

Ovire in izzivi v kliničnem raziskovanju v onkologiji

Tanja Čufer, Boštjan Šeruga

Izvleček

Breme raka pri nas in po svetu postopoma narašča. Za uspešno obvladovanje raka je ključnega pomena raziskovalno delo v onkologiji. Kljub vsem doseganjam raziskovalnim dosežkom bodo v prihodnje potrebni nadaljnji napori za uspešno obvladovanje raka. Ključnega pomena pri tem je poznavanje ovir pri raziskovalnem delu v onkologiji in njihovo odpravljanje.

Uvod

Rak postaja najpogostejša kronična bolezen človeštva. Medtem, ko je v svetu leta 2008 za rakom zbolelo 12,6 milijona in umrlo 7,5 milijona ljudi, so napovedi za naslednja desetletja še bolj črne (1). Po napovedih Svetovne zdravstvene organizacije bo leta 2030 za rakom letno umrlo že kar 11,8 milijona ljudi širom po svetu (2). Razlog temu je v staranju prebivalstva v razvitih delih sveta in v hitri v rasti prebivalstva v manj razvitih delih sveta, kjer bo breme raka v naslednjih desetletjih največje. Zaradi vse večje pojavnosti raka so še toliko pomembnejši dosežki na področju preprečevanja, odkrivanja in zdravljenja raka, ki smo jim bili priča v zadnjih desetletjih. Iz praktično neozdravljive bolezni je rak postal v zadnjih desetletjih pri več kot polovici bolnikov ozdravljiva, pri veliki večini bolnikov pa ozdravljiva kronična bolezen. Medtem, ko so mladi ljudje z limfomi in germinalnimi tumorji še v šestdesetih letih prejšnjega stoletja neizbežno umirali, so danes ti raki visoko ozdravljivi, saj petletna preživetja teh bolnikov presegajo 90 %. Tudi petletna preživetja bolnikov s pogostima rakoma, kot sta rak dojke in rak prostate, danes znašajo že več kot 80 % (3). V onkologiji je bil torej dosežen velik napredek, ki ne bi bil mogoč brez obsežnega raziskovalnega dela, tako bazičnega kot kliničnega. Onkologija je ena od najbolj publiciranih medicinskih strok in Slovenija na tem področju ne zaostaja za evropskim povprečjem (4).

Trenutno stanje

Medtem, ko smo v prejšnjem stoletju ostreje ločevali bazične in klinične raziskave, pa je ob prelomu stoletja prišlo do njunega zlitja. Z razmahom znanja o molekularni biologiji raka je postalo jasno, da je napredek mogoč samo ob tesnem sodelovanju predkliničnih in kliničnih raziskovalcev ob bolnikovi postelji. Tako imenovane translacijske raziskave so postale nujna in stalnica v onkologiji. Seveda pa translacijske raziskave zahtevajo dodaten napor in sredstva. Nujno je tesno sodelovanje med molekularnimi biologi, patologi in kliniki. Potrebno je urediti tudi tehnične in administrativne zahteve, vezane na odvzem ter zbiranje biološkega materiala, da ne govorimo o velikih sredstvih, potrebnih za izvedbo teh raziskav. Ker se translacijske raziskave izvajajo na vedno bolj selekcionirani populaciji rakavih bolnikov, s prav določenimi molekularnimi označevalci v tumorju ali krvi, je za izvedbo teh raziskav potrebno sodelovanje večjega števila centrov.

Samo multicentrične raziskave, ki so običajno tudi mednarodne, lahko zagotovijo vključitev zadostnega števila bolnikov za pridobitev relevantnih izsledkov raziskave.

