

ÚVOD DO INTERPRETÁCIE KLINICKÝCH ŠTÚDIÍ (2. časť)

Mego Michal¹, Mária Rečková²

¹ Národný onkologický ústav, Bratislava

² POKO, Poprad

Cieľom série článkov, ktoré budú venované klinickým štúdiám je pomôcť onkológom lepšie sa zorientovať v spleti nových klinických dát a publikovaných výsledkov z pohľadu medicíny založenej na dôkazoch. Okrem článkov týkajúcich sa z nášho pohľadu dôležitých aspektov medicíny založenej na dôkazoch budú nasledovať definície pojmov, s ktorými sa stretávame pri hodnotení výsledkov klinických štúdií a základy štatistiky pre neštatistikov s objasnením základných štatistických výrazov.

Kľúčové slová: medicína založená na dôkazoch, klinické štúdie, hodnotenie.

THE INTRODUCTION TO INTERPRETATION OF CLINICAL TRIALS

The aim of the series of articles, that will cover the topics of clinical trials, is to help the oncologists to get better orientation in the tangle of new clinical data and published results from the viewpoint of evidence-based medicine. The articles that are, from our point of view, about important aspects of evidence-based medicine will be followed by the definitions that are important in evaluation of clinical trial's results. last but not least will be covered statistics for non-statisticians with clarification of basic statistical definitions.

Key words: evidence based based medicine, clinical trials, evaluation.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): xx-xx

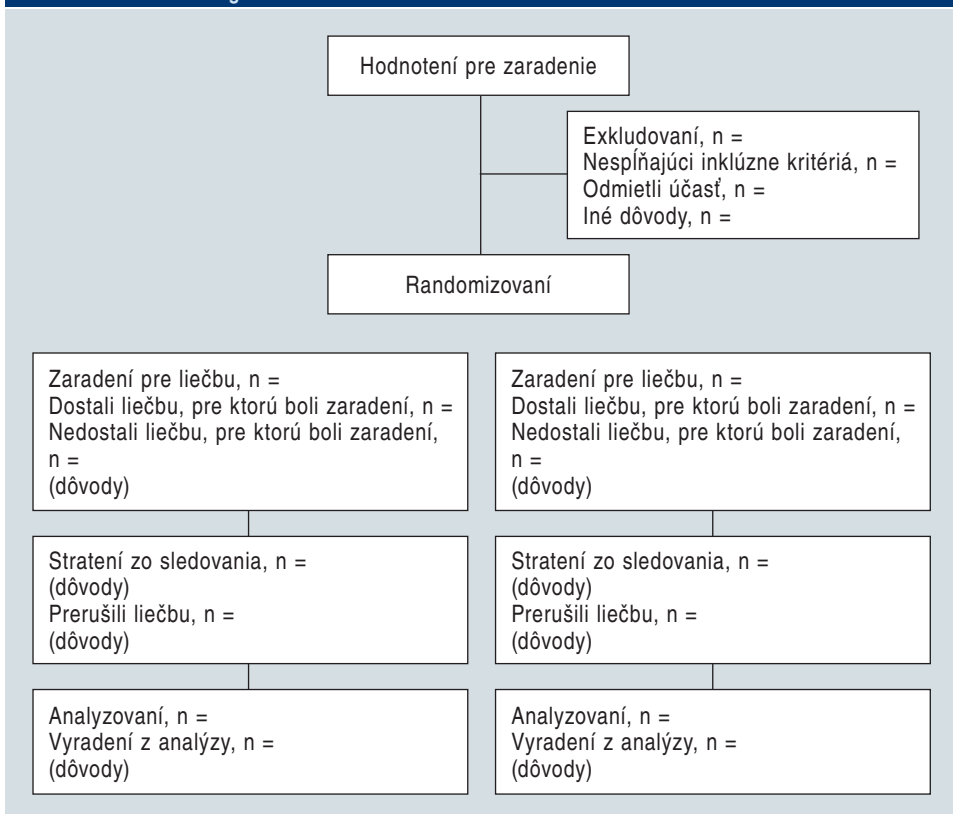
3. Kritické zhodnotenie dôkazov, ich správnosti a relevancie

