

ETIKA KLINIČNEGA RAZISKOVANJA

Matjaž Zwitter

Onkološki inštitut Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru

Povzetek

Razpravljali bomo o treh vprašanjih: o informaciji za bolnika, o etičnih vprašanjih pri akademskih kliničnih raziskavah in o etičnih vprašanjih pri komercialnih kliničnih raziskavah.

Informacija za bolnika je danes zelo pogosto preobsežna in medicinsko neizobraženi osebi težko razumljiva. Predlagamo dve spremembi. 1. Kadar tekst po obsegu presega pet strani, naj mu bo dodan povzetek na največ eni strani, kjer so razumljivo predstavljene za bolnika bistvene informacije o klinični študiji. 2. Preverjanje kvalitete in ponovljivosti, ki velja za vse druge postopke diagnostike in zdravljenja, naj zajame tudi kakovost procesa informiranja bolnika. Proces informiranja bolnika naj se torej ne zaključí z bolnikovim podpisom soglasja, pač pa informiranost bolnika preverjamo tudi med samo raziskavo.

Akademске klinične raziskave so danes v manjšini, vendar so pomemben del inovativnega raziskovanja. Pri tem pa se pogosto dogaja, da ni jasne razmejitev med rednim zdravljenjem in med vključitvijo v klinično raziskavo. Ključen je korekten postopek registracije bolnikov, ki mora potekati sproti in ga mora voditi oseba, ki ni vključena v samo izvajanje raziskave. Tako se izognemo nevarnosti, da bi raziskovalec kasneje manipuliral s spiskom vključenih bolnikov in na ta način vplival na verodostojnost rezultatov. Druga etična past je neobjavljanje negativnih študij (*publication bias*). Obvezna prijava vseh študij v mednarodnih zbirkah naj zagotovi, da bodo tudi izkušnje negativnih kliničnih raziskav dostopne širši znanstveni javnosti, s tem pa pomagale pri usmerjanju bodočih raziskav.

Komercialne klinične raziskave so danes nepogrešljiv del kliničnega raziskovanja, vendar prinašajo vrsto prikritih etičnih slabosti. Jasen interes sponzorja, da bi rezultati raziskave sponzorju prinesli dobiček, lahko vodijo v pristranost v vseh fazah kliničnega raziskovanja. Postavitev problema in hipoteze, določitev primarnih in sekundarnih ciljev raziskave, izbor primerjalne skupine, kriteriji za vključevanje ali izključevanje bolnikov, analiza in predstavitev rezultatov ter objava rezultatov – na vse te postopke lahko sponzor vpliva tako, da sledi svojim komercialnim interesom. V vseh fazah raziskave je ključna večja in neodvisna vloga akademskih raziskovalcev, ki morajo s svojo etično integriteto zagotoviti verodostojnost raziskave.

Uvod

Najprej uvodna pripomba. Članek pišem skozi pogled onkologa in še posebej zdravnika, ki se zadnji dve desetletji ukvarja s pljučnim rakom. Konkretna navedbe zato izvirajo iz tega področja. Kljub temu pa sem prepričan, da bi podobne etične dileme lahko našli tudi na drugih področjih onkologije in medicine.

Ob vprašanju etike kliničnega raziskovanja najprej pomislimo na soglasje bolnika. Pisno soglasje bolnika za sodelovanje v klinični raziskavi danes ni več vprašanje. Pravo vprašanje je, ali bolnik res razume informacijo o raziskavi, ki je osnova za soglasje. Vprašanju korektnosti in razumljivosti informacije za bolnika se bomo približali v prvem delu sestavka.

V onkologiji smo tako pogosto razočarani nad razvojem bolezni, da bi bilo neetično, če ne bi iskali novih, uspešnejših, varnejših, za bolnika manj obremenjujočih in tudi cenejših poti diagnostike in zdravljenja. Vprašanje torej ni, ali je etično, da raziskujemo, pač pa, kako naj raziskujemo, da bodo naše izkušnje resnično v korist generacijam bodočih bolnikov. Drugače povedano: temelj etike kliničnega raziskovanja je iskanje objektivne resnice in vse, kar nas zavaja in vodi stran od resnice, je neetično. Kritičen pogled na akademske raziskave in na raziskave s komercialnim sponzorjem odkrije ne tako redke primere, ko osebni ali komercialni interesi prevladajo nad iskanjem resnice. Drugi in tretji del sestavka ponujata razpravo o očitnih in prikritih načinih zavajanja v kliničnih raziskavah.