Ohrabrujoč je podatek, da se je število mednarodnih kliničnih raziskav v zadnjem desetletju povečalo in da vse več centrov ter držav sodeluje v teh raziskavah (5). Ob tem pa je skrb zbujujoče dejstvo, da je to povečanje zaznati predvsem na področju s strani farmacevtskih družb sponzoriranih kliničnih raziskav (6). Sodelovanje v mednarodnih raziskavah po svetu je poenotilo in izboljšalo standarde izvajanja kliničnih raziskav širom po svetu (6). Danes je postal ozaveščen pristanek bolnika na sodelovanje v klinični raziskavi standard, ki ne dovoljuje nobenega odstopanja. Praktično vse države sveta in centri, ki izvajajo klinične raziskave v onkologiji, imajo ustanovljene etične komisije, raziskovanje pa poteka v skladu s principi Helsinške deklaracije. Tudi samo izvajanje kliničnih raziskav je vedno bolj poenoteno in poteka po principih dobre klinične prakse (ang. Good Clinical Practice [GCP]). Leta 2004 sprejeta odločitev urednikov pomembnih onkoloških revij, da ne bodo objavljali izsledkov raziskav, v kolikor te pred pričetkom vključevanja bolnikov ne bodo registrirane v registrih kliničnih raziskav, je zelo pozitivno vplivala na preglednost mednarodnega kliničnega raziskovanja v onkologiji (7). Številni registri kliničnih raziskav so javno dostopni na svetovnem spletu (npr. ClinicalTrials.gov). V Evropski uniji je od leta 2004 na voljo register kliničnih raziskav (ang. European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials [EudraCT]), ki pa žal ni povsem odprt javnosti, saj je dosegljiv samo raziskovalcem ter javnim regulatornim institucijam.

Kljub napredku na področju kliničnega raziskovanja v onkologiji pa se raziskovalci še vedno soočamo s številnimi ovirami. V razvitem svetu je še vedno samo okoli 3 % vseh rakavih bolnikov vključenih v raziskave. Kljub naporom za poenotenje regulative na področju kliničnih raziskav je breme administrativnega dela in posledično stroškov, vezanih na samo administriranje, vedno večje. Najlepši primer tega, kako se lahko dobri nameni izrodijo, je Direktiva o kliničnih raziskavah Evropske unije, ki je bila sprejeta leta 2010. Njen namen je bil najboljši, zaščititi bolnike in poenotiti zakonodajo na področju kliničnega raziskovanja, kar naj bi zmanjšalo tudi stroške raziskovanja. Žal se je izkazalo, da ta direktiva generira ogromno dodatnega administrativnega dela in stroškov, kar je vodilo v zmanjšanje števila kliničnih raziskav v Evropi, oteženo pa je predvsem mednarodno sodelovanje in akademske klinične raziskave (8). Medtem ko se je po sprejetju evropske direktive število raziskav in bolnikov, vključenih v raziskave največje akademske evropske institucije za raziskovanje raka, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), zmanjšalo za polovico, pa so se stroški in število zaposlenih kar podvojili. Zmanjšalo se je predvsem

število akademskih kliničnih raziskav, kar zagotovo ni v prid in zaščito bolnikov. Dobra novica pa je, da so že pripravljene popravki Evropske direktive o kliničnih raziskavah, ki naj bi kmalu bili sprejeti v evropskem parlamentu.

Gotovo je ena bistvenih težav tudi pomanjkanje sredstev za akademske klinične raziskave. Že razvita Evropa namenja premalo sredstev raziskovanju v onkologiji, kaj šele manj razviti svet. Po podatkih European Commercial Managers Federation (ECMF) so leta 2005 države Evropske unije namenile za raziskave v onkologiji dobra 2 evra na prebivalca, kar je bilo takrat kar 5-krat manj od ZDA. Slovenija se je po javnih sredstvih, namenjenih raziskavam v onkologiji, uvrstila na ugodno 11. mesto, na zadnjem mestu pa smo pristali kar se tiče zasebnih in donatorskih sredstev, ki so bila praktično enaka nič (4). Za pridobivanje sredstev je velikega pomena prepoznavnost in zavedanje pomena kliničnih raziskav v ožjih ter širših skupnostih in podpora državnih ter mednarodnih politik pri tem.

