

MOŽNOSTI A LIMITACE HODNOCENÍ KVALITY PÉČE V DĚTSKÉ ONKOLOGII

EVALUATION OF HEALTH CARE QUALITY IN PEDIATRIC ONCOLOGY: RECENT SITUATION AND LIMITS

ŠTĚRBA J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

Souhrn: Problematika kvality poskytované péče je v dětské onkologii dlouhodobě diskutovaným problémem. Vzhledem k relativní vzácnosti a velké závažnosti těchto onemocnění je naprostá většina nádorů nemocných dětí léčena podle velmi přesných diagnosticko léčebných protokolů, které zohledňují úroveň současného poznání v oboru a formou stratifikací a randomizací ji posouvají dále. Je však bezpečně doloženo, že jedním z nejsilnějších prediktorů dalšího osudu onkologicky nemocného dítěte je místo, kde je takové dítě léčeno. Na základě hodnocení omezeného počtu parametrů by bylo možno již dnes velmi efektivně provádět audity na pediatricko onkologických pracovištích. Interpretace těchto hodnocení by však mělo zůstat v rukou plně kvalifikovaných odborníků.

Klíčová slova: dětská onkologie, kvalita péče, protokoly klinického zkoušení

Summary: Quality assessment remains an issue in pediatric oncology. Given the relative rarity and life threatening potential of those diseases, vast majority of children with cancer is being treated in clinical trials. Cancer clinical trials are designed to study the effectiveness of particular anti-cancer strategies, such as promising new drug combinations, by carefully monitoring and analyzing how patients respond to treatments. For children with cancer, participation in clinical trials significantly increases survival rates, but the treatment institution remains one of the most powerful predictors. Limited number of certain criteria makes quality assessment in pediatric oncology feasible, but the result interpretation should be performed cautiously by duly qualified people.

Key words: pediatric oncology, quality of care, cancer clinical trials

Nádorová onemocnění u dětí jsou v rozvinutých zemích hlavní příčinou úmrtí v dětském věku mezi nemocemi. Za předpokladu časně, efektivní diagnostiky, léčby a následné péče ve specializovaných, dobře fungujících centrech však představují onemocnění vysoce kurabilní.

Tzv. solidní, pevné nádory dětského věku představují vysoce heterogenní skupinu onemocnění, kde jednotlivým prvkem je především věk pacienta. Relativní vzácnost těchto onemocnění na straně jedné a jejich závažnost a potenciálně vysoká kurabilita na druhé straně postupně vedly ve většině zemí světa k různě velkému stupni centralizace. I v případě adekvátní centralizace (např. současná 2 centra pro solidní dětskou onkologii v ČR) se setkáváme s počty pacientů s jednotlivými diagnosami pouze v jednotkách, jen ojediněle v desítkách. To vše vedlo k postupnému zavádění **protokolárních způsobů léčby** s pevně definovanými a parametricky charakterizovanými způsoby diagnostiky, léčby i následné péče, včetně stanovení relativně přesných časových bodů pro rozhodování o dalším postupu péče na základě hodnocení stavu pacienta, včetně toxicity. Multicentrické, randomizované klinické studie vedly například u maligních non Hodgkinských lymfomů v posledních 20 – 25 letech ke zlepšování léčebných výsledků přibližně o 1 % za každý rok, a to bez zařazení jednoho jediného, skutečně nového cytostatika. V dětské onkologii je tedy více než 95 % dětí dnes léčeno podle přesných diagnostických a léčebných protokolů.

Takové protokoly mohou vznikat na úrovni jednotlivých pracovišť (tzv. house protokoly), větší význam pak mají protokoly národní, optimálně protokoly mezinárodních kooperativních skupin.

Největší kooperativní mezinárodní skupinou dětské onkologie je severoamerická Childrens oncology group (www.childrensoncologygroup.org). Tato kooperativní skupina má otevřeno cca 100 aktivních klinických studií zaměřených na děti a dospívá-

jící s nádorovým onemocněním. Parametrická data o všech pacientech (každý rok cca 5000 nových dětí) jsou registrována webovou technologií v centrální databázi, kde jsou efektivně monitorována a analyzována. Nadějně hypotézy po diskusích uvnitř pracovních skupin pro jednotlivé diagnózy jsou formulovány do podoby protokolu klinické studie a tato je testována formou pilotní studie v omezeném počtu institucí. Jestliže pilotní studie podporuje formulovanou hypotézu, jsou výsledky pilotní studie dále validovány na větším počtu pacientů (tzv. group wide studie). Tento postup zabezpečuje rychlou reprodukovatelnost a využitelnost výsledků studií, stejně tak i možnost časně korekce protokolárních doporučení. Výsledky studií jsou velmi rychle rozšiřovány, ale zpočátku uvnitř takovýchto pracovních skupin, až později i mimo ně. Děti v rámci takovýchto kooperativních skupin (např. COG nebo BFM) jsou tedy léčeny systémem na sebe logicky navazujících studií.

