ELEKTRONICKÁ FORMA PARAMETRICKÉ REGISTRACE DAT PRO KLINICKÝ VÝZKUM I PRAXI V ONKOLOGII – PŘÍPADOVÁ STUDIE MYELOMY

SCIENTIFIC AND HEALTH CARE REGISTRATION OF CLINICAL DATA IN ELECTRONIC FORM– CASE STUDY ON MULTIPLE MYELOMA

HÁJEK R., POUR L., KREJČÍ M., ADAM Z.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Na příkladu mnohočetného myelomu autoři ukázali, jak lze v praxi kvalitně a rychle nastavit parametrizaci dat nemocných. Kvalitního výsledku lze dosáhnout při respektování několika klíčových zásad. Jednou z hlavních zásad je využívání kvalitních guidelines pro danou diagnózu. Praktická doporučení s příklady zpracování a diskusí nad souvisejícími problémy jsou obsahem sdělení.

Klíčová slova: myelom – parametr – databáze

Summary: The practical steps leading to parameterization of patient's data are reviewed in this article. Authors demonstrated using example of multiple myeloma data set that this process can be feasible in our condition and outcome will keep high level of quality if several key instructions are observed, especially work with referential guidelines. Practical recommendations and other related aspect of this process are discussed in this paper.

Key words: myeloma – parameter – database

Úvod

Z argumentů a diskusí předchozích kapitol je zjevné, jak důležitým nástrojem mohou být parametricky zpracovaná léčebná, statistická a ekonomická data související s léčbou nemocných pro rozhodovací procesy na úrovni pracoviště, nemocnice, kraje či státu. Správně analyzovaná data mohou sloužit k hodnocení kvality a kvantity práce, ekonomické nákladnosti jednotlivých zdánlivě nesrovnatelných procesů, ke „cost-effective“ analýzám. Při cílevědomosti a celoplošném zpracování pak ke srovnání kvality péče jednotlivých nemocnic, regionů států Evropské unie. Nezanedbatelným se stane takové srovnání pro nemocného a jeho rodinu při rozhodování, kde se léčit a komu svěřit svůj život do rukou.

Jestliže pro rutinní praxi platí, že by parametrizace dat měla být provedena pro výhody výše uvedené, potom pro klinický výzkum platí, že je parametrizace dat jednou ze základních podmínek práce. Zatímco v rutinní praxi o tomto problému diskutujeme jako o vážné potřebě, v klinické výzkumné praxi naplánováním sběru parametrizovaných dat začínáme. Je nezbytnou pomůckou pro hodnocení výsledků klinického výzkumu.

Návrhem a vývojem databází pro klinické studie se naše pracoviště zabývá od roku 1996, kdy vznikla přirozená potřeba této činnosti při zahájení první multicentrické klinické „4W“ České myelomové skupiny. To byl klíčový kvalitativní krok v naší práci. Mírné zdokonalení v podobě elektronické verze přinesla druhá klinická studie CMG 2002.

Rozbor našich zkušeností u konkrétního nádoru s návodem jak obecně přistoupit co nejefektivněji k parametrizaci dat je uveden níže. Rovněž jsou diskutovány související praktické i organizační problémy

Jak vytvořit správnou parametrickou databázi u mnohočetného myelomu?

Vstupní diagnostický set dat

Vytvoření základního setu správných parametrů není až tak složité. Vždy je nutno vyjít z diagnostických standardů a definice stádií či pokročilosti onemocnění pro daný nádor. Ne jinak tomu je u mnohočetného myelomu. Klíčový je kvalitní vstupní diagnostický protokol. Měl by obsahovat všechny parametry požadované dle definovaného standardu pro diagnostiku mnohočetného myelomu. Zcela optimální je, pokud jde o jasně definované číselné údaje zatížené minimální subjektivitou. V případě mnohočetného myelomu tomu tak je částečně. Výjimkami jsou detekce kostních ložisek a procentuálního zastoupení plazmocytů v kostní dřeni, jejichž hodnocení je bohužel zatíženo velkou subjektivitou hodnotitele.

U mnohočetného myelomu můžeme využít dlouhodobě platících diagnostických kritérií (3) s modifikacemi, které případně přinesl vývoj (tabulka 1). V České republice jsou k dispozici od roku 2003 guidelines zpracovaná Českou myelomovou skupinou a Českou hematologickou společností, které svým rozsahem a argumentací odpovídají podobným směrnicím ve světě (1). Je vždy důležité mít jistotu, že použitá guidelines pro daný nádor jsou kvalitní, neboť jde o klíčový podklad. Při nejistotě je vhodné sáhnout raději po guidelines zahraničních a referenčních, jako jsou NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines vyhledatelné i na internetu.

