

ELEKTRONICKÁ KNIHOVNA CHEMOTERAPEUTICKÝCH REŽIMŮ A JEJÍ PORTÁLOVÉ ŘEŠENÍ

Projekt DIOS: Dose Intensity as Oncology Standard /verze 1.0/

Kolektiv autorů: D. Klimeš, L. Dušek, J. Fínek, M. Kubásek,
J. Koptíková, L. Šnajdrová, P. Brabec, J. Novotný,
R. Vyzula, J. Abrahámová, L. Petruželka





**Elektronická knihovna chemoterapeutických režimů
a její portálové řešení**

PROJEKT DIOS: Dose Intensity as Oncology Standard

D. Klimeš, L. Dušek, J. Fínek, M. Kubásek, J. Koptíková, L. Šnajdrová,
P. Brabec, J. Novotný, R. Vyzula, J. Abrahámová, L. Petruželka

OBSAH

Úvod	5
Projekt DIOS	5
Koncept intenzity dávky	5
Projekt DIOS a jeho začlenění do Národního onkologického programu ČR	7
Chemoterapie v onkologii	9
Co je a co není zahrnuto v termínu chemoterapie v projektu DIOS	10
Chemoterapeutický režim / schéma / protokol	10
Výpočet intenzity dávky	12
Klinický záznam režimů	14
Digitální záznam režimů	16
Hlavička chemorežimu	16
Tělo chemorežimu	17
Systematické pojmenování chemorežimů	20
Webový portál DIOS	23
Digitální knihovna chemoterapeutických režimů	23
Webové aplikace	24
Plánovač terapie	24
Kalkulátor intenzity dávky	25
Databázové nástroje	25
Edukační režim	26
Ad-hoc uživatel	26
Registrovaný uživatel	26
Multicentrický režim	27
Literatura	28

ÚVOD

Projekt DIOS

Projekt DIOS byl zahájen v roce 2006 s primárním cílem posílit informovanost odborné veřejnosti o významu sledování intenzity dávky protinádorové chemoterapie. Dalším cílem bylo zpracovat plně elektronickou verzi chemoterapeutických režimů tak, aby mohla paralelně doplňovat Zásady cytostatické léčby vydávané ČOS ČLS JEP. Výhodou elektronického zpracování je snadná aktualizace a také možnost přímého využití pro výukové i praktické účely. Elektronické standardy lze rovněž použít jako vzor pro databáze nemocničních informačních systémů. K dosažení těchto cílů je potřeba vyřešit mnoho dílčích problémů, z nichž nejvýznamnější je inventarizace a digitalizace současných chemorežimů. Cíle projektu dále předpokládají, že výsledná elektronická verze bude průběžně aktualizována a zároveň bude kdykoli dostupná všem potenciálním uživatelům. Z těchto důvodů je knihovna chemorežimů budována jako internetový, veřejně dostupný portál, který kromě vlastní knihovny obsahuje výukové materiály a softwarové aplikace. V tomto vydání první verze portálu DIOS zájemci vlastní digitální knihovnu režimů, kalkulátor intenzity dávky a praktický plánovač terapie – to vše doplněné o uživatelské příručky a interaktivní výukové materiály. Řešení projektu dále pokračuje, podrobné informace lze nalézt přímo na portálu DIOS: dios.registry.cz. Projekt je řešen pod garancí České onkologické společnosti ČLS JEP, s podporou výzkumného grantu poskytnutého firmou Amgen a grantu FRVŠ MŠMT ČR č. 2608.

Koncept intenzity dávky

Jedním z hlavních faktorů, které limitují dosažení kurativního účinku chemoterapie, je aplikovaná dávka. **Křivka dávka-odpověď** cytostatik u biologických systémů má obvykle sigmoidní tvar s prahovou hodnotou, lag fází, lineární fází a plató fází. Pro chemo- i radioterapii je rozhodující rozdílnost křivky dávka-odpověď u normální a nádorové tkáně. V experimentech *in vivo* je křivka dávka-odpověď v lineární fázi obvykle strmá; snížení dávky v momentě, kdy je nádor v této fázi, téměř vždy vede ke ztrátě kurativního účinku celé terapie – a to přesto, že klinicky bylo dosaženo kompletní remise. Snížení dávky totiž umožní přežití reziduálních nádorových buněk, které ve výsledku způsobí relaps onemocnění. Ačkoli systémy *in vivo* nejsou ideálním modelem pro humánní malignity, může být tento obecný princip přenesen do klinického prostředí.

Protinádorová léčba je spojena s nežádoucími účinky, proto se v klinické praxi často objevuje tendence snižovat aplikované dávky cytostatik nebo prodlužovat intervaly mezi jednotlivými cykly terapie. Tyto empirické modifikace chemoterapeutických režimů představují jednu z příčin selhání terapie u pacientů s diagnostikovaným nádorem citlivým k cytostatikům, kteří jsou léčeni adjuvantní či paliativní chemoterapií. Redukce dávky navíc často vede

jen k minimálnímu snížení toxicity, zatímco pokles dosažených kompletních remisí u chemosenzitivních nádorů je markantní.

Hlavním cílem při aplikaci chemoterapie je podání cytostatik v předepsané, tzv. dávkové intenzitě. Koncept intenzity dávky byl představen v publikacích Hryniuk et al [1, 2], kde je **intenzita dávky** definována jako množství cytostatika podaného za časovou jednotku. Konkrétně je tento parametr vyjádřen v jednotkách $\text{mg}/\text{m}^2/\text{týden}$, bez ohledu na způsob a časové rozložení aplikace v rámci cyklu. Intenzitu dávky lze stanovit pro standardní režimy (stoprocentně dodržené režimy) i pro skutečně aplikované režimy. Pozitivní vztah mezi dosaženou intenzitou dávky a léčebnou odpovědí byl pozorován u několika diagnóz jak solidních nádorů (karcinom ovarií, prsu, plic, tlustého střeva), tak u hematologických diagnóz (lymfomů) [3-8].

Vliv intenzity dávky na výsledek léčby je zvláště významný u adjuvantní chemoterapie. Strmost křivky dávka-odpověď u většiny protinádorových léčiv naznačuje, že snížení dávek u adjuvantní terapie vede s největší pravděpodobností k významně menšímu léčebnému efektu.

V současnosti existují dva přístupy, jak dosáhnout vyšší intenzity dávky u aplikovaných cytostatik. Prvním je **dávková eskalace**, tedy zvýšení aplikovaných dávek protinádorových léčiv. Druhou strategií je tzv. **dose-denzní přístup**, kdy jsou cytostatika aplikována v původních dávkách, ale v kratších časových intervalech jednotlivých cyklů.

Zkrácení intervalů mezi aplikacemi cytostatik se jeví jako perspektivní způsob, jak minimalizovat opětovný nárůst reziduálního tumoru. To se také potvrdilo při počítačových simulacích, kdy bylo dosaženo významného benefitu právě minimalizací nárůstu tumoru mezi jednotlivými cykly.

Klinicky byl prokázán přínos vyšší intenzity dávky v klinické randomizované studii, ve které byl srovnáván dose-denzní režim s konvenčně dávkovanou chemoterapií u adjuvantní terapie karcinomu prsu s pozitivními uzlinami [9]. Studie ukázala, že dose-denzní aplikace, kdy byl podáván doxorubicin, cyklofosamid a paklitaxel ve dvoutýdenních cyklech oproti klasickému tří-týdennímu podávání, vedla k dosažení významně lepších klinických výsledků v podobě delších disease-free (DFS) a overall survival (OS) intervalů. Významné také bylo, že díky konkomitantnímu podávání růstového faktoru (filgrastim) nedošlo ke zvýšení toxicity účinků intenzifikované léčby.

Dose-denzní strategie není přínosná jen v adjuvantním podání, přibývají případy uvádějící zvýšený efekt i u léčby metastatického onemocnění. Lepších výsledků bylo dosaženo například při léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, pokročilého stadia malobuněčného karcinomu plic a u prognosticky nepříznivých nádorů z germinálních buněk [10].

