

Artykuł redakcyjny

Generalizacja wyników badań klinicznych

Krzysztof Bujko¹, Marek P. Nowacki¹, Wojciech Michalski²

W pracy przedstawiono i omówiono zalecenia, które powinny być przestrzegane, aby mogła zostać oceniona wartość zewnętrzna badania, czyli możliwość generalizacji wyników doświadczenia w odniesieniu do innych chorych. Do głównych zaleceń należy zaliczyć: a) podanie liczby chorych spełniających kryteria włączenia do badania, jednakże leczonych poza doświadczeniem, wraz z podaniem przyczyn takiej decyzji; b) porównanie charakterystyki chorych, którzy przystąpili do badania, z charakterystyką chorych spełniających kryteria włączenia, ale leczonych poza doświadczeniem; c) o ile tylko to możliwe, porównanie wyników leczenia chorych, którzy przystąpili do badania, z wynikami leczenia chorych spełniających kryteria włączenia, ale leczonych poza doświadczeniem; d) przystąpienie do badania powinno być proponowane wszystkim chorym, którzy spełnili kryteria włączenia; e) dane o chorych, spełniających kryteria włączenia, ale leczonych poza badaniem, powinny być zbierane równie starannie, jak o chorych biorących udział w badaniu; f) podanie danych o źródłowej populacji, z której chorzy byli kierowani oraz o zasadach, na jakich się to odbywało; g) przedyskutowanie w publikacji problemu generalizacji wyników badania.

Generalizability of results of clinical trials

The paper presents and discusses the guidelines, which allow to assess the external validity of a trial (generalizability of results). The main guidelines are as follows: (i) all eligible but not enrolled patients should be listed; the reasons should be stated; (ii) the characteristic of patients on trial should be compared with the characteristics of eligible, but not enrolled patients; (iii) the results of treatment of patients on trial should be compared with the results of treatment of eligible, but not enrolled patients; (iv) participation in trials should be offered to all patients, who fulfil the criteria of eligibility; (v) data about patients who are eligible, but treated outside the trial, should be as complete, as those on trial; (vi) referral patterns and information on the source population, from which the patients were selected, should be reported (vii) generalizability of results should be discussed in publication.

Słowa kluczowe: kliniczne badania randomizowane, generalizacja wyników

Key words: clinical randomized trials, generalizability of results

Wstęp

W roku 1999 zaplanowaliśmy i rozpoczęliśmy wielośrodkowe badanie z doбором losowym chorych. W trakcie przygotowań staraliśmy się uwzględnić wszystkie wymagania, które powinno spełniać badanie randomizowane [1]. Sądzimy, że wśród tych wymagań, zagadnienia związane z generalizacją wyników badania są mało znane, często nie doceniane i w związku z tym rzadko przestrzegane [2]. Skłoniło to nas do przedstawienia tych zagadnień czytelnikom *Nowotworów*. Główne wymagania, związane z ge-

neralizacją wyników, zostały omówione w tekście, inne zostały zebrane w Tabeli I.

Badanie, którego wniosków nie można generalizować jest bezużyteczne dla celów klinicznych.

Informacje zawarte w publikacji, prezentującej wyniki badania klinicznego, powinny odpowiedzieć na pytanie – w jakim stopniu wnioski z tego doświadczenia odnoszą się do populacji generalnej (Ryc. 1)? Innymi słowy, czy wyniki badania można generalizować? jaka jest wartość zewnętrzna badania (*external validity*)? W tym miejscu należy sobie odpowiedzieć na pytanie: czy grupa badanych chorych była reprezentatywna? Jeżeli wnioski z doświadczenia klinicznego nie mogą być przeniesione (generalizowane) na innych chorych, to wówczas, takie doświadczenie jest bezużyteczne dla celów klinicznych [3].

¹ Klinika Nowotworów Jelita Grubego,

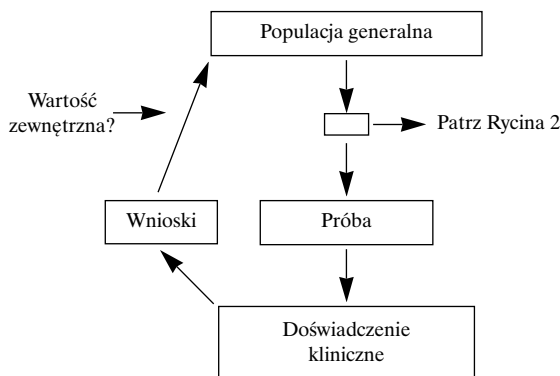
² Pracownia Biostatystyki

Centrum Onkologii–Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Praca finansowana z funduszy projektu K.B.N. 4P05CO3917

