в стандартных дозах.

- Высокая доза: использование как минимум одного препарата в более высокой дозе, чем стандартная. Ни один из препаратов не используется в дозе ниже стандартной.
- Низкая доза: использование как минимум одного препарата в более низкой дозе, чем стандартная. Ни один из препаратов не используется в дозе выше стандартной.
- Нестандартная доза: сочетание использования низких и высоких доз препаратов, входящих в режим терапии.

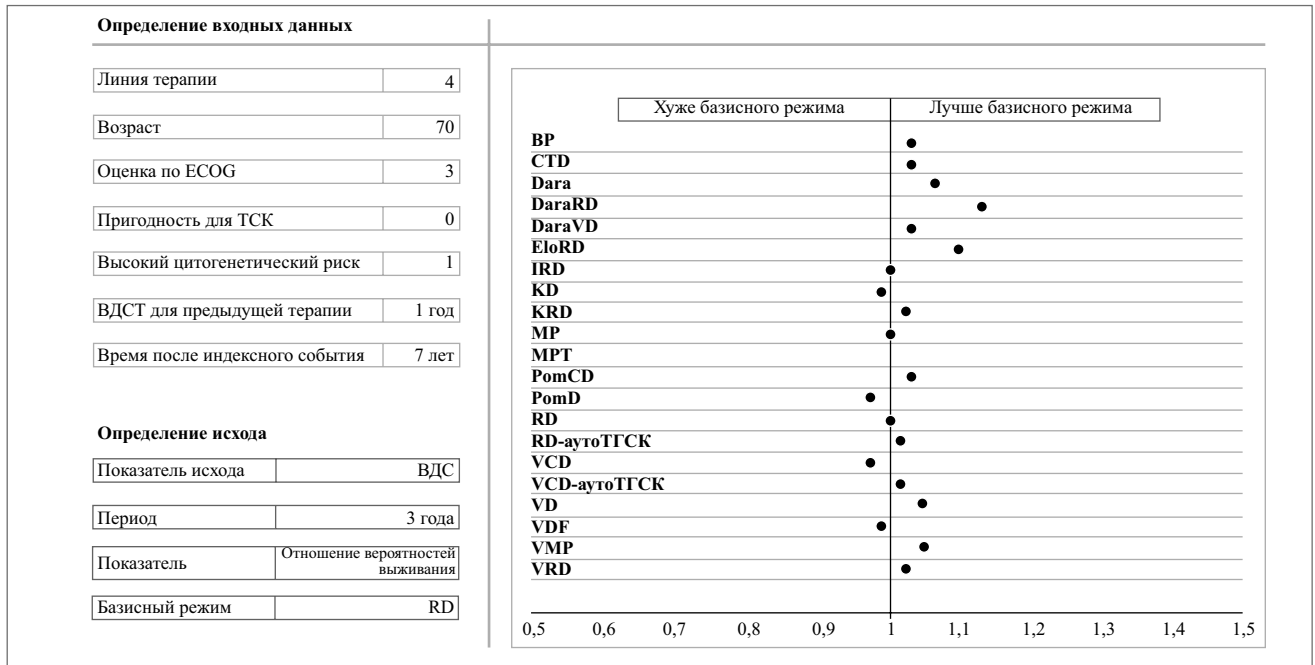


Рис. 3. Возможная интерпретация результатов для доказательств из клинической практики.

Список 2.5. Поддерживающая терапия

- Бисфосфонаты
- Лечение боли
- Тромбоцитарная масса
- Эритроцитарная масса
- Стимулятор эритропоэза
- Г-КСФ
- Иммуноглобулин
- Антибиотики/антимикотики
- Лечение гиперкальциемии, вызванной злокачественным заболеванием
- Профилактика тромбозов
- Прочие

Моделирование эффективности режимов терапии

С помощью методов машинного обучения проанализировано более 300 характеристик для тестирования прогностической ценности в моделях для каждой группы пациентов. Для исключения характеристик, не несущих информации и не обладающих прогностической ценностью, применен процесс отбора, при котором из обучающих данных удалялись характеристики, обладающие нулевой дисперсией либо сильной корреляцией, и в итоговой модели для каждой группы пациентов сохранялись только те характеристики, которые показали наивысшую прогностическую ценность и правильное направление прогнозирования во всех моделях для групп пациентов. Это крайне важно, поскольку целью анализа стало получение исходных данных для создания модели, позволяющей прогнозировать результаты терапии с целью применения в рутинной клинической практике. Для отбора наиболее важных характеристик выполнено несколько этапов (рис. 1).