Projekt DIOS a jeho začlenění do Národního onkologického programu ČR

Národní onkologický program (NOP, viz též www.linkos.cz) je platformou zasahující prakticky celou českou společnost s cílem sjednotit ji v boji proti jednomu z nejnebezpečnějších onemocnění současnosti - zhoubným nádorům. Z hlediska informatiky je však NOP především výzvou ke komunikaci, která může nabývat mnoha podob:

- vzájemná komunikace komplexních onkologických center mezi sebou nebo se svými partnery, výměna zkušeností, sjednocení a standardizace postupů,
- komunikace onkologických pracovišť a zdravotnických zařízení s laickou veřejností,
- komunikace onkologických pracovišť s managementem českého zdravotnictví za účelem optimalizace a zvýšení kvality poskytované péče,
- komunikace nebo spíše prezentace české onkologie v zahraničí.

Seznam komunikačních možností vymezuje i prostor ke zlepšování zdravotní péče, a to nejen z pohledu jejího obecného vnímání. Většinu výše uvedených položek lze totiž zároveň považovat za slabá místa současné české onkologie. Projekt DIOS představuje jednu z hlavních komponent programu, neboť se zaměřuje na následující klíčové problémy související se standardizací a kvalitou léčebné péče:

- standardizace práce s předepsanými zásadami cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění a zajištění jejich všeobecné dostupnosti,
- vytvoření platformy pro monitoring dodržování těchto standardů ve výzkumných projektech i v reálné klinické praxi.

Přehled významných projektů zapojených do informační podpory NOP

Projekt SVOD: národní webový portál zaměřený na epidemiologii nádorů (www.svod.cz)

- Webový portál zpřístupňující více než 1,4 mil. záznamů Národního onkologického registru (databáze spravovaná ÚZIS MZ ČR). Portál je primárně orientován na epidemiologická data a s nimi související analýzy trendů, regionálních rozdílů a populačních rizik.

Program mamografického screeningu v ČR (www.mamo.cz)

- Webový portál zabývající se dosud nejlépe organizovaným populačním screeninem v České republice. Vedle organizačních a edukačních materiálů zde lze nalézt i velmi detailní zprávy o datovém auditu screeningu a jeho výsledcích.

Projekt DIOS /Dose Intensity as Oncology Standard/ (dios.registry.cz)

- Webový portál zabývající se parametrickým hodnocením a dodržováním standardů protinádorové chemoterapie. Portál nabízí edukačně využitelné materiály, analytickou a softwarovou podporu pro jednotlivé uživatele a realizaci multicentrických registračních projektů. Mezi nejceněnější nástroje patří centrální knihovna chemoterapeutických režimů a sada softwarových nástrojů (plánovač terapie, kalkulátor intenzity dávky CHT režimů, reportovací nástroje). Portál přispívá ke standardizaci diagnostických a léčebných postupů.

Projekt HTA v onkologii /Health Technology Assessment/ (www.oncoHTA.cz)

- Nově vznikající portál (v první verzi plánován na konec roku 2007) orientovaný na problematiku elektronické a parametrické dokumentace onkologického pacienta a její implementace v provozu zdravotnických zařízení. Velká pozornost bude věnována rutinně pořizovaným („provizním“) onkologickým datům a jejich využitelnosti pro hodnocení kvality léčebné péče.

Projekt CEBO /Centre for Evidence-Based Oncology/ (www.cebo.org)

- Projekt zahájený v roce 2006 jako aktivita zaměřená do oblasti klinických studií v onkologii. Management a odborné vedení centra budou pod garancí Rady onkocenter ČR poskytovat kvalitní zázemí pro všechny etapy realizace kvalitních studií, od přípravy protokolu, přes zajištění povolení až po vlastní monitoring a hodnocení projektu.

Projekt NOP on-line (www.onconet.cz)

- Nově vytvořený portál zabývající se komunikací cílů Národního onkologického programu a jejich naplňováním. Hlavním cílem portálu je vyvážená prezentace všech komplexních onkologických center a poskytování informačních služeb v jejich regionech (komunikace center s jejich partnery, regionální sběr dat,). Jednotlivá onkologická centra mohou využívat služeb portálu k prezentaci svých cílů, vybavení a kvality péče.

Všechny výše jmenované projekty jsou podporovány granty Ministerstva zdravotnictví ČR (v rámci Programu podpory kvality léčebné péče). Specializované portály byly nebo jsou podporovány výzkumnými granty významných společností, které tak vystupují v roli generálních partnerů. U výše zmíněných portálů jde především o tyto společnosti (v abecedním pořadí): Amgen, AstraZeneca, Novartis a Roche.

CHEMOTERAPIE V ONKOLOGII

Význam chemoterapie v dnešní protinádorové léčbě není jistě nutné představovat. Spolu s radioterapií je nenahraditelnou součástí léčby onkologických onemocnění napříč všemi diagnózami.

Chemoterapie je v současnosti aplikována pro tři různé záměry:

- (1) paliativní léčba generalizovaného nádorového onemocnění nebo primární indukční terapie takového nádoru, pro který neexistuje jiná efektivní léčba,
- (2) neoadjuvantní léčba lokálně pokročilého onemocnění, u kterého neexistuje vhodná iniciační lokální léčba (chirurgie a/nebo radioterapie),
- (3) adjuvantní léčba, která navazuje na léčbu lokální (chirurgii/radioterapii).

Primární indukční chemoterapeutická léčba je indikována v těch případech, kdy neexistuje jiná léčebná alternativa. Jde o paliativní chemoterapeutickou léčbu, která je základní komponentou léčby pokročilého a metastazujícího onemocnění. Chemoterapie může být kurativní pouze u relativně malého počtu pacientů s pokročilým onemocněním. Mezi kurativní diagnózy u dospělých pacientů patří Hodgkinův a ne-Hodgkinův lymfom, germinální nádory, u dětských pacientů pak ALL, Burkittův lymfom, Wilmsův tumor a embryonální rhabdomyosarkom.

O **neoadjuvantní chemoterapii** mluvíme v případě pacientů, u kterých existuje alternativní lokální léčba (operace nebo radioterapie), jejíž okamžitá aplikace by však nebyla pro pacienta nejefektivnější. Nasazení chemoterapie v těchto případech musí být jasně klinicky zdůvodněno, nejčastěji příliš pokročilým onemocněním, které brání primárnímu provedení lokální léčby bez předchozího předléčení. V současnosti je neoadjuvantní léčba využívána při léčbě análního karcinomu, karcinomu močového měchýře, karcinomu prsu, karcinomu jícnu a osteogenních sarkomů. Jedním z pozitivních aspektů neoadjuvantní chemoterapie je, že může být účinná při ničení mikrometastáz, a to jak lokálních, tak systémových. Nevýhodou je pak oddálení chirurgického výkonu.

Jednu z nejvýznamnějších rolí hraje chemoterapie v adjuvanci, tedy po lokálně zaměřených modalitách, jako je operace a radioterapie. Mluvíme o **adjuvantní chemoterapii**. Relaps onemocnění po aplikaci operace nebo radioterapie - ať už lokální, nebo systémový - je způsoben zejména šířením okultních mikrometastáz. Cílem adjuvantní chemoterapie je snížit incidence lokálních i systémových relapsů onemocnění a zlepšit tak celkové přežití pacientů. Mnoho randomizovaných klinických studií doložilo, že adjuvantní chemoterapie je účinná v prodloužení bezpříznakového přežití (DFS) i celkového přežití (OS) u karcinomu prsu, tlustého střeva, žaludku, nemalobuněčného karcinomu plic, u pacientů s Wilmsovým tumorem a také u osteogenních sarkomů [10].

Co je a co není zahrnuto v termínu chemoterapie v projektu DIOS

V rámci projektu DIOS je chemoterapií míněno samostatné podání nebo kombinovaná aplikace preparátů z anatomicke-terapeuticko-chemické skupiny (ATC) L01, což jsou protinádorové přípravky. Tato ATC skupina v současnosti obsahuje přes sto generických preparátů, které jsou děleny do pěti základních skupin:

- alkylační látky (L01A),
- antimetaboly (L01B),
- alkaloidy a ostatní přírodní léčiva (L01C),
- cytostatická antibiotika (L01D)
- jiná antineoplastika (L01X).

Tyto preparáty jsou v praxi aplikovány buď samostatně v monoterapii nebo v kombinaci: mluvíme tak o chemoterapeutických režimech či schématech.

