

на улучшение результатов у пациентов с р/р ТКЛ. Мы представляем опыт Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в лечении пациентов с Т-клеточными лимфомами.

## Пациенты и методы

В исследование включены 42 пациента с ТКЛ, кандидата на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), проходивших лечение в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете с 2005 по 2019 годы. Среди них – 10 пациентов с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK +), 3 с анапластической крупноклеточной лимфомой (ALK-), 4 случая ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (n=4),  $\gamma\delta$  Т-клеточная лимфома (n=1), периферическая Т-клеточная лимфома (n=17), неспецифированная (ПТКЛН), n=1 с грибовидным микозом, 1 случай первичной кожной CD4 + Т-клеточной лимфомы и 1 пациент с подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой. Медиана возраста составила 43 года (от 1 до 72 лет). Медиана времени от момента постановки диагноза до первого рецидива или прогрессирования после первой линии терапии составила 1,3 месяца (0-61,6). Среди всех пациентов n=23 (55%) имели первичное химиорезистентное течение, в то время как у n=18 (43%) был рецидив после первой линии терапии. Лечение подбиралось в соответствии с биологическими особенностями опухоли у каждого пациента. У 8 пациентов с CD30 + ПТКЛН был использован брентуксимаб ведотин. Один пациент с ALK + анапластической лимфомой получил ингибитор ALK – кризотиниб. У 3 пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 проводилось лечение ниволумабом. 23 пациентам была выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной ТГСК выполнена 16 пациентам,

12 пациентам проведена аллогенная ТГСК (среди них 5 пациентов с рецидивами после ауто-ТГСК).

## Результаты

На момент анализа 32 пациента живы. Медиана наблюдения за живыми пациентами составила 38 месяцев (7-124 мес). Медиана общей выживаемости не была достигнута, а 3-летняя выживаемость составила 68%. На момент последнего наблюдения у 11 пациентов зафиксирован полный ответ (ПО), у 3 пациентов частичный ответ и прогрессирование основного заболевания у 21 пациента. Среди факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, было более низкое состояние показателей ECOG на момент постановки диагноза (p=0,05). Пациенты, которым выполнена ТГСК, имеют значительно лучший статус болезни на момент последнего наблюдения: 15/18 (83%) были в ПО, против 3/14 (21%) у пациентов, которые не подвергались ТГСК. Выживаемость без прогрессирования у пациентов с Т-клеточной лимфомой после ТГСК составила 43%.

## Выводы

Результаты анализа показывают, что введение новых агентов и консолидация с помощью высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК или алло-ТГСК в отдельных случаях могут улучшить результаты у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной Т-клеточной лимфомой. Схемы, основанные на применении брентуксимаба ведотина, могут быть успешно использованы в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК.

## Ключевые слова

Т-клеточная лимфома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, брентуксимаб ведотин.

## Artificial neural network in total survival predicting of multiple myeloma patients

Maria V. Markovtseva<sup>1</sup>, Vadim V. Shishkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>2</sup> Ulyanovsk State Technical University, Ulyanovsk, Russia

Contact: Maria V. Markovtseva

E-mail: mmark7@yandex.ru

## Introduction

At the present stage, the prediction of total survival (TS) in multiple myeloma (MM) is usually carried out by the ISS staging system (2005). In real clinical practice, the parameters can significantly differ from the expected, while some patients overcome it, and some do not reach it. The more accurate prediction of the patients TS will optimize the therapeutic tactics choice and take into account the patient's individual characteristics. The latter reflects the personalized medicine principles, which are the basis of modern trends in therapeutic science. The aim of this work was a study of artificial neural network (ANN), in order to predict TS in patients with MM, because the ANN has the properties of a universal classifier, clusterization and can be used for regression analysis.

## Methods

There were examined 135 patients MM I-III stage with known TS data. At the time of diagnosis, gender, age, Charlson comorbidity index were taken into account, and biochemical parameters such as total protein, albumin,  $\beta_2$ -microglobulin, creatinine, glomerular filtration rate by MDRD, urea, uric acid, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, indirect bilirubin, glucose were studied. It was necessary to develop the ANN for TS predicting on available clinical data. The ANN based on simple perceptrons was chosen for the study, implemented in the language of artificial intelligence Python. As input, the two Excel spreadsheets were used, storing the initial data on the clinical performance of patients and data on the clinical performance of patients with known TS.

