

## پژوهش در جراحی

# کار آزمای‌های بالینی چند کانونی همسو

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک\* و گروه مترجمین\*\*

تغییرات در نگرش، تکنیک‌های جراحی، روش‌های درمانی و جایگزینی داروها به جای یک دیگر مبتنی بر نتایج حاصله از کار آزمائی‌های بالینی کنترل شده تصادفی چند کانونی است. این روش قابل اعتمادترین ابزار تحقیقاتی در پزشکی بالینی است. بدون درکی درست از چگونگی طراحی و اجرای یک کار آزمائی کنترل شده تصادفی نباید درگیر یک طرح تحقیقاتی شد.

### مقدمه

کار آزمای‌های بالینی کنترل شده دقیق‌ترین و سخت‌گیرانه‌ترین روش ارزیابی و مقایسه روش‌های درمانی جایگزین است که در اختیار داریم. طی سه دهه گذشته کار آزمای‌های بالینی به عنوان اساس انتخاب تدابیر درمانی، جایگزین بازنگری‌های تاریخی یا تجارب دامنه‌دار شخصی شده‌اند.

کار آزمای‌های بالینی چند کانونی در پیشرفت دانش جراحی و رویکردهای درمانی در مورد طیف وسیعی از بیماری‌ها نقش عمده‌ای ایفا کرده‌اند (به عنوان مثال، انجام آنترکتومی در مقابل انجام واگوتومی انتخابی در درمان زخم دئونوم، انجام جراحی زخم دئونوم در مقابل انجام جراحی زخم دئونوم، انجام جراحی زخم دئونوم در مقابل استفاده از روش‌های مهارکننده اسید، انجام جراحی کرونر یا کاروتید در مقابل درمانی دارویی و یا استفاده از سیکلوسپورین در پیوند اعضا و غیره). چنین مطالعاتی توسط گروهی از پزشکان انجام شده است که بطور مشترک یک مطالعه واحد و یا مجموعه‌ای از پروتکل‌های بالینی را از طریق همکاری گروهی هدایت کرده‌اند.

ما اصول پایه‌ای و ساختار تشکیلاتی را که تصور می‌کنیم برای اطمینان از کیفیتی بالا و نتایج قابل تکرار در مطالعات چند کانونی ضروری هستند، توصیف خواهیم کرد. اگرچه بسیاری از مثال‌ها از تجارب گسترده گروه‌های همکاری در زمینه سرطان گرفته شده‌اند، اما اصول مربوطه را می‌توان به‌طور گسترده‌ای در دیگر بیماری‌های جراحی نیز بکار برد.

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

\*\* دکتر لیلا پرورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پانته آرضائیان، دکتر مریم سعیدیان،

دکتر مروا طهماسبی‌راد، دکتر علی غلامرضانژاد، دکتر مهدی کلاتری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعشی،

دکتر امید میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۹۰/۰۴/۰۱

## انواع کارآزمایی‌ها

### مراحل کارآزمایی

تحقیقات بالینی در مورد یک روش درمانی جدید معمولاً در چهارچوب سه مرحله متوالی تقسیم‌بندی می‌گردند.

مرحله اول: کارآزمایی‌های مرحله اول به معرفی مفاهیم یک روش درمانی یا داروهای جدید می‌پردازند. به‌طور مثال می‌توان از شیمی‌درمانی‌های جدیدی نام برد که معمولاً بر روی تعداد اندکی از بیماران آزمایش گردیده و ابتدا از نظر میزان ایمنی و عوارض، امتحان می‌گردند. زمانی که مطالعات بر روی داروها معطوف می‌گردند، دوز محدودکننده مسمومیت بدین ترتیب مشخص می‌گردد که ابتدا دارو با دوز اندکی شروع شده و سپس دوز مزبور تا زمان رسیدن به سطوح سمی بودن افزایش داده می‌شود. بدین ترتیب، در این مرحله اعمال روش درمانی الزاماً یک هدف محسوب نمی‌شود.

مرحله دوم: کارآزمایی‌های مرحله دوم به صورت یک مطالعه یک شاخه‌ای که در آن تعداد محدودی از بیماران را که به‌طور متوالی درون هر دسته از بیماری‌ها تحت درمان قرار می‌گیرند، در بر می‌گیرد. هدف این مرحله اثبات درجانی از کارایی درمان است. علاوه بر این کارآزمایی‌های مرحله دوم فرصتی را فراهم می‌نمایند، تا اثر یک روش درمانی جدید در مقایسه با روش‌های درمانی که قبلاً به اثبات رسیده‌اند، تعریف شود. برای مثال یک کارآزمایی مرحله دوم می‌تواند اثرات شیمی‌درمانی یا پرتو درمانی قبل از جراحی را بر روی برش جراحی بعدی تعیین نماید (به‌طور مثال میزان دشواری‌های عمل جراحی، مشکلات ترمیم زخم و غیره). اگر پاسخ‌های مناسب مشاهده گردید، امکان انجام آزمون مرحله سوم مورد بررسی قرار می‌گیرد تا امکان گسترش و شفاف‌سازی منافع مداخله مزبور ارزیابی گردد.

مرحله سوم: در مرحله سوم، یک روش درمانی یا داروی جدید را برای شناسایی یک روش درمانی مؤثر و استاندارد به روشی آینده‌نگر و تصادفی مقایسه می‌کنند. این روش درمانی یا داروی جدید را می‌توان به تنهایی و یا در ترکیب با دیگر درمان‌های استاندارد به عنوان یک برنامه ترکیبی جدید ارزیابی نمود. آزمون‌های مرحله سوم به تعداد زیادی از بیماران نیاز دارند و عموماً می‌بایست از سازوکار گروه‌های همکاری چند کانونی استفاده نمایند.

### کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی

دقیق‌ترین و مقبول‌ترین طرح برای کارآزمایی بالینی، کارآزمایی کنترل شده تصادفی است. بیماران شرکت‌کننده در طرح در بین درمان‌های مختلف به صورت انتخاب تصادفی (و نه با انتخاب آگاهانه) برای حصول اطمینان از ایجاد گروه شاهد که تنها در درمان مورد مطالعه با اعضای گروه درمان اصلی تفاوت دارند و نه در جنبه‌های دیگر، تقسیم می‌گردند. اگرچه کارآزمایی‌های تصادفی می‌توانند به کسب اطلاعاتی مهم با نتایجی پایدار منجر شوند، اما کارآزمایی‌های تصادفی با طراحی ضعیف و تجزیه و تحلیل نامناسب، نیز می‌توانند به کسب چنان نتایج سردرگم‌کننده و متضادی منجر گردند که مشابه تورش‌های موجود در مطالعات توصیفی باشد.

در صورت عدم ارزیابی دقیق و تأیید به وسیله کارآزمایی مرحله سوم، روش‌های درمانی پرهزینه و خطرناک، با کم‌ترین احتمال داشتن منافع در سطحی وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرند. اعتقاد بلامانع به انجام پرتودرمانی‌های بعد از عمل جهت درمان سرطان پستان در سال‌های پس از جنگ جهانی دوم، مثال خوبی است. پیشرفت در تجهیزات باعث شد که پرتودرمانی‌های مؤثر و بی‌خطری در دسترس باشند و این امر خود موجب گردید که نظریه بهبود میزان کنترل سرطان پستان با اضافه کردن پرتودرمانی به روش جراحی به‌طور گسترده‌ای مورد قبول واقع گردد. این فرضیه برای مدتی طولانی مورد سؤال قرار نگرفت و پرتودرمانی (اگرچه به عنوان یک درمان کمکی مؤثر اثبات نشده بود)، در تمام آمریکای شمالی به عنوان درمان استاندارد شناخته شده بود. در پایان دهه ۱۹۶۰، زیست‌شناسی سرطان بهتر درک شد و در نهایت کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی جهت ارزیابی استفاده از پرتودرمانی پس از انجام عمل جراحی، به کار گرفته شدند. نتیجه نهایی به ترک استفاده از پرتودرمانی کمکی به‌طور روتین و در نتیجه کاهش هزینه‌های و ناتوانی‌ها، بدون آن که اختلالی در بقاء بیماران وارد کند، انجامید. ارزیابی روش درمانی که در سطح

گسترده‌ای به اثبات رسیده باشد، غالباً دشوار است، زیرا به یک شاخه کنترل‌کننده جهت عدم استفاده از درمان مزبور نیاز دارد، که کنار گذاشتن درمان مفید قلمداد شده فوق را، پیشنهاد نماید. بنابراین ارزیابی یک روش درمانی جدید، ترجیحاً باید قبل از این که استفاده از آن درمان به طور گسترده‌ای تثبیت شود، انجام گیرد، به طوری که بتوان این روش درمانی را با روش درمانی استاندارد مقایسه نمود. مشکلات وارد کردن بیماران در کارآزمایی‌هایی که نحوه درمان در آنها به صورت انتخاب تصادفی تعیین می‌گردد، باعث شد که محققان تحقیقات مفصلی درباره دیگر روش‌های انتخاب گروه‌های شاهد انجام دهند، اما هنوز روش بهتری نسبت به انتخاب تصادفی یافت نگردیده است.

