

УДК 004.89+51-76
DOI: <https://doi.org/10.17721/1812-5409.2025/2.34>

Іван ТЮРДЬО, асп.
ORCID ID: 0009-0001-7315-3628
e-mail: ivan.turdio@karazin.ua
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Наталія КІЗІЛОВА, д-р фіз.-мат. наук, проф.
ORCID ID: 0000-0001-9981-7616
e-mail: kizilova@karazin.ua
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ МАШИННОГО НАВЧАННЯ В СУЧАСНІЙ АНТИРАКОВІЙ ТЕРАПІЇ

Метою пропонованого дослідження є аналіз сучасних підходів до оцінювання ефективності та безпечності лікарських засобів, які застосовують в антираковій терапії, із використанням методів машинного навчання. Особливу увагу приділено перспективам впровадження таких методів у математичну онкологію – галузь, що активно використовує математичне моделювання та комп'ютерні симуляції в онкологічних дослідженнях.

У межах роботи було здійснено пошук і вивчення актуальних наукових джерел, присвячених застосуванню машинного навчання в онкології. Також проведено систематичний огляд літератури, що висвітлює використання машинного навчання у цій сфері.

Проаналізовано основні підходи машинного навчання, такі як контрольоване навчання (Supervised Learning, SL), неконтрольоване навчання (Unsupervised Learning, UL) та навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning, RL) у контексті сучасної онкології. Розглянуто конкретні приклади використання різних алгоритмів машинного навчання в дослідженнях, пов'язаних із лікуванням раку, а також загальніших онкологічних задач. Оцінено переваги й обмеження цих підходів залежно від поставлених цілей, наприклад у таких, як задачі прогнозування відповіді на лікування, ідентифікація біомаркерів, автоматизований аналіз медичних зображень.

За результатами роботи встановлено, що машинне навчання вже активно впроваджується в онкологічні дослідження та демонструє високу ефективність у розв'язанні різноманітних задач, зокрема виявляє приховані закономірності, що недоступно за традиційного аналізу. Водночас відзначено, що існують ще численні напрями, де застосування машинного навчання може суттєво посилити наукові розробки та клінічну практику. Зокрема, перспективним є використання алгоритмів навчання з підкріпленням у сфері персоналізованої прецизійної медицини, що відіграє ключову роль у створенні індивідуалізованих підходів до лікування онкологічних хвороб.

Ключові слова: математичне моделювання, контрольоване навчання, неконтрольоване навчання, навчання з підкріпленням, прецизійна медицина, персоналізована терапія.

Класифікація відповідно до AMS 2020: 91F10, 92F04, 68V11.

Вступ

Онкологічні захворювання й надалі залишаються однією з основних причин смертності у світі, незважаючи на досягнутий прогрес у методах діагностики та лікування. У світі у 2022 р. було зареєстровано близько 20 млн нових випадків раку, а кількість смертей від цього захворювання сягнула 9,7 млн (Bray et al., 2024). Хоча вже давно відомо, що ефективність протипухлинних препаратів може суттєво відрізнятись в різних пацієнтів, на практиці часто використовуються стандартні схеми лікування без урахування індивідуальних особливостей злоякісних клітин, що може знижувати ефективність терапії або навіть шкодити пацієнту (De los Rios de la Serna et al., 2024).

Однією з критично важливих проблем у сучасній медицині залишається своєчасне виявлення та запобігання побічними реакціями на лікарські засоби (Adverse Drug Reactions, ADR), а також зменшення медикаментозної токсичності. Незважаючи на суворе регулювання та проходження кількох фаз клінічних досліджень, побічні ефекти препаратів і надалі залишаються значущими чинниками підвищеної захворюваності та смертності (Nilashi et al., 2024). Традиційні методи моніторингу ризиків, такі як спостереження та збір повідомлень про побічні явища, зазвичай є реактивними й не завжди забезпечують своєчасне виявлення загроз, що можуть охопити велику кількість пацієнтів (Yang, & Kar, 2023).

Особливо гостро ця проблема виявляється у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримують комбінацію кількох лікарських засобів. Це значно підвищує ризик небажаних реакцій через можливі лікарські взаємодії. Наприклад, згідно з даними ретроспективного дослідження, близько двох третин онкологічних пацієнтів, госпіталізованих до стаціонару, отримували щонайменше одну потенційно небезпечну комбінацію препаратів (Riechelmann et al., 2008).

У зв'язку із цим пошук ефективних інструментів для ранньої діагностики ADR і зниження токсичності ліків є пріоритетним завданням як для фармацевтичної галузі, так і для медичної системи загалом (Siyun, & Supratik, 2023). Для розв'язання цих задач використовуються різноманітні джерела даних: від реакцій клітинних ліній на ліки до змін пухлинної маси, зафіксованих за допомогою МРТ або КТ (Bhandari et al., 2024).

Методи машинного навчання (Machine Learning, ML) відкривають нові можливості для аналізу таких великих і складних масивів медичних даних. У сфері математичної онкології – міждисциплінарної галузі, що поєднує математичне моделювання, біологію та комп'ютерну симуляцію – ML демонструє особливо високий потенціал (Rockne, & Scott, 2019). Застосування алгоритмів машинного навчання й аналізу великих даних дає змогу виявляти приховані взаємозв'язки, прогнозувати відповідь на лікування та знаходити чинники, що впливають на результативність терапії. Це значно сприяє підвищенню ефективності розроблення нових ліків, а також їхньому персоналізованому застосуванню в клінічній практиці (Terplytska et al., 2024).

1. Машинне навчання в сучасній онкології

Натепер існують два основні підходи до прогнозування побічних реакцій на лікарські засоби (ADR), що базуються на персоналізованих даних пацієнтів і їхній історії лікування: це методи статистичного аналізу виживання й алгоритми контрольованого машинного навчання. Серед статистичних методів для оцінки ймовірності виникнення ADR часто застосовують криві виживаності Каплана – Мейера, а також модель пропорційних ризиків Кокса, що допомагає проводити часовий аналіз розвитку побічних ефектів (Eguale et al., 2016). Водночас, незважаючи на популярність, модель Кокса має певні обмеження: вона передбачає суворе дотримання умов пропорційності ризиків, які не завжди відповідають реальним клінічним даним, а також не здатна обробляти складні та різномірні типи інформації, наприклад, медичні зображення або генетичні профілі.

Натомість методи машинного навчання (ML) демонструють ширші можливості у медичних дослідженнях. Їх уже активно застосовують для проєктування лікарських засобів (Guan, & Wang, 2024), прогнозування протипухлинних пептидів із використанням багатовимірного вилучення ознак (Liu, Li, & Chen, 2022) і пептидних послідовностей (Phan et al., 2022), ранньої діагностики ADR і визначення рівня токсичності препаратів (Badwan et al., 2023). Також методи ML успішно застосовують для передбачення ефективності протипухлинних засобів для монотерапії різних типів раку (Partin et al., 2023), раку молочної залози (Nilashi et al., 2024), або передбачення ефективності комбінацій ліків при раку молочної залози (Zhou et al., 2023), у моделі глибокої нейронної мережі (She et al., 2022), у комбінованій моделі (Fan, Cheng, & Li, 2021), включно з оцінкою їхньої синергетичної взаємодії (Shan et al., 2023) і прогнозуванням часу виникнення ADR (Timilsina, Tandan, & Nováček, 2022).

Загалом методи машинного навчання умовно поділяють на три основні категорії: контрольоване навчання (Supervised Learning, SL), неконтрольоване навчання (Unsupervised Learning, UL) та навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning, RL) (Siddharth et al., 2022). Кожен із цих підходів має свої унікальні переваги й застосовується для розв'язання певного класу завдань у математичній онкології.

