

# Основные принципы доказательной медицины в онкологии<sup>#</sup>

 С.Б. Петерсон\*, А.И. Бенековский\*, В.Н. Чехонадский\*\*

\* Кафедра онкологии РГМУ

\*\* ГУ Российский онкологический научный центр  
им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

## Лечение

Идеи относительно возможных средств и методов лечения следует подвергать строгой научной проверке, прежде чем использовать их для принятия клинических решений. Наилучшей проверкой служат рандомизированные контролируемые испытания — особый тип когортных исследований.

**Рандомизация** — процедура, обеспечивающая случайное распределение больных в экспериментальную и контрольную группы. Благодаря случайному распределению достигается отсутствие различий между двумя группами, и таким образом снижается вероятность систематической ошибки в клинических исследованиях.

**Маскирование вмешательства** (ослепление) — это способ сведения к минимуму искажений в ходе испытаний, которые могут возникать из-за субъективности (тенденциозности) оценки больным, врачом или статистиком эффективности лечения. По степени маскирования выделяют следующие виды исследований:

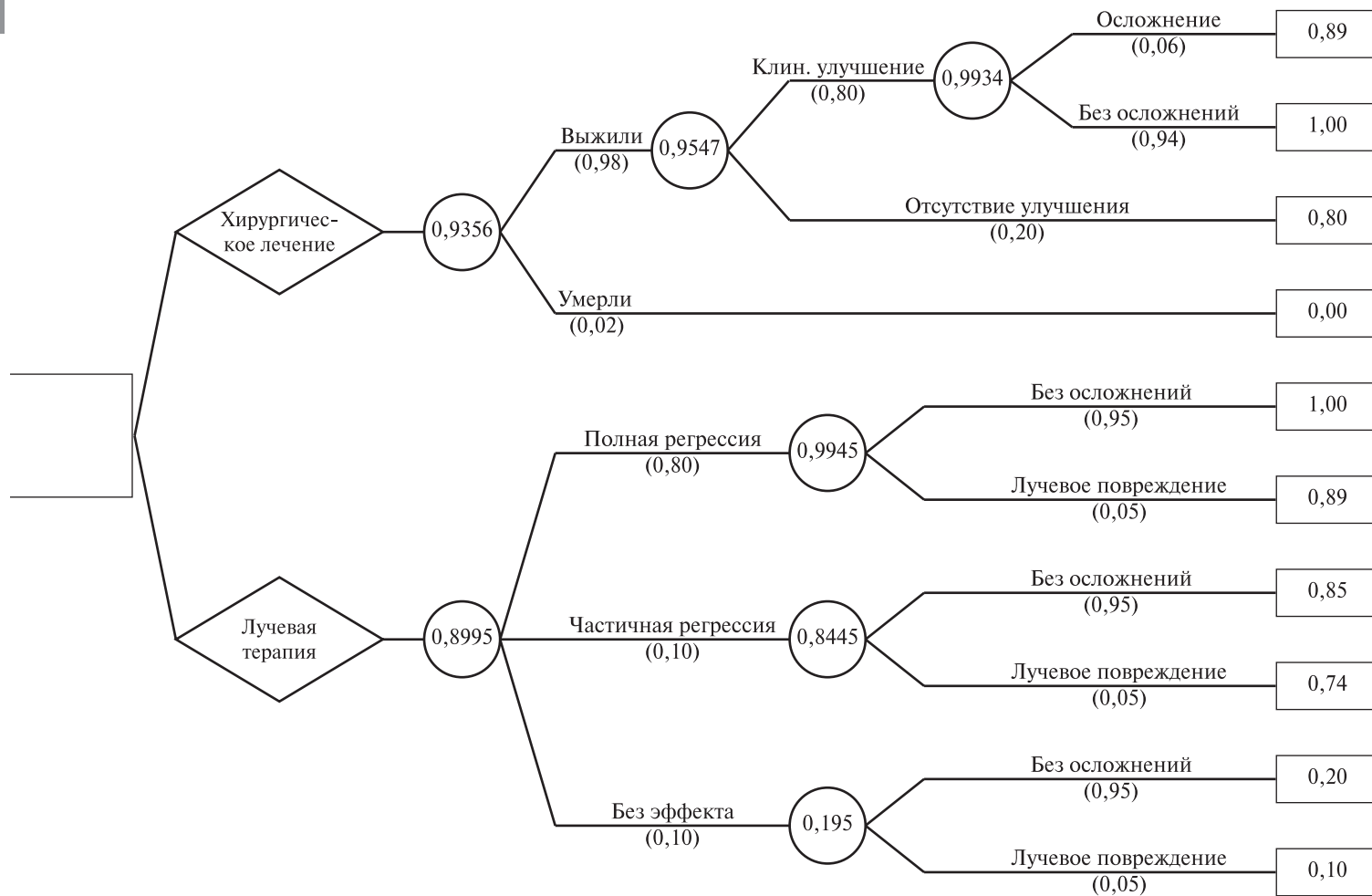
- простое слепое исследование — больной не знает, какой из методов лечения к нему применяется (такой вид маскирования может использоваться в том числе при хирургических методах лечения);
- двойное слепое исследование — о методе лечения не знают ни больной, ни врач, оценивающий результаты лечения;