Raziskava o ovirah za klinične raziskave

Zavedajoč se velikega pomena kliničnih raziskav v onkologiji se je mednarodni odbor (ang. International Affairs Committee [IAC]) največjega svetovnega strokovnega združenja za onkologijo (American Society for Clinical Oncology [ASCO]) odločil izvesti raziskavo, s katero smo opravili posnetek glavnih ovir za klinično raziskovanje po svetu in na podlagi katerega bo mogoče predlagati in izvesti aktivnosti za izboljšanje stanja. Vprašalnik je bil preko spleta poslan 300 kolegom, članom ASCO, iz 24 držav sveta, tudi iz Slovenije. Vključene so bile vse celine. Odgovorilo je 80 kolegov, velika večina je bila internistov onkologov, zaposlenih v univerzitetnih bolnišnicah. Izsledki raziskave so bili že predstavljeni na letošnjem srečanju ASCO v Chicagu (9). Izkazalo se je, da so onkologi sveta dobro vpeti v klinično raziskovalno delo, kar 40 % jih je v zadnjih letih sodelovalo v več kot deset kliničnih raziskavah, kolegi iz razvitega sveta značilno več kot kolegi iz manj razvitega sveta. Zanimivo je, da se po presoji anketirancev delež farmacevtskih raziskav v zadnjih letih ni bistveno spremenil. Je pa bilo mednarodno sodelovanje večje v farmacevtskih kot v akademskih raziskavah, zlasti za kolege iz razvitega sveta. Poslabšanje razmer in več težav so v zadnjih petih letih kolegi v večjem deležu zasledili tako pri akademskih kot farmacevtskih raziskavah. In spet to velja predvsem za kolege iz bogatejših držav. Kot glavno težavo za izvajanje akademskih kliničnih raziskav so kolegi navedli pomanjkanje finančnih sredstev, medtem ko se je pomanjkanje bolnikov uvrstilo na najmanj pomembno mesto. Ostale ovire, kot so administrativne, pomanjkanje kadra in pomanjkanje časa, pa so kolegi uvrstili v sredino glede na pomembnost ovire. Zanimivo je, da ni bilo bistvenih razlik pri razvrščanju težav glede na to, ali delajo v bolj ali manj razvitem svetu. Nekoliko večji pomen pri oteževanju raziskovalnega dela so kolegi iz manj razvitih dežel namenili administrativnim postopkom, kolegi iz bolj razvitih držav pa pomanjkanju časa.

Poti za izboljšanje

Na podlagi raziskave ASCO je torej moč zaključiti, da so finančne ovire še vedno glavna ovira pri klinično raziskovalnem delu širom po svetu. Ob tem pa se zlasti bolj razviti del sveta sooča tudi s pomanjkanjem kadra, manj razviti pa še vedno z zapleteno in dolgotrajno administracijo na področju klinično-raziskovalnega dela. Žal je naša raziskava pokazala, da so

največje ovire prav na področju akademskega raziskovanja.

