

Фундаментальные и клинические исследования в онкологии. Существуют ли предпосылки для прорыва?

Н.В. Жуков^{1,2}, С.А. Румянцев^{1,2}, С.А. Лукьянов^{1,3}

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБУН ИБХ имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва; 117997, Россия, ГСП-7, Москва, улица Миклухо-Маклая, 16/10

Контакты: Николай Владимирович Жуков zhukov.nikolay@rambler.ru

Появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив добиться излечения пациентов с рядом ранее фатальных заболеваний или продления жизни у больных с неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже более 100 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны в последние годы с использованием самых современных достижений в области молекулярной биологии опухолей. Одновременно цена новых противоопухолевых препаратов растет темпами, значимо опережающими увеличение эффективности противоопухолевой терапии. Подобная ситуация наблюдается во многом из-за того, что сложившаяся система внедрения новых противоопухолевых препаратов не выполняет исходно возложенных на нее задач.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика

Basic and clinical research in oncology: is there background for a breakthrough?

N.V. Zhukov^{1,2}, S.A. Romyantsev^{1,2}, S.A. Lukyanov^{1,3}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Ostrovityanova st., Moscow, Russia, 117997;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

³M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow; 16/10, Miklukho-Maklaya st., Moscow, GSP-7, Russia, 117997

The appearance of anticancer drugs dramatically changed cancer treatment, allowing patients with a number of previously fatal diseases to achieve cure and prolong life in patients with incurable tumors. More than 100 anticancer drugs registered to date, many of which have been developed in recent years using the latest advances in tumors molecular biology. At the same time the price of new anticancer drugs increases much faster than efficacy of anticancer therapy. The situation is due largely to the fact that the current system of introduction of new anticancer drugs not performing initial tasks.

Key words: malignant tumors, cancer therapy, clinical trials, treatment standards, pharmacoeconomics

Введение

Последние 30–40 лет происходит активное совершенствование лекарственной терапии опухолей, которая, без сомнений, останется основным драйвером прогресса онкологии в обозримой перспективе. Хирургический и лучевой методы, доминировавшие в онкологии еще в середине XX века, и в настоящее время остаются важной составляющей рутинного лечебного процесса (локальный контроль), однако потенциал их развития ограничен лишь технологическими усовершенствованиями.

В большинстве случаев прогноз онкологических пациентов (даже при исходно локализованном опухолевом процессе) определяется системным характером заболевания, требующим системного лекарственного воздействия. Благодаря развитию лекарственного ле-

чения получили реальный шанс на выздоровление многие больные, страдавшие ранее абсолютно фатальными опухолями. За счет лекарственного лечения удалось в той или иной мере увеличить выживаемость пациентов с неизлечимыми диссеминированными опухолями, а за счет внедрения адъювантной лекарственной терапии — долю излеченных больных с ранними стадиями болезни.

За последние годы список доступных противоопухолевых препаратов значимо расширился (в настоящее время их насчитывается более 100) и продолжает пополняться со все возрастающей скоростью: если на заре развития химиотерапии появление каждого цитостатика являлось знаковым событием, то в настоящее время ежегодно регистрируется 3–5 новых противоопухолевых препаратов. При этом сейчас боль-

Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость (мес)*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-фторурацил) [1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 нед
Эрлотиниб (гемцитабин +/- эрлотиниб) [2]	Рак поджелудочной железы	6,24 vs 5,91	11 дней
Бевацизумаб (FOLFOX +/- бевацизумаб) [3]	Колоректальный рак, 1-я линия	8 vs 8,4	1,4 мес**
Цетуксимаб (цетуксимаб +/- FOLFIRI) [4]	Колоректальный рак, 1-я линия, без учета статуса KRAS	8,9 vs 8,0	27 дней**
Бевацизумаб (бевацизумаб +/- доцетаксел) [5]	Рак молочной железы (PMЖ), 1-я линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора) [6]	PMЖ, > 2 линий	13,1 vs 10,6	2,5 мес
Лапатиниб (капецитабин +/- лапатиниб) [7]	PMЖ, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 мес**
Трастузумаб (адьювантная химиотерапия +/- трастузумаб) [8]	PMЖ, адьювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4 % vs 89,7 %	2,7 %

* – все различия статистически значимы; ** – различия в общей выживаемости (ОВ) недостоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования.

шинство из них создается уже под конкретную мишень (т. е. синтезируется препарат с заранее ожидаемыми свойствами), что резко отличается от эмпирического поиска противоопухолевых субстанций в недавнем прошлом, когда сначала обнаруживалась активность препарата, а лишь затем изучался механизм его действия. Значимо изменилась и методология адаптации новых препаратов, предусматривающая сейчас многоуровневую систему доклинических и клинических испытаний.

Однако уже очевидным является и то, что несмотря на все теоретические предпосылки для нового прорыва в онкологии, абсолютный выигрыш от внедрения противоопухолевых препаратов с годами значимо не нарастает: прибавка в медиане выживаемости, как и в эпоху эмпирической химиотерапии, измеряется неделями и месяцами (таблица).

Из-за чего же огромные вложения в фундаментальную онкологию, приведшие к гораздо более глубокому пониманию биологии опухоли, открытию новых мишеней для противоопухолевой терапии, созданию десятков новых препаратов, не привели к достижению столь же значимых успехов? Как нам кажется, наблюдаемый дисбаланс является не следствием недостатка эффективных методов изучения опухолей или низкой эффективности современных противоопухолевых препаратов, а следствием недостаточно эффективного подхода к их адаптации и внедрению. И современная концепция «доказательной медицины», клинических исследований, стандартов лечения и т. д. лишь усугубляет ситуацию, а не способствует ее разрешению.

