

Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей. Нарастающий конфликт формы и содержания

Н. В. Жуков^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научно–клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Москва, Россия

Появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований, позволив добиться излечения пациентов с рядом ранее фатальных заболеваний или продления жизни пациентам с неизлечимыми опухолями. В настоящее время зарегистрировано уже около 90 противоопухолевых препаратов, многие из которых разработаны в последние годы с использованием самых современных достижений в области молекулярной биологии опухолей. Однако абсолютный выигрыш от применения большинства современных препаратов невелик и зачастую исчисляется дополнительными неделями или месяцами выживаемости. Одновременно цена новых противоопухолевых препаратов растет темпами, значительно опережающими увеличение эффективности. Подобная ситуация наблюдается во многом из-за того, что сложившаяся система испытания и внедрения новых противоопухолевых препаратов становится тормозом развития онкологии и не выполняет исходно возложенных на нее задач по повышению эффективности и безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные опухоли, противоопухолевая терапия, клинические исследования, стандарты лечения, фармакоэкономика.

С момента создания азотистого иприта, положившего начало лекарственному лечению злокачественных опухолей, прошло не так уж много времени – всего около 70 лет. Однако за эти годы сама противоопухолевая терапия, методы создания и испытания противоопухолевых препаратов и наши представления о механизме их действия претерпели значительные изменения.

Без сомнения, появление противоопухолевых препаратов совершило революцию в лечении злокачественных новообразований. Некоторые ранее абсолютно фатальные заболевания (лимфома Ходжкина и агрессивные неходжкинские лимфомы, острые лейкозы, герминогенные опухоли, опухоли семейства саркомы Юинга, остеогенная саркома, детские опухоли) перестали быть таковыми, и пациенты получили реальный шанс на выздоровление. 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 ранними стадиями болезни. Многие препараты, действительно изменившие судьбу больных злокачественными опухолями (доксорубин, 5-фторурацил, цисплатин, циклофосфамид, винкристин, L-аспарагиназа, цитарабин, таксаны, иринотекан, этопозид, блеомицин, тамоксифен), были созданы в 1950–1980-х гг. И это несмотря на то, что тогда онкологи не располагали

ни точным представлением о механизме их действия (например, предполагалось, что антрациклины действуют путем интеркаляции в молекулу ДНК, а 5-фторурацил – путем замены уридина в молекуле РНК и т.д.), ни современной системой клинических исследований. К этому же периоду относится и создание многих режимов химиотерапии, с успехом применяемых (и входящих в стандарты лечения) до настоящего времени.

За последние годы арсенал противоопухолевых препаратов значительно расширился (на сегодняшний день их насчитывается уже около 90) и продолжает активно пополняться со все возрастающей скоростью. В дополнение к «классическим» химиопрепаратам появились новые классы противоопухолевых средств – препараты для эндокринотерапии, иммунотерапии, целевые препараты, радионуклиды для системного введения и т.д. Количество используемых режимов комбинированного лекарственного лечения не поддается подсчету – только при раке молочной железы их около 50. Значительно изменилась и методология адаптации новых препаратов: современные исследования предусматривают постоянно усложняющийся механизм клинических исследований, потенциально призванный страховать пациентов от применения препаратов с недоказанной эффективностью и/или безопасностью.

Однако, стало уже очевидным, что несмотря на все теоретические предпосылки для нового проры-

Таблица 1. Результаты регистрационных исследований эффективности некоторых современных противоопухолевых препаратов

Препарат (сравниваемые режимы)	Заболевание	Выживаемость, месяц.*	Абсолютное различие в выживаемости
Гемцитабин (гемцитабин vs 5-ФУ)[1]	Рак поджелудочной железы	5,65 vs 4,1	6 недель
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 месяца**
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, 1-я линия	8 vs 8,8	24 дня**
Эрибулин (эрибулин vs лечение выбора) [6]	Рак молочной железы, > 2-й линии	13,1 vs 10,6	2,5 месяца
Лапатиниб (капецитабин ± лапатиниб) [7]	Рак молочной железы, после терапии трастузумабом	6,2 vs 4,3	1,9 месяца**
Трастузумаб (адювантная химиотерапия ± трастузумаб)[8]	Рак молочной железы, адъювантная терапия	2-летняя выживаемость 92,4 % vs 89,7 %	2,7 %

* Все различия статистически значимы.

** Различия в общей выживаемости не достоверны, приведены данные выживаемости без прогрессирования.

ва в онкологии, абсолютный выигрыш от внедрения противоопухолевых препаратов с годами становится все меньше (табл. 1), а их стоимость растет, причем по темпам роста она намного опережает инфляцию, увеличение стоимости других видов продуктов и рост ВВП развитых стран мира (рис. 1).

Почему же огромные вложения в экспериментальную онкологию, открытие все новых и новых мишеней для противоопухолевой терапии, создание десятков новых препаратов и сотен режимов комбинированного лечения не приводят к достижению столь же значимых успехов, как наблюдавшиеся на заре развития лекарственного лечения? Означает ли это, что противоопухолевая терапия достигла максимума возможного, а мы и дальше будем довольствоваться подобным размером успехов за огромные деньги? Как нам кажется – нет, т.к. наблюдаемые цифры являются не показателем низ-

кой 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.

С нашей точки зрения, целесообразно разбить процесс совершенствования противоопухолевого лечения на две составные части.