После многоступенчатого процесса отбора выбраны следующие характеристики, которые продемонстрировали наибольшую важность для изучаемых наборов данных пациентов:

- возраст в начале терапии;

- линия терапии;
- время после постановки диагноза;
- оценка по ECOG;
- цитогенетический риск;
- пригодность для ТСК;
- ВДСТ после предыдущей линии терапии;
- режим терапии.

Анализ распределения и различий показателей исхода для выбранных характеристик представлен в табл. 11, 12.

Важность характеристик определялась на основе итоговых моделей. Помимо выбора режима терапии для Л1 время после постановки диагноза и возраст на момент начала терапии стали наиболее важными предикторами для ВДС и ВДСТ. Для Л2–7 время с момента начала предыдущей терапии и оценка по ECOG были наиболее важными предикторами для ВДС и ВДСТ.

Модель может быть разработана таким образом, чтобы врачи вводили признанные важными характеристики, и на основе полученной информации создавался прогноз ВДС/ВДСТ для каждого используемого режима в виде функции выживаемости и отношения режима к базисному режиму, который можно выбрать (рис. 2, 3).

Заключение

Анализ представленных данных дает основание для моделирования инструмента по оценке эффективности терапии ММ (прогноз ВДС/ВДСТ) для конкретного пациента исходя из ряда прогностических факторов и результатов рутинной клинической практики различных медицинских центров в европейских странах. Для продолжения исследования необходимы анализ литературных данных и сопоставление с реальной практикой, а также анализ и сравнение с российскими данными лечения пациентов с ММ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

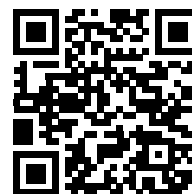
ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ВДС – время до смерти
 ВДСТ – время до следующей терапии
 ДИ – доверительный интервал
 Л – линия терапии
 ММ – множественная миелома

нд – нет данных
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 С-индекс – индекс конкордантности
 ТСК – трансплантация стволовых клеток
 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – шкала оценки состояния больного

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Moscow, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. AD Kaprin, VV Starinsky, GV Petrova. M.: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia, 2018 (In Russ.)].
2. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova OY, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2019;91(7):83-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000305
3. Larocca A, Palumbo A. Optimizing treatment for elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a personalized approach. *J Clin Oncol*. 2016;34:3600-4. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6113
4. Palumbo A, Mina R. Management of older adults with multiple. *Blood Rev*. 2013; 27:133-42. doi: 10.1016/j.blre.2013.04.001
5. Singh H, Beaver JA, Kim G, Pazdur R. Enrollment of older adults on oncology trials: an FDA perspective. *J Geriatr Oncol*. 2017;8:149-50.
6. Hari P, Romanus D, Luptakova K, et al. The impact of age and comorbidities on practice patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the era of novel therapies. *J Geriatr Oncol*. 2018;2:138-44. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.007
7. Chari A, Mezzi K, Zhu S, et al. Incidence and risk of hypertension in patients newly treated for multiple myeloma: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16:912. doi: 10.1186/s12885-016-2955-0
8. Kistler KD, Kalman J, Sahni G, et al. Incidence and risk of cardiac events in patients with previously treated multiple myeloma versus matched patients without multiple myeloma: an observational, retrospective, cohort study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17:89-96. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.009
9. Talarico L, Chen G, Pazdar R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22:4626-31. doi: 10.1200/JCO.2004.02.175
10. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of real-world data on overall survival in MM patients with 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21:1-7.
11. Chen Y, Jia Z, Mercola D, Xie X. A Gradient Boosting Algorithm for Survival Analysis via Direct Optimization of Concordance Index. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:873595. doi: 10.1155/2013/873595
12. Kvamme H, Borgan Ø, Scheel I. Time-to-event prediction with neural networks and Cox regression. *JMLR*. 2019;20(129):1-30.
13. Katzman J, Shaham U, Cloninger A, et al. DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):18-24. doi: 10.1186/s12874-018-0482-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.10.2020



OMNIDOCTOR.RU