Для понимания сложившейся ситуации целесообразно разбить процесс совершенствования противоопухолевого лечения на 2 составные части.

1. Научный процесс – изучение биологии злокачественных опухолей, поиск мишеней для противоопухолевой терапии, попытка выявления новых препаратов и методов противоопухолевого лечения (формирование и тестирование научных гипотез).

2. Регуляторные и формализующие нормы – обеспечение достоверности полученных данных, регуляция процесса создания препаратов, их апробации и регистрации.

Безусловно, для достижения оптимальных результатов важны обе составляющие, но «созидательной» является лишь первая часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы служат лишь «обслуживающей» составляющей, позволяющей (потенциально) оптимизировать процесс внедрения полученных научных результатов. К сожалению, современная система «доказательной медицины», созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, нередко превращается в тормоз прогресса.

Изучение биологии опухолей и механизма действия противоопухолевых препаратов

Данная категория исследований, относящаяся в большей степени к фундаментальной науке, является наиболее «творческой» и наименее зарегулированной составляющей научного поиска.

И здесь видны, пожалуй, наибольшие успехи. Произошло значимое расширение спектра доступных

«инструментов» для изучения опухолей: на место световой микроскопии пришли методики секвенирования генома и методы моделирования биологических процессов *in silico*. Более того, большинство новых технологий (во многом благодаря снижению цены исследований) перешло из разряда эксклюзивных тестов, доступных только для ведущих лабораторий мира, в разряд почти рутинно выполняемых манипуляций. Стоимость секвенирования генома снизилась с 10 млрд долларов (столько стоил первый расшифрованный геном) до примерно 1 тыс. долларов в настоящее время.

Изменились представления о биологии опухолевой прогрессии — на смену простому представлению об опухоли как о совокупности быстро делящихся клеток пришло гораздо более комплексное представление, включающее многоуровневую систему регуляции и взаимодействия с организмом. Понимание того, что в прогрессию опухоли вовлечено множество процессов, таких как постоянная активация пролиферативных и подавление антипролиферативных сигнальных путей, активация инвазии и метастазирования, включение механизмов репликационного «бессмертия» и замедление естественной гибели клеток, активация ангиогенеза, изменение клеточного метаболизма, возможность избегать иммунного ответа, нестабильность генома и т.д. [9], привело к кардинальному изменению взглядов на противоопухолевую терапию. От простых представлений о необходимости использования все более сильных клеточных ядов (цитостатиков) для разрушения генетического аппарата быстро делящихся клеток онкологи перешли к созданию препаратов, целенаправленно воздействующих на уязвимые системы опухолевой клетки, отличающие ее от нормальных клеток организма. Практически для каждого отличительного «признака» опухолевых клеток в настоящее время созданы новые группы препаратов направленного действия: блокаторы сигнальных активирующих путей (иматиниб, gefitinib, vemurafenib, trastuzumab и т.д.), антиангиогенные препараты (bevacizumab, aflibercept, sunitinib, pazopanib и т.д.), ингибиторы сигналов, тормозящих иммунный ответ (ипилимумаб, pembrolizumab), препараты, вмешивающиеся в метаболизм энергии опухолевой клетки (темсиролиму, everolimus), нарушающие репарацию генома (olaparib).

Список новых потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии огромен [9], и для каждой из них есть достаточно большое досье из теоретических предпосылок, объясняющих, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии опухолей. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости.

Однако, несмотря на то, что с формальной точки зрения мы все дальше отходим от эмпирического по-

иска противоопухолевых препаратов, процесс разработки перестает быть эмпирическим лишь на этапе создания самой молекулы. Знание мишени для нового препарата и подтверждение его эффективности в доклинических испытаниях далеко не всегда транслируется в высокую клиническую эффективность препарата. Так, например, теоретические предпосылки для создания иматиниба и антиангиогенных препаратов выглядели одинаково привлекательно (как блокада Vcr-Abl при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), так и прекращение кровоснабжения опухолей теоретически могли реализоваться в блестящие успехи), но при дальнейших испытаниях иматиниб показал действительно революционные результаты [10], а большинство антиангиогенных препаратов так и борются за месяцы выживаемости без прогрессирования [11].

С нашей точки зрения, вне зависимости от того, каким образом (целенаправленно или эмпирически) был найден препарат, основным фактором, определяющим его возможность показать по-настоящему клинически значимый эффект, является применение в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны. Однако до настоящего времени ответ на вопрос, у кого (в какой популяции) будет работать новый препарат и будет ли он работать вообще, можно получить лишь в рамках клинических испытаний. Современная система доклинических испытаний и моделирования эффективности совершает слишком много ошибок для того, чтобы служить надежным ориентиром для прогнозирования эффекта в клинике. Во многом это связано с несовершенством методик, основанных на тестировании препаратов на клеточных линиях или ксенографтах [12]. Однако даже изучение образцов опухолей, полученных у пациентов в процессе проведения клинических испытаний, часто не дает возможности получить достаточно информации о механизмах, отвечающих за чувствительность или резистентность к терапии.