Pri kritickom zhodnocovaní výsledkov štúdie, ich správnosti a relevancie je potrebné oboznámiť sa kompletne s dizajnom klinickej štúdie a pravdepodobne najvhodnejšie je postupovať podľa jednotlivých bodov (A – D) uvedených v bode 1 (Úvod do interpretácie klinických štúdií – 1.časť). Bude nás zaujímať aké boli dosiahnuté výsledky, či dosiahnutý rozdiel má klinický význam v kontexte s výsledkami iných uskutočnených klinických štúdií. Okrem účinnosti liečby nás zaujíma, či liečba nie je výrazne toxická a aká bolo dodržiavanie liečebných postupov („compliance“). V prípade, že sú k dispozícii údaje o následných liečbach, bude nás zaujímať, či sa následné liečby nemôžu podieľať na konečných výsledkoch štúdie. Aby sa zlepšila kvalita publikovaných výsledkov klinických štúdií bol vytvorený tzv. „CONSORT“ (CONSolidated Standards of Reporting Trials) (1). Hlavným cieľom je zrozumiteľnosť v prezentácii výsledkov štúdie pre čitateľa (dizajn, usutočnenie štúdie, analýza, interpretácia výsledkov) a hlavne vierohodnosť publikovaných výsledkov.

V nasledujúcej tabuľke (tabuľka 1) je uvedených 21 častí, ktoré by mali byť v publikovaní výsledkov klinickej štúdie uvedené, ako aj tzv. „flow diagram“ (obrázok č. 1), z ktorého by malo byť jasné, koľko pacientov bolo zaradených do skríningu, koľko bolo zaradených do štúdie, koľko vypadlo pre toxicitu, koľko bolo stratených zo sledovania.

V prípade, že niektoré z dôležitých údajov v publikácii výsledkov štúdie chýbajú, nie je možné kriticky zhodnotiť správnosť a relevantnosť vyplývajúcich výsledkov.

Obrázok 1. CONSORT diagram.



4. Uskutočnenie rozhodnutia

Uskutočnenie rozhodnutia vychádza zo zjednotenia individuálnej klinickej znalosti s dôkazmi, ktoré máme k dispozícii spoločne s individuálnymi hodnotami pacienta.

V našej každodennej praxi sa rozhodujeme v rámci individuálnych prípadov našich pacientov. Pre uľahčenie nášho rozhodovania sú neustále obnovované a vypracovávané štandardné liečebné postupy. Relevantné

výsledky z klinických štúdií však predchádzajú, niekedy aj v pomere dlhom časovom intervale, potrebné zmeny v štandardných liečebných postupoch, ktoré z nich vyplývajú. Preto je nevyhnutné, aby sme sami dokázali interpretovať výsledky klinických štúdií a vedeli ich implementovať v našej každodennej praxi.

V bežnej praxi väčšina našich pacientov nie je zaradená do klinickej štúdie, ale napriek tomu potrebujeme aplikovať výsledky štúdií pri liečbe kon-