Dnes proto naprosto nestačí mít jen „nějak získané“ protokoly. Je nezbytné mít zpětné a taky okamžité informace o tom, jak systém funguje a jak se vylepšuje, abychom mohli našim dětem poskytovat nejlepší možnou péči v reálném čase. O děti s nádorovými onemocněními dnes není možné se starat bez pevné návaznosti na velké mezinárodní pediatricko onkologické struktury, bez úplných přístupových práv k veškerému know-how, podle kterého se děti léčí v zemích Evropské unie či Severní Americe.

Přestože podle archeologických nálezů nádorovými onemocněními trpěli děti již ve starém Egyptě a progredující zduření na krku u dětí popisuje i Hippokrates, je dětská onkologie oborem relativně mladým. Dětská onkologie se vymezila oproti onkologii dospělých a pediatrii až v 60. tých letech 20. století na základě významných rozdílů v incidenci, etiologii, biologii a léčbě nádorů u dětí a dospělých:

1. Zásadně se liší zastoupení jednotlivých typů nádorů u dětí a v dospělosti (viz obr. 1)

Obr. 1: Typy nádorů v dětském věku.



- Histogeneticky se u dětí jedná především o nádory z neuroektodermu a mezodermu. Epiteliální nádory, převážující u dospělých, jsou u dětí výjimkou.
- Zcela odlišná je také biologie a etiologie nádorových onemocnění u dětí.
 - Biologicky jde u dětí o velmi „agresivní“, rychle rostoucí nádory, s vysokým podílem růstové frakce. Například „doubling time“ dětských Burkittových lymfomů, či některých akutních leukemií je pouhých 12–72 h. Dětské nádory daleko dříve metastazují a pacienta velmi časně bezprostředně ohrožují na životě. Na druhou stranu díky těmto vlastnostem jsou nádory u dětí daleko více chemosenzitivní a radiosenzitivní, než nádory, které se typicky vyskytují v dospělosti, (např. karcinom prsu či kolorekta).
 - Etiologie naprostě většiny nádorových onemocnění u dětí zůstává nejasná a nepříznivé vlivy vnějšího prostředí hrají jen minoritní anebo nepřímou úlohu, na rozdíl od řady karcinomů dospělého věku. Těžko lze například kojence s neuroblastomem obviňovat, že si za svůj zhoubný nádor může nezřízeným pitím mateřského mléka v prvních měsících života, ale jistě lze nacházet etiologické souvislosti u dlouholetých kuřáků trpících karcinomem plic, či u stravovacích návyků pacientů s karcinomem kolorekta. Faktory genetické u dětí v Evropě či Severní Americe hrají významnější roli přibližně u 5–10 % nádorem nemocných dětí.
- Nesmírně důležitým faktorem ovlivňujícím terapeutický postup je nejen vlastní nádor jako takový, ale především nemocné dítě samotné. Nemocné dítě je složité se vyvíjející a rostoucí organismus; nikoli malý dospělý. Tento fakt významně limituje radikalitu některých vyšetřovacích a léčebných metod (například použití radioterapie u nádorů CNS, radikalitu chirurgie apod.).
- Další odlišností jsou organizace péče a léčebné výsledky. Za podmínky léčby v řádném pediatricko onkologickém centru je u dětských zhoubných nádorů dosahováno kolem 80% přežití bez známek onemocnění 5 let od diagnózy (např. obr. 2)

Dalšími faktory, které mohou odlišovat HTA v onkologii dětí od onkologie dospělých jsou kromě výše uvedených následující:

- Faktor relativně malých počtů pacientů: znesnadňuje srovnávání způsobů a výsledků péče mezi jednotlivými pracovišti dětské onkologie i státy, vzhledem k často vysoké heterogenitě souborů, i poskytované péče.
- Do diagnostických a léčebných procesů dále významně zasahuje faktor rodiny dětského pacienta, který zpravidla působí pozitivně, méně často působí nepříznivě, výjimečně způsobem až ohrožujícím život dítěte.