Pod chemoterapií je někdy zahrnována také imunoterapie (karcinom ledvin, maligní melanom, karcinoid) nebo hormonoterapie (karcinom prsu, karcinom děložního těla, karcinom prostaty). Tyto modalitky však do úvodní fáze projektu DIOS nebyly zařazeny. Stejně tak nebyla zahrnuta kombinovaná chemoradioterapie. Pokud definice chemorežimu zahrnuje mimo cytostatických látek také další významné látky s konkrétním dávkováním, jako jsou antidota a protektiva (mesna, leukovorin) nebo kortikoidy (např. u režimů pro léčbu maligních lymfomů), jsou tyto látky v projektu DIOS také nedělitelnou součástí režimu a jsou strukturovaně zakomponovány do jeho definice, stejně jako přípravky L01 skupiny. Ostatní volitelné látky (antiemetika) jsou k režimům přiřazovány jako doplňující textová informace.

Chemoterapeutický režim / schéma / protokol

Protinádorové látky jsou v praxi aplikovány buď samostatně nebo v kombinaci: mluvíme tak o **chemoterapeutických režimech** či **schématech (treatment schedule)**. Složitější plány aplikace cytostatik jsou v dětské onkologii označovány jako léčebné **protokoly**. Jednotlivé termíny se však v praxi často zaměňují a lze je tedy považovat za synonyma.

Až na výjimky (např. choriokarcinom a Burkittův lymfom) nemá aplikace cytostatik v monoterapii v klinicky tolerovaných dávkách kurativní efekt. V 60. a 70. letech 20. století byly testovány kombinace dostupných cytostatik nejprve na základě známých biochemických interakcí. Tyto režimy se však ukázaly z velké části neúčinné. Éra účinných kombinací chemoterapeutik začala ve chvíli, kdy byl dostupný větší počet cytostatik z různých tříd pro léčbu akutních leukémií a lymfomů, a jejich souběžná aplikace přinesla významné zlepšení efektu léčby. Po úspěchu v oblasti hematooonkologie se používání kombinací cytostatik rozšířilo také do oblasti solidních nádorů.

Multipreparátová chemoterapie dosáhla několika významných cílů, které nebyly dosažitelné při aplikaci monoterapeutických režimů:

- (a) Kombinovaná terapie umožňuje **maximální eliminaci** nádorových buněk při akceptovatelné toxicitě.
- (b) Tento typ terapie poskytuje **široký rozsah interakcí** mezi cytostatiky a nádorovými buňkami s různými genetickými abnormalitami v heterogenní nádorové populaci.
- (c) Kombinovaná aplikace může **zabránit nebo zpomalit vznik nádorové rezistence** k protinádorovým přípravkům.

Existuje několik základních principů pro návrh chemoterapeutických schémat, které se osvědčily u neúčinnějších režimů, a které mohou sloužit jako příklad při přípravě nových schémat:

- Pro kombinované režimy by měla být vybírána pouze ta cytostatika, u nichž je pro danou diagnózu prokázán **alespoň částečný léčebný efekt** při aplikaci v monoterapii. To znamená – pokud je to možné – preferovat ty přípravky, u kterých je dosahováno alespoň určitého procenta kompletních remisí, před přípravky, u kterých bylo dosaženo pouze parciálních odpovědí.
- Pokud existuje více léků v jedné skupině se stejnou účinností, měl by být pro kombinovaný režim zvolen **preparát s odlišným typem toxicity**, než mají ostatní do režimu navržené léky. To sice vede k širšímu spektru nežádoucích účinků daného režimu, na druhou stranu to ale minimalizuje riziko letálního efektu, vyvolaného kumulativním působením více přípravků na jeden orgánový systém. Kombinace cytostatik s odlišnou toxicitou umožňuje aplikaci cytostatik v maximální dávkové intenzitě.
- Jednotlivá cytostatika by měla být aplikována **v optimální dávce (vyjádřeno dose intensity)** a celý režim pak **v optimálně dlouhém intervalu (vyjádřeno dose density)**. Jelikož dlouhý interval mezi jednotlivými cykly chemoterapie negativně ovlivňuje intenzitu dávky, měl by být tento interval co nejkratší – pouze s ohledem na nejcitlivější zdravou tkáň, kterou je obvykle kostní dřeň.
- Měl by být jasný biochemický, molekulární a farmakokinetický **mechanismus interakcí** mezi jednotlivými cytostatiky v dané kombinaci, aby bylo dosaženo maximálního efektu.

Většina standardních léčebných režimů byla navržena s ohledem na možnosti regenerace kostní dřeně po toxickém působení cytostatické léčby. Podávání růstových faktorů, jako je filgrastim a pegfilgrastim během chemoterapie, pomáhá rychlejší regeneraci kostní dřeně a zabraňuje závažné myelosupresi. To následně umožňuje nasazení režimů s vyšší intenzitou dávky (zkrácením délky jednotlivých cyklů).

Nové režimy jsou testovány a publikovány v rámci klinických studií [9, 11, 12]. Problematicke chemoterapie v onkologii a existujícím režimům se věnují jednak knižní monografie [10, 13, 14], jednak národní a mezinárodní onkologická doporučení (guidelines) [15, 16]. Detailní informace týkající se jednotlivých cytostatik je povinen uvádět výrobce léčiva.

Výpočet intenzity dávky

Výpočet intenzity dávky u konkrétního režimu nebo konkrétní chemoterapie není nijak složitý. Je potřeba znát pouze základní údaje o aplikovaném režimu, a dále data o jednotlivých aplikacích léčebných komponent daného režimu. Souhrn těchto parametrů uvádí *Tabulka 1*.

Tabulka 1: Data nezbytná pro hodnocení intenzity dávky protinádorové chemoterapie.

Data	Komentář
standardní délka cyklu chemoterapie ve dnech, resp. v týdnech	Tyto parametry jsou součástí definice režimu chemoterapie. Zdrojem je odborná literatura včetně národních a mezinárodních guidelines. Alternativou je digitální knihovna chemoterapeutických režimů.
očekávaný počet cyklů	
název preparátu, resp. kód léčiva dle ATC číselníku	
standardní množství preparátu na jednu dávku a faktor přepočtu (metr čtvereční povrchu těla, kg hmotnosti pacienta, AUC)	
standardní počet aplikací preparátu v rámci jednoho cyklu	Hodnotu lze získat buď přímým měřením nebo vhodným přepočtem, viz kapitola o výpočtu skutečné dávky cytostatik.
hodnota faktoru přepočtu dávek (povrch těla pacienta v m ² , hmotnost v kg nebo hodnota sérového kreatininu)	
skutečné datum zahájení každého cyklu chemoterapie, resp. datum aplikace jednotlivých preparátů	Reálná data o skutečně realizované léčbě. Záznamy vycházejí z protokolů vedených jako součást dokumentace.
skutečně podané dávky jednotlivých preparátů v rámci každého cyklu chemoterapie	

Intenzita dávky se hodnotí zvláště pro jednotlivá cytostatika režimu. Je možné hodnotit ji jako absolutní hodnotu v mg/m²/týden nebo jako relativní hodnotu, kdy podělíme hodnotu dosažené intenzity hodnotou výchozího standardního režimu. Relativní intenzita je uváděna v procentech a odráží míru dodržení definovaného režimu. Dosaženou intenzitu lze sledovat v rámci jednotlivých cyklů, běžně se však hodnotí celková dosažená intenzita dávky v rámci celé chemoterapie. Způsob výpočtu intenzity dávky a dalších souvisejících parametrů sumarizuje *Tabulka 2*.

Tabulka 2: Parametrické hodnocení intenzity dávky protinádorové chemoterapie (zkratky parametrů byly převzaty ze standardní anglické terminologie).

