

# Klinične raziskave v onkologiji

## Clinical trials in oncology

Matos Erika

Korespondenca: doc. dr. Erika Matos, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana  
E-mail: ematos@onko-i.si  
Poslano / Received: 26.03.2018  
Sprejeto / Accepted: 23.04.2018  
doi:10.25670/oi2018-011on

### IZVLEČEK

Klinične raziskave ali klinična preskušanja so raziskave, ki vključujejo ljudi. Na njihovih izsledkih temelji vsakodnevna obravnava bolnikov, zdravljenje, ki temelji na dokazih. Klinična preskušanja razvrščamo v več faz. V fazi I ugotavljamo predvsem toksičnost, v fazi II aktivnost zdravila pri določeni bolezni in v fazi III primerjamo učinkovitost nove oblike zdravljenja s trenutno priporočenim zdravljenjem določene bolezni. V želji po hitrejši informaciji o učinkovitosti številnih novih, predvsem tarčnih zdravil, se je razvil novi tip kliničnih raziskav, klinične raziskave tipa »košara«, »dežnik« in »prilagoditev«. Vse klinične raziskave morajo izpolnjevati stroga merila, ki zagotavljajo, da so bolniki v raziskavah zaščiteni in so rezultati pravilno ovrednoteni. Dostopnost do raziskav je pomembna za razvoj stroke, pa tudi za bolnike, saj v okviru teh lahko dobijo dodatne možnosti zdravljenja. Zato je pomembno, da zdravniki bolnike spodbujamo k sodelovanju v kliničnih raziskavah.

**Ključne besede:** klinična raziskava, na dokazih temelječe zdravljenje, faze kliničnih raziskav, raziskava tipa košara, raziskava tipa dežnik, raziskava tipa prilagoditev

### ABSTRACT

*Clinical trials or clinical studies refer to research that is done in people. Their results are the backbone of daily clinical practice, namely evidence-based medicine. Clinical trials involve several phases. The main purpose of a phase I trial is to determine the safety of treatment, a phase II trial aims to determine if the new treatment is effective in treating a certain cancer, and a phase III trial compares the new treatment to the current standard treatment for a certain type of cancer. Aimed at providing prompt information on the effectiveness of many new agents, especially targeted drugs, new types of clinical study designs have been developed, namely basket trials, umbrella trials, and adaptive trials. All clinical trials have to meet strict criteria to ensure that patient rights are protected and that the results are properly evaluated. Accessibility to clinical trials is important for the development of oncology and for patients as well, as clinical trials may provide them with additional treatment. It is, therefore, important that doctors encourage patients to participate in clinical trials.*

**Keywords:** clinical trial, evidence-based medicine, clinical trial phases, basket trial, umbrella trial, adaptive trial

### UVOD

Klinične raziskave ali klinična preskušanja so raziskave, ki vključujejo bolnike ali zdrave prostovoljce. Na njihovih rezultatih temelji vsakodnevna obravnava bolnikov. Govorimo o zdravljenju, ki temelji na dokazih, angleško »evidence-based medicine«. V okviru kliničnih raziskav se načrtovano zbirajo podatki o učinkovitosti in varnosti novih zdravil, novih kombinacij zdravil ali novih postopkov zdravljenja (1, 2).

### OSNOVE KLINIČNIH RAZISKAV

Klinična preskušanja proučujejo delovanje novih zdravil oziroma metod zdravljenja na človeško telo, preverjajo njihovo učinkovitost in varnost, preden jih regulatorni organi odobrijo za vsakodnevno uporabo. V ZDA je to Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration – FDA), v Evropi pa Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency – EMA) (3). Če se novo zdravljenje izkaže za boljše od tistega, ki je bilo do tedaj uveljavljeno, je treba spremeniti smernice obravnave te bolezni in novo zdravljenje vključiti v vsakodnevno klinično delo. Pot do takšne spremembe je

dolga. Večina raziskav z zdravili se začne v laboratoriju, najprej na in vitro testiranjih na celičnih linijah, čemur sledijo testiranja na živalih. Postopek lahko traja več let. Če se neka učinkovina izkaže v predkliničnem testiranju za potencialno učinkovito in sprejemljivo glede toksičnosti, sledijo klinične raziskave, za izvajanje katerih pa mora na podlagi zbranih rezultatov strokovno oceno dati pristojen nadzorni odbor (angl. Institutional Review Board) in glede etičnosti etična komisija (1, 2).