Tabuľka 1. CONSORT

Časť článku a predmet		Popis
Názov a abstrakt	1	
Úvod	2	Vedecké pozadie a zdôvodnenie uskutočnenia klinickej štúdie.
Metódy, pacienti	3	Vstupné kritériá.
Intervencie	4	Podrobný popis intervenčného a kontrolného ramena.
Ciele	5	Ciele a hypotézy.
Výsledky	6	Zrozumiteľne definovaný primárny a sekundárne ciele a prípadne popis použitých metód na zlepšenie kvality zisťovania objektívnej odpovede (napr. niekoľkonásobné sledovania, tréning diagnostikov).
Veľkosť súboru	7	Ako bola definovaná veľkosť súboru? Prípadne vysvetlenie interim analýzy/analýz a pravidiel pre ukončenie štúdie.
Randomizácia, tvorba randomizačnej sekvencie	8	Metódy použité na vytvorenie randomizačnej sekvencie a prípadne ďalšie detaily použité v štúdiu (napr. stratifikácia).
Randomizácia – utajené pridelenie	9	Metódy použité za účelom utajenia randomizačnej sekvencie a pridelenie liečebnej intervencie.
Randomizácia – realizácia	10	Kto vytvoril priradujúcu sekvenciu, kto prihlásil pacientov a kto zaradil pacientov do príslušnej skupiny?
Zaslepenie	11	Či pacienti, ktorí dostávali príslušnú intervenciu boli zaslepení, ako aj tí, ktorí hodnotili výsledky boli zaslepení. Ak je prítomné zaslepenie, ako bolo hodnotené úspešné zaslepenie?
Štatistické metódy	12	Štatistické metódy použité za účelom porovnania výsledkov skupín (primárny, sekundárne). Metódy použité v doplnkových analýzách (napr. analýzy v podskupinách, „adjusted“ analýzy).
Výsledky „Tok účastníkov“	13	„Tok“ účastníkov na každom stupni štúdie (doporučované je použiť diagram toku účastníkov = „flow diagram“). Na každom stupni udanie presného počtu účastníkov, ktorí boli randomizovaní, pridelení pre určité liečebné rameno, ktorí dostávali príslušnú liečbu, ktorí ukončili štúdiálny protokol, a ktorí boli analyzovaní pre primárny cieľ. Objasnenia deviácií od protokolu s udaním dôvodov.
Nábor	14	Dátumy definujúce časové obdobia náboru a sledovania pacientov.
Východiskové dáta	15	Demografické údaje, klinické charakteristiky liečebných ramien.
Analyzované počty	16	Počet zúčastnených v každej skupine a koľko pacientov bolo analyzovaných. Bola analýza intent-to-treat? Výsledky všade, kde je to možné, udať v absolútnych číslach (napr. 10/20, nie 50 %)
Výsledky, odhad, presnosť	17	Pre každý primárny a sekundárny výsledok, zhrnutie výsledkov pre každú skupinu (liečebné rameno) a odhadovanú veľkosť efektu a presnosť odhadu (napr. 95 % CI – interval spoľahlivosti).
Doplnkové analýzy	18	Všetky uskutočnené analýzy je potrebné uviesť. Týka sa to analýz podskupín a upravených analýz („adjusted“) s uvedením tých, ktoré boli dopredu plánované, a tie ktoré sú exploratívne.
Nežiaduce udalosti	19	Všetky dôležité nežiaduce udalosti, alebo nežiaduce účinky v každej skupine (liečebnom ramene)
Diskusia, interpretácia	20	Interpretácia výsledkov s prihliadnutím na štúdijské hypotézy, zdroje možných pochybení („biases“) a nepresností a riziká vyplývajúce z mnohonásobných analýz a sledovaných parametrov.
Možnosť zovšeobecnenia (generalizácia)	21	Generalizácia, externá správnosť („validita“) výsledkov.
Celkový význam	22	Všeobecná interpretácia výsledkov v kontexte so súčasnými dôkazmi (informáciami).

krétno pacienta. Pred aplikáciou výsledkov štúdie v prípade nášho konkrétneho pacienta by sme si mali odpovedať na niekoľko otázok.

Porovnanie inklúzných a exklúzných kritérií uvedených v štúdiu je dobrým východiskovým bodom pre aplikáciu výsledkov štúdie v praxi.

Je náš pacient podobný s ostatnými pacientmi zaradenými do klinickej štúdie?

- Sledujeme vekové rozmedzie pacientov v klinických štúdiách (veľa štúdií má ako vylučovacie

kritérium vyšší vek, starší pacienti sú celkovo menej zaraďovaní do štúdií),

- Sledujeme, či u pacientov v štúdiu bola referovaná komorbidita, resp. či niektoré sprievodné ochorenie nebolo vylučovacím kritériom (sunitinib u pacientov s EF menšou ako 40 %, alebo bevacizumab u pacientov so squamocelulárnym karcinómom pľúc).
- Je predpoklad, že náš pacient bude mať dostatočnú compliance (bude dostatočne spolupracovať) s podávanou liečbou a jej dĺžkou?

Compliance môže klesať, ak pacient užíva viacero liekov, alebo viacej dávok počas dňa.

- Ak NNT (počet pacientov potrebných liečiť, aby jeden z nich mal z liečby úžitok) je podobné pre rozdielne liečby, NNT pre vznik vedľajšieho účinku sa stáva dôležitejším; nižší počet nežiaducich účinkov zvyšuje compliance.

Aký efekt z liečby možno očakávať u nášho pacienta?

