

VÝZNAM DOSTUPNOSTI VALIDNÍCH PARAMETRICKÝCH DAT V HEMATOONKOLOGII A SOUČASNÝ STAV V ČR

THE SIGNIFICANCE OF AVAILABILITY OF VALUABLE PARAMETRIC DATA IN HEMATOONCOLOGY AND CURRENT SITUATION IN THE CZECH REPUBLIC

INDRÁK K., PAPAŽÍK T.

HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERSITY PALACKÉHO OLOMOUC

Souhrn: Prudký rozvoj poznatků a s ním související rychlé změny klasifikace hematatoonkologických chorob jsou v ČR reflektovány s mnohaletým zpožděním. Stoupající náročnost a nákladnost onkologické léčby zvyšuje požadavky na racionálnost indikací a centralizaci vysoce sofistikované diagnostiky a léčby do akreditovaných center sloužících pro dostatečně velké spádové území, splňujících komplex odborných požadavků s příslušným technologickým zázemím a dosahujících konkurenceschopné výsledky. Úspěšná volba léčebné strategie, šitá na míru nemocného, vyžaduje přesnou diagnózu, hodnocení prognostických indexů a průběžné sledování léčebné odpovědi. Národní onkologický registr je pro hematatoonkologii z těchto hledisek málo přínosný a jeho struktura a způsob sběru dat jí nevyhovují. V hematatoonkologických centrech ČR proto začaly vznikat, pod odbornou garancí České hematologické společnosti, specializované registry. Stále neuspokojivé výsledky léčby většiny hematatoonkologických chorob limitují její standardizaci a zákonitě vedou k hledání a zkoušení nových léků a léčebných přístupů. Racionalizace léčby vede přes schvalování nových léků na základě evidence-based medicine a hodnocení jejich finanční efektivity. Součástí hledání nových léčebných možností je zařazování hematatoonkologických nemocných do lékových studií a podrobná analýza dat specializovaných registrů. Perspektivní a racionální cestou budování registrů je přechod na sběr dat z fungující elektronické dokumentace nemocničních informačních systémů (NIS), dostupnost statistických analýz dle klinické objednávky, využití dat v akreditačním procesu a úzká spolupráce s odbornými společnostmi a plátcí zdravotní péče.

Klíčová slova: hematatoonkologie, centrum, nemocniční informační systém, registr, prognostický, index, léčebná odpověď

Summary: Fast development of knowledge and related quick changes of hematatoonkological diseases classification are in the officially declare classification of diseases in the Czech Republic reflected with a many years delay. Rising demands and costs of oncology treatment require higher rationality of indications and centralization of highly sophisticated diagnostics and treatment into accredited centres serving areas of adequate size, fulfilling complex of professional demands with relevant technical background and reaching competitive results. Successful choice of treatment strategy, tailored to individual patient, demands precise diagnosis, prognostic index evaluation and continuous follow-up of treatment response. National Oncology Register is in haematoonkology quite useless from this point of view and its structure and ways of data collection don't suit. Specialized registers began to be formed in haematoonkological centres in the Czech Republic with the professional guarantee of the Czech Haematological Society therefore. Still unfavourable results of the treatment of the majority of haematoonkological diseases limit its standardization and led to searching and testing of the new drugs and new treatment approaches. The rationalization of treatment leads over new drugs certification based on evidence-based medicine and their cost effectiveness evaluation. The involvement of haematoonkological patients into clinical trials and detailed analysis of specialized registers data constitute part of new treatment possibilities search. The perspective and rational way of building up registers is switch to data collection from electronically documentation of hospital information system already operating, availability of statistical analysis according the clinical demands, employment of data in accreditation process and close cooperation with professional societies and health care payers.

Key words: hematatoonkology, center, hospital information system, registry, prognostic index, treatment response

