

Q-TWiST i jakość życia u pacjentów onkologicznych

Patricia Tai¹, Edward Yu², Kurian Joseph³

Jakość życia stała się w ostatnim czasie ważnym kryterium oceny, które musi być włączone do prospektywnych badań klinicznych. Jest wiele różnych sposobów oceny jakości życia. W niniejszej pracy została szczegółowo omówiona jedna z nich: Q-TWiST (Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity – czas bez objawów choroby i ubocznych skutków leczenia, z uwzględnieniem jakości życia). W pracy omówiono różne warianty metody oraz jej ograniczenia. Przedstawiono praktyczne przykłady jej zastosowania w przypadku czerniaka, raka piersi i okrężnicy. Metoda ta jest także wykorzystywana w analizie ekonomicznej opłacalności, której znaczenie rośnie wraz z postępującym ograniczaniem finansowania ochrony zdrowia.

Q-TWiST & quality of life in cancer patients

Quality of life has recently become an important outcome that has to be included and measured in prospective trials. There are many different ways to measure quality of life. This review discusses in detail one method, the Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST). Variations of this method and its limitations, too are discussed in this review. Practical examples of the use of this method in melanoma, breast and colon cancer in the literature are outlined. Its use also lends itself to economic analysis of cost-effectiveness, which is increasing in importance as health care funding becomes more scarce.

Słowa kluczowe: jakość życia, Q-TWiST, badania kliniczne, eksperymenty kliniczne

Key words: quality of life, Q-TWiST, clinical trials

Co to jest jakość życia? (QoL – quality of life)

Jakość życia (QoL) obejmuje zarówno psychologiczne i społeczne, jak i fizyczne funkcjonowanie człowieka oraz zawiera zarówno pozytywne aspekty dobrego samopoczucia, jak i negatywne aspekty choroby czy niedomagania. Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL – *Health-Related Quality of Life*) odnosi się do kryteriów oceny jakości życia, zależnych od stanu zdrowia pacjenta. HRQoL jest stosunkowo nowym kryterium oceny, które

włączane jest do kontrolowanych badań klinicznych od lat 90.

W leczeniu nowotworów zaproponowano różne metody oceny interwencji klinicznej w zależności od rozważanego aspektu: wpływu na chorobę, kosztu społecznego czy jakości życia. Ocenie powinny podlegać również preferencje pacjenta. Celem niniejszej pracy jest opisanie i zbadanie metod oceny QoL. Przedstawiono przykłady zaczerpnięte z literatury w celu zilustrowania zastosowania QoL dla różnych lokalizacji nowotworu.

Dlaczego oceniać QoL?

Celem leczenia onkologicznego i profilaktyki nowotworowej jest przedłużenie życia i poprawa QoL. Najczęściej wyniki leczenia onkologicznego są oceniane w kategoriach czasu przeżycia. QoL jest często oceniane, jednak interpretacja wyników w odniesieniu do śmiertelności jest trudna. Analiza przeżywalności kwalifikuje każdy przypadek do jednej z dwóch kategorii: żyje lub zgon. W kategorii „żyje” wszystkie przypadki są równoważne, dlatego pacjent leżący z ciężkimi objawami nie różni się od pacjenta bezobjawowego i w pełni sprawnego.

Onkologia kliniczna nieustannie się rozwija. W celu przedłużenia życia w klinicznych eksperymentach badane są nowe chemioterapeutyki lub schematy ich podawania

¹ Department of Radiation Oncology
University of Saskatchewan
Allan Blair Cancer Center
4101 Dewdney Avenue
Regina SK S4T 7T1
Canada

² University of Western Ontario
Radiation Oncology Program
London Regional Cancer Centre
790 Commissioners Road East
London ON N6A 4L6
Canada

³ University of Alberta
Department of Oncology
Cross Cancer Centre
11560 University Avenue
Edmonton AB T6G1Z2
Canada

oraz zaawansowane technologie napromieniania. Jednak dla pacjenta czy jego opiekuna całkowity czas przeżycia może nie być najważniejszy. Nowy schemat leczenia może zwiększyć trzyletnie przeżycie z 11% do 23% [1], zwiększając ponad dwukrotnie szanse przeżycia w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym i jednocześnie poważnie pogorszyć stan pacjenta, lub istotnie zwiększyć śmiertelność spowodowaną leczeniem.

Bardziej intensywny schemat leczenia pogarsza QoL, ze względu na większe niedogodności i zmęczenie, związane z koniecznością częstych wizyt w klinice. Z drugiej strony, jeśli bardziej intensywny schemat może być podany w krótszym czasie, to w sumie może okazać się mniej obciążający [2].

Wymienione powyższej powody oceny QoL zostały podsumowane w Tabeli I.

Tab. I. Powody dla których ocena jakości życia jest ważna

-
- Dla różnych metod leczenia przeżycie może być podobne
 - Leczenie może wydłużyć przeżycie, ale może mieć poważne skutki uboczne
 - Leczenie może nie wpływać na przeżycie, ale może poprawić jakość życia
-

Jak mierzyć QoL?

Nie istnieje jedno uniwersalne narzędzie oceny QoL odpowiednie dla wszystkich badań [3]. W szczególności, Ringash & Beżak [4] uważają, że narzędzie powinno być dostosowane do umiejscowienia choroby, metody leczenia, harmonogramu oceny, warunków klinicznych, celu badania i pytań badawczych.