Parametr	Výpočet	Popis
Standardní dávka (PD)	standardní množství * počet aplikací v rámci jednoho cyklu * faktor přepočtu (povrch, hmotnost)	standardní dávka pro konkrétní preparát v rámci jednoho konkrétního cyklu daného režimu
Standardní intenzita dávky (PDI)	PD / standardní délka cyklu v týdnech	standardní intenzita dávky pro konkrétní preparát v rámci jednoho konkrétního cyklu
Standardní celková dávka (PTD)	suma PD za všechny cykly proběhlé do aktuálně hodnoceného cyklu	standardní celková dávka pro konkrétní preparát
Standardní celková intenzita dávky (PTDI)	PTD / celkový počet týdnů terapie od začátku do aktuálně hodnoceného cyklu	standardní celková intenzita dávky pro konkrétní preparát
Dosažená intenzita dávky (ADI)	Skutečně podaná dávka / (plánovaná délka cyklu + zpoždění)	skutečná intenzita dávky pro konkrétní preparát v rámci jednoho konkrétního cyklu
Relativní dosažená dávka	(skutečně podaná dávka / PD) * 100	procento skutečně aplikované dávky ve vztahu k standardní dávce
Skutečná celková dávka (ATD)	suma skutečně podaných dávek za všechny cykly proběhlé do aktuálně hodnoceného cyklu	skutečná celková dávka pro konkrétní preparát do aktuálně hodnoceného cyklu
Skutečná intenzita celkové dávky (ATDI)	ATD / celkový počet týdnů od začátku terapie do aktuálně hodnoceného cyklu	skutečná celková intenzita dávky pro konkrétní preparát do aktuálně hodnoceného cyklu
Relativní intenzita dávky	(ADI / PDI) * 100	procento skutečně dosažené intenzity dávky ve vztahu k standardní intenzitě dávky v rámci jednoho cyklu
Relativní celková intenzita dávky	(ATDI / PTDI) * 100	procento celkové skutečně dosažené intenzity dávky ve vztahu k celkové standardní intenzitě dávky

Klinický záznam režimů

V odborné literatuře se lze setkat s různou podobou popisu aplikovaných režimů. Základní způsob demonstrují ukázky režimů, viz *Obrázek 1* a *Obrázek 2*.

Doxorubicin 60 mg/m² IV day 1
Cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1
Cycled every 21 days for 4 cycles.
Followed by
Paclitaxel 175-225 mg/m² by 3 h IV infusion day 1 Cycled
every 21 days for 4 cycles.

Obrázek 1: Ukázka klinické definice režimu [16].

	Dávka mg/m ²	Způsob podání	Den	Interval
Doxorubicin	60	lv	1	
Cyklofosfamid	600	lv	1	Interval 3 týdny, celkem 4x
Docetaxel	100	lv	1	Interval 3 týdny, celkem 4x

Obrázek 2: Ukázka záznamu definice režimu [15].

Režim je často také popsán pouze sumárně v textu jako výčet cytostatik v příslušných dávkách s komentářem upřesňující způsob podání.

Tyto způsoby zápisu jsou dostačující pro klinickou praxi, nicméně analýza některých definic může být obtížná a někdy až zavádějící. Dalším problémem některých publikovaných definic režimů může být nejednoznačnost dávek nebo délky cyklu. Příkladem může být nejednoznačná dávka paklitaxelu v režimu na obrázku 1. U takto definovaných režimů je problematické určení standardní intenzity dávky, neboť interval definic dávky často kolísá až o 20 i více procent. Řešení tohoto problému je dvojí. Buď je odborníky určena konkrétní preferovaná dávka, nebo je možné definovat více podobných režimů s rozdílnou dávkou. Krajní možností je automaticky převzít nejvyšší dávku z popisovaného intervalu. V rámci digitalizace režimů byly aplikovány všechny zmíněné varianty v závislosti na vyjádření odborných garantů.

Způsob výpočtu cílové dávky - varianty přepočtu

Dávky cytostatik nejsou v chemoterapeutických režimech ve většině případů uváděny jako absolutní dávky, ale jako dávky vztažené k vybranému faktoru, kterým je nejčastěji povrch těla pacienta, vyjádřený v metrech čtverečních. Další alternativou je přepočet na hmotnost pacienta, udávanou v kilogramech (např. trastuzumab). Speciální přepočet je u karboplatiny, kde je dávkování

uváděno jako AUC a kde je aplikovaná dávka odvozená od hodnoty clearance kreatininu (CrCl) dle vztahu

$$dose(mg) = target\ AUC\ (mg/ml/min) * (CrCl + 25)\ (ml/min)$$

Zatímco stanovení hmotnosti pacienta probíhá přímo, hodnota povrchu těla a clearance kreatininu je obvykle počítána (odhadována) z jiných, snadněji dostupných veličin.

Povrch těla se standardně odvozuje z hmotnosti a výšky pacienta. Existuje několik vzorců pro odvození, jejich přehled uvádí Tabulka 3.

Tabulka 3: Varianty odvození povrchu těla pacienta.

Autor vzorce	Vzorec
Mosteller	$[(výška(cm) \times hmotnost(kg)) / 3600]^{0.5}$
DuBois & DuBois	$0.20247 \times výška(m)^{0.725} \times hmotnost\ (kg)^{0.425}$
Haycock	$0.024265 \times výška(cm)^{0.3964} \times hmotnost(kg)^{0.5378}$
Gehan & George	$0.0235 \times výška(cm)^{0.42246} \times hmotnost(kg)^{0.51456}$
Boyd	$0.0003207 \times výška(cm)^{0.3} \times hmotnost(g)^{0.7285 - (0.0188 \log(hmotnost))}$

V praxi se využívá nejčastěji Mostellerův vzorec (pro svou jednoduchost) nebo se používají nejrůznější kalkulátory a nomogramy.

Podobně je tomu v případě stanovení clearance kreatininu. Tento parametr je sice možné laboratorně stanovit, ale náklady s tím spojené jsou příliš vysoké, proto se hodnota tohoto parametru nejčastěji odhaduje z jiných, snadněji stanovitelných parametrů. Existuje opět několik vzorců, které clearance odvozují z hladiny sérového kreatininu a hladiny kreatininkinázy. Tyto vzorce zároveň zohledňují pohlaví, věk a povrch těla pacienta (a tedy hmotnost a výšku).

Srovnání těchto vzorců s laboratorně naměřenými hodnotami clearance uvádí Wright [17]. Z výsledků této práce vyplývá, že nejlépe se laboratorně naměřeným hodnotám přiblížil výpočet dle vzorce, který má dvě varianty podle způsobu stanovení sérového kreatininu.

(a) pro sérový kreatinin stanovený enzymatickou esejí

$$CrCl = [(6230 - 32.8 \times věk(rok)) \times povrch(m^2) \times 1.0.23 \times pohlaví\ (1= žena, 0=muž)] \\ / \text{ sérový kreatinin } (\mu mol/l)$$

(b) pro sérový kreatinin stanovený metodou dle Jaffeho

$$CrCl = [(6580 - 38.8 \times věk\ (rok)) \times povrch(m^2) \times (1 - 0.168 \times pohlaví\ (1= žena, 0=muž))] \\ / \text{ sérový kreatinin } (\mu mol/l)$$

Pro výpočet povrchu těla je v obou případech používán vzorec DuBois & DuBois.

Digitální záznam režimů

Chemoterapeutické režimy lze považovat za druh strukturovaných dokumentů, proto pro jejich strukturovaný digitální záznam byl zvolen jazyk XML. Kromě počítačově zpracovatelné struktury nabízí XML standard také nástroje pro vnitřní validaci struktury (XML schémata) a nástroje pro transformaci dokumentu do jiné, uživatelsky přívětivější podoby, jako je např. HTML stránka (XSLT technologie). Návrh struktury XML elementů a atributů vznikl dynamicky při analýze klinických definic standardních chemorežimů pro jednotlivé onkologické diagnózy. Zdrojem definic byly národní a mezinárodní onkologické guidelines [15, 16]. Šablona pro chemorežimy byla modelována pomocí XML schématu, kde byly popsány jednotlivé elementy a atributy.

Vytvořenou XML strukturu chemorežimu tvoří dvě části.

Hlavička chemorežimu

První část XML struktury se týká identifikace chemorežimu a možností jeho použití u konkrétních onkologických diagnóz (hlavička). Příklad této hlavičky ukazuje *Schéma 1*.

```
<name>AC (Fisher) </name>
    <sysname> (1; 60.0; mg/m2; iv) A+ (1; 600.0; mg/m2; iv) C&21
</sysname>
<diagnosis>
    <ICD10>C50</ICD10>
    <line>1</line>
    <purpose>adjuvant</purpose>
    <created>2007-01-01</created>
    <last_modified>2007-04-07</last_modified>
    <refer>COS</refer>
</diagnosis>
```

Schéma 1: Příklad hlavičky chemorežimu.