Podrobnosti vsake raziskave so opredeljene v protokolu raziskave, ki ga izdelajo raziskovalci ali raziskovalne skupine in predlagajo sponzorju raziskave. Sponzor je lahko akademska raziskovalna skupina, farmacevtsko podjetje ali pa je zasnovana v partnerstvu enih in drugih. Raziskave se razlikujejo po cilju, številu vključenih bolnikov, načrtu raziskave in drugih značilnostih (1, 2).

Primarni cilj (angl. aim) raziskave je običajno eden in je najpomembnejše vprašanje raziskave (npr. ali določeno zdravljenje izboljša izhod bolezni in kakovost življenja bolnikov). Sekundarnih ciljev je običajno več, so tudi v naprej opredeljeni in so običajno povezani s primarnim ciljem. Najpogosteje uporabljeni

izidi (angl. endpoints), s pomočjo katerih želimo ugotoviti, ali določeno novo zdravljenje izboljša izhod bolezni, so: celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni, čas do napredovanja bolezni, objektivni delež odgovorov, delež klinične koristi, patološki popolni odgovor in delež bolnikov z izboljšano kakovostjo življenja. Izid je v statističnem načrtu raziskave opredeljen vnaprej in je običajno osnova za izračun velikosti vzorca. Opredeljevanje odgovora temelji na meritvah velikosti tumorja, klinično ali z določeno slikovno metodo. Z zdravljenjem lahko dosežemo popolni odgovor, delni odgovor, stabilizacijo bolezni ali pa bolezen ob zdravljenju napreduje (1, 2, 4). Kriteriji za opredelitev odziva na zdravljenje so v kliničnem preskušanju jasno opredeljeni v protokolu raziskave. V onkologiji se najpogosteje uporabljajo mednarodno uveljavljeni kriteriji: RECIST (angl. Response Evaluation In Solid Tumors) (5), iRECIST (različica RECIST kriterijev za oceno učinka zdravljenja z imunoterapijo) (6) in RECIL (angl. Response Evaluation Criteria In Lymphoma) (7). Kljub temu, da ti kriteriji pomagajo pri standardizirani in čim bolj nepristranski oceni odgovora na zdravljenje, je končna ocena vedno subjektivna. Edino, povsem objektivno merilo dobrobiti nove oblike zdravljenja je celokupno preživetje, ki temelji na dogodku: smrt da ali ne. Ocena kakovosti življenja je običajno med sekundarnimi cilji kliničnih raziskav. Vendar je zelo pomembna, zlasti pri preskušanju bolj toksičnih zdravil. V želji, da bi neko zdravilo izpolnilo kriterije za odobritev v vsakodnevni uporabi, se nekateri sponzorji takšnim analizam želijo izogniti. Pomislek glede tega je utemeljen z dejstvom, da zelo redko naletimo na objavo, v kateri bi dokazali, da je novo zdravljenje poslabšalo kakovost življenja. Zelo pomembno je, kako bolniki sami ocenijo vpliv zdravljenja na počutje in sposobnosti za vsakodnevne aktivnosti. Za merjenje se običajno uporabljajo validirani vprašalniki, ki so mednarodno priznani. Eden takšnih je EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (8).