Standard elektronické dokumentace a nemocničních informačních systémů

Prudký rozvoj informačních systémů ve vyspělých „západních“ zemích v 70. a 80. letech minulého století byl v socialistickém Československu podchycen, díky embargu na dovoz „vyspělých technologií“ a nejnovější informace, jen předváděnými, technicky zaměřenými a dostatečně pružnými lékaři a vysokoškoly. Práce s počítačem pro ně byla koníčkem na kterého si dokázali sehnat finanční prostředky. Jazykově vybavení lékaři, toužící po vzdělání, stejně jako výzkumní pracovníci, obdivovali rychlost, s jakou „západní vědci“ dokázali rychle analyzovat aktuální zdravotnické problémy na velkých souborech nemocných. Od 90. let se i v ČR začala zvyšovat dostupnost moderních počítačů a vyspělé zdravotnická technologie. Elektronická dokumentace, která byla zpočátku vnímána jako módní záležitost (byť s nepopiratelnou budoucností), se již na počátku tohoto tisíciletí stala nezbytností. Se

zavedením úhrad vykázané zdravotní péče od zdravotních pojišťoven a s rozvojem internetu stoupla i reálná potřeba budování počítačových sítí a požadavky na vytváření nemocničních informačních systémů (NIS). Mezi nemocnicemi a jednotlivými pracovišti byly obrovské startovní rozdíly. Rozdíly byly i v ekonomických možnostech a přístupech managementů a lékařských kolektivů nemocnic k zavádění počítačů do klinické praxe. Postupně však ve všech nemocnicích začaly, jako houby po dešti, mnohdy na koleně a více-méně amatérsky, ale vesměs nákladně, vznikat „unikátní“ NIS, které nebyly a dosud nejsou schopny vzájemně komunikovat a vesměs se obtížně přizpůsobují rychle se vyvíjejícím potřebám inovace. **Proto standard elektronické dokumentace a NIS platný pro celou ČR dosud neexistuje!** Při tom v devadesátých letech byla nemocniční síť vesměs státní a vláda a zvláště MZD mohly vytvořením celospolečenské objednávky a zadání na počítačové vybavení nemocnic a jednotný a navzájem komunikuj-

cí modulový NIS uspořít miliardy Kč z rozpočtu zdravotnictví. Vytvoření jednotného NIS mohlo přispět k rychlému rozvoji úrovně zdravotnictví, ke zjednodušení a zlepšení úrovně práce, ke kontrole způsobu a efektivity vynaložených prostředků, ke zlepšení komunikace mezi zdravotnickými pracovišti, k odstranění zbytečných nákladů na opakovaná vyšetření a mohlo umožnit i podrobné a přesné epidemiologické, diagnostické a prognostické analýzy a analýzy léčebných výsledků u onkologických nemocných.

Sledování epidemiologických dat nemocných s nádorovými chorobami však stále probíhá, dnes již přežitým a nepřesným, systémem „povinného písemného hlášení do Národního onkologického registru - NOR“. Tento systém hlášení dat lékaře obtěžuje, je pracný a vzhledem k zanedbatelným klinickým výstupům pro poskytovatele dat je pro ně nezajímavý. Citlivě je mnohými lékaři vnímána i nízká ochrana osobních dat nemocných, především během korespondence mezi onkologem a klinickým pracovištěm. Více validních dat o onkologických nemocných dnes mají pravděpodobně zdravotní pojišťovny, ve kterých podmiňuje nahlášení diagnózy a léčby úhradu zdravotní péče.

Potřeby onkologické péče v hematologii a její specifika pro sběr dat

Hematoonkologická onemocnění svou incidencí (s výjimkou lymfomů, které jsou pátým nejčastějším nádorem na západní polokouli s trvale stoupající incidencí) nepatří k nejfrekventovanějším nádorům. Postihují ale celé věkové spektrum populace, od novorozenců, kojenců a dětí, přes střední věkovou kategorii až po seniory. Incidence každého z nejčastějších typů leukémií se pohybuje kolem 1,5-2,5/100.000 obyvatel a rok. Prognóza těchto onemocnění je vesměs velmi vážná a léčba nákladná. S moderními poznatky o etiopatogenezi hematoonkologických chorob se ale zatím zásadně změnily léčebné výsledky jen u několika klinických jednotek. Mezi ně patří Hodgkinův lymfom a některé typy ne Hodgkinských lymfomů, vlasatobuněčná leukémie, promyelocytární leukémie a akutní lymfoblastická leukémie dětí. U těchto onemocnění jsme schopni úspěšně léčit více než 3/4 pacientů. Cesta ke zlepšení prognózy u dalších typů leukémií a lymfomů a u ostatních hematoonkologických chorob vede přes experimentální i klinický výzkum, přes další poznání jejich etiopatogeneze, přes zpřesnění diagnostiky, vývoj nových léků a léčebných strategií a potvrzení experimentálních výsledků v prospektivních randomizovaných klinických studiích. Moderní diagnostika hematoonkologických chorob využívá vysoce sofistikované technologie imunocytoologie, tkáňových kultur, cytogenetiky, molekulární biologie atd. Úspěšné uplatnění těchto technologií vyžaduje vedle vysokých nákladů i hluboké znalosti a rozsáhlou praxi. Podobně je tomu i s moderní léčbou.