- Hlavička obsahuje element **name**, který byl použit pro klinická označení chemorežimu. Toto jméno bylo převzato buď přímo z klinických guidelines, nebo bylo odvozeno ze jmen použitých cytostatik.
- Toto klinické označení nezaručuje jedinečnost, ani se neřídí žádnými striktními pravidly. Proto byl navržen element **sysname**, který byl sestaven na základě vnitřní struktury chemorežimu. Detailní princip jeho generování je popsán níže.
- Třetím identifikátorem režimu je unikátní číslo přiřazené při vkládání nového režimu do databáze (element **sn**).

- Dalšími elementy hlavičky režimu jsou datumové elementy ***created***, ***last_modified*** a ***valid_to***.
- Element ***refer*** obsahuje textový odkaz na zdroj, odkud byly informace o režimu čerpány.
- Element ***diagnosis*** popisuje možné použití chemorežimu u jednotlivých onkologických diagnóz. Jde o komplexní element, který obsahuje následující vnořené elementy. Kód diagnózy je uváděn dle mezinárodní klasifikace ICD10 ve stejnojmenném vnořeném elementu.
- Element ***line*** uvádí, pro jakou linii léčby je daný chemorežim vhodný nebo pro jakou linii byl schválen.
- Element ***purpose*** upřesňuje, zda je chemorežim určen pro neoadjuvantní, adjuvantní či paliativní léčbu. Element ***purpose*** se může v rámci jednoho elementu ***diagnosis*** vyskytovat opakovaně pro případ, kdy režim je určen pro více účelů léčby.
- Pokud je chemorežim využíván pro více diagnóz, opakuje se celý komplexní element ***diagnosis***.

Tělo chemorežimu

Druhou část digitální struktury chemorežimu tvoří popis aplikačního schématu daného chemorežimu (tělo). Standardní chemoterapeutický režim byl fragmentován na následující komponenty:

- Aplikovaná cytostatika
- Dávky jednotlivých cytostatik
- Jednotky dávek
- Způsob podání
- Relativní dny podání cytostatik v rámci jednoho cyklu
- Délka jednoho cyklu ve dnech
- Počet aplikovaných cyklů

Primárně navržené schéma pro tělo chemorežimu uvádí *Schéma 2*.

```

<group>
<interval>21</interval>
    <noc>4</noc>
    <drug>
        .....
    <drug>
    <drug>
        .....
    <drug>
</group>

```

Schéma 2: Příklad těla chemorežimu.

- Element **interval** udává délku jednoho cyklu chemoterapie ve dnech. Délku jednoho cyklu lze definovat jako počet dnů mezi dnem D1 jednoho cyklu a dnem D1 cyklu následujícího. Skutečnou délku posledního cyklu lze stanovit jen k poslednímu definovanému dni podání a nelze ji srovnávat s délkou předchozích cyklů.
- Element **noc** (*number of cycles*) uvádí počet aplikovaných cyklů. Tento parametr je uváděn jen u omezeného počtu chemorežimů, často se jedná jen o doporučený počet opakování. V praxi o počtu aplikovaných cyklů rozhoduje aktuální zdravotní stav pacienta. Pokud údaj nebyl explicitně uveden, hodnota tohoto elementu byla nastavena na 0.
- Komplexní element **drug** popisuje aplikaci jednotlivých cytostatik v rámci jednoho cyklu chemoterapie. Protože cytostatik je v rámci chemorežimu běžně aplikováno několik, jedná se o opakující se element. Element **drug** zapouzdřuje vnořené elementy pro identifikaci cytostatika, jeho dávkování, den podání a způsob podání.
- Pro identifikaci cytostatik byl do XML struktury vložen jak element pro generický název cytostatika (**name**) tak element pro ATC kód (anatomicko-terapeuticko-chemická skupina léku). Element **name** je možné vkládat pro každé cytostatikum opakovaně s atributem **lang** pro různé jazykové verze generického označení.
- Pro účely systematického pojmenování chemorežimů (popsáno níže) byl definován také element **abbr** pro zkrácené označení cytostatika.
- Dávka cytostatika, jednotky dávkování cytostatika, způsob podání a relativní den podání byly zahrnuty pod komplexní element **administration**, jehož název byl z praktických důvodů zkrácen na **adm**.
- Pro dávku cytostatika byl definován element **dose** jako reálné číslo, pro jednotky dávky výčtový element **unit**, pro způsob aplikace výčtový element **mode** a pro den aplikace celočíselný element **day**, resp. dvojice celočíselných elementů **start_day** a **end_day**.
- Nepovinným elementem je element **duration**, který uvádí dobu aplikace preparátu v minutách.

- U protinádorové chemoterapie je dávkování cytostatik definováno nejčastěji v přepočtu na povrch těla pacienta nebo na jeho hmotnost. Pro element *unit* byly proto definovány hodnoty mg/m^2 , mg/kg a pro absolutní dávkování hodnota mg . Speciální dávkování má karboplatina, u níž je dávka udávána v AUC. Jednotlivé způsoby přepočtu cílových dávek jsou diskutovány v předchozí kapitole.

Jako způsob aplikace cytostatik jsou používány dva základní typy perorální a intravenózní podání. V základním návrhu je dále odlišena bolusová aplikace od infuze, kdy například pro režimy FOLFOX 4 a FOLFOX 6, které jsou používány při léčbě kolorektálního karcinomu, je třeba odlišit úvodní bolus dávky fluoruracilu od jeho následné dlouhodobé infuze. Element mode tak může nabývat hodnot *iv*, *iv-bolus*, *iv-infusion* a *po*.

Den aplikace je v klinické praxi uváděn jako *Dx*, kde *x* je pořadové číslo dne od podání prvního preparátu konkrétního cyklu. Jednotlivá cytostatika mohou být v rámci cyklu podávána opakovaně, a to buď ve vybrané dny (např. D1, D8) nebo každodenně v průběhu stanoveného časového úseku (např. D1-D14). Pro první variantu je v XML schématu umožněno opakování elementu *day* v rámci komplexního elementu *adm*, pro druhou variantu je namísto elementu *day* definována dvojice elementů *start_day* a *end_day*.

Příklad komplexního elementu *drug* zobrazuje *Schéma 3*.

```
<drug>
  <name lang="cz">Cyklofosfamid</name>
  <name lang="eng">Cyclophosphamide</name>
  <atc>L01AA01</atc>
  <abbr>C</abbr>
  <adm>
    <day>1</day>
    <dose>600</dose>
    <unit>mg/m2</unit>
    <mode>iv</mode>
  </adm>
</drug>
```

Schéma 3: Příklad elementu *drug*.

Pro složitější chemoterapeutické režimy (jako je AC+docetaxel pro léčbu karcinomu prsu) bylo nutné zapouzdřit popsanou strukturu do komplexního elementu *group*, který se může v rámci režimu opakovat. Pro identifikaci jednotlivých bloků režimu byl přidán element *group_id*, který obsahuje pořadová čísla jednotlivých bloků. Pro multiskupinové chemorežimy platí, že element *noc* musí být nenulový, minimálně pro všechny skupiny kromě poslední.

Systematické pojmenování chemorežimů

Pro zabránění duplicit v databázi chemorežimů byl zvolen koncept, který umožňuje **jednoznačnou identifikaci** každého digitalizovaného chemorežimu. V klinické praxi používané pojmenování chemorežimů se ukázalo jako nevhodné, neboť se běžně stává, že jeden chemorežim je v literatuře označován různě nebo naopak jeden chemorežim má více variant, které sdílí společný název.

Při návrhu pravidel pro systematickou tvorbu označení chemoterapeutických režimů bylo nutno zohlednit následující požadavky:

- označení musí být jednoznačné,
- označení musí být automaticky generovatelné z definice schématu,
- v označení musí být zakódovány všechny klíčové komponenty schématu,
- označení musí zůstat „čitelné“.

Základní kostru z komponent sestaveného označení zobrazuje *Schéma 4*:

```
(DNY_APLIKACE;DÁVKA;ZPŮSOB_PODÁNÍ;JEDNOTKY) ZKRATKA_PREPARÁTU +
(DNY_APLIKACE;DÁVKA;ZPŮSOB_PODÁNÍ;JEDNOTKY) ZKRATKA_PREPARÁTU2 +
(DNY_APLIKACE;DÁVKA;ZPŮSOB_PODÁNÍ;JEDNOTKY) ZKRATKA_PREPARÁTU3 &
INTERVAL
```

Schéma 4: Základní kostra označení chemorežimu.

Schematický název je tvořen pomocí následujících syntaktických pravidel:

- (1) Aplikované preparáty se označují jednoznačnou zkratkou.
- (2) Preparáty jsou řazeny abecedně dle své zkratky a oddělují se znaménkem plus (+).
- (3) Za seznamem preparátů se připojuje délka cyklu ve dnech za znaménko (&).
- (4) U každého preparátu se definuje v kulatých závorkách položky oddělené středníkem (;).
- (5) První položkou v závorce jsou dny aplikace. Může jít o jedno číslo (1), výčet oddělený čárkou (1,8) nebo interval (1-14).
- (6) Druhou položkou je dávka preparátu.
- (7) Třetí položkou je zkrácené označení způsobu podání.
- (8) Čtvrtou položkou je jednotka dávky.

Použité zkratky cytostatických preparátů shrnuje Tabulka 4. Použité zkratky jsou součástí návrhu na standardizaci struktury chemorežimů, protože v současnosti nebyl nalezen žádný standard pro zkrácené označování cytostatik. Vžitá a klinicky užívaná zkratka jsou často diagnosticko-specifické,

např. cisplatina se skrývá pod písmenem P v režimech jako BIP nebo BEP, v režimu M-VAC je skryta pod písmenem C, které se však ve většině případů používá jako zkratka pro cyklofosamid. Vzhledem k tomu, že počet známých cytostatik je velmi podobný počtu existujících chemických prvků, pro jejichž zkrácené označování postačí dva znaky, byl podobný koncept použit i pro označování cytostatik. V tabulce jsou zde vypsány názvy nejpoužívanějších cytostatik, u každého je uvedena doporučená zkratka NCI, kód ATC a navržené dvoupísmenné označení, které vychází z generického názvu cytostatika.

Tabulka 4: Přehled nejpoužívanějších cytostatik s návrhem dvoupísmenné zkratky.

ATC název cytostatika	ATC kód	Zkratka dle NCI*	Dvoupísmenná zkratka
Bevacizumab	L01XC07	BEVA	Be
Bleomycin	L01DC01	BLEO	B
Busulfan	L01AB01	BU, BUS	Bu
Capecitabine	L01BC06	CAPE	Ca
Carboplatin	L01XA02	CBDC	Cb
Carmustine	L01AD01	BCNU	Bc
Cetuximab	L01XC06	MOAB C225	Ce
Chlorambucil	L01AA02	CHL, CLB	Cl
Cisplatina	L01XA01	CDDP	P
Cyclophosphamide	L01AA01	CTX	C
Cytarabine	L01BC01	ARA-C	Cy
Dactinomycin	L01DA01	DACT	Ac
Dacarbazine	L01AX04	DTIC	Dc
Daunorubicin	L01DB02	DNR	Dn
Docetaxel	L01CD02	TXT	Dt
Doxorubicin	L01DB01	DOX	A
Epirubicin	L01DB03	EPI	E
Erlotinib	L01XX34	OSI 774	Er
Estramustine	L01XX11	EM	Em
Etoposide	L01CB01	VP-16	Et
Fludarabine	L01BB05	FAMP	Fl
Fluoruracil	L01BC02	5-FU	F
Gefitinib	L01XX31	ZD 1839	Ge
Gemcitabin	L01BC05	dFdC	G
Ifosfamide	L01AA06	IFF, IFO	If
Irinotecan	L01XX19	CPT-11	I

ATC název cytostatika	ATC kód	Zkratka dle NCI*	Dvoupísmenná zkratka
Melphalan	L01AA03	L-PAM	ML
Methotrexate	L01BA01	MTX	M
Mitomycin C	L01DC03	MITO, MITO-C	Mi
Mitoxantrone	L01DB07	DHAD	Mx
Oxaliplatin	L01XA03	1-OHP, L-OHP	Oh
Paclitaxel	L01CD01	TAX	Ta
Pemetrexed	L01BA04	LY231514	Pe
Prednimustine	L01AA08	?	Pr
Procarbazine	L01XB01	PCB	Pc
Raltitrexed	L01BA03	?	Ra
Rituximab	L01XC02	MOAB IDEC-C2B8	Ri
Temozolomide	L01AX03	TMZ	Tm
Thiotepa	L01AC01	TSPA	Ts
Topotecan	L01XX17	TOPO	To
Trastuzumab	L01XC03	MOAB HER2	Tr
Vinblastine	L01CA01	VBL	V
Vincristine	L01CA02	VCR	Vc
Vinorelbine	L01CA04	VNB	Vn

* NCI Drug Dictionary [18]

Pro multiblokové chemorežimy byl koncept rozšířen o hranaté závorky uzavírající jednotlivé bloky. Počet cyklů je uváděn před závorkou s oddělovačem *. Bloky jsou odděleny znaménkem +. Příklad označení chemorežimu AC+paclitaxel zobrazuje *Schéma 5*.

$4 * [(1; 60.0; \text{mg}/\text{m}^2; \text{iv}) \mathbf{A} + (1; 600.0; \text{mg}/\text{m}^2; \text{iv}) \mathbf{C} \& 21] + 4 * [(1; 175.0; \text{mg}/\text{m}^2; \text{iv}) \mathbf{P} \mathbf{t} \& 21]$

Schéma 5: Příklad označení chemorežimu AC+paclitaxel.

Tento systematický název je ukládán v definičním souboru režimu do hlavičky do elementu sysname. Identifikátor slouží jako jednoznačný identifikátor, je jakýmsi „fingerprintem“ chemoterapeutického režimu a jeho primárním úkolem v databázi je zabránit vkládání duplicit.

WEBOVÝ PORTÁL DIOS

Jako platforma pro zpřístupnění digitální knihovny chemorežimů a souvisejících nástrojů byl zvolen internetový portál. Toto řešení poskytuje maximální dostupnost pro všechny zájemce o danou problematiku. Pro přístup je nutné pouze internetové připojení a libovolný internetový prohlížeč. Vstupní adresou portálu je

<http://dios.registry.cz>

Celý portál je veřejně přístupný a je připraven dvojazyčně, v češtině a v angličtině. Na portálu jsou dostupné následující elektronické nástroje:

- Centrální digitální knihovna chemoterapeutických režimů
- Webové aplikace pro hodnocení dávkové intenzity
- Databázové nástroje pro sběr klinických dat

Digitální knihovna chemoterapeutických režimů

Digitální knihovnu tvoří databáze chemoterapeutických režimů, jejichž struktura byla přepsána do výše popsaného XML formátu. Pro první fázi byly vybrány režimy z publikace České onkologické společnosti a monografie Novotný a kol. [19]. Celkem bylo k září 2007 digitalizováno na 160 různých režimů popsaných v uvedených publikacích. Vynechány byly pouze režimy kombinované radio-chemoterapie a imunoterapie.

Plnění a modifikace záznamů knihovny probíhá zásadně centrálně, a to ze dvou základních důvodů.

- (1) Prvním důvodem je určitá technická náročnost procesu: nový režim je nutné správně dekomponovat, zadat do speciální aplikace a následně vygenerovat v XML podobě. Složitější režimy je pak navíc nutné doeditovat přímo ve výsledném XML dokumentu. Celý proces vkládání je tak relativně technicky náročný.
- (2) Druhým důvodem je snaha, aby knihovna obsahovala skutečně jen standardní, klinicky otestované režimy, nikoliv různé experimentální modifikace. Navíc je nutné zabránit vkládání duplicit. Proto je každý nový režim srovnáván se všemi záznamy v databázi, zda již tento režim nebyl popsán například u jiné diagnózy. Pokud ano, není přidán nový režim, pouze je rozšířena platnost původního režimu pro další diagnostickou skupinu. Pokud je naopak některý režim již zastaralý a překonaný, není z knihovny odstraněn, pouze je ukončena jeho platnost.