Kritéria hodnocení kvality péče v dětské onkologii:

Obvyklým a nejvíce používaným kritériem je hledisko efektivity, tedy **přežití bez známek choroby** (event free survival-EFS).

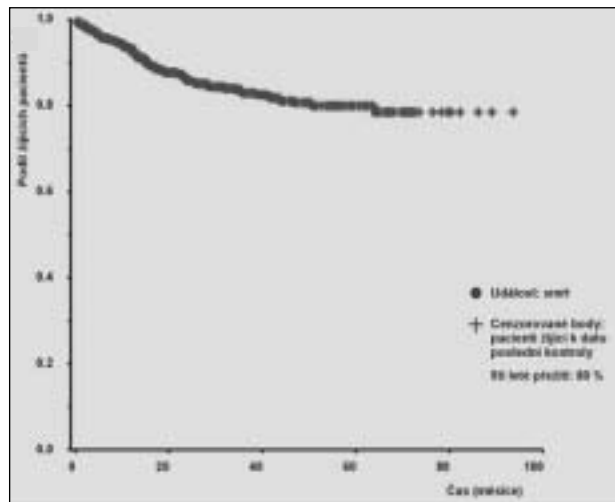
Toto kritérium však může být někdy velmi zavádějící. U dětí je stále významnější **toxická terapie** a to jak časná, tak pozdní. Lze to vyjádřit jednoduše – jaká je „daň“ v podobě různých nežádoucích účinků za léčebnou odpověď, či vyléčení. Příkladem mohou být například nádory CNS. U malých dětí je toxicita radioterapie dobře známým faktem a to zejména v kombinaci s některými typy chemoterapie. Jestliže jedna pracovní skupina léčí kojence s vysoce maligními nádory CNS s 2 letým EFS 55%, a jiná má u téže skupiny 2leté EFS jen 4% je to rozdíl velmi nápadný. Dodáme-li však, že nikdo z přežívajících dětí první skupiny nemá IQ vyšší než 80, jeví se kritérium EFS již jako méně jednoznačné a definující. Vyvažování léčebné odpovědi na straně jedné a s tím nutně spojené toxicity na straně druhé (například porucha kognitivních funkcí po radioterapii u dětí) je v konkrétních klinických situacích velmi obtížné a mnohdy subjektivní. Tento fakt vedl v některých studiích k zapojení rodičů do vlastního rozhodovacího procesu o léčbě konkrétního pacienta. Rodičům je dáno na výběr, zda například u meduloblastomů standardního rizika preferují obvyklou, standardní dávku RT, ale za cenu obvyklého, standardního poklesu IQ, anebo zda preferují nižší dávku RT, s pravděpodobností přežití bez známek choroby o cca 7 – 10% nižší, nicméně s IQ o cca 10 procentních bodů vyšší pro ty děti, které dlouhodobě přežijí.

Přežití bez známek onemocnění tedy nemůže být jediným kritériem.

Zajímavým, srozumitelným a snad i politicky přijatelným ukazatelem by byla cena za prodloužení života o určité časové období (například o 1 rok). Z tohoto pohledu se pak dětská onkologie najednou začne jevit jako obor velmi efektivní, vzhledem k vysokému procentu dětí v dlouhodobých remisích ve srovnání například s částkami vynakládanými za sanaci vytunelovaných bank anebo i léčbu 3. a dalších linií u některých solidních nádorů dospělého věku.

V předchozích článcích jsou dále zmiňovány **procesní ukazatele kvality**. Vzhledem k velmi vysokému procentu dětí léčených podle protokolů nabývají právě procesní ukazatele kvality v podobě správné adherence k protokolu na významu především v dětské onkologii. Jako zcela zásadní se ukazuje správná diagnostika a na jejím základě správná stratifikace každého konkrétního pacienta k určitému stupni rizika nepříznivého průběhu onemocnění. Tato stratifikace pak jednoznačně definuje celou posloupnost diagnosticko-terapeutických kro-

Obr. 2: Hodnocení přežití. Reprezentativní data kliniky dětské onkologie FN Brno, 100 měsíců „Follow up“. n = 600.



ků a to naprosto exaktně, s přesností na dny, na řadu měsíců dopředu, včetně například přesných specifikací i chirurgických či radioterapeutických postupů a doporučených opatření podpůrné péče (protokol). Příkladem může být protokol pro léčbu dětí a mladých dospělých s Ewingovým sarkomem, používaný na obou stranách Atlantiku (obr. 3). K posuzování toho jak byl konkrétní protokol dodržen mohou sloužit např. následující ukazatele:

1. **Dodržení předepsaných vyšetření pro správnou stratifikaci pacientů** a procento špatně stratifikovaných, neúplně či nedostatečně vyšetřených dětí.
2. **Srovnání plánované (protokolární) dávkové intenzity a density s reálnou situací** (konkrétní pacient, pracoviště...) (dodržení časového plánu, zpoždění, redukce dávek, včetně zdůvodnění odchylky od protokolu)
3. **Toxicita léčby** (standardně posuzována a hlášena dle CTC 2) (<http://ctep.info.nih.gov>), hlášení toxicity jsou standardní součástí dokumentace protokolů). Zvláštní důraz je kladen na závažnou, život ohrožující toxicitu terapie.
4. U randomizovaných studií také **procento randomizovaných pacientů**, léčených dle této randomizace.
5. Nesmírně významnou součástí posuzování kvality pediatricko onkologické péče je také **posuzování kvality spolupracujících oborů**, především patologie, chirurgie a radiologie, ale i mikrobiologie a dalších.
6. Samostatnou a zcela zásadní kapitolou v posuzování kvality péče a kompetence pracoviště je celý **proces indikace, objednávání, přípravy a aplikace chemoterapie**, včetně systému opakovaných kontrol. Ukazatelem kvality zde je například procento chybovosti v preskripci a podávání chemoterapie. Pro akreditaci pracoviště v systému COG je například naprosto nepřijatelné (u nás stále ještě dosti rozšířené) ředění a podávání chemoterapie zdravotními sestrami, bez kontroly kvalifikovaným a specializovaným farmaceutem.

Modelovým příkladem solidního nádoru dětského věku může být neuroblastom. Neuroblastické nádory jsou nádor biologicky nesmírně variabilní. Zahrnují různě maligní formy neuroblastomu, ganglioneuroblastom i benigní ganglioneurom. Jednou ze zvláštností v biologickém chování neuroblastomu je schopnost spontánního, nebo léčbou navozeného, vyzrávání maligních forem směrem k benignímu ganglioneuromu, a dále schopnost neuroblastomu spontánně regredovat. Současné poznatky v biologii a genetice neuroblastomu, ale i řady dalších solidních nádorů dětského věku, mají velmi silnou prediktivní hodnotu a dovolují nám dnes poměrně přesnou stratifikaci na onemocnění s nízkým, středním či vysokým rizikem nepříznivého průběhu. Tato stratifikace odráží výraznou genetickou i klinickou heterogenitu onemocnění a umožňuje individuální volbu terapie - od pouhé observace až k velmi agresivní, multimodální terapii. Na příkladu neuroblastomu lze dobře dokumentovat bouřlivý rozvoj poznání v oboru a přímý klinický dopad moderních, především molekulárně biologických poznatků na léčbu a osud konkrétních pacientů.

Léčba dítěte s neuroblastomem odráží individuálně stanovený stupeň rizika nepříznivého průběhu onemocnění. U všech pacientů je významný počet kopií protoonkogenu *n-myc*, u dětí mladších 1 roku, event. 18 měsíců je pro zařazení do terapeutické skupiny podstatný obsah DNA v nádorové buňce a hodnota LDH. U dětí nad 1 rok věku pak spíše histologický podtyp neuroblastomu podle Shimadovy klasifikace.

Dalším významným prognostickým faktorem je časná odpověď na léčbu (obecně platné pravidlo v onkologii). Léčebnou odpověď hodnotíme tradičně zobrazovacími metodami (CT, MRI) a u NBL specificky metodami nukleární medicíny (MIBG scintigrafie). Velmi důležité jsou i metody molekulárně genetické, které jsou schopny stanovovat hladinu mini-

mální zbytkové nemoci s citlivostí detekce 1 nádorové buňky až mezi milionem buněk normálních.

Na základě klinických zkušeností je přežití bez známek choroby 3 roky od stanovení diagnózy u skupiny nízkého rizika 95-100%, středního 85-90% a u pacientů vysokého rizika klesá pod 30 - 40%.