2. Контрольовані методи

Алгоритми контрольованого навчання SL базуються на наявності попередньо підготовлених знань і є надзвичайно ефективними для прогнозування нових біологічних закономірностей, виявлення специфічних характеристик клітинних ліній або встановлення потенційних взаємозв'язків. Основою для навчання таких моделей зазвичай постає "золотий стандарт" – еталонний набір даних, який максимально точно відображає об'єкт або явище, що вивчається (Triguero, García, & Herrera, 2015). Однак у випадку онкологічних досліджень часто спостерігаємо нестачу достовірних або повних даних, що вимагає від моделей підвищеної стійкості до невизначеності у вхідній інформації.

SL-методи машинного навчання здатні виконувати класифікацію, тобто формування правил, що допомагають розрізнити об'єкти (напр., гени чи клітинні лінії), які належать до різних категорій. Серед найпоширеніших алгоритмів, що застосовуються для таких завдань, – метод опорних векторів (Support Vector Machine, SVM) (Cortes, & Vapnik, 2009) і штрафна логістична регресія (Tibshirani, 2011).

Алгоритми SVM мають здатність ефективно навчатися навіть на складних задачах і можуть використовувати нелінійні функції для моделювання складних зв'язків. Ці моделі успішно застосовували для класифікації пухлинних зразків на ті, що є чутливими або стійкими до хіміотерапевтичного лікування. Крім того, SVM-регресію використовували для ранжування потенційних лікарських засобів і прогнозування відповіді пухлини на лікування (Kurilov, Haibe-Kains, & Brors, 2020).

Окрім класифікаційних задач, SL дає змогу розв'язувати проблеми регресії, тобто прогнозування безперервних значень. У цьому контексті найпоширенішими є методи лінійної регресії або регресії, що базується на опорних векторах. Алгоритми лінійної регресії вирізняються простою реалізацією та широкою сферою застосування. Незважаючи на свою базову структуру, лінійні моделі залишаються одним із ключових інструментів у статистичному моделюванні та машинному навчанні (Hastie, Tibshirani, & Friedman, 2009):

$$f(x) = \beta_0 + \sum_{j=1}^p x_j \beta_j, \quad (1)$$

де $f(x)$ – прогнозоване значення залежної змінної; β_0 – вільний член; x_j – значення j -ої незалежної змінної; β_j – коефіцієнт при j -ій змінній; p – кількість незалежних змінних.

Метод найменших квадратів добре працює із простими наборами даних, однак зі збільшенням складності моделі виникає ризик перенавчання – ситуації, коли модель має низьке зміщення, але високу дисперсію. Для розв'язання цієї проблеми застосовують різні регуляризаційні підходи, зокрема гребеневу регресію (ridge regression), регресію Ласо (Lasso regression) та метод еластичної сітки (elastic net), що забезпечують кращий баланс між узагальненням і точністю (Rafique, Islam, & Kazi, 2021).

Серед різних методів SL дерево рішень (Decision Tree) є одним із найпопулярніших для задач класифікації. Цей підхід починається з кореневого вузла, що охоплює весь набір даних, і далі розгалужується на підмножини шляхом послідовного поділу за логічними умовами, допоки не буде досягнуто кінцевого результату в листових вузлах. Кожен внутрішній вузол дерева відповідає певному атрибуту, що визначає напрямок подальшого розгалуження (Podgorelec et al., 2002).

Дерева рішень належать до так званих "моделей білої скриньки", оскільки їхні рішення легко візуалізувати й інтерпретувати. Проте у разі збільшення складності й обсягу даних, вони можуть втрачати здатність до узагальнення й демонструвати перенавчання. Для подолання цього обмеження були розроблені вдосконалені ансамблеві методи, що об'єднують декілька слабких моделей у потужну сукупну модель з вищою точністю та стабільністю. До таких підходів належать Random Forest і Gradient Boosting Machines (GBM).

У моделі Random Forest навчальний набір багаторазово випадковим чином поділяється на підмножини, для кожної з яких будують окреме дерево рішень. Окрім цього, існують послідовні ансамблеві алгоритми, такі як AdaBoost та Gradient Boosting. В AdaBoost кожна наступна модель фокусується на виправленні помилок попередніх

класифікаторів, тоді як Gradient Boosting оптимізує функцію втрат, використовуючи дерева більшої глибини. Обидва методи демонструють вищу ефективність порівняно з окремими деревами (Rafique, Islam, & Kazi, 2021).

Однак, попри високу точність, ансамблеві моделі втрачають прозорість у процесі хвалення рішень. Через велику кількість компонентів стає складно визначити, які саме вхідні характеристики найбільше вплинули на результат. Це знижує їхню придатність для використання у критичних прикладних галузях, де потрібна інтерпретованість, що характерна для простіших моделей, як-от лінійні моделі або окремі дерева (Bertsimas & Wiberg, 2020).

До інтуїтивно зрозумілих і простих методів класифікації й регресії належить також метод k-найближчих сусідів (k-Nearest Neighbors, KNN). У цьому підході прогноз для нового зразка базується на ознаках найбільш схожих на нього вже відомих зразків – так званих сусідів. KNN успішно застосовували для задач прогнозування відповіді на лікарські засоби (Drug Response Prediction, DRP), де чутливість нового зразка визначали як середнє значення чутливості його найближчих сусідів (Li, Umbach, & Krahn, 2021). Цей підхід допоміг виявити потенційно нові асоціації між ліками й генами. Водночас метод KNN є чутливим до "зашумлених" або нерелевантних ознак і потребує значних обчислювальних ресурсів, що обмежує його ефективність під час роботи з великими даними (Firoozbakht, Yousefi, & Schwikowski, 2021).

Іншим прикладом потужного інструменту SL, який активно застосовується в онкології, є штучні нейронні мережі (Artificial Neural Networks, ANN). Ці моделі складні, але здатні обробляти великі обсяги даних з численними змінними, наприклад, для передбачення відповіді на хіміотерапію на основі тисяч ознак. У найпростішому випадку (Hastie, Tibshirani, & Friedman, 2009; Mnih, Kavukcuoglu, & Silver, 2015) формула для одного шару нейронної мережі описує лінійне перетворення з подальшою активацією, що дозволяє виявляти приховані залежності навіть у складних біомедичних даних.

$$y = \sigma \left(\sum_{j=1}^n \omega_j x_j + b \right), \tag{2}$$

де x_j – вхідні ознаки; ω_j – вагові коефіцієнти; b – зсув; σ – активаційна функція; y – вихід передбачення.

Штучні нейронні мережі (ANN) встановлюють зв'язок між вхідними ознаками та прогнозованими результатами через багаторівневу систему математичних перетворень. Спочатку вхідні дані лінійно трансформуються у вузли прихованого шару, після чого обробляються за допомогою нелінійних функцій активації. Така архітектура дає змогу моделі виявляти складні залежності навіть у великомасштабних і неоднорідних даних.

Останніми роками нейромережеві моделі зазнали значного розвитку. Зокрема, було впроваджено рекурентні нейронні мережі (Recurrent Neural Networks, RNN), які ефективно працюють з послідовними даними, згорткові нейронні мережі (Convolutional Neural Networks, CNN), що спеціалізуються на обробці зображень, а також генеративні змагальні мережі (Generative Adversarial Networks, GAN), які демонструють здатність створювати нові зразки даних, серед яких зображення та тексти.