Včasný záchyt hematoonkologických chorob a jejich odeslání k odborníkovi jsou závislé především na znalostech a diagnostických schopnostech praktického lékaře a hematologa na úrovni bývalé okresní nemocnice a na jejich důvěře a spolupráci s lékaři specializovaných center, protože **jedinou možností racionální specializované diagnostiky a intenzivní moderní léčby hematoonkologických chorob je centralizace.**

Hematoonkologické centrum by mělo být schopno poskytnout komplexní diagnostiku i léčbu pro spádové území s dostatečným počtem nemocných, který je nezbytný i pro udržování zkušeností. Centrum by mělo mít dostatečně velký, potřebně vzdělaný a zkušený tým, příslušné vybavení, návaznost na vyspělé zázemí špičkové nemocnice, mělo by být zapojeno do národních a mezinárodních klinických studií a studií farmaceutických firem, mělo by se prezentovat úspěšnou účastí v grantových projektech a schopností přednášet a publikovat vlastní výsledky v časopisech s mezinárodním renomé. Centrum by se mělo intenzivně podílet i na vzdělávání regionálních hematologů se kterými spolupracuje a na jejich informo-

vanosti o diagnostických a léčebných novinkách oboru. Racionální, ale velmi nákladná léčba hematoonkologických nemocných v souladu s poznatky „evidence based-medicine“ by v akreditovaném centru měla být umožněna zvláštním systémem úhrady zdravotní péče od zdravotních pojišťoven. Spektrum nemocných, kteří projdou centrem, přináší řadu diagnostických, prognostických či léčebných otázek, na které je třeba hledat odpovědi. To je možné jen se zázemím dokumentačního pracoviště a jeho příslušným hardwarovým a softwarovým vybavením umožňujícím průběžně provádět biostatistické analýzy a srovnávat dosažené výsledky s literárními údaji i s výsledky dalších center v ČR i v zahraničí. Požadavek na průběžné sledování a vyhodnocování výsledků by proto měl být i jedním z akreditačních požadavků pro zřízení a financování centra hematoonkologické intenzivní péče, ale postupně by se měl stát akreditační podmínkou i pro jiná centra intenzivní léčebné péče v ČR a postupně všech zdravotnických pracovišť. Nejen nemocní, ale i spolupracující hematologové či praktičtí lékaři se v budoucnosti jistě budou zajímat o léčebné výsledky pracoviště, se kterým spolupracují a na základě porovnání výsledků se budou rozhodovat o volbě pracoviště, kterému svěří do péče sebe nebo své nemocné.

Dostupnost dat a jejich potřeba a využití k internímu hodnocení a pro akreditační proces

V zemích s vyspělých zdravotnictvím je pečlivému monitorování a hodnocení léčebných výsledků a to nejen u závažných a velmi nákladných hematoonkologických chorob, věnována velká pozornost. O epidemiologická data a statisticky vyhodnocené sledování účinnosti a bezpečnosti zvolených léčebných přístupů se opírá řada rozhodnutí v oblasti zdravotní politiky a úhrady léčby. Potřeba takových analýz neustále stoupá, především díky rychlému vývoji nových léků, reklamní agresivitě farmaceutických firem a prudce rostoucím léčebným nákladům. Monitorování a analýzy dat získaných na úrovni jednotlivých institucí mají význam především pro centrum samotné. Výsledky z jednoho, byť velkého centra, totiž většinou poskytují jen orientační údaje, protože se opírají o výsledky dosažené na relativně malých souborech nemocných. Při hodnocení výsledků v jednom centru je nutno mít na mysli, že mohou být ovlivněny velikostí souboru a mediánem jeho věku, rozdílným zdravotním stavem a rozdílným demografickým složením sledované populace i rozdílnou úrovní léčebné péče v jednotlivých centrech. Nicméně standardizovaná retrospektivní registrace klinických dat je významnou metodou studia chování nemoci a výsledků léčby a je nástrojem, který nezbytně doplňuje randomizované klinické studie. Do studií jsou totiž zařazováni jen nemocní, kteří splňují jasně definovaná kritéria a výsledky studií tak neposkytují údaje o léčbě a osudech všech, zvláště starých nebo komplikovaných nemocných. Pro vesměs špatné léčebné výsledky jsou lékové studie u starých nemocných zahajovány spíše vzácně a o výsledcích léčby této nejpočetnější skupiny nemocných jsou v písemnictví jen nečetné zmínky. Mediány věku většiny analyzovaných sestav léčebných nemocných s leukémiemi bývají o 10 a více let nižší, než je medián věku všech nemocných s leukémií.