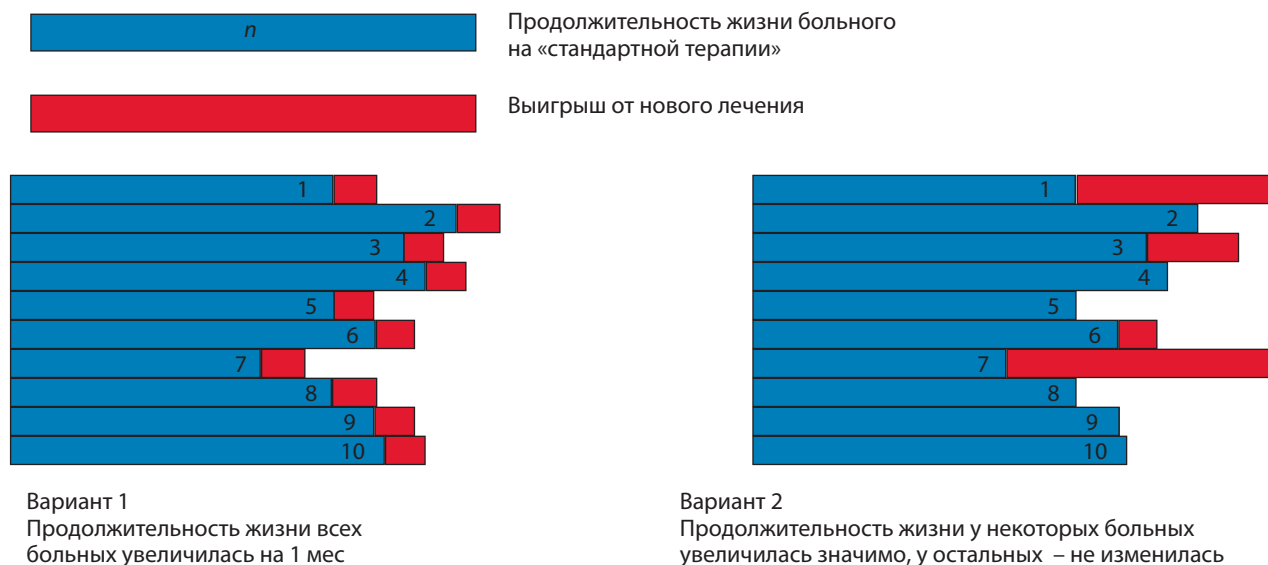
Клинические исследования

От момента выявления перспективной субстанции, показавшей противоопухолевую активность, до ее клинической адаптации в настоящее время проходит около 5–10 лет. Все это время занимают клинические исследования.

При этом клинические исследования составляют значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов. И все усложняющиеся правила проведения исследований увеличивают ее все больше и больше.

Согласно доступным online данным [13], за период с 2008 по 2011 г. средние затраты на участие 1 пациента в исследовании III фазы увеличились почти вдвое — с 25 707 до 47 095 долларов. В результате затраты, необходимые для выведения одного препарата на рынок, могут составлять сотни миллионов и даже миллиарды долларов, что сопоставимо с ресурсами, выделенными

Увеличение медианы выживаемости на 1 мес



Возможные объяснения небольшой прибавки в выживаемости

на всю модернизацию фармацевтической промышленности в РФ. Исследования, инициированные академическими институтами и исследовательскими группами, стоят несколько дешевле, однако при сложившейся системе и их стоимость исчисляется сотнями тысяч и миллионами долларов.

По определению основной целью клинических исследований должно быть выявление наилучших видов терапии, отсеечение неэффективных или небезопасных методик и в итоге предоставление больным лечения, способного максимально продлить их жизнь и улучшить ее качество. Важным является и экономический аспект, так как система доказательной медицины изначально задумывалась как возможность поиска оптимальных по соотношению цена/эффект методов лечения.

Однако достигает ли существующая система поставленных целей? Судя по существующей практике – нет. Возможно, это связано с тем, что цели основных участников процесса исследований не совпадают с декларируемыми. Основной целью фармацевтических компаний, являющихся главными разработчиками препаратов и спонсорами клинических исследований, является регистрация новых препаратов и получение прибыли. Основной целью академических центров и исследовательских групп (спонсорами которых, к сожалению, прямо или косвенно остаются в основном все те же фармацевтические компании) – публикация в престижном журнале и получение новых грантов на исследование. Целью регистрирующих и контролирующих органов – контроль над неукоснительным соблюдением тех формальных норм и правил, которые они сами и установили. Повышение же безопасности и эффективности лечения, к сожалению, по сути, остается

за рамками этого процесса, хотя и декларируется в качестве приоритетной цели всеми его участниками. Так же за рамками процесса клинических испытаний остается и «академическая» часть процесса совершенствования противоопухолевого лечения – большинство из них отвечает на простой вопрос «лучше или хуже новый препарат (методика), чем ранее существовавшие?». При этом вопросы: кому среди больных, включенных в исследование, помогает новый препарат, почему он не помогает остальным в рамках регистрационных исследований, не задаются. В лучшем случае проводится формальный субанализ с исследованием ограниченного количества факторов, потенциально способных повлиять на селекцию больных. С сожалением необходимо отметить, что это касается не только исследований, инициированных фармацевтическими компаниями (с целью регистрации препарата), но и исследований, проводимых независимыми (академическими) центрами. Получив благодаря более интенсивному лечению 5–10 % прибавку в выживаемости у больных с неблагоприятным прогнозом, исследователи рекомендуют использовать новые варианты терапии для всех больных группы, «забывая», что и до его введения, несмотря на неблагоприятный прогноз, многие пациенты излечивались при использовании предыдущего подхода к терапии [14].

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам и правилам (GCP, GLP, GMP, Хельсинкская декларация и т. д.). И эти нормы в большинстве случаев соблюдаются. Однако они в большинстве своем защищают лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, опре-

деленных видов статистических погрешностей и т. д., но при этом никоим образом не влияют на суть исследований.

