

## Forum dyskusyjne

### Etyka lekarska, a dobór losowy chorych do badań klinicznych

Krzysztof Bujko, Marek P. Nowacki, Maciej Chwaliński

Podstawowym warunkiem etycznym, dopuszczającym randomizację, jest stan równowagi, który oznacza, że o żadnej z badanych metod leczenia, nie można powiedzieć, że jest lepsza. Randomizacja może powodować wątpliwości etyczne, wynikające z ograniczenia możliwości leczenia chorych zgodnie z indywidualnymi preferencjami lekarza. Wątpliwości te, a także brak zgody chorych na udział w doświadczeniu, powodują zmniejszenie naboru. Zbadano wpływ preferencji lekarzy i chorych na nabór w początkowej fazie badania randomizowanego, porównującego dwa schematy napromieniania przedoperacyjnego u chorych na raka odbytnicy. Wszystkim 22 chorym, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, zaproponowano w nim udział. Na uczestnictwo zgodziło się 7 chorych, pozostałych 15 odmówiło ze względu na silne preferencje dla jednej z metod leczenia; chorzy ci byli leczeni metodą zgodną ze swoim życzeniem. Spośród 17 pytanych lekarzy, 15 wyraziło preferencję jednego sposobu napromieniania przedoperacyjnego, jeden stwierdził, że nie ma zdania co do wyższości jednej z metod, a jeden wyraził przypuszczenie, że metoda "B" okaże się lepsza dla chorych z guzem położonym bardzo blisko zwieraczy, natomiast metoda "A" dla chorych z guzem położonym wyżej. Biorąc pod uwagę tych, którzy wyrazili swoje zdecydowane opinie, widoczna jest opozycja między preferencjami chorych a preferencjami lekarzy; dla metody "A" odpowiednio 87% (13/15) vs 33% (5/15), a dla metody "B" odpowiednio 13% (2/15) vs 67% (10/15). Wyniki tego badania wskazują, że lekarze uczestniczący w badaniu randomizowanym, w przeważającej większości, preferują jedną z badanych metod. Tak więc, w praktyce, rzadko jest przestrzegany etyczny postulat niektórych autorów, sugerujący powstrzymanie się od udziału w badaniu randomizowanym tych lekarzy, którzy przeczuwają, że jedna z metod okaże się lepsza. A zatem, etycznym warunkiem proponowania chorym udziału w badaniu z doborem losowym, stosowanym w praktyce, jest równowaga między sposobami leczenia, wyznaczona przez społeczność medyczną, a nie przez indywidualnego lekarza. Przedyskutowano etyczne aspekty decyzji rozstrzygającej, czy chorzy mogą mieć potencjalną możliwość wyboru między randomizacją i leczeniem przyjętym za standardowe, czy potencjalną możliwość wyboru między randomizacją i leczeniem każdą z badanych metod. Przedstawiono argumenty za proponowaniem udziału w badaniu randomizowanym wszystkim chorym spełniającym kryteria włączenia oraz za celowością badania preferencji chorych w ramach takiego badania.

#### The ethics of clinical randomised trials

The basic condition for randomisation in clinical trials is a state of "equipoise", which means that none of the tested methods may be regarded as a better treatment. Randomisation may cause ethical doubts due to restrictions in treatment decisions of individual physicians in accordance with his or her preferences. Those doubts, and lack of patient consent, result in accrual reduction. The influence of preferences of patients and physicians on accrual was investigated in an early phase of a randomised trial comparing two schedules of preoperative irradiation for patients with rectal cancer. All 22 patients who fulfilled the entry criteria were encouraged to participate in the trial; 7 agreed to participate and were randomised; 15 refused randomisation due to strong preference – these patients were treated according to their wishes. All 17 clinicians, who participated in the trial, were questioned for their preferences; 15 expressed them, 1 had no opinion and 1 had a hunch, that method "B" is superior for tumours very close to the sphincter and method "A" for tumours located higher. Opposition between preferences of patients and physicians was observed: for method "A" 87% (13/15) vs. 33% (5/15) respectively, and for method "B" 13% (2/15) vs. 67% (10/15) respectively. The results of this preliminary investigation suggest that lack of physician's preferences is rare. It means that, in practice, the ethical guideline suggested by some authors to restrain those doctors, who have a hunch for one of the tested methods from participation in randomised trials is rarely followed. Thus, applied in practice, the ethical condition for a randomised trial is an "equipoise" established by the entire medical community, and not by individual physicians. Ethical aspects of the decision whether the patients should have a potential choice between randomisation and standard tre-

atment, or should have a potential choice between randomisation and treatment with each of the tested method have been discussed. Arguments have been presented for offering participation in randomised trials to all patients, who fulfill the entry criteria, and for an investigation of preferences of patients in those trials.