## کارآزمایی کنترل شده تاریخی

کنترل‌های تاریخی، جایگزین رایجی برای کنترل‌های تصادفی می‌باشند. در این رویکرد از گروهی از بیماران که در گذشته درمان گردیده‌اند، به عنوان گروه شاهد برای گروهی که در حال دریافت درمان جدید می‌باشند، استفاده می‌شود. بیماران باید از نظر عواملی همچون جنسیت، سن و وسعت بیماری با یک دیگر تطبیق داده شوند. اگرچه این روش مفید به نظر می‌رسد، اما محدودیت‌های بسیاری به شرح زیر دارد:

- ۱- تعریف معیار انتخاب بیماران مشکل است.
- ۲- محققان ممکن است نسبت به پزشکان قبلی در گزینش بیماران جهت انجام روش درمانی جدید بیشتر انتخابگر باشند.
- ۳- در سیر طبیعی بیماری تغییراتی رخ می‌دهد.
- ۴- در تعاریف پاتولوژیک و مرحله‌بندی بیماری تغییراتی ایجاد خواهد گردید.
- ۵- در الگوی ارجاع بیماران تغییراتی صورت خواهد پذیرفت.
- ۶- ممکن است اطلاعات ثبت شده کیفیت پائینی داشته باشند.
- ۷- ممکن است معیارهای پاسخ به درمان از روی نتایج ثبت شده به سختی قابل حصول باشند.
- ۸- امکان دارد که بهبود روش‌های مراقبت از بیماران، موجب بهبود روش‌های درمانی جدید شود.

کارآزمایی غیر تصادفی با کنترل‌های هم زمان نیز ممکن است موجب بروز تورش‌هایی شوند، که به تفسیر نادرست نتایج منجر گردد. به هر حال با توجه به این که برخی از انواع مطالعات غیر تصادفی اطلاعات مهم و لازم برای طراحی بهتر کارآزمایی‌های تصادفی بالینی را فراهم می‌کنند، این مطالعات در طراحی متوالی یک تحقیق جای خود را دارا هستند. به‌طور مثال، مرور گذشته‌نگری که بر روی ۲۹۴ بیمار ملانومی درمان شده در دانشگاه آلاباما در بیرمنگام انجام شد، مستقیماً به طراحی یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی چند کانونی منجر گردید، که انتخاب درمان‌های جراحی مختلف را در برداشت (این طرح معیار لایه‌بندی را شامل می‌شود).

شواهد روشنی وجود دارند که نشان می‌دهند مطالعات کنترل نشده به احتمال بیشتری نسبت به کارآزمایی‌های کنترل شده به بروز پیشنهادات درمانی قابل توجه اما غلط منجر می‌گردند. مطالعه‌ای که توسط گیلبرت (Gilbert) و همکارانش انجام شد، نشان داد که تنها ۵۰٪ از نوآوری‌های جراحی که توسط کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی آزمایش گردیده‌اند، با بهبود قابل ملاحظه‌ای در روند درمانی همراه بوده‌اند، اگرچه اثر بخشی تمام درمان‌های آزموده شده مزبور با استفاده از روش‌های مقایسه‌ای غیر تصادفی و یا تاریخی اثبات شده بود.

## مزایا و معایب کارآزمایی‌های چند کانونی

### مزایا

- ۱- یک کارآزمایی چند کانونی را در ۶ حالت، مطابق با موارد زیر در نظر بگیرید:  
۱- به بسیاری از سئوالات بالینی تنها در کارآزمایی‌هایی می‌توان پاسخ گفت که نمونه‌هایی با ابعاد بزرگ را در برمی‌گیرند و به تعداد زیادی بیمار مورد نیاز است.

برای مثال، NSABP (طرح ملی جراحی پستان و روده) ۱۰ هزار بیمار را طی یک دوره ۱۰ ساله در یک کارآزمایی تصادفی بالینی وارد کرد تا ارزش مقایسه‌ای استفاده از یک، دو یا سه دارو و همچنین ترکیبات چندگانه شیمی‌درمانی و درمان هورمونی را در آنها بررسی کند. بدون پشتیبانی یک گروه همکاری بزرگ، تخصیص حتی تعداد کمتری از بیماران نیز برای چنین انتخاب‌ها و ترکیبات متعدد دارویی، بسیار دشوار می‌گردد. سازوکار گروه‌های همکاری معمولاً دارای زیر ساختاری پرهزینه با صرف نیروی زیاد بوده و مستلزم هدایتی است که در مورد کارآزمایی‌های بزرگ اعمال می‌شود. تأمین کلیه منابع مورد نیاز در هدایت یک کارآزمایی بزرگ برای یک مؤسسه واحد یا یک گروه کوچک اگر غیرممکن نباشد، بسیار دشوار خواهد بود. بدین ترتیب استفاده از گروه‌های همکاری بزرگ جهت تولید اطلاعات می‌تواند از طریق جلوگیری از دوباره‌کاری در صرف منابع، بسیار مقرون به صرفه باشد، منابعی که اگر تعداد زیادی از گروه‌های کوچک که بودجه‌ای برای آن در نظر گرفته شده بود، تلاش می‌کردند به سؤال مشابهی بیندیشند، مورد نیاز بود. سازوکار گروه‌های همکاری ما را قادر ساخته است که اطلاعات به مراتب بیشتری در مورد زیست‌شناسی سرطان پستان نسبت به آن چه که از درون مؤسسه‌ای واحد در این زمینه بدست می‌آوریم، کسب کنیم.

۲- زمانی که تجمع سریع بیماران مورد نیاز است، اگر زمان لازم برای گردآوری تعداد لازم بیماران، زیاد به طول انجامد، دیگر یافته‌ها و پیشرفت‌های درمانی می‌توانند قبل از کامل شدن مطالعه، آن را مهجور و قدیمی سازند. به طور مثال، یکی از کارآزمایی‌های جدید NSABP (Co3 NSABP Adjuvant Colon Carcinoma) ۸۳۰ بیمار را وارد کارآزمایی نمود و در یک دوره ۱۶ ماهه تجمع بیماران را به پایان برد.

۳- هنگام بروز وقایع نادر در مطالعه، پروتکل‌هایی که توسط چند مؤسسه انجام می‌شوند بررسی بیماری‌های غیرشایع و یا زیر گروه‌هایی خاص از بیماران را که ندرتاً در مراکز درمان ثالثیه مشاهده می‌گردند، مقدور می‌سازد. مطالعه روش‌های جراحی و درمان‌های کمکی در سرطان‌های اطفال (به‌طور مثال رابدومیوسارکوما و تومور ویلمز) تنها از طریق چند کارآزمایی ملی مقدور خواهد بود. به‌طور مثال کارآزمایی بین گروهی جراحی ملانوم امکان مطالعه زیر گروه خاصی از بیماران مبتلا به ملانوم دارای توموری با ضخامت متوسط را، ممکن ساخت تا میزان وسعت جراحی بر روی ملانوم اولیه و گره‌های لتفاوی ناحیه‌ای مشخص گردد. این پروتکل بیش از ۷۰۰ بیمار درمان شده را در بیش از ۲۰۰ مؤسسه گردآوری بود. درحالی که انجام این تحقیق در هیچ مؤسسه واحدی مقدور نبود.

۴- زمانی که گروه‌های دقیقاً تعریف شده، مورد نیاز است، وجود تعداد زیاد بیمار برای هر پروتکل، طبقه‌بندی بیماران از نظر ویژگی‌های مهم را، محقق می‌سازد در یکی از پروتکل‌های تحقیقاتی NSABP برای ارزیابی اثربخشی، اضافه کردن تاموکسیفن به رژیم دارویی استاندارد، رسپتورهای استروژن (ER) و پروژسترون (PR) در تمام بیماران اندازه‌گیری و ثبت شد. پاسخ مثبت به تاموکسیفن در بیمارانی دیده شد که سطح بالای ER و PR داشتند و یا سالخورده‌تر بودند. در مطالعات بعدی از تعیین سطح ER و PR قبل از درمان به عنوان اساس انتخاب بیماران برای درمان‌های مختلف استفاده شد، تا سئوالات تحقیق در مورد تفاوت‌های وابسته به وضعیت ER پاسخ داده شوند.

