

POMEN KLINIČNIH RAZISKAV V ONKOLOGIJI

Tanja Čufer

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

V zadnjih desetletjih se je obvladovanje raka v svetu in pri nas bistveno izboljšalo. To je bilo mogoče na podlagi spoznanj, pridobljenih v okviru bazičnih in kliničnih raziskav. Sodelovanje v kliničnih raziskavah omogoča vsakemu posameznemu bolniku dostop do novih, potencialno učinkovitejših načinov oskrbe raka, družbi pa hitrejši prenos novih načinov oskrbe raka v vsakdanjo prakso in boljše obvladovanje raka. Tako kot je oskrba bolnikov z rakom multidisciplinarna, je multidisciplinarno tudi raziskovanje v onkologiji, ki mora zajeti vsa področja od preprečevanja, odkrivanja, zdravljenja in rehabilitacije raka. Zato so v onkologiji velikega pomena akademske raziskave, ki v primerjavi z raziskavami farmacevtskih firm ne preučujejo samo novih zdravil, ampak vse vidike obvladovanja raka, od preprečevanja do rehabilitacije. Zaradi napredka na področju poznavanja biologije raka in zavedajoč se pomena biologije vsakega posameznega tumorja za ustrezno zdravljenje, so se v zadnjem desetletju v onkologiji močno razmahnile translacijske raziskave, ki omogočajo zelo hiter prenos novih znanj iz laboratorija v rutinsko klinično prakso. S staranjem prebivalstva postaja rak javnozdravstveni problem. Za dobro obvladovanje raka v širši družbi so nujno potrebne tako imenovane javnozdravstvene raziskave, ki bodo odgovorile na številna vprašanja o najboljših mogočih načinih obvladovanja raka v določeni družbi. Za še boljše obvladovanje raka je treba izboljšati pogoje za raziskovalno delo in povečati dostopnost bolnikov do sodelovanja v kliničnih raziskavah.

Pomen kliničnih raziskav

V zadnjih desetletjih se je obvladovanje raka v svetu in pri nas bistveno izboljšalo. Uvedli so se novi načini preprečevanja, zgodnjega odkrivanja, zdravljenja in rehabilitacije bolnikov z rakom. Vsi ti novi načini so bili odkriti, preizkušeni in potrjeni v okviru kliničnih raziskav, v katerih je sodelovalo na tisoče bolnikov. Zahvaljujoč tem raziskavam in bolnikom, je danes mogoče ozdraviti več kot polovico vseh bolnikov z rakom. Nekateri raki, kot so limfomi in rak mod, so v omejenem stadiju ozdravljivi pri skoraj vseh bolnikih. Tudi ko je bolezen razsuta, je veliko večino teh bolnikov mogoče ozdraviti. Vendar pa je potrebno obvladovanje raka, te najpogostejše in najtežje bolezni sodobnega človeka, še izboljšati. Za dobro obvladovanje bolezni bo treba pridobiti še

veliko novih znanj. To bo mogoče samo na osnovi trdega dela vseh raziskovalcev, od bazičnih znanstvenikov do zdravnikov in drugih strokovnjakov na področju onkologije. Predvsem pa bodo morali v kliničnih raziskavah sodelovati številni bolniki, ki bodo s tem koristili sebi in bodočim bolnikom.

Sodelovanje v kliničnih raziskavah prinaša vsakemu posameznemu bolniku in širši družbi koristi. Posameznemu bolniku omogoča dostop do novih načinov odkrivanja in zdravljenja raka, še preden so uvedeni v vsakdanjo prakso. Ta dostop je še posebnega pomena za bolnike, pri katerih so standardni načini zdravljenja izčrpani, bolezen pa napreduje. Mnoga danes zelo učinkovita zdravila za raka, kot je npr. cisplatin, ki danes ozdravi večino bolnikov z napredovalim rakom mod, so številni pred desetletji dobili prav v okviru kliničnih raziskav. Danes so to odrasli moški, mnogi od njih uspešni in ugledni člani družbe ter družinski očetje. Preživetja bolnikov, ki se zdravijo v centrih za klinične raziskave in sodelujejo v kliničnih raziskavah, so boljša od preživetij bolnikov, ki nimajo možnosti takega zdravljenja. Boljša preživetja so delno posledica učinkovitejših načinov diagnostike in zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, delno pa posledica večjega in boljšega nadzora, ki ga imajo bolniki v raziskavah.

