

PREHLAD VÝVOJA A SÚČASNÉ KONCEPCIE SKÓROVACÍCH SYSTÉMOV HODNOTENIA TOXICITY KOMBINOVANEJ LIEČBY ZHUBNÝCH NÁDOROV

OVERVIEW OF DEVELOPMENT AND CONTEMPORARY CONCEPTION OF TOXICITY SCORING SYSTEMS EVALUATION OF COMBINED TREATMENT OF CANCER

JURGA L., DÓCZEOVÁ A.

ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A FZaSP TRNAVSKEJ UNIVERZITY V TRNAVE

Súhrn: Dozáž obidvoch metód konzervatívnej liečby zhubných nádorov sa pohybuje na hranici, častejšie za hranicou toxicity – naliehavá je preto štandardizácia jej kritérií a skórovania. V roku 1982 NCI zostavil Všeobecné kritéria toxicity (CTC) pre chemoterapiu a RTOG vyvinul Skórovacie kritéria pre akútnu radiačnú morbiditu. V roku 1993 RTOG, EORTC a NCI prijali Skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív (LENT) pozostávajúci z 4 kľúčových prvkov označených akronymom „SOMA“ (S-Subjective, O-objective, M-Medical Management, A-Analytic). Hlavnou diferenciou od predchádzajúcich stupnic/škál morbidity je akceptovanie postoja pacienta ohľadom „ceny spojenej s úspešnou eradikáciou nádoru“ a dopad morbidity na kvalitu života chorého. V roku 1997 NCI, RTOG, EORTC, zástupcovia farmaceutického priemyslu a WHO revidovali a rozšírili CTC integrujúc systémovú liečbu, rádioterapiu a chirurgické postupy do komprehensívneho a štandardizovaného systému (CTC verzia 2.0). Od 1. októbra 2003 sú pre štartujúce klinické triály podľa Programu hodnotenia protinádorovej liečby (CTEP) platné Všeobecné terminologické kritéria pre vedľajšie účinky (CTCAE, verzia 3.0). Úsilie o jednoznačnosť a štandardizáciu klasifikácie nežiadúcich účinkov multimodálnej liečby zhubných nádorov má viesť k presadeniu Smerníc pre zjednotenie štandardov pre dokumentovanie triálov (CONSORT guidelines), ktoré akceptovali významné medicínske časopisy. Vzhľadom k prominentnej úlohe randomizovaných kontrolovaných triálov v súlade s všeobecným trendom v medicíne, je na mieste úsilie o ich metodologickú kvalitu tak významnú pre budúci rozvoj liečebných modalít v onkológii. Inak majú výsledky malú/zanedbateľnú hodnotu, dokonca môžu byť zavádzajúce. Ide o dlhú, avšak evidentne správnu cestu vedúcu k vyššej spoľahlivosti výsledkov.

Kľúčové slova: Všeobecné kritéria toxicity pre chemoterapiu, Skórovacie kritéria pre akútnu radiačnú morbiditu, Skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív, základné skóre, Kritéria hodnotenia odpovede solídnych nádorov, kvalita života, Program hodnotenia protinádorovej liečby, Všeobecné terminologické kritéria pre vedľajšie účinky, Smernice pre zjednotenie štandardov pre dokumentáciu triálov

Summary: Dosage of both methods of conservative antineoplastic therapy usually falters on/beyond the border of toxicity – therefore standardization of toxicity criteria/scoring is insistent. NCI in 1982 compiled The Common Toxicity Criteria (CTC) for chemotherapy and RTOG developed Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria for radiation therapy. In 1993 RTOG, EORTC and NCI accepted The Late Effects of Normal Tissues (LENT) scoring system consisting of 4 key elements forming the scales and introducing by acronym „SOMA“ (S-Subjective, O-Objective, M-Medical Management, A-Analytic). The main difference from the previous morbidity scales is acceptance of patient's attitude with regard to the „price of success“ (the cure of cancer) and the impact of morbidity on his quality of life (QoL). In 1997 NCI, RTOG, EORTC, representatives of pharmaceutical companies, and WHO revised and expanded the CTC and to merge systemic, radiation, and surgical criteria into one comprehensive and standardized system (CTC, version 2.0). Since October 1st. 2003 according to The Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 3.0) have been valid for starting clinical trials. The effort for unambiguity and standarization of adverse events classification of multimodal anticancer treatment has to lead to the implementation and acceptance of The Consolidation of Standards for Reporting Trials (CONSORT) guidelines which have now been accepted by a large number of renowned medical journals. In regard towards a more prominent role of randomized controlled trials in parallel with the general trends in medicine (Evidence based medicine) the effort for methodological quality is fully warranted. Otherwise, the trial's results are of little/no value or even misleading. It is also true for the extensive metaanalyses. It is a long but evidently right way to a higher reliability of treatment results evaluation.