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

2. Регуляторные и формализующие нормы – обеспечение достоверности полученных данных, регуля-

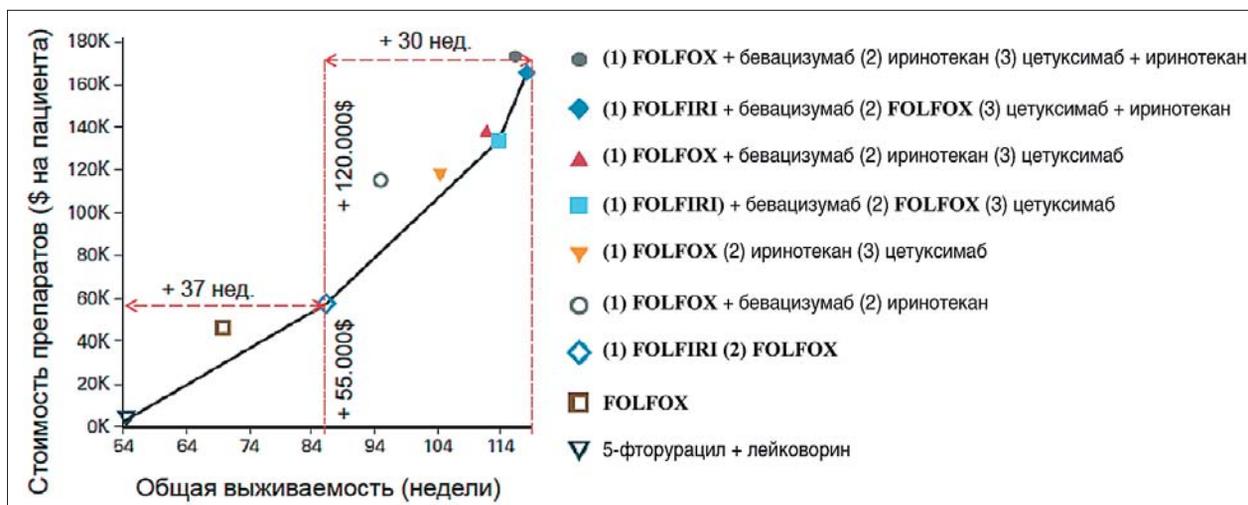


Рис. 1. Затратная эффективность различных схем химиотерапии метастазирующего колоректального рака [9].

Примечание. При указании нескольких схем приведена последовательность применения.

ция процесса разработки препаратов, их апробации и регистрации.

Совершенно очевидно, что для достижения оптимальных результатов важны обе составляющие, но продуктивной является лишь научная часть процесса, позволяющая найти что-то новое. Регуляторные же нормы являются лишь «обслуживающей» составляющей, способной (потенциально) оптимизировать процесс внедрения научных результатов. Однако сложившаяся в настоящее время ситуация такова, что именно формальной части уделяется наибольшее внимание. И система, созданная для облегчения научного поиска и оптимизации использования его результатов, превращается в тормоз развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Не секрет, что от момента выявления перспективной субстанции, показавшей противоопухолевую активность, до ее клинической адаптации, обычно проходит не менее 5–10 лет. Все это время занимают доклинические и клинические исследования. Также не секрет, что в настоящее время клинические исследования составляют значительную (если не основную) часть стоимости новых противоопухолевых препаратов. И всё усложняющиеся правила проведения исследований, которые прекрасно ощущают на себе врачи, в них задействованные, постоянно увеличивают эту стоимость.

Согласно доступным on-line данным [10] лишь за период с 2008 по 2011 гг. средние затраты на участие одного пациента в исследовании I фазы выросли с \$15,023 до \$21,883, в исследовании II фазы – с \$21,009 до \$36,070, а в исследовании IIIa фазы – с \$25,707 до \$47,095. Применительно к онкологии эти цифры в 2011 г. составили в среднем \$57,207 для исследований IIIa фазы и \$65,900 для исследований IIIb фазы. В результате стоимость выведения одного препарата на рынок может достигать сотен миллионов и даже нескольких миллиардов долларов и сопоставима с ресурсами, выделенными 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. Приходится признать, что проведение и организация клинических исследований превратились в хорошо налаженный и весьма прибыльный бизнес, обеспечивающий высокооплачиваемой работой различные регулирующие и контролирующие организации, производителей оборудования, составителей документации, транспортные и логистические компании и т.д.

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, т.к. 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 истинные цели основных участников процесса исследований не совпадают с декларируемыми. Основная цель фармацевтических компаний, являющихся главными разработчиками препаратов и спонсорами клинических исследований, – это регистрация новых препаратов и получение прибыли. Основная цель 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. Цель регистрирующих и контролирующих органов – контроль за неукоснительным соблюдением тех формальных норм и правил, которые они сами и установили. Повышение же безопасности и эффективности лечения, по сути, остается за рамками всего этого процесса, хотя и декларируется в качестве приоритетной цели всеми его участниками.

Очевидно, что для регистрации препаратов и/или публикации результатов в престижном журнале исследования должны строго соответствовать регуляторным нормам (GCP – надлежащая клиническая практика, GLP – надлежащая лабораторная практика, GMP – надлежащая производственная практика, Хельсинкская декларация, всевозможные инструкции и требования по оптимизации и гармонизации процесса исследований и т.д.). И обычно эти нормы соблюдаются. Однако большинство из них защищают потребителей «конечного продукта» исследований (государство, страховые компании, пациентов и врачей) лишь от явной недобросовестности исследователя: подтасовок фактов и результатов, определенных 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, активно контролируемых многочисленными организациями (NCI – национальный институт рака США, FDA – Агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США, ЕМЕА – Европейское агентство по лекарствам, наблюдательные советы, этические комитеты, независимые экспертные советы, внутренние аудиты и т.д.), мы постоянно получаем препараты и комбинации, эффективность которых превосходит ранее имевшиеся в нашем арсенале лишь на 1–2 месяца медианы выживаемости (или 3–5 % n-летней выживаемости).

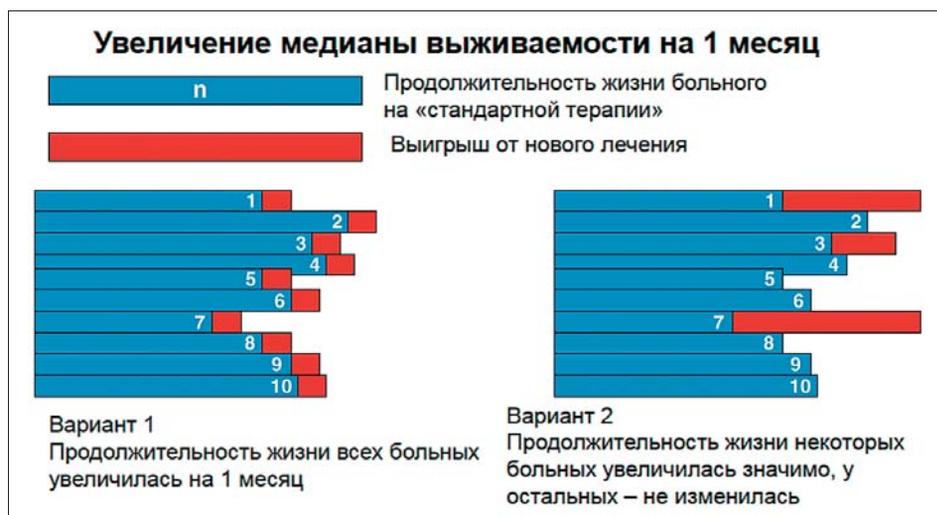


Рис. 2. Возможные объяснения незначительного увеличения выживаемости при использовании новых видов терапии.