Популярність нейронних мереж значною мірою зумовлена їхньою здатністю ефективно працювати з неструктурованими типами даних і масштабуватися до високовимірних задач. Утім, їх складність є також їхнім недоліком: через непрозорий процес прийняття рішень такі моделі часто називають "чорними скриньками". Як і у випадку з ансамблевими підходами, обмежена інтерпретованість знижує їхню придатність до використання у клінічних умовах, де важливо не лише отримати точний прогноз, а й зрозуміти, на чому він базується (Bertsimas, & Wiberg, 2020).

3. Неконтрольоване навчання

Неконтрольоване навчання UL працює з даними, що не мають заздалегідь визначених міток або класів. Основне його завдання – виявити приховані структури, закономірності або групи в даних без використання цільової змінної чи зовнішнього контролю.

Такі алгоритми дають змогу ідентифікувати повторювані або домінуючі характеристики у вибірці, проте вони можуть бути чутливими до зовнішніх або змішувальних факторів, що не відображають справжню структуру даних (Greene et al., 2014).

На відміну від контрольованого підходу, що орієнтований на прогнозування конкретної змінної, неконтрольоване навчання більш зосереджене на вивченні внутрішньої організації даних. Це дає змогу виявити приховані патерни без необхідності в попередньо маркованих прикладах, таких як виживаність чи реакція на лікування.

Однією з найпоширеніших і найбільш інтерпретованих технік UL у біомедичних застосуваннях є кластеризація. Зокрема, кластерний аналіз електронних медичних записів пацієнтів із певним захворюванням може допомогти у виявленні різних клінічних фенотипів або підтипів пацієнтів у межах однієї діагностичної групи.

Алгоритми кластеризації зазвичай спрямовані на поділ даних на групи таким чином, щоб максимізувати схожість між об'єктами в одному кластері та водночас мінімізувати схожість між кластерами. Оцінка схожості найчастіше здійснюється з використанням метрик відстані, таких як евклідова відстань, або на основі коефіцієнтів кореляції (Bertsimas, & Wiberg, 2020).

Одним із популярних методів кластеризації є алгоритм K-середніх (K-means). Його мета полягає в тому, щоб знайти такі центри кластерів, що мінімізують суму квадратів відстаней між кожною точкою та найближчим центром. Отже, алгоритм намагається згрупувати точки так, щоб вони були якнайближче до центрів своїх кластерів (Pratap, 2017):

$$J = \sum_{k=1}^K \sum_{i \in C_k} \|x_i - \mu_k\|^2, \tag{3}$$

де J – загальна сумарна квадратична помилка; K – кількість кластерів; C_k – множина точок, що належать до кластера k ; x_i – об'єкт даних; μ_k – середнє кластера k ; $\|x_i - \mu_k\|^2$ – евклідова відстань (в квадраті) між точкою та центром її кластера.

Ідентифікація молекулярних підтипів злоякісних пухлин є типовою задачею, яку ефективно розв'язують з використанням неконтрольованих методів аналізу. У випадках, коли дослідник має доступ до даних про експресію генів у

різних зразках пухлинної тканини, основною метою є виявлення характерних шаблонів експресії, що дають змогу об'єднати зразки у групи згідно з їхніми молекулярними властивостями.

Серед найпоширеніших алгоритмів кластеризації застосовують метод k-середніх та ієрархічну кластеризацію. Метод k-середніх базується на евристичних процедурах для поділу вибірки на наперед визначену кількість кластерів, тоді як ієрархічна кластеризація починається з індивідуального розгляду кожного елемента як окремого кластера, поступово об'єднуючи їх у більші групи відповідно до міжкластерної відстані. Результатом такого підходу є деревоподібна структура, що дає змогу варіювати рівень кластеризації залежно від обраного порогу агрегації (Bertsimas, & Wiberg, 2020).

Одним з головних викликів у використанні UL є інтерпретація отриманих кластерів, що особливо актуально в контексті первинного дослідницького аналізу біомедичних даних.

4. Навчання з підкріпленням

Ухвалення клінічних рішень часто є складним і нелінійним процесом, що залежить від багатьох факторів одночасно. Щоб упоратися із цими складнощами, у медицині зростає зацікавленість у методах навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning, RL) – напрямку машинного навчання, де агент взаємодіє із середовищем, приймаючи рішення згідно з певною стратегією, метою якої є максимізація винагороди.

У межах RL агент формує політику – адаптивний план дій, спрямований на досягнення максимальної кумулятивної винагороди. Процес навчання базується на ітеративному вдосконаленні стратегії через експерименти й помилки, поки не буде знайдено або наближено оптимальне рішення (Lopez, 2024; Siddharth, 2022).

Кожна дія агента змінює стан середовища, що у медичному контексті може відповідати клінічному стану пацієнта або супутнім параметрам. Залежно від наслідків цієї дії агент отримує позитивну або негативну винагороду. Отже, він поступово формує політику, спираючись на отримані винагороди та правила переходу між станами та діями, що впливають на вибір подальших кроків.

Головною метою агента є не максимізація короткострокової вигоди, а оптимізація довгострокового результату шляхом обґрунтованого вибору дій для кожного клінічного стану. Такий підхід дає змогу ефективно моделювати динамічні процеси ухвалення рішень у медичній практиці (Van Buuren, 2018).

Для оцінки якості політики використовують функцію значення стану $V^\pi(s)$ (Lopez, 2024):

$$V^\pi(s) = \sum_{a_t \in A} \pi(s_t) \sum_{s_{t+1} \in S} T(s_t, a_t) [R(s_t, s_{t+1}) + \gamma V^\pi(s_{t+1})], \quad (4)$$

де $V^\pi(s)$ – функція цінності стану s при політиці π , вона показує очікувану сумарну нагороду, починаючи зі стану s і дотримуючись політики π ; $\pi(s_t)$ – ймовірність вибору дії a_t у стані s_t за політикою π ; $T(s_t, a_t)$ – функція переходу, ймовірність потрапити у стан s_{t+1} після виконання дії a_t у стані s_t ; $R(s_t, s_{t+1})$ – нагорода, отримана за перехід зі стану s_t у s_{t+1} ; γ – коефіцієнт дисконтування $0 < \gamma < 1$, що зменшує вагу майбутніх нагород.

Навчання з підкріпленням виявляється особливо ефективним для розв'язання складних завдань, таких як клінічне ухвалення рішень, адже RL-агенти можуть приймати дії навіть під час процесу навчання і поступово адаптувати свої стратегії для максимізації очікуваної винагороди. Хоча алгоритми з навчанням під наглядом також можуть працювати з неповними даними, використовуючи імпутацію, ці методи не завжди забезпечують точність і можуть призводити до помилок рішень (Van Buuren, 2018).

Через те, що винагороди в RL можуть бути рідкісними та відкладеними в часі, ці алгоритми здатні відстежувати причинно-наслідкові зв'язки між діями та їхніми наслідками, що є складним завданням для традиційних підходів (Siddharth, 2022). Завдяки можливості працювати з великими обсягами даних, включно з візуалізаціями, біомедичними показниками й індивідуальними характеристиками пацієнтів, RL допомагає оптимізувати стратегії планування та моніторингу лікування у режимі реального часу. Це особливо важливо в онкології, де терапія має бути адаптивною й персоналізованою, а реакція пацієнта на лікування є непередбачуваною. Крім того, RL враховує довгострокові наслідки клінічних рішень, навіть якщо взаємозв'язки між терапевтичними діями та результатами повністю не з'ясовані.