Máme-li parametrizovaný diagnostický protokol je nutno definovat stádium onemocnění, ke kterému rovněž slouží guidelines. Tímto je vytvořen vstupní diagnostický set parametrizovaných dat. Příklad vygenerování takového minimálního setu dat je v tabulkách uveden níže. Tabulka 1 obsahuje diagnostická kritéria a tabulka 2 obsahuje kritéria pro určení stádia. Jejich vhodnou parametrizací je vznik diagnostického setu dat obsažených v tabulce 3. Tento model lze uplatnit obecně u každého nádorového onemocnění a ještě jednou lze zdůraznit nezbytnost použití kvalitních guidelines s celosvětovou platností.

Prognostický set dat

Diagnostický set dat je klíčový, zpravidla však v dnešní moderní době nestačí. Je nutné parametrizovat data určující prognózu nemocného - klíčové prognostické markery.

Tabulka 1. Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kriteria	Malá kritéria
1) plazmocytom (histologie tkáně)	**a) v kostní dřeni 10 - 30 % plazmocytů**
2) počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %	**b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3**
3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig):	**c) přítomna osteolytická ložiska**
M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l, nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g	**d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů** **IgM < 0,5 g/l** **IgA < 1,0 g/l** **IgG < 6,0 g/l**
Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.	

Tabulka 3. Diagnostický set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem (více viz tabulky související)
Minimální diagnostický set parametrů *		
1)	Histologie suspektního ložiska	Průkaz plazmocytomu histopatologickými metodami. Podezření je potvrzeno nebo vyvráceno.
2)	Počet plasmocytů v kostní dřeni	Hematologické (morfologické) vyšetření vzorku kostní dřeně. Je hlavním či vedlejším diagnostickým kritériem
3)	Monoklonální imunoglobulin g/l	Klíčový parametr pro diagnózu a stádium (viz tabulky 1 a 2) a monitorování úspěšnosti léčby. Může určovat i stádium onemocnění
4)	Monoklonální imunoglobulin typ	Upřesnění diagnózy, respektive typu myelomu (kompletní molekula IgA,D,E,G)
5)	Lehké řetězce v moči	Stejně jako 4, tj. upřesnění typu myelomu
6)	Osteolytická ložiska	Zjištěná ložiska pomocí rtg , magnetické rezonance či počítačové tomografie určují svým počtem stádium onemocnění I-III.skeletu, normálně nejsou osteolytická ložiska přítomná
7)	Snížená koncentrace ostatních imunoglobulinů g/l	Je vedlejším diagnostickým kritériem
8)	Koncentrace hemoglobinu g/l	Podílí se na určení stádia onemocnění
9)	Koncentrace kalcia v séru mmol/l	Podílí se na určení stádia onemocnění
10)	Koncentrace kreatininu umol/l	Určuje podtyp stádia A nebo B (poškození ledvin se vstupní hodnotou kreatininu 176,8 µmol/l

Tabulka 2. Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (1975).

I. stadium	**Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky**:	
	1. Koncentrace hemoglobinu > 100 g/l 2. Koncentrace Ca do 3 mmol/l 3. normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu 4. relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l, 5. c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	**ano - ne** **ano - ne** **ano - ne** **ano - ne** **ano - ne**
II. stadium	**Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.**	**ano – ne**
III. stadium	**Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek**: 1. koncentrace hemoglobinu < 85 g/l 2. zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l 3. více než 3 osteolytická ložiska 4. vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b)M-IgA > 50 g/l, 5. c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	 **ano - ne** **ano - ne** **ano - ne** **ano - ne** **ano - ne**
Subklasifikace:	**A - kreatinin do 2 mg/ml , tj.1 76,8 umol/l (2 mg%);** **B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml = 176,8 µmol/l**	
Indikace k léčbě je ve II. a III. Stadiu. V I. klin. stadiu je možno léčbu zvážit v přítomnosti 2 ze 3 níže uvedených negativních prognostických faktorů, nebo pokud je u pac. s MM sice jen jedno velké lytické ložisko, avšak dělá problémy, např. již způsobilo patologickou frakturu. Hodnotíme jako klin. stadium I s patol. Frakturou. Zahájení léčby je možné v klin. stadiu I i při jiných zřejmých důvodech**.**		

U mnohočetného myelomu je již definován mezinárodní prognostický index (IPI; International Prognostic Index) a tak by nejnovější parametrizace dat měla zahrnovat sadu známých prognostických parametrů včetně výpočtu IPI nemocného s myelomem. Jak je vidět v tabulce 4, opět lze vystačit s kvalitními „guidelines“, které tyto parametry musí obsahovat. Je na tvořiteli databáze, zda se rozhodne pro digitalizaci minimálního setu prognostických údajů nebo si přeje digitalizovat všechny potencionální dostupné prognostické a prediktivní faktory. V prvním případě musí jít jen o prokázané nezávislé prognostické či prediktivní faktory, v druhém případě pak o rozsáhlý soubor zahrnující i všechny potencionální prognostické a prediktivní parametry. Není to těžké ani složité. Příklad prognostického setu je vidět v tabulce 5.