- тройное слепое исследование — о методе лечения, применяемом в той или иной группе, не знает и статистик, анализирующий данные.

Для маскирования терапевтического вмешательства необходимо использование плацебо, по органолептическим свойствам (виду, запаху, вкусу) неотличимого от лекарственной формы изучаемого препарата.

В современной клинической онкологии главным критерием для выбора метода лечения является средняя продолжительность жизни больных, прошедших такое лечение. Оставляя за скобками субъективный фактор (например, категорический отказ больного от любого хирургического вмешательства), можно сказать, что в практической онкологии больной подвергается, как правило, такому методу лечения, который обеспечивает наибольшую среднюю продолжительность жизни без признаков возврата болезни. При этом имеется в виду, что преимущество используемого метода доказано в клинических исследованиях, проведенных с соблюдением всех правил и рекомендаций доказательной медицины. Если же альтернативные методы лечения достоверно не различаются по критерию, например, пятилетней выживаемости без рецидивов и метастазов, то на первое место выходит качество жизни больного после проведенного лечения. В настоящей работе мы предприняли попытку формализовать выбор метода лечения именно для такого случая. В качестве основы мы предлагаем

<sup>#</sup> Окончание статьи (начало см. в № 2 за 2004 г.).



Дерево решений. Гипотетический случай: □ — выбор решения; ◇ — метод лечения; ○ — спонтанное событие; □ — клинический исход; в скобках указана частота спонтанного события.

использовать хорошо известный в кибернетике метод построения “дерева решений”.

Для пояснения предлагаемого метода выбора рассмотрим гипотетический пример. Предположим, что для лечения злокачественных опухолей некоторой локализации существуют два альтернативных метода лечения: хирургический и лучевой (рисунк). На рисунке квадрат соответствует моменту выбора решения, ромбы — альтернативные методы лечения для рассматриваемого гипотетического случая, кружками обозначены спонтанные (т.е. вероятностные или случайные) события, цифры внутри кружка — клиническая значимость данного события. Над горизонтальными линиями указаны возможные исходы спонтанных событий, а в скобках под ними приведены вероятности этих событий, горизонтальные линии завершаются прямоугольниками, которые соответствуют клиническому исходу каждого спонтанного события, цифрами внутри прямоугольников обозначена клиническая значимость данного исхода.

### Построение “дерева решений”

“Дерево решений” строится слева направо, а расчет клинической значимости каждого спонтанного события проводится справа налево.

Начало “дерева решений” образуют альтернативные методы лечения, затем оно разветвляется, включая в себя все клинически важные последствия сравниваемых методов лечения, и заканчивается клинически важными исходами. Места разветвлений соответствуют спонтанным событиям для рассматриваемого нами гипотетического случая. В общем случае на любой из ветвей может оказаться практически любое количество квадратов, соответствующих выбору того или иного метода лечения. В принципе, число возможных исходов спонтанных событий бесконечно, но, как правило, только некоторые из них могут произойти и действительно важны.

Вероятности спонтанных событий (цифры в скобках под горизонтальными линиями) соответствуют оценкам их частоты. На начальном этапе эти значения могут быть взяты из медицинской литературы, но для принятия научно обоснованного решения они должны быть определены в ходе ретроспективного анализа клинического материала конкретного медицинского учреждения, т.е. определение этих значений является одним из предметов клинических исследований.