Варто зауважити, що RL не належить ні до методів навчання під наглядом, ні до методів навчання без нагляду. На відміну від перших, які навчаються на основі мічених даних, і других, які шукають приховані структури в немічених даних, RL базується на взаємодії агента із середовищем, де зворотний зв'язок подається через систему винагород і штрафів (Sutton, & Barto, 2018).

Методи RL поділяють на модельні (model-based) та безмодельні (model-free). У модельних підходах агент формує внутрішню модель динаміки середовища і використовує її для планування дій. Безмодельні алгоритми, навпаки, не мають доступу до інформації про переходи між станами чи винагороди й навчаються безпосередньо з досвіду за допомогою спроб і помилок (Eckardt et al., 2021).

Безмодельні методи поділяють на три основні категорії: засновані на цінностях (value-based RL), засновані на політиці (policy-based RL) й акторсько-критичні (actor-critic RL).

У value-based підходах метою є вивчення цінності станів або пар стан – дія для визначення оптимальної політики. Одним із найпоширеніших алгоритмів є Q-learning, що допомагає агенту знаходити найкращу стратегію, максимізуючи суму майбутніх винагород.

Policy-based методи працюють шляхом безпосередньої оптимізації параметрів політики з метою максимізації очікуваної винагороди, прикладом яких є алгоритм State – Action – Reward – State – Action (SARSA).

Акторсько-критичні методи поєднують підходи value-based і policy-based, усуваючи недоліки кожного з них. Градієнтні методи політики схильні застрягати в локальних максимумах і мають високу варіативність, тоді як value-based алгоритми іноді погано збігаються. Акторсько-критичні алгоритми використовують актора для вибору дій на основі градієнтів політики, а критика – для оцінки цих дій за допомогою методу навчання із часових відмінностей, що підвищує стабільність й ефективність у задачах із безперервним простором дій. Прикладами таких методів є A2C та A3C (Lopez, 2024).

5. Результати та висновки про перспективи використання машинного навчання в онкології

На сучасному етапі методи й алгоритми машинного навчання ML застосовують для обробки даних, розпізнавання, класифікації, прогнозування й ухвалення рішень у складних багатопараметричних задачах практичної онкології, де часто відсутні однозначні розв'язки. Через значущість і складність математичних підходів останнім часом сформувалася міждисциплінарна галузь – математична онкологія, що використовує сучасні математичні й обчислювальні інструменти для дослідження виникнення, розвитку та реакції раку на лікування. Математична онкологія поєднує знання з математики, інформатики та біології для створення моделей, що описують рак на різних рівнях – від молекулярного (зокрема генетичні маркери) до клітинного і тканинного (процеси росту пухлини і метастазування).

У сучасній онкології вибір методу ML визначається конкретною поставленою задачею. Переваги й недоліки різних алгоритмів, які застосовували в дослідженнях, узагальнені у табл. 1.

Таблиця 1

Порівняння використання методів машинного навчання в онкології

Метод навчання	Приклади алгоритмів	Недоліки	Переваги	Завдання, де метод найкраще використовується
Контрольоване навчання	Linear Models (Geleher, Cox, & Huang, 2014; Kong et al., 2020; Parker et al., 2009)	Потребують наявності мічених даних; не справляються з нелінійними залежностями; слабка продуктивність у нових мутаціях; погано працюють з висококорельованими ознаками	Висока зрозумілість й інтерпретованість результатів; простота і швидкість роботи	Прогноз виживаності, раннє виявлення захворювань; оцінка ризиків
	Support Vector Machine (Ammad-Ud-Din et al., 2017)	Важко масштабувати на великі обсяги даних	Стійкість до перенавчання; надійна робота з невеликими наборами даних	Прогноз рецидивів; класифікація пухлин
	Decision Tree Models (Malyutina et al., 2019)	Можливе перенавчання; чутливі до шуму	Ефективна робота з категоріальними та числовими даними; чітко інтерпретовані правила	Класифікація пацієнтів, прогноз реакції на препарат.
	Ensemble Models (Kim et al., 2020)	Довгий час навчання; складно інтерпретувати	Стійкість до перенавчання; висока точність прогнозів	Прогноз відповідей на лікування; класифікація типів пухлин.
	Neural Networks (Chang et al., 2018; Menden et al., 2013; Sakellaropoulos et al., 2019)	Складні в налаштуванні; відомі як "чорна скринька"; потребують великих обсягів даних	Ефективні для обробки зображень; можливість моделювати складні нелінійні взаємозв'язки; добре масштабуються.	Виявлення пухлин на сканах; класифікація гістозображень.
Неконтрольоване навчання	Autoencoders (Zhang et al., 2021)	Важко інтерпретувати; потребують великої кількості даних	Зменшення розмірності даних; здатність виявляти аномалії	Виявлення рідкісних мутацій; зменшення розмірності даних
	K-means (Tothill et al., 2008)	Складно інтерпретувати результати; чутливий до вибору k; не завжди клінічно релевантний; не гарантує оптимальне розбиття	Допомагає виявляти нові закономірності; швидка обробка великих даних; проста реалізація	Стратифікація пацієнтів; виявлення нових підтипів раку
Навчання з підкріпленням	Q-learning (Zade, Haghghi, & Soltani, 2020; Li et al., 2024; Shen et al., 2020)	Складно валідувати й інтерпретувати; вимагає правильної підгонки гіперпараметрів; можливі нестабільності	Підходить для складних середовищ; швидкий пошук оптимальної політики	Вибір послідовності лікування; оптимізація дозування
	SARSA (Alsaadi et al., 2023)	Висока обчислювальна складність; вразливий до перенавчання; складно інтерпретувати; залежить від поточної політики	Оптимізація схем лікування; стабільні результати; урахування реальної поведінки агента	Інтерактивні рекомендації для персоналізованої терапії; адаптивні протоколи лікування; оптимізація дозування
	Reinforce (Wang et al., 2020)	Складна валідація й інтерпретація; повільна збіжність; висока дисперсія градієнтів.	Ефективна робота з неперервними просторами дій; легкість реалізації	Навчання тактик терапії в контексті часу і відповіді
	AC (Actor-Critic) (Liu, Shen, & Pan, 2022; Xu et al., 2023)	Складна валідація й інтерпретація; чутливий до налаштувань гіперпараметрів; складність реалізації	Зменшена дисперсія оцінок; більш стабільна і швидша, ніж Reinforce	Динамічне управління лікувальним протоколом у реальному часі

Методи контрольованого (SL) та неконтрольованого (UL) навчання, описані в попередньому розділі, широко використовують у медичних дослідженнях, особливо в роботі з ретроспективними даними. Їх ефективно застосовують для

виконання таких завдань, як діагностика, стратифікація ризику, класифікація генетичних підтипів, прогнозування результатів терапії, моніторинг рецидивів і передбачення реакції пацієнтів на лікування (Yu, Beam, & Kohane, 2018).

Однак клінічне середовище змінюється динамічно: зазнають змін як фізіологічні параметри пацієнта, так і зовнішні фактори. Більшість моделей SL та UL не враховують ці часові зміни, що обмежує їхню ефективність у практичних умовах.

У цьому контексті навчання з підкріпленням (RL) постає як перспективна альтернатива, оскільки воно дає змогу ухвалювати послідовні рішення в часі з урахуванням змін середовища. RL-моделі здатні адаптувати свої дії до поточного стану пацієнта, орієнтуючись на максимізацію довгострокових клінічних результатів (Eckardt et al., 2021).