И сколько бы ни было нулей после запятой у показателя « $p < 0,0\dots$ », это никак не влияет на понимание того, что 1–2 месяца «прибавки» в выживаемости – это катастрофически малый (на границе медицинской значимости) выигрыш от лечения, стоящего десятки и сотни тысяч долларов. Однако при внимательном анализе часто оказывается, что столь незначительный выигрыш связан не с тем, что эти 1–2 месяца (или 3–5 %) являются пределом эффективности новых препаратов, а с тем, что популяция больных, получавших терапию в рамках исследования, была гораздо шире, чем популяция тех, кто от нее реально выигрывает (рис. 2). И основной причиной многочисленности больных в клинических исследованиях, является не необходимость получения высокой достоверности результатов, а стремление выявить весьма небольшое ожидаемое различие между сравниваемыми группами пациентов. Это прекрасно видно из статистических разделов исследований, включающих сотни и тысячи больных. При анализе этих разделов, описывающих ожидаемое различие в эффективности терапии, становится очевидным, что большие по числу включенных больных (и дорогостоящие) исследования всегда направлены на поиск маленьких различий.

И эта ситуация сложилась уже довольно давно. Так, например, согласно обобщенным результатам многотысячных исследований, проводившихся в 1970–1990-х гг., адъювантная терапия тамоксифеном при рецептор-позитивном раке молочной железы увеличивает 10-летнюю общую выживаемость 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 [11]. Но из этих цифр одновременно можно сделать и другой вывод: 92 из 100 женщин получают подобное лечение «впустую», поскольку 69 из них проживут этот срок и без назначения тамоксифена, а 23 погибнут 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 такой же популяции больных. Результат оказался ожидаемым, т.к. исследования изначально предусматривали поиск «малых различий в больших (точнее, очень больших) группах больных». Исследования по адъювантному использованию ингибиторов ароматазы, включавшие от 2 до 8 тысяч пациентов, выявили статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости на 3–5 %, а четкие различия в общей выживаемости так и не были показаны в большинстве из них [12, 13]. Аналогичная ситуация наблюдалась и при внедрении большинства других новых препаратов для лечения солидных опухолей.

Привел ли такой подход к улучшению результатов лечения? Безусловно! Так, по данным клиники M.D. Anderson (США), между 1944 и 2004 гг. 10-летняя общая выживаемость больных ранним раком молочной железы с пораженными лимфатическими узлами увеличилась с 16 до 74 %, а у больных с отдаленными метастазами – с 3 до 22 % [14], 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 – для того, чтобы помочь единицам или десяткам, необходимо было лечить сотни и тысячи. И с каждой последующей попыткой улучшить ранее достигнутые результаты в такой же широкой (неселектированной) группе пациентов соотношение «затраты/эффект» становилось все больше: так, например, средняя суммарная стоимость лечения одной больной диссеминированным раком молочной железы составляет сейчас в США около 120 тыс. долларов.

Аналогичная ситуация начинает складываться и в онкогематологии. Онкогематологи, еще недавно су-

щественно 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 клинко-морфологические предикторы ответа на лечение, совершенствовались комбинации, составляемые из весьма скудного набора доступных цитостатиков. Яркой демонстрацией блестящих результатов подобного подхода можно считать успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза – заболевания, при котором, имея тот же набор цитостатиков, что и в 1970-х гг., онкогематологи смогли увеличить долю излечиваемых больных с 10 % до 60 % у взрослых и почти до 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, гематологи проявляли «твердость характера». Искались пути оптимизации терапии, тестировались новые препараты и режимы, но при этом увеличение частоты ремиссий или выживаемости без прогрессирования заболевания не становилось в большинстве случаев критерием для безусловной адаптации новых «революционных» подходов. Может быть, именно благодаря этому режим СНОР (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) и сохранял статус золотого стандарта лечения неходжкинских лимфом на протяжении более 30 лет, а не преобразовался в режим с включением новых «революционных» и более дорогостоящих антрациклинов, винка-алкалоидов, кортикостероидов или алкилирующих препаратов. В отношении же ряда заболеваний, таких как хронический миелоидный лейкоз, 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». Однако заслуга в доминировании подобного подхода к выработке стандартов лечения, как нам кажется, принадлежит не только врачам-онкогематологам. Во многом этот 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), особого смысла в замещении, например, одного антрациклина на другой – новый, превосходящий по эффективности предыдущий препарат на несколько процентов, но при этом более дорогой, – в гематологии не было.

Затраты на исследования по доказательству преимущества нового препарата, стоящего сотню долларов и предназначенного для популяции всего из нескольких тысяч гематологических больных, компании никогда не смогли бы компенсировать.

В этом отношении весьма показательной можно назвать историю разработки иматиниба, совершившего настоящую революцию в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Сейчас трудно поверить, что препарат был синтезирован еще в 1992 г. (в эпоху относительно дешевой противоопухолевой терапии), его эффективность на клеточных линиях и *in vivo* была показана в 1993 г., но до клинических испытаний он «добрался» лишь в 1998 г. Почти все это время разработчики препарата не могли найти финансовой поддержки для начала испытаний этого потенциально многообещающего в плане эффективности, но очень «неудобного» из-за малой популяции больных, подлежащих лечению (в США всего лишь около 5–6 тысяч человек в год заболевают ХМЛ). По словам д-ра D Vassella (бывшего исполнительного директора компании Новартис, все же взявшейся за испытание препарата), подобные цифры быстро остужают энтузиазм любой фармацевтической компании в отношении вложений в исследования [15]. Расходы на поиск и клинические испытания новых препаратов, пусть и обладающих высокой эффективностью, но предназначенных для очень малой популяции больных, могут быть столь велики, что окупаются лишь при крайне высокой стоимости самого препарата.

