

# Klinični register bolnikov z rakom pljuč

Tanja Čufer, Mitja Košnik

## Izveček

V zadnjih desetletjih je bil narejen velik napredek na področju obvladovanja raka. Ta napredek temelji na obsežnem raziskovalnem delu na področju novih načinov diagnostike in zdravljenja ter na dobrem spremljanju epidemioloških podatkov o raku preko populacijskih registrov. Register raka Slovenije je eden prvih populacijskih registrov v svetu, ki nam že desetletja nudi podatke o pojavnosti, prevalenci in umrljivosti za posameznimi raki v Sloveniji. S pojavom novih diagnostičnih in terapevtskih metod, predvsem pa z razmahom molekularne diagnostike in tarčnega zdravljenja raka, se je pojavila potreba po dodatnem natančnem vodenju podatkov v okviru kliničnih registrov posameznih rakov. Ti registri omogočajo pridobivanje novih spoznanj o učinkovitosti in varnosti posameznih diagnostičnih ter terapevtskih pristopov pri bolnikih, oskrbljenih v okviru vsakodnevne klinične prakse. Zdravnikom in vodstvom bolnišnic pa nudijo neprecenljive podatke o učinkovitosti in kakovosti njihovega dela. Na Kliniki Golnik smo zato leta 2010 pričeli z delom na kliničnem registru raka pljuč, v okviru katerega zbiramo podatke o bolnikih, diagnosticiranih in zdravljenih zaradi raka pljuč na Kliniki Golnik. Pred meseci smo predstavili prvo polletno poročilo tega registra za leto 2010. Naša želja je v sodelovanju z ostalimi institucijami združiti v tem registru podatke o bolnikih z rakom pljuč, ne glede na to, kje v državi so diagnosticirani ali zdravljeni.

## Uvod

Onkologija je veda s hitrim napredkom znanja. Medtem ko je večina bolnikov z rakom še sredi prejšnjega stoletja podlegla bolezni kmalu po postavitvi diagnoze, jih danes že okoli 60 % preživi pet let ali več. Zaradi novih načinov diagnostike in zdravljenja je rak postal kronična, pri velikem deležu bolnikov ozdravljiva ali vsaj za dalj časa zazdravljiva bolezen. Znanje o učinkovitih diagnostičnih in terapevtskih načinih smo pridobili predvsem v okviru kliničnih raziskav (KR) ter s populacijskimi registri raka. Na podlagi teh spoznanj so sedaj na voljo številne smernice in klinične poti zdravljenja raka. V KR so vključeni le izbrani bolniki, ki zadovoljujejo vključitvenim kriterijem raziskave in so praviloma v boljšem splošnem stanju, z manj spremljajočimi obolenji ter stanji, kot je splošna populacija bolnikov. Pomanjkljivost KR je tudi razmeroma kratko opazovanje bolnikov, kar pogosto pomeni slabšo zaznavo neželenih učinkov in kasnih posledic zdravljenja. Znano je, da izsledki, pridobljeni v okviru KR, pogosto ne sovpadajo z učinkovitostjo in varnostjo oskrbe rakavih bolnikov v vsakodnevni klinični praksi (1). Zato je zelo pomembno poskušati in vedeti, ali je določen diagnostičen ali terapevtski poseg enako varen in učinkovit tudi v okviru standardne oskrbe bolnikov z

rakom, v tako imenovani vsakodnevni praksi.

## Zakaj potrebujemo klinične registre

Klinični registri so primerno orodje, s katerim lahko na široki populaciji bolnikov preverimo učinkovitost številnih novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Poleg tega pa nam klinični registri omogočijo do določenih spoznanj priti hitreje, kot če bi uporabili KR. Raki se delijo na stotine različnih vrst, glede na molekularne označevalce, ki močno vplivajo tako na potek bolezni kot tudi na uspeh zdravljenja. Ob toliko spremenljivkah je nemogoče vse nove diagnostične in terapevtske metode preveriti v okviru kliničnih raziskav. Te namreč potrebujejo več let za vključitev in opazovanje na stotine bolnikov ter čakanje na izsledke. Zato postaja vedno bolj jasno, da se bomo morali v klinični onkologiji za učenje o tem, kaj je za določeno skupino bolnikov najprimernejša oskrba, poleg kliničnih raziskav vedno bolj posluževati tudi podatkov, pridobljenih iz kliničnih registrov posameznih onkoloških centrov in bolnišnic ali še boljše skupine centrov.