Raziskava je po strukturi lahko randomizirana ali ne-randomizirana, odprta, slepa ali dvojno slepa, placebo kontrolirana, unicentrična ali multicentrična. Randomizacija je postopek, ki bolnika naključno razporedi v eno od možnosti zdravljenja, ki so na voljo v okviru raziskave. Ta postopek zagotavlja, da ima bolnik enako možnost, da dobi katero koli od oblik zdravljenja, pri čemer niti bolnik niti zdravnik vnaprej ne veda, katero zdravljenje bo dobil. Gre za naključni izbor, ki zagotavlja popolno nepristranskost pri izboru zdravljenja in hkrati omogoča, da se v skupinah enakomerno porazdelijo znani in neznan dejavniki, ki vplivajo na izhod zdravljenja. O odprti raziskavi govorimo, ko tako bolnik kot zdravnik veda, katero zdravilo je dobil. Pri slepi raziskavi bolnik ne ve, ve pa zdravnik, ali dobiva novo zdravilo ali tisto, ki je trenutno priporočeno za zdravljenje določene bolezni. Pri dvojno slepi raziskavi niti bolnik niti zdravnik ne veda, v katero skupino oziroma za katero obliko zdravljenja je bolnik uvrščen. Slednje je najboljši način, da se pri preskušanju zagotovi nepristranskost, bolnik pa ne dobi občutka, da je slabo oziroma neustrezno zdravjen, če ne dobi nove oblike zdravljenja. To omogoča, da se v kar največji meri izognemo predčasnim prekinitvam sodelovanja, za kar bi se lahko odločil pomemben delež bolnikov, ki ne bi bili uvrščeni v skupino za zdravljenje z novim zdravilom ali novo metodo zdravljenja, kar je predpogoj, da lahko uspešno zaključimo raziskavo. Vendar je zlasti v primeru nekaterih tarčnih zdravil zakrivanje vrste zdravljenja, ki je bolniku dodeljeno, nesmiselno, saj imajo nekatera zdravila zelo tipične pojave. S placebo kontrolirane raziskave so v onkologiji redke, saj bi bilo neetično eno skupino bolnikov zdraviti, drugi pa dati neaktivno snov. Običajno je v teh primerih novo zdravljenje primerjano z obstoječim zdravljenjem. Če bolnik prejema placebo, ga prejema skupaj s trenutnim standardnim zdravljenjem te bolezni. Podobno, kot z uporabo placeba, je na področju onkologije tudi z vključevanjem prostovoljcev. Pri preskušanju protitumornih zdravil praviloma ne sodelujejo zdravi prostovoljci, ampak bolniki, kar je

posebnost kliničnih raziskav v onkologiji v primerjavi z nekaterimi drugimi področji medicine (1, 2, 9).

Zahteva vsake klinične raziskave je natančno beleženje in opredeljevanje moči neželenih učinkov. To so neugodni simptomi, znaki, najdbe ali bolezni, ki so potencialno povezane z uporabo zdravila oziroma metode zdravljenja v preskušanju kot tudi same maligne bolezni. Dejstvo je, da so tudi zdravila oziroma metode zdravljenja, ki so opredeljene kot varne, povezane z določenimi tveganji. Predpogoj, da se klinična raziskava sploh lahko začne izvajati, je, da je ocenjena korist večja od možnega tveganja. Neželene učinke razvrščamo glede na njihovo težo. Uporabljamo standardizirane kriterije, ki so opredeljeni v protokolu raziskave. Najbolj razširjen je sistem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (10). Zelo pomembno je poročanje o resnih neželenih učinkih (angl. Serious Adverse Event - SAE). To so zapleti, ki se končajo s smrtjo, življenjsko ogroženostjo, puščajo trajno invalidnost, zahtevajo hospitalizacijo oziroma podaljšanje hospitalizacije ali povzročajo kongenitalne nepravilnosti. Vse takšne zaplete je treba sporočiti sponzorju raziskave v najkrajšem možnem času, praviloma v roku 24 ur od prepoznave (10, 11).

Vse klinične raziskave morajo izpolnjevati stroga merila, ki zagotavljajo, da so bolniki v raziskavah zaščiteni in so rezultati pravilno ovrednoteni. Potekati morajo v skladu s Helsinško deklaracijo Svetovne zdravstvene organizacije in po principih dobre klinične prakse (11, 12). Vsaka raziskava, ki poteka na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), mora pred pričetkom pridobiti pozitivno oceno več strokovnih komisij: Strokovnega sveta OIL, Komisije za oceno protokolov, Etične komisije OIL in Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. O možnem vstopu v raziskavo bolnika seznanjajo zdravnik, seznam raziskav, ki potekajo na OIL, pa je tudi javno objavljen ter dostopen na spletni strani OIL ([https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna\\_in\\_izobrazevalna\\_dejavnost/programi\\_projekti\\_in\\_studije/klinicne\\_studije/](https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna_in_izobrazevalna_dejavnost/programi_projekti_in_studije/klinicne_studije/)).

Za bolnike, ki so vključeni v klinične raziskave na OIL, ne skrbijo le zdravniki, ampak tudi skupina raziskovalnih medicinskih sester, ki delujejo v okviru Enote za klinične raziskave in s posebnimi znanji pomagajo pri vodenju v raziskavah sodelujočih bolnikov.