К сожалению, такие инновационные и, безусловно, жизнеспасающие препараты, как, например, иматиниб и ритуксимаб, одновременно с блестящими клиническими результатами открыли «ящик Пандоры» в области онкогематологии. Ведь каждая последующая попытка улучшить результаты, уже достигнутые с помощью этих препаратов, будет стоить еще дороже. А при сохранении «святого» принципа гематологов – назначать правильное лечение правильным больным в правильное время – «оптимальная» популяция больных, которым понадобится лечение новым препаратом, будет еще меньше, поскольку немалая часть больных потенциально получает максимум возможного от лечения препаратом-предшественником. Согласно данным анализа, выживаемость больных ХМЛ, удержавших на фоне терапии иматинибом полную цитогенетическую ремиссию на протяжении 2-х и более лет, сравнялась с продолжительностью жизни сопоставимой по возрасту популяции, не имеющей ХМЛ [16]. Очевидно, что у этих больных лечение иматинибом является оптимальным и достаточным, т.к. трудно рассчитывать на то, что на фоне какого-либо нового вида терапии они будут жить еще дольше (т.е. дольше, чем сопоставимая популяция, не имеющая ХМЛ). Улучшение результатов

лечения требуется лишь тем пациентам, опухоли которых оказались резистентными к иматинибу (около 20 % случаев). И препараты, эффективные при резистентности к иматинибу были созданы – это дазатиниб и нилотиниб. Однако если лечить с помощью новых препаратов только больных, не ответивших на терапию иматинибом или переставших отвечать на лечение, то сколько из тех 5–6 тысяч больных ХМЛ в США будут получать новые препараты? И сколько стоили бы эти препараты с учетом того, что перед их внедрением все равно нужно проводить весь комплекс современных клинических исследований? Ярким примером внедрения «инновационных» препаратов в лечение крайне ограниченной группы больных, может служить использование моноклонального антитела экулизумаб при пароксизмальной ночной гемоглобинурии, встречающейся примерно в 5–10 раз реже, чем, например, апластическая анемия. Год подобной терапии у одного пациента стоит в настоящее время более 400 000 долларов США.

В изложенной ситуации напрашивается вполне простое решение – 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 и в США, и в ЕС, 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). С «тактической» точки зрения такой подход потенциально позволит при не столь уж значительном повышении цены (судя по отечественным данным, «все-то» - в 3-4 раза), 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. Очевидно и то, что современная система клинических испытаний сама «подталкивает» компании к необходимости расширения показаний к применению, т.к. в противном случае цена препаратов будет за пределами психологических (и любых других) границ готовности платить.

Но, может быть, эта сложная многоступенчатая система позволяет стандартизовать клиническую практику и избежать нецелевого назначения препаратов? Отнюдь! 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, в рутинной практике противоопухолевые препараты активно используются вне официальных показаний (off-

label) или со всевозможными отступлениями от одобренных инструкций по применению, что мотивируется необходимостью «индивидуализации лечения». И подобная практика активно поддерживается составителями различных рекомендаций, многие из которых одновременно являются и авторами регистрационных клинических исследований. Так, например, несмотря на отсутствие формализованных доказательств, рутинной практикой (частично поддерживаемой и рекомендациями уважаемых международных онкологических организаций) является продолжение использования трастузумаба при метастатическом раке молочной железы в случае прогрессирования болезни на трастузумаб-содержащей терапии. Стоившие не одну сотню миллионов долларов исследования, посвященные применению новых препаратов при раке почки (бевацизумаба, сорафениба, пазопаниба, сунитиниба, акситиниба), были проведены в многотысячных популяциях больных с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания по шкале MSKCC. Однако и в рутинной практике, и в рекомендациях признанных онкологических сообществ, предусматривается их назначение и пациентам с неблагоприятным прогнозом. Получают лечение и больные, характеристики которых значительно отличаются от характеристик, предусматривавшихся критериями включения в регистрационные исследования. В таких случаях эффективность лечения представляется весьма спорной: согласно данным D.Y. Heng et al. [17], результаты применения этих препаратов в популяции больных, отличных от участвовавших в клинических исследованиях, значительно уступают таковым, полученным в рамках исследований (медиана выживаемости без прогрессирования 5,2 vs 8,8 мес., медиана общей выживаемости 14,5 vs 28,8 мес., $p < 0,0001$). Более того, в отличие от регистрационных исследований, эти пациенты уже не имеют контрольной группы, а значит, 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.

Так может быть, существующая система позволяет подстраховать пациентов от непредвиденной токсичности нового лечения? Безусловно, созданная система репортирования побочных эффектов очень надежна и предусматривает обязательное 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 [18], а более 16 % стоимости другого обсервационного исследования

составили расходы на взаимодействие с наблюдательными органами, контролирующими «безопасность» препарата [19]. Однако, согласно высказыванию д-ра G. Koski (бывшего директора US Office for Human Research Protection), современная система контроля безопасности в большей степени направлена на защиту самой себя от судебных исков, чем на защиту пациентов от непредвиденной токсичности [20]. Пример тому – недавно опубликованные данные о фатальной токсичности антиангиогенных препаратов. Несмотря на то, что, согласно выводам прекрасных организованных контролируемых исследований, такие препараты, как сорафениб, сунитиниб и пазопаниб, являются хорошо переносимыми, при объединении результатов лечения ими 4679 пациентов, принимавших участие в исследованиях, оказалось, что частота фатальных нежелательных явлений была в 2 раза выше по сравнению с контролем/плацебо (1,5 vs 0,7 %, $p = 0,023$). Аналогичные данные были получены и при анализе результатов лечения более 10 000 пациентов принимавших участие в исследованиях бевацизумаба (частота фатальных нежелательных явлений составила 2,5 % против 1,7 % в группе контроля, $p = 0,01$) [21, 22]. Лишь после прекращения активного продвижения на рынок ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной терапии при рецептор-позитивном раке молочной железы стали появляться публикации о том, что эти препараты могут увеличивать риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений [23]. О несовершенстве существующей системы клинических исследований в отношении заявленной цели «безопасность лечения» свидетельствует и постоянно появляющиеся в зарубежных инструкциях уже зарегистрированных препаратов предупреждение о серьезных побочных эффектах («black box warning»).