Клиническую значимость исходов (цифры внутри прямоугольников в крайнем правом столбце на рисунке) можно определить методом экспертной оценки. Единицы оценки значимости исходов произвольны, но на практике мы предлагаем их выражать на шкале от 0 до 1. При этом “1” соответствует полному излечению больного без осложнений, а “0” — смерти больного. Оценить клиническую значимость исходов (полное излечение; полное излечение с тяжелыми осложнениями, приведшими к инвалидизации; временное улучшение с последующим рецидивом или метастазами; отсутствие эффекта лечения с последующей гибелью больного и т.п.) в числовом выражении непросто. Такая оценка неизбежно будет весьма субъективной, особенно когда различные исходы измеряются в разных единицах (например, продолжительность жизни и качество жизни). Однако сами больные все равно оценивают каждый исход, так что цифры экспертной оценки только делают такую оценку наглядной.

### Оценка клинической значимости методов лечения

Для оценки клинической значимости сравниваемых методов лечения клиническую значимость исхода, указанную в прямоугольнике на конце каждой ветви справа, умножаем на вероятность соответствующего события, указанную в скобках под линией. Затем суммируем все значения,

полученные для каждой ветви, исходящей из общего узла, и определяем клиническую значимость для этого разветвления (указаны в кружках). Действуя таким образом, постепенно движемся справа налево, пока не получим клиническую значимость сравниваемых методов лечения.

В рассматриваемом гипотетическом случае клиническую значимость хирургического лечения получаем следующим образом:

$$0,89 \times 0,06 + 1,00 \times 0,94 = 0,9934;$$

$$0,9934 \times 0,80 + 0,20 \times 0,80 = 0,9547;$$

$$0,9547 \times 0,98 + 0,02 \times 0,00 = 0,9356.$$

Для нижней части дерева (лучевое лечение) клиническая значимость событий составит:

$$1,00 \times 0,95 + 0,89 \times 0,05 = 0,9945;$$

$$0,85 \times 0,95 + 0,74 \times 0,05 = 0,8445;$$

$$0,20 \times 0,95 + 0,10 \times 0,05 = 0,195;$$

$$0,9945 \times 0,80 + 0,8445 \times 0,10 + 0,195 \times 0,10 = 0,8995.$$

## Выбор метода лечения

Целесообразно выбрать метод лечения с наибольшей клинической значимостью (в рассматриваемом примере — это хирургическое лечение). Однако при этом необходимо учесть еще как минимум два фактора: во-первых, чувствительность расчетных значений клинической значимости методов (0,936 для хирургического лечения и 0,897 для лучевого) к изменению значений вероятности и клинической значимости исходов, и, во-вторых, стоимость сравниваемых методов лечения.

**Анализ чувствительности расчетных значений клинической значимости сравниваемых методов (устойчивость выбора метода лечения).** Необходимо проанализировать, как эти значения зависят от изменения оценок вероятности спонтанных событий (значения в скобках под горизонтальными линиями) и экспертных оценок клинической значимости исходов (цифры в крайнем правом прямоугольнике на конце каждой ветви дерева). Анализ чувствительности

показывает, какая именно последовательность событий в наибольшей степени влияет на принимаемое решение и какова величина этого влияния.

Как уже отмечалось выше, вероятность спонтанных событий определяется в ходе анализа клинических данных и обязательно содержит в себе случайную ошибку (мы полагаем, что систематических ошибок нам удалось избежать). Продолжая рассматривать наш пример, положим, что частота клинических улучшений без осложнений после хирургической операции составляет не 0,94 (как указано на рисунке), а  $0,90 \pm 0,05$ . В этом случае клиническая значимость хирургического метода лечения уменьшится и для минимального значения частоты (0,85) составит 0,927. Однако и тогда она остается все еще выше, чем для лучевой терапии, поэтому можно сказать, что решение о выборе метода лечения остается устойчивым в проанализированном диапазоне частот событий. Следует отметить, что подобный анализ чувствительности на практике следует проводить по всем спонтанным событиям.

**Расчет клинко-экономических показателей.** При окончательном выборе метода лечения целесообразно учитывать и экономические показатели (стоимость сравниваемых методов лечения). В качестве критерия для сравнения мы предлагаем использовать клинко-экономический показатель, представляющий собой частное от деления стоимости лечения на его клиническую значимость. Пусть в нашем гипотетическом случае стоимость хирургического лечения (операция, послеоперационный период и т.д.) составляет 12000 руб., а полного курса лучевой терапии — 8000 руб. Тогда эти клинко-экономические показатели составят  $12000 : 0,936 = 12821$  для хирургического лечения и  $8000 : 0,897 = 8919$  для лучевой терапии. Предпочтение при сопоставимой эффективности следует отдать тому методу лечения, который характеризуется наименьшим значением пред-

ложенного нами клинико-экономического показателя.