Sodelovanje v raziskavi je prostovoljno, bolnik pred vstopom v raziskavo podpiše informirano soglasje, ki ga lahko kadar koli in brez navedbe razloga umakne. Zdravnik, ki sodelovanje v raziskavi ponudi, je bolnika dolžan seznaniti z možnimi, pričakovanimi neželenimi učinki in posledicami ter mu pojasniti potek zdravljenja, kot je zapisan v protokolu raziskave. Ves čas ga je tudi dolžan obveščati o morebitnih novih izsledkih, ki so povezani s to raziskavo (2, 9, 11).

## FAZE KLINIČNIH RAZISKAV

Klinična preskušanja razvrščamo v več faz. Faza raziskave kaže, kako daleč na razvojni poti je zdravilo ali metoda zdravljenja.

Faza I kliničnega preskušanja je prvo proučevanje potencialnega novega zdravila oziroma metode zdravljenja pri človeku. Primarni cilj je ugotoviti, kako zdravilo v človeškem telesu deluje (farmakodinamika) in kakšen je odziv telesa, kako se zdravilo absorbira, porazdeli, presnavlja in izloča iz telesa (farmakokinetika). Število vključenih oseb je običajno majhno, 15 do 30, vendar v zadnjem času tudi raziskave faze I postajajo večje. To velja zlasti za tiste, ki preskušajo novejša, tarčna zdravila in imunoterapijo ter imajo na podlagi izsledkov predhodno opravljenih raziskav dobro opredeljene tarče. Če gre za preskušanje novega zdravila, se v tej fazi odmerik postopoma dviguje z namenom določitve najvišjega prenosljivega odmerka, skrbno se spremlja toksičnost. V raziskave faze I so običajno vključeni zdravi prostovoljci, kar pa ne velja za preskušanje specifičnih protitumornih zdravil. Ta se že v fazi I preskušajo na

bolnikih, pri katerih so izčrpane vse druge možnosti standardnega, preverjeno učinkovitega zdravljenja, so pa še v zadovoljivem stanju zmogljivosti in imajo ohranjeno delovanje vitalnih organov. Vključitev v raziskavo jim tako nudi še eno možnost zdravljenja. To so zelo zahtevna preskušanja, ki se izvajajo le v izbranih onkoloških centrih. Če se novo zdravljenje v klinični raziskavi faze I izkaže za varno, gre zdravilo lahko v naslednjo fazo preskušanja (1, 2).

Faza II kliničnega preskušanja je osredotočena na klinično uspešnost zdravila oziroma metode zdravljenja. Običajno niso randomizirane, če pa so randomizirane, proučujejo različne odmerke ali režime zdravljenja. V raziskavo so vključeni bolniki z boleznijo, za katero menimo, da je zdravilo v preskušanju učinkovito. Za dokaz učinkovitosti je potrebno večje število bolnikov, 30 do 300. Še naprej se skrbno spremlja varnost. Raziskave faze II trajajo lahko od nekaj mesecev do dveh let. Če novo zdravilo ali metoda zdravljenja pokaže zadostno varnost in učinkovitost, sledi načrt izdelave obsežnejše klinične raziskave faze III. Le približno tretjina zdravil v preskušanju uspešno zaključi fazi I in II (1, 2).

Faza III kliničnega preskušanja poteka na velikem številu bolnikov. Primerja novo zdravilo oziroma postopek zdravljenja proti standardnemu zdravljenju določene bolezni, to je proti trenutno najboljšemu obstoječemu zdravljenju. Praviloma so te raziskave randomizirane, slepe ali dvojno slepe. Vanje je vključenih od nekaj 100 do več 1000 bolnikov, so zamudne, drage in strogo nadzorovane z obdobjimi nadzori, ki jih izvajajo od sponzorja raziskave neodvisni ocenjevalci. Ker so to raziskave, s katerimi pridobimo ključne informacije, preden je zdravilo predstavljen regulatornim organom za odobritev v redno klinično uporabo, jim rečemo tudi »registracijske raziskave«. Če se novo zdravilo ali nov režim zdravljenja izkaže za boljše od obstoječega, vsaj enako učinkovito, a stroškovno bolj ugodno oziroma bolj varno, ga bodo regulatorni organi najverjetneje predlagali za novo standardno zdravljenje te oblike bolezni (1, 2). Večina kliničnih raziskav, ki potekajo na OIL, je faz II ali III.