Key words: The Common Toxicity Criteria (CTC) for chemotherapy, Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria, The Late Effects of Normal Tissues (LENT), a „baseline“ score, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Quality of Life (QoL), Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Consolidation of Standards for Reporting Trials (CONSORT) guidelines

Radiačná onkológia od počiatku, teda skôr a azda viac než ostatné liečebné modalitty zvažovala a zvažuje neskoré účinky na normálne tkanivá a orgány. Východiskom je hypotéza W. R. Withersa z roku 1981: „Rýchlosť vzniku zjavného poškodenia závisí na rýchlosti delenia tkanív. Akútne poškodenie nastáva v rýchlo proliferujúcich tkanivách, neskoré poškode-

nie v tkanivách s pomalým bunkovým obratom“ (cit. 12, 13). Základom radiačných zmien je parenchymatózna bunková hypoplázia kmeňových buniek, alterácia jemnej mikrovaskulatúry a fibrospojivového tkaniva. Ide o špecifické patologické lézie, obvykle ireverzibilné. Neskoré účinky chemoterapie(CT) sú spôsobené prevažne

parenchýmovou bunkovou depléciou deliacich a nedeliacich sa buniek, kým mikrovaskulácia a fibrospojivové stróma sú ušetrené. Poškodenia prebiehajú bez akútnej fázy, typickej pre neskoré účinky rádioterapie. Predikcia neskorých poškodení po CT na základe akútnych reakcií neexistuje, pretože poškodené sú rôzne druhy buniek.

Poznáme 3 fázy radiačného poškodenia:

1. *včasnú*, ktorá vzniká behom liečby až prvých týždňov po jej skončení, je nepríjemná, väčšinou sa však zhojí; poškodené bunky sú nahradené po niekoľkých hodinách a ich urýchlená repopulácia má nahradiť bunkové straty. Podobne reaguje väčšina zhubných nádorov. Krok s urýchlenou repopuláciou buniek nádora sa snaží udržať akcelerovaná frakcionácia, samozrejme za cenu akútnych reakcií rýchlo proliferujúcich normálnych tkanív,

2. *intermediárnu*, vznikajúcu niekoľko týždňov až mesiacov po skončení liečby,

3. *neskorú*, ktorá sa manifestuje mnoho mesiacov až rokov po skončení liečby (patrí sem i onkogenéza); neskoro reagujúce normálne tkanivá sú charakterizované pomalým bunkovým obratom, zmeny vo funkcii zreých diferencovaných buniek sú malé, nedochádza k tkanivovej malfunkcii. Keď však tieto bunky začínajú opotrebovaním odumierať, tkanivo reaguje neúspešnou snahou o náhradu bunkových strát – nie je totiž schopné produkovať viabilné dcérske bunky (12, 13).

Donedávna bolo dobrým vodítkom používanie **tolerančných dávok** (TD) rádioterapie (RT).

TD sú stanovené pre jednotlivé normálne tkanivá v závislosti na objeme ožarovaného tkaniva/orgánu (1/3, 2/3, 3/3), vrátane dôsledkov (endpoints) pri konvenčnej frakcionácii (7, 12, 13, 15).

Minimálna TD 5/5 - znamená 5 % vážnych komplikácií do 5-ich rokov.

