

diXit: implementazione di protocolli di

Clinical Trials con servizi WEB

P. Cerello 1, S. Chauvie 1,2, A. Gallamini 2, A. Stancu 2

1: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Torino

2: Ospedale S. Croce, Cuneo

I “trials” clinici (TC) rivestono un ruolo essenziale nella medicina moderna. Ogni nuovo approccio terapeutico infatti, prima di essere reso disponibile alla popolazione, deve andare incontro ad un processo di valutazione dell’efficacia e della tolleranza da parte dei pazienti.

Nel registro mantenuto presso il *National Institute of Health* (<http://www.nih.gov/>) sono attualmente iscritti 90686 TC (32951 attivi) in 172 paesi. Sempre più frequentemente, i protocolli dei *trials* prevedono l’uso delle tecnologie di *medical imaging* e di conseguenza richiedono l’analisi di quantità progressivamente crescenti di immagini, spesso raccolte in vari luoghi nel mondo nell’ambito dello stesso studio. Questo fenomeno si è accentuato ulteriormente negli ultimi anni ed è emblematico l’esempio della PET (Positron Emission Tomography).

Il 90% delle applicazioni cliniche della PET è in oncologia. Le altre applicazioni sono cardiologiche e neurologiche. Storicamente la PET è utilizzata nella diagnosi, stadiazione, ristadiazione e *follow-up* delle più svariate patologie tumorali.

Da alcuni anni il ruolo della PET è divenuto importantissimo anche nella valutazione della risposta alla terapia. Dalla sua invenzione, la PET è stata usata essenzialmente in maniera qualitativa, osservando le zone di accumulo di tracciante nel corpo del paziente e valutandone così lo stato di salute. Negli ultimi anni stiamo assistendo ad uno sviluppo esponenziale del suo utilizzo anche in modo quantitativo. Tutte le società oncologiche internazionali stanno quindi incoraggiando l’uso della PET all’interno dei *trial* clinici per la valutazione della risposta alla terapia. Il problema più rilevante è che la metodologia è tutt’altro che standardizzata ed è quindi necessario che si crei un consenso tra i maggiori esperti mondiali su tutte le patologie prima che l’uso della PET divenga una operazione di *routine*. E per far questo è necessario scambiarsi le immagini a distanza.

diXit utilizza tecnologie software open source, di maturità ampiamente dimostrata dal loro uso su scala mondiale (PHP, Perl, MySQL, JavaScript) e mette a disposizione la piattaforma ai centri partecipanti ad un TC configurato, attraverso un portale WEB dedicato.

L'approccio di tipo "release early, release often" si è dimostrato estremamente valido dal punto di vista del coinvolgimento e della fidelizzazione degli utenti, a condizione che la funzionalità e la stabilità del servizio siano adeguate, per quanto integrabili e migliorabili. Durante lo sviluppo sono stati mantenuti come criteri fondamentali i requisiti sulla sicurezza e scalabilità del sistema.

Dalla prima versione del prototipo sono stati effettuati numerosi *upgrades*, estremamente facilitati dal fatto che diXit non prevede, per l'utilizzatore, alcuna installazione di *software* dedicato, né modifiche alla configurazione della sicurezza del sito. L'accesso ai servizi è effettuato tramite un internet browser, ovvero il requisito di base di qualunque computer connesso in rete. L'*upgrade* del sistema, dunque, comporta la sola inaccessibilità del *server*, per tempi dell'ordine di alcuni minuti.

Attualmente diXit implementa tutte le funzionalità richieste dal trial clinico HD0607, che corrispondono sostanzialmente agli elementi funzionali di base di ogni protocollo di trial clinico/farmaceutico, ed è utilizzato da tempo, senza aver mostrato - ad oggi - alcuna instabilità o inaffidabilità. Nell'ambito del *trial* di GITIL sono stati abilitati più di cento utenti con credenziali di accesso e ruoli diversi e registrati circa 400 casi.

Con diXit è possibile avere accesso in ogni momento a tutte le informazioni relative alle immagini e (nella sola sede proprietaria) ai pazienti cui queste sono associate che, come visto, è un requisito fondamentale richiesto ai TC consentendo anche attività di *monitor*.

Nella fase più recente dello sviluppo, poichè HD0607 ha acquisito una quantità di dati sufficiente ad impostare una analisi dei risultati (sebbene preliminari), nell'interfaccia di diXit sono stati inseriti moduli di analisi statistica del contenuto del *database*.

Essi consentono di ottenere informazioni basilari od ottenute con tecniche statistiche avanzate. Il modulo di base calcola alcuni parametri generali, quali il numero di utenti, di centri coinvolti, di pazienti reclutati, ecc.

In questo modo il *Principal Investigator* dello studio può tenere sotto controllo continuamente l'evoluzione dello studio ed eventualmente terminarlo se i risultati hanno raggiunto

una significatività statistica adeguata. Questa è una novità fondamentale per un *trial* clinico in cui di solito si effettuano le valutazioni statistiche ad intervalli predeterminati con il rischio di protrarre inutilmente un *trial* clinico che abbia già prodotto i risultati attesi o di non terminarne in tempo uno di cui si dimostri, *in itinere*, l'inutilità.

Questa funzionalità permette inoltre di verificare che i centri aderenti osservino il protocollo. Ad esempio, poco tempo fa, si è resa necessaria l'ispezione su un sito che inviava un numero di PET alla revisione inferiore alla media degli altri centri. Il centro è stato ammonito ed i primi pazienti arruolati sono stati esclusi dal protocollo a causa di questo *bias*.

Inoltre, viene calcolato il tempo di caricamento/scaricamento di ogni nuovo caso ed il tempo impiegato dai revisori a completare la loro analisi (una informazione essenziale nei casi in cui, come per HD0607, siano presenti stringenti vincoli temporali).

Poiché i casi devono essere valutati da più di un radiologo, è stato necessario verificare la variabilità "inter-osservatore", che richiede una analisi più approfondita dei dati: per questo è stato implementato un modulo più avanzato, che calcola il livello di accordo per ogni coppie di revisori (Cohen's Kappa) e quello complessivo di tutto l'insieme di revisori (Krippendorff's Alpha).

Tutte le quantità calcolate, essendo i moduli integrati nel sistema, vengono aggiornate in tempo reale, ogni volta che un nuovo caso o una nuova refertazione vengono registrati: questa caratteristica è stata particolarmente apprezzata dal centro di coordinamento di HD0607, che in ogni momento ha accesso a tutte le informazioni statistiche che permettono la valutazione in tempo reale dei risultati e degli obiettivi del *clinical trial*.

Sia i revisori che i centri locali hanno dimostrato di apprezzare diXit. Le immagini sono distribuite ovunque e velocemente. Come esempio ci piace citare una refertazione eseguita da uno dei revisori all'aeroporto di Francoforte, in transito tra l'Italia e la Polonia.

L'esperienza degli utilizzatori del gruppo GITIL, che ha organizzato il trial HD0607 e' stata essenziale nel promuovere l'uso di diXit presso altri *trials*, sempre nel campo dello studio dei linfomi. Attualmente, sono quattro i progetti che, come "*pilot users*", utilizzano diXit