Fazi IV kliničnega preskušanja rečemo tudi »post-marketingške raziskave«. Na vrsto pridejo, ko regulatorni organi neko zdravilo oziroma metodo zdravljenja že odobrijo in je že v redni klinični uporabi. Po obsegu so te raziskave običajno manjše, vendar lahko zajamejo tudi več tisoč bolnikov. Njihov namen je proučevanje dolgoročne varnosti, spremljanje neželenih učinkov in učinkovitosti v »resničnem svetu«, to je v dejanski vsakodnevni klinični uporabi. Tudi rezultati teh raziskav so zelo pomembni. Vemo namreč, da se populacija bolnikov, ki je vključena v klinične raziskave, zaradi strogih vključitvenih pogojev pogosto razlikuje od vsakodnevnih. Le malo je kliničnih raziskav, ki omogočajo vključevanje starostnikov, bolnikov z ledvično ali jetrno okvaro ali drugimi spremljajočimi obolenji.

Poleg tega takšno sledenje in zbiranje podatkov omogoča, da se v primeru pogostejšega pojavljanja nekega pomembnega kasnega neželenega učinka korist in varnost zdravila ponovno oceni ter morda celo umakne s trga ali pa priporoči sprememba odmerka. Pomen te faze kliničnega preskušanja postaja vse bolj pomemben tudi zato, ker v dobi hitrega razvoja novih zdravil vse več zdravil dobi odobritev po hitrem postopku, to je na osnovi izsledkov zgodnejših faz, na primer faze II (1, 2).

## SODOBNE ZASNOVE KLINIČNIH RAZISKAV

Novi diagnostične metode, predvsem sekvencioniranje genoma, so omogočile razkritje genoma tumorske celice in podrobnejši vpogled v biologijo tumorske celice. Razumevanje posledic genetskih sprememb, to je različnih mutacij v tumorski celici, so raziskovalci začeli uporabljati za razvoj novih, tako imenovanih tarčnih zdravil. Na področju onkologije v zadnjih letih skorajda ni več raziskave, ki ne bi vključevala tudi translacijskih raziskav,

to je proučevanje molekularnih značilnosti tumorja, iskanje genetskih nepravilnosti v tumorskih celicah, ki so odgovorne za maligno transformacijo celice, ki celici dajejo agresivnost, možnost tvorbe oddaljenih zasevkov in so hkrati lahko tudi tarča za potencialna nova zdravila (1, 2, 13).

Ogromno število potencialno učinkovitih zdravil v razvoju na eni strani in dolgotrajni ter dragi postopki njihovega preskušanja je bilo ključno vodilo, ki je zahtevalo spremembe v konceptu tradicionalnih kliničnih raziskav, to je vključevanje glede na histološko strukturo in anatomske obsege bolezni. Še eno pomembno spoznanje je pomembno vplivalo k spremembi te paradigme. Dejstvo, da je tarčno zdravljenje lahko učinkovito, če je v tumorski celici prisotna dominantna tarča. Zato je v sodobnih kliničnih raziskavah ključno mesto prevzelo iskanje potencialnih tarč in molekularnih označevalcev, ki napovedujejo prognozo bolezni, in še bolj pomembno, napovedujejo odgovor na določeno zdravljenje. Tako, na primer, mutacija v genu za receptor za epidermalni rastni dejavnik (EGFR) pri bolniku z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč napoveduje visoko občutljivost (delež odgovorov okoli 70 %) na zdravljenje z zaviralcem tirozin kinaze (gefitinib, erlotinib, afatinib), usmerjenim proti EGFR mutiranemu proteinu. Nasprotno je zdravljenje s temi zdravili pri bolniku, ki take mutacije nima, ne le neučinkovito, lahko celo škodljivo. Podobno pri razsejanem malignem melanomu mutacija v BRAF genu (BRAF v600) napoveduje dober odgovor (delež odgovorov do 70 %) na zdravljenje s kombinacijo vemurafeniba in kobimetiniba, ki zavirata znotrajcelično signalno pot, ki jo posreduje mutiran B-Raf protein, produkt mutiranega gena. V celicah malignega melanoma, ki takšne mutacije nimajo, zdravilo ni učinkovito. Določanje pomnoženosti gena za HER2 protein ali prekomerne izraženosti tega proteina v tumorju raka dojke je že več kot desetletje standardna obravnava. Monoklonalno protitelno trastuzumab je zaviralec membranskega HER2 receptorja, ki zavira patološko signalno pot v takšnih celicah. Enoletno dopolnilno zdravljenje približno 15 % bolnic, ki so opredeljene kot HER2 pozitivne, za približno 50 % zmanjša tveganje za ponovitev bolezni in za približno tretjino tveganje za smrt zaradi raka dojke. Pri bolnicah s HER2 negativnimi tumorji zdravilo nima učinka.