Na področju redkih rakov, kot je npr. rak dojke pri moških, smo znanje že doslej črpali iz podatkov o načinih in izhodih posameznih diagnostičnih ter terapevtskih postopkov pri bolnikih, zdravljenih v enem ali več onkoloških centrih (2). Primer redkega raka v prsnem košu je timom, katerega oskrba in preživetja sta se izboljšala predvsem na podlagi observacijskih raziskav, narejenih na podlagi kliničnih podatkovnih baz (3). Ker se starostnikov ne vključuje v KR, tudi znanje na področju zdravljenja raka pri starostnikih v glavnem temelji na podatkih, pridobljenih z analizo različnih kliničnih podatkovnih baz. To še zlasti velja za rak pljuč, kjer je zaradi številnih spremljajočih stanj in bolezni za dober izhod zdravljenja, poleg potencialno učinkovite specifične terapije, še toliko pomembneje preveriti in pridobivati dodatna znanja na podlagi spremljanja bolnikov, zdravljenih v vsakodnevni klinični praksi (4).

Klinični registri predstavljajo za zdravnike in zdravstvene delavce pomemben ter nenadomestljivi vir znanja o demografskih, patomorfoloških in molekularno bioloških značilnostih bolnikov ter o izhodih bolezni glede na te značilke in glede na zdravljenje. Dodatno ti registri omogočajo zdravnikom sprotno spremljanje učinkovitosti njihovega dela, zdravstvenim avtoritetam pa omogočajo boljši nadzor in upravljanje sistema. Omogočajo podatke o privzemu in izhodih novih diagnostičnih ter terapevtskih pristopov in tudi o njihovi racionalni uporabi, kot sta npr. analizi uporabe PET-CT in eritropoetina (5, 6). Večina podatkov, temelječih na kliničnih podatkovnih bazah, prihaja iz ZDA in Zahodne Evrope.

Zanimivo je opažanje irskih kolegov, ki so na podlagi analize

irskega registra raka prišli do podatka, da imajo bolnice z rakom dojk, ki prejemajo beta blokatorje, boljšo prognozo (7). Šeruga s sodelavci pa so na podlagi povezave podatkov registra raka Slovenije in kliničnih podatkov podatkovne baze bolnikov, ki so na UKC Ljubljana opravili koronarografijo, ugotovili, da imajo bolnice z rakom dojke, ki prejemajo dopolnilno aromatazne inhibitorje, večje tveganje koronarne bolezni kot bolnice, ki prejemajo tamoksifen (8).

V Sloveniji imamo glede na razpoložljive podatke klinični register za maligni melanom (9). V Evropi je zelo lep primer domišljenega in izdelanega mednarodnega kliničnega registra raka debelega črevesa EURECCA (10), v ZDA pa preko največjega strokovnega združenja kliničnih onkologov ASCO (American Society of Clinical Oncology) poteka velik projekt primerljive učinkovitosti v onkologiji Comparative Effectiveness Research in Oncology) (11), ki vključuje tudi uvedbo kliničnih registrov in pridobivanje znanj ter podatkov o učinkovitosti oskrbe raka preko teh registrov.

### Kliničen register pljučnega raka Golnik

Na Kliniki Golnik smo v letu 2010 vzpostavili klinični register raka pljuč. V ta register vpisujemo številne podatke o bolnikovem splošnem stanju, podatke pridobljene z diagnostičnimi postopki ter podatke o zdravljenju. Vključeni so podatki vseh bolnikov s pljučnim rakom, diagnosticiranih na Kliniki Golnik. Spremljamo podatke o simptomih bolezni, spremljajočih stanjih in boleznih, delovanju notranjih organov, anatomskem obsegu raka, patološki klasifikaciji in molekularnih označevalcih. Za bolnike, zdravljenega na Kliniki Golnik, pa spremljamo tudi podatke o zdravljenju in izhodih zdravljenja.

Ker je za pridobitev zanesljivih in relevantnih podatkov iz katerega koli registra treba najprej poskrbeti za dobro kakovost vnesenih podatkov (12), ki morajo biti točni in čimbolj popolni ter pravilno vneseni, smo pred začetkom dela registra pripravili ustrezne obrazce, predvsem konziliarni obrazec, iz katerega je naša velik del podatkov (Slika 1). Skupina

zdravstvenih strokovnjakov naše klinike je v sodelovanju z računalniškimi strokovnjaki skrbno oblikovala in pripravila šifrant za vnos podatkov. Podatkovna baza in šifrant sta bila narejena v okviru projekta ARRS in v sodelovanju naše klinike z ljubljansko Fakulteto za računalništvo in informatiko. Zaenkrat podatke ročno vnašamo iz konziliarnih obrazcev, zapisov preiskav in zdravljenja. Glede na to, da je večina teh podatkov že v bolnišničnem informacijskem sistemu, smo že zastavili aktivnosti za neposreden prenos teh podatkov v kliničen register, kar pa ni enostavno. Kliničen register zahteva po eni strani zelo natančen in definiran vnos podatkov, po drugi strani pa mora zagotavljati svobodo vpisa dodatnih informacij. Zagotovo bo potrebna še veliko dela in sodelovanja zdravnikov s skrbniki sistema ter informatiki, preden bomo udeležili neposreden prenos podatkov za večino podatkov.