Nowotwór mózgu: przykład

W przypadku pierwotnego guza mózgu, w badaniach często stosowane są słabo sprawdzone narzędzia, takie jak **skala sprawności Karnowskiego**, która nie w pełni ocenia wpływ nowotworu na QoL [5]. Ostatnie próby poprawienia oceny QoL u pacjentów z guzem mózgu doprowadziły do rozwoju specyficznych narzędzi QoL, takich jak: *European Organization for Research and Treatment of Cancer's Quality of Life Questionnaire-Brain Cancer Module and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain* (Kwestionariusz Jakości Życia – Moduł dla Guza Mózgu oraz Funkcjonalna Ocena Leczenia Onkologicznego – Mózg, Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Nowotworów).

Profile zdrowia i wskaźniki użyteczności terapii

Kwestionariusze mogą być wypełniane przez pacjenta lub lekarza. Narzędzia, które wykrywają różne aspekty HRQoL, zawierają profile zdrowia i wskaźniki użyteczności metody leczenia [6]. Profile zdrowia są bardzo czułe i dobrze odzwierciedlają zmiany w czasie, ale nie są łatwo porównywalne pomiędzy badaniami. Z kolei wskaźniki

użyteczności terapii nie są tak wrażliwe na zmiany, ale ze względu na swoją numeryczną reprezentację są łatwo porównywalne pomiędzy badaniami.

Wybór narzędzia pomiaru

W dobie rosnącej liczby narzędzi do oceny QoL, badacz musi bardzo uważać, aby wybrać narzędzie sprawdzone i walidowane dla badań klinicznych. Jednocześnie musi to być narzędzie, które daje największe szanse wykrycia spodziewanej różnicy w badanej populacji.

Analiza longitudinalna QoL

Do metod analizy danych longitudinalnych QoL należą: **liniowe modele mieszane (włączając modele krzywych wzrostu), uogólnione modele liniowe, uogólniona estymacja równań oraz zintegrowane modelowanie jakości życia** [7].

Statystyka Q-TWiST

Względnie nową metodą oceny QoL, w okresie zmian stanu zdrowia, jest statystyka Q-TWiST – *Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity* (czas bez objawów choroby i toksyczności z poprawką na jakość), wprowadzona przez Glasziou, Simes & Gelber [8]. Metoda uwzględnia jednocześnie toksyczność i czas przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*) i bezobjawowego (DFS – *disease-free survival*), w celu oszacowania wpływu leczenia na życie pacjentów.

Metoda uzyskała pozytywną recenzję klinicystów jako intuicyjna i przydatna oraz została zastosowana w wielu dużych badaniach klinicznych [9-11].

Wartość Q-TWiST jest obliczana prospektywnie lub retrospektywnie dla dwóch lub więcej metod leczenia. Oblicza się czas przeżycia całkowitego i bezobjawowego oraz czas trwania różnych okresów stanu zdrowia: toksyczności (TOX), który może być podzielony na krótkotrwałą ostrą (TOX1) i późniejszą (TOX2) oraz okresu bez objawów choroby i skutków ubocznych (TWiST) i nawrotu (REL).

$$Q-TWiST = (u_{tox} \times TOX) + TWiST + (u_{rel} \times REL)$$

gdzie TOX, TWiST i REL oznaczają czas trwania odpowiednich stanów zdrowia, a u_{tox} i u_{rel} – współczynniki użyteczności wyrażające wartość danego stanu.

Q-TWiST dla danych retrospektywnych: metaanaliza

Metoda Q-TWiST może być zastosowana dla danych retrospektywnych, co pokazano w poprzedniej publikacji autora [12]. Pole pod krzywą (AUC) może być retrospektywnie wazone zgodnie ze współczynnikami QoL [9]. Wagi przypisane do danego stanu zdrowia odpowiadają ich względnej wartości w odniesieniu do QoL i dają możliwość zmian ich wartości w analizie czułości.

Badacz może następnie łączyć wyniki poszczególnych badań w ramach metaanalizy, wykorzystując model regresji dla wielu zmiennych, w którym łatwo można przeprowadzić pełną analizę czułości. W celu przeprowadzenia metaanalizy, jeżeli dostępne są wyniki analiz Q-TWiST dla każdego badania, nie jest konieczne posiadanie danych dla poszczególnego pacjenta [13].

Celem takiej metaanalizy jest dostarczenie argumentów do podejmowania decyzji klinicznych [9]. Murray i inni zbadali metodę Q-TWiST pod kątem jej zastosowania do analizy wyników kontrolowanych doświadczeń klinicznych i przystosowali ją do układów badań z wieloma ramionami leczenia [10].

Q-TWiST – przykład dla chemioterapii adiuwantowej

Poniższy przykład przedstawia zastosowanie Q-TWiST w przypadku chemioterapii adiuwantowej: epirubicyna i cyklofosfamid w dawkach zintensyfikowanych ze wspomagającym zastosowaniem filgrastimu i komórek krwiotwórczych (DI-EC), w porównaniu z chemioterapią zawierającą antracyklinę w dawce standardowej (SD-CT) [14].

Pacjenci otrzymujący DI-EC zgłaszali gorsze QoL podczas TOX, szczególnie podczas leczenia (3 miesiące, $p < 0,01$), ale dolegliwości szybciej ustępowały po zakończeniu chemioterapii niż u pacjentów otrzymujących SD-CT, co w sumie oznaczało mniejszy wysiłek związany z leczeniem ($p < 0,01$).

Średni Q-TWiST był 1,8 miesiąca dłuższy dla pacjentów otrzymujących DI-EC, 95%-CI: (-2,5; 6,1), co wynikało głównie z wyższej wartości użyteczności okresu TOX i REL. Pomimo większej początkowej toksyczności, czas przeżycia z poprawką na jakość był podobny lub dłuższy dla intensywnego leczenia, w porównaniu z leczeniem standardowym.