Maximálna TD 50/5 – znamená 50 % vážnych komplikácií do 5-ich rokov (je neakceptovateľná). V poslednej dobe došlo k zásadnej revízii TD. Dôvodom je nástup kombinovanej liečby (rádiochemoterapie), používanie nekonvenčných frakcionáčnych režimov, možnosť vyššej dozáže vďaka sofistikovanej technike, hypertermie, high dose rate (HDR) brachyrádioterapie, rádiochirurgie, modifikátorov biologickej odpovede, kombinácie s chirurgickou terapiou simultánne, sekvenčne, resp. alternujúco. Z toho vyplýva, že nejestvujú žiadne „**bezpečné**“ dávky (**safe doses**) obidvoch modalít konzervatívnej liečby zhubných nádorov (ZN). Neočakávané reakcie a poškodenia sa teda môžu vyskytnúť v rôznych časových intervaloch kombinovanej liečby a manifestujú sa nezriedka nepredvídateľným spôsobom. Ukazuje sa, že žiarenie a chemoterapia pôsobia, pokiaľ ide o vznik neskorých poškodení aditívne. Pri kombinácii rádioterapie a následnej chemoterapie aplikovanej i s odstupom i viacerých rokov, sa manifestuje „recall/rebound phenomenon“; týka sa neskoro odpovedajúcich normálnych tkanív subklinicky poškodených predchádzajúcou rádioterapiou. Tieto skutočnosti akcentujú význam starostlivej follow-up care po skončení liečby, osobitne pri orgánoch, ktoré sa označujú ako „**dose limiting**“ (12, 13). Dose limiting orgány a tkanivá sa delia do 3 tried podľa ich tolerančných dávok RT a vplyvu na prežívanie:

Trieda I-ireparabilné poškodenie vedie k smrti alebo k ťažkej morbidite.

Trieda II-orgány, ktorých poškodenie vedie k strednej morbidite.

Trieda III-orgány, ktorých poškodenie je spojené s minimálnou morbiditou.

Nevyhnutné sú longitudinálne štúdie, ktoré sú navyše cestou k definovaniu prostriedkov ameliorujúcich toxicitu.

Svetová zdravotnícka organizácia (Ženeva) vydala v roku 1979 „The WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment“. Položky sa týkali prevažne akútnej morbiditity protinádorovej liečby; neskorým účinkom bol venovaný jediný paragraf.

Z uvedených dôvodov v roku 1982 National Cancer Institute-NCI zostavil **Všeobecné kritéria toxicity (The Common Toxicity Criteria – CTC) pre chemoterapiu a Radiati- on Therapy Oncology Group-RTOG vyvinul Acute Radiati- on Morbidity Scoring Criteria pre účinky rádioterapie** (2). Separátne kritéria boli vyvinuté kritéria pre neskoré účinky rádioterapie. Táto zostava kritérií fungovala viac než 15 rokov a používala sa nielen v klinickej praxi, ale aj v klinických triáloch (1). V priebehu tohto obdobia však boli zaznamenané nové druhy toxicity, v popise i v stágu sa vyskytovali nedôslednosti a nepresnosti, niektoré kritéria zahŕňali popis početných adverse events pre tú istú položku a pod. (9). Prof. S. Dische urobil v roku 1989 analýzu a zistil značnú variabilitu v popise komplikácií, teda, že kritéria sa nedodržiavali dôsledne. Navrhol preto slovník prvkov tvoriacich morbiditu pre všetky anatomické lokality (dictionary of elements making up morbidity in all anatomic sites), ktoré rozdelil na požadované (povinné) a voliteľné. Je to jediná cesta umožňujúca porovnávanie výsledkov jednotlivých štúdií (10).

Review A. Nicolucciho et al: Quality, evolution, and clinical implications of randomized controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity for metaanalysis. J. Am. med. Assoc. 262:2101-2107, 1989 odhalilo depimujúci výsledok takmer 20 ročného úsilia pri zavádzaní evidence based treatment guidelines pri pľúcnych karcinómoch. Autori uzatvorili, že medzi 150 randomizovanými klinickými triálmi (randomized clinical trials-RCTs) nebolo dost štúdií dostatočnej metodologickej kvality, ktorá by oprávňovala metaanalýzu liečebných výsledkov. Review však obsahuje tiež nejaké dobré správy pre optimistov – väčšina charakteristík kvality triálov ukazovala trend zlepšovania v rokoch 1970-1987 (14).