Цей підхід повністю відповідає ідеології прецизійної медицини, що прагне до індивідуалізованого лікування. RL дає змогу підібрати найефективнішу терапію та дозування з урахуванням особистих біологічних параметрів і перебігу захворювання. Це підвищує ефективність лікування, зменшує ймовірність побічних ефектів і поліпшує якість життя пацієнтів (Rafique, Islam, & Kazi, 2021). RL допомагає гнучко адаптувати лікувальні стратегії до конкретних пацієнтів або підгруп, що можуть отримати найбільшу користь від інтервенцій (Eckardt et al., 2021).

Порівняно з іншими підходами, RL-алгоритми демонструють кращі результати в оптимізації та динамічному управлінні лікувальними процесами. Наприклад, у дослідженні (Liu, Shen, & Pan, 2022), що застосовувало алгоритм Actor-Critic для вивчення зв'язку між генетичними характеристиками та відповіддю на препарати при лікуванні раку молочної залози, RL-підхід перевершив п'ять інших методів: ElasticNet (EN), Kernel Ridge Regression (KRR), Similarity-Regularized Matrix Factorization (SRMF), рекомендаційна система CaDRRes, та Kernelized Ranking Learning (KRL).

В іншому дослідженні (Wang et al., 2020), Reinforce-алгоритм показав високу ефективність у диференціації доброякісних і злоякісних вузлів молочної залози на основі ультразвукових зображень. Його результати перевершили ті, що були отримані від одномодальних моделей і сучасних мультимодальних підходів, таких як Share-Net, Centralnet та Voting Schemes. У роботі (Shen et al., 2020) алгоритм Q-learning був використаний для планування лікування променевою терапією з модульованою інтенсивністю. Його результати були зіставні з рішеннями досвідченого лікаря, який вручну налаштовував параметри терапії, такі як обсяг дози, для створення оптимального плану лікування для кожного пацієнта.

Дослідження графіків дозування ліків (Alsaadi et al., 2023), оптимальних режимів хіміотерапії (Zade, Haghghi, & Soltani, 2020), планування лікування променевою терапією (Shen et al., 2020), скринінгу раку печінки (Xu, Song, & Zhang, 2023) також підтвердили високу ефективність RL-підходів у медичному контексті – вони забезпечують кращу або принаймні рівноцінну продуктивність порівняно з традиційними алгоритмами машинного навчання.

Дискусія і висновки

У роботі представлено огляд сучасних підходів до задач розпізнавання, класифікації, прогнозування та ухвалення обґрунтованих рішень щодо вибору хіміотерапевтичного лікування й мінімізації ризику виникнення побічних реакцій (ADR) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Поряд із класичними методами математичної статистики, у математичній онкології активно застосовують методи глибокого навчання. Особливо ефективними виявилися алгоритми випадкових лісів (Random Forest), опорних векторних машин (SVM) і штучних нейронних мереж (ANN), що здатні моделювати складні взаємозв'язки між великою кількістю різноманітних змінних – від генетичних маркерів і характеристик лікарських засобів до тривимірних зображень пухлин за даними комп'ютерної томографії.

Найбільшу увагу приділено методам контролюваного навчання (SL), неконтрольованого навчання (UL) та навчання з підкріпленням (RL). У табл. 1 узагальнено ключові переваги та недоліки кожного підходу, а також сфери їхнього оптимального застосування. Зроблено висновок, що RL є найперспективнішим напрямом, оскільки дає змогу створювати інтелектуальні системи підтримки клінічних рішень, що здатні в режимі реального часу адаптувати терапевтичні стратегії відповідно до змін у стані пацієнта, реакції організму на лікування та появи можливих побічних ефектів під час використання певних комбінацій препаратів.

Отримані висновки стануть основою для подальших етапів дослідження.

Внесок авторів: Іван Тюрдьо – концептуалізація; формальний аналіз; аналіз джерел, підготовка огляду літератури; написання (оригінальна чернетка), Наталія Кізілова – концептуалізація; формальний аналіз; аналіз джерел, підготовка огляду літератури; написання (перегляд і редагування).

Джерела фінансування. Дослідження не отримало жодного гранту від фінансової установи в державному, комерційному або некомерційному секторах.

Список використаних джерел

- Alsaadi, F. E., Yasami, A., Volos, C., Bekiros, S., & Jahanshahi, H. (2023). A new fuzzy reinforcement learning method for effective chemotherapy. *Mathematics*, 11(2), 477. <https://doi.org/10.3390/math11020477>
- Ammad-Ud-Din, M., Khan, S. A., Wennerberg, K., & Aittokallio, T. (2017). Systematic identification of feature combinations for predicting drug response with Bayesian multi-view multi-task linear regression. *Bioinformatics*, 33(14), 359–368.
- Badwan, B. A., Liaropoulos, G., Kyrodimos, E., Skaltsas, D., Tsirigos, A., & Gorgoulis, V. G. (2023). Machine learning approaches to predict drug efficacy and toxicity in oncology. *Reports Methods*, 3(2), 100413. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100413>
- Bertsimas, D., & Wiberg, H. (2020). Machine learning in oncology: Methods, applications, and challenges. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 4, 885–894. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00072>
- Bhandari, A., Gu, B., Kashkooli, F. M., & Zhan, W. (2024). Image-based predictive modelling frameworks for personalised drug delivery in cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 370, 721–746. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.004>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chang, Y., Park, H., Yang, H. J., Lee, S., Lee, K. Y., & Kim, T. S. (2018). Cancer Drug Response Profile scan (CDRscan): A deep learning model that predicts drug effectiveness from cancer genomic signature. *Scientific Reports*, 8(1), 8857. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27214-6>
- Cortes, C., & Vapnik, V. (2009). Support-vector networks. *Chemical Biology & Drug Design*, 297(3), 273–297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- De los Rios de la Serna, C. D., Boers-Doets, C. B., Wiseman, T., Radia, B., & Hammond, R. (2024). Early recognition and management of side effects related to systemic anticancer therapy for advanced breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 40, 151553. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151553>