Informacija za bolnika

Minili so časi, ko smo se zadovoljili z ustno informacijo in ustnim soglasjem bolnika za sodelovanje v klinični raziskavi. Danes sta pisna informacija in tudi pisno soglasje standard, ki velja pri vseh pomembnejših diagnostičnih in terapevtskih posegih v vsakodnevni medicinski praksi in zato še toliko bolj pri kliničnih raziskavah (1).

Najpogostejša stranpot v današnjem času je, da je informacija za bolnika zelo obsežna in napisana v jeziku, ki ga medicinsko neizobražena oseba težko razume (2-4). Za konkreten primer navajamo majhen del informacije za bolnika, ki ga vabi k sodelovanju v nedavni študiji. Za začetek zelo težko razumljiv naslov študije:

A4021018 – Randomizirano odprto preskušanje 3. faze erlotiniba samega ali v kombinaciji s CP-751,871 pri bolnikih za napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim karcinomom z neadenokarcinomsko histologijo

Iz obsežne, 35 strani dolge informacije navajamo izsek, ki opisuje odvzem krvi za potrebe študije:

Krvne vzorce za določitev CP-751,871 PK vam bodo odvzeli v 1. ciklu največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 1. dne in 1 uro po koncu infuzije 2. dne. V naslednjih ciklih vam bodo odvzeli PK krvne vzorce največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 2., 4., 5. in 6. ciklu; in eno uro po koncu infuzije CP-

751,871 v 5. ciklu. Če so vas randomizirali na prejemanje samo erlotiniba, a so po napredovanju bolezni dodali CP-751,871 vašemu najboljšemu podpornemu zdravljenju (Best Supportive Care, BSC), vam bodo odvzeli PK vzorce največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu.

Vzorke seruma za merjenje prototeles proti zdravilu vam bodo odvzeli največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje z erlotinibom plus CP-751,871. Pri bolnikih, randomiziranih na samo erlotinib, pri katerih je bil po napredovanju bolezni njihovemu "najboljšemu podpornemu zdravljenju" (Best Supportive Care, BSC) dodan CP-751,871, bodo odvzeli vzorce za protitelesa proti zdravilu največ 2 uri pred infuzijo CP-751,871 v 1., 2. in 4. ciklu.

Mogoče vam bodo 1. dne 1. cikla odvzeli tudi neobvezen krvni vzorec (9 mL, kar je približno 2 čajni žlički), ki bo omogočil boljše znanstveno razumevanje...

Če ste bili po metodi naključne izbire uvrščeni v skupino, ki prejema erlotinib in CP-751,871, vam bodo ob koncu študije in ob 4. načrtovanem kontrolnem obisku odvzeli dodatne PK vzorce krvi in seruma za merjenje protiteles proti zdravilu. Če so vas randomizirali na prejemanje samo erlotiniba, a so po napredovanju bolezni dodali CP-751,871 vašemu "najboljšemu podpornemu zdravljenju" (Best Supportive Care; BSC), vam bodo odvzeli PK vzorce in vzorce seruma za merjenje protiteles proti zdravilu tudi ob koncu študije in ob 4. načrtovanem kontrolnem obisku.

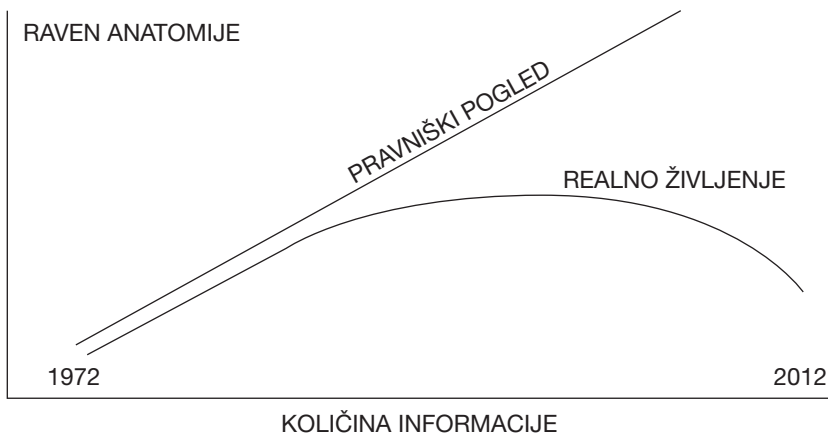
Ob obisku ob koncu zdravljenja vam bodo odvzeli tudi vzorce krvi za preskus na IGF-IR pozitivne CTC-je...

Kako naj povprečen bolnik razume 35 (!) strani takšnega teksta? Ob tem pa bolniku niso ponudili kratke informacije o tem, kar je zanj res bistveno:

- Kolikokrat mu bodo odvzeli kri samo za potrebe študije (torej dodatno ob odvzemih krvi, ki so potrebni za onkološko zdravljenje)?
- Koliko krvi mu bodo skupaj odvzeli?
- Ali bo zaradi dodatnih odvzemov krvi moral ostati dlje časa v bolnišnici?

V zadnjih dvajsetih letih se je podvojila povprečna dolžina pisne informacije za bolnika v kliničnih raziskavah (5,6).

Ni skrivnost, da do tako popačenega »informiranja« bolnikov prihaja zaradi nedopustnega in nedostojnega vmešavanja pravnikov v medicinsko prakso. Tekst ne služi bolniku in njegovi boljši obveščenosti, pač pa je napisan za pravno zaščito sponzorja raziskave pred morebitnimi odškodninskimi tožbami. Pravnikom in tudi zdravnikom, ki so navsezadnje odgovorni za medicinsko raziskovanje, priporočam zmeren odmerek zdrave pameti. Ta zdrava pamet pa nam pove, da razumevanje narašča do nekega razumnega obsega besedila, nato pa razumevanje in s tem avtonomija bolnika upadata. Drugače povedano: zavajanje je, če je informacije premalo ali pa preveč (slika 1). Zavajanje



Slika 1. Odvisnost med količino informacije in bolnikovo avtonomijo. Pravniški pogled: avtonomija bolnika je premo sorazmerna s količino informacije. Realno življenje: prekomerna količina informacij, ki je povprečen bolnik ne more razumeti, vodi v upad avtonomije.

je še hujše, kadar imamo v študiji zajete bolnike s spodnje polovice lestvice po socialnem položaju in izobrazbi, pri katerih še težje pričakujemo, da bodo razumeli zelo obsežen tekst (7).

Kakšen praktičen nasvet lahko ponudimo, da bi bilo informiranje bolnikov boljše?

Najprej postavimo zahtevo, naj ima vsaka informacija za bolnika, ki je daljša od petih strani, kratek povzetek na največ eni strani. To je postopek, ki smo ga sprejeli pri vseh neliterarnih tekstih. Bolnik bo prebral povzetek in si ustvaril miselno shemo, na katero bo potem prilepil posamezne dele iz celotnega besedila informacije (8).

Druga zahteva pa je, da tudi za informiranje bolnikov velja kontrola kakovosti, kakršno poznamo pri vseh diagnostičnih in terapevtskih postopkih (9). Besedilo informacije bi morali testirati na vzorcu bolnikov in to ne le ob podpisu soglasja za sodelovanje v študiji, pač pa tudi kasneje med študijo. Preverili bi torej, kako bolniki pomnijo informacijo. Prepričan sem, da bi takšno testiranje potrdilo domnevo, da preobsežna informacija ne prispeva k bolnikovemu večjemu razumevanju študije, v kateri naj bi sodeloval.

Akadske klinične raziskave

Trdno sem prepričan, da so akademske klinične raziskave nujne, če naj zagotovimo dvoje: napredek medicine tudi na področjih, ki niso komercialno zanimiva, in pa zaščito pred izkrivljenim razvojem medicine, kadar ta razvoj temelji izključno na komercialnih interesih. Tega poglavja torej ne pišem z namenom, da bi zavrl akademsko raziskovanje, pač pa zato, da opozorim na možne pristranosti.

Kaj napeljuje zdravnike, da se tudi brez finančne spodbude sponzorja lotijo kliničnega raziskovanja? Ponujata se nam dva odgovora. Prvi je iskrena želja, da bi našli uspešnejše, varnejše, zanesljivejše načine diagnostike in zdravljenja. Drugi je želja po lastnem uveljavljanju, torej želja, da bi preko rezultatov kliničnega raziskovanja dosegli napredovanje in se uveljavili med kolegi doma in v tujini. S to drugo željo ni nič narobe toliko časa, dokler je podrejena prvi: lastna uveljavitev mora brezpogojno temeljiti na iskanju objektivne resnice.

