
Ensaio Terapêuticos Controlados em Câncer - Metodologia

Comissão de Oncologia Clínica

Presidentes:

1970 - 1973 - Prof. Pierre Denoix (França)

1973 - 1974 - Dr. A.C. Junqueira (Brasil)

1974 - 1978 - Dr. A.C. Junqueira (Brasil)

Membros do Comitê de Ensaio Terapêuticos Controlados em Câncer:

Prof. D. Schwartz (Presidente) - França

Dr. R. Flamant (Secretário) - França

Prof. P. Armitage - Inglaterra

Dr. A.M. Garin - U.R.S.S.

Prof. E.A. Gehan - E.U.A.

Dr. J.L. Hayward - Inglaterra

Dr. G.A. Higgins - E.U.A.

Dr. J.F. Holland - E.U.A.

Dr. K. Magnus - Noruega

Dr. R. Saracci - Itália

Tradução e adaptação: Dr. H. Torloni

Comitê de Revisão:

Dr. Adayr E. Araújo
Diretor do Instituto Nacional de Câncer
- Rio de Janeiro;

Dr. Hiram S. Lucas
Vice-Diretor do Instituto Nacional de Câncer
- Rio de Janeiro;

Dr. A.C. Junqueira
Fundação Antonio Prudente - São Paulo;

Dr. J.B. da Silva Nete
Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

INTRODUÇÃO

O uso de protocolos terapêuticos já existentes e a formulação de novos ensaios clínicos vêm despertando interesse em centros oncológicos e em vários grupos no Brasil.

O protocolo terapêutico é um documento científico, normativo e instrutivo que visa, através de ensaios clínicos, aumentar e melhorar a qualidade da sobrevivência dos pacientes e, se possível, obter a remissão completa e permanente da doença.

A formulação e a utilização de protocolos terapêuticos, em câncer, constitui trabalho de pesquisa científica de grande envergadura e complexidade, exigindo por parte das entidades interessadas uma perfeita integração e coordenação de equipes multidisciplinares das seguintes áreas: cirurgia, oncologia clínica, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, farmacologia, anatomia patológica, laboratório clínico, radio-diagnóstico, bio-estatística e computação.

A aplicação de protocolos terapêuticos deve ser feita em instituições especializadas

somente e quando existam as seguintes condições:

- recursos humanos qualificados;
- infra-estrutura física adequada;
- instalações e equipamentos especializados;
- número de pacientes suficiente para estudos isolados ou ensaios clínicos cooperativos;
- recursos financeiros suficientes para:
 - 1 — obtenção de drogas anti-blásticas e outros medicamentos indispensáveis para o ensaio clínico;
 - 2 — pagamento de salários do pessoal médico e paramédico que participará do projeto ou projetos;
- capacidade operacional para a execução de todo o projeto.

Ao publicar este trabalho, a Divisão Nacional de Câncer, como órgão normativo na luta contra o câncer no País, deseja não só enfatizar o valioso trabalho da União Internacional Contra o Câncer, e em particular da Comissão de Oncologia Clínica, através da contínua e dinâmica atuação do Comitê de Ensaios Terapêuticos, e que vem sendo atualizada periodicamente na base dos resultados e experiências adquiridas, mas também:

- divulgar as normas e procedimentos básicos, e essenciais, para a realização ou formulação de protocolos terapêuticos;
- alertar os colegas oncologistas sobre os pré-requisitos, regras e outras informações a serem seguidas pelas instituições interessadas;
- evitar dispersão de esforços e de recursos materiais, que possam eventualmente ocorrer pela não-observância das normas recomendadas; tal disper-

são viria impedir estudos de comparabilidade dos resultados com trabalhos realizados em outros centros e/ou outros países.

1. ENSAIOS CLÍNICOS

Os progressos na terapia anti-câncer progridem somente através de novos tipos de tratamento. Estes tratamentos podem envolver o uso de novas drogas, novas técnicas, novas combinações ou novos métodos de aplicação. Antes que qualquer terapia seja usada no homem, devem ser ultrapassadas as fases de testes laboratoriais, tanto *in vitro* como em animais. Se bem que essenciais, estas fases permitem apenas uma orientação quanto à eficácia terapêutica e à toxicidade para o tratamento em seres humanos.

1.1. Estudos preliminares em seres humanos

A utilização de uma nova droga em seres humanos é sempre uma etapa tentativa e deve ser experimentada em um número restrito de pacientes. No desenvolvimento de novas drogas, os estudos farmacológicos experimentais em animais devem ser seguidos de estudos farmacológicos em pacientes, que, em regra geral, são voluntários. A finalidade destes estudos é conhecer o metabolismo da nova droga, bem como estudar as várias formas de administração.

1.2. Estudos e ensaios quanto à toxicidade e eficácia (Fase I e Fase II)*

No estudo de uma nova droga, utilizam-se, em geral, vários ensaios clínicos e limitados

* E. A. Gehan, J. Chron. Dis., 13:346-353, 1961

a pequenos grupos de pacientes. A distinção entre fase I e fase II deve ser feita, se bem que muitas vezes tais limites não sejam muito claros.

Fase I: é uma pesquisa experimental para descobrir um esquema terapêutico não excessivamente tóxico e que possa ser usado em trabalhos posteriores. Esta fase é, em geral, realizada de maneira informal, com um pequeno grupo de casos, com diferentes esquemas, até que se encontre um esquema terapêutico que seja tolerado pela maioria dos pacientes.

Fase II: é um ensaio feito para selecionar e saber se um determinado esquema é suficientemente eficaz e merece maiores estudos. Nesta fase, devem ser usados doentes em estádios iniciais da doença, para mostrar se há ou não resposta terapêutica. O número de pacientes é bastante pequeno, porém suficiente para não excluir drogas que possuam grau moderado de eficácia.

Para os testes tanto da fase I como da fase II têm-se utilizado casos de leucemia aguda e pacientes com vários tipos de tumores sólidos. Estes últimos são geralmente usados na fase I, porque, tendo, em geral, medula óssea e quadro hematológico normais, permitem uma boa vigilância toxicológica.

1.3. Ensaio comparativos (Fase III)

São estudos experimentais, planejados, a fim de comparar a eficácia relativa de diferentes tratamentos ou de diferentes esquemas de doses do mesmo tratamento. Quando se estudam apenas dois tratamentos, um grupo de casos em geral recebe o tratamento experimental, enquanto o segundo grupo de pacientes recebe o melhor método de

tratamento existente. Para permitir rigorosa comparabilidade, é **essencial** que os dois grupos de pacientes recebendo um ou outro tratamento sejam comparáveis sob **todos os aspectos**, exceto na forma de tratamento usado. Somente a rigorosa seleção dos pacientes que ingressam no protocolo terapêutico permitirá comparabilidade na avaliação dos resultados, durante e após o término do estudo.

2. COMPARABILIDADE DOS PACIENTES EM ENSAIOS COMPARATIVOS

2.1. Seleção de pacientes para o estudo

É importante prevenir e evitar a entrada de pacientes que não preencham os requisitos de seleção, sem o que não haverá comparabilidade de resultados.

Os métodos para seleção de pacientes são:

- método histórico;
- comparação de resultados entre dois ou mais hospitais;
- randomização.

2.1.1. O método histórico

Consiste em, a partir de uma data pré-fixada, tratar em forma consecutiva pacientes com o novo método terapêutico. O grupo controle é composto de pacientes tratados durante período anterior, também pre-determinado. Este método apresenta dificuldades, pois no grupo controle podem ocorrer variações nas modalidades terapêuticas, por exemplo, introdução de novos equipamentos, novas técnicas radioterápicas, melhoria nos métodos de diagnóstico, alteração dos critérios para tratamentos

específicos, etc. Pode também ocorrer a possibilidade de incluir-se casos muito avançados no grupo controle.

Em muitos tipos de câncer, a diferença de prognóstico entre pacientes, em vários estádios da doença, é tão grande quanto a que se possa esperar dos resultados comparativos entre os dois métodos terapêuticos.

Quando se conhecem as características principais que podem influenciar o prognóstico, é possível comparar os casos tratados (grupo de estudo), durante um período, com aqueles casos (grupo controle) tratados num período anterior.