V roku 1985 sa v Baltimore, MD konala **NCI Consensus Conference** o štandardizácii kritérií toxicity. Bolo potrebné definovať somatické, genetické dôsledky (endpoints) vrátane rizika indukcie sekundárnych nádorov (11). Išlo teda o rozšírenie kritérií pre subakútnu (intermediárnu) toxicitu. Všeobecné kritéria toxicity (Common Toxicity Criteria-CTC) boli prvý-krát distribuované NCI v roku 1988. Kritéria sa periodicky prehodnocujú a rozširujú o neskoré efekty životne dôležitých orgánov a tkanív po všetkých liečebných modalitách (RT, CT, chirurgická terapia). Študujú sa metódy odhadu aktuálneho rizika a vyvíjajú sa postupy pre validizáciu kritérií u dlhodoboprežívajúcich pacientov. U každého chorého treba nutne popri hodnotení liečebnej odpovede podľa WHO, resp. amerického RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) použiť morbidity scoring schemes vypracované RTOG, EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) a NCI. Tieto kooperatívne skupiny zastrešené **RTOG Late Effects Working Group** na jeseň 1993 prijali **skórovací systém pre neskoré účinky normálnych tkanív (The Late Effects of Normal Tissues-LENT) scoring system**. Tento systém tvoriaci škálu neskorej toxicity pozostáva zo 4 kľúčových prvkov označených akronymom „**SOMA**“ (**Subjective = symptoms reported; Objective = signs on examination; Management = instituted; Analytic = tissue function assessed by objective diagnostic tools**) (19).

Ak ide o kombinovanú liečbu (rádiochemoterapiu), používa sa akronym SOMAS, zohľadňujúci popri neskorých účinkoch RT tiež neskorú toxicitu CT.

Cieľom je v budúcnosti dosiahnuť **disease-free survival/lokálnu kontrolu nádoru**, ktoré by nemali byť sprevádzané závažnou toxicitou (**toxicity-free survival**). Obidva parametre sú rovnako dôležité. „SOMA“ škála ako výsledok procesu harmonizácie na obidvoch stranách Atlantiku (RTOG/EORTC) teda obsahuje 4 separátne prvky pre hodnotenie (skórovanie) neskorej toxicity. Novým prvkom je **Subjective**, t. j. vnímanie poškodenia pacientom. Z časového hľadiska môže ísť o ťažkosť príležitostné (occasional = monthly), intermitentné (intermittent = weekly), pretrvávajúce (persistent = daily), refraktórne (refractory = constant). Vnímanie morbiditity ako

záťaž môže byť iné z pohľadu lekára a chorého, zvlášť ak morbidita perzistuje, je ireverzibilná, nekontrolovaná (nezvládnutá), bolestivá, alebo znižujúca sociálne uplatnenie.

V SOMA stupnici sa majú používať a zaznamenávať skutočne namerané hodnoty a na ich základe určovať stupeň toxicity. Rovnako sa majú uviesť metódy/prostriedky = tools (rádiologické vyšetrenia, biologické testy, biochemické analýzy, atď.) použité pri skorovaní. Po procese serióznej validizácie možno stupnicu uviesť do štartujúcich klinických trialov.

Nezainteresovaný pozorovateľ sa môže diviť, prečo onkologická profesia tak intenzívne vníma potrebu stupnic (škál) pre precízny záznam poškodenia normálneho tkaniva. Treba si však uvedomiť, že rádioterapeut/klinický onkológ-chemoterapeut kráča vždy ako akrobat na lane. Onkológia totiž lieči chorobu, ktorá je život ohrozujúca – život ohrozujúca môže byť žiaľ aj toxicita. Hľadanie rovnováhy (balance) medzi rizikom neadekvátnej liečby (hypoterapia-undertreatment a hyperterapie – overtreatment v onkológii je totiž zásadne odlišné od definovania rovnováhy v iných klinických disciplínach. Významné predávkovanie i poddávkovanie môže byť letálne. Dozáž rádioterapie i chemoterapie musí byť na hranici (nezriedka za hranicu) tolerance v snahe vyliečiť čo najviac chorých. Dôležitá je klinická skúsenosť pričom v RT oporu poskytujú 2 parametre - **tumor control probability (TCP) a normal tissue complication probability (NTCP). Dôležité je, aby v dôsledku toxicity nedošlo k významnému poklesu kvality života (Quality of Life-QOL) chorého.** NCI prijala štandardizované kritéria liečebnej odpovede – **RECIST**. Tieto pre parciálnu odpoveď okrem iných odlišností vyžadujú na rozdiel kritérií WHO len $\geq 30\%$ ústup nádorových manifestácií, zohľadňujú však kvalitu života chorých po liečbe. RECIST bol revidovaný WHO a žiada sa jeho používanie kooperatívny skupinami.