Возможно, именно поэтому после проведения прекрасно организованных с формальной точки зрения исследований, подвергающихся активному контролю со стороны многочисленных организаций (NCI, FDA, EMEA, наблюдательные советы, этические комитеты и т. д.), мы постоянно получаем препараты и комбинации, эффективность которых превосходит ранее имевшиеся в нашем арсенале на несколько месяцев медианы выживаемости при паллиативном лечении (или 3–5 % 5-летней выживаемости при куративной терапии). Однако при анализе, по сути, часто оказывается, что столь незначительный выигрыш связан не с тем, что эти 1–2 мес (или 3–5 %) являются пределом эффективности новых препаратов, а с тем, что популяция больных, получивших терапию в рамках исследования, гораздо больше, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рисунок). И основной причиной многочисленности пациентов в клинических исследованиях является не необходимость их высокой достоверности, а необходимость выявить весьма небольшое ожидаемое различие в результатах. Это прекрасно видно из статистических разделов исследований, включающих сотни и тысячи больных. При анализе этих разделов, описывающих ожидаемое различие в эффективности, очевидным становится то, что большие по количеству включенных больных (и дорогостоящие) исследования всегда направлены на поиск маленьких различий.

И такая ситуация сложилась уже достаточно давно. Так, например, согласно метаанализу большого количества исследований, адъювантная терапия тамоксифеном при эстроген-зависимом РМЖ увеличивает 10-летнюю ОВ радикально оперированных больных с 69 до 77 %, т. е. из 100 пролеченных больных 8 будут живы на протяжении 10 лет и более именно благодаря применению тамоксифена [15]. Но из этих цифр одновременно можно сделать и другой вывод – 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую»: 69 из них прожили бы этот срок и без назначения тамоксифена, а 23 – погибли несмотря ни на хирургическое, ни на лекарственное лечение. Когда на «смену» тамоксифену в 1990-х пришли новые (более дорогостоящие) препараты – ингибиторы ароматазы, они вновь испытывались и внедрялись по аналогичному принципу и в той же популяции больных. Результат оказался ожидаемым, так как исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных». В исследованиях по адъювантному использованию ингибиторов ароматазы, включавших от 2 до 8 тыс. пациентов, выявлялось статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости на 3–5 %, а однозначные различия в ОВ в большинстве из них так и не были показаны [16, 17]. Аналогичная ситуация

наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов при солидных опухолях.

Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения солидных опухолей? Безусловно! Так, по данным клиники MD Anderson, между 1944 и 2004 гг. 10-летняя ОВ больных ранним РМЖ с пораженными лимфатическими узлами увеличилась с 16 до 74 %, а у больных с отдаленными метастазами – с 3 до 22 % [18], что обусловлено частичной суммацией эффектов различных новых препаратов и режимов, внедренных за это время. Однако для каждого из внедренных препаратов оставался практически неизменным общий недостаток – новый препарат (подход) оказывался более эффективным лишь у небольшого числа больных (которые и давали «прибавку» в выживаемости), остальные же пациенты от его использования не выигрывали (имели ровно такие же результаты лечения, как и на терапии предыдущего поколения). При этом выявление группы больных, выигрывающих от новой терапии, практически никогда не являлось первичной целью исследований. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в той же самой широкой (не селектированной) группе пациентов соотношение затраты/эффект становится все больше.

Аналогичная ситуация начинает складываться и в онкогематологии. Онкогематологи, еще недавно значимо ограниченные в выборе препаратов (алкилирующие цитостатики, антрациклины, прокарбазин, цитарабин, метотрексат, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, винка-алкалоиды, интерферон и кортикостероиды), шли по пути оптимизации их применения. В рамках преимущественно академических (а не индуцированных фармацевтическими компаниями) исследований выделялись прогностические группы, изучались молекулярные и клинико-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скудного набора доступных цитостатиков. Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать острый лимфобластный лейкоз – заболевание, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-х годах, онкогематологам удалось увеличить долю излеченных больных с 10 до 60 % у взрослых и почти 90 % у детей. Аналогичных результатов удалось добиться и при лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта. В отношении «менее успешных» по шансу на излечение онкогематологических заболеваний, таких как острый миелоидный лейкоз или неходжкинские лимфомы, искали пути оптимизации терапии, тестировались новые препараты и режимы, однако увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования в большинстве случаев не являлось критерием для безусловной адаптации новых «революционных» подходов. Благодаря этому режим СНОР сохранил статус «золотого стандарта» лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в ре-

жим с включением новых и более дорогостоящих антрациклинов, винка-алкалоидов, кортикостероидов или алкилирующих препаратов. В отношении же ряда заболеваний, таких как ХМЛ, лимфомы низкой степени злокачественности, хронический лимфолейкоз, гематологи просто признались, что пока не могут сделать ничего существенного, и на долгие годы эти заболевания остались на дешевой «терапии сдерживания». Во многом подобный путь развития специальности был обусловлен и тем, что до недавнего времени «онкогематология» была не очень интересна фармацевтическим компаниям. В те времена, когда цитостатики стоили относительно недорого (десятки или сотни долларов США), коммерческого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой — новый (превосходящий эффективность предыдущего препарата на несколько процентов, но при этом более дорогой) в небольшой по сравнению с солидными опухолями популяции гематологических больных не было. Деньги, вложенные в регистрационные исследования нового относительно недорогого препарата для использования у нескольких тысяч гематологических больных, никогда не вернулись бы фармкомпаниям.