Aby sme vedeli odpovedať na túto otázku, potrebujeme vedieť, aké je bazálne riziko pre nášho pacienta. Napríklad, keď vieme, že adjuvantná chemoterapia znižuje riziko recidívy o 40 %, pred rozhodnutím o podaní liečby by sme mali vedieť, aké je bazálne riziko u pacientky, pretože od toho sa odvíja i absolútny prospech z liečby (ARR (absolútna redukcia rizika) bude vyššia pri vysokom bazálnom riziku a naopak nízka pri nízkom bazálnom riziku).

Je liečebná intervencia realistická na našom pracovisku?

- Boli pacienti liečení v rámci štúdie v iných krajinách s inou demografiou – černoši, ázijsci?
- Bola štúdia uskutočnená v rámci ambulantných pacientov hospitalizovaných v univerzitnej nemocnici alebo v rámci bežnej ambulantnej praxe?
- Sme schopní uskutočniť porovnateľné monitorovanie liečby, napr. telemetrické meranie krvného tlaku počas liečby sunitinibom?
- Sú súčasné možnosti liečby odlišné od možností, keď bola uskutočnená štúdia?
- Pacient s mentálnou retardáciou môže byť poškodený liečbou pre nemožnosť spolupráce.
- U pacienta s nedostatočným sociálnym zázemím možno predpokladať zhoršenú compliance.

Je štandardná intervencia v štúdiu vhodná s terajšou štandardnou liečbou?

AK štúdia porovnávala liečbu A so štandardnou liečbou B, je dôležité vedieť, či liečba B je skutočne štandardná liečba na našom pracovisku, pretože od toho sa odvíja prospech z novej liečby.

Aké alternatívy sú dostupné?

- Treba brať do úvahy nežiaduce účinky liečby, ktoré majú vplyv na compliance. Pacient môže cítiť, že liečba s menším efektom ale i menšími NÚ môže byť pre neho lepšia.
- Je žiadna liečba možnosť?
- Existuje skupinový efekt liečby (antihypertenzíva, antiemetiká)?
- Ak pacient nie je schopný zmeniť svoj životný štýl, môže mať skúmaná liečba pre neho úžitok?

Sú liečebné ciele dôležité pre nášho pacienta?

Okrem absolútneho výsledného liečebného efektu je potrebné pri zhodnocovaní výsledkov klinickej štúdie zväžiť, či je dosiahnutý štatisticky významný účinok dôležitý pre nášho pacienta, či je účinnosť (efektívnosť) kontrolného ramena v klinickej štúdií porovnateľná s výsledkami z iných štúdií alebo z bežnej klinickej praxe a zaujímavé sú výsledky účinnosti určitej liečby v kontexte s liečebnou toxicitou, ako sme uviedli vyššie na príklade liečby karcinómu pankreasu kombináciou gemcitabín plus ertotinib (pozri: štatistická verzus klinická významnosť, 1. časť). Či nie je výrazne nižšia alebo vyššia, keďže účinnosť novej skúmanej liečby sa porovnáva práve oproti tejto liečbe.

Pri zvažovaní, či sú liečebné ciele dôležité pre nášho pacienta je veľmi dôležité, aby sme vedeli, čo si pacient myslí, či rozumie, aké sú liečebné ciele (možné vyliečenie? – kde je striktné dodržiavanie liečebného plánu väčšinou veľmi dôležité, paliácia s cieľom zlepšenia kvality života?, aká je možná toxicita?, ako dlho očakávame, že bude pacient aktívne liečený?). Niektoré nežiaduce účinky môžu byť v individuálnom prípade veľmi dôležité, i keď nepatria medzi hlavné a zdôrazňované vo výsledkoch štúdie (napr. zmeny nálad). Niektoré liečebné a diagnostické procedúry môžu byť v individuálnom prípade pacienta pomerne invazívne a pre pacienta neprijateľné (napríklad kontinuálna intravenózna infúzna liečba vyžaduje zavedenie centrálného žilového katétra alebo podkožného venózneho portu, ktoré sú spojené s možnými komplikáciami, akútnymi a chronickými, ako aj potrebou dlhodobého ošetrovania).