Sodelovanje v kliničnih raziskavah prinaša koristi tudi širši družbi. Prek kliničnih raziskav dobijo onkološki centri in njihovi strokovnjaki veliko novega znanja in izkušenj. V takih centrih je prenos novih načinov diagnostike in zdravljenja v vsakdanjo prakso hitrejši in uspešnejši. Zaradi ločenega financiranja dela, postopkov in zdravil v okviru kliničnih raziskav pomeni sodelovanje v raziskavah prihranek denarja osnovnega zdravstvenega zavarovanja, ki ga lahko družba preusmeri v izboljšanje standardne oskrbe raka. Vse to pa omogoča boljše obvladovanje raka v določeni družbi.

Kakšne vrste kliničnih raziskav poznamo

Za razvoj novih načinov preprečevanja, odkrivanja, zdravljenja in rehabilitacije so v onkologiji velikega pomena bazične in klinične raziskave. Bazične raziskave so raziskave, ki se izvajajo v laboratorijih, na celičnih kulturah in na živalih. Namen teh raziskav je predvsem proučevanje biologije raka in odziva na nove načine zdravljenja. Klinične raziskave pa so raziskave novih načinov preprečevanja, odkrivanja, zdravljenja in rehabilitacije bolnikov z rakom. Na podlagi izjemnega napredka na področju poznavanja biologije raka in zavedajoč se pomena biologije vsakega posameznega tumorja za ustrezno zdravljenje, so se v zadnjem desetletju v onkologiji močno razmahnile translacijske raziskave. S translacijskimi raziskavami izginja meja med bazičnimi in kliničnimi raziskavami. Translacijske raziskave omogočajo zelo hiter prenos novih znanj iz laboratorija v rutinsko klinično prakso, na podlagi razpoznave biologije raka pa omogočajo tudi razvoj zelo učinkovitih metod diagnostike in tarčnega zdravljenja raka. Translacijske raziskave zahtevajo zelo tesno sodelovanje vseh strokovnjakov, ki preučujejo in zdravijo raka, od znanstvenikov v laboratorijih do patologov, radiologov in kliničnih onkologov.

Tako kot je oskrba rakavih bolnikov multidisciplinarna, je multidisciplinarno tudi raziskovanje v onkologiji. Za dobro oskrbo raka so pomembne raziskave na vseh področjih obvladovanja te bolezni, od preprečevanja, odkrivanja, zdravljenja do rehabilitacije. Velikokrat se preučuje več načinov diagnostike ali zdravljenja v kombinaciji. Zato so za odkrivanja učinkovitih načinov obvladovanja raka in za njihov prenos v vsakdanjo prakso zelo pomembne akademske raziskave. V primerjavi z raziskavami farmacevtskih firm preučujejo akademske raziskave, katerih nosilec so akademske neprofitne organizacije, vse vidike obvladovanja raka, od preprečevanja do rehabilitacije. V okviru akademskih raziskav se v primerjavi s farmacevtskimi raziskavami, ki preučujejo predvsem zdravljenje z zdravili, pogosto preučujejo kombinirani načini zdravljenja s kirurgijo, obsevanjem in zdravili, ki so za dobro oskrbo raka velikega pomena. Prav kombinirani načini zdravljenja, so prinesli v zadnjih desetletjih bistven napredek pri zdravljenju številnih rakavih bolezni, kot so rak: dojk, danke, debelega črevesa, glave, vratu, pljuč in še drugih rakov. Neodvisne akademske raziskave, ki jih izvajajo javne institucije in njihovi raziskovalci, so tudi podlaga za izvajanje raziskav javnega zdravja na področju obvladovanja raka. S staranjem prebivalstva postaja rak največji problem javnega zdravstva. Za čim boljše obvladovanje raka v širši družbi so nujno potrebne tako imenovane javnozdravstvene raziskave, ki bodo odgovorile na številna vprašanja o najboljših mogočih načinih obvladovanja raka v določeni družbi.

V okviru kliničnih raziskav se proučujejo predvsem novi načini diagnostike in zdravljenja raka. Poznamo tri vrste kliničnih raziskav, in sicer: klinične raziskave faze I, faze II in faze III. Pred začetkom kliničnega preizkušanja na človeku mora novi način zdravljenja izkazati zahtevano stopnjo varnosti in učinkovitosti na celičnih kulturah oziroma živalih. Tako se že na tej stopnji zaustavi razvoj metod in zdravljenje, ki se nikakor ne bi moglo uporabiti pri ljudeh. V okviru faze I raziskav se ugotovijo neželeni učinki zdravljenja v preizkušanju in najprimernejši odmerek za človeka. Seveda se že v tej fazi skrbno ugotavlja tudi učinkovitost zdravljenja, ki se dokončno potrdi ali ovrže v fazi II kliničnih raziskav. V fazi I in II raziskav je vključeno majhno število bolnikov. V fazi I in II kliničnih raziskav na področju onkologije se vključujejo bolniki, pri katerih so možnosti standardnega, preverjeno učinkovitega zdravljenja izčrpane in jim vključitev v te raziskave omogoča dostop do še enega, potencialno učinkovitega zdravila. Če se novo zdravljenje v fazi I in II kliničnih raziskav izkaže za varno (ima sprejemljive neželene učinke) in učinkovito, se nato preizkusi v primerjavi s standardnim načinom zdravljenja v fazi III, v katero je vključeno veliko bolnikov. Če izsledki faze III kliničnih raziskav potrdijo boljšo učinkovitost in varnost novega načina diagnostike ali zdravljenja, se ta uvede v vsakdanjo oskrbo bolnikov.

