

## ***Bomo pri zdravljenju raka sledili dokazom (evidence-based medicine) ali ugledu (eminence-based medicine)?***

Tanja Čufer

### UVOD

Rak je za boleznimi srca in ožilja najpogostejša bolezen sodobnega sveta in še vedno najpogostejši vzrok smrti pri številnih skupinah, zlasti starejšega prebivalstva (1). Zbolevanje za rakom povsod po svetu in pri nas narašča (2), zaradi staranja prebivalstva in drugih še nepojasnjenih dejavnikov okolja in genetike pa pričakujemo, da bo naraščalo tudi v naslednjih letih.

V zdravljenju raka je bil v zadnjih desetletjih dosežen velik napredek. Po zaslugi kirurških posegov, ki jih je omogočil razvoj anestezije, so nekateri raki že na prehodu v to stoletje postali ozdravljivi. Obsevanje, ki si je začelo utirati pot v tem stoletju, je z uporabo nove obsevalne tehnike še učinkovitejše in izboljša kvaliteto življenja številnim rakavim bolnikom. Sistemska zdravljenje, to je zdravljenje s citostatiki in/ali hormoni, pa je po II. svetovni vojni prineslo revolucionarni napredek. Številni do takrat neozdravljivi raki, kot so levkemije, limfomi, otroški raki, rak mod in drugi, so postali ozdravljivi pri visokem deležu obolenih. Dopolnilna sistemska terapija zvišuje tudi odstotek ozdravljenih bolnikov z raki, ki smo jih poprej zdravili samo z operacijo in obsevanjem.

Danes ozdravi okoli polovica bolnikov z rakom (3,4). Možnost ozdravitve pa je odvisna predvsem od vrste raka, kajti rak ni ena bolezen. Tako z danes razpoložljivimi načini zdravljenja ozdravimo okoli 70% bolnikov z rakom mod in manj kot 5% bolnikov z rakom trebušne slinavke (3,4). Preživetje bolnikov, ki je merilo uspešnosti zdravljenja v onkologiji, pa ni odvisno samo od vrste raka, ampak tudi od razširjenosti bolezni ob začetku zdravljenja ter od dostopnosti najboljših preverjenih načinov diagnostike in zdravljenja (3).

In kateri so ti najboljši preverjeni načini zdravljenja v onkologiji? Tako kot v vsej medicini le tisti, ki so prestali znanstveno preverbo in zanje obstaja dokaz, da so trenutno najboljši. Za razliko od zdravilstva medicina zahteva za dokaz učinkovitosti nekega zdravljenja znanstveno potrditev v okviru klinične raziskave. V onkologiji, kjer za zdaj še nimamo enega samega čudežnega zdravila, ki bi ozdravilo vse rake, in ga verjetno nikoli ne bomo imeli, je merilo učinkovitosti nekega zdravljenja preživetje brez ponovitve bolezni ali celokupno preživetje velikega števila bolnikov z isto boleznijo. O učinkovitosti nekega zdravljenja ni mogoče soditi le na podlagi izida bolezni pri posameznem bolniku ali manjši skupini bolnikov. Presojanje na podlagi posamičnih, anekdotičnih primerov bi onkologijo hitro pripeljalo na raven zdravilstva in zdravilcev, ki tržijo svoje nepreverjene načine zdravljenja s

primeri čudežnih ozdravitev posameznih bolnikov.

Napredek onkologije je temeljil in še vedno temelji na uvajanju v kliničnih raziskavah preverjenih, boljših načinov zdravljenja v vsakodnevno klinično prakso, torej na t.i. "na dokazih temelječi medicini". Za ilustracijo naj bo naslednji primer. Po zdravljenju samo s kirurgijo dobršen delež bolnic z rakom dojke preživi več kot 5 let brez ponovitve bolezni, zato ne moremo reči, da to zdravljenje ni uspešno. Vendar pa so randomizirane klinične raziskave pokazale, da dopolnilno sistemska zdravljenje po operaciji zmanjša tveganje za pojav oddaljenih zasevkov in posledične smrti zaradi raka dojke za okoli tretjino. Če predpostavimo, da bi se bolezen ponovila pri 50 od 100 bolnic, zdravljenih samo s kirurgijo, pomeni 30% zmanjšanje ponovitve bolezni ob dodatku dopolnilnega sistemskega zdravljenja prihranitev 30% od 50, to je 15 življenj. To je več kot zadosten dokaz za uvedbo dopolnilnega sistemskega zdravljenja v vsakodnevno prakso, četudi ne moremo nikoli vedeti, kateri posamezni bolnici smo res rešili življenje. Nobeno še tako skrbno in natančno opazovanje posameznega zdravnika in presoja uspešnosti zdravljenja pri posameznih bolnicah nam žal ne bi mogla postreči s tem spoznanjem in rešiti toliko življenj.