Parametryczna metodologia Cole'a dla Q-TWiST

Cole zaproponował parametryczną metodologię analizy przeżycia z poprawką na jakość (*QoL-adjusted*), z wykorzystaniem wielowymiarowych danych cenzurowanych [15]. Metoda Cole'a jest uogólnieniem nieparametrycznej metody Q-TWiST. Zdarzenia czasowe odpowiadają przejściom pomiędzy stanami zdrowia, które zmieniają QoL.

Każde przejście jest kontrolowane przez model konkurujących ryzyk, którymi są różne stany zdrowia. Całkowite przeżycie jest sumą czasów przeżytych w każdym ze stanów zdrowia. Zaproponowany model zawiera definicję funkcji jakości, która przypisuje „punktację” do przejść pomiędzy różnymi stanami zdrowia. Jest to ocena życia, łącząca aspekt ilościowy z jakościowym.

Najczęściej funkcja jakości nadaje niską wartość w przypadku krótkiego życia o złej jakości, a dużą w przypadku długiego życia o dobrej jakości. Wyniki są przydatne dla równoczesnej oceny różnych metod leczenia pod względem długości i jakości życia.

Zastosowanie metody Kaplan'a-Meier'a i modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a

Metoda Kaplan'a-Meier'a jest wykorzystana do oszacowania średniego czasu trwania każdego ze stanów zdrowia [15], co stanowi podstawę analizy przeżycia z poprawką na jakość. Krzywe przeżycia są modelowane przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Cox'a. Przeżycie z poprawką na jakość jest szacowane dla danego zbioru wartości parametrów. Metoda ta umożliwia profilowanie pacjentów. Otrzymane wyniki pozwalają badać wpływ czynników prognostycznych na korzyść leczenia pod kątem QoL.

Oczekiwany czas życia z poprawką na obniżone QoL

W celu oszacowania oczekiwanego czasu życia z uwzględnieniem jego jakości zaproponowano ogólny model polityki zdrowia, który jest obliczany przy użyciu standaryzowanego narzędzia zwanego QWB – *Quality of Well-being* (Skala dobrego samopoczucia) [16]. Model wyraża efekt leczenia w jednostkach znanych jako *Well-Year* (dobre-lata) lub *Quality Adjusted Life Year (QALY)* – lata życia z poprawką na jakość. Jednostki te łączą skutki uboczne i korzyści leczenia przez wyrażenie za pomocą jednej wartości: śmiertelność, zachorowalność i czas trwania każdego stanu zdrowia.

Estymacja przewidywanego przeżycia: modelowanie parametryczne

Przy użyciu modelowania parametrycznego została rozwinięta metoda estymacji przewidywanego przeżycia poza zakres obserwacji badania klinicznego [17]. Metoda polega na dopasowaniu odpowiedniego modelu parametrycznego do końcowej części krzywej przeżycia, a następnie zastosowanie go wraz z metodą estymacji Kaplan'a-Meier'a do stworzenia estymatora złożonej funkcji przeżycia. Estymator ten jest wyjątkowo przydatny, ze względu na to, że model parametryczny można znacznie łatwiej dopasować do końcowej części niż do całej krzywej przeżycia. Otrzymane oszacowanie przewidywanego przeżycia pozwala wyciągać wnioski dotyczące długoterminowych efektów terapii badanej w eksperymentach klinicznych.

W ten sposób krzywe przeżycia mogą być prognozowane w celu oszacowania odległego wpływu leczenia na przeżycie z poprawką na QoL. Jest to rozszerzenie narzędzia Q-TWiST, które ocenia leczenie pod względem zarówno długości, jak i jakości życia.

W standardowej analizie Q-TWiST, na podstawie danych z badania klinicznego, szacuje się średni czas trwania każdego stanu zdrowia różniącego się pod względem QoL. Stany zdrowia są ważone w odniesieniu do obserwowanego QoL i wyniki są łączone w celu oszacowania czasu przeżycia z poprawką na jakość. Jednakże takie szacowanie jest ograniczone do czasu obserwacji badania. Metoda ekstrapolacji pozwala rozszerzyć zakres oszacowania Q-TWiST.

Metoda ekstrapolacji Gompertz'a

Metoda ekstrapolacji Gompertz'a jest kolejną techniką oszacowania czasu przeżycia u chorych onkologicznych. Matematyczna podstawa metody Q-TWiST polega na estymacji pola pod krzywą przeżycia i podzielenia go na trzy części o różnym poziomie QoL (obecność toksyczności, obecność objawów choroby, brak toksyczności i objawów choroby).

Metoda Gompertz'a wykorzystuje metodę dopasowania krzywej przeżycia do jej ekstrapolacji do nieskończoności. W opublikowanym raporcie [18], pod nazwą „ekstrapolowana metoda Q-TWiST”, opisano połączone zastosowanie metody Q-TWiST i podejścia Gompertz'a, co pozwala na przeprowadzenie analizy koszt-żyteczność z obliczeniem kosztu uzyskania QALY.

Ocena ekonomiczna i polityka opieki zdrowotnej

O ile ocena ekonomiczna często zawiera QoL w ramach koncepcji QALY, to określenie użyteczności w tej koncepcji jest bardzo niepewne, a walidacja wątpliwa. Na poziomie decyzji dotyczących polityki zdrowia istnieją kontrowersje związane z odpowiedzią na pytanie, jak dużo społeczeństwo powinno płacić za nowe, kosztowne terapie i jakie granice postawić dla takich wydatków. Nadal potrzeba wiele pracy, aby poprawić porównywalność wyników HRQoL i wprowadzić je do decyzji klinicznych na poziomie poszczególnych pacjentów, lekarzy i decydentów polityki zdrowia.

Jakie są trudności w pomiarze i interpretacji QoL?

Co warto mierzyć?