To, že závery z klinickej štúdie neodrážajú vždy skutočnosť v kontexte so známymi dátami uvádza nasledovný príklad:

Porovnanie účinnosti kontrolného ramena: anastrozol verzus anastrozol + trastuzumab u pacientok s HER-2 pozitívnym metastatickým karcinómom prsníka. Štúdia ukázala, že kombinácia anastrozolu a trastuzumabu (A + T) je významne lepšia oproti samotnému anastrozolu (A) zmysle objektívnej odpovede (ORR) a prežívania bez progresie (PFS). Absolútne výsledky kombinovanej liečby (ORR = 20 %; PFS 4,8 mesiaca) však nie sú lepšie oproti výsledkom chemoterapie samotnej (na základe klinických dát z iných štúdií) u tejto skupiny pacientok a taktiež zvolené kontrolné rameno (monoterapia anastrozolom) u pacientiek zo zvýšenou expresiou HER-2 nie je najvhodnejšie. Takže môžeme síce povedať že kombinácia A+T je lepšia ako A, ale nebola pre pacientky účinnejšia ako kombinácia chemoterapie s trastuzumabom. Otázka je, či podať túto liečebnú kombináciu len pacientkam s kontrindikáciou k podaniu chemoterapie (2)?

Definícia pojmov (3)

Udalosť

Ako udalosť vnímame akýkoľvek jav, najčastejšie klinický parameter (rekurencia, smrť spôsobená liečbou alebo nádorom a pod.), ktorý si určíme v štúdiu. Jednotlivé štúdie môžu ako udalosť hodnotiť rôzne klinické javy, a preto by sme si vždy mali pozrieť ako v konkrétnej štúdiu bol hodnotený cieľ štúdie, napríklad čas do progresie (resp., ktoré javy boli hodnotené ako udalosť), lebo napriek spoločnému názvu môže ísť o rozdielne definované ciele. Uvedený fakt môže následne komplikovať porovnanie dosiahnutých cieľov v jednotlivých klinických štúdiách. Tým, že každý cieľ sleduje vplyv liečby na iné klinické ukazovatele, je potrebné efektívnosť liečby hodnotiť komplexne na základe viacerých parametrov a nikdy nie len na základe jedného parametra. V ďalšom texte podávame definície najčastejších cieľov používaných v klinických štúdiách (tabuľka 2) (4).

Od kedy sa hodnotia časové ciele?

Môžu sa hodnotiť prakticky od akéhokoľvek časového momentu, v štúdiách, kde sa skúma efekt liečby (chemoterapie, rádioterapie) sa najčastejšie hodnotia od začatia liečby alebo randomizácie, keďže tento údaj je zvyčajne k dispozícii, je presný a nie je ovplyvnený predchádzajúcou liečbou, alebo diagnostikou. Napríklad, ak by sme za východzí dátum považovali čas stanovenia diagnózy, výsledný parameter (napr. prežívanie) by bol ovplyvnený nielen efektívnosťou skúšanej liečby, ale i dostupnosťou a dĺžkou predchádzajúcej diagnostiky.

Čo je cenzorovanie dát?

Štatistická operácia, ktorá sa používa pri analýzach s rôznou dĺžkou sledovania pacientov. Zjednodušene povedané, pacienti, u ktorých počas sledovania nenastala hodnotená udalosť, sú „cenzorovaní“ k dátumu poslednej kontroly a neberú sa do úvahy pri hodnotení za týmto časom. Teda za časom poslednej kontroly nevieme, či udalosť nastala. Napríklad, analýza výsledkov štúdie je uskutočnená k určitému dátumu. Pacient, ktorý bol zaradený do tejto štúdie pred 6 mesiacmi, ale stále žije, je cenzorovaný k dátumu analýzy a teda jeho údaje o prežívaní sa uplatňujú len počas prvých 6 mesiacov krivky prežívania. Na následný tvar tejto krivky, napríklad v čase 8 mesiacov a viac, prežívanie tohto pacienta nemá vplyv.

Celkové prežívanie (overall survival – OS) – do analýzy sú zahrnutí všetci pacienti v súbore. Udáva sa najčastejšie od začiatku liečby a trvá do dátumu úmrtia pacienta z akejkoľvek príčiny, alebo poslednej kontroly. Smrť z akejkoľvek príčiny sa považuje

za udalosť. Pacienti, ktorí žijú sú cenzorovaní od dátumu poslednej kontroly. Pacienti, ktorí sa stratili zo sledovania sú tiež cenzorovaní. Keďže u týchto pacientov ide o takzvaný neinformatívny cenzor, malo by ich byť pri analýze čo najmenej, resp. vždy by sme sa mali snažiť zistiť, čo sa stalo s takýmto pacientom. Ak je takýchto pacientov veľa, môžu skresliť výsledky štúdie, preto sa v štúdiách toleruje strata sledovania väčšinou do 10 – 15 %. Maximálna tolerovateľná strata zo sledovania je 20 % podľa *ACP Journal and Evidence-Based Medicine*. Toto platí pre akúkoľvek časovú udalosť – TTF (čas do zlyhania liečby), DFS (prežívanie bez choroby) a pod.