### ISKANJE BOLJŠIH NAČINOV ZDRAVLJENJA - KLINIČNE RAZISKAVE

Tako kot v vsej medicini tudi v onkologiji iščemo in preverjamo nove načine zdravljenja v okviru kliničnih raziskav, katerih metodologija zagotavlja verodostojnost in možnost preverbe izsledkov, ob tem pa nudi bolniku največjo možno zaščito. Ločimo klinične raziskave I., II. in III. faze. Pogoj za pričetek preverjanja varnosti in učinkovitosti novega zdravila ali načina zdravljenja pri človeku je uspešno prestan preizkus na živalih. Učinkovino je treba najprej preveriti na živalih in šele po tem, ko je učinkovina pri njih pozitivno prestala preizkus varnosti in uspešnosti, se lahko pričnejo klinične raziskave.

Namen kliničnih raziskav I. faze je ugotoviti največji še varen odmerek zdravila pri človeku. Praviloma so večji odmerki zdravil učinkovitejši, kar še zlasti velja za citostatike. Vendar pa višanje odmerka omejujejo stranski učinki zdravljenja, ki lahko bolnika življenjsko ogrožajo. Zato v klinični raziskavi I. faze s postopnim višanjem odmerka določimo še varni odmerek zdravila ali kombinacije zdravil. Tudi varen odmerek vsake nove kombinacije citostatikov mora biti zaradi zelo ozkega terapevtskega območja zdravil za sistemska zdravljenja raka

določen v klinični raziskavi I. faze, kajti medsebojno delovanje zdravil lahko privede do pomembnih razlik v farmakodinamiki in farmakokinetiki posameznega zdravila ter posledičnih sopojavov. Za določitev varnega odmerka zadostuje, če v raziskavo vključimo 10 do 15 bolnikov. Osnovni namen kliničnih raziskav I. faze ni ugotavljanje učinkovitosti novega zdravila, kljub temu pa je smiselno že v okviru te raziskave spremljati učinkovitost zdravljenja.

V onkologiji v kliničnih raziskavah I. faze ne sodelujejo zdravi prostovoljci, pač pa bolniki, pri katerih so ustaljeni načini zdravljenja že izčrpani. Tako je bolnikom dana še ena možnost zdravljenja, prostovoljci pa niso izpostavljeni stranskim sopojavom, ki so neobhoden spremljevalec citostatskega zdravljenja. Ker nobeno zdravljenje raka do sedaj še ni bilo - in verjetno tudi ne bo - učinkovito pri vseh bolnikih, pričakujemo učinek novega zdravila le pri določenem deležu bolnikov. Tem bolnikom bo zdravljenje morda koristilo, vsi drugi pa bodo izpostavljeni le stranskim učinkom. Zato je za sodelovanje v kliničnih raziskavah potrebno pridobiti soglasje bolnika. Treba ga je povprašati, ali želi sodelovati v preverjanju novega načina zdravljenja, mu vsestransko pojasniti možna tveganja in pričakovane koristi takega zdravljenja ter ga zaprositi za njegovo zavestno in svobodno privolitve. Bolnik mora vedeti, da odklonitev sodelovanja v raziskavi ne bo imela zanj neugodnih posledic in da bo v tem primeru zdravjen z najboljšim preverjenim načinom zdravljenja. Seveda ta pravila veljajo za klinične raziskave katere koli faze.