Крайне негативным последствием самодостаточной (работающей преимущественно на себя) структуры клинических исследований является и то, что некоторые действительно важные и нужные идеи остаются нереализованными по причине бюрократических барьеров. Даже в США многие небольшие исследовательские компании и академические институты не в состоянии преодолеть барьер административного регулирования, из-за которого согласования проводимого исследования могут 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 – доксорубицина гидрохлорид, но в разных формах [24]. Список показаний, к применению «классического» доксорубицина гидрохлорида, зарегистрированного в 1974 году, начина-

ется 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 доксорубицина гидрохлорида (МНН – доксорубицина гидрохлорид пегилированный липосомальный) имеет предельно четкие показания к применению, ограничивающие не только заболевания, при которых может использоваться препарат, но и клинические ситуации, в которых это возможно (в качестве монотерапии при лечении больных раком молочной железы, имеющих повышенный риск кардиальной токсичности; в качестве лечения больных распространенным раком яичников, прогрессирующим на фоне платино-содержащей терапии). При этом число заболеваний, при которых может применяться липосомальная форма, ограничено четырьмя. Значит ли это, что липосомальная форма доксорубицина гидрохлорида менее эффективна и не может использоваться при большинстве нозологий, применительно к которым зарегистрирован «классический» доксорубицин? Или, может быть, многократно больший по объему список возможных побочных эффектов липосомальной формы свидетельствует о ее большей токсичности? Можно ли считать, что более детальное описание побочных эффектов липосомальной формы делает ее использование более безопасным для пациентов? С нашей точки зрения, современная система клинических исследований не дает ответы на эти вопросы, а лишь значительно ограничивает использование липосомальной формы препарата, имевшей «несчастье» появиться на 20 лет позже «классической». То, что явно добавила существующая система клинических испытаний, так это стоимость препарата. Даже сразу после регистрации, когда доксорубицин 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 доксорубицина использоваться по тем же показаниям, что и исходный препарат, и, возможно, показать лучшие результаты? Могло бы большее число больных избежать кардиотоксичности «классического» доксорубицина (более низкая кардиотоксичность является основным преимуществом липосомальной формы)? Вполне возможно. Однако мы, скорее всего, никогда не узнаем ответов на эти вопросы, т.к. высокая цена «усовершенствованного» доксорубицина, большую часть которой составляет стоимость регистрационных исследований, делает абсолютно невыполнимым проведение дополнительных исследований, несущих уже научную, а не регуляторную задачу.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, РУКОВОДСТВА, СТАНДАРТЫ

Но, может быть, возникающие на этапе клинических испытаний проблемы (многие из которых, к сожалению, имеют коммерческий подтекст) устраняются в дальнейшем экспертами, составляющими клинические рекомендации? К сожалению, и здесь формальный аспект продолжает доминировать над смысловым. 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 образом 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 рака молочной железы, дает возможность выбора. Однако, это не имеет никакого отношения к индивидуализации лечения, т.к. в руководствах не предусмотрено такого же количества критериев «индивидуализации», т.е. кому и в какой ситуации показано то или иное лечение с I уровнем доказательности, а кому подойдет лечение со II-III уровнем доказательности, тоже включенное в данные руководства для «отдельных пациентов». Так, например, рекомендации Национального института рака (NCI) и Национальной онкологической сети (NCCN) США, Европейского общества клинических онкологов (ESMO) [25, 26, 27] предусматривают два варианта адъювантной эндокринотерапии больных раком молочной железы, находящихся с 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 одного препарата (тамоксифен), должны быть назначены два (тамоксифен и гозерелин) или дополнительно к тамоксифену проведена хирургическая кастрация. Более того, из трех доступных в настоящее время рандомизированных исследований, посвященных сравнению тамоксифена и комбинации тамоксифена и исключения функции яичников, ни одно не показало преимущества комбинированного подхода. [28, 29, 30]. Ответы на эти вопросы в рекомендациях и руководствах отсутствуют и посему 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, результаты лечения которых не подлежат оценке и не позволяют получить ответы на клинически важные вопросы без генерации очередного дорогостоящего исследования. Так, в РФ за год раком молочной железы заболевает около 55 тыс. женщин – вполне достаточная цифра, для того, чтобы при стандартизованном лечении провести несколько клинических исследований на популяционной основе. Однако сделать это не удастся, т.к. существующие рекомендации предусматривают возможность принятие разных решений в одинаковых ситуациях.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Данная категория исследований является наиболее близкой к науке и творческому поиску, характерному для ранних лет развития лекарственного лечения, однако их реализация остается все так же формальной.

Список потенциальных мишеней для противоопухолевой терапии (препараты для воздействия на многие мишени уже находятся на разных стадиях предклинических и клинических испытаний) огромен. RAF, RAS, IGFR, PDGFR, c-kit, PI3K, MEK, mTOR, HIDAC, mi-RNA, bcr-abl, EGFR, HER2, Akt, MYC, p53, Bcl, TGF, CCL5/RANTES, CDK, ALK, CD20, CD52, TS, TF, VEGF, VEGFR, NFKB, матричные металлопротеиназы, протеасомы, белки теплового шока, метиляторы ДНК – это далеко не полный перечень, и о каждом из его компонентов написаны десятки и сотни статей, сопоставимых по объему с этой. И в каждой из статей приведены предположения о том, почему воздействие на данную мишень должно привести к революционным изменениям лекарственной терапии. Часть из этих теоретических предпосылок подтверждена данными предклинических и клинических исследований разной степени зрелости. Казалось бы – вот он путь к быстрому совершенствованию лекарственного лечения больных, страдающих злокачественными опухолями. Встает вопрос: а хватит ли во всем мире таких больных для того, чтобы в клинических исследованиях, включающих сотни и тысячи пациентов для поиска малых различий, протестировать все новые и новые препараты? А ведь тестированию подлежат и комбинации с включением новых препаратов, причем в каждой из клинических ситуаций (первая, вторая, последующие линии лечения, адъювантная терапия, профилактика и т.д.).