Pacienti nízkého rizika s biologicky příznivým typem nádoru jsou po iniciální operaci jen kontrolováni, anebo je zde chemoterapie co nejšetrnější. U pečlivě vybraných novorozenců a malých kojců s neuroblastomem velmi nízkého rizika je dokonce možno vyčkat event. spontánní regrese neuroblastomu a tyto děti nemusí být ani operovány. Nádor zde regreduje většinou spontánně. Naopak u pacientů starších, s neodstranitelným primárním nádorem a/nebo metastázami je léčba vedená co nejagresivněji. Pacienti středního rizika jsou děti, které jsou potenciálně dobře léčitelné velmi intenzivní, nicméně konvenční chemoterapií.

Výše uvedené faktory jsou shrnuty v tabulce: **Terapeutické skupiny neuroblastomu.**

Klinické stádium	Věk	MYCN	Histologie Shimada	DNA ploidie	Riziko
1	Jakýkoliv	Jakýkoliv	Jakákoliv	jakákoliv	nízké
2 A/B	< 1rok	Jakýkoliv	Jakákoliv	jakákoliv	nízké
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	nízké *
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Příznivá (FH)	jakákoliv	nízké
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Nepříznivá (UH)	jakákoliv	vysoké
3	< 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	střední
	< 1rok	Amplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	vysoké
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	(FH)	jakákoliv	střední
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	(UH)	jakákoliv	vysoké
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	vysoké
4	< 18 měsíců	Neamplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	střední
	< 18 měsíců	Amplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	vysoké
	≥ 18 měsíců	Jakýkoliv	Jakákoliv	jakákoliv	vysoké
4 S	< 1rok	Neamplifikovaný	(FH)	DI>1	nízké
	< 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	střední
	< 1rok	Amplifikovaný	Jakákoliv	jakákoliv	vysoké

Dopad správného zařazení do rizikové skupiny je zcela zásadní. Například:

1. Označíme-li dítě středního rizika chybně za pacienta vysokého rizika, takové dítě má relativně velkou pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi, je však léčeno zbytečně intenzivně, je zcela zbytečně vystaveno velmi toxické terapii s pravděpodobností úmrtí na tuto toxicitu kolem 5 - 8%. Dalším faktorem jsou pak zbytečné náklady na protinádorovou terapii samotnou a zvládání komplikací spojených s poskytnutou protinádorovou terapií.
2. Je-li naopak dítě vysokého rizika léčeno protokolem pro pacienty se středním rizikem, klesá naděje takového pacienta na dlouhodobou remisi pod 5%.