Tolerovateľnosť poškodenia závisí nielen na stupni poškodenia, ale i na orgáne, ktorý je postihnutý. Ťažká, ale prechodná rádiodermatitída môže byť prijateľnou cenou za vyliečenie, kým čiastočná paralýza spôsobená stredne ťažkým poškodením miechy nie je prijateľnou cenou za vyliečenie.

Rastúci počet dlhodoboprežívajúcich pacientov prináša i nárast neskorých poškodení neskoro odpovedajúcich normálnych tkanív; protektívny účinok na neskororeagujúce normálne tkanivá má hyperfrakcionácia (multifrakcionácia). Významné pokroky rádiologickej fyziky a zobrazovania dovoľujú šetrenie normálnych tkanív (konformálna RT, computerizované plánovanie RT – CT skeny, MRI, PET, SPECT, tvarovanie dávkovej distribúcie na moderných lineárnych urýchľovačoch so sofistikovanými gantries a/alebo mnoholístovým kolimátorom).

Významné sú tiež pokroky v rádiobiológii spočívajúce v použití žiarenia s vysokým lineárnym energetickým transferom energie – LETom; ide o rýchle neutróny, ťažké ióny – efekt RT je menej závislý na oxygenácii nádoru. Využitie možno tiež charakteristickú dávkovú distribúciu protónov. **Samozrejmo podmienuje porovnávanie výsledkov klinických trialov v RT je dodržiavanie záruk kvality (Quality Assurance – QA).**

LENT stupnica namiesto pojmov používaných pre akútnu toxicitu (mierna, stredná, ťažká, život ohrozujúca, fatálna) používa slovné modifikácie v snahe presnejšie popísať a štandardizovať neskoré účinky RT – „SOMA“; sú inkorporované do stanoviska o toxicite kombinovanej liečby.

SOMA scoring system bol vypracovaný za účelom získania dát pomocou rôznych metód, ktoré nemusia byť vzájomne závislé. Ide o monitorovanie odpovede citlivých orgánov/tkanív zahrnutých v cieľovom objeme.

Subjective predstavuje záznam na základe postoja pacienta získaného rozhovorom, efektívnejšie dotazníkom, či vyplňaním diára (16).

Intenzita bolesti sa hodnotí podľa analgetického rebríka/sily analgetík (non-narcotic vs narcotic).

Objective predstavuje morbiditu určenú čo najobjektívnejšie klinickým vyšetrením, vrátane skiagramov a laboratórnych vyšetrení.

Medical Management predstavuje aktívne kroky v snahe ameliorovať symptómy (nenarkotiká → narkotiká, neurochirurgické zákroky v liečbe progresívnej bolesti).

Analytic zahŕňa sofistikované metódy pomocou ktorých možno funkciu tkaniva/orgánu posúdiť objektívnejšie (snaha o kvantifikáciu) než klinickým vyšetrením (CT sken, MRI, PET). Prostriedky a metódy sú na jednotlivých pracoviskách rôzne. Voľba metód (invazívnosť, cena) na kvantifikáciu neskorých účinkov musí byť proporcionálna závažnosti symptómov a predpokladanej efektívnosti podpornej liečby. Kľúčové je obdržať vstupné parametre a hodnoty („a baseline score“) u každého pacienta, pretože orgánové funkcie môžu byť, osobitne u starších pacientov, odchylné od „normy“.

Stupeň 1 predstavuje najmenej závažné symptómy nevyžadujúce si liečbu.

Stupeň 2 predstavuje mierne symptómy vyžadujúce si len konzervatívnu terapiu.

Stupeň 3 predstavuje ťažké symptómy s dopadom na ADL (activity of daily living) vyžadujúce si agresívnu liečbu.

Stupeň 4 predstavuje ireverzibilné funkčné poškodenie vyžadujúce si závažné terapeutické intervencie.

Stupeň 5 znamená stratu orgánu, alebo smrť.

Panuje všeobecná zhoda, že LENT toxicita má mať 5 stupňov, pričom však stupeň 0 znamená žiadnu toxicitu a stupeň 5 znamená fatalitu/stratu orgánu/tkaniva-štruktúry (20).

Hlavnou diferenciou od predchádzajúcich stupnic/škál morbidity je akceptovanie stanoviska pacienta ohľadom „ceny spojenej s úspešnou eradikáciou nádoru“ („the price of success) a dopad morbidity na kvalitu života chorého. Kvalita života je multidimenzionálny pojem získaný dotazníkovou metódou u pacienta i lekára s tým, že extrémne dôležité je porovnanie obidvoch postojov (3).