Kako premagati ovire in omogočiti čim več bolnikom vključitev v klinične raziskave, onkologiji pa nadaljnji hiter razvoj, je vprašanje, ki bo ob naraščajočem zbolevanju za rakom pomembno vplivalo na izhode posameznih bolnikov ter obvladovanje raka po vsem svetu v naslednjem desetletju ali dveh. Nekaj rešitev, ki jim moramo samo slediti, je že nakazanih. Potrebno je resnično poenotiti in poenostaviti administriranje kliničnih raziskav, povečati tako javna kot zasebna sredstva, namenjena raziskovanju v onkologiji, predvsem pa je skrajni čas za vzpostavitev partnerstva med akademijo, farmacevtsko industrijo in bolniki. Medtem, ko je to partnerstvo v Severni Ameriki do neke mere že zgrajeno, pa moramo v Evropi in drugje po svetu narediti še veliko na tem področju. Zelo dobra izhodišča za delo na tem področju so v reviji Nature leta 2007 objavili raziskovalci ene največjih mednarodnih kolaborativnih skupin Breast International Group (BIG) (10). BIG je skupina, ki je v takšnem partnerstvu izvedla že mnoge pomembne klinične raziskave, ki so spremenile klinično prakso in izboljšale oskrbo bolnic z rakom dojke, kot npr. BIG 1/98, raziskava, v kateri je sodelovala tudi Slovenija. Raziskave, ki potekajo pod okriljem BIG, so primer, kako je mogoče v okviru akademske raziskovalne mreže, ob podpori farmacevtskih združenj in združenj bolnikov, izvesti zahtevno translacijsko klinično raziskavo z zbiranjem tkiva. Pomembno je, da so vsi podatki in tkivo v translacijskih raziskavah v lasti akademije. Izsledki raziskave, ki temeljijo na neodvisni analizi podatkov, pa služijo raziskovalcem za objavo in načrtovanje nadaljnjega dela, farmacevtski industriji za registracijo njihovih produktov, bolnikom pa, kar je najpomembnejše, omogočajo boljše zdravljenje. Podatki, zbrani v okviru klinične raziskave, bi morali biti po zaključku raziskave dostopni za nadaljnje analize širši strokovni javnosti (11). Ob vseh ovirah za klinično raziskovalno delo, premagovanju katerih moramo posvetiti vso pozornost in aktivnosti, pa ostaja dejstvo, da je eno glavnih gonil raziskovalnega dela interes za iskanje novega v onkologiji in znanje o tem, kako raziskave izvesti. Ena najpomembnejših nalog vseh nas je mlade onkologe vzpodbujati in usmerjati v raziskovalno delo ter jih ustrezno izobraževati na tem področju. Zato so zelo dobrodošle delavnice, na katerih se mlade onkologe seznanijo s principi načrtovanja in izvajanja kliničnih raziskav v onkologiji, pa tudi s tem, kako svoje izsledke učinkovito predstaviti ter objaviti. Če želimo povečati obseg akademskega raziskovalnega dela, moramo mlade v vseh okoljih na tem področju bolje izobraziti in jim preko znanja vliti zaupanje ter samozavest za lastno raziskovalno delo. Mednarodni odbor ASCO je zato v letu 2009 pričel z izvajanjem učnih delavnic o izvajanju kliničnih raziskav (ang. International Clinical Trials Workshop [ICTW]) po svetu. Do sedaj je bilo organiziranih pet delavnic v Južni Ameriki, na Srednjem Vzhodu in v osrednje-vzhodni Evropi, ki so bile dobro obiskane in zelo pozitivno ocenjene. Kar dve tretjini udeležencev je po letu dni sporočilo, da se je njihova sposobnost izvajanja kliničnih raziskav po obisku ICTW izboljšala in da so sedaj v večji meri vpeti v klinično raziskovalno delo. Zato je še toliko pomembnejša novica, da bo naslednji ICTW za osrednje-evropsko regijo v juniju 2013 v Opatiji. Upatni in želeli si je, da bi se te delavnice udeležilo veliko mladih onkologov iz Slovenije.

Literatura

1. Globocan 2008. Cancer incidence, prevalence and mortality worldwide. <http://globocan.iarc.fr/>.

2. World Health Organization. Causes of death. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part2.pdf.
3. Register raka za Slovenijo. Rak v Sloveniji 2008. http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/LP_2008.pdf.
4. Čufer T, Sullivan R. Reserching cancer. In: Coleman MP, Alexe D, Albreht T, McKee M (eds.). Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, 2008; 297-315.
5. Trimble EL, Abrams JS, Meyer RM et al. Improving cancer outcomes through international collaboration in academic cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5109-5114.
6. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009; 360: 816-823.
7. De Angelis C, Drayen JM, Frizelle FA et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351(12):1250-1251
8. Hearn J, Sullivan R. The impact of the 'Clinical Trials' directive on the cost and conduct of non-commercial cancer trials in the UK. *Eur J Cancer* 2007; 43: 8-13.
9. Cufer T, Cazap EL, Delgado LB et al. Global survey on barriers to clinical cancer research. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e16505).
10. Piccart M, Goldhirsch A, Wood W, et al. *Nature* 2007; 446(7132): 137-138.
11. Ocana A, Amir E, Seruga B. Clinical research: show us the data. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1099-1100.