Ko je bil v I. fazi kliničnih raziskav določen varen odmerek zdravila, je treba preveriti učinkovitost novega zdravljenja v klinični raziskavi II. faze. Za preverbo učinkovitosti ponavadi zadošča, če v raziskavo vključimo okoli 40 bolnikov. Tudi v raziskavah II. faze praviloma sodelujejo bolniki, pri katerih so možnosti standardnega zdravljenja izčrpane. Če se novo zdravilo izkaže za varno in učinkovito, se postavlja vprašanje, ali je novi način zdravljenja učinkovitejši od ustaljenega in predvsem ali je koristnejši. Večja učinkovitost zdravljenja v onkologiji še ne pomeni večje koristnosti zdravljenja. Učinkovito zmanjšanje metastaz ob hudih sopojavih zdravljenja pri neozdravljivem rakavem bolniku lahko vodi celo v slabšo in ne boljše kvaliteto preostalega življenja in je zato njegova koristnost vprašljiva.

Učinkovitost in koristnost novega zdravljenja preverimo v klinični raziskavi III. faze. Klinične raziskave III. faze so praviloma randomizirane, kar pomeni, da polovici bolnikov po naključju izberemo standardni način zdravljenja, drugi polovici pa zdravljenje s potencialno koristnejšim novim načinom. Tudi sodelovanje v kliničnih raziskavah III. faze temelji na svobodni in zavestni privolitvi bolnika, ki ga moramo seznaniti, da preverjamo nov način zdravljenja, za katerega predpostavljamo, da bo vsaj enako, če ne bolj učinkovito in koristno od ustaljenega, seveda pa tega ne vemo in ga zato vabimo, da s sodelovanjem v raziskavi koristi sebi in bodočim bolnikom. Številna opazovanja so pokazala, da so uspehi zdravljenja pri bolnikih v kliničnih raziskavah boljši kot pri bolnikih, zdravljenih izven kliničnih raziskav, in to ne glede na to, v katero skupino so naključno izbrani (5,6). Vzrok je v skrbneje vodenem in

nadzorovanem zdravljenju bolnikov, vključenih v raziskave, ki jih po pravilu izvajajo le v najbolj usposobljenih inštitucijah za zdravljenje raka. Za ugotavljanje majhnih izboljšav v koristnosti in učinkovitosti posameznega zdravljenja je potrebno opazovanje velikega števila bolnikov, zato so raziskave III. faze večinoma multicentrične, tako da v njih sodelujejo številni bolniki iz več onkoloških centrov. Le tako lahko v raziskavi zajamemo dovolj veliko število bolnikov in s tem zagotovimo verodostojnost izsledkov, zaključek raziskave v smiselnem časovnem obdobju ter hitro objavo izsledkov. Če se nov način zdravljenja izkaže za koristnejšega in učinkovitejšega od ustaljenega načina, mora biti čimprej dostopen vsem bolnikom.

### UVAJANJE NAJBOLJŠIH PREVERJENIH NAČINOV ZDRAVLJENJA V VSAKODNEVNO PRAKSO

Uvajanje najboljših preverjenih načinov zdravljenja v vsakodnevno prakso je povezano s številnimi težavami. Prva in največja je poplava novih spoznanj. Zdravniki, pa tudi ostali zdravstveni delavci, pogosto ne morejo več slediti novim dognanjem, objavljenim v vse obsežnejši znanstveni in strokovni literaturi. Internet nam je po eni strani informacije približal, po drugi strani pa nas je zasul s preobilico podatkov, ki jim ne moremo slediti. Zato so vedno bolj dobrodošli članki, časopisi, pa tudi strani na internetu, kjer lahko na razmeroma hiter in enostaven način pridemo do strnjenih podatkov o najnovejših in najpomembnejših izsledkih. Tudi revija *Onkologija* smo v letu 1997 začeli izdajati s tem namenom.

Naslednja težava je verodostojnost dokazov, pridobljenih v kliničnih raziskavah. Seveda mora vsaka klinična raziskava, katere izsledki so objavljeni v ugledni literaturi, potekati po metodologiji, ki zagotavlja možnost preverbe in verodostojnost izsledkov, kljub temu pa je lahko izbor bolnikov zavajajoč oz. ne ustreza lastnostim bolnikov oziroma boleznim, ki jih pretežno srečujemo pri vsakodnevnom delu in je zato tudi koristnost zdravljenja za naše posamezne bolnike vprašljiva. Verodostojnost dokazov se povečuje z večanjem števila v raziskavo vključenih bolnikov, s sodelovanjem bolnikov iz različnih onkoloških centrov in z meta-analizami izsledkov več raziskav, ki so proučevale podobno podmeno. Zaradi razlik pri izbiri bolnikov in podrobnostih zdravljenja lahko meta-analize odgovorijo le na nekatera širša vprašanja, zaradi večjega števila vključenih bolnikov in sodelujočih centrov pa imajo ti odgovori večjo težo.