V ČR je oficiální a ekonomicky podporované sledování diagnostiky a léčby hematoonkologických nemocných omezeno především na data shromažďovaná NOR. NOR je vytvářen a veden klinickými onkology, kteří nemají hematoonkologickou praxi. V důsledku prudkého rozvoje poznatků o hematoonkologických chorobách v posledních třech dekáдах a s nimi souvisejícími rychlými změnami hematoonkologických klasifikací, včetně Mezinárodních klasifikací nemocí (MKN), jejichž přijetí se v ČR opožděje o několik let za jejich přijetím ve světě a vzhledem k tomu, že kliničtí onkologové – nehematologové neumějí hematologickou klasifikaci používat, jsou struktura NOR i sběr dat pro současnou hematoonkologii insuficientní. Někteří klinici hlásící údaje nemocných do registru např. neuvádějí nebo chybně uvádějí číslo za desetinou čárkou

čtyřmístné klasifikace MKN-O a v důsledku toho nejsou rozlišeny akutní a chronické leukémie. Podobné nedostatky je možno zjistit při analýze výskytu jednotlivých typů myelodysplastického syndromu. Ještě větší chyby se vyskytují u nehodgkinských lymfomů. Hlášení do NOR totiž požaduje MKN-O klasifikaci podle 10. revize mezinárodně přijaté roku 1990, ale platné u nás od roku 1994. Tato klasifikace třídí nádory dle morfolgie a stupně diferenciacie (grading). Díky své nepružnosti NOR do dnešního dne nezohlednil celosvětově užívanou REAL klasifikaci lymfomů z roku 1994 (1) ani WHO klasifikaci hematologických chorob z roku 2000, která z REAL klasifikace vyšla a v plném znění byla publikována v roce 2001 (2). Tato klasifikace využívá k třídění nádorů vedle morfolgie i imunofenotypizaci, genetiku a anamnestická data a umožňuje tak daleko přesnější klinicko-biologickou klasifikaci podjednotek leukémií a lymfomů. Diagnostiku nehodgkinských lymfomů dle REAL klasifikace a následné WHO klasifikace z roku 2000 již téměř 10 roků vydávají i patologové a klinik proto ani při nejlepší vůli není schopen hlásit do registru nemocné s nehodgkinskými lymfomy dle MKN-O klasifikace z roku 1990.

NOR se věnuje především epidemiologickým a populačním údajům a není využíván k potřebným klinickým analýzám. Vedle četných diagnostických chyb v hematologických hlášeních je pro hematologii insuficientní i ve sběru potřebných klinických parametrů jako jsou prognostické faktory, typy léčby a léčebné odpovědi, vliv léčby na přežití nemocných atd. V důsledku toho začaly v hematologických centrech ČR vznikat, pod odbornou garancí České hematologické společnosti (ČHS) ČLS JEP, registry, které poskytují hematologům odpovědi na otázky, na které NOR odpovídá s chybami nebo vůbec. Již mnoho let jsou proto Pediatrickou sekci ČHS registrována a analyzována data dětí s leukémiemi, v roce 1996 vznikl registr akutních leukémií a registr mnohotných myelomů léčených autologní transplantací krevetvorných buněk, v roce 2003 vznikl Národní transplantací registr a nová je i snaha o vytvoření Národního lymfomového registru.

Hledání nových léčebných možností, především u chorob, kde zatím s léčebnými výsledky nemůžeme být spokojeni – a to jsou v hematologii především leukémie s výjimkou promyelocytární a vlasatobuněčné leukémie, myelodysplázie a většina nehodgkinských lymfomů, by mělo probíhat v multicentrických a mezinárodních klinických studiích schopných rychle odpovědět na řešené otázky. Do řady těchto studií se pravidelně zapojují i česká hematologická centra – např. do německých BFM studií pediatrií, do mezinárodních studií EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) česká centra zabývající se léčbou leukémií, lymfomů a infekčními komplikacemi u nádorových chorob, do studií EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation) transplantací centra, do německých studií pro Hodgkinovu chorobu lymfomová centra atd. Naše hematologická centra totiž včas a správně pochopila, že jedinou cestou k rychlému dosažení pokroku a budoucímu uhájení akreditace je účast v přísně sledovaných a seriózních národních a mezinárodních klinických studiích a registrech, kvalifikované srovnávání vlastní práce s konkurencí a obhajoba dosažených výsledků.