Pre klinika je napr. rozhodujúce zachovanie funkcií, ktoré sú životne dôležité; pre chorého však môže byť záväzok žiť dlho s bolesťou horší než smrť samotná. Pristupujú navyše ekonomické dôsledky neschopnosti pracovať a závislosť na druhých (kŕmenie, umývanie, obliekanie). Sumarizácia objektívneho a subjektívneho skóre podľa tej istej stupnice poskytuje cenné dáta, čo dovoľí sústrediť pozornosť na symptómy, ktoré možno ameliorovať, a ktorým doteraz nebola vždy venovaná dostatočná pozornosť; dovoľí to súčasne určenie sumárneho/konečného stupňa. Tento však varíruje s časom a musí byť zaznamenávaný u každého pacienta pri návšteve v rámci follow-up care. V longitudinálnych štúdiách sa zhotovujú tzv.

Grade Time Histograms (GTH).

Sumárny stupeň SOMA charakteristik spolu s kvantifikovateľnými parametrami sofistikovaných objektívnych metód (Analytic) určia finálny stupeň neskorého efektu (poškodenia). Sú však potrebné korelačné štúdie používajúce biochemické a biologické metódy stanovenia (molekulárne markery, patologické a fyziologické parametre), ktoré doplnia určovanie SOMA skóre; hodnota finálneho stupňa sa tak stane presnejšou a reprodukovateľnejšou. Nezriedka sa stáva, že dve ramená randomizovaného klinického trialu dávajú, pokiaľ ide o nádorovú odpoveď rovnaké/podobné výsledky a jedinou výhodou jedného z ramien je nižšia neskorá toxicita, osobitne životne dôležitých orgánov a tkanív. D. Pedersen a spol. 1994 správne upozornili, že nestačí popísať disease-free survival (DFS) vo vzťahu k recidíve nádoru; nutné je udať tiež **complication-free survival** (17). Obidva parametre sa správajú podobne, sú obvykle kumulatívne a progresívne. Paradoxne, nezriedkavo chirurgická resekcia štruktúry/orgánu sa nepovažuje za komplikáciu, kým rádioterapiou indukovaná fibrotická/nekrotická premena sa skóruje ako komplikácia. Preto všetky liečebné modalitty musia podliehať spoločnému „late effect scoring systemu“ opatrenému SOMA škálou.

R. J. Caplan a spol. v roku 1994 odporúčali novú štatistickú

metodológiu zahŕňajúcu všetky premenné, ale akceptujúc únavu-vyčerpanosť pacienta – ide o analýzu pravdepodobnosti a rizika špecifického orgánového zlyhania aktuárnym (poistnicko-matematickým, cenzovaným) reportingom (8).

Predtým, než sa nová škála prijme v klinickej praxi ako náhrada za doposiaľ existujúcu, musí prebehnúť jej **validizácia**. Uskutočňuje sa cestou existujúcich prospektívnych klinických triálov koordinovaných RTOG a EORTC. **Case Reports Forms (CRFs)** budú obsahovať analýzy poškodenia na základe starej a novej škály (stupnice) v definovanej skupiny chorých pre každú nádorovú entitu, čo dovoľuje porovnanie obidvoch stupní (4).

V procese validizácie je potrebné splniť viaceré ciele:

- zistiť, či sa potvrdili anticipované výhody novej škály/stupnice pri kvantifikácii morbidít;
- zachytiť a odstrániť dvojzmyselnosti (ambiguities) a nedostatočnosti novej škály a porovnať pohľady/postoje pacienta a lekára k „tolerovateľnému poškodeniu“;
- zvýšiť presnosť a spoľahlivosť vedenia záznamov o poškodení a stanoviť príslušné skóre s osobitným dôrazom na neskoré efekty (problém - obmena osadenstva pracovísk počas dlhodobého follow-up care);
- definovať mechanizmus pomocou ktorého rozličné/viacere skóre môžu byť „spriemernené“ („averaged“) a dostať tak reprezentatívne finálne určenie toxicity (jednoduchý, alebo vážený spriemerňovací proces). Naviac v súčasnosti nie je zrejme ako by mala byť zohľadnená rýchlosť progresie poškodenia v sumárnom skóre;
- vypracovať štatistický „balík“ zjednodušujúci proces akvizície a analýzy dát s minimom následných potenciálne chybných prenosov hrubých dát (18).