Priporočeni načini zdravljenja večinoma ne temeljijo le na izsledkih ene same raziskave, ampak na izsledkih več raziskav, meta-analiz, pa tudi na osebnih izkušnjah strokovnjakov, ki imajo z določenim načinom zdravljenja veliko osebnih izkušenj in so praviloma sodelovali pri preverbi novega načina zdravljenja. Na podlagi dokazov, to je novih spoznanj, pa priporočene načine zdravljenja neprestano dopolnjujemo in spreminjamo.

O načinih, kako vsem bolnikom z rakom v nekem okolju izboljšati dostop do preverjeno najboljšega načina

zdravljenja, je bilo že dosti razmišljanja, tako v svetu kot pri nas. Kljub slabostim so še vedno najučinkovitejši način priporočila (standardi, doktrine, guidelines - kakorkoli jih že imenujemo) za zdravljenje (7). Taka priporočila morajo izdelati najboljši strokovnjaki na določenem področju, ki dodobra poznajo vse dokaze o koristnosti posameznega načina zdravljenja. Priporočila so lahko usmerjena v zdravljenje posameznih rakavih bolezni (npr. raka dojke, raka debelega črevesa) ali pa v zdravljenje stanj, ki spremljajo številna rakava obolenja (npr. priporočila za zdravljenje hiperkalcemij). S temi priporočili je treba seznaniti čim širšo strokovno javnost in predstavnike bolnikov. Eden od pogojev za uspešno uvajanje in sledenje tem priporočilom pa je tudi lastna preverba učinkovitosti takega zdravljenja in njihovo sprotno prilagajanje novim spoznanjem (8). Razmeroma veliko izkušenj na tem področju imajo naši kolegi v Ameriki, kjer so posamezni onkološki centri pričeli z uvajanjem priporočil že pred desetletjem, sedaj pa jih preko NCCN (National Comprehensive Cancer Network) uvajajo tudi širše v državi (9). Zavedajo se težav, ki spremljajo uvajanje teh načel, od odpora posameznih strokovnjakov, ki se bojijo, da bodo tako izgubili samostojnost odločanja in pomembnost, do potencialne škode za posameznega bolnika pri prevelikem uniformiranju zdravljenja. Vendar pa na podlagi dolgoletnih izkušenj ugotavljajo, da je upoštevanje in izvajanje navodil, ki temeljijo na najboljših preverjenih načinih zdravljenja določenih rakov, edini način za izboljšanje celotne oskrbe in preživetja bolnikov z rakom v neki državi ter za smotno uporabo omejenih finančnih sredstev (8). V Sloveniji tega sicer nismo sami raziskali, malo verjetno pa je, da bi bile naše ugotovitve drugačne.

Zato smo leta 1996 na prvem državnem posvetovanju o nadzoru raka v Sloveniji, ki ga je organiziral Onkološki inštitut v Ljubljani v sodelovanju z Ministrstvom za zdravstvo Republike Slovenije ter Svetovno zdravstveno organizacijo, med prednostne naloge slovenske onkologije postavili izdelavo priporočil (standardov) za diagnostiko in zdravljenje najpogostejših rakov in nadzor nad njihovim izvajanjem (10). Do letošnjega leta so bila izdelana in na Republiškem strokovnem kolegiju za onkologijo sprejeta priporočila za diagnostiko in zdravljenje večine rakavih obolenj. Pri izvajanju in nadzoru nad izvajanjem teh priporočil pa se tudi mi srečujemo z določenimi težavami. Ena glavnih bojazni med slovenskimi zdravniki je, da zdravljenje po priporočilih ni primerno za vse bolnike in lahko posameznim bolnikom tudi škodi. Določen način zdravljenja ni nikoli primeren prav za vse bolnike, vendar to ne sme biti razlog za zavračanje in nespoštovanje priporočil. Priporočila so okvir, ki mu dajeta vsebino bolnik ter zdravnik, ki zna zdravljenje prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku. Bolnik ima pravico katerokoli zdravljenje, tudi tisto, ki je v skladu s priporočili, odkloniti. Te pravice pa zdravnik nima. Zdravnik mora bolniku priporočiti preverjeno najboljši način zdravljenja v obliki, ki je za posameznega bolnika najprimernejša, ter ga izvajati ali celo prekiniti, če je to v korist bolnika, vse po načelih stroke. Tudi če zdravnika dokazi niso osebno prepričali in dvomi o koristnosti priporočenega zdravljenja, nima pravice

bolniku predlagati nepreverjenega načina zdravljenja.