Glede na to, ali se raziskava izvaja le v eni zdravstveni ustanovi ali več centrih in državah, ločimo raziskave na tiste, ki se izvajajo samo v enem centru, in na tiste, ki se izvajajo v več centrih (multicentrične) ali v več državah (multinacionalne). Raziskovalci več centrov in držav se pogosto združujejo v različne skupine za klinične raziskave. Združevanje pomeni druženje znanja in razisko-

valnih potencialov ter več bolnikov, vključenih v raziskavo v določenem času, kar omogoči hitrejše izsledke raziskave.

Kako izboljšati sodelovanje bolnikov v kliničnih raziskavah

V klinične raziskave je pri nas in po svetu vključeno veliko premalo bolnikov. V Evropi naj bi bilo v klinične raziskave vključenih le okoli 3 odstotke vseh bolnikov z rakom. V Sloveniji stanje ni boljše, ampak celo slabše. V letu 2005 je bilo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v klinične raziskave vključenih nekaj več kot 200 bolnikov, kar predstavlja 3 odstotke vseh na novo napotenih bolnikov.

Za večje sodelovanje bolnikov v kliničnih raziskavah je treba izboljšati informiranost bolnikov o kliničnih raziskavah. Žal v Evropi ni bolnikom in širši javnosti dostopnega spletnega portala, na katerem bi vsakdo dobil informacije o tem, katere klinične raziskave potekajo in kje. Obstaja spletna stran ameriškega Nacionalnega inštituta za raka (NIH), na kateri so javnosti na voljo podatki o kliničnih raziskavah, ki potekajo na področju raka v ZDA. Žal veliko evropskih raziskav ni na tem portalu, podatki pa so samo v angleškem jeziku. Dobra novica je, da ima Onkološki inštitut Ljubljana na svoji spletni strani objavljen seznam kliničnih raziskav, ki se izvajajo na inštitutu in v katere se bolniki lahko vključijo. Žal se ta seznam ne posodablja sproti, pa tudi informacije o tem, kateri bolniki se lahko vključijo, so zelo skope. Na spletni strani Onkološkega inštituta Ljubljana je dostopna tudi temeljna informacija o kliničnih raziskavah in knjižica o kliničnih raziskavah, ki bolnikom poljudno predstavi namen, vrste in potek kliničnih raziskav ter njihove pravice in dolžnosti, če želijo sodelovati v raziskavi.

Bolniki bi morali biti nekoliko bolj seznanjeni tudi z izsledki raziskav. Žal se precejšen del izsledkov raziskav, zlasti tistih negativnih, ki niso potrdile varnosti in učinkovitosti novih metod, nikoli ne objavi. Neprimerno za bolnike in neprimerno je, da o izsledkih raziskave, v kateri so sodelovali, izvedo iz medijev. Zato je nujno treba povečati transparentnost raziskav, če želimo izboljšati sodelovanje bolnikov.

Tako kot imajo bolniki pravico do možnosti sodelovati v kliničnih raziskavah in jim moramo to pravico omogočiti, je bolnikova pravica sodelovanje v raziskavi tudi odkloniti. Zaradi zaščite bolnikov se morajo vse klinične raziskave izvajati po strogih etičnih načelih, definiranih v okviru Helsinške deklaracije in drugih deklaracij, po strokovnih načelih Dobre klinične prakse (GCP) in po evropski direktivi o kliničnih raziskavah, ki so jo morale osvojiti vse članice Evropske unija. Pred vključitvijo v raziskavo mora biti vsak bolnik podrobno seznanjen z namenom raziskave, potekom diagnostike in zdravljenja, morebitnimi neželenimi učinki in s tem, katera etična komisija in kdaj je raziskavo odobrila. Bolnik mora pred vključitvijo v raziskavo podpisati, da pri polni zavesti pristaja na sodelovanje. V tem pristanku mora biti jasno napisano, da bolnik lahko kadar koli, brez navedbe razloga, to soglasje prekine in izstopi iz raziskave.