Razvile so se nove, inovativne strategije kliničnih raziskav. Pomembna prednost novih pristopov je, da omogočajo hitrejši in cenejši odgovor na vprašanje, ali in za kakšen tip tumorja je pričakovati večjo verjetnost odgovora na določeno zdravljenje. Preskušanje tarčnih zdravil brez poznavanja tarče ali molekularnega označevalca, ki napoveduje odgovor na zdravljenje, za dokaz učinkovitosti zahteva vključitev ogromnega števila bolnikov, pa še v tem primeru se lahko zgodi, da zdravilo ostane neprepoznano kot učinkovito, če je delovanje omejeno le na manjšo podskupino bolnikov z redko pojavnostjo tarče. Za primer navajam trastuzumab. Njegova učinkovitost bi bila neprepoznana, če ne bi že v začetna klinična preskušanja vključevali samo bolnice s HER2 pozitivnim rakom dojke. Danes vemo, da je to eno najbolj učinkovitih zdravil za zdravljenje bolnic s HER2 pozitivnimi tumorji, a njegov učinek bi se zaradi prevlade bolnic s HER2 negativnimi tumorji (85 %) izgubil (2, 13).

Med novejšje oblike kliničnih raziskav v onkologiji štejemo raziskave tipa »košara« (angl. basket), »dežnik« (angl. umbrella) in »prilagoditev« (angl. adaptive) (14, 15).

Klinična raziskava tipa »košara« ugotavlja učinkovitost določenega tarčnega zdravila glede na prisotnost določene mutacije v tumorski celici, neodvisno od histološkega tipa tumorja. Osnovno vprašanje raziskav tega tipa je: Ali je izbrano tarčno zdravilo učinkovito pri tumorjih, v katerih je prisotna točno določena mutacija? Primer raziskave takšnega tipa je raziskava MATCH (National Cancer Trial (NCT) 02465060). Raziskava, ki je v teku, vključuje bolnike z različnimi solidnimi tumorji in

limfomi, pri katerih je standardno zdravljenje izčrpano. S katerim zdravilom bo bolnik zdravljen, je odvisno od molekularnih nepravilnosti v tumorski celici. V raziskavi določajo preko 20 različnih nepravilnosti, ki imajo vlogo t. i. bioloških označevalcev. Za nekatere od njih že imamo nekaj znanstveno utemeljenih podatkov, da napovedujejo odgovor na določeno zdravilo, vendar je to treba potrditi v prospektivno načrtovani raziskavi.

V raziskave tipa »dežnik« pa so vključeni bolniki z eno histološko strukturo maligne bolezni. Glede na molekularne značilnosti tumorske celice so nato uvrščeni v eno od podraziskav, v kateri se ugotavlja učinkovitost določenega zdravila pri določeni mutaciji (13). Primer klinične raziskave tipa »dežnik« je raziskava LUNG-MAP (NCT 02154490). V to raziskavo so vključeni bolniki s ploščatoceličnim rakom pljuč, ki so nato glede na prisotne mutacije v genomu tumorske celice uvrščeni v podraziskave, v okviru katerih so zdravljeni z zdravili v preskušanjju.