Pravica in predvsem dolžnost posameznega zdravnika, ki meni, da obstaja boljše zdravljenje od trenutno priporočenega, je, da preveri nov načina zdravljenja v okviru strokovno, formalno in etično neoporečne klinične raziskave, ki bo dala nov dokaz, novo spoznanje. In to, na dokazih temelječe spoznanje, bo koristilo bodočim bolnikom.

#### NA DOKAZIH - "EVIDENCE-BASED" ALI UGLEDU - "EMINENCE-BASED" TEMELJEČA ONKOLOGIJA?

Konec 20. stoletja nam verjetno ne pušča veliko prostora za razpravo o tem. V času neslutnega razmaha informacijske tehnologije se tudi medicina ne more izogniti dokazom in na dokazih temelječa medicina je stvarnost. Prav v onkologiji je na dokazih temelječa medicina izrednega pomena. Velik napredek pri zdravljenju raka v tem stoletju je posledica številnih majhnih izboljšav, temelječih na dokazih. V onkologiji ni uspehov brez strogega spoštovanja znanstvenih in strokovnih izsledkov, rak ni angina in noben rak se ne ozdravi sam od sebe. Ob pravilnem zdravljenju, temelječem na dokazih, pa je mogoče danes ozdraviti okoli polovico bolnikov z rakom. Na dokazih temelječa onkologija je osnova dobre onkologije, široko poznavanje in spoštovanje izsledkov kliničnih raziskav - dokazov pa prvi pogoj za ugled posameznih zdravnikov in skupin zdravnikov ter inštitucij. Najbolj razgledani in izobraženi, ugledni posamezniki so praviloma nosilci novih idej in podmen, ki se v raziskavah preverijo, in njim gre zasluga za nova spoznanja, ki bogatijo onkologijo in koristijo številnim bolnikom. Dilema, ali zdraviti raka z na dokazih temelječo medicino - "evidence-based medicine" ali z na ugledu temelječo medicino - "eminence-based medicine", je ob tem brez smisla. Strogo ločevanje med obema ter nesmiselno povečevanje ene ali druge skrajnosti pa lahko stroki in predvsem bolnikom samo škodi. Obstaja pa še ena zanka, na katero nikakor ne smemo pozabiti. Merila za "eminence" so lahko zelo različna. Zato je na področjih, kot je onkologija, kjer gre resnično za življenje in smrt, edino smiselno vztrajati na dokazih.

#### Literatura:

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997 33:1075-107.
2. Incidenca raka v Sloveniji 1995, 1996. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1998.
3. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. Survival of cancer patients in Europe; the EURO-CARE study II. *IARC Sci Publ* No 151, Lyon, IARC, 1999.
4. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
5. Karjalainen S, Palva J. Do treatment protocols improve end results? A study of survival of patients with multiple myeloma in Finland. *Br Med J* 1989; 299:1069-72.

6. Davis S, Wright PW, Schulman SF et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* 1985; 56:1710-18.
7. Morris M: Implementation of guidelines and paths in oncology. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology, Educational Book, 35<sup>th</sup> annual meeting*. Atlanta, GA: American Society of Clinical Oncology, 1999: 287-95.
8. Van der Schueren E, Horiot JCI, Leunens G et al. Quality assurance in cancer treatment. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 181-4.
9. Weeks JC: Outcomes assessment in the NCCN. In: Perry MC, editor. *American Society of Clinical Oncology, Educational Book, 35<sup>th</sup> annual meeting*. Atlanta, GA: American Society of Clinical Oncology, 1999: 282- 6.
10. Čufer T, Primic Žakelj M: Posvetovanje o državnem programu nadzovanja raka. *ISIS* 1997; 6:6, 63-5.