Tab. I. Inne, niż omówione w tekście, zalecenia, które powinny być spełnione, aby można ocenić wartość zewnętrzną badania

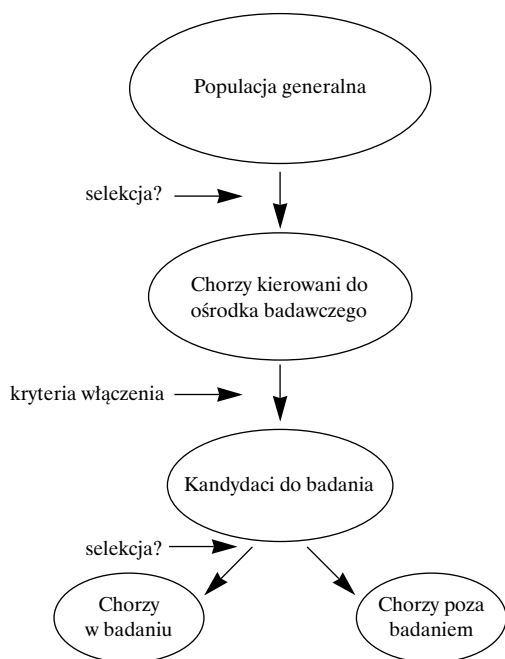
1. W publikacji powinny być podane dane o wieku chorych, płci, stanie sprawności, stopniu zaawansowania, typie histologicznym i badaniach wykonanych w celu ustalenia rozpoznania [2].
2. W publikacji powinna być podana informacja o obszarze geograficznym, z którego kierowani są chorzy oraz jak liczebna populacja ten obszar zamieszkuje.
3. W retrospektywnym opracowaniu wyników leczenia, powinna być podana liczba chorych skierowanych z danym rozpoznaniem, ale leczonych inną metodą niż badana; powinny być także podane przyczyny takiego postępowania.



Ryc. 1. Schemat badania klinicznego

Stwierdzenie to ma kluczowe znaczenie i wskazuje, jak dużą wagę powinno się przywiązywać do tego zagadnienia.

Wartość zewnętrzną badania można ocenić, kiedy opis materiału klinicznego opublikowanej pracy wyczerpująco scharakteryzuje zasady naboru chorych do badania. Podstawowe informacje zawierają kryteria włączenia i wyłączenia. Często, nie są to jednak jedyne warunki, według których następuje nabór chorych do doświadczenia (Ryc. 2).



Ryc. 2. Selekcja chorych do badania klinicznego

Tak więc, konieczne jest podanie w publikacji liczby chorych spełniających kryteria włączenia do badania, ale leczonych poza doświadczeniem, wraz z podaniem przyczyn takiej decyzji.

Dane z dwóch dużych badań randomizowanych, z których każde obejmowało ponad 1000 przypadków oraz dane z ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Investigators), jednej z największych grup badawczych USA, wskazują, że około 50% chorych, którzy spełnili kryteria włączenia, było leczonych poza doświadczeniem [4-6]. Wynika to albo z nie uzyskania zgody chorych na udział w badaniu, albo z proponowania udziału w doświadczeniu tylko niektórym spośród chorych, spełniającym warunki włączenia [4, 6-10].

Międzynarodowy zespół badaczy w ekspertyzie CONSORT (Consolidation of Standards for Reporting Trials) w 1996 roku opublikował wytyczne dotyczące zasad planowania i publikacji badań klinicznych [1]. Zostały one zaakceptowane przez wiele czasopism medycznych. Między innymi, zawierają one zalecenie podania informacji o liczbie chorych spełniających kryteria włączenia do badania, ale leczonych poza nim, wraz z podaniem przyczyn. Informacje te służą do oszacowania wartości zewnętrznej badania; gdy odsetek chorych nie zakwalifikowanych do badania jest niski, a powody dyskwalifikacji mają charakter przypadkowy, to wówczas wartość ta jest wysoka. Niestety, informacje te często nie są publikowane. Dokonano przeglądu wszystkich 16 prac opublikowanych w latach 1990-99 w czasopismach indeksowanych i przedstawiających wyniki badań randomizowanych nad skutecznością uzupełniającej zabieg operacyjny radio- lub radiochemioterapii u chorych na raka odbytnicy. Wynik był zaskakujący – w żadnej z tych prac nie zamieszczono informacji o chorych spełniających kryteria włączenia, ale leczonych poza badaniem. Podobnie, spośród 150 publikacji, przedstawiających wyniki randomizowanych badań u chorych na raka płuca i wydrukowanych w latach 1970-87, tylko w 9% prac podano liczbę chorych leczonych poza badaniem oraz powody wykluczenia z doświadczenia [2].