Spíše se přikláníme k tomu, že do této klíčové oblasti by tvořitelé databází měli vložit hodně úsilí a doslovně „sebrat“ co nejvíce dostupných známých a rovněž potencionálních prognostických či prediktivních parametrů. Robustní biostatistické testy dokáží divy, pokud jsou k dispozici data. Přinejmenším potřebujeme celou sadu prognostických ukazatelů ve výzkumu pro vhodnou randomizaci a stratifikaci nemocných do skupin a podskupin. Rovněž pak pro posvěcení věrohodnosti výsledků našeho zkoumání na konci výzkumu. Výsledky by neměly být ovlivněny nerovnoměrným rozvrstvením prognostických faktorů v hodnocených skupinách.

Set cílových ukazatelů

Máme-li vstupně dobře definovaný diagnostický a prognostický panel, je další postup již velmi jednoduchý a poměrně standardní. Je nutné mít k dispozici data o léčebné účinnosti, době do relapsu, celkové léčebné odpovědi a úmrtí. To je set cílových ukazatelů. Pro řadu lékařů je překvapením, že několik parametrů stačí k porovnání úspěšnosti léčby s jinými lékařskými skupinami. Je tomu tak. Pokud tým tvořící databázi zvažuje jen vytvoření opravdu minimálního setu parametrických dat, tak by se měl právě zde zastavit.

Někdy je méně lépe než více! Je třeba propočítat „člověkohodiny“ pro uvažovaný rozsah práce. Pokud Vám vyjde, že při systematické prospektivní digitalizaci dat ode dne „D“ sou-

Tabulka 4. Nepříznivé prognostické faktory dle dle International Myeloma Working Group, 2003.

Klinické	Rutinní laboratorní testy	Speciální testy
● vyšší věk ● horší performace status	● vyšší beta-2 mikroglobulin ● nízký albumin ● vyšší kreatinin ● vyšší LD ● vyšší CRP ● nižší konc.hemoglobin ● nižší počet trombocytů	● vyšší labeling index ● nepříznivá morfologie plazmocytů ● cytogenetické abnormality ● (klasická cytogenetika +FISH + microarray) ● extramedulární propagace (PET a jiné metody dokumentace)

Tabulka 5. Prognostický set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem (více viz. související tabulka)
Zásadní indikátory vývoje pacienta, identifikace rizika během vývoje pacienta, - Prognostické parametry		
1)	Věk	Horší prognóza při vyšším věku
2)	Hodnota beta-2 mikroglobulin v séru (mg/l)	Je součástí IPI, hodnoty mj. vyšší při poškození ledvin, ve vyšším věku,vyšší hodnoty znamenají horší prognóza
3)	Hodnota albuminu v séru (g/l)	Je součástí IPI, nižší hodnoty znamenají horší prognosu
4)	Hodnota kreatininu (mmol/l)	Obecně platí, že nemocným se stádium B s daří hůře
5)	Hodnota CRP v séru (mmol/l)	C reaktivní protein, zánětlivý marker, prognóza je horší se vzrůstajícím CRP
6)	Hodnota LD v séru (mmol/l)	Enzym laktát dehydrogenáza, odráží počet nádorových buněk, při vysokém LD horší prognóza
7)	Hodnota hemoglobinu (g/l)	Nepřímo odráží rozsah onemocnění, infiltraci kostní dřeně nebo poškození ledvin či kombinaci
8)	Počet trombocytů	Je považován za nezávislý prognostický faktor
9)	Labeling index (0,0 až 5,0)	Vyjadřuje proliferační potenciál myelomových buněk, se stoupajícím LI se zhoršuje prognóza
10)	Atypická morfologie plasmocytů	Je někdy považována za nepříznivý prognostický faktor
11)	Delece 13q chromosomu	Chromosomální aberace, při přítomnosti horší prognóza (pozitivní- negativní/ negativní je výskyt v 10 % vyšetřovaných buněk).
12)	Léčebná odpověď na jednotlivé cykly chemoterapie	Léčebná odpověď celková remise nebo velmi dobrá parciální remise jsou považovány za pozitivní prognostické faktory
13)	Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index – IPI)	Stanoven podle hodnot beta-2 mikroglobulinu a albuminu, s vyšším stadiem klesá medián celkového přežití I. st. - B2M < 3.5 a albumin je vyšší než 35 II. st - B2M < 3.5 a albumin je nižší než 35 nebo B2M je 3,5-5,5 III. st - B2M > 5.5
14)	Vstupní extramedulární ložisko	Svědčí o závažné prognóze

Tabulka 6. Monitorovací set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem
Běžně dostupné ukazatele správnosti a kvality léčby (klinické ukazatele,…)		
1)	Zmenšení či vymizení bolestí	Nepřímo odráží účinnost protinádorové léčby, analgetické léčby, radioterapie či jejich kombinace
2)	Snížení kalcémie	Přímo odráží účinnost léčby a zablokování osteolýsy kostí
3)	Případné zlepšení funkce ledvin	Změna stadia z B na A přímo odráží účinnost léčby a zastavení poškozování ledvin lehkými řetězci
4)	Vymizení anemických symptomů	Přímo odráží pokles infiltrace kostní dřeně a/ nebo zlepšení ledvinných funkcí
5)	Zlepšení kvality života	Nepřímo odráží léčebný úspěch a přímo odráží zátěž nemocného v průběhu léčby (EORTC QLQ-C30 a MY24).
6)	Pokles monoklonálního imunoglobulinu (MIG)	Je klíčovým parametr určujícím léčebnou odpověď, úplné vymizení je spolu s negativní imunofixací podmínkou celkové remise
7)	Imunofixace	Hodnotí přítomnost MIG kvalitativně (ano-ne), Ne znamená dosažení kompletní remise
7)	Nežádoucí účinky léčby měřené pomocí kritérií WHO	Hodnotí toleranci léčby nemocným a zatížení nemocného vedlejšími účinky podané léčby