Súčasťou validizácie týchto stupníc/škál musí byť uistenie, že všetky tkanivá/orgány, ktoré môžu byť potenciálne poškodené sú anticipované, na základe čoho sa pripraví vhodné protokoly ešte pred štartom akéhokoľvek nového triálu. Rovnako dôležité je testovať nové stupnice/škály u chorých liečených multimodálnou terapiou (CT, RT, chirurgická exeréza).

Škály/stupnice musia byť jasné, jednoznačné, preložené do jazykov na štúdiu participujúcich centier. Zber dát a vyplňanie CRFs (case reports forms) by nemali byť neúnosne časovo náročné. Nesplnenie hore uvedených cieľov môže viesť k predpojatostiam (bias) a tým k znehodnoteniu celej analýzy. Základným cieľom a kritériom inovovaných a opakovane validizovaných skórovacích systémov v budúcnosti ostane ameliorácia akútnej toxicity a prevencia neskorých poškodení.

V roku 1997 **The NCI Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)** rozvinul úsilie revidovať a rozšíriť CTC a spojiť systémove, radiačné a chirurgické kritéria pre poškodenia do jedného komprehensívneho a štandardizovaného systému. Na procese participovali zástupcovia kooperatívnych skupín, farmaceutického priemyslu a WHO. RTOG menoval panel pozostávajúci z Disease Site Chairs s úlohou revidovať RTOG Acute toxicity criteria. Výsledkom úsilia sú **Common Toxicity Criteria: Version 2.0**. Zahŕňa viac než 260 jednotlivých vedľajších účinkov (v minulej verzii to bolo 49) zoradených do 24 orgánových alebo fyziologických systémov (v minulosti to bolo 13). Podstatný nárast v počte položiek bol prevažne

spôsobený štiepením niektorých komplexných kritérií na dve/viacere položky.

Stupňovanie sa nezmenilo: 0 – žiadna; 1 – mierna; 2 – stredná; 3 – ťažká; 4 – život ohrozujúca; 5 – mŕtvy. Termín toxicita však nie je jasne definovaný. Odporúča sa **generický termín „Adverse Event“**, pretože niektoré udalosti/príhody môžu, ale nemusia mať vzťah k aplikovanej liečbe. **Vzťah k liečbe sa definuje ako „definitive“; „probable“; „possible“; „unlikely“; „unrelated“** (6). CTC verzia 2.0 (na web Site od roku 1998) je dynamický dokument, ktorý bude v súlade s rozvojom poznania updatovaný; je preto potrebné sledovať príslušnú webovú stránku (1, 2).

Výskumníci RTOG a CRAs (Clinical Research Associates) vykonali malú pilotnú štúdiu a konštatovali všeobecný trend vzostupu počtu toxicít v každej orgánovej kategórii (toxicita/pacient – starý vs nový systém: kožná toxicita 0,88 vs 1,07; GIT toxicita 1,96 vs 2,63).

Od marca 1998 sa CTC v. 2.0 používa v triáloch sponzorovaných NCI. Prebieha diskusia medzi NCI a novokreovanou **American College of Surgeons Oncology Group** s cieľom zahrnutia **surgically related criteria**.

CTC v. 2.0 nahrádza predošlú RTOG Acute Radiation Radiation Morbidity Criteria (13 jednotlivých kritérií) pričom obsahuje viac než 100 kritérií aplikovateľných na akútne účinky RT. Pre kombinovanú chemoterapiu sa používajú kritéria, ktoré najlepšie popisujú danú udalosť. **Na webovej stránke boli 10. júna 2003 publikované The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE)**. Cieľom tejto poslednej revízie je rozšíriť jadro CTC kritérií zahŕňajúc Adverse Events univerzálne aplikovateľných v klinických triáloch bez ohľadu na chronicitu alebo liečebnú modalitu, ktorej platnosť je určená 1. októbrom 2003 (1). V klinických triáloch proces validizácie zahŕňa porovnávanie CTC v. 2.0 a CTCAE v. 3.0.