Pri raziskavah tipa »prilagoditev« gre za sprotno prilagajanje vključitvenih kriterijev glede na pozitiven rezultat povezave med odgovorom na zdravljenje in izraženostjo možnega biološkega označevalca odgovora na zdravljenje. Novi bolniki, ki vstopajo v raziskavo, izpolnjujejo kriterije, ki na podlagi trenutnih izsledkov napovedujejo večjo verjetnost odgovora na zdravljenje v preskušanjju. Primer klinične raziskave tipa »prilagoditev« je raziskava I-SPY2 (NCT01042379). Raziskava vključuje bolnice z lokalno napredovalim rakom dojke. Poleg standardnega neoadjuvantnega zdravljenja bolnice po randomizaciji lahko prejmejo še eno od zdravil v preskušanjju. Učinek zdravljenja je opredeljen slikovno in histološko po zaključenem neoadjuvantnem zdravljenju in je primerjan z navzočnostjo več različnih molekularnih označevalcev, to je različnih genetskih nepravilnosti v tumorskih celicah. Ugotovljena pozitivna povezava je kriterij za vključevanje nadaljnjih bolnic. Gre torej za protokol, ki se sprti prilagaja. Takšen režim je najbolj primeren, kadar je slabo opredeljena razmejitvena točka pozitivnosti nekega označevalca odgovora na zdravljenje in se išče optimalna vrednost ali kadar je verjetnih označevalcev odgovora na zdravljenje več (13, 15).

## ZAKLJUČEK

Po nekaterih podatkih je v razvitem svetu v klinične raziskave vključenih manj kot 5 % bolnikov. V slabše razvitih deželah je ta odstotek verjetno še nižji. Statistični podatki o preživetju bolnikov z rakom kažejo, da se ta izboljšuje, kar je posredni dokaz, da je takšen pristop k uvedbi novih zdraviljenj dober. Vključitev v klinično raziskavo predstavlja prednost za bolnika in zdravnika. V okviru raziskave bolnik lahko dobi novo, učinkovito zdravljenje še preden je to sprejeto kot standardno zdravljenje. Zdravniku pa omogoča, da se že v obdobju preskušanja seznanijo z najverjetnejšim novim načinom zdravljenja. Vsekakor pa ima sodelovanje tudi manj ugodno stran. Bolnik je običajno bolj nadzorovan, opravlja pogostejše preglede in več preiskav, kar je lahko zanj naporno. Za zdravnika je vodenje bolnika v klinični raziskavi veliko bolj zamudno kot v vsakodnevni klinični obravnavi, saj zahteva natančnejše beleženje vseh opažanj in izvidov opravljenih preiskav.

Osnovni namen vsakega kliničnega preskušanja je prenos rezultatov predkliničnih dognanj v vsakodnevno klinično uporabo. Raziskave so najbolj učinkovite, če potekajo v partnerstvu med akademsko ustanovo, kliniko, industrijo in regulatornimi organi. Ključno je, da imajo od tega korist bolniki. Bolniki, ki imajo korist od danes uveljavljenih zdraviljenj, dolgujejo zahvalo tistim bolnikom, ki so bili vključeni v predhodne raziskave.

Za učinkovit boj proti raku moramo delati skupaj, spodbujati moramo bolnike in njihove svojce k vstopu v klinične raziskave, saj so te nujne za razvoj novih protitumornih zdravil in postopkov zdravljenja.

## ZAHVALA

Za tehtne pripombe pri pripravi prispevka se najlepše zahvaljujem izr. prof. dr. Branku Zakotniku in doc. dr. Boštjanu Šerugi.

## LITERATURA

1. ClinicalTrials.gov Background. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>
2. Stoney C, Johnson LL. Design of clinical studies and trials. V: Gallin JI, Ognibene FP, urednika. Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Boston: Elsevier, 2012: 225–42.
3. European Medicines Agency. Human regulatory. Clinical trials in human medicine. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000489.jsp&mid=WCOb01ac058060676f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WCOb01ac058060676f)
4. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. Lancet Oncol 2015; 1: e32–e42.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al on behalf of the RECIST Working Group. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228–247.
6. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S et al on behalf of the RECIST Working Group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trial testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143–e152.
7. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol 2017; 28: 1436–1447.
8. EORTC QLQ-C30. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>
9. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Klinična preskušanja. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/klinicna-preskusanja-in-socutna-uporaba-zdravil/klinicna-preskusanja/>
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
11. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)
12. WMA declaration of Helsinki – Ethical principles for medical research involving human subjects. Pridobljeno 15. 2. 2018 s spletne strani: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
13. Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving Clinical Trial Efficiency: Thinking outside the Box. Am Soc Clin Oncol 2015; e141–e147.
14. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. N Engl J Med 2017; 377: 62–70.
15. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. N Engl J Med 2016; 375: 65–74.