

VÝBĚR PACIENTŮ V KLINICKÝCH STUDIÍCH - RIZIKA PRO INTERPRETACI V BĚŽNÉ KLINICKE PRAXI

SELECTION OF PATIENTS IN CLINICAL TRIALS - RISKS FOR INTERPRETATION IN ROUTINE PRACTICE

DEMLOVÁ R.

ODDĚLENÍ KLINICKÝCH HODNOCENÍ, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Každý pacient může vstoupit do klinické studie pouze v případě splnění všech vstupních kritérií daných protokolem studie. Lze tedy zjednodušeně říci, že populace studiových pacientů je populací výběrovou. Cílem tohoto sdělení je zamyšlení se nad možnými riziky při interpretaci výsledků studií v běžné klinické praxi, respektive v širší populaci běžně léčených onkologických pacientů.

Klíčová slova: vstupní kritéria, vylučující kritéria, studiová populace pacientů, správná klinická praxe

Summary: The study treatment should be offered only to those patients, which meet all inclusion criteria in accordance with study protocol. We can say the study population is more or less selected. This article will mention eventual problems with interpretation of the clinical study results in common practice.

Key words: inclusion criteria, exclusion criteria, patient study population, good clinical practice

Současné standardy onkologické léčby se v době „medicíny založené na důkazech“ opírají o výsledky randomizovaných klinických studií a stejně tak opačně, pozitivní výsledky správně naplánovaných, kontrolovaných multicentrických studií mohou změnit dosavadní standardy v léčbě konkrétních nádorových onemocnění.

Každý protokol klinické studie, je-li plánován podle zásad tzv. správné klinické praxe neboli Good Clinical Practice (GCP), má své zcela standardní části a nepodkročitelné kapitoly. Jednou ze základních součástí protokolu je výčet tzv. „inclusion a exclusion“ kritérií, podle kterých jsou pacienti do studie vybíráni¹. Každý z potenciálních subjektů hodnocení, neboli jednoduše řečeno vhodných pacientů, musí naprosto jednoznačně vyhovět všem kritériím daným protokolem studie. Nesplnění i pouze jednoho ze vstupních nebo vylučujících kritérií je důvodem pro nezařazení pacienta do klinické studie. Stejně tak protokol studie definuje velmi jednoznačně i průběh studie z hlediska podávané léčby včetně případných modifikací dávkovacích schémat, jednotlivých kontrolních vyšetření i následného sledování po ukončení aktivní léčby.

Každé nedodržení protokolu studie je považováno za tzv. odchylku od protokolu a v případě závažnějších chyb, tzv. „protocol deviation“, se může stát, že data o výsledcích léčby tohoto pacienta nejsou zahrnuta do závěrečné analýzy. Je nesporné, že takto naplánovaná a kontrolovaná klinická studie je vědecky zdůvodnitelná a výsledky srovnání kontrolní a experimentální větve studie pak mohou vést k relevantním závěrům, neboť tzv. srovnávají srovnatelné.

Aby bylo možno výsledky klinické studie správně interpretovat, je nutno posuzovat zkoumaný soubor právě z hlediska správnosti zařazování pacientů a rozložení souboru z hlediska jednotlivých stratifikačních parametrů. Jako příklad ne zcela správně rozloženého souboru pacientů v jednotlivých srovnávaných ramenech může být studie finských autorů srovnávající adjuvantní podávání klodronátu u pacientek s kar-

cinomem prsu a pozitivními uzlinami, které byly primárně adjuvantně léčeny chemo- nebo hormonoterapií². Současně byly pacientky randomizovány do dvou větví studie, a to s nebo bez adjuvantního podání klodronátu v dávce 1600 mg po dobu tří let. Analýza po deseti letech sledování došla k poměrně překvapivým výsledkům, kdy obě skupiny pacientek byly zcela srovnatelné z hlediska četnosti výskytu kostních metastáz, ve skupině pacientek s klodronátem však došlo k zvýšenému výskytu non- skeletálních rekurencí. DFS (disease free survival) byl u ER+ pacientek v obou ramenech léčby bez rozdílu, u ER negativní skupiny byl však ve skupině s klodronátem signifikantně kratší. Při podrobnějším rozboru výsledků je však nutno poukázat na zcela zásadní skutečnost, že procento ER a PR negativních pacientek bylo ve skupině léčené klodronátem signifikantně vyšší než u skupiny kontrolní. Postmenopauzální pacientky s negativními receptory byly navíc léčeny hormono-, nikoliv chemoterapií. Všechny tyto skutečnosti významně ovlivnily přežití ve srovnávaných skupinách a výsledky pak jistě mohou být takto kontroverzní.

Nutno poznamenat, že takto nesprávně stratifikované soubory se ve velkých multicentrických studiích objevují zcela minimálně a většina studií tak může vést ke zcela obhajitelným závěrům.

Při hlubším zamyšlení však může nastat problém při zavedení takto získaných optimistických „statisticky signifikantních“ závěrů klinické studie do rutinní klinické praxe. Nová léčba je následně nabídnuta i pacientům, kteří by primární přísná vstupní a vylučující kritéria rozhodně nesplnili (zejména z hlediska parametrů případných komorbidit, konkomitanti medikace nebo laboratorních parametrů určujících případné orgánové rezervy).