- Eckardt, J.-N., Wendt, K., Bornhäuser, M., & Middeke, J. M. (2021). Reinforcement learning for precision oncology. *Cancers*, 13(18), 4624. <https://doi.org/10.3390/cancers13184624>
- Eguale, T., Buckneridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., & Hanley, J. A. (2016). Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
- Fan, K., Cheng, L., & Li, L. (2021). Artificial intelligence and machine learning methods in predicting anti-cancer drug combination effects. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 1–12. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab271>
- Firoozbakht, F., Yousefi, B., & Schwikowski, B. (2021). An overview of machine learning methods for monotherapy drug response prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1), bbab408. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab408>
- Geeleher, P., Cox, N. J., & Huang, R. (2014). Clinical drug response can be predicted using baseline gene expression levels and in vitro drug sensitivity in cell lines. *Genome Biology*, 15(3), R47. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r47>
- Greene, C. S., Tan, J., Ung, M., Moore, J. H., & Cheng, C. (2014). Big data bioinformatics. *Journal of Cellular Physiology*, 229(12), 1896–1900. <https://doi.org/10.1002/jcp.24662>
- Guan, S., & Wang, G. (2024). Drug discovery and development in the era of artificial intelligence: From machine learning to large language models. *Artificial Intelligence Chemistry*, 2, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2024.100070>
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction*. Springer Science & Business Media.
- Kim, Y., Kim, D., Cao, B., Carvajal, R., & Kim, M. (2020). PDXGEM: Patient-derived tumor xenograft-based gene expression model for predicting clinical response to anticancer therapy in cancer patients. *BMC Bioinformatics*, 21(1), 288. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03633-z>
- Kong, J. H., Lee, H., Kim, D., Han, S. K., Ha, D., & Shin, K. (2020). Network-based machine learning in colorectal and bladder organoid models predicts anti-cancer drug efficacy in patients. *Nature Communications*, 11(1), 5485. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19313-8>
- Kurilov, R., Haibe-Kains, B., & Brors, B. (2020). Assessment of modelling strategies for drug response prediction in cell lines and xenografts. *Scientific Reports*, 10, 2849. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59656-2>
- Li, C., Guo, Y., Lin, X., Feng, X., Xu, D., & Yang, R. (2024). Deep reinforcement learning in radiation therapy planning optimization: A comprehensive review. *Physica Medica*, 125, 104498. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2024.104498>
- Li, Y., Umbach, D. M., & Krahn, J. M. (2021). Predicting tumor response to drugs based on gene-expression biomarkers of sensitivity learned from cancer cell lines. *BMC Genomics*, 22, 272. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07581-7>
- Liu, J., Li, M., & Chen, X. (2022). AntiMF: A deep learning framework for predicting anticancer peptides based on multi-view feature extraction. *Methods*, 207, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2022.07.017>
- Liu, M., Shen, X., Pan, W. (2022). Deep reinforcement learning for personalized treatment recommendation. *Statistics in Medicine*, 41(20), 4034–4056. <https://doi.org/10.1002/sim.9491>
- Lopez, R. G. (2024). Reinforcement learning in oncology: A comprehensive review. *Utrecht University*, 36073 <https://studenttheses.uu.nl/handle/20.500.12932/47144>
- Malyutina, A., Majumder, M. M., Wang, W., Pessia, A., Heckman, C. A., & Tang, J. (2019). Drug combination sensitivity scoring facilitates the discovery of synergistic and efficacious drug combinations in cancer. *PLoS Computational Biology*, 15(5), e1006752. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006752>
- Menden, M. P., Iorio, F., Garnett, M., McDermott, U., Benes, C. H., Ballester, P. J., & Saez-Rodriguez, J. (2013). Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties. *PLoS One*, 8(4), e61318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061318>
- Mnih, V., Kavukcuoglu, K., & Silver, D. (2015). Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature*, 518(7540), 529–533. <https://doi.org/10.1038/nature14236>
- Nilashi, M., Ahmadi, H., Abumalloh, R. A., Alrizq, M., Alghamdi, A., & Alyami, S. (2024). Knowledge discovery of patients reviews on breast cancer drugs: Segmentation of side effects using machine learning techniques. *Heliyon*, 10(19), e38563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38563>
- Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C. U., Leung, S., Voduc, D., & Vickery, T. (2009). Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1160–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>
- Partin, A., Brettin, T. S., Zhu, Y., Narykov, O., Clyde, A., Overbeek, J., & Stevens, R. L. (2023). Deep learning methods for drug response prediction in cancer: Predominant and emerging trends. *Frontiers in Medicine*, 10, 1086097. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1086097>
- Phan, L. T., Park, H. W., Pitti, T., Madhavan, T., & Jeon, Y.-J. (2022). MLACP 2.0: An updated machine learning tool for anticancer peptide prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 4473–4480. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.07.043>
- Podgorelec, V., Kokol, P., Stiglic, B., & Rozman, I. (2002). Decision trees: An overview and their use in medicine. *Journal of Medical Systems*, 26, 445–463. <https://doi.org/10.1023/a:1016409317640>
- Pratap, D. (2017). *Statistics for machine learning: Build supervised, unsupervised, and reinforcement learning models using both Python and R*. Packt Publishing.
- Rafique, R., Islam, S. M. R., & Kazi, J. U. (2021). Machine learning in the prediction of cancer therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 4003–4017. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.07.003>
- Riechelmann, R. P., Zimmermann, C., Chin, S. N., Wang, L., O'Carroll, A., & Zarinahbaf, S. (2008). Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(5), 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009>
- Rockne, R. C., & Scott, J. G. (2019). Introduction to Mathematical Oncology. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 3, 1–4. <https://doi.org/10.1200/CCI.19.00010>
- Sakellaropoulos, T., Vougas, K., Narang, S., Koinis, F., Kotsinas, A., & Polyzos, A. (2019). A deep learning framework for predicting response to therapy in cancer. *Cell Reports*, 29(11), 3367–3373. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.017>
- Shan, W., Shen, C., Luo, L., & Ding, P. (2023). Multi-task learning for predicting synergistic drug combinations based on auto-encoding multirelational graphs. *iScience*, 26, 108020. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108020>
- She, S., Chen, H., Ji, W., Sun, M., Cheng, J., Rui, M., & Feng, C. (2022). Deep learning based multi-drug synergy prediction model for individually tailored anticancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1032875. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1032875>
- Shen, C., Nguyen, D., Chen, L., Gonzalez, Y., McBeth, R., Qin, N., Jiang, S. B., & Jia, X. (2020). Operating a treatment planning system using a deep-reinforcement learning-based virtual treatment planner for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Medical Physics*, 47(6), 2329–2336. <https://doi.org/10.1002/mp.14114>
- Siddharth, N., Korot, E., Fu, D. J., Zhang, G., Mishra, K., & Lee, A. Y. (2022). Reinforcement learning in ophthalmology: Potential applications and challenges to implementation. *The Lancet Digital Health*, 4, 692–697. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00128-5)
- Sutton, R. S., & Barto, A. (2018). *Reinforcement learning: An introduction* (2nd ed.). MIT Press.
- Teplytska, O., Ernst, M., Koltermann, L. M., Valderama, D., Trunz, E., Vaisband, M., Hasenauer, J., Fröhlich, H., & Jaehde, H. (2024). Learning methods for precision dosing in anticancer drug therapy: A scoping review. *Clinical Pharmacokinetics*, 63, 1221–1237. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01409-9>

- Tibshirani, R. (2011). Regression shrinkage and selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 73(3), 273–282. <https://doi.org/10.2307/41262671>
- Timilsina, M., Tandan, M., & Nováček, V. (2022). Machine learning approaches for predicting the onset time of the adverse drug events in oncology. *Machine Learning with Applications*, 9, 100367. <https://doi.org/10.1016/j.mlwa.2022.100367>
- Tothill, R. W., Tinker, A. V., George, J., Brown, R., Fox, S. B., Lade, S., & Bowtell, D. D. (2008). Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical Cancer Research*, 14, 5198–5208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0196>
- Triguero, I., García, S., & Herrera, F. (2015). Self-labeled techniques for semi-supervised learning: Taxonomy, software and empirical study. *Knowledge and Information Systems*, 42(2), 245–284. <https://doi.org/10.1007/s10115-013-0706-y>
- Van Buuren, S. (2018). *Flexible imputation of missing data*. CRC Press.
- Wang, J., Miao, J., Yang, X., Li, R., Zhou, G., Huang, Y., Lin, Z., Xue, W., Jia, X., Zhou, J., Huang, R., Ni, D. (2020). *Auto-weighting for breast cancer classification in multimodal ultrasound*. ArXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2008.03435>
- Xu, C., Song, Y., Zhang, D., Bittencourt, L. K., Tirumani, S. H., & Li, S. (2023). Spatiotemporal knowledge teacher–student reinforcement learning to detect liver tumors without contrast agents. *Medical Image Analysis*, 90, 102980. <https://doi.org/10.1016/j.media.2023.102980>
- Yang, S., & Kar, S. (2023). Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity. *Artificial Intelligence in Chemistry*, 2, 100011. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2023.100011>
- Yu, K.-H., Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering*, 2(10), 719–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0305-z>
- Zade, A.E., Haghghi, S. S., & Soltani, M. (2020). Reinforcement learning for optimal scheduling of glioblastoma treatment with temozolomide. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 193, 105443. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105443>
- Zhang, T., Zhang, L., Payne, P. R. O., & Li, F. (2021). Synergistic drug combination prediction by integrating multiomics data in deep learning models. *In Methods in Molecular Biology*, 2194, 223–238. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0849-4_12
- Zhou, J.-B., Tang, D., He, L., Lin, S., Lei, J. H., Sun, H., Xu, X., & Deng, C.-X. (2023). Machine learning model for anti-cancer drug combinations: Analysis, prediction, and validation. *Pharmacological Research*, 194, 106830. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106830>

References

- Alsaadi, F. E., Yasami, A., Volos, C., Bekiros, S., & Jahanshahi, H. (2023). A new fuzzy reinforcement learning method for effective chemotherapy. *Mathematics*, 11(2), 477. <https://doi.org/10.3390/math11020477>
- Ammad-Ud-Din, M., Khan, S. A., Wennerberg, K., & Aittokallio, T. (2017). Systematic identification of feature combinations for predicting drug response with Bayesian multi-view multi-task linear regression. *Bioinformatics*, 33(14), 359–368.
- Badwan, B. A., Liaropoulos, G., Kyrodimos, E., Skaltsas, D., Tsirogos, A., & Gorgoulis, V. G. (2023). Machine learning approaches to predict drug efficacy and toxicity in oncology. *Reports Methods*, 3(2), 100413. <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100413>
- Bertsimas, D., & Wiberg, H. (2020). Machine learning in oncology: Methods, applications, and challenges. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 4, 885–894. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00072>
- Bhandari, A., Gu, B., Kashkooli, F. M., & Zhan, W. (2024). Image-based predictive modelling frameworks for personalised drug delivery in cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 370, 721–746. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.004>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Chang, Y., Park, H., Yang, H. J., Lee, S., Lee, K. Y., & Kim, T. S. (2018). Cancer Drug Response Profile scan (CDRscan): A deep learning model that predicts drug effectiveness from cancer genomic signature. *Scientific Reports*, 8(1), 8857. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27214-6>
- Cortes, C., & Vapnik, V. (2009). Support-vector networks. *Chemical Biology & Drug Design*, 297(3), 273–297. <https://doi.org/10.1007/BF00994018>
- De los Rios de la Serna, C. D., Boers-Doets, C. B., Wiseman, T., Radia, B., & Hammond, R. (2024). Early recognition and management of side effects related to systemic anticancer therapy for advanced breast cancer. *Seminars in Oncology Nursing*, 40, 151553. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2023.151553>
- Eckardt, J.-N., Wendt, K., Bornhäuser, M., & Middeke, J. M. (2021). Reinforcement learning for precision oncology. *Cancers*, 13(18), 4624. <https://doi.org/10.3390/cancers13184624>
- Eguale, T., Buckeridge, D. L., Verma, A., Winslade, N. E., Benedetti, A., & Hanley, J. A. (2016). Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Internal Medicine*, 176(1), 55–63. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6058>
- Fan, K., Cheng, L., & Li, L. (2021). Artificial intelligence and machine learning methods in predicting anti-cancer drug combination effects. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6), 1–12. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab271>
- Firozbakht, F., Yousefi, B., & Schwikowski, B. (2021). An overview of machine learning methods for monotherapy drug response prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1), bbab408. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab408>
- Geeleher, P., Cox, N. J., & Huang, R. (2014). Clinical drug response can be predicted using baseline gene expression levels and in vitro drug sensitivity in cell lines. *Genome Biology*, 15(3), R47. <https://doi.org/10.1186/gb-2014-15-3-r47>
- Greene, C. S., Tan, J., Ung, M., Moore, J. H., & Cheng, C. (2014). Big data bioinformatics. *Journal of Cellular Physiology*, 229(12), 1896–1900. <https://doi.org/10.1002/jcp.24662>
- Guan, S., & Wang, G. (2024). Drug discovery and development in the era of artificial intelligence: From machine learning to large language models. *Artificial Intelligence Chemistry*, 2, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2024.100070>
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction*. Springer Science & Business Media.
- Kim, Y., Kim, D., Cao, B., Carvajal, R., & Kim, M. (2020). PDXGEM: Patient-derived tumor xenograft-based gene expression model for predicting clinical response to anticancer therapy in cancer patients. *BMC Bioinformatics*, 21(1), 288. <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03633-z>
- Kong, J. H., Lee, H., Kim, D., Han, S. K., Ha, D., & Shin, K. (2020). Network-based machine learning in colorectal and bladder organoid models predicts anti-cancer drug efficacy in patients. *Nature Communications*, 11(1), 5485. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19313-8>
- Kurilov, R., Haibe-Kains, B., & Brors, B. (2020). Assessment of modelling strategies for drug response prediction in cell lines and xenografts. *Scientific Reports*, 10, 2849. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59656-2>
- Li, C., Guo, Y., Lin, X., Feng, X., Xu, D., & Yang, R. (2024). Deep reinforcement learning in radiation therapy planning optimization: A comprehensive review. *Physica Medica*, 125, 104498. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2024.104498>
- Li, Y., Umbach, D. M., & Krahn, J. M. (2021). Predicting tumor response to drugs based on gene-expression biomarkers of sensitivity learned from cancer cell lines. *BMC Genomics*, 22, 272. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07581-7>
- Liu, J., Li, M., & Chen, X. (2022). AntiMF: A deep learning framework for predicting anticancer peptides based on multi-view feature extraction. *Methods*, 207, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2022.07.017>
- Liu, M., Shen, X., Pan, W. (2022). Deep reinforcement learning for personalized treatment recommendation. *Statistics in Medicine*, 41(20), 4034–4056. <https://doi.org/10.1002/sim.9491>

- Lopez, R. G. (2024). Reinforcement learning in oncology: A comprehensive review. *Utrecht University*, 36073 <https://studenttheses.uu.nl/handle/20.500.12932/47144>
- Maluyutina, A., Majumder, M. M., Wang, W., Pessia, A., Heckman, C. A., & Tang, J. (2019). Drug combination sensitivity scoring facilitates the discovery of synergistic and efficacious drug combinations in cancer. *PLoS Computational Biology*, 15(5), e1006752. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006752>
- Menden, M. P., Iorio, F., Garnett, M., McDermott, U., Benes, C. H., Ballester, P. J., & Saez-Rodriguez, J. (2013). Machine learning prediction of cancer cell sensitivity to drugs based on genomic and chemical properties. *PLoS One*, 8(4), e61318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061318>
- Mnih, V., Kavukcuoglu, K., & Silver, D. (2015). Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature*, 518(7540), 529–533. <https://doi.org/10.1038/nature14236>
- Nilashi, M., Ahmadi, H., Abumalloh, R. A., Alrizq, M., Alghamdi, A., & Alyami, S. (2024). Knowledge discovery of patients reviews on breast cancer drugs: Segmentation of side effects using machine learning techniques. *Heliyon*, 10(19), e38563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38563>
- Parker, J. S., Mullins, M., Cheang, M. C. U., Leung, S., Voduc, D., & Vickery, T. (2009). Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, 27(8), 1160–1167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1370>
- Partin, A., Brettin, T. S., Zhu, Y., Narykov, O., Clyde, A., Overbeek, J., & Stevens, R. L. (2023). Deep learning methods for drug response prediction in cancer: Predominant and emerging trends. *Frontiers in Medicine*, 10, 1086097. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1086097>
- Phan, L. T., Park, H. W., Pitti, T., Madhavan, T., & Jeon, Y.-J. (2022). MLACP 2.0: An updated machine learning tool for anticancer peptide prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 4473–4480. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.07.043>
- Podgorelec, V., Kokol, P., Stiglic, B., & Rozman, I. (2002). Decision trees: An overview and their use in medicine. *Journal of Medical Systems*, 26, 445–463. <https://doi.org/10.1023/a:1016409317640>
- Pratap, D. (2017). *Statistics for machine learning: Build supervised, unsupervised, and reinforcement learning models using both Python and R*. Packt Publishing.
- Rafique, R., Islam, S. M. R., & Kazi, J. U. (2021). Machine learning in the prediction of cancer therapy. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 4003–4017. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.07.003>
- Riechelmann, R. P., Zimmermann, C., Chin, S. N., Wang, L., O'Carroll, A., & Zarinehbab, S. (2008). Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(5), 535–543. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.009>
- Rockne, R. C., & Scott, J. G. (2019). Introduction to Mathematical Oncology. *JCO Clinical Cancer Informatics*, 3, 1–4. <https://doi.org/10.1200/CCI.19.00010>
- Sakellaropoulos, T., Vougas, K., Narang, S., Koinis, F., Kotsinas, A., & Polyzos, A. (2019). A deep learning framework for predicting response to therapy in cancer. *Cell Reports*, 29(11), 3367–3373. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.017>
- Shan, W., Shen, C., Luo, L., & Ding, P. (2023). Multi-task learning for predicting synergistic drug combinations based on auto-encoding multirelational graphs. *iScience*, 26, 108020. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108020>
- She, S., Chen, H., Ji, W., Sun, M., Cheng, J., Rui, M., & Feng, C. (2022). Deep learning based multi-drug synergy prediction model for individually tailored anticancer therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1032875. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1032875>
- Shen, C., Nguyen, D., Chen, L., Gonzalez, Y., McBeth, R., Qin, N., Jiang, S. B., & Jia, X. (2020). Operating a treatment planning system using a deep-reinforcement learning-based virtual treatment planner for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy treatment planning. *Medical Physics*, 47(6), 2329–2336. <https://doi.org/10.1002/mp.14114>
- Siddharth, N., Korot, E., Fu, D. J., Zhang, G., Mishra, K., & Lee, A. Y. (2022). Reinforcement learning in ophthalmology: Potential applications and challenges to implementation. *The Lancet Digital Health*, 4, 692–697. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00128-5)
- Sutton, R. S., & Barto, A. (2018). *Reinforcement learning: An introduction* (2nd ed.). MIT Press.
- Teplytska, O., Ernst, M., Koltermann, L. M., Valderrama, D., Trunz, E., Vaisband, M., Hasenauer, J., Fröhlich, H., & Jaehde, H. (2024). Learning methods for precision dosing in anticancer drug therapy: A scoping review. *Clinical Pharmacokinetics*, 63, 1221–1237. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01409-9>
- Tibshirani, R. (2011). Regression shrinkage and selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, 73(3), 273–282. <https://doi.org/10.2307/141262671>
- Timilsina, M., Tandan, M., & Nováček, V. (2022). Machine learning approaches for predicting the onset time of the adverse drug events in oncology. *Machine Learning with Applications*, 9, 100367. <https://doi.org/10.1016/j.mlwa.2022.100367>
- Tothill, R. W., Tinker, A. V., George, J., Brown, R., Fox, S. B., Lade, S., & Bowtell, D. D. (2008). Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical Cancer Research*, 14, 5198–5208. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0196>
- Triguero, I., Garcia, S., & Herrera, F. (2015). Self-labeled techniques for semi-supervised learning: Taxonomy, software and empirical study. *Knowledge and Information Systems*, 42(2), 245–284. <https://doi.org/10.1007/s10115-013-0706-y>
- Van Buuren, S. (2018). *Flexible imputation of missing data*. CRC Press.
- Wang, J., Miao, J., Yang, X., Li, R., Zhou, G., Huang, Y., Lin, Z., Xue, W., Jia, X., Zhou, J., Huang, R., Ni, D. (2020). *Auto-weighting for breast cancer classification in multimodal ultrasound*. ArXiv. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2008.03435>
- Xu, C., Song, Y., Zhang, D., Bittencourt, L. K., Tirumani, S. H., & Li, S. (2023). Spatiotemporal knowledge teacher–student reinforcement learning to detect liver tumors without contrast agents. *Medical Image Analysis*, 90, 102980. <https://doi.org/10.1016/j.media.2023.102980>
- Yang, S., & Kar, S. (2023). Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity. *Artificial Intelligence in Chemistry*, 2, 100011. <https://doi.org/10.1016/j.aichem.2023.100011>
- Yu, K.-H., Beam, A. L., & Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering*, 2(10), 719–731. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0305-z>
- Zade, A.E., Haghghi, S. S., & Soltani, M. (2020). Reinforcement learning for optimal scheduling of glioblastoma treatment with temozolomide. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 193, 105443. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105443>
- Zhang, T., Zhang, L., Payne, P. R. O., & Li, F. (2021). Synergistic drug combination prediction by integrating multiomics data in deep learning models. *In Methods in Molecular Biology*, 2194, 223–238. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0849-4_12
- Zhou, J.-B., Tang, D., He, L., Lin, S., Lei, J. H., Sun, H., Xu, X., & Deng, C.-X. (2023). Machine learning model for anti-cancer drug combinations: Analysis, prediction, and validation. *Pharmacological Research*, 194, 106830. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106830>

Отримано редакцією журналу / Received: 12.07.25
Прорецензовано / Revised: 25.08.25
Схвалено до друку / Accepted: 10.10.25

Ivan TIURDO, PhD Student
ORCID ID: 0009-0001-7315-3628
e-mail: ivan.turديو@karazin.ua
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Natalya KIZILOVA, DSc (Phys. & Math.), Prof.
ORCID ID: 0000-0001-9981-7616
e-mail: kizilova@karazin.ua
V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

THE APPLICATION OF MACHINE LEARNING METHODS IN MODERN CANCER THERAPY

The purpose of this study is to analyze modern approaches to assessing the efficacy and safety of drugs used in anti-cancer therapy using machine learning methods. Particular attention is paid to the prospects of implementing such methods in mathematical oncology, a field that actively uses mathematical modeling and computer simulations in oncological research.

As part of the study, we searched for and studied relevant scientific sources on the application of machine learning in oncology. As a result, a systematic review of the literature covering the use of machine learning in this area was conducted.

The main machine learning approaches, such as Supervised Learning (SL), Unsupervised Learning (UL), and Reinforcement Learning (RL), are analyzed in the context of modern oncology. Specific examples of the use of various machine learning algorithms in research related to cancer treatment, as well as more general oncological problems, are considered. The advantages and limitations of these approaches are assessed depending on the goals set, for example, in such tasks as predicting treatment response, biomarker identification, and automated medical image analysis.

The study found that machine learning is already being actively implemented in oncology research and demonstrates high efficiency in solving various problems, in particular, identifying hidden patterns that are not available in traditional analysis. At the same time, it is noted that there are numerous other areas where the use of machine learning can significantly enhance scientific research and clinical practice. In particular, the use of reinforcement learning algorithms in the field of personalized precision medicine, which plays a key role in creating individualized approaches to cancer treatment, looks promising.

Key words: *mathematical modeling, supervised learning, unsupervised learning, reinforcement learning, precision medicine, personalized therapy.*

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних; у написанні рукопису; в рішенні про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript; in the decision to publish the results.