As an output document for the information system, an Excel spreadsheet was also used, in which, as a result of the ANN work, the prognostic value of the patient's TS was determined. The information system is implemented in the form of a doctor automated place, with the ability to transfer information to the hospital information system.

## Results

The two modes of operation were implemented in the system: training and forecasting. In the training mode, the results of clinical data and TS were fed to the input of the neural network and neuron weights were adjusted. ANN training was conducted on all known patients (135 people) and was repeated 100 thousand times to more accurately adjust the significance of clinical parameters affecting TS. In the forecast mode, clinical data results were fed to the input of the neural network and forecasts were formed. The ANN

experimental studies are showing the results with artificial neural network (Table 1).

## Conclusions

The experiment showed more accurate TS prediction using ANN, compared to the currently adopted ISS system. In addition, the ANN provides for the study of existing relationships on ready-made models, does not require assumptions of the main distribution of the population, and is able to work with incomplete and fuzzy data. The use of intellectual information technologies opens up new opportunities in the study of dynamic problems in the field of medicine.

## Keywords

Artificial neural network, multiple myeloma, total survival, prognosis.

**Table 1. The artificial neural network for myeloma: experimental testing**

Patient №	Expected TS ISS (month)	Actual TS (month)	Predictable TS ANN (month)
1	29	9	10
2	44	56	60
3	44	22	20
4	44	34	30

# Искусственная нейронная сеть в прогнозировании общей выживаемости пациентов с множественной миеломой

Мария В. Марковцева<sup>1</sup>, Вадим В. Шишкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

<sup>2</sup> Ульяновский государственный технический университет, Ульяновск, Россия

## Введение

В настоящее время прогнозирование общей выживаемости (ОВ) при множественной миеломе (ММ) принято проводить по системе стадирования ISS (2005 г.). В клинической практике реальное значение ОВ может значительно отличаться от ожидаемого, при этом часть пациентов его преодолевает, а часть – не достигает. Более точное прогнозирование общей выживаемости пациентов позволит оптимизировать выбор терапевтической тактики, учитывающей индивидуальные особенности пациента. Последнее отражает принципы персонализированной медицины, лежащей в основе современных тенденций терапевтической науки. Целью работы явилось исследование искусственной нейронной сети (ИНС) в решении задач прогнозирования ОВ пациентов с ММ, т.к. ИНС обладает свойствами универсального классификатора, кластеризатора и может применяться для регрессионного анализа.

## Объекты и методы

Было обследовано 135 пациентов ММ I-III стадии с известными данными ОВ. На момент постановки диагноза учитывался пол, возраст, рассчитывался индекс коморбидности Charlson, а также изучались такие биохимические параметры, как общий белок, альбумин,  $\beta_2$ -микроглобулин, креатинин, скорость клубочковой

фильтрации по MDRD, мочевины, мочевая кислота, лактатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, непрямой билирубин, глюкоза. Требовалось разработать ИНС для прогнозирования ОВ на основе имеющихся клинических данных. Для исследования была выбрана ИНС на базе простых перцептронов, реализованная на языке искусственного интеллекта Python. В качестве входных данных использовались две электронных таблицы Excel, хранящие исходные данные о клинических показателях пациентов и данные о клинических показателях пациентов с известной ОВ. В качестве выходного документа для информационной системы использовалась также электронная таблица Excel, в которой в результате работы ИНС формировалось прогнозируемое значение ОВ пациента. Информационная система реализована в виде автоматизированного места врача, с возможностью передачи информации в информационную систему больницы.

## Результаты

В системе было реализовано два режима работы: обучения и прогноза. В режиме обучения на вход нейронной сети подавались результаты клинических данных и ОВ и проводилась корректировка весов нейронов. Обучение ИНС было проведено на всех известных пациентах (135 человек) и повторялась 100 тысяч раз для более

точной корректировки значимости клинических параметров, влияющих на ОВ. В режиме прогноза на вход нейронной сети подавались результаты клинических данных, и формировался прогноз ОВ. Экспериментальные исследования искусственной нейронной сети показаны в табл. 1.

## Выводы

Эксперимент показал более точное прогнозирование ОВ с помощью ИНС, по сравнению с принятой на сегодняшний день системой ISS. Кроме этого ИНС пред-

усматривает изучение существующих взаимосвязей на готовых моделях, не требует предположений основного распределения совокупности, а также способна работать с неполными и нечеткими данными. Применение интеллектуальных информационных технологий открывает новые возможности в исследовании динамических задач в области медицины.

## Ключевые слова

Искусственная нейронная сеть, множественная миелома, общая выживаемость, прогноз.

# Effect of donor CD45RA-lymphocyte infusion on the T-cell subpopulation composition in adult patients after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells from a haploidentical donor with TCR $\alpha\beta$ -depletion

Ulyana V. Maslikova, Natalia N. Popova, Mikhail Yu. Drovkov, Julia O. Davydova, Nikolai M. Kapranov, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilieva, Maria V. Dovydenko, Olga M. Koroleva, Anna A. Dmitrova, Zoya V. Konova, Olga S. Starikova, Daria S. Dubnyak, Denis V. Kamelskikh, Irina V. Galtseva, Tatyana V. Gaponova, Michael A. Maschan, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Ulyana V. Maslikova

E-mail: ulyana.maslikova@protonmail.com

## Introduction

Prevention of acute graft-versus-host (GVHD) reaction by means of TCR $\alpha\beta$ -depletion technique in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor (haplo-HSCT) is based on removal of  $\alpha\beta$ T cells from the graft, thus leading to deep long-term immunodeficiency. Attempts to stimulate recovery of the immune system by transfusion of donor lymphocytes to the patients after haplo-HSCT are associated with extremely high risk of fatal GVHD. In pediatric practice, infusion of CD45RA-lymphocyte fraction allows to resolve this problem. How-

ever, effectiveness of this technique and its immunological aspects after haplo-HSCT in adult patients with TCR  $\alpha\beta$ -depletion are not yet been determined. Our aim was to evaluate the subpopulation composition of peripheral blood T-cells in adult patients after haplo-HSCT with TCR  $\alpha\beta$ -depletion with and without infusion of donor CD45RA lymphocytes.

## Patients and methods

The study included 15 adult patients after haplo-HSCT with TCR  $\alpha\beta$ -depletion. In three cases, the donor CD45RA-lymphocytes were infused on day 0. To assess the subpopulation composition of T cells, we used flow cytometry technique

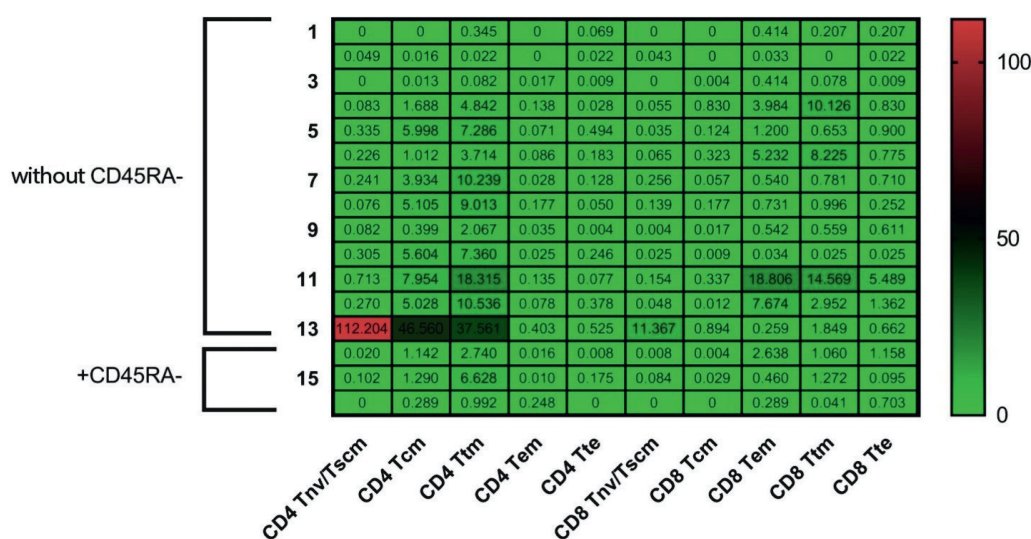


Figure 1. The subpopulation composition of patients' peripheral blood CD4+, CD8+ T cells at +30 days after haplo-HSCT with TCR  $\alpha\beta$ -depletion (the absolute number of cells per microliter is indicated)