Jedním z problémů nákladné onkologické léčby v ČR bylo a někdy dosud je, že před zaváděním nových léků a léčebných přístupů do klinické praxe nebyly vyhodnoceny léčebné výsledky podle zásad evidence-based medicine a nebyla stanovena finanční efektivita nové léčby, což umožňují jen dostatečně bohatá a precizní parametrická data.

Minimální potřebná sada parametrů, kterou hematolog potřebuje k rozhodování o strategii léčby

Volba léčebné strategie zásadně ovlivňuje prognózu hematologických nemocných. Pro rozhodování o léčbě „síté na

míru“, která je v moderní hematologii podmínkou úspěchu, jsou rozhodující následující parametry:

Správná diagnóza: v hematologii se **diagnóza již neopírá jen o morfologické hodnocení** doplněné u nehodgkinských lymfomů požadavkem na „**druhé čtení**“, ale podle WHO klasifikace z roku 2000 (2) musí být diagnostická rozvaha doplněna o **imunohistologii či imunocytologii, genetiku a molekulární genetiku a nepominutelná je i osobní anamnéza** zaměřená na výskyt nádorového onemocnění v předchorebách a cytostatikou či radiační léčbu a/nebo vystavení kancerogenům v předchorebách.

Prognostický index (PI): v hematologii je dosud většina nemocných léčena kombinovanou chemoterapií. Zjednodušeně můžeme říci, že čím větší je intenzita chemoterapie, tím větší je naděje na likvidaci nádoru, ale tím větší bývá i toxicita léčby, která může v nejhorším případě nemocného zahubit nebo se může podílet na vzniku sekundární malignity. Musíme si uvědomit, že se jedná o jinak nevyléčitelné nemocné, u nichž se při použití vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk pohybuje do dnešních dnů úmrtnost v souvislosti s léčbou ve světových registrech do 5%, ale při alogenních transplantacích krevetvorných buněk je to již mezi 20-30% a u nepřibuzenských transplantací s neúplnou HLA shodou a ve vyšším věku může být i výrazně větší! Abychom předešli na jedné straně „přeléčování“ nemocných s přílišnou toxicitou a na druhé straně jejich „podléčení“, vycházíme při volbě léčebného režimu vedle diagnózy i z tzv. PI, který vypovídá o pravděpodobném průběhu onemocnění. PI jsou u jednotlivých hematologických chorob stanovovány na základě analýzy dat velkých sestav nemocných. PI u NHL, Hodgkinova lymfomu, mnohotného myelomu, myelodysplastického syndromu a chronické myeloidní leukémie vycházejí z analýz mezinárodních registrů a jsou i mezinárodně uznávané. U různých diagnóz se liší prognostická váha jednotlivých parametrů. Součástí PI je většinou věk, velikost nádorové masy, genetický náález, klinický stav nemocného a markery proliferativní aktivity nádoru. Zatímco u lymfomů, myelodysplázií a chronických leukémií je PI důležitý pro výběr léčby první linie, u akutních leukémií probíhá tzv. indukční léčba podle základního schématu a PI má zásadní význam při rozhodování o volbě tzv. konzolidační nebo postremisní léčby.

Léčebná odpověď: diagnóza a PI neposkytují dostatek informací o citlivosti nádoru k chemoterapii, která je důležitou součástí prognózy nemocného. Pokud chemoterapií dosáhneme normalizace klinického nálezu případně nálezu v kostní dřeni a normalizaci hodnot krevního obrazu, hovoříme o kompletní **hematologické remisi**. Pokud je léčebná odpověď jen částečná, hovoříme o parciální remisi či léčebné odpovědi a pro nemocného je nejméně příznivé, pokud nedojde k žádné léčebné odpovědi nebo nádor přes chemoterapii progreduje. V této situaci většinou přistupujeme k tzv. záchranné (salvážové) léčbě.