Príklad

Ak je liečba účinná, ale výrazne toxická, môže sa stať, že veľká časť pacientov sa nedostaví na jej pokračovanie alebo zomrie doma a stratí sa zo sledovania. Ak sa bude štúdia hodnotiť bez zistenia údajov o týchto pacientoch, dôjde k nadhodnoteniu efektívnosti a podhodnoteniu toxicity liečby a teda zníži sa možnosť aplikácie výsledkov štúdie pre bežnú populáciu pacientov.

Celkové prežívanie udáva šancu prežiť určitý časový úsek pre skupinu pacientov. Prežitie sa často udáva vo forme mediánu. Medián celkového prežívania udáva časový úsek, ktorý prežíva polovica pacientov v súbore.

Príklad

Medián prežitia 14 mesiacov znamená, že polovica pacientov žije menej ako 14 mesiacov a polovica pacientov prežíva viac ako 14 mesiacov.

Ak v súbore prežíva viac ako polovica pacientov, tak nie je možné udať medián prežitia. Najčastejšou príčinou je buď krátke sledovanie alebo u kuratívnych malignít (lymfómy, adjuvantná liečba) vysoké percento vyliečených pacientov. V tom prípade je vhodnejšie uviesť prežívanie za určitý časový úsek a zároveň uviesť medián sledovania súboru.

Príklad

Pri mediáne sledovania 15 mesiacov je 1-ročné prežívanie 80 %. Znamená to, že 80 % pacientov v súbore prežíva viac ako 1 rok.

V štúdiu ATAC, pri mediáne sledovania 100 mesiacov je 5-ročné prežívanie na ramene s anastrozolom 78 % oproti 68 % na ramene s tamoxifénom (5).

Keďže celkové prežívanie sa hodnotí od začiatku liečby do smrti pacienta, podieľa sa na jeho výslednej dĺžke nielen skúmaná liečba, ale i následné liečby (ďalšie línie), ako i smrť z iných príčin. Preto, ak je významný rozdiel medzi časom do progresie a celkovým prežívaním, treba vždy zväžiť, či ide o efekt hodnotenej liečby (napr. liečba zmenou biológie nádoru zvýši/zníži jeho agresivitu, napr. v prípa-

de karcinómu močového mechúra), alebo ide o vplyv následnej liečby.

Špecifické prežívanie pre nádor (cancer-specific survival – CSS) – udáva sa od začiatku liečby a trvá do dátumu úmrtia pacienta na rovnaký (primárny) nádor alebo do dátumu poslednej kontroly. Smrť spôsobená onkologickou liečbou, sekundárnou malignitou alebo nenádorovou príčinou je cenzorovaná. Veľmi toxická liečba, spojená s vysokou mortalitou počas liečby (napr. transplantácia kostnej drene, TKD), alebo spojená s vysokým výskytom sekundárných malignít môže mať dobré výsledky čo sa týka CSS, kým OS môže byť rovnaké, alebo dokonca horšie. (napr. TKD u niektorých lymfómoch). Podobne liečba spojená s vysokým výskytom kardiovaskulárnych (KVS) úmrtí môže mať dobrý CSS bez vplyvu na celkové OS. Pri indolentných nádoroch vo vyššom veku, ako napríklad pri karcinóme prostaty, zase iné príčiny smrti (zvyčajne KVS) kompetujú so smrťou spôsobenou nádorom. Z tohto dôvodu je potrebné vždy okrem CSS sledovať i OS ako parameter efektivity novej liečby.

Čas do zlyhania liečby (time to treatment failure – TTF) – udáva sa od začiatku liečby do dátumu akejkoľvek udalosti (okrem smrti z inej príčiny ako nádor), alebo do dátumu poslednej kontroly. Na rozdiel od TTR (čas do relapsu, viď nižšie) ako udalosť hodnotí i sekundárne malignity. Pri efektívnej liečbe, ale spojenej so závažnými nežiadúcimi účinkami (v dôsledku čoho časť pacientov liečbu predčasne ukončí) môže parameter TTP na rozdiel TTF (čas do progresie, viď nižšie) nadhodnocovať účinok liečby.

Prežívanie bez choroby (disease free survival – DFS) – hodnotí sa len u pacientov v kompletnej remisii. U pacientov v adjuvatných štúdiách sa hodnotí od začiatku liečby, u pacientov s metastatickým nádorom sa hodnotí od dátumu dosiahnutia kompletnej remisie do vzniku akejkoľvek udalosti.

Príklad

Pri metastatickom nádore obličky asi 8 % pacientov dosiahne kompletnú remisiu interleukínom, z toho približne u polovice z nich je dlhodobá. Štúdia teda môže referovať dlhé DFS, ktoré sa však neprejaví v OS, pretože drvivá väčšina pacientov nedosiahne žiadnu odpoveď a na liečbe progreduje. Preto TTF ako i OS je tomto prípade krátke, kým DFS môže byť dlhé. Naopak pri adjuvantnej liečbe odráža DFS efektívnosť adjuvantnej liečby (keďže OS hodnotí v tomto prípade aj liečbu nádora v metastatickom štádiu).

Prežívanie bez relapsu (relapse-free survival – RFS) – udáva čas do akejkoľvek udalosti s výnimkou sekundárných nádorov. Za udalosť sa považuje rekurencia rovnakého nádoru ako i smrť z akejkoľvek príčiny. Sekundárne nádory sa ignorujú, pacienti stratení zo sledovania sa cenzorujú.

Tabuľka 2. Definícia 6 cieľov pri adjuvatných štúdiách na základe 9 základných udalostí u pacientov s onkologickým ochorením (1).

Udalosť	Cieľ *					
	DFS	RFS	TTR	TTF	CSS	OS
Lokoregionálna rekurencia	E	E	E	E	I	I
Vzdialené metastázy	E	E	E	E	I	I
Sekundárny nádor, rovnaký orgán	E	I	I	E	I	I
Sekundárny nádor, iný orgán	E	I	I	E	I	I
Smrť spôsobená tým istým nádorom	E	E	E	E	E	E
Smrť spôsobená iným nádorom	E	E	C	E	C	E
Smrť z inej príčiny ako nádor	E	E	C	C	C	E
Smrť spôsobená liečbou	E	E	C	E	C	E
Strata sledovania	C	C	C	C	C	C

* DFS = prežívanie bez choroby (disease-free survival); RFS = prežívanie bez relapsu (relapse-free survival); TTR = čas do rekurencie (time to recurrence); TTF = čas do zlyhania liečby (time to treatment failure); CSS = špecifické prežívanie pre nádor (cancer specific survival); OS = celkové prežívanie (overall survival); E = udalosť (event); C = cenzor; I = neberie sa do úvahy (ignore)

Čas do relapsu (time to recurrence – TTR) – hodnotí sa od začiatku liečby do relapsu, či už lokoregionálneho alebo vzdialeného. Taktiež smrť spôsobená rovnakým nádorom sa považuje za udalosť. Sekundárne nádory, smrť spôsobená iným nádorom, smrť spojená s liečbou alebo smrť z inej príčiny ako nádor sa cenzoruje.

Okrem uvedených definícií sa v klinickej praxi môžeme stretnúť s nasledujúcimi:

Prežívanie bez udalosti (event free survival – EFS) – udáva čas od začiatku liečby do akejkoľvek udalosti podľa typu štúdie (môže to byť napríklad zlomenina pri liečbe hodnotiacej efektívnosť bisfosfonátov, alebo iná klinicky významná udalosť – progresia, rekurencia). EFS sa počíta predovšetkým pri štúdiách, ktorých cieľom je zistiť efektívnosť liečby nie na celkové prežívanie ale na oddialenie alebo zabránenie špecifickej komplikácie spojenej z chorobou. V niektorých štúdiách je definícia zhodná s DFS (viď vyššie).

Príklad

1-ročné prežívanie bez udalosti pre bolesť spôsobenú postihnutím kosti lymfómom po rádioterapii je 50 %. Znamená to, že 50 % pacientov liečených rádioterapiou pre postihnutie kosti je bez udalosti (bolesti) 1 rok po liečbe.