Несмотря на то, что, с формальной точки зрения, мы все дальше отходим от эмпирического поиска противоопухолевых препаратов в сторону направленного создания молекул, воздействующих на определенные процессы жизнедеятельности опухолевой клетки, разработка препарата перестает быть эмпирической лишь на этапе

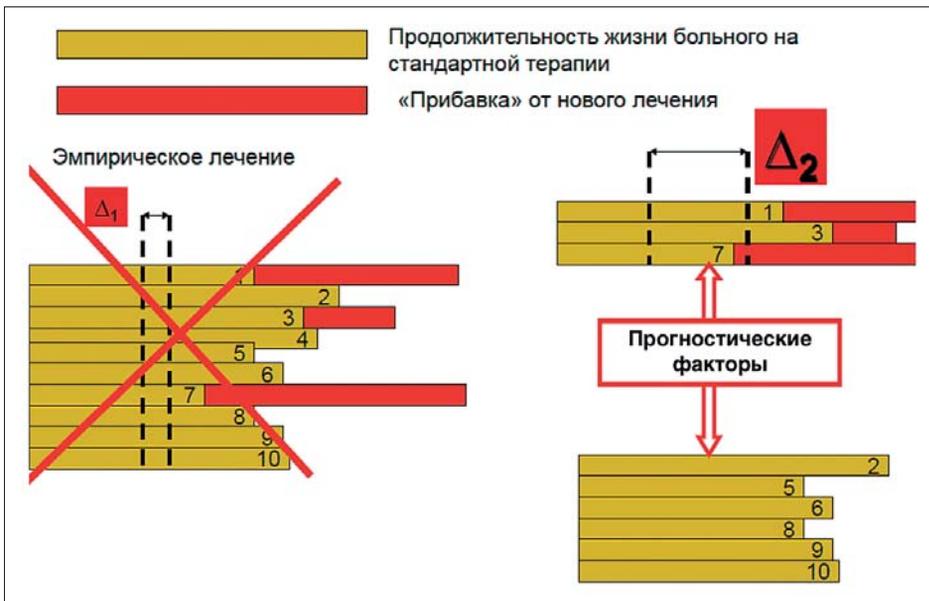


Рис. 3. Использование прогностических факторов для улучшения результатов лечения.

Примечание.

Дельта – средний выигрыш на группу больных

Дельта 1 – средний выигрыш при использовании эмпирического подхода

Дельта 2 – средний выигрыш при отборе больных с использованием предсказательных факторов

создания самой молекулы. Даже доклинические исследования в большинстве своем сводятся к доказательству возможности эффекта, но не к поиску молекулярных маркеров, предсказывающих такую возможность. В итоге большинство новых препаратов потенциально направленного действия («таргетных») продолжают испытываться исходя из диагноза или, в лучшем случае, исходя из наличия в опухолевых клетках мишени для терапии. Однако знание мишени не всегда позволяет выбрать оптимальную для применения препарата популяцию больных – хорошо известно, что мишенью для циклофосфида является ДНК опухолевой клетки, однако, несмотря на то, что ДНК содержится во всех клетках опухоли, эффекта от применения циклофосфида удастся добиться далеко не при всех онкологических заболеваниях. Предпосылки о значимости мишени для опухоли далеко не всегда реализуются в высокую клиническую эффективность. Так, например, теоретические предпосылки для создания иматиниба и антиангиогенных препаратов выглядели одинаково привлекательно (как блокада химерной тирозин-киназы *bcr-abl* при ХМЛ, так и прекращение кровоснабжения опухолей теоретически могли обеспечить блестящие успехи), но при дальнейших испытаниях иматиниб показал действительно революционные результаты, а эффективность большинства антиангиогенных препаратов так и остается на уровне нескольких дополнительных месяцев выживаемости без прогрессирования.

С нашей точки зрения, вне зависимости от того, каким образом (целенаправленно или эмпирически) был найден препарат, основным фактором, определяющим возможность показать не просто статистически достоверный (что достигается большим числом боль-

ных, включенных в исследование), а по-настоящему клинически значимый эффект является применение препарата в популяции больных, опухоли которых к нему чувствительны (рис. 3).

Действие противоопухолевого препарата у конкретного пациента может быть ослаблено или не проявляться вовсе в силу многих причин. Даже если мишень для препарата известна и она присутствует на опухоли, возможна резистентность к его действию, обусловленная следующими факторами (но не только ими):

1. Наличие альтернативных путей стимуляции опухолевой клетки или автономная активность внутриклеточных передатчиков сигнала, делающих блокаду рецептора бессмысленной. Подобным механизмом, скорее всего, обусловлена резистентность к эндокринотерапии при раке предстательной или молочной железы, резистентность к моноклональным антителам против EGFR (рецептора эпидермального фактора роста 1-го типа) при колоректальном раке с мутацией KRAS, резистентность к эверолимусу и многим другим препаратам.

2. Важность рецептора (сигнального пути) для опухоли имеется лишь в случае, если он обладает измененными свойствами и/или присутствует в избыточном количестве. Так, например, рецепторы HER2 присутствуют на большинстве клеток рака молочной железы, однако терапия, направленная на блокаду этих рецепторов, оказывается эффективной лишь в случае их гиперэкспрессии (увеличении числа рецепторов на клетке). Многие препараты, изначально разрабатывавшиеся для воздействия на определенные рецепторы и сигнальные молекулы, оказывают ожидаемый эффект только на те опухоли, которые содержат видоизмененный вариант соответствующей мишени. Так, несмот-

ря на то, что такие молекулы-мишени, как BRAF, c-kit, EGFR, присутствуют во многих опухолях, эффект удалось получить при наличии дефектного варианта этих рецепторов, кодируемого мутированным геном.