Úsilie o jednoznačnosť a štandardizáciu klasifikácie „adverse events“ multimodálnej liečby zhubných nádorov by malo vyústiť do realizácie „Smerníc pre zjednotenie štandardov pre dokumentáciu triálov (**Consolidation of Standards for Reporting Trials – CONSORT**) guidelines presadzovaných Sorenom M. Bentzenom, Dept. of Experimental Clinical Oncology University Aarhus, Denmark. Prílohou sú **Guidelines for reporting clinical outcome studies in radiotherapy and oncology** (5, 6).

Vzhľadom k prominentnej úlohe randomizovaných kontrolovaných triálov v súlade s všeobecným trendom v medicíne (evidence based medicine), je na mieste úsilie o ich metodologickú kvalitu tak významnú pre budúci rozvoj jednotlivých liečebných modalít v onkológii (4). Inak majú výsledky malú/žiadnu hodnotu, dokonca môžu byť zavádzajúce. Ide o dlhú, avšak evidentne správnu cestu vedúcu k vyššej spoľahlivosti výsledkov, ktorú akceptovali významné medicínske časopisy.

Onkológia sa javí mnohokrát ako u-triálovaná s tým, že nie všetky triály sú šťastne postavené, správne a dôsledne vedené, popisované a bioštatisticky spracované (5, 6, 21).

Literatúra

1. Arbusk, S. G., Ivy, S. P., Setser, A. et al: The revised Common Toxicity Criteria™ Version 2.0. CTEP Website. <http://lctep.info.nih.gov>.
2. Arbusk, S. G., McClure, J., Ivy, S. P. et al: The Common Toxicity Criteria. Manual. CTEP Website. <http://lctep.info.nih.gov>.
3. Bartelink, H., Jassem, J.: Early presentation of results in clinical trials: An ethical dilemma for medicine and science. *Eur. J. Cancer* 26:420-421, 1990
4. Begg, C., Cho, M., Eastwood, S. et al: Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. *J. Am. Med. Assoc.* 276:637-639, 1996
5. Bentzen, S. M.: Randomized clinical trials in oncology too many or too few? *Eur. J. Cancer* 31A, Suppl. 5:1, 1995 (Abstract)
6. Bentzen, S. M.: Towards evidence based radiation oncology: Improving

the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 46:5-18, 1998

7. Brundage, M. D., Pater, J. L., Zee, B.: Assessing the reliability of two toxicity scales: Implications for interpreting toxicity data. *J. Natl. Cancer Inst.* 85:1138-1148, 1993
8. Caplan, R. J., Pajak, T. F., Cox, J. D.: Analysis of the probability and risk of cause specific failure. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 29:1183-1186, 1994
9. Cox, J. D., Stetz, J., Pajak, T. F.: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31:1341-1346, 1995

10. Dische, S., Warburton, M., Jones, D. et al: The recording of morbidity related to radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 16:103-108, 1989
11. Introduction Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. *Radiother. Oncol.* 35:5-7, 1995
12. Jurga, L. a kol.: *Klinická onkológia a rádioterapia*. SAP, Bratislava, 2000, 1030 s.
13. Jurga, L.: Prevencia a manažment radiačnej a chemickej toxicity protinádorovej liečby. *Acta chemotherapeutica*, 12.1-2:69-86, 2003
14. Nicolucci, A., Grilli, R., Alexanian, A. A. et al: Quality, evolution, and clinical implications of randomized controlled trials on the treatment of lung cancer. A lost opportunity for meta analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 262:2101-2107, 1989
15. Overgaard, J., Bartelink, H.: About tolerance and quality. An important notice to all radiation oncologists. *Radiother. Oncol.* 35:1-3, 1995
16. Pavy, J. J., Denekamp, J., Letschert, J. et al: EORTC late effects working group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiother. Oncol.* 35:11-15, 1995
17. Pedersen, D., Bentzen, S. M., Overgaard, J.: Early and late radiotherapeutic morbidity in 442 consecutive patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 29:941-952, 1994
18. Peters, L., J., Withers, H., R., Brown, B. W.: Complicating issues in complication reporting. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31,3:1349-1351, 1995
19. Rubin, P.: Late Effects of Normal Tissues (LENT) Consensus Conference. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31: 1035-1067, 1995
20. Rubin, P., Constine, L. S., Fajardo, L. F. et al: Late effects of normal tissues (LENT) scoring system. *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 31:735-741, 1995
21. Stewart, L., A., Parmar, M., K., B.: Meta-analysis of the literature or of individual data: Is there a difference? *Lancet* 341:418-422, 1993