Knihovna tak slouží zároveň jako archiv, což je nutné pro případy hodnocení retrospektivních dat. Centrální vkládání však neznamená, že uživatelské knihovny nemohou obsah knihovny nijak ovlivnit. Naopak veškeré připo-

mínky k současným režimům či návrhy na přidání dalších režimů jsou vítány a je možné je zasílat elektronicky na adresu dios@iba.muni.cz. Digitální formát knihovny umožňuje reagovat na připomínky velmi pružně a knihovna tak může poskytovat maximálně aktuální informace.

Nad touto databází byla připravena jednoduchá vyhledávací aplikace, která umožňuje dohledat konkrétní režimy podle následujících kritérií: onkologická diagnóza (kód MKN-10), záměr terapie (paliativní, neoadjuvantní, adjuvantní), linie u paliativní léčby, aplikovaná látka (generický název), počet různých látek aplikovaných v rámci režimu. Vyhledávání lze omezit na současné režimy, nebo lze vyhledávat napříč celým archívem režimů. Výsledkem hledání je **přehled režimů**, které splňují zadaná kritéria. U každého režimu je zobrazena jeho aplikační struktura, včetně způsobu aplikace jednotlivých cytostatik. Blíže informace o způsobu a podmínkách podání, premedikaci atd. jsou uváděny jako přidružená textová informace pod odkazem „Detail“. Tyto informace mohou doplňovat a upřesňovat všichni registrovaní uživatelé. Také je možné klást tímto způsobem dotazy ke konkrétnímu režimu, ke kterému se následně vyjádří ostatní uživatelé, nebo přímo odborní garanti pro danou diagnózu. Jde tedy o variantu určitého diskusního fóra, kde je očekávány nejcennější informace přímo z klinické praxe.

Výsledný seznam nalezených režimů obsahuje také přímé odkazy do webových nástrojů, kterými jsou **Kalkulátor intenzity dávky** a **Plánovač terapie**.

Strukturovaná podoba režimů je k dispozici také dodavatelům nástrojů třetích stran, jako jsou například nemocniční či lékárenské informační systémy. Poskytnutí knihovny těmto subjektům bude řešeno vždy individuálně.

V blízké budoucnosti je plánováno další rozšíření knihovny o hematooonkologické diagnózy a případně i o chemoterapeutické protokoly z oblasti dětské onkologie. Další snahou je propojit knihovnu s číselníkem léčiv zdravotní pojišťovny (tzv. HVLP číselník). To by umožnilo využívat knihovnu i pro další nástroje související s ekonomickou stránkou chemoterapeutické léčby.

Webové aplikace

Na portálu DIOS jsou kromě vlastní knihovny režimů dostupné také dvě aplikace demonstrující možné využití digitálního záznamu chemorežimů. Jedna aplikace umožňuje plánování konkrétní chemoterapie na základě vybraného režimu s automatickým výpočtem cílových dávek cytostatik, druhá aplikace pak slouží k vyhodnocení dosažené intenzity dávky aplikované chemoterapie.

Plánovač terapie

Plánovač terapie je nástroj, který umožňuje plánování chemoterapie na základě standardního chemorežimu, který je definován v centrální knihovně. Nástroj umožňuje připravit si časový rozvrh podání chemoterapie u konkrétního pacienta.

Práce s tímto nástrojem je velice snadná. Optimální je využít propojení tohoto nástroje s funkcí vyhledávání v centrální knihovně. Nejprve tedy uživatel vyhledá a vybere požadovaný režim a přímo vstoupí do plánovače. Zde již pak stačí pouze doplnit identifikaci pacienta, datum zahájení léčby a hodnotu faktoru pro výpočet cílových dávek (nejčastěji povrch těla pacienta). Tím je připraven plán pro minimálně jeden cyklus chemoterapie. Další cykly je možné naplánovat přidáním požadovaného počtu cyklů. Plán je možné uložit a vrátit se k němu po dokončení naplánovaných cyklů. (Pozn.: Ukládání je přístupné jen pro registrované uživatele.) Při vývoji aplikace se počítalo s tím, že hmotnost pacienta se může v průběhu léčby měnit, proto je možné korigovat hmotnost pacienta (a také hodnotu clearance kreatininu pro karboplatinu) u každého cyklu chemoterapie. Připravený plán je možné vytisknout, navržená podoba tisku obsahuje časový plán jednotlivých aplikací s cílovou dávkou v miligramech.

Kalkulátor intenzity dávky

Kalkulátor intenzity dávky nabízí vyhodnocení dodržování dávek reálně aplikovaných cytostatik ve srovnání s definovaným standardním režimem. Umožňuje jednak prohlédnout si a otestovat výpočet intenzity dávky na vybraných schématech v rámci jednoho cyklu chemoterapie, jednak si zaznamenat a uložit reálně aplikované dávky a nechat si vyhodnotit celou chemoterapii konkrétního pacienta.

S kalkulátorem je možné pracovat ve dvou režimech. Buď lze přímo vyhodnotit proběhlou chemoterapii, nebo je možné navázat na plán, který byl vytvořen pomocí výše zmíněné aplikace **Plánovač terapie**. V prvním případě je možné – stejně jako u plánovače – začít vyhledáním požadovaného režimu v digitální knihovně, a odkazem se odtud přenést přímo do okna kalkulátoru. Zde je nutné zadat parametry nutné pro přepočítání výsledných dávek (hmotnost, výška pacienta) a datum zahájení jednotlivých cyklů chemoterapie. Počet cyklů lze libovolně navolit pomocí tlačítek Přidat cyklus a Smazat poslední cyklus. Kalkulátor z těchto údajů vypočítá standardní intenzitu dávky pro vybraný režim. Nyní již jen stačí vložit hodnoty skutečně aplikovaných dávek jednotlivých komponent režimu a kalkulátor vyhodnotí míru dodržení režimu jako relativní intenzitu dávky. Druhá varianta vstupu do kalkulátoru je přímo z plánovače terapie, kdy je standard režimu pro daného pacienta již připraven a stačí pouze doplnit reálně aplikované dávky cytostatik. Vyhodnocenou terapii je možné uložit a opětovně se k ní vracet (pouze u registrovaných uživatelů).

Databázové nástroje

Dalšími nástroji, které jsou na portálu DIOS k dispozici, jsou **databázové aplikace**. Tyto nástroje umožňují komfortní sběr klinických dat prostřednictvím internetu bez nutnosti instalace lokálních softwarů, a to nejen na místní úrovni, ale i v multicentrickém prostředí. Pro hromadný sběr dat

aplikovaných chemoterapií je určen **registr DIOS**, pro kompletní obecný klinický záznam onkologického pacienta je určen **registr CORIS**. Díky propojení těchto registrů s digitální knihovnou režimů je sběr dat o chemoterapiích v těchto registrech omezen pouze na nezbytný počet parametrů, které jsou nezbytné k hodnocení intenzity dávky. Stejným způsobem lze připravit i další databázové registry, parametricky nadefinované přímo na konkrétní onkologickou diagnózu. Pro data sesbíraná v těchto registrech je vyvíjen specializovaný **analytický a prezentační nástroj COBRA**. Parciální hodnocení a zobrazení dat je připravováno i do nástroje **Protokoly intenzity dávky**.

Softwarové nástroje umožňují uživatelům práci ve čtyřech následujících režimech:

- edukační režim,
- ad-hoc uživatel,
- registrovaný uživatel,
- multicentrický registr.

Edukační režim

Tento režim je vhodný pro uživatele, který se seznamuje s problematikou chemoterapeutických režimů a stanovování intenzity dávky. V tomto režimu je možné využívat Centrální knihovnu chemoterapeutických režimů, Kalkulátor intenzity dávky a Plánovač terapie. Pomocí těchto nástrojů je možné si prakticky vyzkoušet stanovení intenzity dávky při aplikaci konkrétních chemoterapeutických režimů.

Ad-hoc uživatel

Tento režim je určen pro odborníky v oblasti chemoterapie a klinické onkology. Lze využívat stejné nástroje jako v edukačním režimu, ale v tomto případě už s jasným vstupem i výstupem. Lékař si může v ad-hoc režimu ověřit, jakou hladinu intenzity dávky při léčbě dosahuje, nebo využít Plánovač terapie pro návrh chemoterapeutického plánu konkrétního pacienta. Tento režim nicméně slouží jen pro jednorázové použití: zadané informace lze pouze vytisknout, nikoli uložit ani hromadně hodnotit. Tyto funkce jsou přístupné pouze pro registrované uživatele, jak je popsáno dále.

Registrovaný uživatel

Registrovaný uživatel může kromě základních analytických nástrojů využívat také nástroje databázové, které umožňují sběr celého souboru pacientů. Takto nasbíraný soubor bude možné následně prohlížet a analyzovat prostřednictvím komplexního systému COBRA.

Registrovat se může každý zájemce zasláním žádosti na e-mail dios@iba.muni.cz.

Multicentrický režim

Tento režim umožňuje využívat všechny dostupné nástroje, včetně databázového systému připraveného pro multicentrický sběr dat. Systém umožňuje sběr dat bez geografického omezení. Data jsou centralizována na zabezpečeném databázovém serveru, který zaručuje vysoký stupeň ochrany dat při zachování jejich maximální dostupnosti.

LITERATURA

- [1] Hryniuk, W., Bush, H., The Importance of Dose Intensity in Chemotherapy of Metastatic Breast-Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 2, no. 11 (1984): 1281-88.
- [2] Hryniuk, W., Levine, M. N., Analysis of Dose Intensity for Adjuvant Chemotherapy Trials in Stage-I Breast-Cancer, *Journal of Clinical Oncology* 4, no. 8 (1986): 1162-70.
- [3] Budman, D. R., Dose and schedule as determinants of outcomes in chemotherapy for breast cancer, *Seminars in Oncology* 31, no. 6, suppl. 15 (2004): 3-9.
- [4] Younes, A., New treatment strategies for aggressive lymphoma, *Seminars in Oncology* 31, no. 6 (2004): 10-13.
- [5] Ozer, H., Diasio, R. B., Perspectives in the treatment of colorectal cancer, *Seminars in oncology* 31, no. 6, suppl 15 (2004): 14-18.
- [6] Seidman, A. D., Current status of dose-dense chemotherapy for breast cancer, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 56, suppl. 1 (2005): 78-83.
- [7] Crawford, J., The importance of chemotherapy dose intensity in lung cancer, *Seminars in Oncology* 31, no. 6, suppl. 15 (2004): 25-31.
- [8] Levin, L., W. M. Hryniuk, Dose Intensity Analysis of Chemotherapy Regimens in Ovarian Carcinoma, *Journal of Clinical Oncology* 5, no. 5 (1987): 756-67.
- [9] Citron, M. L., Berry, D. A., Cirincione, C., Hudis, C., Winer, E. P., Gradishar, W. J., Davidson, N. E., Martino, S., Livingston, R., Ingle, J. N., Perez, E. A., Carpenter, J., Hurd, D., Holland, J. F., Smith, B. L., Sartor, C. I., Leung, E. H., Abrams, J., Schilsky, R. H., Muss, H. B., Norton, L., Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741, *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 8 (2003): 1431-39.
- [10] Chu, Edward, Vincent T. DeVita, Jr. *Cancer chemotherapy drug manual*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2007.
- [11] Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., Ingle, J. N., Cooper, M. R., Hayes, D. F., Tkaczuk, K. H., Fleming, G., Holland, J. F., Duggan, D. B., Carpenter, J. T., Frei, E 3rd, Schilsky, R. L., Wood, W. C., Muss, H. B., Norton, L., Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer, *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 6 (2003): 976-83.

[12] Goldberg, R. M., Sargent, D. J., Morton, R. F., Fuchs, C. S., Ramanathan, R. K., Williamson, S. K., Findlay, B. P., Pitot, H. C., Alberts, S. R., A Randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer, *Journal of Clinical Oncology* 22, no. 1 (2004): 23-30.

[13] Chu, Edward. Pocket guide to chemotherapy protocols. Sudbury: Jones and Bartlett publisher, 2007.

[14] Fischer, D.S., Knobf, M. T., Durivage, H. J., Beaulieu, N. J. The cancer chemotherapy handbook. Philadelphia: Mosby, 2003. ISBN: 0323018904

ISBN-13: 9780323018906

[15] Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění: Česká onkologická společnost ČLS JEP, 2007. ISBN: 978-80-86793-10-8.

[16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ NCCN, [accessed 1.10.2006]. Available from

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

[17] Wright, J. G., Boddy, A. V., Highley, M., Fenwick, J., McGill, A., Calvert, A. H., Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients, *British Journal of Cancer* 84, no. 4 (2001): 452-59.

[18] NCI Drug Dictionary - <http://www.cancer.gov/drugdictionary/>

[19] Novotný, J., Vítek, P., Petruželka, L. Klinická a radiační onkologie v praxi. Triton, 2005. ISBN: 80-7254-736-4

Přehled internetových informačních zdrojů

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ NCCN
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
2. LINKOS - Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění
http://www.linkos.cz/info_praxe/standardy.php?t=1
3. Cancer Chemotherapy Regimens
<http://www.thedoctorslounge.net/oncology/regimens/index.htm>
4. DoseCalc Online
http://www.meds.com/DoseCalc/reg_dis_index.html
5. Chemoregimen.com
<http://www.chemoregimen.com/>
6. Cancer backup - Combination chemotherapy regimen
<http://www.cancerbackup.org.uk/Treatments/Chemotherapy/Combinationregimen>
7. Cancer care - Chemotherapy Regimens
http://www.cancercare.on.ca/index_chemoRegimensbyDisease.htm

Elektronická knihovna chemoterapeutických režimů a její portálové řešení

Projekt DIOS: Dose Intensity as Oncology Standard

Kolektiv autorů: D. Klimeš, L. Dušek, J. Fínek, M. Kubásek,
J. Koptíková, L. Šnajdrová, P. Brabec, J. Novotný,
R. Vyzula, J. Abrahámová, L. Petruželka

Grafická úprava, sazba: Radim Šustr



Elektronická knihovna chemoterapeutických režimů

a její portálové řešení

Projekt DIOS: Dose Intensity as Oncology Standard /verze 1.0/

Kolektiv autorů:

D. Klimeš, L. Dušek, J. Fínek, M. Kubásek, J. Koptíková, L. Šnajdrová,
P. Brabec, J. Novotný, R. Vyzula, J. Abrahámová, L. Petruželka

PROJEKT DIOS

Projekt DIOS byl zahájen v roce 2006 s primárním cílem posílit informovanost odborné veřejnosti o významu sledování intenzity dávky protinádorové chemoterapie. Dalším cílem bylo zpracovat plně elektronickou verzi chemoterapeutických režimů tak, aby mohla paralelně doplňovat Zásady cytostatické léčby vydávané ČOS ČLS JEP. Výhodou elektronického zpracování je snadná aktualizace a také možnost přímého využití pro výukové i praktické účely. Elektronické standardy lze rovněž použít jako vzor pro databáze nemocničních informačních systémů. Dosažení těchto cílů vyžaduje vyřešení mnoha dílčích problémů, z nichž nejvýznamnějším je inventarizace a digitalizace současných chemorežimů. Cíle projektu dále předpokládají, že výsledná elektronická verze bude průběžně aktualizována a zároveň bude kdykoli dostupná všem potenciálním uživatelům. Z těchto důvodů je knihovna chemorežimů budována jako internetový veřejně dostupný portál, který kromě vlastní knihovny obsahuje výukové materiály a softwarové aplikace. V tomto vydání první verze portálu DIOS zájemci naleznou vlastní digitální knihovnu režimů, kalkulátor intenzity dávky a praktický plánovač terapie. Vše doplněné o uživatelské příručky a interaktivní výukové materiály. Řešení projektu dále pokračuje, podrobné informace lze nalézt přímo na portálu DIOS: www.dios.registry.cz.

Projekt je řešen pod garancí České onkologické společnosti ČLS JEP, s podporou výzkumného grantu poskytnutého firmou Amgen a grantu FRVŠ MŠMT ČR č. 2608.



ISBN xxxxxxxxxxxx