Mengis a kol.³ analyzovali ve své práci léčebné výsledky pacientů s akutní myeloidní leukémií, kteří byli léčeni buď v rámci protokolu klinické studie nebo mimo něj, avšak stejným léčebným schématem. Pacienti léčeni mimo klinickou studii

dosáhli horších léčebných výsledků, které byly primárně ovlivněny právě výběrem, respektive správněji spíše „nevýběrem“ pacientů. Mimo protokol se ocitli pacienti, kteří nesplnili vstupní kritéria, především z hlediska horní věkové hranice nebo případných závažnějších komorbidit.

Do klinických studií mohou být velmi problematicky zařazováni také pacienti, kteří mají rychle progredující onemocnění nebo se nacházejí v život ohrožující situaci a zahájení chemoterapie nebo jiné léčby nelze v žádném případě odkládat (např. pacienti s SCLC a obstrukcí horní duté žíly nebo rychle progredující high-grade lymfomy). Problémem pro jejich zařazení je kompletace nutných vstupních tzv. baseline vyšetření, bez kterých nemohou být do studie zařazeni a jejichž naplánování vyžaduje určitou nezbytnou dobu. Tito pacienti, představující většinou prognosticky závažnou kategorii, jsou z participace v klinických studiích předem vyloučeni a takto nepřímo selektují „prognosticky příznivější“ skupinu pacientů do klinických studií zařazovaných.

Stejně tak problematicky se ve světle nejlepších stávajících diagnostických metod může v onkologii jevit tzv. „staging“ nádorového onemocnění a na základě jeho určení léčba v rámci dané klinické studie. Příkladem, klasifikace „III klinické stadium“ při zahájení studie neznamená, že v budoucnu se bude jednat o zcela stejně rizikovou skupinu pacientů, použijeme-li případné nejnovější diagnostické metody - v literatuře popisovaný tzv. Will Rogers fenomén „migrace stadií“⁴.

Z výše uvedených faktů vyplývá, že onkologové jsou tímto postaveni před poměrně závažné dilema. Klinický výzkum plně respektuje exaktní výzkumné standardy s přísnými kontrolními mechanismy, jež jsou akceptovatelné pro regulatorní i vědecké autority. Výsledky takto prováděného klinického výzkumu mohou pozměnit stávající léčebné standardy. V okamžiku uvedení těchto původně výzkumných léčebných sché-

mat do rutinní klinické praxe jsou však veškerá „výběrová kritéria“ referenční studie včetně dalších podmínek studie jako by zapomenuta a nikdo již neřeší, jak může tato skutečnost ovlivnit skutečné reálné léčebné výsledky.

Tuto skutečnost si řada onkologů plně uvědomuje a existují kooperativní skupiny, jež plánují studie s tzv. „open-mind design“. Jako příklad je možno uvést „International Adjuvant Lung Cancer Trial“⁵, jež povoluje 148 participujícím centřům zařadit pacienty podle individuálně hodnoceného klinického stadia, dávky cisplatinu i výběru léčiva v kombinaci. Jak lze předpokládat, studie je kritizována právě pro zcela volná kritéria a heterogenitu léčby, autoři však argumentují „reálnějšími výsledky“ napříč centry a tím i zobecněním léčebných výsledků.

Stejný příklad poskytuje International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) 3 Trial⁶ s indikací paclitaxelu v první linii léčby, kde se vstupní kritérium omezuje na sdělení „klinik si je jist indikací první linie a vhodnosti pacienta k léčbě“. O tom, jak zcela odlišný je to přístup ve srovnání s klasicky plánovanými klinickými studiemi, asi netřeba polemizovat.

Jaké tedy může být rozřešení tohoto stávajícího problému? Jistě ne jednoduché, nicméně určitá úvaha by zde byla. Je zcela bez pochyby, že studie fáze I a II, jejichž cílem je detailní zhodnocení antitumorozního efektu, nalezení optimálního dávkovacího schématu a hodnocení případných nežádoucích účinků, se neobejde bez přísných kritérií výběru pacientů a detailně zpracovaného protokolu studie. U velkých randomizovaných studií fáze III, srovnávajících standardní léčbu s novými léčebnými přístupy, by však pravděpodobně bylo možno přistoupit k méně přísným vstupním kritériím, případně k výše zmíněnému „open-mind design“. Tato strategie by mohla lépe reflektovat následnou situaci v následné každodenní léčebné praxi^{7,8}.

Literatura :

1. Martin F Fey, Selection of the patients, The Lancet Oncology Vol 5, December 2004
2. Saarto T. et al., Ten-year follow-up of randomised controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients
3. Mengis C, Aebi S, Tobler A et al., Assessment of difference in patient populations selected for or excluded from participation in clinical trial phase III acute myelogenous leukemia trials. J Clin Oncol 2003, 21:3933-3939
4. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. New Eng J Med 1985, 312:1604-1608

5. Arriagada R, Bergam B, Dunant A et al. Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected NSCLC. New Eng J Med 2004, 350:351-360
6. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin in woman with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. Lancet 2002, 360:2086
7. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why we need some large, simple randomised trials ? Statistics Med 1984, 3:409-420
8. Holmberg L, Baum M. Can results from clinical trials be generalised ? Nature Med 1995, 1:734-736