Данный клинико-экономический показатель позволяет оценить и максимальную допустимую стоимость хирургического лечения для того, чтобы оно оказалось предпочтительным по сравнению с лучевой терапией. Для нашего примера эта стоимость составит  $8900 \times 0,936 = 8330$  руб. Таким образом, если стоимость хирургического лечения удастся снизить до указанной суммы, то оно окажется предпочтительным по сравнению с лучевой терапией.

Предложенные в настоящей работе метод построения “дерева решений” и клинико-экономический показатель могут широко использоваться в практической онкологии, облегчая врачу выбор метода лечения при наличии двух, трех и более альтернативных методов. Они же могут составить основные алгоритмы при реализации автоматизированного рабочего места врача-онколога.

### Профилактика

Эффективность методов первичной профилактики болезни нужно оценивать столь же тщательно, как и всех других видов медицинского вмешательства.

Отрицательные последствия болезни можно предупредить путем проведения скрининга, позволяющего выявить заболевание на бессимптомной стадии, когда лечение наиболее эффективно (вторичная профилактика). Скрининговые тесты должны быть достаточно чувствительными, чтобы обнаружить большинство случаев заболевания, достаточно специфичными, чтобы не давать слишком много ложноположительных результатов, недорого, безопасными и приемлемыми с точки зрения как пациентов, так и врачей.

### Заключение

В заключение приводим уровни доказательности данных и градацию основанных на этих данных рекомендаций (согласно

Американскому обществу клинических онкологов).

#### Уровни доказательности:

I — доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных контролируемых исследований, включающих в себя рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок;

II — доказательства основаны на результатах одного или нескольких хорошо спланированных экспериментальных исследований, включая рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок;

III — доказательства основаны на результатах хорошо спланированных экспериментальных исследований, включающих в себя нерандомизированные контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т.п.;

IV — доказательства получены в результате хорошо спланированных неэкспериментальных исследований, состоящих из непрямых сравнительных, описательно корреляционных исследований и исследований клинических случаев;

V — доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

**Градация рекомендаций** в зависимости от уровня доказательности данных, на которых они основаны:

степень А — доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II–IV уровня доказательности;

степень В — доказательства II–IV уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными;

степень С — доказательства II–IV уровня, но данные в целом неустойчивые;

степень D — слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Описание случаев — это исследование нескольких случаев (10 и менее). Они обесценивают описание необычных проявле-

ний болезни, помогают изучать патогенез и разрабатывать гипотезы об этиологии и способах лечения. Однако описания случаев особенно подвержены случайным и систематическим ошибкам. Когортные исследования обеспечивают более строгие и достоверные доказательства.

Экспериментальное исследование — сравнительное исследование, специально спланированное и посвященное изучению влияния по крайней мере одного вмешательства. Сравнения могут производиться между двумя и более группами пациентов или внутри одной группы до и после проведения вмешательства.

Метаанализ — количественный анализ объединенных результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства. Такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем в каждом отдельном испытании, за счет увеличения размера выборки. Метаанализ используется для обобщенного представления

результатов многих испытаний и для увеличения доказательности их результатов.

К числу основных регулярно обновляемых источников надежной медицинской информации относятся:

- руководство “Clinical Evidence”, содержащее сведения об эффективности вмешательств, о вмешательствах с недоказанной эффективностью и вредных вмешательствах для наиболее распространенных нозологических форм. Руководство обновляется 1 раз в 6 мес и доступно на сайте [www.clinicalevidence.org](http://www.clinicalevidence.org);
- электронная библиотека систематических обзоров (метаанализов): [www.cochrane.ru](http://www.cochrane.ru);
- база данных “Medline”, интерфейс “Clinical Queries” на сайте National Library of Medicine ([www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed));
- клинические рекомендации для врачей США ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) и Канады ([www.cma.ca](http://www.cma.ca)).

### Книги издательства “Атмосфера”



**Заболевания легких при беременности / Под ред. А.Г. Чучалина, В.И. Краснопольского, Р.С. Фассахова. 88 с.**

Монография посвящена актуальной для практического здравоохранения проблеме терапии заболеваний легких при беременности. Подробно освещены особенности клинической фармакологии средств, применяемых в терапии заболеваний легких у беременных; детально излагаются вопросы диагностики и лечения пневмонии, туберкулеза легких и бронхиальной астмы при беременности. Отдельная глава посвящена современным подходам к диагностике и лечению внутриутробных пневмоний.

Для пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров и врачей общей практики.

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) или по телефону (095) 973-14-16.**