časně ukončíte zamýšlenou retrospektivní digitalizaci dat vašich nemocných do 3 let, tak je něco špatně a nedopadne to dobře ani s prospektivní digitalizací dat. Je potřeba speciálně vyčleněný datamanažer či datamanažerka, která má digitalizace dat v popisu práce jako hlavní činnost. Jinak je zaručen neúspěch.

Set ukazatelů správnosti a kvality léčby

Jestliže zbývají síly, je vhodné rozšířit sběr dat o parametrizaci dat o použité léčbě a její toxicitě (jednotlivé cykly, etapy) a stále více uznávané kvalitě života. Jestliže jsou použitá ve světě standardně uznávaná kritéria pro hodnocení léčebného efektu (2) a toxicity (WHO kritéria; World Health Organization) nemůžeme udělat chybu. Podobně platí pro parametrické hodnocení kvality života. Na vyžádání (podívej na http://www.eortc.be/home/qol/) jsou k dispozici obecný dotazník kvality života QLQ-C30 a specifické dotazníky pro daný nádor (např. pro myelom QLQ-MY24), jejichž tvorba a kvalita je garantovaná EORTC (European organisation for Rsearch and Treatment of Cancer). Rozhodnutí se týká jen rozsa-

hu parametrizace. Zde již je velká volnost a každá skupina musí zvážit své možnosti s přihlédnutím k cílům. V tabulce 6 je příklad monitorovatelných ukazatelů v průběhu léčby, jejichž parametrické zpracování přinese další údaje o tom jak se nemocnému dařilo a daří.

Tak například existuje obecný standardní vývoj nemocného v čase, který by měl být zpracován: nemocný je léčen prvním léčebným blokem sestávajícím dnes zpravidla ze vstupní indukční léčby – transplantační léčby- udržovací či konsolidační léčby. Je vhodné je označit číslem 1. Onemocnění je nevyléčitelné a po klidovém období přijde relaps či progrese onemocnění č. 1 (dále používán jen výraz relaps). Nemocný dostane druhý léčebný blok (indukční léčba 2 – transplantační léčba 2 /možnost/- udržovací či konsolidační léčba 2). Případně dostane experimentální léčbu. Toto se v čase může opakovat několikrát tak, jak přibývá dalších relapsů či progresí onemocnění. Přihlédneme-li k užitečnosti doplnění některých vhodných parametrů, například. použití jiné léčby (radioterapie, bisfosfonáty, operační řešení) a klinických údajů odrážejících korekci vstupního stavu (normalizace hyperkalcémie, normalizace funkcí ledvin, zmenšení bolestí…), je parametrizace „nemocného“ u konce.

Hlavní parametry popisující pacienta s touto diagnózou jsou tedy obsahem: kompletního diagnostického setu dat, prognostického setu dat, setu dat informující o léčebných výsledcích, toxicitě podané léčby, kvalitě života a cílovém stavu.

Jsou databáze klinických studií využitelné pro potřeby vytvoření standardů elektronické dokumentace a podporu nemocničních informačních systémů? Lze je využít i pro potřeby hodnocení kvality práce?

Odpověď je ano, může tomu tak být. Přinejmenším klinický protokol s parametrickou databází může být zpracován a jasně z něj lze získat klíčové údaje o léčebné účinnosti, toxicitě, dlouhodobých parametrech přežití. I náklady na léčbu se dají velmi jednoduše vypočítat lépe pro jednotný protokol. Jestliže daná databáze podobně jako naše databáze klinické studie CMG 2002 zahrnuje nejméně 60 % přicházejících nemocných na pracoviště, jde již o kvalitní soubor dat dávající jasnou představu o kvalitě práce pracoviště. Jestliže tomu tak není a probíhající klinická studie zahrnuje jen např. 25 % nemocných, lze využít setu esenciálních dat v dané klinické studii jako vzoru pro zpracování dat ostatních nemocných na pracovišti. Podobně jako guidelines může být set dat v klinické studii předlohou pro tvořitele databází. Zpravidla sice klinické studie pracují s částí specifických dat potřebných pro danou studii, ale vždy jsou obsažena klíčová data ze setu diagnostického, prognostického a setu výstupních cílů. Zkušený odborník tedy jasně určí, která data jsou z hlediska globálních zpracování v rámci informačního systému nepotřebná a může tak lehce vygenerovat tzv. minimální potřebnou sadu parametrů pro celopracovištní a systémovou digitalizaci dat. V našem případě poté zůstane jen 40 % nemocných, u kterých je nutno data digitalizovat. Pro potřebu hodnocení kvality práce v širším než studiovém významu přece jen limitované.