O método histórico pode ser usado quando não há muitos fatores intervenientes, permitindo-se, desta forma, a comparação de cada par de casos (um do grupo de estudo e um do grupo controle). Também deve-se levar em conta que os fatores a serem comparados devem ser objetivos e que o período de observação para o grupo controle não seja muito remoto. Aconselha-se, para avaliar o resultado terapêutico, comparar um caso do grupo de estudo com 2 ou mais casos do grupo controle.

A eficácia do novo tratamento será medida pela diferença entre a média das respostas dos pares de casos do grupo controle e a resposta dos pacientes no grupo de estudo; a diferença no par do grupo controle deverá ser muito pequena.

Este enfoque permite apenas uma indicação tentativa da diferença quanto à eficácia da terapia proposta, porque os pacientes dos dois grupos podem diferir sistematicamente, segundo fatores prognósticos que ainda desconhecemos.

O método histórico é útil se se quiser avaliar apenas uma resposta grosseira sobre um novo tratamento e quanto existir so-

mente pequeno número de casos para o ensaio clínico.

2.1.2. Método de comparação entre dois hospitais

A comparação de resultados entre dois hospitais, onde, em geral, são usados diferentes tipos de tratamento, sofre também os mesmos tipos de erro que no método histórico, além de outros fatores que podem falsear os resultados. Diferenças no atendimento global do paciente, existência ou não de técnicas adequadas de transfusão, tipos de enfermagem, etc. podem diferir entre os grupos nos dois hospitais.

2.1.3. Pacientes que recusam o tratamento

Tais pacientes não podem servir como grupo controle pelas seguintes razões:

- por não receberem obrigatoriamente o mesmo tratamento do grupo controle;
- por sua recusa, não são comparáveis com o grupo em estudo, em relação aos fatores de prognóstico.

2.1.4. Método da randomização

As falhas sistemáticas acima descritas são eliminadas quando se usa o método da randomização, onde cada paciente tem a mesma chance de entrar num ou noutro grupo. Isto se obtém através do uso de números randomizados, e, em especial, da "Tabela de Permutação em Randomização" (*)

Para obter uma equalização aproximada do número de casos em cada grupo, a randomização é algumas vezes balanceada, de

* W. G. Cochran & G. M. Cox, *Experimental Designs* (tables 15.6 - 15.9), Wiley & Sons, New York, 1957.

tal forma que um número consecutivo de casos (4, 6 ou 8) entre em cada um dos 2 grupos. Uma vez que a randomização garante apenas a comparabilidade da **média** dos pacientes, é importante verificar se os pacientes são comparáveis em relação com as suas características prognósticas conhecidas.

Há vários outros métodos para colocar pacientes nos dois grupos que não são, na realidade, uma randomização: escolher letras do alfabeto para pacientes, seleção alternada de casos, seleção de acordo com a data de entrada (par — ímpar), data de nascimento, etc.

Os adeptos destes métodos acham-nos muito convenientes, uma vez que diminuem o risco de usar uma característica do doente que poderia estar ligada ao estágio da enfermidade. Porém, o uso destes métodos permitiria ao médico saber de antemão em que grupo iria entrar o seu caso e, desta forma, escolher o grupo de tratamento.

Nenhum dos métodos acima tem vantagem sobre o método da randomização, sendo tão ou mais complicados que a randomização correta.

A randomização é o único método que permite a obtenção de grupos comparáveis sob todos os aspectos, exceto na forma de tratamento.

A randomização é um aspecto essencial em qualquer estudo nas fases II ou III.

2.2. Controle e acompanhamento dos pacientes durante o estudo

Este item se refere aos cuidados que devem ter os responsáveis diretos pelo ensaio, a fim de manter a comparabilidade dos grupos.

Se o médico tem preferência por um tipo de tratamento, ele poderá manter os seus casos em maior período de tratamento, mesmo em presença de toxicidade, na esperança de obter uma resposta. Isto pode falsar o resultado em favor do tratamento preferido pelo médico. Para evitar este tipo de erro, deve-se sempre solicitar a opinião de um colega, alheio ao tipo de tratamento, a fim de avaliar a toxicidade apresentada pelo caso e mudar a dosagem ou mesmo eliminá-lo do ensaio clínico.

A comparabilidade dos dois grupos também pode ser prejudicada quando o médico ou o paciente sabem a que grupo pertencem. Realmente, este conhecimento prévio permite que um grupo receba tratamento especial, o que certamente influenciará a evolução da doença; por exemplo, pode haver diferenças no tratamento de infecções intercorrentes, tratamento de problemas hematológicos, etc.

Para evitar todos esses fatores de erro, são propostas as seguintes soluções:

- o ensaio clínico "cego";
- o ensaio clínico "duplo-cego".

No ensaio clínico "cego", o paciente ignora a que grupo pertence.

No ensaio clínico "duplo-cego", nem o médico, nem o paciente sabem a que grupo pertencem. Este último método é o mais seguro, para evitar os fatores de erro acima mencionados, porém, as seguintes explicações se fazem necessárias: em alguns casos, a toxicidade ou os efeitos secundários (por exemplo, leucopenia), produzidos pela droga em teste, são tão grandes, comparados com a droga do grupo controle, que o caráter "cego" passa a ter pouco ou nenhum valor. A redução da dose pode diminuir a

toxicidade, porém, isto leva à redução da possível eficácia do tratamento.

Deve-se evitar, sempre que possível, a diminuição da dosagem da droga em teste. Neste caso, é melhor evitar o método "duplo-cego". Noutros casos, como na comparação de métodos cirúrgicos ou radioterápicos, é impossível realizar o ensaio "duplo-cego".

Em praticamente todos os tipos de câncer, o critério para suspender o tratamento ou determinar a toxicidade pode ser baseado na avaliação quantitativa do estado geral do paciente.

Quanto mais objetivos forem os critérios para aumentar ou reduzir a dosagem, ou retirar o paciente do ensaio, menor a necessidade de ensaios "cego" ou "duplo-cego".

2.3. Avaliação dos pacientes no fim do ensaio clínico

A uniformidade na avaliação da resposta e da toxicidade é obtida graças ao uso de critérios objetivos e periódicos, tais como:

- sobrevivida;
- incidência de recidivas e/ou metástase(s)
- época de aparecimento da recidiva e/ou metástase(s)
- período de remissão.

Nos ensaios clínicos que envolvem várias instituições, a avaliação à resposta terapêutica de cada caso deve ser feita por um grupo, ou pelo chefe do grupo, a fim de uniformizar os mesmos critérios de resposta para todos os pacientes.

Quando a avaliação do resultado se baseia em critérios subjetivos, tais como alívio da dor, é aconselhável que tal avaliação seja feita por médico ou médicos que desconhe-

çam a que grupo pertencem os casos. É o método da "avaliação cega dos casos".

3. NÚMERO ADEQUADO DE CASOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS

3.1. Ensaio com amostragem fixa

O número de pacientes em cada grupo deve ser suficiente, para permitir:

- avaliação das diferenças de resposta ou outra medida da mesma entre os grupos, através do "índice de resposta";
- aplicação de testes estatísticos que permitam determinar, através deste ensaio, diferenças estatisticamente significativas.

É necessária uma estreita colaboração entre o médico e o estatístico, antes de decidir-se o número de casos a entrar no estudo, em ambos os grupos.

Como é raro encontrar-se um médico com conhecimentos estatísticos suficientes para determinar tais pré-requisitos, aconselha-se usar vários grupos de especificações. Os números para sortear os pacientes variam em função do número de pacientes necessários para o estudo.

Quando o objetivo do estudo é determinar diferenças de eficácia de tratamento entre dois grupos e obter estimativas precisas da eficácia, usa-se um número fixo de pacientes em cada grupo.

3.2. Ensaio seqüenciais

Quando o objetivo é escolher rapidamente o melhor entre dois tipos de tratamento (sem se preocupar com os seus efeitos), usa-se o método seqüencial. Em tal tipo de

ensaio, a inclusão de pacientes adicionais depende da análise cumulativa dos dados já existentes. A metodologia dos ensaios seqüenciais acha-se descrita nos trabalhos de Armitage e Cornfield(*).

Nestes tipos de estudo, o aspecto ético é de crucial importância, pois o médico é confrontado com a opção de tratar casos com terapia menos eficiente e deseja suspender o estudo tão logo possa demonstrar a diferença entre os dois tipos de tratamen-
to.

3.3. Ensaios terapêuticos cooperativos

Ao se calcular, estatisticamente, o número aproximado de casos necessários num ensaio clínico, verifica-se que o número de casos existentes em cada instituição, num período determinado, é menor que o exigido para o estudo. Nestes casos, usa-se somar material de outras instituições.

Em vários países foram criados grandes grupos cooperativos, que estudam diversos tipos de câncer, sendo alguns destes de caráter internacional. Estes tipos de projetos cooperativos permitem a entrada rápida de pacientes nos ensaios em estudo. Tais estudos requerem, no entanto, excelente coordenação e criação de um órgão central, com espaço, pessoal e suporte estatístico adequado (ver item 5).

4. PROTOCOLOS E PRONTUÁRIOS NECESSÁRIOS PARA ENSAIOS CLÍNICOS

4.1. O protocolo

O protocolo é um documento que descreve a finalidade, justificativas, metodolo-

gia de tratamento e outros detalhes da pesquisa. Os elementos que compõem um protocolo acham-se descritos no Anexo I.

O protocolo deve conter os seguintes elementos:

- objetivos específicos primários e secundários, bem definidos. O protocolo deve pelo menos alcançar todos os objetivos primários;
- indicação se o ensaio é referente à fase I, II ou III;
- razões para levar a cabo o ensaio clínico ou pré-clínico;
- mencionar os resultados, ou questões ainda em aberto, em relação a protocolos similares em andamento ou já terminados.

O protocolo deve não só enfatizar "o que" propõe, mas também "o porquê" do protocolo proposto.

O protocolo deve também especificar:

- tipo de câncer a ser estudado;
- tipo de pacientes;
- pré-requisitos (por exemplo: idade, sexo, tratamentos anteriores, etc.);
- métodos de diagnóstico a serem usados ou aceitos;
- métodos de estadiamento (TNM, critérios histológicos, etc.);
- critérios para exclusão de casos (por exemplo, apesar de ser elegível para estudo, por residir longe, dificultando o seguimento, o paciente é excluído do mesmo).

O esquema terapêutico deve ser descrito em linhas gerais, porém, com detalhes sobre os métodos de administração das drogas e as medidas a serem tomadas quando se encontrarem evidências de toxicidade nos pacientes (exemplo: critérios para redução ou suspensão das drogas).

O protocolo deve conter os critérios para avaliação dos efeitos do tratamento em cada paciente.

Os seguintes parâmetros têm sido usados para avaliar os resultados em ensaios clínicos:

- percentagem de redução do tamanho do tumor;
- remissão completa (definida, como desaparecimento de todos os sinais e sintomas da doença);
- tempo decorrido até o aparecimento da recidiva e/ou metástase(s);
- tempo de sobrevivência;
- proporção de pacientes que sobrevivem um determinado tempo após o tratamento.

O protocolo deve também incluir as bases experimentais e as considerações estatísticas que determinaram a escolha de um determinado esquema. Por exemplo, o protocolo deve indicar o número de pacientes necessários ou uma indicação de como o ensaio será analisado seqüencialmente. Também deverá incluir detalhes referentes à randomização e indicação se o estudo é de tipo "cego" ou "duplo-cego", ou, ainda, se haverá uma "avaliação cega dos casos".

O protocolo é por definição um documento completo e não deve, sob este aspecto, estar dependendo de outros protocolos no que tange à definição das respostas, maneira de ministração dos tratamentos, etc.

O protocolo deve identificar de forma precisa o tratamento a ser ministrado e, no caso das drogas, citá-las por nome ou fórmula. As razões para exclusão de casos devem ser descritas. Outros elementos devem também ser descritos: tempo de demora para entrada de um caso; tempo

para o "follow-up" e sistemas de relatórios para o mesmo.

Nos casos de ensaios clínicos cooperativos, deve-se incluir a lista dos principais pesquisadores, os chefes de grupo e o coordenador geral. Os métodos para coordenação dos resultados do estudo, detalhes referentes ao ensino dos questionários ou formulários, também devem fazer parte integrante das instruções contidas no protocolo.

Finalmente, deve-se cuidar dos aspectos relacionados com a publicação dos resultados dos estudos. Deve-se esclarecer aos participantes as condições, inclusive as regras pelas quais os participantes poderão ou não publicar, separadamente, alguns resultados. As recomendações gerais sobre o assunto se encontram no Anexo II.

4.2. Formulários

A preparação dos formulários a serem adotados no protocolo é uma parte importante do ensaio clínico. Os formulários devem prever o registro de informações sobre os pacientes, antes, durante e após o término do ensaio clínico.

4.2.1. Seleção de pacientes para o ensaio clínico

Um formulário simples ou uma folha deve ser preparada para registrar todos os pacientes com o tipo de câncer a ser estudado, indicando se têm ou não condições de serem incluídos no estudo. Em caso de rejeição, devem ser indicadas as razões de tal exclusão. Isto permitirá, a qualquer momento, um estudo dessas razões e sua frequência. Também permitirá, por ocasião da

análise dos dados, definir a população de pacientes selecionados para o estudo, e permitir uma comparação com a população geral portadora do mesmo tipo de câncer que está sendo estudado no protocolo.

4.2.2. Formulários dos pacientes incluídos no ensaio clínico

As fichas devem, em geral, ser preparadas visando codificação imediata e fácil computorização. Estas fichas devem incluir as informações básicas do paciente (sobrenome, nome, data de nascimento, hospital onde se realiza o tratamento, nome do médico responsável, etc.), além de informações qualitativas e quantitativas sobre fatores conhecidos ou suspeitos de terem importância para avaliação prognóstica. As fichas devem ser desenhadas de maneira a permitir registro de dados clínicos e laboratoriais e uma avaliação periódica e imediata de qualquer caso em qualquer momento do estudo. Detalhes em ordem cronológica do tratamento realizado deverão ser dados. A ficha deverá também incluir elementos para avaliar a resposta de toxicidade. Fichas adicionais podem ser usadas para incluir outros detalhes, tais como achados operatórios ou exame histológico.

4.2.3. Fichas de seguimento

Estas fichas devem prever o registro das seguintes informações:

- resposta terapêutica;
- duração da resposta terapêutica;
- resumos dos resultados do tratamento nos casos excluídos do ensaio.

Informações sobre a resposta e a duração da resposta devem ser registradas com a frequência prescrita no protocolo.

4.2.4. Estudos pilotos

As exigências e o número de documentos a serem preparados para a conduta de um ensaio clínico são de tal ordem que se recomenda preceder o mesmo de um ensaio piloto, onde se poderão testar todos os elementos e documentos a serem incluídos no protocolo e permitir um ensaio clínico em condições mais realistas.

5. A ORGANIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS EM CÂNCER

O ensaio clínico controlado é uma importante pesquisa clínica e envolve, para o médico, tarefas que **não estão geralmente incluídas nos trabalhos de rotina**. É um trabalho de pesquisa e, como tal, **exige recursos financeiros e tempo suficiente para sua boa execução**.

A colaboração do estatístico é essencial nos ensaios clínicos em câncer. O estatístico deve participar de todas as fases da experiência, como membro integrante da equipe. Em particular, ele deve auxiliar no preparo do protocolo, aconselhando sobre a formulação do estudo, contribuindo a decisão sobre a factibilidade do mesmo, bem como aceitando a responsabilidade pela seção relativa à parte estatística. Ele também analisará e interpretará os resultados da experiência conforme esta vai prosseguindo, fará a análise final dos dados disponíveis e ajudará no preparo dos relatórios.

Os ensaios clínicos cooperativos com vários grupos de investigadores envolvem sérios problemas organizacionais. É necessário que os principais pesquisadores formem um comitê que seja responsável, con-

juntamente, pela condução da experiência, e que o presidente esteja preparado a destinar alta prioridade às suas tarefas. Em seguida, deverão ser realizadas reuniões regulares, em que sejam discutidos os problemas relacionados com o protocolo e as análises dos resultados durante o projeto.

