

Zastosowanie uczenia maszynowego do przewidywania skuteczności i toksyczności wenetoklaksu w przewlekłej białaczce limfocytowej.

Cel projektu

Badanie ma na celu opracowanie modelu prognostycznego i predykcyjnego wykorzystywanego do 1) identyfikacji pacjentów zagrożonych niepowodzeniem terapii wenetoklaksem oraz 2) identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju zdarzeń niepożądanych specyficznych dla leczenia. Głównym celem jest identyfikacja pacjentów z dużym prawdopodobieństwem nieosiągnięcia CR lub CR z niewykrywalnym MRD po ukończeniu 12 kursów terapii opartej na wenetoklaksie (VR lub VenG). Drugorzędowe punkty końcowe obejmują przewidywanie określonej toksyczności, przede wszystkim neutropenii i zakażeń neutropenicznych. Model powinien opierać się na dostępnym w rutynowej praktyce i łatwym do zdefiniowania zbiorze danych zebranych przed rozpoczęciem terapii oraz w okresie jej trwania. Dodatkowo, biorąc pod uwagę dostępne dane z badania klinicznego VERITA PALG-CLL5, model zostanie wzbogacony o pełny zestaw badanych biomarkerów, w tym szeroki panel mutacji genów ocenianych przez NGS w celu sprawdzenia, czy może to zwiększyć skuteczność predykcji. Docelowo stworzone narzędzie będzie publicznie dostępne online jako serwis www (implementacja w R Shiny i/lub Java Script).

Opis badań

Planowana jest analiza charakterystyki kliniczno-patologicznej pacjentów na początku leczenia oraz w okresie zwiększania dawki wenetoklaksu u pacjentów leczonych kombinacją wenetoklaksu z przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab lub obinutuzumab) stosowanych w leczeniu nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL). Dane, które będą analizowane, zostały wcześniej zebrane w ramach dwóch badań klinicznych przeprowadzonych przez Polish Adult leukemia Group (PALG), jednego prospektywnego niekomercyjnego kontrolowanego badania klinicznego i jednej analizy retrospektywnej. PALG, jako właściciel danych, wyraził zgodę na wykorzystanie wspomnianych danych w tym projekcie. Do opracowania algorytmów/modeli uczenia maszynowego wykorzystamy dane zebrane od 103 wcześniej nieleczonych pacjentów z rozpoznaniem PBL/chłoniaka z małych limfocytów (SLL), którzy mieli wskazania do rozpoczęcia terapii zgodnie z opublikowanymi w 2018 roku kryteriami IWCLL NCI-WG i zostali zakwalifikowani do badania VERITA PALG-CLL5, do którego zakończyła się rekrutacja. Do weryfikacji algorytmu u pacjentów rzeczywistych (poza badaniami klinicznymi) wykorzystamy dane uzyskane w ramach badania retrospektywnego PALG „Analiza skuteczności i toksyczności leczenia według schematu wenetoklaksu i obinutuzumabu (VenG) w pierwszej linii leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej w praktyce klinicznej w Polsce”. Dwa modele mają być rozwijane. Pierwszy będzie opierać się wyłącznie na danych klinicznych pacjentów i rutynowym profilu ryzyka cytogenetycznego; drugi będzie uwzględniał status mutacji wybranych genów uzyskany poprzez sekwencjonowanie następczej generacji. Oba początkowe modele zostaną zweryfikowane na rzeczywistych pacjentach z PBL leczonych wenetoklaksem poza badaniami klinicznymi.

Dlaczego ten projekt jest ważny?

Postępowanie z pacjentami z PBL stale się poprawia dzięki nowym terapiom i licznym zmiennym biologicznym i genetycznym. Chociaż nadal wymagana jest znaczna praca nad ich walidacją, zanim będą mogły być stosowane w rutynowych warunkach klinicznych, mogą poprawić dokładność obecnych modeli prognostycznych. Przebieg PBL jest różny, z szerokim spektrum od powolnego przebiegu do szybkiego postępu choroby. Kilkadziesiąt lat temu opracowano systemy stopniowania obejmujące proste parametry kliniczne, takie jak pełna morfologia krwi i wyniki badania fizykalnego. Systemy te są powszechnie akceptowane jako sprawdzone narzędzia prognostyczne, ale zidentyfikowano ograniczenia ich przydatności w przypadku indywidualnych pacjentów. Istnieje potrzeba opracowania łatwych w użyciu, praktycznych modeli prognostycznych, które przewidywałyby skuteczność i powikłania nowych standardowych terapii ukierunkowanych na PBL, takich jak wenetoklaks, z większą dokładnością niż istniejące parametry prognostyczne i wyniki opracowane dla chemioimmunoterapii. Warto zauważyć, że wykorzystanie algorytmów uczenia maszynowego w przewidywaniu odpowiedzi na leczenie w PBL pojawiło się w pracach naukowych dopiero w ostatnich latach. Standardem stała się analiza typowych parametrów diagnostycznych PBL, a stworzone modele oparto na korelacjach. Dlatego nasze podejście do opracowania takiego algorytmu dla schematów wenetoklaksu i anti-CD20 w leczeniu pierwszego rzutu PBL wydaje się racjonalne i wykonalne.

Oczekiwane wyniki

Stawiamy hipotezę, że wykorzystanie metod uczenia maszynowego do analizy danych molekularnych, laboratoryjnych i klinicznych dostępnych przed rozpoczęciem terapii oraz wyników badań laboratoryjnych uzyskanych we wczesnej fazie leczenia wenetoklaksem (okres miareczkowania dawki) pozwoli nam na stworzenie narzędzia do przewidywania skuteczności i toksyczności terapii opartej na wenetoklaksie.