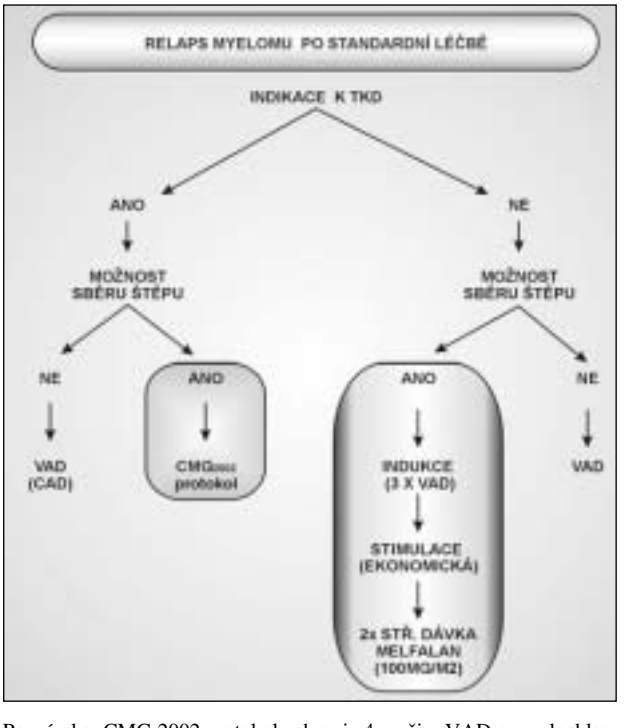
Jak co nejjednodušeji zaznamenávat standardní postup léčby a změny strategie u myelomu, zvláště pak odklon od standardního postupu?

Úplně dokonalá databáze by měla obsahovat i definované informace o zvolené strategii léčby a rozhodovacím procesu, který k tomu vedl. Je to již poměrné obtížně „parametrizovatelná“ oblast a rozhodně nemůže nahradit rozbor v klasickém onkologickém dekursu či podobný popis ve formě poznámky u zvoleného režimu. Například u mnohočetného myelomu máme přesně stanoveno co je standardním léčebným postupem první volby v případě stanovení diagnózy. Méně ujasněn máme výběr optimální léčby v případě prvního relapsu, ještě méně pak v případě dalších relapsů onemocnění.

Standardním vstupním postupem je pro indikované nemocné zjednodušeně režim VAD (4x á 1 měsíc) + myeloablativní melfalan 200mg/m^2. Pro nemocné kontraindikované pro transplantační léčbu (obecně věk nad 65 let v našich podmínkách) je melfalan a prednison stále zlatým standardem. Vše je v našem případě součástí guidelines. Tzv. standardní postupy jsou definované dosažením krátkodobých , ale hlavně dlouhodobých léčebných výsledků. Medián přežití pro režim melfalan a prednison dosahuje asi 3,5-4,0 let přežití a žádné jiné polychemoterapeutické postupy jej zásadně nevylepšují (1). V případě použití autologní transplantace s myeloblativní dávkou melfalanu 200mg/m^2 dosahuje medián celkového přežití až 5 let. V obou případech korespondující mediány doby do relapsu jsou o 1-1,5 roku kratší. Dostupná digitalizovaná data tedy stačí na zjištění odchylky od standardu léčebné strategie nově diagnostikovaných nemocných i odchylek v cílových hodnotách, rozuměj výsledcích měřených délkou přežití. Nestačí však pro měření odchylek v případě relapsů onemocnění, při kterých se již dále referenční hodnoty neudávají a hodnocení je obtížnější. Existuje zde větší volnost výběru vhodné léčby a vlastní pracoviště, či skupina pracovišť musí mít vlastní vnitřní směrnici s doporučeným výběrem léčby, který bude právě daným standardem pro danou oblast a region. Víme o něm jen to, že takový režim kdekoliv na světě musí obsahovat v případě mnohočetného myelomu kortikoidy.