U chorob např. typu chronické myeloidní leukémie (CML), u kterých známe vyvolávající genetickou příčinu (Filadelfský chromozom - Ph¹), je prognosticky významnější a pro rozhodování o dalším léčebném postupu mnohem důležitější než hodnocení hematologické remise – posouzení redukce nádorového (Ph¹ pozitivního) klonu. Při redukcí nádorového (Ph¹ pozitivního) klonu potvrzené cytogenetickým vyšetřením hovoříme o **cytogenetické remisi**, která je podle procentuálně hodnocené míry redukce nádorového klonu hodnocena jako kompletní, velká, malá, minimální nebo není žádná. Předpokládá se, že při diagnóze akutní leukémie je nádorová masa 10¹¹⁻¹² nádorových buněk a při likvidaci 99% nádorových buněk úspěšnou chemoterapií jsme tedy tuto masu ve skutečnosti zmenšili jen na hodnotu 10⁹ nádorových buněk! Dosažení hematologické remise indukční léčbou tedy většinou neznamena likvidaci nádoru – ve skutečnosti se jedná jen o sní-

žení počtu nádorových buněk pod rozlišovací schopnost použité vyšetřovací metody, která se např. při optickém hodnocení diferenciálního rozpočtu krevního obrazu pohybuje kolem 10^{-2} a při hodnocení mitóz pomocí metod klasické cytogenetiky se pohybuje kolem 10^{-1-2} . Větší rozlišovací schopnost než výše uvedené dvě metody má molekulárně genetické vyšetření s citlivostí 10^{-4-5} . Při negativitě tohoto vyšetření hovoříme o **molekulárně genetické remisi**. Při přetrvávání malého množství nádorové populace v organismu hovoříme o tzv. zbytkové chorobě. Zjištění a sledování velikosti zbytkové choroby může být signálem pro intenzifikaci léčby včetně alogenní transplantace (např. u promyelocytární leukémie) nebo je důležité pro včasné odhalení a zahájení léčby již ve fázi tzv. molekulárního relapsu (např. u Ph pozitivní chronické myelózy po alogenní transplantaci), kdy jsou hodnoty krevního obrazu i nálezy v kostní dřeni ještě „normální“ ale při molekulárně genetickém hodnocení jsme zjistili vzestup velikosti nádorové populace o 1-2 logaritmy. Z uvedeného je patrné, že volba intenzivní hematologické léčby je problém, který vyžaduje hluboké a komplexní znalosti, sofistikované diagnostické možnosti a špičkové nemocniční zázemí.

Standardní postup sběru dat a jeho implementace v hematologii

Výše uvedený přehled minimální potřebné sady parametrů pro rozhodování o strategii léčby u hematologických nemocí ukazuje, že sběr těchto dat od nemocných léčených v hematologických centrech by nemusel být, při existenci vhodného NIS a implementaci vhodného software, velkým problémem. Sběr laboratorních a klinických dat hematologických nemocí by ale měl být ještě před jejich hodnocením validován odpovědnými pracovníky s hematologickou případně příslušnou laboratorní erudicí. Z uvedeného je také patrné, že zvyšující se specializace zásadně mění požadavky na moderní přístupy ke sběru dat, které současný NOR nenaplní. Nicméně, jak již bylo také řečeno, úroveň současných NIS je vesměs nedostatečná, tyto systémy navzájem nekomunikují a nejsou proto schopné jednoduše data poskytovat. V hematologických centrech jsou léčeni pacienti, jejichž medián věku je nižší než u celé kohorty nemocných s danou diagnózou. Jedná se většinou o nemocné, kteří vyžadují intenzivní chemoterapii a u nichž je předpoklad, že mohou být, s ohledem na diagnózu, věk a komorbiditu, vyléčení nebo že jim můžeme prodloužit život. Ostatní hematologičtí pacienti – nemocní s některými chronickými leukémiemi, lymfomy, mnohotným myelomem a staří nemocní, kteří odmítají chemoterapii, resp. nejsou k intenzivní chemoterapii indikováni pro velkou komorbiditu či chemorezistenci, jsou léčeni regionálními hematologiemi nebo onkologiemi či internisty pracujícími většinou v ambulantním zařízení bez dostupnosti NIS. Sběr dat od těchto nemocných je problémem. Při hodnocení validity sbíraných dat nelze opominout ani skutečnost, že u části nemocných je diagnóza stanovena až posmrtně a u části nemocných, kteří zemřeli doma, stanovena vůbec nebyla.