Показательной можно назвать историю разработки иматиниба, положившего начало действительно дорогостоящей терапии в онкогематологии. Препарат был синтезирован в 1992 г. (в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии), и уже через год его высокая эффективность была показана в доклинических испытаниях. Однако клинические испытания иматиниба начались лишь в 1998 г., так как разработчики препарата не могли найти компанию, которую заинтересовал бы потенциально высокоэффективный препарат для применения у очень ограниченного контингента больных (всего лишь около 5–6 тыс. человек в США заболевают ХМЛ ежегодно) [19]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих очень высокой эффективностью, но в очень малой популяции больных, были неприемлемо велики в эпоху дешевых цитостатиков. Проблема иматиниба была решена за счет разрешения компании-производителю значимо (по сравнению с себестоимостью производства) увеличить цену препарата. Благодаря этому больные ХМЛ все же получили возможность лечиться иматинибом, что кардинально улучшило прогноз заболевания. Однако одновременно такие инновационные и, безусловно, жизненно спасающие онкогематологические препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии.

Каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые этими препаратами, будет стоить еще дороже, так как популяция больных, которым понадобится подобное лечение, будет еще меньше — значительная часть пациентов получает максимум возможного от лечения препаратом-предшественником. Согласно данным анализа, выживаемость боль-

ных ХМЛ, сохранивших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2 лет, равна продолжительности жизни, сопоставимой по возрасту популяции лиц, не страдающих ХМЛ [20]. Очевидно, что у этих больных лечение иматинибом является оптимальным и достаточным. Улучшения результатов лечения требуют лишь пациенты, опухоли которых оказались резистентными к иматинибу (около 20 % случаев). В настоящее время созданы препараты следующего поколения, эффективные у больных, опухоль которых оказалась резистентна к иматинибу (дазатиниб и nilотиниб). Однако если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или потерявших ответ на нее, то сколько из тех 5–6 тыс. пациентов с ХМЛ в США будут получать новые препараты? И сколько стоили бы эти препараты, если перед их внедрением в очень небольшой популяции все равно нужно было бы проводить весь спектр современных клинических исследований? Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных можно назвать использование моноклональных антител *eculizumab* (*Soliris*) при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5–10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии для 1 пациента стоит в настоящее время более 400 тыс. долларов США.

В связи с этим напрашивается вполне простой ответ — новые препараты должны занять место иматиниба, т.е. применяться у всех больных ХМЛ! И судя по тому, что они испытывались и получили регистрацию в качестве первой линии терапии без всяких ограничений, подобный процесс уже «пошел». Казалось бы, что в этом плохого — больные с резистентными к иматинибу вариантами ХМЛ получают шанс на изначальное назначение им более эффективных препаратов, а больные с чувствительным к иматинибу заболеванием, скорее всего, ничего от такой замены не потеряют (хотя и не приобретут). Такой подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении цены обеспечить современным лечением всех больных ХМЛ. Однако если этот подход будет принят, то, по нашему мнению, он начнет тот процесс, который уже долгие годы происходит в лечении солидных опухолей. Очевидным является и то, что современная система клинических испытаний сама «подталкивает» компании к необходимости расширения показаний к применению, так как в противном случае цена препаратов будет за пределами психологических (и любых других) границ готовности платить.

Остается проблемой и внедрение вновь появившихся препаратов в клиническую практику. К сожалению, после блестяще формализованных испытаний (с четкими критериями отбора, оценки эффекта и т.д.), направленных на то, чтобы полностью и однозначно определить, в каких клинических ситуациях

должен применяться тот или иной препарат, после выхода в рутинную практику препараты активно используются off-label (вне показаний в инструкции) или со всевозможными допущениями, что мотивируется необходимостью «индивидуализации лечения». Большие рандомизированные исследования, посвященные исследованию антиангиогенных препаратов (бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, акситиниб) при раке почки, были проведены на популяции больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в тех же рекомендациях признанных онкологических сообществ предусматривается их использование у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Получают лечение и больные, характеристики которых значимо отличаются от характеристик, предусматривавшихся критериями включения в регистрационные исследования. С весьма спорными результатами: согласно исследованию D.Y. C. Heng et al. [21], результаты применения этих препаратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значимо уступали таковым, полученным в рамках исследований (медиана выживаемости без прогрессирования — 5,2 vs 8,8 мес, медиана ОВ — 14,5 vs 28,8 мес; $p < 0,0001$). Более того, в отличие от регистрационных исследований, эти пациенты уже не имеют контрольной группы, и мы применяем препараты, не будучи уверенными в том, что они действительно увеличивают выживаемость по сравнению с ранее существовавшим лечением. Таким образом, препараты, на регистрационные испытания которых затрачены огромные средства (включенные в их стоимость), в итоге без всяких дополнительных формализованных исследований применяются в совсем другой популяции больных. Если же рассматривать редкие нозологии или группы пациентов (например, опухоли детского возраста), то очень многие препараты используются off-label, но с хорошим эффектом. Отсутствие больших рандомизированных исследований (и показаний в инструкциях) не мешает с успехом применять ифосфамид во 2-й линии лечения лимфом, паклитаксел — при герминогенных опухолях, и большинство цитостатиков в детской практике. В этом случае возможность миновать систему общепризнанных испытаний (большинство препаратов и режимов используется в данной категории больных на основании небольших исследований II фазы) позволяет получать удовлетворительные результаты лечения без больших финансовых расходов.

