

## Streszczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia*) jest jednym z nowotworów układu krwiotwórczego najczęściej występujących u osób dorosłych. Przebieg CLL jest zróżnicowany, zależy od wielu czynników, również tych niezwiązanych bezpośrednio z chorobą. Dlatego podjęcie decyzji czy i jakie leczenie zastosować jest utrudnione. Większość pacjentów w chwili diagnozy nie wymaga leczenia. W przypadku progresji choroby, powodującej konieczność rozpoczęcia leczenia, istnieje wiele leków, które stosuje się w monoterapii lub terapii wielolekowej. Dodatkowo na rynek wprowadzane są nowe leki zanim skuteczność wcześniej opracowanych zostanie wszechstronnie zweryfikowana w trakcie badań klinicznych z losowo dobieranymi grupami pacjentów i potwierdzona w trakcie długotrwałego stosowania. W związku z tym, istnieje zapotrzebowanie na narzędzia analityczne, wspomagające lekarzy w przewidywaniu przebiegu choroby i wyborze leczenia, zapewniającego pacjentom najwyższe prawdopodobieństwo remisji choroby i maksymalne przedłużenie życia.

Celem pracy było opracowanie zestawu narzędzi informatycznych, wspomagających podejmowanie decyzji o właściwym leczeniu, dzięki przewidywaniu rozwoju choroby i reakcji na zastosowane leczenie. Do realizacji tego zadania wykorzystano metody bayesowskie. Te metody dzięki czytelnej i intuicyjnej reprezentacji wiedzy na temat zależności zachodzących między analizowanymi zmiennymi oraz dzięki możliwości łączenia wiedzy eksperta z danymi doświadczalnymi stanowią platformę umożliwiającą modelowanie i badanie różnorodnych systemów i procesów, stosowaną w wielu obszarach nauki, w tym również w inżynierii biomedycznej i w medycynie.

Istotnym elementem rozprawy było wykorzystanie metod bayesowskich, do przeprowadzenia analizy skuteczności pierwszej linii leczenia pacjentów z CLL na podstawie wyników badań klinicznych, opisanych w literaturze dla losowo dobieranych grup pacjentów. Zagadnieniu temu poświęcono pierwszą część rozprawy. Do jego realizacji wykorzystano metodę metaanalizy, dzięki której możliwe jest uogólnienie informacji uzyskanych w trakcie wielu badań klinicznych na temat skuteczności działania wybranych leków. Jako wskaźniki skuteczności leczenia przyjęto odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową remisją, całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie oraz wskaźniki związane z czasem przeżycia: czas całkowitego przeżycia i czas bez progresji choroby.

Badanie skuteczności leczenia z wykorzystaniem wskaźników opisujących odpowiedź na leczenie przeprowadzono wykorzystując metaanalizę bezpośrednią i metaanalizę sieciową. Ta ostatnia umożliwiła porównywanie działania leków, które nie były ze sobą porównywane bezpośrednio w badaniach klinicznych. Przeprowadzono także analizę wpływu płci pacjentów i stopnia zaawansowania CLL na wartości wskaźników dotyczących odpowiedzi na leczenie.

Uśrednione wartości badanych wskaźników odpowiedzi na leczenie uzyskane w trakcie metaanalizy bezpośredniej były zbliżone niezależnie od zastosowanej metody, tj. metaanalizy klasycznej lub bayesowskiej, ale wyniki analizy bayesowskiej charakteryzowała większa zmienność. Stwierdzono również, że mediana ilorazu szans dla całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie fludarabiną w porównaniu z chlorambucylem wynosi ok. 2,1, podobnie w przypadku fludarabiny z cyklofosfamidem w porównaniu z fludarabiną.

W metaanalizie sieciowej porównującej wskaźniki dotyczące odpowiedzi na leczenie, stwierdzono, że bendamustyna jest lekiem, dla którego uzyskanie najwyższego odsetka całkowitych i częściowych remisji jest największe. Natomiast maksymalne prawdopodobieństwo uzyskania najwyższego całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie zapewnia zastosowanie terapii skojarzonej z użyciem rytuksymabu z fludarabiną i cyklofosfamidem lub pentostatyny z cyklofosfamidem i rytuksymabem. Badanie trzech modeli wpływu płci i stopnia zaawansowania CLL na wartości wskaźników odpowiedzi na leczenie, wykazało, że wpływ badanych czynników jest różny dla każdego z leków. Model uwzględniający wpływ zaawansowania CLL na wynik leczenia wskazał, że najskuteczniejszym lekiem do osiągnięcia całkowitej remisji jest chlorambucyl w kombinacji z teofiliną, a model uwzględniający wpływ płci, że lekiem tym jest bendamustyna.

Badanie skuteczności pierwszej linii leczenia za pomocą wskaźników związanych z czasem przeżycia pacjentów z CLL wykonano przy użyciu metaanalizy sieciowej. Zmiany w czasie logarytmu ryzyka progresji choroby lub zgonu, wynikające z zastosowania porównywanych ze sobą opcji leczenia, modelowano za pomocą wielomianów cząstkowych pierwszego i drugiego rzędu. Taki sposób postępowania pozwolił wyznaczyć model ryzyka najlepiej odtwarzający dane uzyskane w badaniach klinicznych i jednocześnie najmniej skomplikowany matematycznie, zgodnie z kryterium DIC. Na podstawie analizy 88 modeli ryzyka wykazano, że logarytm ryzyka dla czasu bez progresji CLL w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych z losowo dobieranymi grupami pacjentów był odwrotnie proporcjonalny do czasu a dla przeżycia całkowitego był proporcjonalny do kwadratu czasu. Najdłuższy czas bez progresji choroby w grupie młodszych pacjentów w lepszej kondycji zapewniała kombinacja rytuksymabu, fludarabiny i cyklofosfamidu, natomiast w grupie starszych pacjentów w gorszej kondycji najskuteczniejsza okazała się kombinacja obinutuzumabu z chlorambucylem. Najdłuższy czas całkowitego przeżycia zapewniało zastosowanie fludarabiny lub obinutuzumabu z chlorambucylem, odpowiednio dla grupy młodszych pacjentów w lepszej kondycji i starszych pacjentów w gorszej kondycji. Dodatkowo, przeprowadzono szczegółową analizę czułości modelu na zmianę budowy sieci źródłowych badań klinicznych. Pozwoliła ona ustalić, że heterogeniczność badań klinicznych tworzących zaprojektowaną sieć nie miała istotnego wpływu na wnioski metaanalizy.

W drugiej części pracy przedstawiono projekt i implementację wielośrodkowego systemu internetowego NetBIAL, przeznaczonego do wieloletniego gromadzenia informacji na temat leczenia pacjentów z CLL od momentu zdiagnozowania choroby. System miał posłużyć do ułatwienia lekarzom podjęcia decyzji o wyborze właściwego sposobu postępowania z chorym na CLL. Informacje zgromadzone w bazie danych systemu NetBIAL wykorzystano do zaprojektowania i weryfikacji działania sieci bayesowskich, umożliwiających przewidywanie przebiegu CLL i wyniku leczenia u poszczególnych pacjentów.

Ostatnią część rozprawy poświęcono opisowi projektu, implementacji i testom dwóch dynamicznych sieci bayesowskich, które pozwalają przewidywać zmiany w czasie stanu pacjenta z CLL i wynik jego leczenia. Dynamiczne sieci bayesowskie zostały zaprojektowane na podstawie danych literaturowych, wiedzy eksperckiej oraz na podstawie przeprowadzonej analizy informacji zgromadzonych w bazie danych systemu NetBIAL. Obydwie sieci *Stan zdrowia* i *Leczenie*, zaimplementowano wykorzystując pakiet Bayes Net Toolbox dla systemu

Matlab. Dodatkowo, sieć *Stan zdrowia* została zrealizowana w postaci aplikacji komputerowej dbnBIAL, która umożliwia wygodne modelowanie zmian w czasie wybranych parametrów, takich jak prawdopodobieństwo przeżycia i zgonu z dowolnej przyczyny z uwzględnieniem posiadanej wiedzy na temat pacjenta. Informacje *a priori*, które można wprowadzić do aplikacji, by zindywidualizować wynik symulacji obejmują m. in.: płeć, wiek, stadium CLL, rokowanie, stan pacjenta wg skali ECOG w chwili rozpoznania choroby, a także czas od diagnozy do wystąpienia transformacji CLL w bardziej agresywną postać białaczki, infekcje towarzyszące CLL lub zachorowanie pacjenta na inny rodzaj nowotworu.

Wyniki symulacji zmian prawdopodobieństwa przeżycia w czasie dla obu sieci są zgodne z wynikami dwóch dużych rejestrów klinicznych (EUROCARE i SEER\*Stat).

Przedstawione w rozprawie sieci bayesowskie i metaanalizy sieciowe są pierwszą próbą opracowania i zastosowania narzędzi pozwalających na przewidywanie stanu zdrowia i wyniku leczenia pacjentów z CLL. Wykorzystane przez lekarzy onkologów mogą stanowić skuteczną pomoc w wyborze najwłaściwszej spersonalizowanej metody leczenia pacjenta z CLL. Uzyskane wyniki rozprawy wskazują, że cel pracy został osiągnięty.