Em cada centro deve haver uma pessoa responsável pelo controle da inclusão de pacientes no ensaio, o preenchimento de formulários e o respeito aos procedimentos estabelecidos no protocolo. Em algumas instituições, essas tarefas podem ser desempenhadas por um administrador, em outras, por uma secretária com experiência. Deverão ser estabelecidos procedimentos de como editar as informações para o computador, a fim de corrigir possíveis dados ou informações incorretas. Além disso, a época do recebimento dos formulários deve ser controlada de tal modo que possam ser preparadas listas dos formulários atrasados para os pesquisadores faltosos. Haverá necessidade de um coordenador de estudos para: distribuir os protocolos e as instruções correspondentes; centralizar os dados coletados; conferir a homogeneidade dos pacientes e verificar se os procedimentos corretos estão sendo seguidos nos diversos centros. **O coordenador de estudos deverá conferir todos os formulários de tratamento, conforme o protocolo e visando a fornecer informações necessárias durante o estudo. O coordenador é responsável, junto com o estatístico, pelo fornecimento de relatórios sobre o estudo, em intervalos regulares. O coordenador deverá ter um bom secretariado.**

É preciso reconhecer que experiências clínicas cooperativas requerem a participação de numeroso pessoal profissional e

que, muitas vezes, testes de laboratório, assim como dados clínicos, são necessários com muito maior freqüência do que quando se trata de pacientes que não participam do protocolo. Igualmente, o coordenador de estudos e o estatístico necessitam de equipe suficiente para o desempenho das suas tarefas. **O ensaio clínico é um empreendimento custoso, devendo dispor de apoio financeiro adequado antes do início do estudo.**

Finalmente, deve-se levar em conta que o ensaio clínico pode gerar outros projetos adicionais e que não estão necessária e diretamente relacionados aos casos em estudo. Por exemplo, podem ser feitos estudos sobre fatores, ou combinações de fatores prognósticos que se relacionem à probabilidade de resposta e de sobrevida dos pacientes. Igualmente, poderão ser feitas análises a longo prazo da sobrevida de grupos de pacientes, a fim de verificar se a sobrevida está melhorando com o tempo.

6. OS ASPECTOS ÉTICOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Os problemas éticos surgem sempre que se decide experimentar novos métodos de terapia, ou quando se decide randomizar pacientes ou, ainda, quanto à escolha do tempo para suspender ou continuar, num estudo comparativo, o ensaio clínico. Todos os médicos admitem que o progresso da terapia anticancerosa exige uma contínua experimentação de novos métodos em seres humanos. Os riscos desconhecidos e inevitáveis que podem advir do tratamento podem ser aceitos desde que os benefícios esperados excedam os riscos. (*)

Quando o médico não está convencido

de que um dos tratamentos é melhor que outro para determinado paciente, admite-se perfeitamente que a randomização é processo ético.

Em tal situação, em verdade, e pode ser discutido, o médico tem a obrigação moral de usar os métodos de tratamento existentes, de forma a obter informações sobre os méritos relativos desses tratamentos, de maneira tão eficiente quanto possível. Caso contrário, se o médico tiver atitude casual, isso pode levar a resultados de difícil e confusa interpretação.

Alguns médicos, por acreditarem que sua obrigação é primariamente para com o paciente, não concordam com os princípios de investigação científica aqui descritos. Por exemplo, alguns médicos jamais admitem a randomização de seus pacientes. Outros, se não totalmente contra a randomização, não desejam que se faça a randomização em circunstâncias ou casos especiais, por acreditarem que um dos esquemas terapêuticos é inferior ao outro. Tais escrupulos devem ser respeitados.

Quando o médico não está seguro se deve ou não participar de um ensaio randomizado, os seguintes pontos devem ser submetidos à sua consideração:

1 — em qualquer outro método de estudo comparativo se requer também experimentação com doentes e com menor certeza de que resultados satisfatórios possam ser obtidos. Neste caso, o paciente correrá riscos sem que necessariamente se possam avaliar os benefícios;

2 — quando se compara um novo método com um pré-existente, sem estudos devidamente controlados, pode sempre haver uma preferência subjetiva por um dos tratamentos. Nestes casos, é geralmente im-

possível decidir objetivamente qual a melhor terapêutica, sem que se façam suposições discutíveis. Os pontos de vista de outros médicos e seus motivos, frequentemente, revelam diferenças de opinião, sem que estas sejam fundamentadas cientificamente;

3 — uma vez estabelecidas as regras a serem seguidas no protocolo, todos os participantes devem respeitá-las e segui-las à risca. Seria a mesma coisa se se decidisse um determinado tipo de cirurgia num paciente e o cirurgião, ao fazê-la, não a executasse com toda proficiência e capacidade, somente por ser diferente da maneira habitual com que a costuma executar.

Por todas estas razões é que, com poucas exceções, se utiliza um sistema de randomização indicado no item 2. A não observância das regras prescritas nos protocolos aceitos pelos médicos também constitui uma falta de ética.

Finalmente, os protocolos terapêuticos devem respeitar os códigos de ética nacionais e internacionais.

Em trabalhos de nível internacional, deve-se levar em consideração o Código de Ética sobre experiências em seres humanos, aprovado pela Associação Médica Mundial em 1964, e conhecido como "Declaração de Helsinki".

Um dos pontos mais debatidos nos protocolos refere-se à obtenção do consentimento do paciente ou de seus parentes. Este princípio é e deve ser respeitado, desde que seja em benefício do paciente. Sobre este assunto os costumes próprios de cada país devem ser respeitados. Alguns países têm costumes, leis ou códigos de ética regulamentando experimentação em seres humanos. Por exemplo, existem leis

bem definidas a este respeito feitas pelo **Food and Drug Administration**, nos Estados Unidos da América, e pelo **Medical Research Council**, na Inglaterra. Tais exemplos deveriam ser seguidos nos países que ainda não possuem legislação ou salvaguarda adequada sobre a matéria. Enquanto não existirem tais instrumentos legais, os ensaios clínicos devem respeitar os padrões de ética da comunidade ou país onde são realizados.

Cabe ainda mencionar outro problema ético. Pode ocorrer, por exemplo, durante um ensaio clínico ainda não terminado, que um tipo de tratamento parece dar melhores resultados que outro. Durante a realização deste ensaio podem surgir fortes razões para suspendê-lo. Neste caso, a "técnica de análise seqüencial" pode oferecer regras para a suspensão, garantindo, de alguma forma, que os resultados sejam conclusivos. Apesar de não eliminar completamente as dificuldades éticas, estas regras de suspensão garantem que um tratamento comprovadamente inferior será suspenso em fase relativamente precoce. É essencial que o ensaio não seja suspenso sem que se respeitem tais normas, senão todo o trabalho pode representar perda de tempo e esforços.

7. NOVAS TENDÊNCIAS NA METODOLOGIA

A metodologia dos ensaios clínicos não é um exercício estático. Praticamente, todo ensaio clínico gera novos problemas quanto à formulação, conduta, análise, interpretação e também soluções, que podem ser úteis para outros ensaios clínicos. Muitos dos conhecimentos práticos obtidos dessas experiências são mencionados em simpósio

(*International Journal of Cancer*, 8:541 – 545, 1971) ou em artigos científicos ou livros.

Os detalhes dos métodos estatísticos podem ser encontrados em numerosos livros de bio-estatística.

Os progressos na metodologia estatística, de especial interesse para o planejamento e análise de ensaios clínicos, são freqüentemente publicados em revistas médicas especializadas. Uma revisão desses tópicos encontra-se nas seguintes publicações:

- M.J.R. Healy and R. Saracci, Report of a Symposium sponsored by the UICC on principles and practice in clinical trials. *Int. J. Cancer*, 8:541 – 545, 1971.
- P. Armitage and E.A. Gehan, Statistical methods for the identification and use of prognostic factors. *Int. J. Cancer*, 13:16 – 36, 1974.
- F.J. Anscombe, Sequential medical trials *J. Am. Statistical Assoc.*, 58:365 – 383, 1963.
- P. Armitage, Sequential medical trials: some comments on F. J. Anscombe's paper. *J. Am. Statistical Assoc.*, 58:384 – 387, 1963.
- S.J. Cutler, The role of hypothesis testing in clinical trials *J. Chron. Dis.* 19:857 – 882, 1966.
- D. Schwartz and J. Lellouch, Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J. Chron. Dis.*, 20:637 – 648, 1967.
- E.A. Gehan, Some important statistical concepts in planning clinical investigations. In the proceedings of the Symposium on Statistical Aspects of Protocol Design, San Juan, Puerto Rico, December 1970, pp. 13 – 25. *Clinical*

Investigations Branch, National Cancer Institute, N.I.H. Bethesda, Maryland, 20014 (United States).

— J. Lellouch and D. Schwartz, L'essai

thérapeutique: Etique individuelle ou étique collective?

Rev. Inst. Int. Statist., 39:127 — 136, 1971.

PARTE I

Anexo I

Itens que devem constar num protocolo

01. Introdução e antecedentes científicos para o estudo.
02. Objetivos do estudo.
03. Seleção.
04. Formulação do estudo.
05. Programas de tratamento.
06. medidas a serem tomadas em caso de } resposta
não-resposta
toxicidade
07. Dados clínicos e laboratoriais necessários ao estudo.
08. Critérios para avaliação do efeito do tratamento.
09. Considerações estatísticas.
10. Consentimento para participar do estudo.
11. Formulários e fichas.
12. Referências bibliográficas
13. Coordenador ou pesquisador responsável.

Anexo II

Recomendações gerais para apresentação dos relatórios de ensaios clínicos randomizados(*)

A análise de um certo número de ensaios

* Preparado pelo Dr. M. Auriche do Núcleo Central do Bureau de Informações.

clínicos controlados permitiu as seguintes observações:

1. TÍTULO DO RELATÓRIO

O título usado não permite, muitas vezes, identificar qual o tipo de ensaio clínico e às vezes nem mesmo saber se se trata de um ensaio clínico.

2. SUMÁRIO

Quando existe, muitas vezes omite pontos importantes, o que obriga a leitura de todo o relatório para se encontrar os resultados essenciais e até os aspectos metodológicos usados.

3. RELATÓRIOS

Freqüentemente são escritos em estilo descritivo e complicado, de difícil interpretação. Em muitos relatórios faltam partes importantes de informações, tais como:

- descrição detalhada dos pacientes que entraram no estudo;
- data da fase ativa do estudo;
- data da análise;
- número de pacientes excluídos do estudo e motivos para a exclusão;
- esquema de randomização;
- testes estatísticos de significância das diferenças encontradas;
- outras.

Em vista dos achados acima, recomendam-se as seguintes normas a serem utilizadas nos relatórios clínicos randomizados:

- Ao terminar o ensaio clínico comparativo, fazer um relatório sumarizando os principais resultados do estudo, sejam eles negativos ou positivos. Deve-se ressaltar que mesmo os resultados negativos devem ser publicados, podendo, nestes casos, o relatório ser mais breve.
- Em estudos, quando se obtêm resultados positivos, pode-se publicar relatório preliminar, o que poderá modificar o método de tratamento do tumor em estudo. Estes relatórios preliminares devem ser tão sucintos quanto possível.
- Ao escrever um relatório, respeitar as mesmas normas de um trabalho científico a ser publicado, permitindo, desta forma, que o leitor possa captar o máximo de informações úteis, no menor tempo possível e sem muito esforço. Com esta finalidade:

1. O sumário deverá permitir ao leitor julgar rapidamente e com certeza se deve ou não continuar a leitura do relatório global;
2. O relatório completo deve permitir ao leitor a verificação das conclusões e se as mesmas repousam sobre bases suficientes. Deve-se, portanto, incluir no relatório informações adequadas que permitam uma avaliação do protocolo, da conduta e dos resultados.

Desta forma, qualquer publicação de resultados de ensaios clínicos comparativos deve especificar os seguintes pontos:

1. O TÍTULO

Além do tipo de tumor e de tratamento a estudar, o relatório deve indicar:

- 1.1. Se se trata de ensaio clínico comparativo randomizado;
- 1.2. Se se trata de apresentação de resultados;
- 1.3. Se se trata de um relatório preliminar ou final.

2. O SUMÁRIO

Qualquer relatório deve estar acompanhado de um sumário contendo pelo menos os seguintes dados:

- 2.1. Principais características dos pacientes selecionados para o estudo;
- 2.2. Breve e esquemática descrição dos tratamentos comparados;
- 2.3. Critérios de avaliação;
- 2.4. Resultados principais e conclusões tanto em relação aos efeitos do tratamento como da toxicidade.

3. O RELATÓRIO

A fim de satisfazer os pré-requisitos acima mencionados, deve-se fazer uma descrição clara e objetiva dos seguintes itens:

3.1. Fundamentos e Formulação do Ensaio Clínico

Por ocasião do planejamento, surgem questões sobre o tratamento da doença em estudo e que ainda não foram devidamente esclarecidas. Essas questões, bem como a formulação adotada, não só para respondê-las, como de todo o protocolo, devem ser claramente descritas.

3.2. Informações Gerais:

- Cálculo do número necessário de pacientes;

- Número de pacientes que realmente entraram no estudo;
- Número de pacientes excluídos e as razões;
- Número de pacientes existentes para a análise;
- Número e localização dos centros participantes;
- Data de entrada do primeiro paciente;
- Data de entrada do último paciente (quando se trata de protocolo com número limitado);
- Data da análise.

Algumas revistas médicas indicam a data de recebimento do trabalho, princípio este que deveria ser seguido por todas as publicações.

3.3. Características dos Pacientes

3.3.1. Critérios para aceitação:

- A doença deve ser claramente descrita (estadiamento);
- Limites de idade;
- Sexo;
- Etc.

3.3.2. Critérios para rejeição de casos:

- Previsão de tempo de sobrevida muito curto;
- Tratamento atual ou anterior, incompatíveis com os tratamentos propostos no ensaio clínico;
- Doenças intercorrentes;
- Etc.

3.3.3. Controle das características dos pacientes:

Quando há randomização, há comparabi-

lidade entre os pacientes nos vários grupos de tratamento. Contudo, deve-se tomar cuidado para que os pacientes não sejam diferentes quanto aos fatores que influenciam o prognóstico (idade, sexo, gravidade da doença, etc.)

3.3.4. Controle das Características dos pacientes não incluídos na análise:

Os pacientes não incluídos na análise devem ser comparáveis aos analisados, no que diz respeito aos fatores que influenciam o prognóstico.

3.4. Métodos de Tratamento

Incluir descrição clara e objetiva, se possível acompanhada de um diagrama, dos métodos e tratamento usados. Não esquecer de indicar qual o tratamento-padrão (controle). Incluir também os tratamentos complementares pertinentes a cada grupo e acompanhados de sua descrição.

3.5. A randomização

3.5.1. Descrever o método de randomização usado (tabela de números de randomização, estratificação, etc).

3.5.2. Especificar o momento da randomização em relação a outros tratamentos que o paciente venha a receber, tais como: cirurgia, radioterapia. A randomização deve ser feita o mais próximo possível do início de uma das terapias randomizadas. Por exemplo, num

estudo onde se comparam 2 (duas) técnicas quimioterápicas pós-cirúrgicas, os pacientes devem ser randomizados **depois e não antes** da cirurgia.

3.6 Critérios de Avaliação

Devem ser selecionados antes do início do ensaio clínico e ser claramente descritos no relatório. Se for usado um método particular para avaliar o tamanho do tumor, o relatório deve conter informações suficientes e detalhadas para que outro pesquisador possa usar outro sistema se assim o desejar.

3.7. Os resultados

Escrever os resultados obtidos com cada critério. Estatísticas descritivas devem ser fornecidas indicando, por exemplo, a percentagem de pacientes que tiveram uma resposta bem definida para cada tratamento; curvas indicando a duração do intervalo livre da doença, no grupo controle e no grupo tratado; a percentagem de casos com sobrevida de 3 ou 5 anos e outros parâmetros similares. Também deve ser fornecida uma estimativa da variabilidade de cada estatística, tal como o erro-padrão da percentagem dos pacientes que responderam, ou o erro-padrão de um valor médio. Se houver resultados inesperados, descrevê-los claramente no relatório, porém, separando-os dos resultados dos critérios principais de avaliação.

3.8. Os métodos de análise

Em qualquer ensaio clínico comparativo, exceto nos ensaios pragmáticos, a hipótese

de não existir diferença real na eficácia ou toxicidade dos tratamentos deve ser verificada e os resultados incluídos no relatório. Os métodos de análise devem ser especificados para cada critério: método clássico (comparação de percentuais, testes de X^2 , análises de variação), análises seqüenciais com riscos seletivos, etc.

O nível de significância selecionado deve ser mencionado. Quando o resultado de um teste indicar ausência de significância estatística ao nível de 5%, isto não deve ser necessariamente interpretado como se não existisse diferença entre os tratamentos. Em amostragens pequenas ou moderadas, somente grandes diferenças na eficácia serão estatisticamente significativas no nível de 5%. Para tais tipos de amostragens seria interessante estabelecer o valor mínimo da diferença entre os tratamentos que pudessem ser detectados ao nível de significância de 5%.

3.9. Conclusões

4. OBSERVAÇÃO

Os tópicos acima mencionados constituem o mínimo que se deve incluir no relatório de um ensaio clínico comparativo. Deve-se realizar todos os esforços para que o relatório seja conciso e claro tanto quanto possível.

5. CUSTOS

Finalmente, é aconselhável incluir no relatório informações sobre os custos do ensaio clínico, tais como:

- Tempo empregado pelo pessoal médico e paramédico que participou do estudo;
- Salários;
- Outras despesas;

- Valor de auxílios recebidos;
- Etc.

Os elementos acima mencionados parecem nunca ter sido publicados até o presente.

I – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS RELACIONADAS AO TEXTO:

01. E.A. Gehan, The Determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J. Chron. Dis.*, 13: 346–353, 1961.
02. W.G. Cochran and G.M. Cox, *Experimental Designs*. (Tables 15.6, 15.9). Wiley & sons, New York, 1957.
03. P. Armitage, *Sequential Medical Trials* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1960.
04. J. Cornfield, A Bayesian test of some classical hypotheses with applications to sequential clinical trials *J. Am. Statistical Assoc.*, 61: 577–594, 1966.
05. Council for International Organization of Medical Sciences. Evaluation of drugs: whose responsibility? Provisional record CIOMS/RT3/VR, Paris, 1968.
06. P. Armitage and E.A. Gehan, *Statistical methods for the identification and use of prognostic factors*. *Int. J. Cancer*, 13: 16–36, 1974.
07. F.J. Anscombe, *Sequential medical trials* *J. Am. Statistical Assoc.*, 58: 365–383, 1963.
08. S.J. Cutler, *The role of hypothesis testing in clinical trials* *Biometrics Seminar J. Chron. Dis.*, 19: 857–882, 1966.
09. D. Schwartz and J. Lellouch, *Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials* *J. Chron. Dis.*, 20: 637–648, 1967.
10. J. Lellouch and D. Schwartz, *L'essai thérapeutique: Ethique individuelle ou éthique collective?* *Rev. Inst. Int. Statist.*, 39: 127–136, 1971.
11. E.A. Gehan, *some important statistical concepts in planning clinical investigations*. In the proceedings of the Symposium on Statistical

Aspects of Protocol Design, San Juan, Puerto Rico, December 1970, pp. 13–25. Clinical Investigations Branch, National Cancer Institute, N.I.H., Bethesda, Maryland 20014 (United States).

12. P. Armitage, Sequential medical trials: some comments on F.J. Anscombe's paper

J. Am. Statistical Assoc., 58: 384–387, 1963.

II – OUTRAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE INTERESSE:

01. UICC Technical Report Series. Vol. 7: Controlled Therapeutic Trials Edited by R. Flamant, Geneva, 1970.

02. Übersicht – UICC Technical Report Series Vol. 7: Kontrollierte Klinisch Versuche Herausgegeben von R. Flamant – Übersetzt von H. Berndt Arch. Geschwulstforsch., 39(2): 169–172, 1972.

03. UICC Technical Report Series. Vol. 8: Controlled Therapeutic Trials in Cancer Edited by R. Flamant, Geneva, 1972.

04. UICC Technical Report Series. Vol. 8: Controlled Therapeutic Trials in Cancer – Supplement Edited by R. Flamant, Geneva, 1973.

05. M.J.R. Healy and R. Saracci, Report of a symposium sponsored by the UICC on principles and practice in clinical trials. Int. J. Cancer, 8:541–545, 1971.

06. R. Flamant, Welcome from the International Union Against Cancer (UICC) Cancer Chemother, Rep., Part 3, 4(2): 9–14, 1973.

III – BIBLIOGRAFIA ADICIONAL, OBTIDA ATRAVÉS DO SISTEMA MEDLARS – CONVÊNIO DNC/DIREME – 1977 –

AU – Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox DR; Howard SV

AU – Mantel N; Mepheron K; Peto J; Smith PG

AA – Oxford Univ., Oxford, England

TI – DESIGN AND ANALYSIS OF

RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT. II. ANALYSIS AND EXAMPLES.

SI – CATH/77/06803

SO — Br J Cancer; 35(1): 1—39, 1977

LA — ENG

AB — Methods for the analysis of randomized clinical trials to compare the duration of survival among different groups of patients are described. Included are the general principles of randomized trials, a definition of the trial time for each patient, the life table, the logrank test and logrank significance levels, prognostic factors and their use in refining treatment comparisons, methods of data collection and bad methods of analysis, subdividing the follow-up period, assessment by separate causes of death and other end points, the duration of remission, and combining information from different trials. Examples are drawn from the immunotherapy of acute leukemia and MRC myelomatosis trials. Also included is an example of a clinical trial analysis using hypothetical data and a discussion of methods of recording data for computer analysis and of testing for prognostic trends with respect to explanatory variables. (18 refs)

AU — Cerny V; Andrysek O; Konig J

AA — Onkologicky ustav pre Slovensko, 881 02 Bratislava, Heydukova 10, Czechoslovakia

TI — PRINCIPLES OF CLINICAL TRIALS OF NEW CYTOSTATICS IN THE COMECON COUNTRIES.

SI — CATH/77/06663

SO — Cas Lek Cesk; 115(12): 1377—1379, 1976

LA — SLO

AB — In Eastern Europe, oncological research has recently been organized and coordinated; one problem under consideration is experimental and clinical chemotherapy. Five areas of this problem are being considered: experimental screening of new drugs, tumor resistance to cytostatics in experimental systems and under clinical conditions, standardization of the methodology of clinical studies in Phases (tolerance) and II (effectiveness), polychemotherapy of carcinoma of the stomach, lungs and breast in Phase III (clinical use) and teratogenic and mutagenic effects of chemotherapy. Guidelines for unifying the methods and criteria used in preclinical drug screening research are outlined, followed by descriptions of methods and criteria to be used in conducting and evaluating clinical research in the three phases. In clinical research, only patients with advanced forms of disease are to be used. For research in Phase III (clinical use), different drug combinations are to be tested in three types of cancer: breast carcinoma (vincristine + methotrexate + fluorafur + cyclophosphamide or di-iodobenzo — TEPA or dibromodulcitol), stomach carcinoma (fluorafur; fluorafur + fluorouracil; fluorafur + fluorouracil + cyclophosphamide or dibromodulcitol) and spinocellular bronchial carcinoma (vincristine + methotrexate + cyclophosphamide or cidifos or nitrosomethylurea). Periodic evaluation and publication

of results are planned, as well as the coordination of efforts in education on oncology. (4 refs)

AU — Levitt SH; McHugh RB

AA — Dept. Therapeutic Radiology, Box 494, Mayo Memorial Bldg., Univ. Minnesota, Minneapolis, MN 55455

TI — RADIOTHERAPY IN THE POSTOPERATIVE TREATMENT OF OPERABLE CANCER OF THE BREAST. PART I. CRITIQUE OF THE CLINICAL AND BIOMETRIC ASPECTS OF THE TRIALS.

SI — CATH/77/06592

SO — Cancer; 39(2, Suppl): 924-932, 1977

LA — ENG

AB — A critique of the clinical and biometric aspects of five clinical trials, distinct temporally and geographically, in which patients underwent surgery with or without postoperative irradiation for breast cancer is presented. The original conclusion resulting from an analysis of the data from these trials was that an increased mortality in early breast cancer is correlated with the routine use of local postoperative radiotherapy. The clinical and design aspects of the five trials that generated data leading to the above conclusion are criticized in terms of the following inadequacies: an extreme diversity of the study populations was a potential source of invalidity in the application of the Mantel-Haenszel statistical technique to the data generated; the therapeutic treatments being compared (surgery

vs surgery and postoperative radiation) were not identical from trial to trial; the stratification of patients according to characteristics that correlate with prognosis was not consistent between the trials; strict adherence to the principle of randomized allocation was not maintained in all of the trials; and a variety of patient exclusions following admittance were found among the trials. In addition, problems of interpretation in the data analysis are pointed out. (no refs)

AU — Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox Dr; Howard SV

AU — Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG

AA — Radcliffe Infirmary, Oxford, England

TI — DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT II ANALYSIS AND EXAMPLES.