Так может быть, существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, существующая система учета побочных эффектов является крайне надежной и предусматривает систематическое сообщение о любых нежелательных явлениях. К примеру, в одном из исследований уже зарегистрированного

препарата за месяц было получено более 600 сообщений о серьезных нежелательных эффектах (SAE) [22], а более 16 % стоимости другого observational исследования составили расходы на взаимодействие с наблюдательными органами, контролирующими его «безопасность» [23]. Согласно высказыванию Dr. Greg Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection), современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту себя от исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности [24]. Прекрасной иллюстрацией этого могут служить недавно опубликованные данные о фатальной токсичности антиангиогенных препаратов. Несмотря на то, что согласно данным прекрасно организованных контролируемых исследований препараты являются хорошо переносимыми, при объединении результатов лечения 4679 пациентов, принимавших участие в исследованиях сорафениба, сунитиниба и пазопаниба, оказалось, что частота фатальных побочных эффектов была в 2 раза выше по сравнению с контролем/плацебо (1,5 против 0,7 %; $p = 0,023$). Аналогичные результаты были получены и после анализа данных более 10 тыс. пациентов, принимавших участие в исследованиях с бевацизумабом (частота фатальных побочных эффектов 2,5 % против 1,7 % в группе контроля; $p = 0,01$) [25, 26]. После прекращения активной промоции ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии при рецептор-позитивном РМЖ стали появляться публикации о том, что эти препараты могут увеличивать риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений [27]. Хорошо видно несовершенство существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» и по постоянно появляющимся уже после регистрации препаратов «black box warning» (предупреждениям о серьезных побочных эффектах) на их зарубежных инструкциях [28].

Крайне негативным последствием самодостаточной (работающей преимущественно на саму себя) структуры клинических исследований является и то, что ряд действительно важных и нужных идей не могут быть реализованы в связи с невозможностью пройти бюрократические барьеры. Многие небольшие исследовательские компании и академические институты даже в США не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования, когда согласование проводимого исследования может занять годы, после чего само исследование уже перестает представлять интерес.

Прекрасной иллюстрацией «результативности» современных клинических исследований может служить сопоставление зарубежных (Великобритания) инструкций к препаратам, содержащим одно и то же действующее вещество — доксорубин гидрохлорид, но в разных формах [29]. Список показаний к «классическому» доксорубину гидрохлориду, зарегистрированному в 1974 г., начинается со слов «возможными

примерами применения являются», заканчивается словами «препарат часто используется в комбинации с другими цитостатиками» и содержит в качестве «примеров» применения 17 различных нозологий. Липосомальный же вариант доксорубина содержит предельно четкие показания, ограничивающие не только заболевания, при которых может применяться препарат, но и клинические ситуации, в которых это возможно. При этом спектр заболеваний, при которых может применяться липосомальная форма, ограничен четырьмя. Значит ли это, что липосомальный доксорубин менее эффективен и не может применяться при заболеваниях, при которых зарегистрирован «классический» доксорубин? Значит ли это, что многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? С нашей точки зрения, современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значимо ограничивает возможность использования липосомальной формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже. Единственное, что однозначно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубин был столь же «революционен», как современные таргетные препараты, его стоимость составляла значительно меньше 100 долларов на цикл лечения. Терапия же липосомальной формой даже спустя 15 лет после регистрации составляет несколько тысяч долларов на цикл лечения. Могла бы липосомальная форма доксорубина использоваться по тем же показаниям, что и исходный препарат и, возможно, показать лучшие результаты? Могло бы большее число больных избежать кардиотоксичности «классического» доксорубина (более низкая кардиотоксичность является основным преимуществом липосомальной формы)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответа на этот вопрос, так как его высокая цена, большую часть из которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

Клинические рекомендации, руководства, стандарты

Так может быть проблемы, возникающие на этапе клинических испытаний (многие из которых, к сожалению, имеют коммерческий подтекст), исправляются на этапе осмысления экспертами, составляющими клинические рекомендации. К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смыслом. Безусловно, с точки зрения доказательной медицины современные рекомендации выглядят безупречно — каждой из рекомендаций присваивается степень доказательности, степень согласия экспертов, а «руководства по выработке руководств» занимают десятки страниц, детально обговаривая, каким обра-

зом трактовать I, II или III уровень доказательности. Однако финальный документ чаще всего представляет собой дерево решений, состоящее из множества ветвей и имеющее огромное число «степеней свободы». Разумеется, наличие 3 вариантов лекарственного лечения с уровнем доказательности I при распространенном почечно-клеточном раке (бевацизумаб + интерферон, сунитиниб, пазопаниб) или 20 вариантов адъювантных режимов лечения РМЖ дает возможность выбора. Однако это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, так как в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев «индивидуализации» — кому, в какой ситуации показано то или иное лечение с I уровнем доказательности, а кому подойдет лечение со II–III уровнем доказательности, так же включенное в данные руководства для «отдельных пациентов». Так, например, рекомендации Национального института рака США, NCCN и ESMO [30–32] предусматривают 2 варианта адъювантной эндокринотерапии у больных РМЖ, находящихся в пременопаузе, — монотерапию тамоксифеном и комбинацию тамоксифена с исключением функции яичников. Однако ни в одной из этих рекомендаций не указано, каковы же должны быть критерии отбора больных, которым вместо 1 препарата (тамоксифен) должны быть назначены 2 (тамоксифен и гозерелин) или дополнительно к тамоксифену проведена хирургическая кастрация. Более того, из 3 доступных в настоящее время рандомизированных исследований, посвященных сравнению тамоксифена и комбинации тамоксифена и исключения функции яичников, ни одно не показало преимущества комбинированного подхода [33–35]. Ответы на эти вопросы в рекомендациях и руководствах отсутствуют и по сей день остаются на усмотрение лечащего врача.

В итоге «индивидуализация лечения», предусмотренная современными руководствами, сводится к предоставлению равных прав компаниям-производителям и появлению групп разнородно пролеченных пациентов, результат лечения которых не подлежит оценке и не позволяет получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования. Так, в РФ за год РМЖ заболевает около 55 тыс. женщин — вполне достаточная цифра, для того чтобы при стандартизованном лечении провести несколько клинических исследований на популяционной основе. Однако это невозможно, так как существующие рекомендации предусматривают возможность принятия разных решений в одинаковых ситуациях.