Prva leta dela na kliničnem registru so povezana s številnimi težavami in pastmi, kar smo izkusili tudi na Golniku. Najprej se postavi vprašanje, kako obsežen naj bo zajem podatkov. Načeloma je najbolje zajeti čim več podatkov, kar pa je zamudno. Dodatna težava je relevantnost podatkov na konziliarnih listih in v bolnišničnem informacijskem sistemu. To velja zlasti za podatke, ki so predmet subjektivne ocene zdravnika. Neustrezna ocena splošnega stanja bolnika s strani lečečega zdravnika ima za posledico neustrezen izsledok analize registra. Pomembno je skrbno in premišljeno šifriranje podatkov ter nato vnos glede na šifrant, kjer je potrebno tesno sodelovanje zdravnikov, informatikov in osebja, ki vnaša podatke. V primeru nerazumevanja šifre je vnos podatkov lahko neustrezen. In nenazadnje, upoštevati je treba tudi zakonodajo glede varovanja osebnih podatkov in bolnikovih pravic. Veliko je nalog, za katere je potrebna tudi veliko kadra in sredstev. Pomanjkanje tako kadra kot sredstev je tudi ena od naših največjih težav. Kljub temu pa smo uspeli decembra 2012 pripraviti in predstaviti prvo poročilo kliničnega registra, in sicer za prvo polovico leta 2010 (Slika 2). Prvo poročilo nam je dalo zanimive podatke o tem, da se tudi pri nas spreminja demografija bolnikov z rakom pljuč, med njimi je večji delež žensk in adenokarcinomov, kot jih je bilo glede na objavljene podatke v letih 1996 in 2006 (13). Povsem novi

in zanimivi pa so podatki o deležu bolnikov s prisotnimi EGFR mutacijami v tumorju, takšnih je bilo 11 %. Analiza izhodov zdravljenja bolnikov nas še čaka. Kakor koli pa nam je že prva analiza dala veliko zanimivih podatkov in materialov za razmislek.

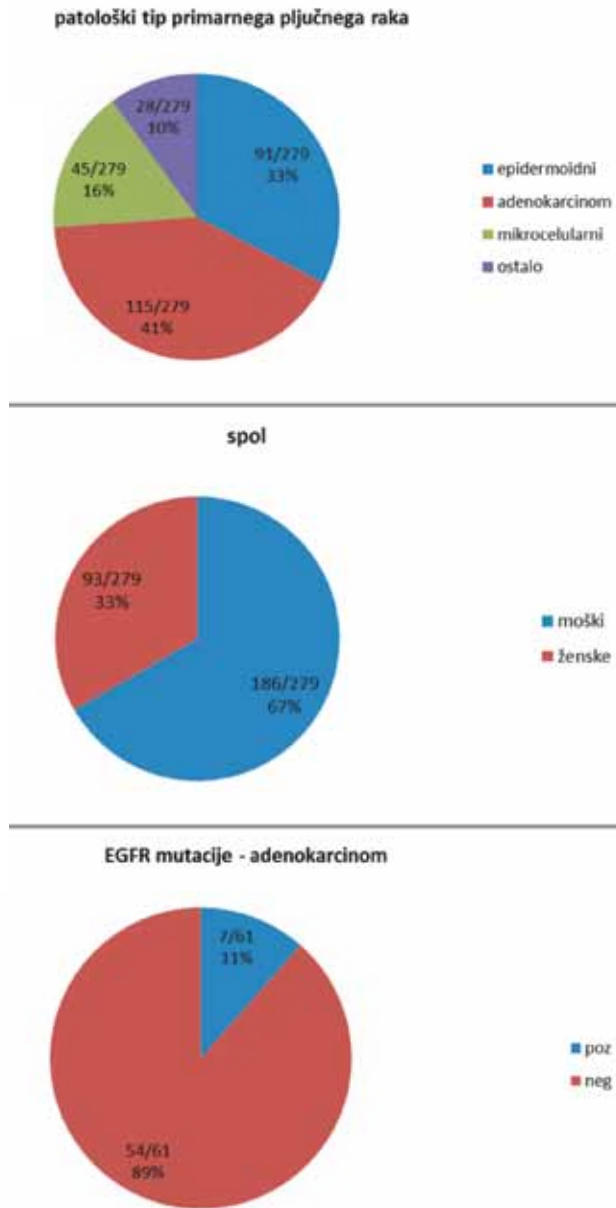
Slika 1. Konziliarni obrazec

The image shows a complex medical form with multiple sections for data entry. The title at the top is 'KONZILIJ ZA OBRAVNAVU TURKOLEV PRIMEGA RAKA'. The form is organized into several columns and rows, with various checkboxes and text fields for recording patient information, clinical findings, and treatment plans. The form is a standard medical record used for interdisciplinary consultations.