Standardní léčebné postupy v hematologii

Standardizace léčebných postupů a sledování léčebných výsledků jsou dnes pro většinu hematologických chorob špatně řešitelným problémem. Při současné úrovni léčby hematologických chorob dnes dosahujeme dobré léčebné výsledky u nemocných s Hodgkinovou chorobou, s některými typy nehodgkinských lymfomů, u nemocných s promyelocytární leukémií, s vlasatobuněčnou leukémií a s dětskou akutní lymfoblastickou leukémií. Ani u těchto chorob však dosud přesně nevíme, jaký bude dlouhodobý výsledek léčby – např. zda vyléčení nemocného s Hodgkinovou chorobou nebo s dětskou leukémií nebude v časovém odstupu (nejčastěji 7-15 let) „vykoupeno“ vznikem nepřijatelně četných sekundárních malignit nebo poškozením některých orgánů (srdce, játra, ledviny atd.). Jen dlouhodobé sledování, klinické studie a rozbor dat nám

mohou dát odpověď na otázku, zda tyto nemocné například zbytečně „nepřelčujeme“ a zda bychom vyléčení nemohli dosáhnout i jinou, méně toxickou nebo stejnou, ale méně intenzivní a tím i méně toxickou léčbou. U všech ostatních typů hematologických chorob jsou dosavadní léčebné výsledky obecně neuspokojivé – většinou nejsme schopni vyléčit ani polovinu pacientů. Prudký vývoj nových léků a léčebných kombinací ve světě je projevem urputného hledání jak zlepšit léčebné výsledky. Navíc – výběr ze široké škály léčebných postupů v hematologii je podmíněn řadou dalších kritérií vytvářejících „košatý strom“ možností resp. vylučujících nemocného z jinak účinného léčebného schématu (např. pro vysoký věk, komorbiditu resp. nedostupnost dárce pro transplantaci krvetvorných buněk). Musíme si také uvědomit, že při srovnávání výsledků různých léčebných strategií většinou srovnáváme nestejné kohorty nemocných a proto se musíme při našich závěrech soustředit i na zhodnocení srovnávaných sestav nemocných. Objektivnější srovnání by přinesly analýzy randomizovaných studií skupin nemocných se stejnou nadějí na indikaci určité léčby – „intention to treat“ ale to je vzhledem k malé velikosti sestav hematologických nemocných většinou nemožné. Nemocní s chorobami u nichž dosud dosahujeme neuspokojivé léčebné výsledky by proto měli být dle možnosti zařazováni do lékových studií, které by nám rychleji pomohly přinést odpověď na položené otázky a najít účinnější léčbu. Přesnější diagnostika umožňuje stále přesnější léčebnou stratifikaci, stanovení PI přesnější určení léčby na míru a důležité je i hodnocení léčebných odpovědí. Moderní farmaceutický průmysl přináší při hledání cesty ke zlepšení léčebných výsledků širokou a rychle se rozšiřující nabídku nových a vesměs velmi drahých léků. Vytváření léčebných standardů pro hematologické nemocné je proto v dané fázi poznání obtížné i vzhledem k nepružnosti při prosazování změn standardu a úhrad nové léčby. Proto by mělo probíhat zavádění nových léků a léčebných postupů do klinické praxe jen na základě evidence based-medicine a ekonomicky podloženého vyhodnocení účinnosti této léčby a tato léčba by měla být soustředěna do specializovaných center sledujících, vyhodnocujících a informujících o dosažených léčebných výsledcích.