**Słowa kluczowe:** badania randomizowane, etyka, preferencje chorych  
**Key words:** randomized trials, ethics, preferences of patients

## Wstęp

Medycyna oparta na faktach (*evidence based medicine*) jest hasłem modnym i upowszechnianym [1]. Niesie ono za sobą następujące przesłanie – wybór leczenia u indywidualnego chorego powinien być oparty na faktach w postaci wyników badań klinicznych. Oznacza to, że ograniczona zostaje dowolność w leczeniu; metoda leczenia oparta o indywidualne doświadczenie lub nabyte w trakcie szkolenia powinna być zmieniona, jeśli przemawiają za tym fakty z badań klinicznych. Te fakty, to przede wszystkim, wyniki dużych badań klinicznych z doborem losowym. Sprawia to, że rola tych badań wzrasta.

Losowy dobór chorych jest najlepszym, choć niedoskonałym sposobem, który eliminując czynnik selekcji, zmniejsza ryzyko nierównomiernego rozkładu niekorzystnych czynników rokowniczych, zarówno tych znanych, jak i nieznanych lub niemierzalnych, pomiędzy grupami chorych leczonych różnymi sposobami leczenia – tylko wtedy metody te mogą być wiarygodnie porównane. Randomizacja, czyli losowy dobór chorych, jest kluczowym, ale jednocześnie budzącym wątpliwości etyczne, elementem badań klinicznych [2-10].

Podstawowym warunkiem etycznym, dopuszczającym randomizację, jest stan równowagi (*equipoise*) [3, 4, 6-8]. Oznacza on, że o żadnej z badanych metod leczenia nie można powiedzieć, że jest lepsza. Pomimo to, niektórzy lekarze uważają randomizację za trudną do zaakceptowania, gdyż ogranicza ona ich wpływ na leczenie indywidualnych chorych [2, 5, 6, 10].

Zasady doświadczeń klinicznych, z losowym doбором chorych, zobowiązują lekarza do działania jednocześnie w roli naukowca i lekarza [3, 5, 7, 9, 10]. Rolą naukowca jest udzielenie odpowiedzi na pytanie naukowe, zadaniem lekarza jest leczenie indywidualne. Sprawia to, że lekarz znajduje się w trudnym moralnie położeniu, gdyż randomizacja i inne wymogi protokołu badania ograniczają jego indywidualne decyzje lekarskie. Z tego powodu, kliniczne badania randomizowane mają swoich zagorzałych przeciwników, a dyskusja na ten temat ma swoje odzwierciedlenie w piśmiennictwie [3-7].

## Argumenty przemawiające przeciw randomizacji

Podstawą krytyki badań randomizowanych jest etyczny przymus zapewnienia choremu opieki indywidualnej. Deklaracja Helsińska World Medical Association wyraża to następująco – "troska o interes chorego powinna zawsze przeważać nad interesem nauki i społeczności" [11]. Dlatego niektórzy uważają, że jeśli lekarz sądzi, że dla jego in-

dywidualnego chorego, jeden z badanych sposobów leczenia jest lepszy, to wówczas nie powinien proponować choremu randomizacji [5, 8].

Podstawą randomizowanych badań klinicznych jest założenie, że opinie lekarskie weryfikowane w doświadczeniu, są w jednakowym stopniu błędne co prawdziwe. Tak więc, nie jest wiadomym, który ze sposobów leczenia jest lepszy. Przeciwnicy badań randomizowanych podważają to założenie [5, 6]. Twierdzą, że jeszcze nie udowodnione opinie lekarskie, nie muszą być w równym stopniu błędne co trafne. Choć większa pewność uzyskana przez wynik badania randomizowanego jest korzystna, to nie można twierdzić, że mniejszy stopień pewności jest bezwartościowy. Pomimo, że lekarz może zdawać sobie sprawę ze spekulatywnego charakteru tych opinii, to jednak, nie może ich pominąć, zajmując się chorem. Nawet wówczas, gdy wartość nowej metody nie jest udowodniona, a lekarz sądzi, że niesie ona za sobą pewną szansę, to nasuwa się pytanie, czy działa on w najlepiej pojętym interesie chorego, dopuszczając możliwość wylosowania do grupy kontrolnej [5, 6]. Ponadto chory oczekuje od lekarza nie tylko wiedzy, ale także indywidualnej opieki. Propozycja udziału w badaniu może naruszyć tradycyjny układ lekarz-chory i delikatną emocjonalną więź między nimi, opartą z jednej strony na współczuciu, a z drugiej na zaufaniu i wierze – a to przecież samo w sobie jest istotną częścią leczenia [5, 9]. Przyznanie się, że nie jest wiadome, która metoda jest lepsza, może spowodować u lekarza obawę o utratę autorytetu, a u chorego wywołać niepokój [9].

Powyżej przedstawione argumenty skłoniły niektórych autorów do opowiedzenia się przeciwko randomizowanym badaniom klinicznym [5]; innych, do ograniczenia stosowania tych badań tylko do rozwiązania niektórych problemów [6]. Autorzy ci, zamiast doświadczeń z losowym doбором chorych, proponują inne metody badawcze.

## Argumenty przemawiające za randomizacją

Podstawowy etyczny argument na rzecz prowadzenia badań randomizowanych, wywodzi się z moralnego nakazu szukania i wprowadzania nowych, lepszych metod leczenia [7]. Jeżeli istnieje stan równowagi pomiędzy różnymi sposobami leczenia, badanie randomizowane jest najwłaściwszym sposobem ustalenia, która z tych metod powinna być stosowana jako leczenie standardowe [1, 7]. W tym miejscu należy zaznaczyć, że stan równowagi istnieje wówczas, gdy nie ma dowodów na wyższość jednej z metod, ale jednocześnie, spodziewane różnice w wynikach są małe. Gdy wstępne dane sugerują, że nowy sposób leczenia bę-

dzie miał zdecydowaną przewagę nad dotychczasowym, to wówczas nie można mówić o stanie równowagi – wynika to z samej definicji tego stanu [6]. Podstawowym warunkiem jest prawidłowe zaplanowanie i przeprowadzenie badania [1, 7, 12].

Innym argumentem na rzecz badań z losowym doбором chorych są liczne przykłady, gdy początkowo obiecująca, nowa metoda leczenia, okazywała się gorsza niż leczenie standardowe [7]. Ilustracją tego są choćby wyniki dwóch badań randomizowanych nad profilaktycznym działaniem przeciwnowotworowym beta-karotenu i alfa-tokoferolu u palaczy papierosów [13, 14]. Oba te badania nieoczekiwanie wykazały efekt przeciwny – wzrost zachorowań na raka płuca wśród chorych leczonych aktywnymi związkami w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Niektórzy uważają, że nie popełnia etycznego wykroczenia lekarz, który sądzi, że nowa metoda leczenia jest obiecująca, a pomimo to, pyta chorego o zgodę na udział w badaniu randomizowanym, [3, 4, 7]. Zakłada się wówczas, że reprezentuje on społeczność lekarską, która nie jest przekonana, że nowy sposób leczenia jest lepszy niż standardowy. Natomiast, indywidualnie praktykujący lekarz nie jest arbitrem mogącym rozstrzygnąć ten problem. Ponadto, rozpatrując to zagadnienie z perspektywy autonomii chorego, decyzja o uczestnictwie w badaniu randomizowanym, nie spoczywa na lekarzu, ale na chorym, pod warunkiem jednakże dostarczenia mu pełnej informacji o badanych sposobach leczenia oraz o metodach alternatywnych [3, 4]. Tak więc, warunkiem przeprowadzenia badania, nie są lekarze bez preferencji, ale chorzy, którzy będąc poinformowanymi o stanie równowagi, swoją autonomiczną decyzją, zgadzają się na losowy dobór sposobu leczenia [3].

Doświadczenia z losowym doбором, nie tylko służą przyszłym chorym, ale także usprawniają leczenie u chorych biorących udział w badaniu. Wymogi protokołu badania stawiają bardzo wysokie wymagania co do jakości leczenia. Nawet drobne odstępstwa od wymogów jakościowych są wcześniej wychwytywane i korygowane. Niewątpliwie, daje to korzyść chorym biorącym udział w badaniu, a także podwyższa poziom leczenia u innych chorych leczonych w tej samej instytucji. Przeważająca większość lekarzy uważa, że chorzy uczestniczący w badaniu otrzymują lepszą opiekę [10]. Rzeczywiście, przeżycia odległe chorych leczonych w ramach takich badań okazywały się lepsze, niż chorych leczonych poza badaniami [15].

Należy tu również dodać, że z punktu widzenia chorych, udział w badaniu może mieć wartość dodatkową – stwarza bowiem możliwość spełnienia altruistycznego pragnienia pomocy innym cierpiącym chorym [16].

#### Informacje z piśmiennictwa dotyczące postaw lekarzy wobec randomizacji

Wiele informacji na temat postaw lekarzy wobec randomizacji dostarcza publikacja Taylor i wsp. [10], analizująca odpowiedzi na kwestionariusz, udzielone przez 1737 lekarzy uczestniczących w badaniach losowych w ramach jed-

nej z największych grup badawczych w USA – Eastern Cooperative Oncology Group. Przeważająca większość lekarzy (94%) uważała, że jakość leczenia jest lepsza u chorych leczonych w ramach badania randomizowanego niż poza nim. Pomimo to, 68% lekarzy stwierdziło, że czuje się bardziej komfortowo, gdy w przypadku konieczności podjęcia kontrowersyjnych decyzji, mogą polegać na własnej opinii, a nie dostosowywać się do wymogów protokołu.

W trakcie jednego z badań randomizowanych u chorych na raka piersi, w którym porównywano amputację piersi z leczeniem oszczędzającym, wysłano kwestionariusz do lekarzy uczestniczących w doświadczeniu z pytaniem o przyczyny małego naboru chorych [9]. Okazało się, że ponad 70% lekarzy nie proponowało udziału wszystkim chorym, głównie z powodu obaw o relacje lekarz-pacjentka. Dwie inne podawane przyczyny także miały podłoże etyczne – konflikt między rolą naukowca a lekarza oraz poczucie osobistej odpowiedzialności za niekorzystny przebieg leczenia, gdyby okazało się, że losowany przez chorego sposób leczenia jest gorszy.

Analiza uczestnictwa chorych i lekarzy w badaniach randomizowanych, przeprowadzonych w amerykańskich szpitalach komunalnych, ujawniła, że preferowanie przez lekarzy jednej z metod postępowania, było najczęstszą przyczyną leczenia poza badaniem chorych spełniających kryteria włączenia; spośród innych przyczyn, na drugim miejscu odnotowano brak zgody chorych na randomizację [2].

Przytoczone dane wskazują, że moralny dylemat lekarzy spowodowany randomizacją, powoduje w praktyce zmniejszenie naboru chorych do badania. Ten fakt, oraz odmowy chorych, mogą spowodować takie zmniejszenie naboru w porównaniu z planowanym, że ukończenie doświadczenia w rozsądnym czasie stanie się niemożliwe. Z tego powodu, we wstępnej fazie rozpoczętego przez nas badania randomizowanego, zbadaliśmy postawy chorych i lekarzy wobec badanych metod leczenia i problemu randomizacji, a także wpływ tych postaw na nabór. W tym miejscu należy zaznaczyć, że nie jest możliwe ustalenie, czy zmniejszenie naboru wynika z preferencji chorych, czy z preferencji lekarzy, gdyż wiadomo, że sposób rozmowy z chorym, może wpłynąć na wybór postępowania zgodnego z preferencjami lekarza.

#### Materiał i metoda

Do rozpoczętego przez nas badania z losowym doбором kwalifikują się chorzy z operacyjnym, pierwotnym rakiem odbytnicy. Dolna granica guza musi być w zasięgu palca, ale zwieracze nie mogą być nacieczone przez raka w wyniku oceny badaniem "per rectum". Celem doświadczenia jest porównanie dwóch często stosowanych standardów radioterapii przedoperacyjnej. Chorzy zostają dobrani losowo do dwóch grup: ramię "A" – krótkie naświetlanie przedoperacyjne dawką 2500 cGy podaną w czasie jednego tygodnia we frakcjach po 500 cGy z przerwą do operacji wynoszącą 1-7 dni vs ramię "B" – długa przedoperacyjna radiochemioterapia dawką 5040 cGy we frakcjach po 180 cGy w czasie 5.5 tygodnia z jednoczesnym podawaniem 2 kursów 5-fluorouracylu i leukoworyny oraz z przerwą do operacji

wynoszącą 4-6 tygodni. Metoda "B" powoduje więcej powikłań wczesnych oraz jest mniej wygodna dla chorych – 5 tygodni napromieniania w porównaniu z jednym tygodniem. Jej potencjalną zaletą jest zmniejszenie masy nowotworu przed leczeniem operacyjnym. Można więc oczekiwać, że umożliwi to obniżenie odsetka amputacji brzuszno-kroczych na korzyść operacji zachowujących zwieracze – dane z piśmiennictwa nie są jednak na ten temat jednoznaczne. Dotychczas dostępne informacje wskazują, że nie należy spodziewać się zasadniczych różnic w odsetku przeżyć odległych, skuteczności miejscowej i toksyczności późnej pomiędzy tymi dwoma programami radioterapii. Celem pierwszoplanowym badania jest porównanie odsetka chorych z zachowaną czynnością zwieraczy oraz porównanie jakości ich życia.

Organizatorzy badania zwrócili się z prośbą do lekarzy o proponowanie udziału w doświadczeniu wszystkim chorym, którzy spełniają kryteria włączenia. Zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [12], po rozpoczęciu badania, odnotowywano chorych, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, ale byli leczeni poza nim, jak również ustalano powody nie włączenia. Dane te były podstawą do badania preferencji chorych. Preferencje lekarzy zbadano przy pomocy następującego kwestionariusza.

Proszę wybrać jedną z możliwości:

1. Wprawdzie dane z piśmiennictwa nie wskazują na przewagę jednego z dwóch badanych sposobów napromieniania przedoperacyjnego, to jednak sędzę, że metoda "A" okaże się lepszą.
2. Wprawdzie dane z piśmiennictwa nie wskazują na przewagę jednego z dwóch badanych sposobów napromieniania przedoperacyjnego, to jednak sędzę, że metoda "B" okaże się lepszą.
3. Nie mam opinii co do wyższości jednej z badanych metod napromieniania przedoperacyjnego.

## Wyniki

Od kwietnia do października 1999 r., wszystkim 22 chorym, którzy spełnili kryteria włączenia zaproponowano udział w badaniu. Na uczestnictwo zgodziło się 7 chorych. Pozostałych 15 odmówiło udziału ze względu na silne preferencje jednej z metod leczenia – 13 dla metody "A" i 2 dla metody "B"; chorzy ci byli leczeni zgodnie ze swoim życzeniem.

W badaniu brało udział 17 lekarzy i wszyscy odpowiedzieli na kwestionariusz. Jeden z respondentów stwierdził, że jego zdaniem, dane z piśmiennictwa przemawiają za wyższością metody "B". Pozostałych 16 zaakceptowało stwierdzenie, że dane z piśmiennictwa nie wskazują na przewagę jednego z dwóch badanych sposobów napromieniania przedoperacyjnego. Spośród nich, 5 wyraziło przeczucie, że metoda "A" okaże się lepszą, 9 wskazywało na metodę "B" jako bardziej obiecującą; jeden z lekarzy stwierdził, że nie ma preferencji; jeden miał przeczucie, że metoda "B" okaże się lepsza dla chorych z guzem położonym bardzo blisko zwieraczy, natomiast metoda "A" dla chorych z guzem położonym wyżej. Tak więc, biorąc pod uwagę tych, którzy wyrazili swoje zdecydowane opinie, widoczna jest opozycja między preferencjami chorych a preferencjami lekarzy; dla metody "A" odpowiednio 87% (13/15) vs 33% (5/15), a dla metody "B" odpowiednio 13% (2/15) vs 67% (10/15).

## Omówienie

Badanie ma charakter wstępny. Zarówno liczba lekarzy, jak i chorych biorących udział w badaniu, jest jeszcze zbyt mała, aby można było sformułować definitywne wnioski. Wstępne wyniki sugerują, że do rzadkości należy brak emocjonalnego zaangażowania lekarzy po stronie jednej z testowanych metod leczenia. Należy przypuszczać, że inne, już zakończone lub trwające projekty badawcze, także powodowały i powodują podobne nastawienia emocjonalne. Przypuszczenie to jest tym bardziej uprawnione, że w naszym badaniu, porównywane są dwa rutynowe sposoby postępowania – krótka przedoperacyjna radioterapia, często zalecana w Europie vs długa radiochemioterapia, polecana w USA. Są to więc metody już znane, zaakceptowane i stosowane od dawna. W innych doświadczeniach, gdy testowana jest nowa i obiecująca metoda, etyczne problemy stwarzane przez dobór losowy mogą być jeszcze większe. Tak więc, w praktyce, etyczny postulat niektórych autorów [5, 8], sugerujący powstrzymanie się od udziału w badaniu randomizowanym tych lekarzy, którzy mają przeczucie o wyższości jednej z badanych metod, prawdopodobnie rzadko jest przestrzegany. Gdyby rzeczywiście postulat ten był przestrzegany, prawdopodobnie niewiele z badań byłoby ukończonych [4]. A zatem, etycznym warunkiem proponowania chorym udziału w badaniu z doborem losowym, jest w praktyce, przyjmowanie równowagi między sposobami leczenia, wyznaczonej przez społeczność medyczną, a nie przez indywidualnego lekarza [4]. Z tak zdefiniowanego stanu równowagi wynika, że badanie randomizowane potrzebne jest wówczas, gdy istnieje autentyczna dyskusja w środowisku lekarskim, który sposób leczenia powinien być stosowany rutynowo [4]. Tak więc, gdy takiej dyskusji nie ma, nie ma też stanu równowagi, a co za tym idzie, także i podstaw do rozpoczynania badania randomizowanego. Takie rozumowanie może stanowić również podstawę do odparcia nacisków na przeprowadzenie badań randomizowanych, oceniających "znachorskie" sposoby leczenia [4]. Z tej perspektywy, nie mają też etycznych podstaw badania randomizowane, których celem jest wyjaśnienie zagadnienia teoretycznego bez ścisłego związku z praktyką [4]. Inaczej rzecz ujmując, badanie z losowym doborem chorych, może być rozpoczęte tylko wtedy, gdy przypuszczać można, że przyszły wynik zniesie pierwotny stan klinicznej równowagi, a więc ustali, który sposób leczenia powinien być stosowany jako rutynowy. Tak więc, przed rozpoczęciem badania należy zadać pytanie, czy wynik doświadczenia ma szansę wpłynąć w przyszłości na rutynową praktykę. Wydaje się zatem, że badanie randomizowane jest uzasadnione tylko wówczas, gdy odpowiedź na to pytanie jest twierdząca.

Jak dotychczas, udział w naszym doświadczeniu proponowany był wszystkim chorym, którzy spełnili kryteria włączenia. Postawa ta, nie tylko zwiększa nabór chorych, umożliwiając zakończenie doświadczenia w przewidzianym czasie, ale także, poprzez eliminację potencjalnego źródła selekcji, powoduje, że możliwość generalizacji przyszłych wyników badania na innych chorych będzie wyższa

[17, 18]. Różnice w opiniach, a zwłaszcza opozycja pomiędzy preferencjami lekarzy i chorych, są naszym zdaniem argumentami na rzecz powstrzymania się lekarzy od leczenia zgodnie z własnymi odczuciami i proponowania udziału w badaniu wszystkim chorym spełniającym kryteria włączenia. Rozumowanie, które jest podstawą tego stwierdzenia, przedstawia się następująco: Jeśli mamy przeczucie co do wyższości jednej z metod, musimy zdawać sobie sprawę, że nasi koledzy, których uważamy za lekarzy kompetentnych i odpowiedzialnych, mogą mieć opinię odmienną [4]. Preferencje chorych mogą być inne niż nasze własne, a to przecież chorzy są podmiotem leczenia. Proponując udział w badaniu zwiększamy autonomię chorych. Zamiast jednego sposobu leczenia, mają oni zwykle do wyboru 2 możliwości – uczestnictwo w badaniu lub leczenie metodą uznaną za standardową. Możliwości autonomicznych decyzji chorych wzrastają jeszcze bardziej, gdy z powodu swoich silnych preferencji, mogą oni odmówić udziału w badaniu i leczyć się metodą zgodną z tymi preferencjami [6]; wówczas potencjalne możliwości wyboru wzrastają np. – udział w badaniu, leczenie metodą "A", leczenie metodą "B" lub innym alternatywnym sposobem. Z perspektywy chorych, świadomych swoich praw, taka postawa ze strony lekarza, może mieć większą wartość, niż paternalistyczne nastawienie, w wyniku którego, chory otrzymuje jedną propozycję leczenia, opartą na nie udokumentowanej opinii. Ponadto, postawa ta jest logiczną konsekwencją stanu równowagi – jeżeli uważa się, że dwie metody są równorzędne, to nie ma też powodu, żeby w przypadku silnych preferencji chorego i braku jego zgody na udział w badaniu, nie miał on możliwości wyboru jednej z nich. Tak więc, etycznym dylematem organizatorów i uczestników badania randomizowanego, powinna być kwestia decyzji, czy chorzy, nie wyrażający zgody na randomizację, mogą mieć potencjalną możliwość wyboru każdej spośród badanych metod [6]. Jak się wydaje, problem ten, z punktu widzenia etyki, ma większe znaczenie, niż dylemat spowodowany preferencjami i przeczuciami lekarza.

Na marginesie trudnych, a opisanych powyżej zagadnień etycznych, chcemy podzielić się z czytelnikami refleksją o potrzebie badania preferencji chorych. W ostatecznym wyniku badania randomizowanego, po porównaniu przeżyć odległych, skuteczności miejscowej, jakości życia oraz powikłań wczesnych i późnych, może się okazać, że metody są równorzędne. Wówczas, leczeniem z wyboru może stać się metoda tańsza. Jeżeli okaże się, że metody są również porównywalne pod względem całkowitych kosztów, to czynnikiem rozstrzygającym o wyborze jednej z metod, może być wynik badania preferencji chorych. Dlatego uważamy, że analiza opinii chorych powinna towarzyszyć doświadczeniu randomizowanemu. Badanie to powinno więc polegać na zbieraniu informacji o powodach wyboru takiej, a nie innej metody leczenia przez chorych, którzy nie zgodzili się na losowy dobór.

## Podziękowania

Autorzy są wdzięczni Dariuszowi Kowalskiemu, Wojciechowi Michalskiemu, i Jerzemu Skoczyłowskiemu za cenne uwagi pomocne w pisaniu manuskryptu.

**Dr n. med. Krzysztof Bujko**

Klinika Nowotworów Jelita Grubego

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

W.K. Roentgena 5

02-781 Warszawa

## Piśmiennictwo

1. Bentzen SB. Towards evidence based radiation oncology: improving the design, analysis, and reporting of clinical outcome studies in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 5–18.
2. Begg CB, Zelen M, Carbone PP i wsp. Cooperative groups and community hospitals. *Cancer* 1983; 52: 1760–1767.
3. Daugherty CK, Ratain MJ, Siegler M. Ethical issues in the clinical research of cancer. W: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S.A., (red.) *Cancer: principles and practice of oncology*, Wyd. 5. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997, s. 513–42.
4. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141–45.
5. Hellman S, Hellman DS. Of mice but not men. Problems of the randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 1585–1589.
6. Kodish E, Lantos JD, Siegler M. Ethical considerations in randomized controlled clinical trials. *Cancer* 1990; 65 (Supl): 2400–04.
7. Passamani E. Clinical trials – are they ethical? *N Engl J Med* 1991; 324: 1589–1591.
8. Peto R, Pike C, Armitage P i wsp. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976; 34: 565–612.
9. Taylor KM, Margolese RG, Soskolne CL. Physicians' reasons for not entering eligible patients in a randomized clinical trial of surgery for breast cancer. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1363–67.
10. Taylor KM, Feldstein ML, Skeel RT i wsp. Fundamental dilemmas of the randomized clinical trial process: Results of a survey of the 1,737 Eastern Cooperative Oncology Group investigators. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1796–805.
11. World Medical Association Declaration of Helsinki: Recommendation guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Amended by the 41<sup>st</sup> World Medical Assembly, Hong Kong, 1989.
12. Begg C, Cho M, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637–39.
13. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Eng J Med* 1994; 330: 1029–35.
14. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD i wsp. Effects of the combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1996; 334: 1150–55.
15. Stiller CA. Survival of patients with cancer: Those included in clinical trials do better. *Br Med J* 1989; 229: 1858–59.
16. Madsen S, Holm S, Riis P. Ethical aspects of clinical trials: the attitudes of the public and out-patients. *J Intern Med* 1999; 245: 571–79.
17. Goldring S, Zervas N, Langfitt T. The extracranial-intracranial bypass study. *N Eng J Med* 1987; 316: 817–20.
18. Bujko K, Nowacki MP, Michalski W. Generalizacja wyników badań klinicznych. Praca zaakceptowana do druku w *Nowotworach*.

Przyjęto do druku: 2 lutego 2000 r.