Należy porównać charakterystykę chorych, którzy przystąpili do badania, z charakterystyką chorych, którzy spełnili kryteria włączenia, ale byli leczeni poza doświadczeniem.

Wykazano, że chorzy, którzy odmówili udziału w doświadczeniu, mogą różnić się od tych, którzy wyrazili zgodę;

np. chorzy w młodszym wieku lub z wyższym wykształceniem częściej akceptują leczenie w ramach badania [7]. Częściej zgadzają się na udział w badaniu chorzy z bardziej zaawansowanym stadium choroby [10].

Także chorzy, którym zaproponowano uczestnictwo w badaniu, mogą różnić się od tych, którym nie złożono tej propozycji [9, 10]. Najczęstszą przyczyną jest osobista, a więc subiektywna, preferencja lekarzy do jednej z metod leczenia [6, 10]. Do innych przyczyn należy zaliczyć wyłączenia wynikające z towarzyszących innych poważnych schorzeń, przewidywanego małego prawdopodobieństwa zgłaszania się na badania kontrolne [6], czy też prośby lekarza kierującego o leczenie poza badaniem [9]. Udział w badaniu jest rzadziej proponowany chorym, o których wiadomo z dużym prawdopodobieństwem, że nie wyrażą zgody – na przykład z powodu niskiego poziomu wykształcenia, braku wiary w medycynę akademicką, czy też niestabilności emocjonalnej [10]. Ponadto, propozycji udziału w badaniu mogą nie otrzymać osoby starsze lub z chorobami towarzyszącymi, gdyż w ich przypadku, można się spodziewać odstępstw od protokołu np. na skutek konieczności obniżenia dawek chemioterapii i/lub napromieniania. A zatem, mogą to być chorzy bardziej podatni na toksyczne skutki agresywniejszej metody leczenia [8].

Z powyższych rozważań wynika, że lekarze selekcionują chorych do badań klinicznych, stosując swoje własne, dodatkowe kryteria włączenia i wyłączenia [10]. Tak więc, nie można wykluczyć, że cechy kliniczne, a zatem reakcja na leczenie, chorych uczestniczących w badaniu, może być inna, niż chorych, którzy spełnili kryteria włączenia, ale pozostają poza doświadczeniem [9]. A zatem, ze wszech miar uzasadniony jest postulat porównania charakterystyk (odsetków występowania głównych czynników rokowniczych) tych dwóch grup chorych.

Przystąpienie do badania powinno być proponowane wszystkim chorym, którzy spełnili kryteria włączenia.

Wykazanie podobnej charakterystyki klinicznej chorych uczestniczących w badaniu i leczonych poza nim, nie jest jednak jednoznacznym dowodem na wysoką wartość zewnętrzną badania. Pozostaje bowiem problem czynników rokowniczych nieznanych lub niemierzalnych, których rozkład w obu tych grupach może być nierównomierny. A zatem, im niższy jest odsetek chorych nie zakwalifikowanych do badania, tym wyższa jest wartość zewnętrzna badania. Tak więc, przystąpienie do badania powinno się proponować wszystkim chorym, którzy spełniają kryteria włączenia [11]. Ten postulat może być jedynie prośbą organizatorów badania do lekarzy w nim uczestniczących. Nie może być zadekretowany, gdyż lekarz ma prawo zaproponować choremu takie leczenie, które w jego przekonaniu jest najlepsze w indywidualnym przypadku [9].

Należy porównać wyniki leczenia chorych, którzy przystąpili do badania z wynikami leczenia chorych, spełnia-

jących kryteria włączenia, ale pozostających poza doświadczeniem.

Zazwyczaj, w badaniu III fazy, porównywany jest standardowy sposób leczenia z obiecującą metodą eksperymentalną. Chorzy, którzy spełnili kryteria włączenia, ale nie uczestniczyli w badaniu, na ogół leczeni są metodą standardową. Jeśli liczebność tych chorych jest duża, to celowe jest porównanie wyników leczenia tej grupy z wynikami leczenia chorych uczestniczących w badaniu i też leczonych metodą standardową. Jeżeli wyniki te nie różnią się istotnie, to wówczas jest to ważny argument za wysoką wartością zewnętrzną doświadczenia [5].