Diskuse

Korektní diagnostika je pro validitu epidemiologických studií nepostradatelná. Četné chyby v hematologických datech registru NOR jsou podmíněny rychle se vyvíjejícími poznatky v hematologii a v důsledku toho i rychle se měnícími klasifikacemi hematologických chorob, na které nestačí u nás platná MKN-O dostatečně pružně reagovat. Např. do dnešního dne v ČR platná MKN-O 10 z roku 1994 vychází z návrhu MKN z roku 1990 a dosud nezohlednila celosvětově užívanou REAL klasifikaci lymfomů z roku 1994 (1) ani WHO klasifikaci hematologických chorob z roku 2000 (2), se kterými dlouhodobě pracují patologové i klinici. Problémem je i nedostatečná znalost hematologie mezi kliniky - nehematologi, která je důsledkem malé zkušenosti s diagnostikou a léčbou hematologických chorob a rychle se vyvíjejících poznatků, které klinici nezabývající se hematologií nestačí sledovat. Výsledkem jsou významné chyby v hlášeních do registru. V hematologii se zásadně liší délka přežití nemocných nejen s ohledem na diagnózu, ale i s ohledem na prognostické faktory (především věk) a fázi nemoci (remise, relaps,grese, chemorezistence atd.) a z nich vycházející široké možnosti užití léčebné strategie - např. intenzivní chemoterapie nebo nákladná cílená léčba monoklonálními protilátkami či jejich kombinace, léčba imatinibem (Glivec®) nebo transplantace (autologní, alogenní – příbuzenská, nepříbuzenská, s úplnou HLA shodou či s 1-2 neshodami atd.), interferon, hydroxyurea atd. Nejsme-li schopni se v NOR dobrat přesné diagnózy, můžeme z těchto dat hodnotit léčebnou strategii a kvalitu poskytované péče? Odpověď je nasnadě – nejsme a nemůžeme!

Zkusme si tedy říci, zda je možno v současném systému sběru dat NOR dosáhnout racionální změny. Pokud budou muset lékaři nadále vyplňovat onkologická hlášení stejným způsobem, navíc ke svým povinnostem a bez osobní zainteresovanosti a kontroly kvality poskytovaných dat, pak se rozhodně validních a potřebných dat nedočkáme. Pokud by se podařilo spojit onkologické hlášení dat – event. systém NOR, se systémem úhrad zdravotní péče, bylo by možno očekávat zvýšení validity takového registru. S ohledem na využitelnost epidemiologických a klinických dat NOR v hematologii by se měl systému hlášení v tomto oboru významně zjednodušit a omezit se jen na potřebná základní epidemiologická data – identifikace nemocného, místo bydliště, povolání a pohlaví, diagnózu a datum jejího stanovení a datum úmrtí. Nic nepřinášející a zatěžující každoroční „follow up“ hlášení a informace o léčbě a příčině úmrtí by měly být zrušeny. Mnohem více by naopak měl být využíván a grantovými prostředky MZD podporován zájem a potřeby odborných společností a jejich sekci vytvářet, garantovat a spravovat specializované registry (v hematologii např. registry leukémií, lymfomů, mnohotného myelomu, transplantací krvetvorných buněk atd.) s diagnostickými, prognostickými a klinickými daty nutnými pro pozdější hodnocení strategie a kvality péče. Složitou je v hematologii standardizace léčebných postupů. Tyto u nás většinou neexistují i s ohledem na skutečnost, že u většiny hematologických chorob se v celém světě nacházíme ve fázi hledání účinnější léčby. Nové léky, které se

v hematologii objevují téměř každý rok i nové léčebné postupy si kladou za cíl nemocného vyléčit nebo přinejmenším dosáhnout prodloužení života resp. prodloužení života bez známek choroby. Proto by bylo vhodnější než vytváření většinou rigidních a v rámci toho svým způsobem i „nebezpečných“ (právní dopady) standardů omezujících přizpůsobení léčby nejnovějším poznatkům, pečlivě analyzovat účinnost (evidence based-medicine) a ekonomickou efektivitu (cost effectiveness) nových léků a podle výsledků těchto analýz pružně schvalovat či zamítat jejich použití. Při hodnocení nové léčby jsou limitujícím faktorem čas a velikost hodnoceného souboru, protože výsledky nových léčebných přístupů je většinou možno spolehlivě zhodnotit až po několika letech a vedle vlastního hodnocení zvládnutí primárního nádoru zde může sehrávat významnou roli např. výskyt sekundárních malignit v časovém odstupu 7-15 let od léčby základní choroby. Proto by měla stoupat podpora účasti center ve velkých multicentrických a mezinárodních studiích umožňujících rychlejší získávání validních dat.

Závěrem nezbyvá než shrnout, že jedinou perspektivní a racionální cestou k oživení prestiže registrů a jejich použitelnosti u onkologických nemocných v ČR v budoucnosti bude přechod na automatický sběr dat z fungující elektronické dokumentace NIS, dostupnost analýz registru dle klinické objednávky, využití dat v akreditačním procesu a úzká spolupráce s odbornými společnostmi a plátcí zdravotní péče na vytváření specializovaných registrů.

Literatura

1. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al.)

2. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer Press Lyon, 2001, 1-351). E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman