

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ОНКОЛОГИИ (ЛЕКЦИЯ)

Д.Л. Сперанский, А.Ю. Ненарокомов

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра онкологии с курсом онкологии ФУВ

Сперанский Дмитрий Леонидович, доцент кафедры онкологии с курсом онкологии ФУВ, д-р мед. наук,
Ненарокомов Александр Юрьевич, ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии ФУВ, канд. мед. наук,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1,
тел. 8 (8442) 58-50-76, 58-52-70,
e-mail: poisson1967@yandex.ru

Лекция посвящена проблеме реализации принципов доказательной медицины в клинических исследованиях в онкологии. Представлены основные критерии доказательности в онкологической практике. Даны общие рекомендации по планированию, выполнению и анализу результатов клинического исследования.

Ключевые слова: онкология, доказательная медицина.

THE GROUND OF EVIDENCE-BASED MEDICINE IN ONCOLOGY (THE LECTURE)

D.L. Speransky, A.Yu. Nenarokomov

Volgograd State Medical University, Department of Oncology with a Course
of Oncology at the Faculty of Refresher Training

This lecture is devoted to problems of usage of evidence-based medicine rules in oncologic researches. The basic criteria of evidential standards in oncology were presented. Authors pointed out the general recommendations for planning, realization and analyze of results of researches.

The key words: oncology, evidence-based medicine.

Результаты клинических исследований меняют практику применения лекарственных препаратов. Особенно быстро это происходит в онкологии. Если врачи некоторых других специальностей широко назначают лечение на основании традиций, привычек, недобросовестной рекламы, представлений о механизмах действия, то онкологи чаще других при выборе лечения руководствуются доказанными преимуществами в эффективности, переносимости, фармакоэкономике и качестве жизни. Доказательствами являются, прежде всего, результаты клинических исследований и их систематические обобщения.

Традиционное клиническое мышление заключается в том, что если мы знаем механизм заболевания, то можем предсказать течение болезни и выбрать правильное лечение (на основании данных биохимии, анатомии, физиологии и других фундаментальных наук). Но механизмы развития заболевания известны нам лишь отчасти, а на исход болезни влияют и многие другие факторы (генетические, физические, психические, социальные и т.п.), по-

этому такие прогнозы следует рассматривать как клинические гипотезы, которые должны выдержать проверку в клинических испытаниях. Личный опыт врача тоже важен для принятия клинических решений. Однако ни один врач не обладает достаточным практическим опытом, чтобы распознать все трудноуловимые, длительно протекающие, взаимодействующие процессы, которые имеют место при большинстве хронических заболеваний.

Хотя личный опыт и знание механизмов развития заболевания, безусловно, важны, необходимо принимать во внимание следующие основные положения доказательной медицины:

1) в большинстве случаев диагноз, прогноз и результаты лечения для конкретного больного однозначно не определены и потому должны быть выражены через вероятности;

2) эти вероятности для конкретного больного лучше всего оцениваются на основе предыдущего опыта, накопленного в отношении групп аналогичных больных;

3) поскольку клинические наблюдения проводятся на свободных в своём поведении больных, и делают эти наблюдения врачи с разной квалификацией и собственным мнением, результаты могут быть подвержены систематическим ошибкам, ведущим к неверным заключениям;

4) любые наблюдения, и клинические в том числе, подвержены влиянию случайности;

5) чтобы избежать неверных выводов, врачи должны полагаться на результаты исследований, основанных на строгих научных принципах и выполненных с использованием способов минимизации систематических и случайных ошибок;

6) сведение к минимуму систематических ошибок достигается правильной структурой исследования, адекватной его задачам;

7) сведение к минимуму случайных ошибок достигается корректным статистическим анализом данных.

В настоящее время общепризнанно, что неправильно проведенное (как при планировании, так и при анализе данных) клиническое исследование (КИ) является незачётным, поскольку пациенты при этом подвергаются неоправданному риску, неэффективно используются финансовые ресурсы и время исследователей. После публикации неверных результатов дальнейшие исследования направляются в неправильное русло, а их применение в медицинской практике может нанести вред больным. Поэтому КИ нельзя проводить без участия специалиста по прикладной медицинской статистике уже на этапе планирования.

При планировании КИ необходимо заранее чётко установить, какой прогноз исхода лечения мы будем стараться определить. Наиболее значимые клинические исходы:

- 1) смерть
- 2) заболевание
- 3) инвалидизация
- 4) дискомфорт
- 5) неудовлетворённость

Диагностика в онкологии

Для оценки эффективности диагностического теста строят т.н. четырёхпольную таблицу и сравнивают результаты теста при наличии и отсутствии заболевания. Для простоты изложения мы заполним такую таблицу гипотетическими цифрами. Предположим, что были обследованы 149 пациентов, каждому из них тест проводился однократно. Всего тест был положительным в 62 случаях, а отрицательным – в 87. Затем была проведена верификация диагноза с помощью некоего “золотого стандарта”, позволяющего с абсолютной точностью определить наличие или отсутствие болезни, при этом болезнь выявлена у 37 человек, отсутствовала у 112. Полученные результаты были занесены в четырёхпольную таблицу.

Четырёхпольная таблица для оценки эффективности диагностического теста

Тест	Болезнь	
	присутствует	отсутствует
Положительный	27	35
Отрицательный	10	77

Если у пациента болезнь присутствует, и результат теста на наличие болезни положительный, то такие результаты называют истинноположительными (в числовом примере в нашей таблице таких результатов 27).

Если у пациента болезнь отсутствует, и результат теста отрицательный, то такие результаты называют истинноотрицательными (в примере таких результатов 77).

Если у пациента болезнь присутствует, а результат теста отрицателен, то такие результаты называют ложноотрицательными (в примере таких результатов 10).

Если у пациента болезнь отсутствует, а результат теста положительный, то такие результаты называют ложноположительными (в примере таких результатов 35).

Соответственно, в современной научной литературе приняты семь основных характеристик диагностического теста:

1. Чувствительность – показывает, в каком проценте случаев распознается болезнь. В рассматриваемом числовом примере чувствительность составляет 73%.

2. Специфичность характеризует точность отрицательного результата, т.е. насколько отрицательный результат специфичен для отсутствия заболевания. В нашем примере – 69%.

3. Распространенность заболевания: у нас – 25%.

4. Прогностическая ценность отрицательного результата теста составляет 88%.

5. Прогностическая ценность положительного результата теста составляет 44%.

6. Ложноотрицательные ошибки (или ошибки первого рода, α -ошибки) – какой процент отрицательных результатов оказывается ложным: 12%.

7. Ложноположительные ошибки (или ошибки второго рода, β -ошибки) – какой процент положительных результатов оказывается ложным: 56%.

Нетрудно заметить, что сумма прогностической ценности отрицательного результата и ложноотрицательной ошибки и, соответственно, прогностическая ценность положительного результата + бета-ошибка равны 100%.

Риск

Факторы риска связаны с повышением вероятности развития заболевания. Независимо от того, является ли некий фактор риска причиной заболевания, его присутствие позволяет прогнозировать вероятность развития болезни.

Воздействие большинства предполагаемых факторов риска нельзя изучать в эксперименте, поэтому обычно приходится проводить наблюдения, отслеживая воздействие факторов и оценивая частоту заболевания. Один из методов такого наблюдения состоит в отборе когорты, некоторые представители которой подвергаются воздействию факторов риска.

Когорта – это группа лиц, изначально объединенных каким-либо общим признаком и наблюдаемых в течение определенного периода времени, чтобы проследить, что с ними произойдет в даль-

нейшем. После периода наблюдения сопоставляют частоту заболевания у лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию этого фактора. Хотя когортные исследования риска предпочтительны с научной точки зрения, этот подход не всегда можно применить на практике, поскольку он требует значительных затрат времени, сил и средств.

Прогноз

Прогноз – это описание течения заболевания с момента его начала. По сравнению с факторами риска прогностические факторы имеют высокую распространенность и могут оцениваться даже на основании индивидуального клинического опыта.

Прогноз лучше всего описывается вероятностью возникновения исхода в любой момент развития заболевания. В принципе, это может быть сделано при наблюдении когорты больных до тех пор, пока изучаемый исход не наступит у всех, у кого он может произойти. Однако поскольку такой подход неэффективен, используется другой метод, называемый анализом дожития или анализом времени наступления события. При обработке этих данных следует использовать специальные методы, уменьшающие влияние систематических ошибок.

Все основные исходы лечения, анализируемые в клинической онкологии, попадают под определение «данные типа времени жизни» (survival data). В статистическом смысле это понятие описывает пребывание объектов в интересующем исследователя состоянии в определенный момент времени. При анализе таких данных определенный интерес представляет группа объектов (пациентов), для каждого из которых определено точное событие, называемое «отказом». «Отказ» происходит после некоторого интервала времени для каждого объекта только один раз.

Данные о времени жизни какого-либо количества объектов обычно представлены набором соответствующих интервалов времени, рассматриваемых как случайные величины. Для описания распределения таких данных используют различные статистические функции.

Например:

Функция распределения или функция надежности случайной величины, называемая также кумулятивной функцией риска отказа (F), отражает вероятность того, что отказ произойдет через время, меньшее, чем t:

$F(t) = P(T < t)$, где P – доверительная вероятность.

Вероятность противоположного события, т.е. того, что отказ не произойдет за время, меньшее, чем t, называется функцией дожития (S): $S(t) = 1 - F(t) = P(T \geq t)$.

Функция плотности вероятности описывает кривую распределения по срокам жизни:

$$f(t) = dF(t)/dt.$$

Интенсивность смерти или функция риска характеризует риск отказа в момент t:

$$h(t) = f(t)/F(t).$$

Для выявления факторов, влияющих на вероятность того или иного исхода лечения, строится регрессивная модель, основанная на типе распределе-

ния данных времени жизни. Если основная задача исследования состоит в изучении качественного влияния воздействующих факторов на время наступления исхода, то выбор модели не имеет решающего значения. В случаях, когда задача связана с относительно «тонкими» вопросами зависимости времени жизни от воздействующих факторов, требуется выбор адекватной терапии.

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 или ослепление – это способ сведения к минимуму искажений в ходе испытаний, которые могут возникнуть из-за субъективности (тенденциозности) оценки больным, врачом или статистиком эффективности лечения. По степени маскировки 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 методах 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.

Выбор метода лечения

Целесообразно выбрать метод лечения с наибольшей клинической значимостью. Однако при этом необходимо учесть еще как минимум два фактора: во-первых, чувствительность расчетных значений клинической значимости методов к изменению значений вероятности и клинической значимости исходов, и, во-вторых, стоимость сравниваемых методов лечения.

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 (т.е. вторичная профилактика). Скрининговые тесты должны быть достаточно чувствительными, чтобы обнаружить большинство случаев заболевания, достаточно специфичными, чтобы не давать слишком много ложноположительных результатов, недорогими, 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:

1-й уровень: Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных контролируемых исследований, включающих в себя рандомизированные исследования с низким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок;

2-й уровень: Доказательства основаны на результатах одного или нескольких хорошо спланированных экспериментальных исследований, включая рандомизированные исследования с высоким уровнем ложноположительных и ложноотрицательных ошибок;

3-й уровень: 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.;

4-й уровень: Доказательства получены в результате хорошо спланированных неэкспериментальных исследований, состоящих из непрямых сравнительных, описательно корреляционных исследований и исследований клинических случаев;

5-й уровень: Доказательства основаны на клинических случаях и примерах.

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

Степень А – доказательство 1-го уровня или устойчивые многочисленные данные 2,3 или 4-го уровня доказательности;

Степень В – доказательства 2,3 или 4-го уровня, считающиеся в целом устойчивыми данными;

Степень С – доказательства 2,3 или 4-го уровня, но данные в целом неустойчивые;

Степень D – слабые или несистематические эмпирические доказательства.

Описание случаев – это исследование нескольких случаев (10 и менее). Они обеспечивают описание необычных проявлений болезни, помогают изучать патогенез и разрабатывать гипотезы об этиологии и способах лечения. Однако описание 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 мощь, чем в каждом отдельном испытании, за счет увеличения размера выборки. Метаанализ используется для обобщенного представления результатов многих испытаний и для увеличения доказательности их результатов.

И наконец, к числу основных, регулярно обновляемых источников надежной медицинской информации относятся следующие:

1) 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 месяцев и доступно на сайте www.clinicalevidence.org;

2) электронная библиотека систематических обзоров (метаанализов): www.cochrane.ru;

3) база данных “Medline”, интерфейс “Clinical Queries” на сайте National Library of Medicine (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed);

4) клинические рекомендации для врачей США (www.guideline.gov) и Канады (www.cma.ca).

Список литературы

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001. – 392 с.

2. Петерсон С.В., Беневский А.И., Чехонадский В.Н. Основные принципы доказательной медицины в онкологии. Часть I // Лечебное дело. – 2004. – №2. – С. 43-50.

3. Петерсон С.В., Беневский А.И., Чехонадский В.Н. Основные принципы доказательной медицины в онкологии. Часть II // Лечебное дело. – 2004. – №3. – С. 69-74.

4. Петров В.И. Базисные принципы доказательной медицины // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т.38. – №2. – С. 3-9.

5. Страус Т.Е., Ричардсон В.С., Глацейло П., Хейнс Р.Б. Медицина, основанная на доказательствах. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 320 с.