Ludzie odpowiedzialni za tworzenie rekomendacji leczniczych – jak klinicyści dla pojedynczego pacjenta, czy decydenci polityki zdrowia dla grup pacjentów – muszą oceniać oczekiwane korzyści leczenia w kontekście jego skutków ubocznych, toksyczności, niedogodności i kosztu. To wymaga bardzo precyzyjnego rozumienia korzyści i ryzyka leczenia alternatywnego. Zazwyczaj entuzjazm klinicystów dla terapii spada stopniowo wraz z zapoznawaniem się z jej wynikami, wyrażonymi w kategoriach redukcji ryzyka względnego, bezwzględnego, czy liczby koniecznej do leczenia NNT (*number needed to treat*) = $1/\text{redukcja ryzyka bezwzględnego}$ [19].

W przypadku pojedynczego niezależnego pomiaru [20] dużą wagę przykładają się do rozróżnienia różnicy medycznie nieistotnej od małej, ale ważnej, określanej jako MID (*minimum important difference*) – minimalna istotna różnica. Jedną ze znanych definicji mówi, że MID to: „najmniejsza różnica, którą pacjent postrzega jako korzyść i którą zaleciłby wprowadzić do protokołu leczenia, w przypadku braku dokuczliwych skutków ubocznych i nadmiernego kosztu” [21].

Badania oceniające kliniczną istotność zmian w skali HRQoL sugerują, że klinicznie znaczące są zmiany od

5% do 10%, inne, że w chorobach przewlekłych zmiana na poziomie połowy odchylenia standardowego jest rozsądną granicą dla zmian HRQoL [22]. Podobnie, jedna z wytycznych z piśmiennictwa na temat użyteczności stanu zdrowia wskazuje na różnicę 5%-10% w ryzyku standardowym jako klinicznie istotną. Dla Q-TWiST, jako klinicznie istotną różnicę w przeżyciu całkowitym (OS), autorzy zalecają 10% w przypadku badania klinicznego i 15% poza badaniem. Przy planowaniu rozmiaru próby i mocy testów, jeśli dysponujemy małą ilością danych na temat konkretnego leczenia lub choroby, jako klinicznie istotną różnicę powinno się przyjąć wartość powyżej 5%, ale nie większą niż 10%.

Najprostsze wydaje się przyjęcie następującego założenia: jeśli średnia różnica pomiędzy badanym leczeniem a kontrolą jest mniejsza niż MID, to efekt jest nieistotny, a jeśli większa niż MID, to efekt jest znaczący. Jednak takie założenie ignoruje rozkład wyników. Dla przykładu założymy, że MID jest równe 0,5. Wtedy średnia różnica równa 0,25 (nieistotna przy takim podejściu) może być uzyskana, jeśli 25% pacjentów odniesie korzyść o wartości 1,0, a 75% nie odniesie żadnej korzyści, co oznacza 25% bezwzględną skuteczność i NNT 4 [23].

Problem staje się bardziej złożony, jeśli weźmiemy pod uwagę, że pacjenci mogą przywiązywać różną wagę do poszczególnych korzyści. Co więcej, ci sami pacjenci mogą przywiązywać różną wagę do tych samych korzyści w różnym czasie, w zależności od swoich uwarunkowań.

Problem z brakami danych

Brak danych spowodowany opuszczeniem informacji przez pacjenta może utrudniać interpretację wyników, ponieważ pacjent, który opuszcza dane, częściej ma gorszy wynik i gorsze QoL. Metody estymacji zmian w czasie powinny być uważnie wybierane w celu uniknięcia obciążenia wyników. Jest to szczególnie ważne w przypadku estymacji zmian w grupach bardzo różniących się liczbą tego typu braków danych [24]. Jedną z metod zakłada losowe braki danych (MAR – *missing at random*) i włącza do analizy wszystkie dostępne obserwacje – wyniki są uzyskiwane przy zastosowaniu standardowej procedury dla danych wprowadzanych wielokrotnie [25, 26].

Inna metoda zakłada, że braki danych nie są losowe (MNAR – *missing not at random*), ale zależą od dodatkowych informacji, takich jak czas do progresji choroby czy zgonu. Spadek QoL zależy od długości przeżycia (ściśle od logarytmu naturalnego przeżycia) [27]. Dlatego czytając artykuł trzeba zwracać uwagę na informacje dotyczące metod analitycznych zastosowanych do rozwiązania problemu braków danych. Takie informacje nie mogą być pominięte.

Prawa autorskie

Prawa autorskie do pewnych narzędzi QoL utrudniają analizę i interpretację danych. Koszt uzyskania pozwolenia do ich użycia może stanowić problem. Na szczęście narzędzie Q-TWiST nie ma takich ograniczeń.

Kiedy można zastosować Q-TWiST?

Poniżej przedstawiono przykłady zastosowania Q-TWiST do oceny leczenia adiuwantowego (na przykładzie czerniaka skóry, raka odbytu i raka piersi), porównania różnych terapii (na przykładzie raka prostaty i raka piersi) i do oceny kosztów (na przykładzie raka okrężnicy i raka piersi, włączając chemioterapię wysokimi dawkami).

Ocena leczenia adiuwantowego przy użyciu Q-TWiST

Leczenie adiuwantowe było szeroko badane dla każdego nowotworu. Jednakże, w przypadku znacznej toksyczności leczenia, może powstać pytanie, czy korzyści leczenia usprawiedliwiają wysoki koszt QoL.

Czerniak skóry

Cole opublikował artykuł dotyczący zastosowania koncepcji Q-TWiST w procesie podejmowania indywidualnej decyzji odnośnie zastosowania leczenia adiuwantowego u pacjentów po resekcji czerniaka skóry z wysokim ryzykiem nawrotu [13]. Grupa leczona interferonem (IFN) alfa 2b miała dłuższy całkowity czas przeżycia z poprawką na QoL niż grupa leczona standardowo, niezależnie od oceny względnej TOX i REL. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$) dla pacjentów, którzy przypisywali wysoką wartość TOX i niską REL.

Odwrotnie, zysk z poprawką na jakość był statystycznie nieistotny dla pacjentów, którzy TOX i REL przypisywali podobną wartość. Analiza stratyfikowana ze względu na zaawansowanie wykazała, że największą korzyść z leczenia adiuwantowego INF alfa 2b odniesiono w przypadku pozytywnych węzłów. Dla pacjentów chorych na czerniaka optymalne leczenie zależy od zaawansowania nowotworu i preferencji poszczególnego pacjenta, dotyczących toksyczności i nawrotu choroby.

Rak odbytu

Kolejny przykład to badanie kliniczne prowadzone przez North Cancer Treatment Group, w którym 204 źle rokujących pacjentów z rakiem odbytu zakwalifikowano losowo do samodzielnej pooperacyjnej radioterapii lub pooperacyjnej radioterapii z chemioterapią opartą na fluoracylu [28]. W analizie Q-TWiST wzięto pod uwagę brak objawów choroby oraz brak wczesnych i późnych skutków ubocznych leczenia.

Leczenie skojarzone zmniejszyło ryzyko nawrotu o 34% (95%-przedział ufności [CI] = (12%, 50%); $p = 0,0016$) i zmniejszyło odsetek zgonów o 29% {95% CI = (7%, 45%); $p = 0,025$ } w porównaniu z samym napromienianiem. Pięć lat po randomizacji analiza Q-TWiST wykazała, niezależnie od czasu trwania wczesnych i późnych skutków ubocznych, że leczenie skojarzone przynosi większy zysk dla szerokiego zakresu preferencji pacjentów dotyczących toksyczności leczenia i objawów choroby.

Zatem, zastosowanie chemioterapii skojarzonej z napromienianiem jako leczenia adiuwantowego do chirurgii u pacjentów z resekcyjnym źle rokującym rakiem odbytu jest uzasadnione, ponieważ wydłużenie czasu do nawrotu i czasu przeżycia więcej niż równoważy czas trwania wczesnych i późnych toksyczności leczenia.

Rak piersi

Metanalizie poddano chemioterapię adiuwantową w raku piersi u kobiet przed menopauzą z zajętymi węzłami chłonnościami [29]. W ciągu sześciu lat obserwacji korzyści płynące z wydłużenia czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez nawrotu choroby równoważyły ostre toksyczne skutki uboczne. Działo się tak nawet w skrajnym przypadku, w którym dla całego 6-miesięcznego okresu leczenia – w którym pacjenci mogli otrzymać jako chemioterapię adiuwantową CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluoracyl) – przypisano wartość zero. W ciągu 10-letniej obserwacji pacjenci zyskali średnio 1,5 roku przeżycia bez nawrotu, prawie jeden rok przeżycia całkowitego i jeden rok przeżycia wolnego od objawów choroby i toksyczności.

Jednakże, czasami leczenie adiuwantowe nie jest tak opłacalne. Ilustrują to wyniki metaanalizy przeżycia z poprawką na jakość, opartej na danych zebranych od 3920 kobiet chorych na raka piersi w wieku 50 lat lub starszych, z zajętymi węzłami, leczonych w ramach dziewięciu randomizowanych eksperymentów klinicznych, porównujących chemioterapię + tamoksyfen *versus* sam tamoksyfen. Te dziewięć badań włączono do ogólnosiwiatowego przeglądu przeprowadzonego przez EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*).

Do porównania terapii zastosowano metodę Q-TWiST, z uwzględnieniem różnic w QoL, związanych z toksycznością leczenia i objawami nawrotu choroby [30]. W ciągu siedmiu lat obserwacji niewielkie wydłużenie czasu przeżycia bez nawrotu (RFS – *relapse-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS – *overall survival*), w grupie pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię z tamoksyfenem zaledwie równoważyło koszt ostrych skutków ubocznych.

Pacjenci leczeni chemicznie zyskali średnio 5,4 miesiąca RFS i 2 miesiące OS (w obu przypadkach różnice nieistotne statystycznie), ale, aby to osiągnąć, musieli otrzymywać toksyczne leczenie przez czas od dwóch do 24 miesięcy. Dla żadnej wartości preferencji, przypisanych do okresu leczenia i okresu po nawrocie choroby, wartość Q-TWiST nie była statystycznie istotnie większa dla chemioterapii połączonej z tamoksyfenem niż dla samego tamoksyfenu. W celu zwiększenia korzyści takiej kombinacji leczenia potrzeba dalszych badań nad lepszym doborem dawkowania, różnych programów chemioterapii i tamoksyfenu oraz odpowiednią selekcją chorych i cech nowotworu.

Zastosowanie Q-TWiST do porównania różnych metod leczenia

Rak prostaty

Korzystając z kwestionariusza zdrowia, porównano następujące metody leczenia raka prostaty: samodzielnej teleradioterapię, teleradioterapię z brachyterapią, samodzielną brachyterapię i radykalną prostatektomię [31-33].

Funkcje moczowe były lepsze w grupie leczonej brachyterapią niż w grupie po prostatektomii, co było związane z problemem nietrzymania moczu. Pacjenci po brachyterapii mieli większe objawy podrażnieniowe układu moczowego i gorsze funkcje jelitowe niż zdrowa grupa kontrolna. Funkcje seksualne były gorsze w obu grupach po brachyterapii i po prostatektomii niż w grupie kontrolnej. Stan pacjenta opisany takimi parametrami jak: funkcje fizyczne, ból fizyczny, funkcje moczowe, inne problemy i indeks objawów Amerykańskiego Towarzystwa Urologicznego, poprawiał się w miarę upływu czasu po brachyterapii.

Pacjenci, którzy przeszli brachyterapię po teleradioterapii, ogólnie mieli gorsze zarówno QoL, jak HRQoL niż pacjenci nieleczeni teleradioterapią. Po średnio 7,5 miesiącach po leczeniu pacjenci zarówno po samodzielnej brachyterapii, jak i w połączeniu z teleradioterapią mieli HRQoL porównywalne z grupą kontrolną, chociaż nadal zgłaszali problemy moczowe, jelitowe i seksualne. Problemy te zmniejszały się w ciągu pierwszego roku po napromienianiu [33].

Rak piersi

Ostatnie badania pokazały, że w przypadku kobiet z HER+, wcześniej leczonych z powodu przerzutów raka piersi, dodanie lapatinibu (Tykerb/Tyvert) do kapecytabiny (Xeloda) odsuwa progresję choroby skuteczniej niż sama kapecytabina [34].

Pole pod krzywą przeżycia zostało podzielone na stany zdrowia: toksyczność (TOX), czas bez progresji choroby i toksyczności (TWiST) oraz czas od nawrotu do zgonu lub końca obserwacji (REL).

Uzyskano średni czas każdego ze stanów, ważony ze względu na użyteczność i porównano Q-TWiST pomiędzy grupami różniącymi się wagami użyteczności. Wartość wagi 0,5 dla obu stanów TOX i REL – licząc dwa dni TOX lub REL jako jeden dzień Twist – dawała w rezultacie 7 tygodni różnicy w przeżyciu z poprawką na jakość – na korzyść leczenia skojarzonego ($p=0,0013$).

Różnica Q-TWiST była klinicznie i statystycznie istotna dla wszystkich możliwych wartości wag użyteczności. Wyniki okazały się niezmiennie w analizie czułości. Kombinacja leczenia lapatinibem z kapecytabiną dała dłuższe przeżycie z poprawką na jakość niż sama kapecytabina w przypadku pacjentów z przerzutami raka piersi, opornymi na trastuzumab.

Badania trzeciej fazy kobiet po menopauzie, chorych na zaawansowanego raka piersi, wykazały dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby dla pacjentek przy-

mujących letrozol *versus* tamoksyfen [35]. Średnia wartość TWiST wyniosła 11,5 miesiąca dla letrozolu *versus* 8,5 miesiąca dla tamoksyfenu ($p<0,001$). Dłuższy czas do progresji choroby w przypadku letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem został uzyskany bez zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych, w wyniku czego, w przypadku letrozolu uzyskano również dłuższy czas przeżycia z poprawką na jakość.

Zastosowanie Q-TWiST do oceny kosztów

Rak okrężnicy

Koncepcja QoL prowadzi do oceny kosztów różnych terapii ponoszonych przez społeczeństwo. Taka estymacja kosztów i zysków została przeprowadzona przez National Cancer Institute (Narodowy Instytut Onkologiczny) dla kombinacji levamisol i fluorouracyl, jako leczenia adiuwantowego u pacjentów w III stopniu raka okrężnicy [36]. Obliczony dla typowego pacjenta koszt-skutek takiego leczenia jest bardzo korzystny i wynosi 2094 USD na rok za jedno uratowane życie.

W przypadku gorzej rokujących pacjentów, obliczony koszt-efekt wynosi poniżej 5000 USD, co nadal stanowi korzystną wartość. W tym przypadku poprawa QoL miała nieistotny wpływ na wynik koszt-efekt. Dla szerokiego zakresu założonych, sensownych parametrów klinicznych, leczenie adiuwantowe w III stopniu raka okrężnicy okazało się bardzo efektywne [36].

Rak piersi

Następnym przykładem jest tamoksyfen preferowany w leczeniu adiuwantowym u kobiet chorych na raka piersi po menopauzie. Pacjentki chore na raka piersi z zajętejmi węzłami i pozytywnym receptorem estrogenowym mogą odnieść dużą korzyść z adiuwantowego leczenia tamoksyfenem. Dane z modelu analizy decyzji wskazują, że stosunek koszt-użyteczność monoterapii tamoksyfenem wynosi 6000 USD na dodatkowy QALY (rok życia z poprawką na jakość) po kursie dolara z 1989 r., co wynosiło 5-6 razy mniej niż akceptowany próg kosztów na tego typu leczenie w USA [37]. Z drugiej strony adiuwantowa chemioterapia skojarzona z tamoksyfenem ma odpowiedni, rosnący koszt-efekt na poziomie 58000 USD, w porównaniu z kosztem leczenia kobiet chorych na raka piersi po menopauzie bez zastosowania terapii adiuwantowej.

Chemioterapia wysokimi dawkami

W ostatnich latach chemioterapia wysokimi dawkami (HDC – *high-dose chemotherapy*) jest stosowana w wielu rodzajach nowotworów. Wartość Q-TWiST dla HDC, dla różnych współczynników wagowych była badana w grupie 314 pacjentów wysokiego ryzyka, chorych na raka piersi [38]. Stwierdzono istotną korzyść dla niskiego ($<0,38$) współczynnika wagowego, związanego z okresem po nawrocie. Dla wysokich wartości współczynnika ($>0,78$) nie stwierdzono istotnej korzyści z HDC. Dla wartości

pośrednich wynik zależał od współczynnika wagowego związanego z okresem toksyczności. Wzrastający **koszt na QALY** wahał się od 12691 EURO do 26439 EURO, w zależności od współczynników wagowych dla okresu toksyczności i nawrotu.

Selekcja pacjentów

RTOG 90-03: nowotwory głowy i szyi

Grupa badawcza: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) przeprowadziła badanie randomizowane III fazy (90-03), porównujące różne sposoby frakcjonowania radioterapii: hiperfrakcjonowanie (HFX) z frakcjonowaniem standardowym (SFX), w przypadku miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi [39].

W celu uzyskania wartości użyteczności przeprowadzono analizę progową, która wykazała, że pacjenci woleliby HFX od SFX, gdyby HFX było obciążone mniejszym ryzykiem uszkodzeń oraz gdyby użyteczność związana z toksycznością i nawrotem wynosiła odpowiednio $\geq 0,57$ i $\leq 0,72$. Pacjenci z takimi parametrami, napromieniani HFX, mieli statystycznie istotnie dłuższy czas przeżycia z poprawką na jakość, w porównaniu z pacjentami napromienianymi standardowo.

Jak pokazano wyżej, analiza Q-TWiST może pomóc zidentyfikować pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z bardziej agresywnego leczenia. Niniejszy artykuł jest szczególnie adresowany do czytelnika, który chce dowiedzieć się więcej na temat metody Q-TWiST.

Kiedy pojawia się różnica opinii pomiędzy wyborem pacjenta i lekarza – przykład raka piersi

Czas trwania leczenia cytostatycznego w przypadku rozlanego raka piersi jest nadal przedmiotem dyskusji. Ewentualny zysk w okresie remisji musi być skonfrontowany ze skutkami ubocznymi leczenia. Grupa badawcza raka piersi (Breast Cancer Group) Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Nowotworów (EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer) przeprowadziła randomizowane badanie kliniczne z udziałem 204 pacjentów z rozlanym rakiem piersi, w stanie stabilnym po indukcyjnej chemioterapii CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl). Porównywano zakończenie leczenia z jego kontynuacją [40]. Badano czas przeżycia bez progresji choroby i przeżycia całkowitego.

Aby uzyskać lepszą ocenę ciężaru skutków ubocznych leczenia, przeprowadzono analizę Q-TWiST. Dodatkowo pytano o preferencje leczenia. Kontynuacja leczenia statystycznie istotnie wydłużała czas do niepowodzenia leczenia (TTF – *time to failure*): 5,2 *versus* 3,5 miesiąca ($p=0,011$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym: 14,0 *versus* 14,4 miesięcy ($p=0,77$). W przypadku zakończenia leczenia, średni czas przeżycia z poprawką na jakość był równy 8,4 miesięcy

i 7,9 miesięcy w przypadku kontynuacji CMF (95% przedział ufności dla różnicy: 0,5 (0; 7,5) miesiąca). Połowa onkologów była za kontynuacją leczenia dla odsunięcia o trzy miesiące czasu do progresji, jednak badanie to nie wykazało różnicy. W oparciu o te dane, przerwanie leczenia po zakończeniu chemioterapii (CMF), jeśli taka jest wola pacjenta, jest uzasadnione.

Jakie są potencjalne ograniczenia Q-TWiST?

Wymaga inteligentnej współpracy pacjentów

Informacja o toksyczności powinna być zapisywana w dziennikach wypełnianych przez pacjenta, tak, aby można było określić aktualny czas trwania każdego zdarzenia niepożądanego [41].

Sytuacje, w których Q-TWiST może nie być zastosowany zbyt dobrze

Dla pacjentów, którzy **nigdy nie uzyskali całkowitej remisji**, czas trwania okresu po nawrocie (REL) powinien być traktowany jako równy zero.

- Jednym ze sposobów analizy długości i jakości życia jest połączenie tych dwóch aspektów w jednym parametrze, takim jak QALY. W przypadku danych cenzurowanych, estymacja QALY stwarza pewne trudności. Podejście Q-TWiST polega na zdefiniowaniu serii okresów zdrowia i przeprowadzeniu „pofragmentowanej” analizy przeżycia, w celu obliczenia średniego czasu przeżycia w każdym ze stanów. Następnie każdemu stanowi nadaje się odpowiednią wagę do jego QoL, w celu obliczenia QALY. Jednakże, taki model stanów zdrowia jest nieprzydatny, jeśli **przejścia pomiędzy stanami zdrowia są niejasne** lub jeśli te przejścia nie odzwierciedlają dokładnie zmian QoL.
- **Skala użyteczności może zmieniać się w czasie** w ramach jednego stanu zdrowia.

Wnioski

Metoda Q-TWiST została szczegółowo opisana i czytelnik znajdzie jej zastosowanie w rozmaitych sytuacjach klinicznych. Jest również względnie łatwa w użyciu, a jej zastosowanie prowadzi do wielu użytecznych wniosków dotyczących pomiarów QoL i wyboru terapii. Szczegółowo przedyskutowano ograniczenia metody, których czytelnik powinien być świadomy w czasie prowadzenia badań naukowych.