Фармакоэкономический анализ целесообразности терапии

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров (например, отсечение препаратов, требующих более 3 подушевых ВВП за QALY) сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет

выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военно-полевой медицины: сначала спасение легкораненых ценой малых затрат, затем тяжелораненых ценой относительно малых затрат, затем — тяжелораненых, требующих высокотехнологичного и трудоемкого лечения. «Агонирующим» же раненым (пациентам, требующим терапии с превышением приемлемой стоимости QALY) в предоставлении лечения отказывают. С точки зрения усредненного пациента и государства выигрыш очевиден: ограниченный бюджет здравоохранения расходуется с максимальной отдачей, что позволяет «вернуть в строй» максимальное число граждан. И при всей видимой жестокости подобного подхода с него, пожалуй, и стоило бы начать преобразование системы онкологической помощи в нашей стране: с признания того, что при текущем уровне финансирования мы не в состоянии обеспечить 100 % больных максимально эффективным лечением. Средние расходы на медицинскую помощь в США составляют около 7 тыс. долларов в год на 1 гражданина, в странах ЕС — от 1,5 до 3 тыс., в России — около 500 долларов на человека в год. При этом даже эти 500 долларов являются «усредненными» и значимо варьируют от территории к территории (от 100 до 1 тыс. долларов).

В такой ситуации перераспределение средств даст значимый эффект, так как проведение «урезанного» варианта лечения, но у 100 % больных, более целесообразно, чем проведение всего объема мероприятий, но лишь ограниченному кругу пациентов, в то время как остальным может не хватать ресурсов даже на минимальную терапию. Подобный подход возможно реализовать через создание жестких, предусматривающих мало степеней свободы, фармакоэкономически обоснованных стандартов.

Однако данный подход в текущей ситуации является явно паллиативным, так как критерии «фармакоэкономической сортировки раненых» применяются к результатам, полученным в исследованиях, проводившихся вышеописанным путем. Фармакоэкономическому анализу подвергаются результаты исследований, дающие информацию об «усредненном» выигрыше на всю когорту больных. То есть те самые 1–2 мес прибавки в выживаемости. Однако что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, требующей лечения, признанного экономически нецелесообразным? Казалось бы — 1–2 мес выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными. Как уже было показано выше, в большинстве случаев новое лечение позволяет значимо продлить жизнь части больных, несмотря на то, что средний выигрыш измеряется несколькими месяцами или даже днями. И при принятии решения об отказе в предоставлении подобного лечения их потери будут значимо больше.

Заключение

Как ни странно, Россия в отношении решения вопроса, посвященного адаптации новых методов лечения и исследования онкологических заболеваний, потенциально находится в более выгодном положении — у нас нет устоявшейся системы клинических испытаний, стандартов лечения, т. е. начинать можно практически с нуля.

При признании невозможности обеспечения потребностей онкологических пациентов в РФ на уровне, предусмотренном зарубежными стандартами, и принимая во внимание несовершенство клинических исследований, даже простая аналитическая работа в состоянии привести к значимому и эффективному перераспределению средств. Однако подобный анализ требует привлечения специалистов в разных областях — не только медиков, но и фармакоэкономистов, юристов и организаторов здравоохранения. Конечным результатом подобной работы могли бы быть «настоящие» жесткие медицинские отечественные стандарты, предусматривающие максимально эффективное расходование средств.

Адекватный анализ уже доступных в настоящее время данных мог бы при минимальных затратах (без проведения дорогостоящих исследований) позволить в разы сократить расходы на лечение (при исходно 100 % доступности терапии) или значимо увеличить доступность препаратов (при исходно недостаточном обеспечении). Так, например, практически все новые и крайне дорогостоящие препараты для лечения рака почки (обеспечение которыми в РФ далеко от 100 %) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования, но не ОВ. Регистрация препаратов на основании увеличения лишь выживаемости без прогрессирования (примерно вдвое) является абсолютно оправданной в данной группе больных, ранее практически не имевшей терапевтических перспектив. Отсутствие увеличения ОВ также вполне объяснимо — во всех регистрационных исследованиях подавляющая часть больных (до 80 %), получавшая контрольное лечение, после прогрессирования переводилась на новый препарат. Однако из этих же данных можно сделать и другой вывод — начало лечения с терапии сравнения (гораздо более дешевого интерферона) и переход на новые препараты лишь после прогрессирования болезни не сказывались отрицательно на продолжительности жизни больных. Принятие такого подхода (начало терапии с интерферонов и лишь затем переход на новые препараты) могло бы высвободить значительные ресурсы, которые могут быть направлены на увеличение доступности новых препаратов и при этом не приведут к потере эффективности терапии. Еще одним примером может служить использование другого крайне дорогостоящего препарата — цетуксимаба. Для лечения колоректального рака препарат зарегистрирован

как в 1-й, так и в последующих линиях. Однако даже при его использовании только у больных с диким типом гена *KRAS* увеличение медианы выживаемости составляет лишь 4,5 мес. Но при использовании в 3-й линии лечения — это прибавка в 4,5 мес к 4,8 мес на терапии сравнения, а при использовании в 1-й линии — к 23 мес на терапии сравнения. Чтобы получить один и тот же абсолютный выигрыш от лечения, в 1-й линии необходимо применять препарат в среднем на протяжении 10 мес, а в 3-й — на протяжении 3,5 мес. Подобные (или другие) ситуации существуют при очень многих злокачественных заболеваниях.