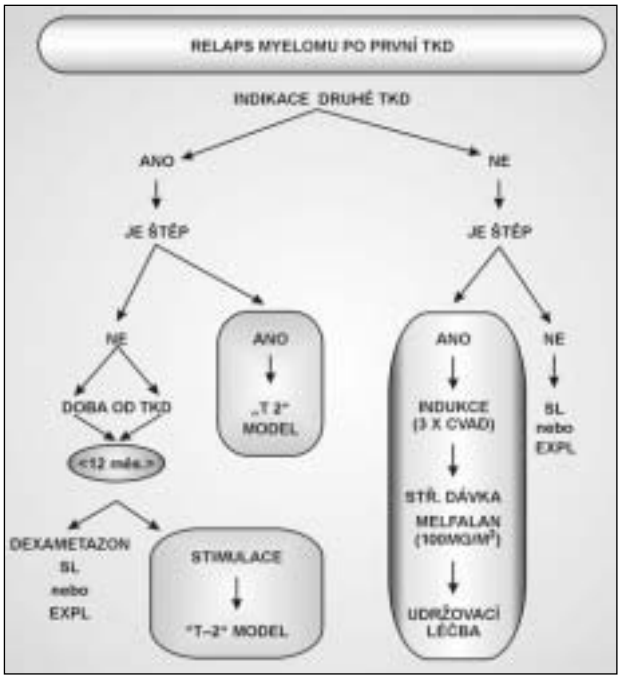
Od druhého relapsu je oblast již tak temná a nutnost improvizace tak velká, že si jen obtížně lze představit parametrizaci zvolené strategie. Lze jistě uvádět volbu 1-0 (ano-ne) standardní režim, modifikovaný režim, experimentální režim a podobně. Měl by být paramterizován údaj Relaps 1,2,3… a léčebný cyklus 1,2,3… s konkretizací léčebného cyklu pomocí zkratek a kódů (např VAD -1, melfalan prednison -2…). Přitom lze z vlastní zkušenosti u mnohočetného myelomu říct, že od volby léčebné strategie prvního relapsu, se rodí klíčová rozhodnutí lékaře vedoucí k lepším nebo horším výsledkům u individuálního nemocného či skupiny nemocných v dlouhodobé perspektivě. Tedy zaznamenat tuto oblast by bylo vhodné, zvláště strategická rozhodnutí. Možnosti volby strategie jsou naznačeny ve schématu 1 a 2.

Schéma 1. Rozhodovací strategie relapsu mnohočetného myelomu po standardní léčbě.



Poznámka: CMG 2002 protokol zahrnuje 4x režim VAD a myeloablastivní režim melfalan 200 mg/m^2.

Schéma 2. Rozhodovací strategie relapsu mnohočetného myelomu po autologní transplantaci.



Poznámka: T2 model znamená provedení stejné léčby jako při vstupní diagnóze; SL – standardní léčba; EXPL – experimentální léčba.

Několik příkladů: 1. autologní retransplantace je dnes běžným postupem s vysokou účinností, ale její použití u nevhodného vysoce rizikového nemocného v nevhodnou dobu a aktivním relapsu může být smrtící. 2. použití oddálené transplantace až v době relapsu může být velmi důležitým krokem pro nemocného léčeného vstupně jen konvenční chemoterapií. Pokud tento postup lékař neindikuje svým strategickým rozhodnutím, může to ovlivnit dlouhodobé výsledky pracoviště. 3. řada lékařů chce za každou cenu experimentovat a hledá si obhajobu svého jednání ve formě abstrakt z různých kongresů, z nichž opisuje léčebné schémata a často unáhleně aplikuje neprověřenou a neznámou léčbu v době prvního relapsu. Výsledky tomu odpovídají. Taková volnost rozhodovacího procesu nastává v určité fázi onemocnění u každé nádorové diagnózy, vždy tam, kde optimální strategie léčby relapsu není stanovena.

Ve všech třech uvedených příkladech nejde o formální pochybení, jen ne zcela optimální volbu strategie. Jde o zkušenost, cit, lékařské umění. Rovněž o podvědomý projev přirozených vlastností lékaře. Výsledkem je zpravidla malá účinnost (příklad 2) nebo nepřiměřená velká toxicita léčby bez léčebného efektu s vyšší mortalitou a morbiditou (příklad 1 a 3), které se odrazí v celkových horších výsledcích ve velkých číslech, zatížení nemocného i ekonomickém zatížení nemocnice při řešení komplikací. Je velmi těžké parametrizovat takové počínání. Je to však důležité. Jsou-li strategická rozhodnutí monitorovatelná, lze na základě dlouhodobých výsledků pracoviště, každoročních analýz, analýz nežádoucích účinků, ekonomických nákladů a kvality života, získat nástroj k usměrnění léčebných strategií a jejich optimalizaci. Cílem je přece léčit účinně, efektivně a s co nejmenší zátěží nemocného.

Pro pochopení uvedu příklad. Jaký propastný může být rozdíl mezi dvěma nemocnými léčenými pro myelom v prvním relapsu s podobnými vstupními parametry na dvou různých pracovištích, pokud je použitá jiná léčebná strategie?

První nemocný byl v rukou „moudrého odborníka". Dostal optimální léčbu s dosažením remise onemocnění a toxicitou nepřesahující stupeň 2 dle WHO. Měl výbornou kvalitu života s dobou 20 hospitalizačních dnů a 6 ambulantními kontrolami za 1 rok. Naše zdravotnictví stál první rok 80 tisíc a každý další rok 50 tisíc, celkem za 4 roky 230 tisíc Kč. K dalšímu relapsu došlo za 4 roky.