Patricia Tai, MD
Clinical Professor
University of Saskatchewan
Department of Radiation Oncology
Allan Blair Cancer Center
4101 Dewdney Avenue
Regina SK S4T 7T1
Canada

Piśmiennictwo

1. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ i wsp. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung trial. *N Engl J Med* 1990; 323: 940-45.
2. Fairclough DL, Fetting JH, Cella D i wsp. Quality of life and quality adjusted survival for breast cancer patients receiving adjuvant therapy. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Qual Life Res* 1999; 8: 723-31.
3. Weymuller EA, Yuch B, Deleyiannis WB i wsp. Quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 329-36.
4. Ringash J, Bezjak A. A structured review of quality of life instruments for head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001; 23: 201-13.
5. Gilbert M, Armstrong T, Meyers C. Issues in assessing and interpreting quality of life in patients with malignant glioma. *Semin Oncol* 2000; 27(3 Suppl 6): 20-6.
6. Rusthoven JJ. Are quality of life, patient preferences, and costs realistic outcomes for clinical trials? *Support Care Cancer* 1997; 5: 112-7.
7. Cole BF, Gelber RD, Gelber S i wsp. A quality-adjusted survival (Q-TWiST) model for evaluating treatments for advanced stage cancer. *J Biopharm Stat* 2004; 14: 111-24.
8. Glasziou P, Simes RJ, Gelber RD. Quality adjusted survival analysis. *Stat Med* 1990; 9: 1259-76.
9. Mounier N, Haioun C, Cole BF i wsp. Quality of life-adjusted survival analysis of high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation versus sequential chemotherapy for patients with aggressive lymphoma in first complete remission. Groupe d'Etude les Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2000; 95: 3687-92.
10. Murray S, Cole B. Variance and sample size calculations in quality-of-life-adjusted survival analysis (Q-TWiST). *Biometrics* 2000; 56: 173-82.
11. Parsons SK, Gelber S, Cole BF i wsp. Quality-adjusted survival after treatment for acute myeloid leukemia in childhood: A Q-TWiST analysis of the Pediatric Oncology Group Study 8821. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2144-52.
12. Tai THP, Yu E, Dickoff P i wsp. Prophylactic cranial irradiation (PCI) revisited: cost-effectiveness and quality-of-life in small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2002; 52: 68-74.
13. Cole BF, Gelber RD, Kirkwood JM i wsp. Quality-of-life-adjusted survival analysis of interferon alfa-2b adjuvant treatment of high-risk resected cutaneous melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2666-73.
14. Bernhard J, Zahrieh D, Zhang JJ i wsp. Quality of life and quality-adjusted survival (Q-TWiST) in patients receiving dose-intensive or standard dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 98: 25-33.
15. Cole BF, Gelber RD, Goldhirsch A. Cox regression models for quality adjusted survival analysis. *Stat Med* 1993; 12: 975-87.
16. Kaplan RM. Quality of life assessment for cost/utility studies in cancer. *Cancer Treat Rev* 1993; 19 Suppl A: 85-96.
17. Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF. Parametric extrapolation of survival estimates with applications to quality of life evaluation of treatments. International Breast Cancer Study Group. *Control Clin Trials* 1993; 914: 485-99.
18. Trippoli S, Becagli P, Messori A. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil for node-positive breast cancer: a lifetime cost-utility analysis based on a modified Q-TWiST method. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 281-2.
19. Naylor DC, Chen E, Strauss B. Measured enthusiasm: does the method of reporting trial results alter perceptions of therapeutic effectiveness? *Ann Intern Med* 1992; 117: 916-21.
20. Testa MA. Interpretation of quality-of-life outcomes: issues that affect magnitude and meaning. *Med Care* 2000; 38: 116-74.
21. Mossey JM, Shapiro E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health* 1982; 72: 800-8.
22. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL i wsp. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res* 2006; 15: 411-23.
23. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW i wsp. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clinic Proc* 2002; 77: 371-83.
24. Cella D, Eton DT, Fairclough DL. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Lung (FACTL) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 285-95.
25. SAS Institute. SAS technical report P-229. SAS/STAT software: changes and enhancements, release 6.07. Cary, NC: SAS Institute Inc., 1992.
26. Little RJ, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. New York: Wiley, 1987.
27. Schluchter MD. Methods for the analysis of informatively censored longitudinal data. *Stat Med* 1992; 11: 1861-70.
28. Gelber RD, Goldhirsch A, Cole BF i wsp. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of adjuvant radiation therapy and chemotherapy for resectable rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1039-45.
29. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A i wsp. Adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer: A meta-analysis using quality-adjusted survival. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 114-21.
30. Gelber RD, Cole BF, Goldhirsch A i wsp. Adjuvant chemotherapy plus tamoxifen compared with tamoxifen alone for postmenopausal breast cancer: meta-analysis of quality-adjusted survival. *Lancet* 1996; 347: 1066-71.
31. Robinson JW, Moritz S, Fung TS. Erectile function of men following brachytherapy compared with other treatments for localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48S: 156-57.
32. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP i wsp. A prospective quality of life study in men with clinically localized adenocarcinoma of the prostate treated with interstitial brachytherapy, external beam radiation or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48S: 157.
33. Brandeis JM, Litwin MS, Burnison CM i wsp. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 851-57.
34. Sherrill B, Amonkar MM, Stein S i wsp. Q-TWiST analysis of lapatinib combined with capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 711-5.
35. Irish W, Sherrill B, Cole B i wsp. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1458-62.
36. Brown ML, Nayfield SG, Shibley LM. Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics returns to research and cost-effectiveness of treatment. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 424-30.
37. Bryson HM, Plosker GL. Tamoxifen: a review of pharmacoeconomic and quality-of-life considerations for its use as adjuvant therapy in women with breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 40-66.
38. Marino P, Roché H, Moatti JP i wsp. High-dose chemotherapy for patients with high-risk breast cancer: a clinical and economic assessment using a quality-adjusted survival analysis. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 117-24.
39. Kanski AA, Winter K, Cole BF i wsp. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2009; 31: 207-12.
40. Nooij MA, de Haes JC, Beex LV i wsp. Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. clinical outcomes and oncologists' preferences. *Eur J Cancer* 2003; 39: 614-21.
41. Zee B, Cole B, Li T i wsp. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of interferon maintenance in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2834-39.

Otrzymano: 13 kwietnia 2009 r.
Przyjęto do druku: 30 maja 2009 r.