### Kako dalje

Prva tri leta pionirskega dela na kliničnem registru raka pljuč so nas privedla do določenih spoznanj in usmeritev za bodoče. Glede na velik obseg dela in omejene kadrovske možnosti je tako kot pri drugih registrih tudi v našem primeru treba zagotoviti neposreden prenos čim večjega števila podatkov iz bolnišničnega informacijskega sistema v kliničen register. Vzpostavili smo tudi že povezavo z Registrom raka Republike Slovenije, katero moramo še bolje definirati in formalizirati. Slovenija ima ponosno in dolgo tradicijo prvega populacijskega registra raka v osrednji Evropi, ki nam bo vedno nudil neprecenljive epidemiološke

**Slika 2.** Izbrani podatki prvega poročila kliničnega registra raka pljuč Klinike Golnik za obdobje januar do julij 2010 (279 bolnikov)



podatke za vse rake v državi. Povezava kliničnega registra s populacijskim registrom v smislu izmenjave skupnih osnovnih podatkov ter preživetij izboljša kakovost podatkov ter nudi možnost še boljših analiz in izsledkov (14).

Na Kliniki Golnik letno diagnosticiramo okoli 700 bolnikov z rakom pljuč, kar pomeni več kot polovico vseh bolnikov s tem rakom v Sloveniji. Idealno bi bilo, če bi v kliničnem registru lahko združili podatke vseh treh največjih centrov za diagnostiko in zdravljenje raka pljuč, tj. Klinike Golnik, Onkološkega inštituta v Ljubljani in UKC Maribor. Takšen kliničen register bi bil zaradi obsega podatkov in celostnih informacij o diagnostiki ter zdravljenju posameznega bolnika, ki se pogosto izvaja na več mestih, velikega pomena in vre-

dnosti. Dodatno bi takšen klinični register omogočil zbiranje, analiziranje in vrednotenje izhodov zdravljenja pri bolnikih z določenimi molekularnimi označevalci, kar je v času personalizirane onkologije ne samo potrebno, temveč nujno (11).

## Zaključek

Klinični registri raka postajajo pomembno orodje za učenje in pridobivanje novih znanj o oskrbi raka. Nudijo tudi neprecenljive podatke o medicinski in stroškovni učinkovitosti naših pristopov k diagnostiki ter zdravljenju raka. Izmenjava in objave podatkov kliničnih registrov raka danes že dopolnjujejo podatke populacijskih registrov raka.

## Literatura

1. Dreyer NA, Tunis SR, Berger M, et al. Why observational studies should be among the tools used in comparative effectiveness research. *Health Aff* 2010; 29: 1818-1825.
2. Crew KD, Neugut AI, Wilde ET, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1089-1098.
3. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer* 1991; 68: 30-33.
4. Potosky AL, Saxman S, Wallace RB, et al. Population variations in the initial treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3261-3268.
5. Dinan MA, Curtic LH, Hammill BG, et al. Changes in the use and costs of diagnostic imaging among Medicare beneficiaries with cancer. *JAMA* 2010; 303: 1625-1631.
6. Wright JD, Neugut AI, Wilde ET, et al. Physicians characteristics and variability of erythropoiesis-stimulating agents use among patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3408-3418.
7. Barron TI, Conolly RM, Sharp L, et al. Beta blockers and breast cancer mortality: A population based study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2635-2644.
8. Šeruga B, Zadnik V, Grašič Kuhar C. Adjuvant aromatase inhibitors and cardiac outcomes in women undergoing cardiac angiography after early breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: (Suppl 15): abstr 558.
9. Hočevar M. Klinični registri v onkologiji. *Onkologija* 2011; 15:14-17.
10. Van Gijn W, van den Broek CB, Mroczkowski P, et al. The EURECCA project: Data items scored by European colorectal cancer registries. *s sod., Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 467-471.
11. Lyman GH, Levine MN (eds). *Comparative Effectiveness Research in Oncology*. *J Clin Oncol* 2012; 30: (Suppl 34).
12. Levine MN, Julian JA. Registries that show efficacy: Good, but not good enough. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5316-5319.
13. Debevec L, Jerič T, Kovač V, Bitenc M, Sok M. Is there any progress in routine management of lung cancer? A comparative analysis of an institution in 1996 and 2006. *Radiol Oncol* 2009; 43: 47-53.
14. Hershman DL, Wright JD. Comparative effectiveness research in oncology methodology: Observational data. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4215-4222.