SI — ICDB/77/14722

SO — Br J Cancer; 35(1): 1-39, 1977

LA — ENG

AB — Part I of this report appeared in the previous issue (Br J Cancer (1976) 34, 5845), and discussed the design of randomized clinical trials. Part II now describes efficient methods of analysis of randomized clinical trials in which we wish to compare the duration of survival (or the time until some other untoward event first occurs) among different groups of patients. It is intended to enable

- physicians without statistical training either to analyse such data themselves using life tables, the logrank test and retrospective stratification, or, when such analyses are presented, to appreciate them more critically, but the discussion may also be of interest to statisticians who have not yet specialized in clinical trial analyses. (18 Refs) (Author Abstract)
- AU – Peto R; Pike MC; Armitage P; Breslow NE; Cox DR; Howard SV
- AU – Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG
- AA – Radcliffe Infirmary, Oxford, England
- TI – DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT. I. INTRODUCTION AND DESIGN.
- SI – CATH/77/05215
- SO – Br J Cancer; 34(6): 585–612, 1976
- LA – ENG
- AB – The design of clinical trials for cancer therapies is explained in terms that allow the physician not trained in statistics to prepare data for later analysis (statistical analysis techniques are to be explained in Part II). Topics discussed are the number of patients required in a trial, how to select treatment schedules for comparison, the meaning of the "P-value", the relationship between the P-value and the number of patients required in the trial, how to use prior opinion and knowledge to help design the trial, how to interpret null results, how to allocate treatments, how to use controls, techniques of patient randomization and allocation, how to deal with exclusions, withdrawals, losses, and deviations from treatment, how to avoid bias, when to analyze and publish results, and ethical considerations. Trials which are first analyzed when very small are the most likely to be misleading. It is helpful to avoid analysis until dozens of deaths have occurred. (15 refs)
- AU – Young RC
- AA – No affiliation given
- TI – DESIGN OF CLINICAL TRIALS (MEETING ABSTRACT).
- SI – CATH/77/04134
- SO – Natl Cancer Inst Monogr; (42): 188–189, 1975
- LA – ENG
- AB – A summary is given of a discussion of the design of clinical trials for ovarian carcinoma that covered four general areas: criteria for stratification in an ongoing trial, surgical intervention in ovarian carcinoma, application of radiotherapy, and the impact of chemotherapy. Important features with regard to stratification included histologic type and grade, surgical staging, extent of disease remaining after surgical intervention, previous treatment, and performance status. Decision related to surgical intervention may be aided by trials evaluating omentectomy in early

stages of disease. The area of bulk resection is said to be important but not yet totally clarified. Radiotherapeutic management of Stage I disease was discussed, and ongoing trials should help determine whether prophylactic radioisotopic therapy would be the approach of choice. Possible alternatives include the use of a combination of both isotopes and lower abdominal radiotherapy, or the use of immunoadjuvant materials such as Corynebacterium parvum. For Stage II disease, a combination of some other modality along with pelvic or lower abdominal radiotherapy might be appropriate. Definition of the best chemotherapy regimen for advanced disease is extremely important; ongoing trials should allow determination of the best regimen and its application in earlier stages of disease. Until better results with other combinations are obtained, intermittent alkylating agents should be used in the earlier adjuvant setting; primary therapy with these agents is appropriate prior to use of any new drug. The extent of activity of nonalkylating agents should also be studied; those showing some activity in ovarian carcinoma include adriamycin, cytembena, progestogens, platinum, hexamethylmelamine, 5-fluorouracil, and methotrexate, and these might be tested for activity in combination with alkylating agents. (no refs).

AU — Peto R; Pike MC; Armitage P; Bres-

low NE; Cox DR; Howard SV

AU — Mantel N; McPherson K; Peto J; Smith PG

AA — Radcliffe Infirmary, Oxford, England

TI — DESIGN AND ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS REQUIRING PROLONGED OBSERVATION OF EACH PATIENT I INTRODUCTION AND DESIGN.

SI — ICDB/77/10764

SO — Br J Cancer; 34(6):585-612, 1976

LA — ENG

AB — The Medical Research Council has for some years encouraged collaborative clinical trials in leukaemia and other cancers, reporting the results in the medical literature. One unreported result which deserves such publication is the development of the expertise to design and analyse such trials. This report was prepared by a group of British and American statisticians, but it is intended for people without any statistical expertise. Part I, which appears in this issue, discusses the design of such trials; Part II, which will appear separately in the January 1977 issue of the Journal, gives full instructions for the statistical analysis of such trials by means of life tables and the logrank test, including a worked example, and discusses the interpretation of trial results, including brief reports of 2 particular trials. Both parts of this report are relevant to all clinical trials which study time to death, and would be equally relevant to

clinical trials which study time to other particular classes of untoward event: first stroke, perhaps, or first relapse, metastasis, disease recurrence, thrombosis, transplant rejection, or death from a particular cause. Part I, in this issue, collects together ideas that have mostly already appeared in the medical literature, but Part II, next month, is the first simple account yet published for non-statistical physicians of how to analyse efficiently data from clinical trials of survival duration. Such trials include the majority of all clinical trials of cancer therapy; in cancer trials, however, it may be preferable to use these statistical methods to study time to local recurrence of tumour, or to study time to detectable metastatic spread, in addition to studying total survival. Solid tumours can be staged at diagnosis; if this, or any other available information in some other disease is an important determinant of outcome, it can be used to make the overall logrank test for the whole heterogeneous trial population more sensitive, and more intuitively satisfactory, for it will then only be necessary to compare like with like, and not, by chance, Stage I with Stage III. (Author Abstract)

AU — Lustbader ED; London WT; Blumberg BS

AA — The Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania 19111

TI — STUDY DESIGN FOR A HEPATITIS B VACCINE TRIAL.

SI — ICDB/76/17085

SO — Proc Natl Acad Sci USA; 73(3): 955-959, 1976

LA — ENG

AB — A short-time trial of small sample size for an evaluation of the hepatitis B vaccine is proposed and designed. The vaccine is based on the premise that antibody to the surface antigen of the hepatitis B virus is protective against viral infection. This premise is verified by using the presence of the surface antigen as the marker of infection and comparing infection rates in renal dialysis patients who had naturally acquired antibody to patients without antibody. Patients with antibody have an extremely low risk of infection. The probability of remaining uninfected decreases at an exponential rate for patients without antibody, implying a constant risk of infection at any point in time. The study design described makes use of this time independence and the observed infection rates to formulate a clinical trial which can be accomplished with a relatively small number of patients. This design might be useful if, in preliminary studies, it is shown that the vaccine produces antibody in the patients and that protection against hepatitis B virus would be beneficial to the patients.

AU — Sancho H

- AA – Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
- TI – SOME GENERAL PRINCIPLES TO EVALUATE THE RESULTS OF NEW THERAPY IN CANCEROLOGY.
- SI – ICDB/75/02670
- SO – Panminerva Med; 17(5/6): 160–162, 1975
- LA – ENG
- AB – When assessing the efficacy of one method of treatment over another for cancer patients, it is necessary to apply a study design made of the steps discussed below. The first step entails laboratory investigations, which must be conducted both in vitro and on animals. The second step involves preliminary clinical trials, performed on a few individuals and permits, among other things, the definition of the techniques, the effects of new treatments in humans, and a first estimate of toxicity. The third step includes phase I and II trials to determine if therapy is toxic (phase I) and effective (phase II). The last step involves controlled clinical trials. Phase III trials are complex and are composed of the formulation of the problem, the criteria of assessment, the choice of patients suitable to enter in the trial, the treatment program, methods of relegating which patient to which group, the number of patients required, experimental design, and analysis of the results. It is stressed that close cooperation is needed between the statistician and the physician in the preparation of protocols as well as in the continued interpretation of the results, with the most important phase of such collaboration being the conference before the trial starts.
- AU – Wiernik PH
- AA – Sect. Med. Oncol., NCI, Baltimore Cancer Res. Cent., Baltimore, Md.
- TI – CYTARABINE: THERAPEUTIC TRIALS AND EDITORIAL STANDARDS.
- SI – CATH/75/*4608
- SO – Ann Intern Med; 83(4): 578, 1975.
- LA – ENG
- AB – Longer-term and larger studies of the effectiveness of cytarabine for the treatment of acute myeloblastic leukemia yield remission-rates lower than the first-reported rate (** 1 50%). To avoid future difficulties in interpreting therapeutic trials, the writer suggests that authors adhere to the following guidelines: include the pts who experience "early death" in the evaluation; separate nonlymphocytic leukemia pts from others; state the range, median age, and number of pts over 60; separate previously-treated from untreated pts; state the number of pts entering therapy with serious infections; and describe all techniques (e. g. transfusion, isolation) used. (11 refs)
- AU – Armitage P; Block JB; Saracci R
- TI – REPORT OF THE SCIENTIFIC MEETING ON SOME DEVELOPMENTS IN THE METHODO-

- LOGY OF CONTROLLED CLINICAL TRIALS IN CANCER.
- SI — CATH/75 *0527
- SO — Int J Cancer; 14(5): 576–579, 1974
- LA — ENG
- AB — Suggestions for the improvement of experimental design and analysis of data in controlled clinical trials in cancer are suggested. Survival duration is an awkward variable statistically because some patients may still be living at the time of data analysis. When 2 or more treatment groups are compared it is often cumbersome to construct survivorship tables separately for each group, and this procedure often leaves doubt as to how the results should be compared. Methods for such comparisons are summarized. Since computer analysis is common, it is advantageous to have general programs available with flexible input and output specifications. It is pointed out that a large number of evaluative studies are still being done without adequate controls, and many over-optimistic results are due to large sampling variations inherent in small groups of observations. The advantages and disadvantages of randomized allocation of treatments to patients is discussed. (14 refs)
- AU — Young RC; De Vita VT
- AA — Med. Br., Natl. Cancer Inst., Bethesda, Md.
- TI — THE DESIGN OF CLINICAL TRIALS IN THE THERAPY OF OVARIAN CARCINOMA.
- SI — CATH/75/*0400
- SO — Am J Obstet Gynecol; 120(8): 1012–1024, 1974
- LA — ENG
- AB — The occurrence and treatment, and the structure of clinical trials for ovarian carcinomas is reviewed. With a three fold increase in incidence in 40 yr, and a constant death rate despite new techniques, there is a need for adequate management of new clinical trials. The importance of early diagnosis and uniform staging is stressed. This data can be obtained from clinical, roentgenographic, and cytological examination, or after laparotomy. Ovarian carcinomas are classed as serous cystadenocarcinomas (48% incidence), undifferentiated adenocarcinomas (16%), endometrioid adenocarcinomas (14%), mucinous cystadenocarcinomas (11%), mesonephroid adenocarcinomas (5%), or malignant germinal cell tumors (6%). The 5 yr survival rate was correlated with staging and the use of surgical resection, surgery/radiotherapy, and surgery/chemotherapy. In 1 series of 17 pts with stage 1 ovarian carcinomas, treated with chlorambucil, po, after surgery, the 5 yr survival rate was 94%, but in another series the 5 yr survival rate for stage 3–4 pts was only 7%. The survival rates for > 5 yr for stages 1–4 after surgery only, were 67 1%, resp, and for surgery with radiotherapy, 60 7%, resp. Chemotherapy

has been reported using adriamycin, procarbazine, cytamabena, porfiro-mycin, mithramycin, cytosine arabinoside, actinomycin D, and 17 α -hydroxy-19-norprogesterone-17-n-caproate. The criteria for setting up meaningful clinical trials are discussed, since median survival rates currently for radiotherapy and chemotherapy are comparable, and the need for optimum therapy for the treatment of ovarian carcinoma is stressed. (37 refs)

- AU — Rolland JC; Lebas E; Lamagnere JP; Grenier B
- TI — THE EVOLUTION OF ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN, METHODOLOGY FOR STATISTIC ANALYSIS OF THE OUT-COME OF THE DISEASE.
- SI — CATH/74/01719
- SO — Ouest Med; 26(18): 1871-1883, 1973
- LA — FRE
- AB — Sixty children were hospitalized for symptoms of acute leukemia; their cases, which cover 14 yr, consisted of lymphoblastic (34), myeloblastic (15), and undifferentiated (11) types. Retrospective review of the patient analyzed the epidemiologic, clinical, and hematologic characteristics with a particular focus on their prognostic consequence. The most significant data are the cytologic type, the precocity, and accuracy of the therapeutic protocol. The statistical comparison of paired life tables followed a technique derived from

non-parametric Willcoxon's test. That method, which may handle small samples, is particularly suitable to compare the outcome of 2 clinical or therapeutic groups of patient (11 refs).

- AU — Mathe G; Kenis Y
- AA — Inst. Cancer Immunogenet., Villejuif, France
- TI — LOGISTICS OF THERAPEUTIC TRIALS: EXAMPLE OF CANCEROLOGY.
- SI — CATH/73/02945
- SO — Biomedicine; 18(3): 181-184, 1973
- LA — ENG
- AB — Clinical trials of experimental drugs are described in relation to medical ethics, with cancer therapy as an example. Drug trials may be classified according to the goal of the trial or according to the methodology used; in the latter case, they are divided into phases (ranging from 1-4). Medical ethics are important in Phase 1, when a drug is advanced from preclinical studies of tolerance in animals to the first clinical trial. Essential rules are that only one patient must be given the drug to limit risk; the patient must be conscious, capable of giving informed consent, and have nothing to lose, and possibly something to gain, from the trial. The dosage must not exceed one-tenth of the LD (10) for animals, and $m^{**}2$ body surface is considered the extrapolation unit. A scheme for the presentation of results of Phase 2 trials is

- presented. This classifies results according to 2 parameters, condition of tumor and condition of patient. Comparative trials (Phase 3) are justified only when the difference in efficiency between the 2 treatment methods is considered small. After the drug enters general use (Phase 4), the general practitioner should be more attentive to the population selected for a test and to the toxic effects of the drug than to the results proclation for a limited length of time may be misleading. (13 refs)
- AU — Zelen M
 AA — State Univ. N.Y., Buffalo
 TI — KEYNOTE ADDRESS ON BIOS-TATISTICS AND DATA RETRIEVAL.
 SI — CATH/73/02553
 SO — Cancer Chemother Rep [3]; 4(2): 31-42, 1973
 LA — ENG
 AB — Planning of prospective clinical trials for bronchogenic carcinoma is discussed, emphasizing performance status and histology as prognostic variables for extensive disease; phase II trials; and quality control of data and statistical methodology. Performance status includes information on median survival of extensive disease patients receiving single drug therapy (cyclophosphamide, hexamethylmelamine, streptozotocin, urea, 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitroso-, NSC-45388, and dibromodulcitol). (no refs)
- AU — Pasternack BS
 AA — Dept. Environ. Med., N.Y. Univ. Sch. Med., New York
 TI — SAMPLE SIZES FOR CLINICAL TRIALS DESIGNED FOR PATIENT ACCRUAL BY COHORTS.
 SI — CATH/73/00772
 SO — J Chronic Dis; 25(12): 673-681, 1972
 LA — ENG
 AB — A procedure has been developed, and tables presented, for estimating sample size requirements in the planning stage of a clinical trial in which patients are to enter the study in cohorts rather than simultaneously. The use of the tables is illustrated in two studies involving chronic disease. One deals with the planning of a clinical trial in patients with Stage I or II Hodgkin's disease treated with radiation and/or chemotherapy; the other involves the planning of a currently ongoing 5-yr study designed to evaluate use of 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in the surgical treatment of colorectal cancer. (21 refs)
- AU — Bergsagel D
 AA — Ontario Cancer Inst., Toronto, Canada
 TI — PROPOSED GUIDELINES FOR PROTOCOL STUDIES.
 SI — CATH/68/01800
 SO — Cancer Chemother Rep; 1 (1, pt3): 17-39, 1968
 LA — ENG
 AB — Protocols for Phase I, II and III clinical trials of alkylating agents in