Vloga združenj bolnikov in civilnih društev

Združenja bolnikov in civilna družba se vedno bolj zavedajo pomena raziskav raka za dobro obvladovanje te bolezni v prihodnje. Evropsko združenje bolnikov z rakom je v sodelovanju s številnimi društvi bolnikov, evropskimi poslanci in civilnimi združenji v letu 2008 začelo v Evropskem parlamentu akcijo za prednostno obravnavo raka. Eno od teh poglavij so tudi raziskave. Ta pobuda se ne ujema s pobudo v okviru slovenskega predsedovanja Evropski uniji, ki je boj proti raku in raziskave postavila za prednostno nalogo na področju zdravja v času svojega predsedovanja. V okviru obeh iniciativ so kot prednostne naloge na področju raziskovanja raka izpostavljena prizadevanja in dejavnosti za povečanje deleža financiranja neodvisnih akademskih raziskav, večjega povezovanja raziskovalnega dela, večje informiranosti laične javnosti in bolnikov o raziskavah, večjega sodelovanja laične javnosti in bolnikov pri načrtovanju raziskav in nadzoru nad raziskavami ter težnja k izvajanju javnozdravstvenih raziskav, ki bodo izboljšale oskrbo raka v celotni družbi. To so prednostne naloge za vso Evropo in za vse države članice. Ni razloga, da Slovenija kot ena od centralnoevropskih držav z najdaljšo in najboljšo tradicijo v obvladovanju raka ne bi sledila tem ciljem. Zato bodo te usmeritve in naloge zapisane tudi v našem državnem programu za obvladovanje raka, ki je pravkar v pripravi. Za izvedbo teh ciljev pa se bomo morali zavzeti in usklajeno delovati vsi od strokovnjakov, bolnikov, združenj bolnikov, civilnih združenj, do široke javnosti in zdravstvenih in političnih avtoritet v državi. Samo skupno delo bo vodilo v še uspešnejše raziskovalno delo na področju raka pri nas, v Evropi in svetu in prek tega v še boljše obvladovanja raka v 21. stoletju.

Viri in literatura

1. Sundseth H, Wood LF. Cancer patients-partners for change. In: Coleman MP, Alexe D, Albrecht T, McKee M (eds.). Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia, 2008; 191-209.
2. Čufer T, Sullivan R. Reserching cancer. In: Coleman MP, Alexe D, Albrecht 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.
3. ŽGAJNAR, Janez (ur.), ZWITTER, Matjaž (ur.), PEČNIK-VAVPOTIČ, Tjaša (ur.), SERŠA, Gregor (ur.). *Pomen kliničnih raziskav za bolnike z rakom : priročnik za bolnike z rakom*. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005. 22 str.
4. Sullivan R. The good, the bad, and the ugly: effect of regulations on cancer research. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):2-3.
5. Piccart M, Goldhirsch A, Wood W, et al. Keeping faith with trial volunteers *Nature* 2007; 446(7132): 137-138.
6. ČUFER, Tanja. Sistemsko zdravljenje. V: ČERVEK, Jožica (ur.), ČUFER, Tanja (ur.), URŠIČ-VRŠČAJ, Marjetka (ur.), ZAKOTNIK, Branko (ur.), ZAKOTNIK, Branko. *Le ovinek na poti življenja : [knjižica za pomoč bolnikom z rakom in njihovim svojcem]*. Ljubljana: Janssen-Cilag, Farmacevtski del Johnson & Johnson, 2006, str. 16-19.

7. http://www.onko-.si/sl/za_javnost_in_bolnike/klinicne_raziskave_na_podroccju_raka, dosegljivo April 2008.

8. www.clinicaltrials.gov, dosegljivo aprila 2008.

Tabela1. Prednostne naloge na področju raziskovanja raka

- Večja povezanost raziskovalnega dela na področju onkologije med bazičnimi in kliničnimi raziskovalnimi projekti, med institucijami in raziskovalnimi skupinami.
- Pospeshevanje translacijskih raziskav in raziskav javnega zdravja na področju onkologije.
- Povečanje števila akademskih translacijskih/kliničnih raziskav.
- Povečanje dostopnosti bolnikov do vključevanja v raziskave in izboljšanje informiranost bolnikov in civilne družbe o pomenu, poteku in izsledkih raziskav.
- Povečanje finančnih sredstev za raziskave raka v RS, javnih državnih sredstev in še zlasti sredstev dobrodelnih skladov in sredstev Evropske unije.



Slika1: Knjižica klinične raziskave; izdajatelj Onkološki inštitut, povzeto po EORTC (Evropska organizacija za raziskave in zdravljenje raka)