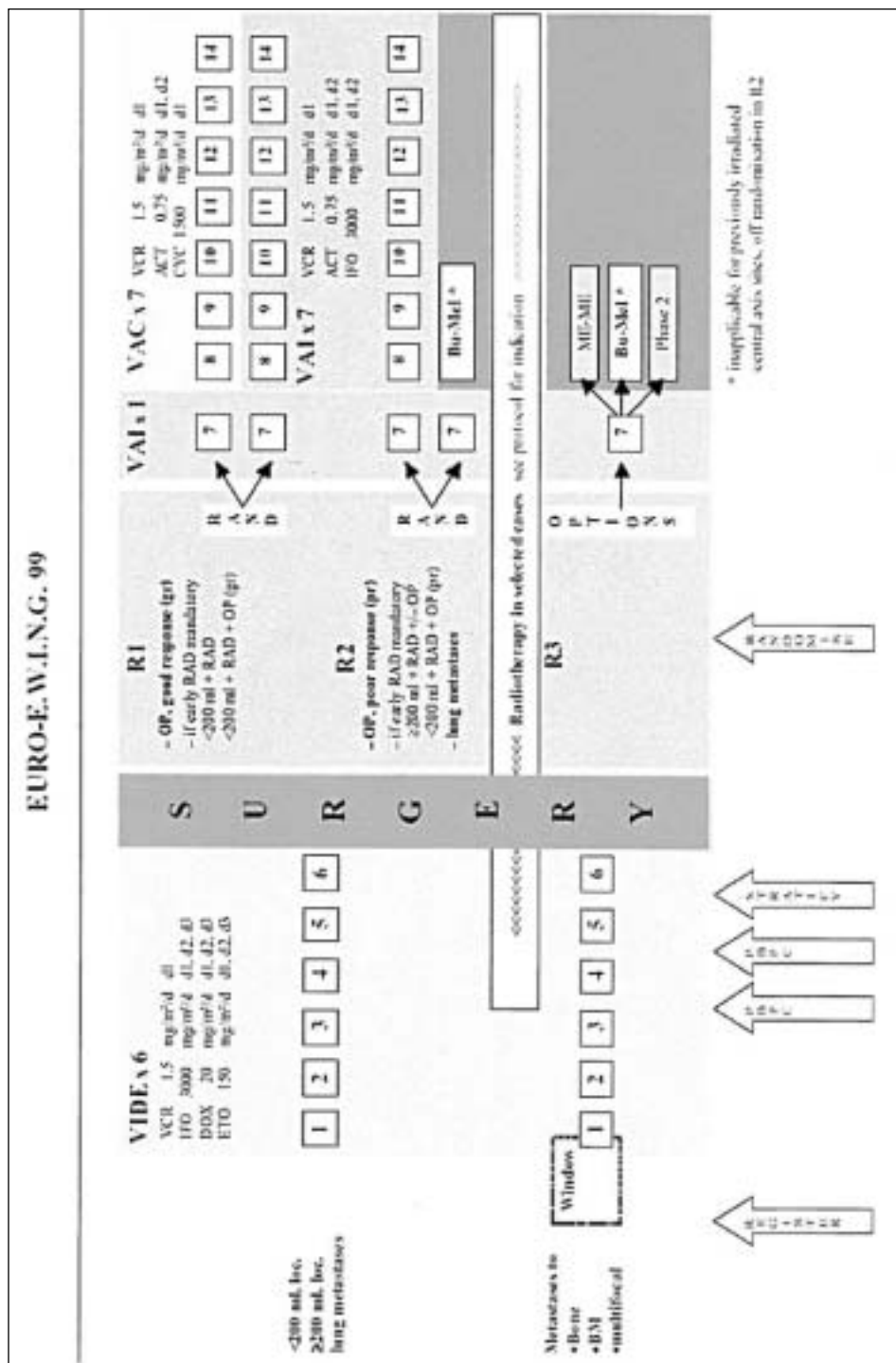
Pro adekvátní léčbu dítěte s neuroblastomem je tedy nezbytné mít přesně stanovenou histopatologickou diagnózu, mít další informace, které reflektují biologickou povahu nádoru (především stanovení počtu kopií protoonkogenu *n-myc*, ploidii nádoru) a mít k dispozici vyšetření umožňující sledovat hladinu minimální residuální choroby v kostní dřeni (např. expresi genu pro tyrosin hydroxylasu, MAGE, GAGE, průtokovou cytometrii). K určení klinického stádia je předepsána řada vyšetření, včetně MIBG scintigrafie. Jen samotné provedení a následné zhodnocení MIBG scintigrafie je poměrně složitou záležitostí, která je v odpovídajících protokolech řešena specifickým skórovacím systémem (Curie skóre). Toto skóre nám mimo jiné umožní již po 2 blocích detekovat děti s extrémně špatnou prognózou i při léčbě protokolem pro vysoké riziko, a činí z těchto dětí kandidáty na testování nových léčebných postupů.

Závěr

V dětské onkologii dnes velmi dobře víme o řadě parametrů, které rozhodují o osudu pacienta s konkrétním onemocněním. Tyto parametry se standardně objevují jako součásti diagnosticko léčebných protokolů. Již dnes je možno velmi efektivně provádět audity na pediatricko onkologických pracovištích na

základě hodnocení omezeného počtu parametrů. Interpretace těchto hodnocení by však mělo zůstat v rukou plně kvalifikovaných dětských onkologů, vzhledem k výše zmíněným specifickým oborů. Největší zkušenosti v tomto mají především instituce zařazené do systému severoamerické Children's Oncology Group.

Obr. 3 prospektivní randomizovaná studie využívající stratifikaci pacientů dle rizika.



Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466-1477.

Literatura

1. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer. 2003 Nov 15; 98(10):2274-81.
2. Schwab M, Westermann F, Hero B et al: Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. Lancet Oncol. 2003 Aug;4(8):472-80
3. Brodeur GM., Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer. 2003 Mar;3(3):203-16.
4. Štěrba J. Contemporary therapeutic options for children with high risk neuroblastoma. Neoplasma. 2002;49(3):133-40.
5. Štěrba J, Múdry P, Skotáková J, Gál P Možnosti konzervativního postupu u novorozenců a malých kojenců s neuroblastomem nízkého rizika. Čes.-Slov. Pediatr. 57, 2002, 2: 72 - 74.
6. www.childrensoncologygroup.org
7. Pizzo P., Poplack D.: Pediatric Oncology Principles and Practice , Lippincott, 2003.
8. <http://ctep.info.nih.gov>