Лишь в тех случаях, когда препарат исходно применяется в целевой популяции, т.е. в группе больных, опухоли которых к нему чувствительны, удастся получить значимые клинические результаты. Для выявления выигрыша и регистрации препарата в таких популяциях не требуется многотысячных дорогостоящих рандомизированных исследований или же начатые рандомизированные исследования прекращаются досрочно в силу очевидности значимого выигрыша. К препаратам и комбинациям препаратов, относящимся к данному сценарию, можно отнести иматиниб при хроническом миелоидном лейкозе (мишень – химерный белок bcr-abl) и гастроинтестинальных стромальных опухолях (мишень – рецептор c-kit), полностью транс-ретиноевую кислоту при остром промиелоцитарном лейкозе (мишень – белок pml-rar), цисплатин при герминогенных опухолях, кризотиниб при немелкоклеточном раке легкого (мишень – ALK). При всех указанных заболеваниях внедрение новых средств терапии привело к кардинальному изменению прогноза и достижению эффекта у подавляющего большинства больных. К сожалению, «попадание» препарата в целевую популяцию, в большинстве перечисленных примеров было абсолютно случайным, т.к. исходя из теоретических предпосылок, ставящих знак равенства между блокадой важного для опухоли сигнального пути и реальным проявлением этой блокады, можно было бы ожидать, что любой новый препарат направленного действия будет оказывать выраженный клинический эффект.

В ряде случаев новые препараты начинали испытываться в популяции со значительной долей больных, опухоли которых несут мишень для терапии. При таком развитии событий отмечалось значимое увеличение выживаемости (однако, не кардинальная смена прогноза). В большинстве случаев препараты направленного действия изначально применялись/испытывались в более широкой группе больных (чаще всего по диагнозу или формальному наличию мишени на клетках опухоли), но по мере накопления данных группа несколько сужалась. Так, препараты для эндокринотерапии рака молочной железы изначально использовались «по диагнозу» (рак молочной железы), исходя из предположения зависимости от эстрогенной стимуляции заболевания «в целом», и лишь потом область их применения была сужена до больных, опухоли которых несут рецепторы эстрогенов. До HER2-позитивного рака молочной железы, определяемого как гиперэкспрессия рецептора HER2 и/или амплификация кодирующего его гена,

была сужена область применения трастузумаба (и, в последующем, лапатиниба). У больных, опухолевые клетки которых несут данные рецепторы, но в меньшем количестве, чем при гиперэкспрессии, препарат оказался неэффективен и в настоящее время не применяется (несмотря на формальное наличие мишени). Было сужено и само понятие гиперэкспрессии: для того, чтобы отнести опухоль к данной категории, в настоящее время необходимо присутствие рецепторов на 30 % опухолевых клеток, а ранее – лишь на 10 %. Примерно на 40 % сужены были показания и к назначению панитумумаба и цетуксимаба (моноклональные антитела к EGFR) при колоректальном раке, поскольку было показано, что вне зависимости от наличия/отсутствия на клетках опухоли рецептора-мишени, эти препараты абсолютно неэффективны при мутации гена, кодирующего внутриклеточный передатчик (медиатор) KRAS (и, соответственно, должны применяться только у больных с диким типом этого гена).

В ряде случаев удалось выделить весьма небольшие подгруппы, выигрывавшие от лечения, в то время как большинство больных (формально несущих мишень для терапии) на него не отвечали. Так произошло с ингибиторами тирозин-киназы EGFR (эрлотиниб и gefетиниб), которые не показали какого-либо увеличения выживаемости при добавлении к химиотерапии в неселективной группе больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), несмотря на то, что молекула-мишень присутствует практически во всех типах НМРЛ. Однако эти препараты оказались высоко эффективны в маленькой субпопуляции больных НМРЛ, опухоли которых содержали определенные мутации гена, кодирующего рецептор. В настоящий момент показания к применению этих препаратов ограничены лишь данной субпопуляцией больных.

К сожалению, выделению узкой целевой популяции препятствует явный конфликт интересов фармацевтических компаний, с одной стороны, и пациентов, врачей и финансирующих здравоохранение структур – с другой. Выделение подгрупп пациентов с предсказуемо высоким (или, наоборот, отсутствующим) ответом на определенный вид лечения, позволяет назначать препарат с наибольшим абсолютным выигрышем, однако значительно сокращает рынок продаж. Во многом именно этим, скорее всего, объясняется то, что многократно возросшие познания в области биологии опухолей, до настоящего времени не транслировались в столь же значимое увеличение числа факторов, предсказывающих эффективность или неэффективность лечения и позволяющих вести целенаправленный отбор больных на специфическую терапию.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ТЕРАПИИ

С одной стороны, наличие фармакоэкономических барьеров (например, отсечение препаратов, требующих более трехкратного валового внутреннего продукта за год качественной жизни (QALY) сдерживает аппетиты фармацевтических компаний и позволяет выработать формализованные критерии для перераспределения затрат в сторону наиболее эффективных медицинских технологий. Отбор происходит по принципам военной 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 жесткости подобного подхода с него, пожалуй, и стоило бы начать преобразование системы онкологической помощи в нашей стране, т.е. прежде всего признать, 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 тысяч долларов в год на одного гражданина, в странах ЕС – от 1,5 до 3 тысяч, в России – около 500 долларов на человека в год. При этом даже эти 500 долларов являются «усредненными»: на самом деле расходы сильно варьируют от территории к территории (от 100 до 1000 долларов).

В такой ситуации перераспределение средств даст значимый эффект, т.к. использование «урезанного» варианта лечения для всех (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, т.к. 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, т.е. о тех самых 1–2 месяцах прибавки в выживаемости. Однако что же потеряют больные, оказавшиеся в группе, которой требуется лечение, признанное экономически нецелесообраз-

ным? Казалось бы, всего 1–2 месяца выживаемости. Однако это верно лишь в весьма редкой ситуации, когда выигрыш равномерно распределен между всеми больными (см. рис. 2). Как уже было показано выше, в большинстве случаев новое лечение позволяет существенно продлить жизнь части больных, несмотря на то, что средний выигрыш измеряется несколькими месяцами или даже днями. Поэтому решение об отказе в предоставлении нового лечения приведет к тому, что потери некоторых больных будут значительно большими.

ЧТО ДЕЛАТЬ?

Как ни странно, Россия в отношении решения этого вопроса потенциально находится в более выгодном положении, чем высокоразвитые страны, – у нас нет ни устоявшейся системы клинических испытаний, ни стандартов лечения, т.е. начинать можно практически с нуля.

В сложившейся ситуации, при которой обеспечение потребностей онкологических больных в РФ на уровне, предусмотренном зарубежными стандартами, не представляется возможным, а кроме того, клинические исследования далеки от совершенства, – даже простая аналитическая работа в состоянии привести к существенному и эффективному перераспределению средств. Однако такой 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 (обеспеченность которыми в РФ далека от 100 %) в регистрационных исследованиях показали лишь увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания, но не общей выживаемости. 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 общей выживаемости тоже 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, а именно: лечение, начатое с терапии сравнения (гораздо более дешевым интерфероном) и включающее переход на новые препараты лишь после прогрессирования болезни, не сказывалось отрицательно на продолжительности жизни больных. Принятие такого подхода (начало терапии с интерферонов и лишь затем переход на новые препараты) позволило бы высвободить значительные ресурсы, которые могут быть направлены на увеличение доступности новых препаратов; подчеркнем еще раз, что этот подход не приводит к потере эффективности терапии. Еще одним примером может служить использование другого крайне дорогостоящего препарата – цетуксимаба. Для лечения колоректального рака препарат зарегистрирован как в первой, так и в последующих линиях. Однако даже при использовании его только у больных с диким типом гена KRAS увеличение медианы выживаемости составляет лишь 4,5 месяца. Но при использовании в третьей линии лечения – это прибавка в 4,5 месяца к 4,8 месяцам на терапии сравнения, а при использовании в первой – к 23 месяцам на терапии сравнения. Чтобы получить один и тот же абсолютный выигрыш от лечения, в первой линии необходимо применять препарат в среднем на протяжении 10 месяцев, а в третьей – на протяжении 3,5 месяцев. Аналогичные 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, единые стандарты, предусматривающие минимум степеней свободы при принятии решения о выборе тактики лечения, могли бы создать популяцию однотипно пролеченных больных, которая стала бы контролем для последующих национальных исследований, не требующих столь значительных вложений, как «классические» исследования III фазы. При этом вероятность того, что предлагаемый подход значимо проиграет существующему в отношении точности поиска различий, не слишком велика. Как ни странно, подобный вид исследований достаточно широко распространен в области лечения таких заболеваний, как гемобластозы и опухоли у детей, а также герминогенные опухоли, где цена ошибки может быть намного выше, чем при лечении метастатического рака молочной железы. В Германии почти 90 % пациентов с указанными, потенциально высококурабельными опухолями становятся участниками национальных исследовательских проектов, генерируемых ведущими научными центрами. Рассматриваемый 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 нашему мнению, перенять и другую особенность исследований, проводимых онкологами-педиатрами и, частично, онкогематологами. Очень многие исследования, проводимые в рамках этих специальностей, посвящены поиску прогностических факторов ответа на определенные виды терапии. И в педиатрии, и в онкогематологии очень редко лечение назначается «по диагнозу и стадии», поскольку существует большое число молекулярных, клинических, морфологических и других показателей, 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 в статье С.А. Schiffer [31] был охарактеризован следующим образом: «...следование протоколу с военной точностью, основанной на практически религиозной вере в необходимость поддержания запланированного ... режима лечения что бы ни случилось – наводнение, день рождения, день взятия Бастилии или Рождество...». И, безусловно, настает пора пересмотреть приоритеты при разработке, исследовании и внедрении новых препаратов и подходов к лечению злокачественных заболеваний. 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.

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 pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2403-2413.
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: 1960-1966.
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: 914–923.
 7. Cameron D., Casey M., Oliva C., Newstat B., Imwalle B., Geyer C. E. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924–934.
 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. Meropol N. J., Schulman K. A. Cost of cancer care: Issues and implications. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 180–186.
 10. 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/>
 11. 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>
 12. 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): 1135–1141.
 13. Joerger M., Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast*. 2009; 18, Suppl. 3: S78–82.
 14. 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
 15. Vasella D., Slater R. *Magic cancer bullet: How a tiny orange pill is rewriting medical history*. New York: Harper Business; 2003.
 16. Gambacorti-Passerini C., Antolini L., et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(7): 553–561.
 17. Heng D. Y., Xie W., Regan M., et al. A multicenter 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*.
 18. Stewart D. J., Kurzrock R. Cancer: The road to Amiens. *J Clin Oncol*. 2009; 27(3): 328–333.
 19. Humphreys K., Trafton J., Wagner T. H. The cost of institutional review board procedures in multicenter observational research. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 77.
 20. Koski G. Research ethics and oversight: Revolution, or just going around in circles? *The Monitor*. 2007; 21: 55–57.
 21. Schutz F. A., Je Y., Richards C. J., et al. 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): 871–877.
 22. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with Bevacizumab in cancer patients. *JAMA*. 2011; 305: 487–494.
 23. 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): 1299–1309.
 24. URL:<http://www.medicines.org.uk/EMC/Default.aspx>
 25. URL: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/health-professional>
 26. URL:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
 27. 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.
 28. The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99: 516–525.
 29. 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: 341–349.
 30. 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).
 31. 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: 760–761.

Сведения об авторе:

Жуков Николай Владимирович

заведующий отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздравсоцразвития России, доцент кафедры онкологии и гематологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (926) 417-7766

E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Expert Evaluation

Development of modern cancer therapy. Growing conflict between form and content

N. V. Zhukov

The emergence of anticancer drugs has revolutionized the treatment of malignant tumors, making it possible to cure patients with a number of previously fatal diseases and prolonging the life of patients with incurable tumors. Currently there are already about 90 registered anticancer drugs, many of which have been developed in recent years using the latest advances in molecular biology of tumors. However, the absolute benefit of most modern drugs is unacceptably small and often represented by additional weeks or a few months of median survival. At the same time the price of new anticancer drugs is growing dramatically and undoubtedly faster than the effectiveness of anticancer therapy. In many respects this situation is due to the fact that the current system of testing and introducing new anticancer drugs more often acts as a brake on development of oncology than a system for improving its safety and efficacy.

KEY WORDS: cancer, anticancer therapy, clinical trial, treatment guidelines, pharmacoeconomics.