اگر مطالعاتی مانند آن چه که گفته شد، با تنها ۱۵۰ بیمار در هر شاخه انجام می‌گرفت، بسیاری از اطلاعات مورد نیاز بدست نمی‌آمد. تقسیم افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی به گروه‌هایی که برای آن که معنی‌دار باشند، ممکن است در مجموع به جمعیتی حدود ۲۰۰۰ بیمار نیاز داشته باشد. از آن جایی که بیمارستان شلوغ شهری ممکن است تنها به‌طور میانگین ۱۰۰ مورد جدید سرطان پستان در هر سال داشته باشد، تلاش برای انجام مطالعه‌ای که به ۲۰۰۰ بیمار نیاز دارد، بدون استفاده از شکل‌هایی از همکاری چند کانونی مرکزی غیرممکن خواهد بود.

۵- زمانی که بهبود قابلیت تعمیم مهم است، بسیاری از گروه‌های همکاری از ترکیبی از دانشگاه‌ها، شهرهای بزرگ و بیمارستان‌های ناحیه‌ای کوچک‌تر تشکیل یافته‌اند که تلاش آنها در جهت دستیابی به ترکیب نمایانگرتری از بیماران به مواردی که در یک نوع از مؤسسات درمانی یافت می‌گردند، می‌باشد. در نتیجه، یافته‌های آنها را راحت‌تر می‌توان به مرحله طبابت بالینی تعمیم داد. با این حال روش ضرورت متابعت تمام بیمارستان‌های شرکت‌کننده در طرح از نیازهای خاص پروتکل به‌طور مثال روش رنگ‌آمیزی ایمونوشیمیایی خاص و یا درمان‌های رادیوتراپی یا انرژی بالا باعث می‌شود که برخی از مؤسسات علمی علاقمند به مشارکت در این تحقیق، از طرح حذف شوند. چنین موانعی می‌تواند به وسیله ترتیب ارجاع بیمار در درون گروه برطرف شوند.

۶- هنگامی که انتقال سریع تکنولوژی مورد نیاز است، شرکت پزشکان جامعه در جلسات گروه‌های کارآزمایی بالینی معمولاً راه بسیار خوبی برای بهبود انتقال سریع نظریات، روش‌ها و دانش است. بحث در مورد پروتکل‌های جدید و فرضیه‌ها، شرکت در تحقیقات بالینی، استفاده از روش‌شناسی خوب کارآزمایی‌های بالینی، تجارب آموختنی ارزشمندی هستند، که به بهبود مراقبت‌های بالینی از بیماران شرکت‌کننده در طرح می‌انجامند.

## معایب

کارآزمایی‌های چند کانونی هم پرهزینه‌اند، هم پیچیده.

ابتدا این که هزینه حمایت از یک گروه کارآزمایی، مسافرت جهت شرکت در جلسات گروهی و همچنین هزینه پرسنل تحقیق که از اعضاء مؤسسات شرکت‌کننده در طرح هستند، معمولاً از حدود ۱۵۰۰ تا ۳۰۰۰ دلار به ازاء هر بیمار شرکت‌کننده در طرح متفاوت است. مؤسسات ملی سرطان در آمریکا سالانه بیش از ۶۰ میلیون دلار صرف حمایت از کارآزمایی‌های بالینی چند مؤسسه‌ای می‌نماید. تقسیم بودجه بین این مطالعات تحقیقی بالینی با استفاده از یک روند بازنگری هم‌زمان، سخت‌گیرانه و وسیع، ارتقاء یافته است.

علاوه بر این، هر قدر تعداد محققان شرکت‌کننده در یک مطالعه افزایش پیدا کند، باید افزایش موازی در تلاش‌های کنترل‌کننده کیفیت نیز صورت گیرد. تا میزان متغیر بودن بیماران، درمان‌ها، ارزیابی، محققان و مؤسسات به حداقل ممکن برسد. این مورد تنها نقصی نسبی است، زیرا این نتایج تنها از طریق مشارکت گروه‌های متفاوتی از مؤسسات و پزشکان می‌توانند بیشتر نمایانگر بوده و امکان حصول آنها نیز بیشتر باشد.

## سازمان‌دهی و مدیریت کارآزمایی‌های بالینی چند کانونی

بهترین زمان برای تشکیل یک گروه همکاری، در طول مرحله طراحی کارآزمایی می‌باشد. در اوایل مرحله برنامه‌ریزی، می‌بایست تمامی افرادی را که احتمالاً در طرح مشارکت خواهند داشت، به جلسه‌ای دعوت نمود تا سؤال مطالعه را که از طریق مطالب پیش‌زمینه‌ای مربوطه و منطق مربوط به هدف برنامه، به روشنی بیان شده است، بررسی نمایند. متن تهیه طرح نباید بیش از سه صفحه باشد.

اگر در سازمان‌دهی یک کارآزمایی چند کانونی مشارکت دارید، در نظر داشته باشید که در صورت تطبیق فرصت لازم برای اتمام طرح با مدت زمانی که گروه برای انجام آن در نظر گرفته است، کمیته‌های زیر را تأسیس نمایند.

وجود یک کمیته پروتکل مناسب‌ترین راه برای ایجاد یک کارآزمایی واقعی است. متون مربوط به طرح را در بین افراد علاقمندی که در زمینه طرح تجاربی دارند، به منظور مطالعه آن توزیع نموده و نظر آنان را در مورد نقاط قوت و ضعف جنبه‌های مختلف پروتکل مورد نظر، جویا شوید.

نوشتن متن طرح یکی از مهمترین اجزاء مطالعه است. یک پروتکل تحقیقاتی دو هدف در پی دارد: هدف اول توصیف طراحی علمی است که همواره در بهترین شکل خود در اطراف فرضیه‌ای زیست‌شناختی پایه‌ریزی می‌شود و اگر این چنین باشد، احتمال قابلیت انتشار نتایج شما بسیار محکم‌تر خواهد بود. دومین هدف، ایجاد آن کتابچه مبانی عملیات است که کلیه محققان شرکت‌کننده در طرح را قادر می‌سازد تا به صورت متحدالشکل و نظام‌مند عمل کنند. رؤس مطالب یک پروتکل تحقیقاتی بالینی و فهرست اطلاعاتی که می‌بایست پدید آیند، به ترتیب در جداول ۱ و ۲ ارائه گردیده است. مثال‌هایی از موضوعات و سئوالاتی که می‌بایست در تکامل یک پروتکل پاسخ داده شوند، عبارتند از:

۱- جراحی و یا دیگر مداخلات درمانی که قرار است انجام گیرند، باید تعریف شوند (نوع استانداری از جراحی لازم است، هرگونه تغییری در عمل جراحی که با اهمیت یا بی‌اهمیت تلقی می‌شود، باید مشخص گردد).

۲- معیارهای پذیرش یا حذف کدامند؟

۳- بررسی‌های مقدماتی که می‌بایست قبل از ورود بیمار به طرح انجام گیرند، کدامند؟ (به‌طور مثال، انجام آزمایشات عملکرد کلیه در موارد استفاده از یک داروی دارای مسمومیت کلیوی).

۴- چه اعمال خاصی می‌بایست بر روی بیمار یا نمونه‌های حاصل از جراحی صورت پذیرد (به‌طور مثال، آزمایشات مربوط به رسپتورها یا آزمایشات ایمونوفلورسنت)؟

۵- چه کنترل‌های پاتولوژیکی می‌بایست صورت پذیرد؟

۶- فاصله زمانی پیگیری‌های بعدی چقدر است و چه مطالبی در آنها می‌بایست مشاهده شده و ثبت گردند؟

۷- کدام یک از مطالب ثبت شده را می‌بایست نگهداری نمود؟

برای هر پروتکل می‌بایست یک رئیس (یا هیئت رئیسه) در نظر گرفت. این فرد (یا افراد) پاسخگوی نحوه هدایت طرح می‌باشد. او می‌تواند پاسخگوی سئوالات پیش‌بینی نشده در مورد شرایط ورود بیماران به طرح و نحوه هدایت مطالعه بر پایه‌ای تخصصی باشد. مسئول رسیدن اطلاعات در زمان مقرر، برآورده شدن شرایط مورد نیاز و عدم بروز انحراف در جریان را بر عهده می‌گیرد. در هر یک از مؤسسات شرکت‌کننده در طرح، یک محقق اصلی می‌بایست تعیین گردد. این محقق مسئول همه جانبه هدایت مطالعات و نگهداری و بقای سطح کیفیت فعالیت مؤسسه می‌باشد. این فرد نقطه مرکزی برای نشر اطلاعات موجود در زمینه پیشرفت و یا تغییرات ایجاد شده در مطالعات در حال انجام است. در ضمن این فرد نماینده مؤسسه در گروه همکاری به ویژه از نظر جنبه‌های اداری و سازمانی مطالعه نیز می‌باشد.