Prežívanie bez progresie (progression-free survival – PFS) – udáva sa od začiatku liečby do progresie ochorenia alebo smrti pacienta. Jej výhodou je väčšinou dobrá korelácia s celkovým prežívaním, ako i to, že nie je ovplyvnený nasledujúcou liečbou. Keďže k progresii ochorenia dochádza skôr ako k smrti, môže slúžiť PFS ako náhradný (surrogate) cieľ pri nádoroch, kde by na vyhodnotenie OS bolo potrebné dlhé sledovanie pacientov alebo veľmi vysoký počet pacientov. Môže sa tiež použiť u metastatického ochorenia a pri nádoroch s pomalým rastom,

ktoré je problémom vyliečiť ako napríklad indolentné lymfómy. Používa sa tiež pri paliatívnej liečbe, kde cieľom nie je vyliečenie ale kontrola choroby. Ako udalosť sa hodnotí opäť smrť akejkoľvek príčiny.

Čas do progresie (time to progression – TTP) – podobný ukazovateľ ako PFS, ale cenzorovaní sú pacienti, ktorí zomreli na nádor, inú malignitu (u metastatického ochorenia zriedkavé) ako i pacienti, ktorí zomreli na komplikáciu liečby, alebo zomreli z neonkologickej príčiny. V prípade, že väčšina úmrtí pacientov je spôsobená neonkologickou príčinou je TTP vhodným cieľom štúdie, v opačnom prípade je PFS preferenčným cieľom štúdie.

Trvanie odpovede (response duration – RR) – u metastatického ochorenia udáva čas od dosiahnutia odpovede do progresie choroby alebo smrti pacienta pre nádorové ochorenie. Cenzorovaní sú pacienti, ktorí zomreli z inej príčiny ako nádor, alebo zomreli na toxicitu liečby. Do analýzy sú zahrnutí len pacienti, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď (kompletnú, alebo parciálnu remisiu). Ak len malé percento pacientov dosiahne objektívnu odpoveď a táto je spojená s dlhším prežitím, môže nás tento údaj nadhodnotiť skutočnú efektívnosť liečby.

Objektívna odpoveď (objective response rate – ORR) – je definovaná ako proporcia pacientov s redukcíou veľkosti tumoru trvajúca minimálny definovaný čas (väčšinou 4 týždne podľa RECIST a WHO kritérií). ORR je priamy dôkaz antitumorovej aktivity liečby a môže byť vhodným cieľom väčšinou v nerandomizovanej štúdií fázy II, keďže existuje korelácia medzi ORR a klinickým benefitom. Keďže korelácia medzi ORR a ďalšími cieľovými parametrami (napr. OS, TTP) nie je dostatočná, ORR nie je vhodným cieľom v štúdiách fázy III, i keď sa jednoducho vyhodnocuje bez potreby dlhého sledovania pacientov (6 – 8). Stabilizácia nie je súčasťou ORR, keďže môže odrážať i prirodzený priebeh choroby a nie efekt liečby.

Čas sledovania (follow-up) – začína dňom zariadenia pacienta do štúdie a končí dňom, kedy u pacienta dôjde k vzniku udalosti, stratí sa zo sledovania, alebo sa obdobie sledovania skončí.



MUDr. Michal Mego, PhD.

Národný onkologický ústav
Klenova 1, 833 10 Bratislava
e-mail: misomego@nou.sk

Literatúra

1. <http://www.consort-statement.org/>
2. Kaufman B, Mackey J, Clemens M, et al. Trastuzumab plus anastrozole prolongs progression-free survival in postmenopausal women with HER2-positive, hormone-dependent metastatic breast cancer (MBC). Paper presented at: 31st Annual Congress of the European Society for Clinical Oncology; September 29-October 3, 2006; Istanbul, Turkey. Abstract LBA2. Available at: <http://annonc.oxfordjournals.org>. Accessed: December 12, 2006.
3. Medical Statistics.
4. Punt CJA et al. JNCI Journal of National Cancer Institute 2007; 99 (13): 998–1003.
5. The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2007; 14 [Epub ahead of print]
6. Chen TT, Chute JP, Feigal E, et al. A model to select chemotherapy regimens for phase III trials for extensive-stage small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1601–7
7. Pazdur R. Response rates, survival, and chemotherapy trials. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1552–3.
8. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 356: 373–8.