Dane o chorych spełniających kryteria włączenia, ale leczonych poza badaniem, powinny być zbierane równie starannie, jak o chorych biorących udział w badaniu [9].

Powyższe stwierdzenie wynika z uprzednich rozważań. Należy także dodać, że dane o chorych pozostających poza badaniem, powinny być zbierane prospektywnie, gdyż jak wykazano, informacje zbierane po zakończeniu badania, mogą okazać się niewiarygodne [4].

Należy podać dane o źródłowej populacji, z której chorzy byli kierowani oraz o zasadach, na jakich się to odbywało.

Wiadomo, że badania kliniczne częściej wykonywane są w dużych szpitalach uniwersyteckich, niż w ośrodkach rejonowych. Chorzy kierowani do ośrodków wysokospecjalistycznych mogą różnić się od leczonych w szpitalach o niższym stopniu referencyjności. Np. wykazano, że są to chorzy młodsi [6]. Ponadto, częściej mogą prezentować nietypowy zespół objawów lub bardziej zaawansowane stadium choroby. Z tych powodów, rokowanie i reakcja na leczenie może być inna, niż w ogólnej populacji chorych. Dlatego należy wskazać populację źródłową, jej liczebność oraz drogę, jaką chory zwykle przebywa od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia w ramach badania klinicznego (Ryc. 2). Istotna jest także informacja, jaki poziom referencyjności reprezentuje ośrodek prowadzący badanie.

W publikacji należy przedyskutować problem generalizacji wyników badania [1].

Ostatecznym dowodem na generalizację wyników badania III fazy są zbliżone wyniki następującego po nim populacyjnego badania (IV fazy) – doświadczenia te są jednak rzadko przeprowadzane. Wyniki badania III fazy mogłyby być generalizowane, jeśli chorzy w nim uczestniczący, stanowiliby próbę dobraną losowo ze wszystkich przypadków danej choroby ze zdefiniowanego, dużego obszaru geograficznego. Jednakże, takie badania z praktycznych względów nie są wykonywane [3, 8]. Uzasadnione są zatem wątpliwości dotyczące generalizacji wyników. Wątpliwości te mogą mieć jednak różny ciężar gatunkowy – wartość zewnętrzna badań może być różna. Tak więc, autorzy publikacji zobowiązani są podać informacje dotyczą-

ce generalizacji wyników oraz problem ten przedyskutować tak, aby umożliwić czytelnikowi ocenę wartości zewnętrznej badania.

Podziękowanie

Autorzy dziękują dr Jerzemu Skoczylasowi za cenne komentarze pomocne w przygotowaniu manuskryptu.

Dr n. med. Krzysztof Bujko
Klinika Nowotworów Jelita Grubego
Centrum Onkologii–Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Begg C, Cho M, Eastwood S. i wsp. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-39.
2. Nicolucci A, Grilli R, Alexanian AA i wsp. Quality, evolution, and clinical implications of randomized controlled trials of the treatment of lung cancer. *JAMA* 1989; 262: 2101-07.
3. Simon R. Patient heterogeneity in clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 405-10.
4. Barnett HJM, Sacked D, Taylor DW i wsp. Are the results of the extracranial-intracranial bypass trial generalizable? *N Eng J Med* 1987; 316: 820-24.
5. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival and reduction of local failure rates after preoperative radiotherapy. Evidence for generalizability of the results of Swedish rectal cancer trial. *Ann Surg* 1999; 229: 493-97.
6. Begg CB, Zelen M, Carbone PP, i wsp. Cooperative groups and community hospitals. *Cancer* 1983; 52: 1760-1767.
7. Fetting JH, Siminoff LA, Piantadosi S. i wsp. Effect of patients' expectations of benefit with standard breast cancer adjuvant chemotherapy on participation in a randomized clinical trial: A clinical vignette study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1476-82.
8. Gail MH. Eligibility exclusions, losses to follow-up, removal of randomized patients, and uncounted events in cancer clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1107-12.
9. Sundt TM. Was the international randomized trial of extracranial-intracranial arterial bypass representative of the population at risk? *N Eng J Med* 1987; 316: 814-16.
10. Taylor KM, Feldstein ML, Skeel RT i wsp. Fundamental dilemmas of the randomized clinical trial process: Results of a survey of the 1,737 Eastern Cooperative Oncology Group Investigators. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1796-805.
11. Goldring S, Zervas N, Langfitt T. The extracranial-intracranial bypass study. *N Eng J Med* 1987; 316: 817-20.

Przyjęto do druku: 18 stycznia 2000 r.