Создание единых стандартов лечения, основанных не на соблюдении равных прав фармацевтических компаний на доступ к рынку, а на величине реального выигрыша от применения производимых ими препаратов, могло бы значимо изменить ситуацию к лучшему. Одновременно подобные стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, служащих контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значимых вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом шанс на то, что такой подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не столь велик. Как ни странно, подобный вид исследований достаточно широко распространен в области лечения заболеваний, где цена ошибки может быть значимо выше, чем при лечении метастатического РМЖ, гемобластозов и опухолей у детей, герминогенных опухолей. Почти 90 % больных этими потенциально высококурабельными опухолями в Германии принимают участие в национальных исследовательских проектах, генерируемых ведущими научными центрами. Подобный подход позволяет быстро, относительно дешево и весьма эффективно (судя по результатам) получать ответы на клинически значимые вопросы — кому, когда и с какой целью должна назначаться та или иная терапия. Стоит, по на-

шему мнению, перенять и другую особенность исследований, проводимых онкологами-педиатрами и, частично, онкогематологами. Очень многие исследования, проводимые в рамках этих специальностей, посвящены поиску предсказательных факторов ответа на определенные виды терапии. И в педиатрии, и в онкогематологии очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии»: существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других факторов, на основании которых лечение действительно «индивидуализируется». И это при весьма ограниченном количестве противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для лечения гемобластозов и детских опухолей. Солидная же онкология пока не в состоянии «переварить» даже уже созданные препараты, и выбор между десятками доступных режимов определяется на основании 2–3 весьма неточных предсказательных факторов и «клинического мышления». Возможно, во всяком случае на данном этапе, «взрослым» онкологам неплохо было бы принять к сведению «педиатрический» подход, который был метко охарактеризован С.А. Schiffer следующим образом: «...следование протоколу с военной точностью, основанной на практически религиозной убежденности в необходимости поддержания запланированного... режима лечения, что бы ни случилось — наводнение, день рождения, день взятия Бастилии или Рождество...» [36]. И, безусловно, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов и подходов к лечению злокачественных опухолей. Регуляторные нормы, конечно, представляют значительную часть этих процессов, однако они должны занять строго отведенное место и не оттеснять на второй план процесс научного поиска, направленного на совершенствование противоопухолевой терапии.

Благодарности

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 14-35-00 105.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burris H.A.R., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–13.
2. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
3. Saltz L., Clarke S., Diaz-Rubio E. et al. Bevacizumab (bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:170s. Abstr. 4028.
4. Van Cutsem E., Nowacki M., Lang I. et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:164s. Abstr. 4000.
5. Miles D., Chan A., Romieu G. et al. Final overall survival (OS) results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III AVADO study of bevacizumab (BV) plus docetaxel (D) compared with placebo (PL) plus D for the firstline treatment of locally recurrent (LR) or metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research Suppl* 2009;69(24):abstr. 41.
6. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment

- of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914–23.
7. Cameron D., Casey M., Oliva C. et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010;15:924–34.
8. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
9. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–74.
10. Chen Y., Wang H., Kantarjian H., Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411–7.
11. Rugo H.S. Inhibiting angiogenesis in breast cancer: the beginning of the end or the end of the beginning? *J Clin Oncol* 2012;30(9):898–901.
12. Teicher B.A. Tumor models for efficacy determination. *Mol Cancer Ther* 2006;5(10):2435–43.
13. Silverman E. Clinical Trial Costs Are Rising Rapidly. *PharmaBlog* 2011. URL: <http://www.pharmalot.com/2011/07/clinical-trial-costs-for-each-patient-rose-rapidly/>.
14. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C. et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005;366(9486):635–42.
15. Hortobagyi G.N. Optimal Therapy for Primary and Metastatic Breast Cancer: Emerging Standards and New Approaches. San Antonio, Texas, December 13, 2001. URL: <http://www.medscape.org/viewprogram/1021>.
16. Cuzick J., Sestak I., Baum M. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2010;11(12):1135–41.
17. Joerger M., Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast* 2009;18(Suppl 3):S78–82.
18. Buzdar A., Hunt K., Buchholz T.A. et al. Improving survival of patients with breast cancer over the past 6 decades: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Breast Cancer Symposium, 2010*. Abstr. 176. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abstr_detail_view&confID=100&abstractID=60172.
19. Vasella D., Slater R. *Magic Cancer Bulletin: How a Tiny Orange Pill is Rewriting Medical History*. New York: HarperBusiness, 2003.
20. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., Mahon F.X. et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(7):553–61.
21. Heng D.Y., Xie W., Regan M. et al. A multicentered population-based analysis of outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) who do not meet eligibility criteria for clinical trials. *GUCS* 2012; abstr. 353.
22. Stewart D.J., Kurzrock R. Cancer: The Road to Amiens. *J Clin Oncol* 2009;27(3):328–33.
23. Humphreys K., Trafton J., Wagner T.H. The cost of institutional review board procedures in multicenter observational research. *Ann Intern Med* 2003;139:77.
24. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? *The Monitor* 2007;21:55–7.
25. Schutz F.A., Je Y., Richards C.J., Choueiri T.K. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30(8):871–7.
26. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients. *JAMA* 2011;305:487–94.
27. Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(17):1299–309.
28. Ladewski L.A., Belknap S.M., Nebeker J.R. et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3859–66.
29. URL: <http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>.
30. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional>.
31. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
32. Aebi S., Davidson T., Gruber G. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi12–vi24.
33. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(7):516–25.
34. Hackshaw A., Baum M., Fornander T. et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341–9.
35. Robert N.J., Wang M., Cella D. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen with ovarian ablation in premenopausal women with axillary node-negative receptor-positive breast cancer < 3 cm. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:5 (abstr. 16).
36. Schiffer C.A. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003;21:760–1.