Druhý nemocný byl v rukou „nemoudrého odborníka", který se rozhodl pro agresivní léčebnou strategii. Nemocný dostal náročnou léčbu s toxicitou dosahující opakovaně stupně 3-4 dle WHO. Nasedající infekční a další komplikace zapříčinily, že v prvním roce strávil v nemocnici 170 dnů a 20x musel navštívit ambulanci. Jeho kvalita života byla velmi špatná a třebaže dosáhl velmi dobré remise onemocnění doba do relapsu byla rovněž 4 roky. Naše zdravotnictví stál 3,5 milionu.

Je jisté, že z pohledu ředitele nemocnic je nezbytné parametrizovat i klíčová data efektivity práce. V rutinní praxi je jediným nepřímým indikátorem špatných strategických rozhodnutí tzv. „protokolová promiskuita" – tj. řada používaných schémat na daném pracovišti s velkou volností. Systematická práce každého pracoviště vyžaduje omezený doporučný soubor léčebných protokolů, byť standard není definovaný. Ty by měly být dodržovány po co nejdelší dobu, pokud není dostupná prokazatelně lepší léčba. Prokazatelně lepší přitom není „možná lepší". **Například prokazatelně lepší léčbu u mnohočetného myelomu nezjistíte často. Zatím se tak stalo 3x za 30 let.**

Mohou být takto zpracovaná data dostupná dle potřeby?

Odpověď je – musí! Jinak parametrizace postrádá smysl. Tímto se však dostáváme k problematice poptávky. Vlastní pracoviště, tým lékařů má vnitřní poptávku související zvláště s účinností a úspěšností léčby. Přirozeným výstupem jsou standardní publikační výstupy daného pracoviště.

Vedení dané nemocnice zajímají zvláště aplikované analytické výstupy související

s obecnou kvalitou léčby jednotlivých pracovišť, ekonomikou, provozními potřebami a plánováním vývoje. Analytické potřebné zpracování tedy bude jiné. A co teprve až se skutečně začnou zajímat nemocní o klíčová data kvality péče nemocnice a oddělení kam nastupují k léčbě. Jistě nastane doba, kdy bude možno srovnat pomocí definovaných parametrů úspěšnost a kvalitu péče i z pohledu nemocného.

Některé parametry kvality však lze zavést téměř okamžitě a jsou užitečné jak pro tým lékařů, ředitele nemocnice a nemocného. Například údaj o peritransplantační mortalitě do dne +100 v rámci klinického protokolu autologních transplantací u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem je praktickým parametrem kvality transplantačního centra, byla-li vstupní kritéria podobná. Akceptovatelných je 5%, špičková pracoviště udávají na velkých souborech ±2% a naše pracoviště 3,1 % v období 1996-2003. Mortalita nad 5% je nepříznivým znamením, že něco není v pořádku. Obvyklou nalezenou chybou je nepřiměřená toxicita zvolené vysokodávkované chemoterapie, ale může jít i o závažné změny v týmu a nezkušenost. Takových univerzálních a obecných parametrů lze najít víc.

Mají výsledky práce získané z klinických studiích běžících na daném pracovišti dostačující výpovědní hodnotu?

Omezením je selekce nemocných do klinické studie. Řada nemocných do klinické studie nemůže vstoupit, neboť nesplňuje vstupní kritéria. Jde zpravidla o nemocné ve vážnějším stavu. Klinická studie pracuje s nemocnými v lepším stavu, což je zpravidla transformováno do lepších výsledků takto vybraného souboru nemocných. Přestože v našem případě, kdy jde o více než 60 % léčených nemocných s mnohočetným myelomem na pracovišti, lze hovořit o reprezentativním vzorku, existuje řada důvodů proč jsou v rámci pracoviště, nemocnice a vyšších celků klíčové analýzy dat pokrývajících 100% nemocných.

Jen srovnáváme-li výsledky práce a výstupy studie v multicentrické klinické studii, dostává srovnání jasný a přesný rozměr. Může být ovlivněno jen kvalitou pracoviště a zařazením

více či méně rizikových nemocných do klinického protokolu v jednotlivých centrech.

Diskuze

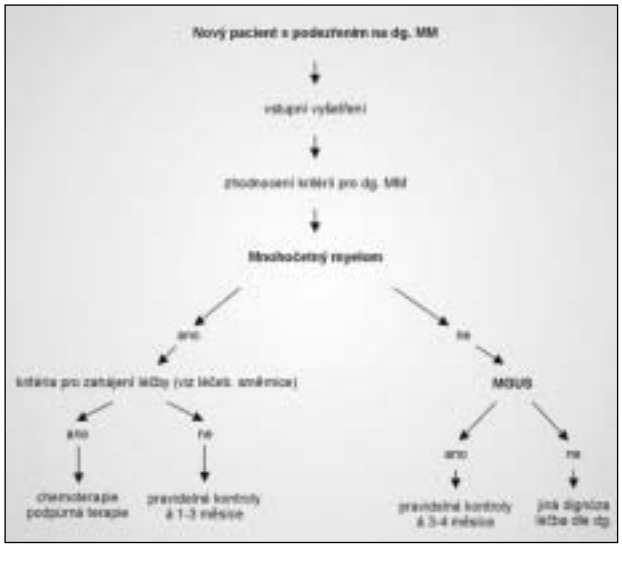
Mnohočetný myelom je poměrně jednoduše diagnostikovatelnou jednotkou, nicméně nezbytné je odlišení aktivního myelomu od monoklonální gamapatie nejasného významu, doutnajícícho myelomu či mnohočetného myelomu stádia I. S tím souvisí i nastavení četnosti zpracování parametrů. Tyto skupiny nemocných nejsou indikovány k léčbě cytostatiky, ale jen ke sledování. V praxi pak je klíčový parametr- hladina monoklonálního proteinu - sledován v pravidelných intervalech tak, aby byl zachycena progrese do aktivního onemocnění vyžadující léčbu. Takový interval by neměl být příliš velký. Zpravidla ne větší než 2- 4 měsíce v případě doutnajícího myelomu a 6 měsíců v případě monoklonální gamapatie. Algoritmus je uveden v grafu 1. Přísnější sledování musí být naplánované pro nemocné, kteří jsou zaléčení a sledovaní v ambulantním režimu. Zpravidla je interval sledování u mnohočetného myelomu 1-2 měsíce. Lze si představit absurdní situaci, kdy pracoviště vykazuje velmi dobré výsledky léčby hodnocené délkou doby do relapsu onemocnění jen proto, že interval sledování byl nastaven příliš dlouhý (např. 1 rok). Obecně platí, že frekvence kontrol a frekvence sběru klíčových sledovacích parametrů musí být vyváženě nestavena a počet sledovaných parametrů nezatěžující.

Včasná a správná diagnostika je jedním z klíčových prvků ovlivňující léčebné výsledky. Nejhorší případy jsou takové, kdy pozdní stanovení diagnózy je doprovázeno takovým poškozením organismu (skelet, renální insuficience, katabolismus), že je léčba kontraindikovaná a nemocný je ztracen. I tyto informace by měl parametrický soubor dat vstupně obsahovat a nesouvisí to přímo se stanovením stádia onemocnění. Jestliže musí být výrazně redukovaná léčba či je léčba dokonce pro závažný vstupní stav kontraindikovaná jde o úplně jiný typ nemocného než nemocný se stejným stádiem a možností léčby. Tyto informace jsou přitom často dostupné jen nepřímo v podobě stanovením rozsahu onemocnění (stádium), poškození skeletu (stádium, diagnostický set má stupnici 0-4 s odstupňováním pro rozsah poškození skeletu) nebo ledvin , v podobě „status performance“ (WHO či Karnofsky) a hodnocení dotazníku kvality života. Rozhodně by informace o včasném, pozdním a zameškaném stanovení diagnózy měla být parametrizovaná.

Rozhodování klinika o dané léčbě by tedy mělo vycházet ze známých standardů a daných doporučení pro pracoviště upřesňující omezení ve výběru režimů tam, kde standard není definovaný. Cílem je vytvoření homogenních velkých souborů a snížení počtu proměnných pro analytické zpracování výsledků. V případě mnohočetného myelomu je vhodným příkladem rozhodovací algoritmus strategie léčby relapsu onemocnění (schéma 1 a 2). Přestože víme, že možností je řada, je tento algoritmus na naší klinice fixně stanoven již 5 let a je stále používán.

Je nutné upozornit, že každé pracoviště musí nejméně 1x ročně analyzovat a případně upravovat své léčebné standardy a konfrontovalo je se standardy světovými. Oficiální guidelines by měla reagovat na klíčové novinky vydáním doplňků a nastavením pravidelných revizí dle typu diagnózy. Přitom závisí na diagnóze a aktuálním pokroku. U mnohočetného myelomu by se v této dynamické době měly aktualizovat guidelines nejméně 1x za 3 roky. Odrazem v databází je přidání 0-5 parametrů za 3 roky. Více asi ne.

Graf 1. Algoritmus stanovení diagnózy a sledování v čase.



Závěr

Na příkladu mnohočetného myelomu lze demonstrovat jednoduchý postup pro kvalitní parametrizaci klíčových dat. Podkladem by měly být kvalitní české či mezinárodní guidelines pro danou diagnózu. Parametrizace dat je věcí časově náročnou a omezení digitalizace dat na minimální set je v řadě případů vhodným opatřením. Současným trendem je práce s řadou prognostických a prediktivních faktorů s cílem „tailored therapy“ (léčby šité na míru) dle závažnosti a prognózy onemocnění. Parametrizace dat je zdrojem řady analytických aplikací pro potřebu našeho zdravotnictví na více úrovních, nejen na úrovni vlastního pracoviště.

Literatura

1. Adam Z., „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Doporučení CMG a myelomové sekce ČHS pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Supplementum 1 časopisu Transfuze a hematologie 9/2003.
2. Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Bjorkstrand, B., Gahrton, G., Gertz, M., Giralt, S., Jagannath, S., Vesole, D.: Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology, 1998;102: 1115-1123.
3. DurieB.G., Salmon S.E., A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer, 1975, roč. 36, s.842-854.