جدول ۱- رئوس مطالب برای یک پروتکل تحقیقاتی بالینی

۱- اهداف

۲- پیش زمینه و منطق

۳- معیارهای انتخاب بیمار

۴- دستورالعمل‌های جراحی

۵- دستورالعمل و روند پاتولوژیک

۶- مطالعاتی که می‌بایست انجام گیرند

۷- روند تصادفی کردن مطالعه

۸- روند گزارش اطلاعات و پیگیری

۹- معیارهای ارزیابی بیمار

۱۰- کنترل و ارزیابی کیفیت

۱۱- نیازهای آماری

۱۲- برگه‌ها و پرسشنامه‌هایی که باید تکمیل گردند

۱۳- رضایت بیمار

۱۴- کتابنامه

کمیته نظارت بر جراحی برای تمام تحقیقات بالینی جراحی ضروری است. عمل جراحی باید به روشنی تعریف گردد و توصیفی از نحوه انجام آن می‌بایست در پروتکل گنجانده شود. محدوده آناتومیک برش‌ها و ساختار آناتومیکی که باید برداشته شود و یا دست نخورده و بدون آسیب باقی بمانند، باید کاملاً مشخص گردند. به‌طور مثال، در مطالعات NSABP بر روی کولون، هر کدام از انواع برش‌های سگمنتال کولون کاملاً مشخص شده بودند، عروق خونی خاصی که باید جدا می‌شدند، شناسایی گردیده بودند، نحوه ارائه گزارش عمل مشخص شده و با برگه‌های کنترل اطلاعات مطابقت داده شده بود تا از برآورده شدن تمامی نیازهای جراحی اطمینان حاصل گردد. به‌طور مشابه، کمیته بین گروهی ملانوم نیز دستورالعمل جراحی و برگه‌های کنترل را برای برداشت غدد لنفاوی در نواحی آناتومیک مختلف تهیه نموده بود.

کمیته نظارت بر پاتولوژی نیز جهت تدوین دستورالعمل برای آزمایش تمام نمونه‌های جراحی، تدوین معیارهای خصوصیات تشخیصی و تعیین‌کننده پیش‌آگهی در پاتولوژی و همچنین تهیه برگه‌هایی جهت گزارش نتایج پاتولوژی به صورت استاندارد، مورد

نیاز است. به صورت کمی در آوردن بسیاری از ویژگی‌های پاتولوژیک بسیار دشوار است، زیرا مستلزم برداشت‌های شخصی (به‌طور مثال، درجه‌بندی بافت‌شناختی) می‌باشند. وجود یک مرکز مرجع پاتولوژی بهترین راه برای حصول اطمینان از تشخیص‌های استاندارد می‌باشد. یک برگه اطلاعات نیز باید برای حصول اطمینان از پاسخگویی پاتولوژیست به تمامی سؤالات مربوطه و کنترل خوب اطلاعات طراحی شود.

یک کمیته نظارت بر پر تودرمانی نیز می‌بایست در تمامی مواردی که از پر تودرمانی استفاده می‌شود، ایجاد گردد. اگر در پروتکلی اثرات پر تودرمانی قرار است مورد آزمایش قرار گیرد، توجه بسیار دقیق به نحوه برنامه‌ریزی و کنترل درمان حائز اهمیت است. کلیه مؤسسات شرکت‌کننده در طرح می‌بایست واحدهای پر تودرمانی خود را تنظیم نمایند. شیوه انجام پر تودرمانی را استاندارد نموده و میزان محاسبات خود را به‌طور متمرکز بازنگری نمایند. عوارض و مسومیت‌های پر تودرمانی می‌بایست در برگه‌هایی که به همین منظور طراحی شده است، ثبت گردند.

یک کمیته نظارت بر دارو نیز جهت کنترل پایبندی به نظارت بر پروتکل از نظر مسمومیت دارویی و تدوین معیارهای ویژه و جداول زمان‌بندی جهت تعدیل دوز داروها برای تعریف سطوح مسومیت، مورد نیاز می‌باشد. یک برگه اطلاعاتی نیز برای نظارت بر هرگونه عدول از جدول و ثبت موارد مسمومیت و مشکلات غیرقابل پیش‌بینی طراحی شود.

کلیه گروه‌های نظارت مزبور عملکرد دوگانه‌ای دارند. یکی از این عملکردها، اطمینان از متابعت از طرح و ثبت و ارزیابی کلیه انحرافات می‌باشد. عملکرد دیگر، نظارت و ثبت عوارض و آگاه نمودن محققان از مشکلات جدی که در صورت به مخاطره انداختن سلامتی بیماران، به ایجاد تغییراتی در نحوه اجرای پروتکل نیاز دارد، می‌باشد.

یک کمیته اجرایی نیز می‌بایست تشکیل گردد تا تصمیمات لازمه را اتخاذ نموده و بر تداوم عملکرد گروه‌های همکاری و اجرای پروتکل‌های آنان نظارت داشته باشد. در بهترین شکل ممکن، این کمیته می‌بایست از محققان اصلی تمامی مؤسسات شرکت‌کننده در طرح و نماینده‌های کلیه کمیته‌های نظارت تشکیل شده باشد. این کمیته می‌بایست دستورالعمل‌هایی جهت تنبیه و یا به حالت تعلیق در آوردن مؤسسات یا افرادی داشته باشد، که از مشارکت سرباز زده و یا از دستورالعمل‌های پروتکل تخطی نموده‌اند. زیرا با توجه به این که در برخی موارد عملکرد نامناسب یک فرد و یا یک مؤسسه انجام یکی از اعمال ناخوشانید مزبور را ایجاب می‌کند. لازم است تا قوانین و مقررات مناسبی در زمان سازمان‌دهی گروه تنظیم گردند، تا در آینده حل مشکلات احتمالی را (در صورت بروز) تسهیل نمایند. در ضمن، وجود یک روند نظارت‌کننده و قوانینی جهت برکنار کردن مراکز خاطی ممکن است از تخطی‌های احتمالی پیشگیری نماید.

---

### برگه شروع مطالعه:

---

حاوی تمام اطلاعات لازم درباره بیمار و تشخیص. هنگامی که بیماری وارد یک طرح تحقیقاتی می‌شود، همواره می‌بایست نام و نشانی سه نفر از بستگان وی که در موارد بروز حادثه‌ای برای بیمار می‌توان به آنان مراجعه کرد، ثبت نمود. ممکن است این اطلاعات پس از گذشت چند سال از پیگیری، فاقد ارزش گردند (اگر بیمار به‌طور ناگهانی محل سکونت خود را بدون اعلام نشانی محل سکونت بعدی، تعویض نماید).

### برگه‌های پیشرفت:

جهت ثبت نام اطلاعاتی در مورد وضعیت بیمار در حین اجرای طرح، شامل پارامترهای مطالعه از قبیل دوز داروهای دریافتی، مسمومیت‌های ایجاد شده و وضعیت بیمار (به‌طور مثال، عدم عود بیماری یا مکان عود بیماری در بدن بیمار).

### برگه‌های پیگیری:

ممکن است شامل نتایج معاینات بالینی و بررسی‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیک باشند.

### برگه پایان مطالعه:

زمانی تکمیل می‌شود که بیمار به علت بروز یکی از دلایل کنترل کیفیت زیر از طرح خارج گردد. بیماری‌های هم‌زمان (مانند، بروز نوع دیگری از سرطان در یک بیمار سرطانی) و یا مرگ به علتی غیرمرتبط با بیماری زمینه‌ای (مثلاً تصادف با اتومبیل).

### برگه‌های کنترل جراحی:

جهت مرور گزارش‌های جراحی تهیه می‌گردد و ممکن است بخشی از اسناد مربوط به پروتکل را تشکیل دهد، اما بایست در پایان هر عمل جراحی توسط جراح مربوطه تکمیل گردد. برگه اطلاعاتی دیگری نیز باید جهت عوارضی هم چون نشت از یک آناستوموز و یا ایجاد یک سروما تهیه گردد، تا بتوان در زمان مناسب بعدی، تحلیل آماری خوبی را ارائه نمود. تصمیم‌گیری جهت حذف یا به تعلیق درآوردن یک مطالعه و یا بخشی از آن باید براساس دستورالعمل‌هایی باشد، که در پروتکل ذکر گردیده است. روند نظارت که توسط کمیته اجرایی صورت می‌پذیرد، باید اطلاعاتی را فراهم آورد که بر طبق آنها در مورد این که چه زمانی باید شاخه‌ای از مطالعه که تولید یک برنامه خوب (از دیگر جهات) را به مخاطره می‌اندازد، حذف و یا به حال تعلیق درآید. به‌طور مثال در برخی از برنامه‌های تهاجمی شیمی درمانی، ممکن است مسمومیت‌های پیش‌بینی نشده تهدیدکننده زندگی بروز نماید، که نظارت و ارزیابی دقیق بر آنها خواهد توانست مطالعه را قبل از مواجهه تعداد بسیار زیادی از بیماران با خطر مزبور، تعطیل نماید.

---

### جلسات گروه

همگام با توسعه گروه و کسب تجارب، اهمیت نشر اطلاعات، افزایش می‌یابد. برگزاری جلسات سالانه و یا فصلی در کنار یک سیستم نامه‌نگاری و به روز کردن اطلاعات یکی از راه‌های برقرار نگه داشتن ارتباطات گروه است. جلسات گروه فرصتی را ایجاد می‌نماید تا نشر اطلاعات در موقعیت‌های مختلف انجام مطالعات صورت پذیرد، مشکلات مورد بحث قرار گیرند، هرگونه تغییرات با شفاف‌سازی در نحوه هدایت مطالعه توضیح داده شود و کلیه شرکت‌کنندگان در طرح همگام با مطالب آموخته شده نگه داشته شوند.



نتایج طرح تا زمان حصول اهداف اصلی منتشر نخواهد گردید، لیکن مسمومیت‌ها را می‌توان مورد بحث قرار داده و یافته‌ها و ارتباطات کسب شده در عرصه موضوعات جانبی را نیز می‌توان ارائه نمود. جلسات گروه هم چنین فرصتی را جهت تبادل اطلاعات بین اعضاء شرکت‌کنندگان در طرح فراهم می‌نماید، که شیوه مطلوبی جهت برانگیختن شرکت‌کنندگان و دستیابی به موارد توجه در مطالعه است.

## اداره مرکزی

یکی از مؤسسات شرکت‌کنندگان در طرح می‌بایست به عنوان اداره مرکزی عمل نماید که رئیسی تمام وقت و مدیر یا مدیران اطلاعات از این اداره مرکزی، هدایت روز به روز کارآزمایی را تحت نظارت داشته باشند. حمایت زیرساختاری این اداره شامل یک مرکز آماری قوی است که می‌تواند در مجاورت اداره مرکزی مرکزی قرار گرفته یا نگرفته باشد. وجود مدرسین پرستاری و مدیران اطلاعات در هر مؤسسه‌ای که در انجام کارآزمایی چند کانونی مشارکت دارد، لازم می‌باشد. دفتر عملیات اداره مرکزی کارآزمایی، مسئول نظارت بر مطالعات است، اطلاعات لازم را برای محققان اصلی و گزارش‌های ادواری را برای کلیه اعضای گروه تهیه می‌کند. بازرسی مؤسسات شرکت‌کنندگان در طرح توسط کمیته بازرسی به منظور نظارت بر کیفیت اطلاعات، رفع تمامی سوء تفاهمات و شناسایی زود هنگام ابهاماتی صورت می‌گیرد، که ممکن است روشن شدن آنها به قدری طول بکشد که دیگر تصحیح زود هنگام آنها در اوایل و یا اواسط طرح مقدور نباشد.

## گروه تألیف

اگر کمیته انتشارات وجود نداشته باشد، می‌بایست در شروع طرح تصمیم قاطعی در مورد فردی که مسئول نوشتن گزارش باشد، گرفته شود. این امر تکمیل این وظیفه را تضمین کرده و به تخصیص اعتباری مناسب برای نویسندگی و همکاری در طرح کمک می‌کند. این کمیته همچنین می‌تواند نشریه‌ای را برای چاپ انتخاب نموده و جلسه‌ای علمی را که گزارش در آن ارائه می‌شود، برگزار کند.

## اصول اخلاقی

پیروی یک کارآزمایی بالینی از یک دستورالعمل اخلاقی ضروری است. یک ورقه رضایت‌نامه که با دقت نوشته شده باشد، راهنمایی در مورد ماهیت تحقیقاتی کارآزمایی و افشاکاری کامل در مورد خطرات و نیز عدم قطعیت طرح، اجزاء اخلاقی لاینفک کارآزمایی بالینی هستند. در آمریکای شمالی نیاز قانونی است که هیئت بازرگر، متشکل از متخصصانی که در طرح شرکت ندارند، پزشکانی که الزاماً نباید محقق باشند و نمایندگان از جامعه غیرپزشکی (به‌طور مثال، حقوقدانان و اعضاء جامعه روحانیت) ایجاد شود. نقش این هیئت تعیین تناسب علمی و اخلاقی تحقیق مورد نظر است. در ضمن می‌باید مشخص گردد که آیا تدارکات کافی جهت ارائه اطلاعات مناسب به بیمار در مورد انتخاب شیوه‌هایی که به وی ارائه می‌شود، صورت پذیرفته است یا خیر؟! همکاری محققان با هیئت بازرگری‌کننده برای تأمین هدایت مناسب کارآزمایی، بسیار مهم است.

## تأمین سرمایه

هر یک از مؤسسات شرکت‌کننده در طرح نیاز به بودجه‌ای جهت استخدام فرد یا افرادی به عنوان مدیران اطلاعات دارند. در ضمن باید هزینه‌های مربوط به انجام مسافرت جهت شرکت در همایش‌های گروه را نیز پوشش دهند. اداره مرکزی نیز برای یک طرح بزرگ به مدیر اطلاعات، ناظران، متخصصین آمار حیاتی، کارشناسان کامپیوتر و منابع کامپیوتری مناسب نیاز دارد. افزون بر این، مطالعات بزرگ ممکن است به مبالغی جهت پرداخت حقوق به محققان نیاز داشته باشند. اگرچه ممکن است تخصیص سرمایه برای مجموع هزینه‌های کل تشکیلات بسیار گزاف باشد، اما صرف این هزینه‌ها در اثبات مؤثر بودن برخی از درمان‌ها و ضرورت عدم استفاده از درمان‌های دیگر، به کاهش ناتوانی‌ها و صرف هزینه‌های مربوط به مراقبت‌های بهداشتی خواهد انجامید.

## مدیریت اطلاعات و آمارها

یک برنامه مدیریت کنترل کیفیت اطلاعات در ادارت مرکزی ایجاد گردد. این برنامه‌ای است برای تخصیص اطلاعاتی که باید جمع‌آوری شوند، برگه‌هایی که باید مورد استفاده قرار گیرند و یادداشت‌هایی که باید نگهداری گردند، که جهت اطمینان از صحت، کامل بودن و دقت عمل طرح لازم می‌باشد، به هر حال همواره برگه‌های بازرسی جهت حصول اطمینان از صحت اطلاعات جمع‌آوری شده، ضرورت دارد. این بازرسی باید به بهترین نحو ممکن توسط شیوه‌های کنترل متمرکز صورت گیرد. در این شیوه پرونده اصلی بیمارستان مربوط به بیمارانی که به‌طور تصادفی انتخاب شده‌اند و اطلاعات از پیش تعیین شده (به‌طور مثال، صحت معیارها و شرایط مورد نیاز و تداوم تجویز دارو) مورد آزمایش قرار خواهند گرفت. گزارشات دارویی باید بررسی شده و یادداشت‌های پرستاری جهت حصول اطمینان از انجام شیمی‌درمانی در چهارچوب پروتکل و همچنین حصول اطمینان از این که دوزهای دریافت شده دقیقاً با اطلاعات گزارش شده در برگه‌های اطلاعاتی یکسان است، کنترل گردند.

متخصص آمار حیاتی یکی از اعضای مهم و مکمل گروه‌های همکاری تحقیقاتی بالینی می‌باشد. این فرد می‌بایست در مرحله طراحی مطالعه، مراحل برنامه‌ریزی پروتکل در آغاز کارآزمایی و همچنین در تمامی مراحل گردآوری، تجزیه و تحلیل و ارائه اطلاعات مشارکت داشته باشد. در تلاش برای پاسخگویی به سئوالات متعدد، ممکن است که محققان اصلی به دفعات پروتکل‌هایی را طراحی کنند که بسیار پیچیده بوده و شاخه‌های متعددی دارند و یا مطالعاتی را طراحی کنند که هیچ نتیجه ارزشمندی از آنها حاصل نشود. در چنین مواقعی یک متخصص آمار حیاتی می‌تواند گروه تحقیق را از شروع چنین کارآزمایی‌هایی که هیچ‌گاه اطلاعات آماری باارزشی از آن حاصل نخواهد شد، منع نماید و در نتیجه آنها را از صرف تلاشی بیهوده و منابعی گزاف برحذر می‌دارد. از آنجا که در بسیاری از مراحل سوم کارآزمایی‌ها محققان نسبت به شیوه درمان کور هستند، وجود متخصص آمار حیاتی جهت نظارت بر مطالعه و ممانعت از بروز اثرات منفی نابجا، و این که یک اثر مثبت آنقدر توانک‌نا باشد که به ختم آزمون منجر گردد، الزامی است.

هرکدام از مؤسسه‌ای که بیماران را فراهم می‌آورند، باید دارای یک مدیر اطلاعات نیز باشند، که مسئول نگهداری و عرضه صحیح برگه‌های اطلاعاتی تکمیل شده، براساس جدول زمان‌بندی قبلی می‌باشد. مدیر اطلاعات با هر یک از بیماران در زمان بررسی ورود آنان به پروتکل دیدار می‌کند تا واجد شرایط بودن آنها را جهت ورود تأیید نموده، و روند تصادفی کردن را انجام دهد، با اداره مرکزی کارآزمایی جهت ثبت نام بیمار تماس برقرار می‌کند و نحوه تخصیص درمان را به محقق اطلاع می‌دهد. مدیر اطلاعات بلافاصله پرونده‌ای تشکیل می‌دهد که حاوی تمامی برگه‌های اطلاعاتی مورد نیاز مطالعه است و در نهایت برای هر بیمار یک برنامه موازی با پروتکل، طراحی می‌کند، که تمامی اسناد و برگه‌های درخواست شده به وسیله پروتکل مزبور در آن گنجانیده شده باشد. یک فتوکپی از تمامی اسنادی که به اداره مرکزی ارسال می‌گردند، در پرونده بیمار نگهداری می‌شود تا در مواقع مورد لزوم در دسترس باشد.

مدیر اطلاعات برنامه‌ریزی ملاقات‌های بعدی جهت درمان یا پیگیری و همچنین نگهداری موارد ثبت شده در جدول زمان‌بندی طولانی مدت را نیز بر عهده دارد. هر قدر تعداد بیماران افزایش یابد، اهمیت پیگیری کامل آنها جهت حصول اطمینان از عدم حذف بیماران از روند طرح نیز بیشتر می‌گردد.

سینارهای مدیران اطلاعات در جلسات گروه روش ارزشمندی برای تبادل اطلاعات و آموزش روش‌های مدیریت به اعضا جدید سازمان نمی‌باشد.

هر قدر تعداد بیمارانی که قرار است پیگیری شوند افزایش می‌یابد، مشکلات مربوط به زمان‌بندی و پیگیری نیز بیشتر ایجاد خواهد گردید. مؤسسه‌ای در دانشگاه مک‌گیل (Mc Gill) اقدام به طراحی یک سیستم زمان‌بندی با کمک کامپیوتر به نام سیستم پروتکل مک‌گیل کرده است، که حاوی جدول زمان‌بندی اصلی برای پروتکل‌های مختلف می‌باشد.

بیماران را می‌توان در یک برنامه درمانی خاص قرار داد و جدول زمان‌بندی را هر زمانی می‌توان ایجاد کرد. برای آن که مدیر اطلاعات نشان دهد که کدام بیمار مربوط به کدام روش درمانی و آزمایش مربوط بوده، و در چه دوره زمانی قرار دارد. تصویری از جدول زمان‌بندی برای چهارچوب زمانی بعدی، به عنوان سهم بیمار به او ارائه می‌شود و تمام آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده در طرح

نیز می‌توانند فهرست‌های کاملی از بیمارانی را که باید برای هفته‌های آتی زمان‌بندی کنند، پیشاپیش داشته باشند. چنین سیستمی، میزان وقوع اشتباهات را به حداقل رسانده و جریان اطلاعاتی با کیفیت خوب را تأمین می‌سازد.

## معیارهای کنترل کیفیت و نظارت بر آن

باید تلاش قابل ملاحظه‌ای صورت گیرد تا دستورالعمل کنترل کیفیت برای هر یک از پروتکل‌های درمانی کمکی ایجاد گردد. سازوکار بازنگری کنترل کیفیت می‌بایست در هر مؤسسه به طور جداگانه و همچنین به طور متمرکز در اداره عملیات یا اداره آمار ایجاد شوند. به‌طور مثال، در پروتکل سرطان‌شناسی، معیارهای کنترل کیفیت جهت نظارت بر جدول زمان‌بندی دوز داورها (شامل تعدیل دوز از نظر مسمومیت)، پرتودرمانی (شامل دوز و وضعیت پرتوتابی) و جراحی (جهت حصول اطمینان از انجام عمل جراحی مطابق با دستورالعمل نوشته شده) صورت گیرد.

دستورالعمل جراحی باید برای هر پروتکل درمانی کمکی ثبت گردد تا کمترین میزان برش جراحی را که برای هر کدام از زمینه‌های آناتومیک لازم است، توصیف نماید. به‌طور مثال، پروتکل جراحی ملانوم مشخص کرده است که انجام یک برش در ناحیه پاروتید و جستجوی غدد لنفاوی پیش قراول برای تمام بیمارانی که دچار یک ملانوم از یک نقطه اولیه در قسمت قدامی سر، گیجگاه و یا صورت می‌باشند، الزامی است. تعریف دقیق برداشت غدد لنفاوی پیش قراول برای لنفادنکتومی‌های گردنی، زیربغلی و کشاله ران توصیف شده بود.

در طرح B-06<sup>1</sup> NSABP (طرح ملی جراحی کمکی پستان و روده در آمریکا) عمل جراحی ماستکتومی سگمنتال برای اکثر جراحان آمریکای شمالی جدید و ناآشنا بود و تجارب اولیه بروز مشکلات پیش‌بینی نشده‌ای را در راه اجرای آن، آشکار ساخت که مربوط به میزان کنترل تومور و نتیجه نهایی از نظر زیبایی ظاهری بود. تنی چند از محققان NSABP که تجارب وسیعی در زمینه جراحی داشتند، راه حلی را پیشنهاد نمودند که در کارگاه‌های آموزشی برای جراحان شرکت‌کننده در طرح توضیح داده شد و تعدیل گردید. نظریه ایجاد کارگاه آموزشی آنقدر موفقیت‌آمیز بود، که در طول ۸ سال اجرای پروتکل ادامه پیدا کرد تا جایی که محققین مطمئن شدند که جراحانی که بعداً به پروتکل می‌پیوندند، مجبور نخواهند بود این روند جراحی را با تکرار اشتباهات اولیه بیاموزند.

دستورالعمل‌های پاتولوژی نیز می‌بایست تعریف گردند. به‌طور مثال، تمام غدد لنفاوی باید مورد آزمایش قرار گرفته، و پاتولوژیست باید تعداد تمام غدد لنفاوی بررسی شده را گزارش نموده و تعداد غددی را که دچار متاستاز گردیده‌اند، مشخص کند. برای دستیابی به کنترل کیفیت در مطالعات ما باید یک حداقلی از غدد، مورد بررسی قرار گیرند. این حداقل برای غدد لنفاوی اینگوینال سطحی ۵ مورد بررسی، برای غدد زیر بغلی ۱۰ مورد و برای غدد گردنی ۲۰ مورد بررسی را شامل می‌شد. تمام اسلایدهای پاتولوژی غیرطبیعی می‌بایست توسط یک پاتولوژیست در مؤسسات عضو و یا کمیته پاتولوژی کل گروه دوباره بررسی گردد.

یک جراح در هر یک از مؤسسات عضو باید یادداشت‌های جراحی و گزارشات پاتولوژی را دوباره بررسی کند و آن دسته از برگه‌های مربوط به مطالعه که رعایت دستورالعمل‌های جراحی را قبل از انتخاب تصادفی بیمار برای ورود به پروتکل تأیید می‌کنند، امضاء نماید. یادداشت‌های جراحی و گزارشات پاتولوژی به اداره آمار فرستاده می‌شود تا توسط محقق جراحی که برای هر پروتکل درمانی کمکی تعیین شده است، به صورت متمرکز مورد بازنگری قرار گیرد.

## ارائه نتایج کارآزمایی‌های چند کانونی

پس از آن که کارآزمایی بالینی از نظر جمع‌آوری بیماران به پایان رسید، محققان باید تصمیم بگیرند که در چه زمانی نتایج را تجزیه و تحلیل کنند، چگونه آنها را تفسیر نموده و در چه زمانی نتایج را منتشر نمایند.

بسیار مهم است که اجازه داده شود اطلاعات، خود سخن بگویند و از تفسیر زیاده از حد نتایج خودداری گردد، به ویژه قبل از این که اطلاعات به اندازه کافی تکمیل گردند. زیرا به‌طور ذاتی تمایلی به تفسیر بیش از حد، پیچیده کردن و یا بیش از حد بزرگ جلوه دادن نتایج وجود دارد. بسیار مهم است که نویسندگان، تفسیرهای خود را از نتایج، بسیار محتاطانه و با واقعیت‌گرایی زیاد بنویسند. می‌بایست از نشر زود هنگام و یا تفسیر زیاده از حد نتایج، خصوصاً در شرایط بی‌ثبات، اجتناب ورزید.

حتی کارآزمایی‌های تصادفی بالینی بزرگ نیز ممکن است نتایج قطعی در پی نداشته باشند، اما نتایج حاصله و تفسیر اطلاعات ممکن است سطح اعتماد نسبت به این مسئله که درمان تحت مطالعه باید دست کم در مورد تعداد مشخصی از بیماران به صورت درمانی استاندارد اعمال شود را افزایش دهد. انتشار نتایج، حتی زمانی که منفی باشند بسیار مهم است. می‌بایست هنگام تصمیم‌گیری محققین در مورد زمان انتشار و آن چه می‌خواهند منتشر کنند، به سئوالات زیر پاسخ دهند.

- ۱- آیا پیگیری بیماران به اندازه کافی طولانی بوده است که به کسب نتایجی ارزشمند منجر گردد؟
- ۲- در مطالعات بر روی بیماران که در انتهای عمر صورت می‌گیرد، به ویژه مطالعات سرطان‌شناسی، آیا تفاوت در زندگی بدون عود بیماری به اندازه کافی چشمگیر است که امکان پیش‌بینی قطعی این مطلب را بدهد که بیماران نیز آن را به عنوان تفاوتی چشمگیر در میزان کلی بقاء تعبیر کنند؟
- ۳- در مطالعاتی که بر روی نمونه‌هایی با ابعاد بسیار بزرگ صورت می‌گیرد، ممکن است تفاوت‌های کوچک، اهمیت آماری زیادی پیدا کنند، که توجه به این نکته با محقق است. به ویژه در مواردی که مسمومیت دارویی، هزینه و یا ناتوانی مد نظر باشد.
- ۴- آیا بیمارانی که به کارآزمایی وارد شده‌اند، برای تمامی بیماران در مرحله مشابه بیماری نمایانگر هستند؟
- ۵- آیا هیچ زیر گروهی از بیماران وجود دارد که نتایج متفاوتی در آن ایجاد شده باشد؟ در این موارد باید در تفسیر نتایج حاصل از بیمارانی که با معیارهایی متفاوت از معیارهای مورد استفاده در طرح اصلی کارآزمایی تعریف شده‌اند، احتیاط بیشتری به خرج داد.
- ۶- آیا نتایج هنگامی که با رویکردهای متفاوت آماری بررسی می‌شوند، با یکدیگر سازگار باقی می‌مانند و آیا نتایج حاصله با اطلاعات موجود زیست‌شناختی در خصوص بیماری مورد مطالعه، سازگاری دارند؟

### آینده کارآزمایی‌های بالینی در عصر مراقبت‌های برنامه‌ریزی شده

سرمایه‌های حامی مراقبت‌های بهداشتی (حداقل در ایالات متحده) تحت یک سازمان‌دهی مجدد بنیادین قرار دارند. بیمه‌های تضمینی استاندارد که هزینه‌های درمانی متعارف را پرداخت می‌کنند، به سرعت با قراردادهایی که جهت مراقبت‌های بهداشتی پی‌ریزی شده‌اند، جایگزین می‌گردند. این تغییر و تحولات به وسیله بخش خصوصی دامن زده شده است و در آنجا این تصور که برنامه‌ریزی‌های اقتصادی چیزی بیش از ۱۳٪ از تولید ناخالص ملی را برای مراقبت‌های بهداشتی هزینه نمی‌کند، وجود دارد. این واقعیت آشکار، ذهنیتی را به وجود آورده است که بر اساس آن فشارهای اقتصادی بر روی مراقبت‌های بهداشتی، تأثیر منفی شگرفی مالی تحقیقات زیست پزشکی، در مراکز بهداشتی - دانشگاهی آمریکا پدید آورده است، از نظر تاریخی در مراکز درمانی دانشگاهی از طریق درآمدهای درمانی تا ۸۵۰ میلیون دلار در سال سود عاید می‌شده که در نهایت جهت کمک و تشویق به مأموریت‌های تحقیقی و علمی از جمله تحقیقاتی بالینی هزینه می‌گردید. هزینه‌های بهداشت عمومی، می‌بایست از دوش مراکز درمانی دانشگاهی برداشته شود، تا این مراکز با سازمان‌های پیش‌بینی شده برای اجرای مراقبت‌های بهداشتی رقابت نمایند. هم‌اکنون کاهش درآمدهای درمانی ممکن است انجام استراتژی‌های کمک و تشویق را غیرممکن سازد.

عوامل تعیین‌کننده دیگری نیز در مسائل اقتصادی دنیای جدید و پرمشغله مراقبت‌های بهداشتی، سهمینند. مراکز آموزشی پزشکی در زیر فشار روزافزونی جهت تربیت آن دسته از پزشکان عمومی که با هزینه مؤسسات حمایت‌کننده از آموزش‌های تخصصی (از جمله آموزش متخصصان جراحی) بهره می‌جستند، قرار گرفته‌اند. چنین کاهش در نیروی کار پزشکان متخصص ممکن است به کم شدن تعداد فلوشیپ‌های تحت آموزش منجر گردد و در نتیجه جمعیت پزشکانی که قادر به پاسخگویی به سئوالات تحقیقات بالینی هستند، کاهش یابد. چنین تغییراتی در نهایت به تحلیل استعدادهای گروهی که توانایی جراحی، و شروع و هدایت کارآزمایی‌های بالینی را دارند (همچون مربیان محققان بالینی تازه‌کار) منجر می‌شود.

منابع مالی شرکت‌های دارویی نیز ممکن است به‌طور منفی حمایت‌های مالی تحقیقات بالینی را تحت تأثیر قرار دهند. حامیان خرده‌پای شرکت‌های دارویی به دفعات بیش از پیمانکاران مراقبت‌های بهداشتی اختصاصی آنها را تحت فشار قرار می‌دهند. هر قدر

این فشارهای حامیان مالی شرکت‌های مزبور افزایش پیدا کنند، منابع سنتی حمایت مالی شرکت‌های دارویی از تحقیقات بالینی نیز بیشتر در معرض خطر قرار می‌گیرند.

یک نگرانی دیگر نیز وجود دارد به این ترتیب که بسیاری از مراکز مراقبت‌های بهداشتی دانشگاهی به عنوان مکانی امن برای بیماران غیر بیمه و یا در حال بیمه شدن می‌باشد. برطبق آخرین اطلاعات ارائه شده توسط انجمن دانشگاه‌های پزشکی آمریکا، ۲۸۷ مرکز مراقبت‌های بهداشتی دانشگاهی وجود دارد (که اگرچه این تعداد تنها ۶٪ از تمام بیمارستان‌ها را تشکیل می‌دهند)، اما ۲۶٪ از کل درآمد حاصل از امور پزشکی را به خود اختصاص می‌دهند، ۲۸٪ از تمامی بدهی‌های پزشکی را جذب می‌کنند و ۵۰٪ از تمامی کمک‌های نوع دوستانه در ایالات متحده را دریافت می‌دارند.

تعاونی‌های محلی پزشکی که با یک دیگر رقابت دارند نیز به‌طور فزاینده مشکلات عیدیه‌ای را بر روی تحقیقات بالینی تحمیل می‌کنند. در یک جامعه سرمایه‌داری بی‌معنی است که فردی به جای ایجاد محیطی بهتر و مطمئن‌تر و کسب امکانات رفاهی - اجتماعی غیردانشگاهی، به صورت داوطلبانه تأمین مالی یک مرکز مراقبت‌های بهداشتی دانشگاهی را برعهده گیرد.

فشارهای بازدارنده فوق بر کلیه افرادی که در تلاش‌های مربوط به تحقیقات بالینی دخیلند، وارد می‌گردد. احتمالاً طراحان برنامه‌های مراقبت‌های بهداشتی از اهمیت نقش تحقیقات بالینی در پیشرفت پزشکی و در نهایت مقرون به صرفه بودن مراقبت‌های بهداشتی آگاهند با این وجود بسیاری از آنها به وضوح علاقه‌ای به هزینه کردن در امور تحقیقاتی و با درمان‌های تجربی که سود کوتاه مدت دربر نداشته و یا آنها را در وضعیت نامساعد رقابتی، رویاروی دیگر سازمان‌های مراقبتی قرار نمی‌دهند، ندارند. معمولاً تفاوت قابل ملاحظه‌ای در چهارچوب زمانی که درمانی جدید در آن نظر گرفته شده مورد آزمون قرار می‌گیرد و به اثبات می‌رسد، در برابر زمان لازم، برای اثبات اضطراری درمان جدیدی که از دیدگاه پزشکی برای بیماران معینی ضروری است، وجود دارد. این کشمکش وابسته به زمان، بین استحقاق کارآزمایی و اثبات ناشی از کارآزمایی در موارد مربوط به ضرورت‌های پزشکی، منجر به محرومیت بیماران از شرکت در کارآزمایی‌های بالینی از جانب سازمان‌های مدیریت مراقبت شده است. این امر موجب بروز تبلیغات بسیار و درگیری‌های حقوقی پرهزینه‌ای گردید که در نهایت گروه‌های بهداشتی - درمانی برنامه‌ریز را وادار ساخت، که ثبت‌نام بیماران در کارآزمایی‌ها را تصویب کنند. جایگزین پیشنهادی برای خط مشی بازپرداخت‌های متفاوت بیمه‌گرها شامل این موارد می‌شود، بودجه تحقیقاتی که توسط عموم پرداخت می‌گردد، بستن مالیات بر تمام شرکت‌های بهداشتی - درمانی برنامه‌ریز به منظور حمایت از تحقیقات و تثبیت مشارکت بخش خصوصی با دولت به منظور تشویق تولیدکنندگان، سرمایه‌گذاران و بیماران جهت مشارکت در کارآزمایی‌های بالینی است.

در جامعه امروزی که به سرعت در حال تغییر است، واضح است که برای رشد و موفقیت کارآزمایی‌های بالینی، استراتژی‌های مراکز جدید پزشکی نیاز به رشد و توسعه دارند. دیدگاه‌های مولکولی جدید در مورد طیف وسیعی از بیماری‌ها جراحی با منافع بالقوه درمانی، مانند پروژۀ ژنوم انسان، توأم شده و در طی سال‌های آینده تکمیل خواهند گردید و موقعیت‌های بی‌ظنری برای پیشرفت مراقبت بهداشتی فراهم خواهد کرد. بدین ترتیب در واقع ممکن است به عصر طلایی کارآزمایی‌های بالینی گام نهاده باشیم تا به سرعت این استانداردهای حاصل از دانش مولکولی را در زمینه مراقبت بهداشتی تعریف نماییم. در دورانی که به‌طور فزاینده دولت‌ها دچار محدودیت‌هایی از نظر بودجه هستند، همان‌طور که قبلاً ذکر شد، غیرممکن محتمل است که از سناریوی پیچیده مشکلات مالی فرا روی مراکز بهداشتی دانشگاهی، مستمري کلی و قانونی حاصل شود. ممکن است که برخی از مراکز تصمیم بگیرند ادامه کمک و حمایت از برنامه‌های تحقیقات بالینی را متوقف سازند. در حالت دیگر ممکن است برخی از مؤسسات نیز پاسخگوئی واقعیات اقتصادی سهمگین مزبور نبوده، از پس آنها برنیامده و از گردونه خارج گردند.

در رویارویی با چالش‌های فوق، بسیاری از مراکز بهداشتی در حالی که به‌طور همزمان از استراتژی هزینه کردن ذخیره مشترک جمعیت بیماران خارجی پیروی می‌کنند، از طریق بازسازی درونی ساختار مالی به مسائل فوق پاسخ می‌گویند. این رویکرد نیاز به برقراری ارتباطات جدیدی با دیگر مؤسسات و بخش‌های حرفه‌ای دارد تا بتواند نیاز اساسی بیماران را به حمایت از برنامه‌های تحقیقاتی بالینی، تأمین کند. نوعی راهکار که ایجاد شبکه چرخ و دنده مراکز مراقبت ثالثیه دانشگاهی نامیده می‌شود، با

سازمان‌های بهداشتی مردمی پیوند خورده و همچنین با بنیادهای خصوصی شرکت‌های دارویی و شرکت‌های درگیر در مسائل بیوتکنولوژی نیز همکاری می‌کند.

چنین شبکه‌های هم‌اکنون در بسیاری از نقاط به صورت طرحی منطقه‌ای در حال گردآمدن هستند. این تلاش‌ها ممکن است به همکاری‌ها و مشارکت‌های جدیدی از جمله مشارکت چندین دانشکده پزشکی (که سابقاً با یکدیگر رقابت داشتند) و یا مراکز دیگر نیاز داشته باشد، تا بیماران مورد نیاز کارآزمایی‌های بالینی ارزشمند تأمین شوند.

این روش ممکن است به ایجاد تنوع در منابع مالی، برای دربرگرفتن منابع بازنگری شده خارجی، منابع مربوط به امور بالینی و منابع صنعتی و سازمانی دیگری منجر شود، که باید به سوی شبکه تحقیقات بالینی مراقبتی بیماران که به نحو رضایتبخشی به امر گردآوری بیماران اختصاص یافته، هدایت گردد.

بازسازی زیر ساخت تحقیقات بالینی چرخه مراکز بهداشتی دانشگاهی برای آن که این زیر ساخت در سراسر شبکه قابل دسترسی و قابل محاسبه باشد، به بخشی از این راهکار خلاق و جدید نیازمند است.

این روند بازسازی فعالیت‌های تحقیقاتی بالینی، نرم‌افزارها و سخت‌افزارهای انفورماتیکی پیچیده‌ای را برای اتصال اجزای شبکه با یکدیگر پدید خواهد آورد.

بسیاری از مراکز بهداشتی دانشگاهی به عنوان اولین گام مورد نیاز در تعیین هزینه‌های واقعی مداخلات درمانی و به منظور رقابت موفقیت‌آمیز در عقد قراردادهای درمانی، مشغول برقراری ارتباط با این سازمان‌های دریافت‌کننده اطلاعات هستند. میزان تعهد یک مؤسسه در کسب و یا تولید اطلاعات بسیار با ارزش، ممکن است توسط آژانس‌های سرمایه‌گذاری به عنوان آزمونی تلقی گردد که قابلیت ایجاد یک شبکه تحقیقات بالینی مفید بیماران را بررسی می‌نماید.

در دوران کمیابی منابع، ایجاد دستورالعمل‌هایی برای کیفیت کلی کارآزمایی بالینی بسیار ضروری خواهد بود. این موضوع می‌تواند به وسیله اهمیت سئوالاتی که در آن آزمون مورد پرسش قرار می‌گیرند، کیفیت مراقبت‌هایی که باید انجام گیرد و همچنین پارامترهای نهایی کارآزمایی بالینی سنتی، مشخص گردد. مسائل مالی و معیارهای رضایت بیماران همواره باید در ارزیابی‌های دستورالعمل کارآزمایی‌های بالینی آینده دخیل باشند و ممکن است موارد مزبور نقطه مرکزی تحقیقات مربوط به مراقبت‌های بهداشتی آینده و آغازگری برای آزمون‌های بالینی خاصی باشند، که در جستجوی تعریف منطقی‌تری از ارائه مراقبت‌های بهداشتی هستند. چنین برنامه‌های تحقیقاتی جدیدی در ارائه مراقبت‌های بهداشتی، به قابلیت و امکانات جدید تحقیقاتی نیاز دارند که ممکن است خود مستلزم انجام برنامه‌های دیگری باشند که اجرای آنها تنها به مرور زمان نیاز دارد. احتمالاً هدف تحقیقاتی بالینی آینده تأکید متفاوتی با برنامه‌های جاری در خود خواهد داشت و عمدتاً بر ارتقاء کیفیت مراقبت‌های بهداشتی از بیماران متمرکز خواهد گردید. تنها محدودیت مشارکت ما در این روند جدید و هیجان‌انگیز توسعه ناتوانی‌های اعمال شده شخصی در جستجوی راه‌هایی برای همکاری و یا نبود تحلیل وسیع مربوط به دربرگرفتن فرصت‌های جدید مراقبت‌های بهداشتی است، مطالعاتی که در این فصل مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که این محدودیت‌ها قبلاً در پیش‌پای جراحان قرار نداشته است. دلایل مختلفی وجود دارد که ما امیدوار می‌کنند که جراحان راه‌حل‌های مناسبی را با استفاده از قدرت خلاقیت خود، در آینده پدید خواهند آورد.

## نتیجه‌گیری

اگر انجام یک کارآزمایی بالینی چند کانونی را در نظر دارید، می‌بایست کلیه نکات مورد بحث در این فصل را بحساب آورید (اگرچه ممکن است برخی از این نکات در برخی مطالعات با اهمیت‌تر باشند). از نظر علمی باید طرحی مطلوب طراحی کنید و سپس توافق‌های لازم برای اجرای طرح تحقیقاتی را کسب کنید. تهیه قوانین و دستورالعمل‌ها در آغاز پروتکل، بهترین راه برای پیشرفت است، اما سخت‌گیری‌های غیرواقعی گرایانه ممکن است، تنها به ناکامی شخصی بیانجامد. کلیه قوانین و توافقات باید براساس طرح‌ریزی گردند که چگونه عوارض مربوط به هدایت مطالعه و نتیجه آن پیش‌بینی شده و از وقوع آنها جلوگیری به عمل آید. هدف می‌باید انجام یک مطالعه بالینی خوب و مشارکت در پیش‌رفت‌های دارای مفهوم باشد.

کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی قابل اعتمادترین و پراستفاده‌ترین ابزارهای تحقیقاتی، در پزشکی بالینی است. علی‌رغم برخی نواقص این کارآزمایی‌ها، معتبرترین و تعمیم‌پذیرترین نتایج را بدست می‌دهند و در حال تبدیل شدن به قابل‌قبول‌ترین روش‌ها در تحقیقات بالینی و به صورت پشتیبانی برای این تحقیقات می‌باشند. بعید به نظر می‌رسد که بتوان یک برنامه تحقیقاتی بالینی را بدون درکی درست از چگونگی طراحی و تکمیل یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی انجام داد. یک کارآزمایی کنترل شده تصادفی و چند کانونی بسیار پرهزینه است، اما اگر سئوالی که کارآزمایی در پی پاسخ آن است، از نظر اجتماعی و بالینی بااهمیت، باشد، صرف هزینه، ارزشمند خواهد بود.