Ali moramo tudi pri akademskih raziskavah zahtevati enako stroge standarde za vse postopke, kot veljajo v raziskavah s komercialnim sponzorjem? V nekaterih elementih je odgovor nedvomno pritrdilen: pisni protokol in odobritev s strani Komisije za medicinsko etiko, spoštovanje vključitvenih in izključitvenih kriterijev, razumljiva informacija za bolnika, pisno bolnikovo soglasje in registracija bolnika so enako pomembni, ne glede na to, ali gre za akademsko raziskavo ali pa za raziskavo s komercialnim sponzorjem. Zamudno prepisovanje vseh izvidov in poteka zdravljenja iz originalne dokumentacije v posebne obrazce (*clinical record forms – CRF*) pa je lahko odveč. Pri akademskih raziskavah brez komercialnega sponzorja najpogosteje uporabljamo zdravila, ki so registrirana in že na tržišču, zato je odveč zahteva, naj bodo vsa zdravila za klinično študijo v drugačni ovojnini in posebej označena. Prav tako v nekaterih primerih ne bomo zahtevali, da ima raziskovalec za bolnike v klinični študiji sklenjeno posebno zavarovalno pogodbo. To bi klinično raziskavo bistveno podražilo, ob tem pa zdravljenje z registriranimi zdravili pokriva redno zavarovanje odškodninske odgovornosti.

Najpogostejša pristranost pri akademskih raziskavah je pomanjkljiv in nedoločen postopek registracije bolnikov. Nedoločen postopek registracije bolnikov vodi v skušnjava, da bi priredili in izboljšali rezultate klinične študije. Najbolje znana potvorba te vrste je »primer Bezwoda«, ko je južnoafriški raziskovalec v poročilu o študiji intenzivne terapije in presaditve kostnega mozga za bolnice s karcinomom dojke navajal neobstoječe bolnike ali pa take, ki niso izpolnjevali vključitvenih pogojev (10). Precej govoric, čeprav brez dokončne potrditve o prevari, kroži tudi ob izjemno dobrih rezultatih zelo intenzivnega zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom v več kliničnih študijah v Kragujevcu (11). Če ni zunanje kontrole, raziskovalec lahko v zaključnem poročilu izključi in zamolči bolnike, pri katerih raziskava ni dala ugodnega rezultata. Ker takšnega naknadnega zamolčanja manj ugodnih bolnikov ne more ugotoviti nobena kasnejša zunanja kontrola, je toliko pomembneje, da to možnost izključimo.

V skupini za pljučne tumorje na Onkološkem inštitutu Ljubljana imamo že 15 let izkušenj z lastnimi kliničnimi raziskavami, v katere smo doslej vključili preko 860 bolnikov. Pri tem lahko potrdim, da zelo dosledno vse bolnike v raziskave vključujemo po elektronski pošti z izpolnjenim registracijskim obrazcem na Enoto za klinične raziskave. Kadar raziskava predvideva randomizacijo, tudi ta postopek opravijo v omenjeni enoti. Raziskovalec torej na randomizacijo nima

nobenega vpliva in bolnik, ki je vključen v raziskavo, iz nje ne more »izginiti«. Če bo naše rezultate nekega dne preverjala zunanja kontrola, nam bo morda lahko očitala kakšno nedoslednost, ne bo pa dvoma o najpomembnejšem: registracija in randomizacija bolnikov potekata tako, da s tem postopkom raziskovalci ne moremo manipulirati.

Druga pomembna pristranost pri akademskih kliničnih raziskavah pa je neobjavljanje rezultatov tistih kliničnih študij, ki niso pokazale pričakovanih pozitivnih rezultatov (*publication bias*) (12). Natančne ocene obsega tega pojava nimamo, naj pa lahko posredno sklepamo, če na primer primerjamo referate na konferencah (kjer večina avtorjev prvič predstavi rezultate svoje raziskave) in kasneje objavljene članke v znanstvenih revijah. To drugo, torej objava v znanstveni reviji, zahteva od avtorja bistveno več dela. Takšna analiza pokaže, da velik delež »negativnih« študij ne dočaka popolne objave rezultatov v znanstveni reviji.

Komercialne klinične raziskave

Kliničnega raziskovanja brez podpore farmacevtske industrije si danes ne moremo predstavljati. Številna nova zdravila so sad sodelovanja med raziskovalci v temeljnih vejah medicinske znanosti, med farmacevtsko industrijo in med zdravniki.

Farmacevtska podjetja zelo pogosto precenjujejo svojo vlogo pri napredku medicine. Resnica je drugačna: do ključnih prebojev v medicini ni prišlo po zaslugi raziskovalcev v razvojnih oddelkih farmacevtskih podjetij, pač pa pri akademskih raziskovalcih, ki so iskali nove poti zdravljenja ali pa povezali opazovanja iz različnih področij medicine in biologije (13). V podporo tej trditvi navedimo tri pomembna odkritja: odkritje penicilina kot prvega antibiotika, odkritje prvih citotoksičnih zdravil za zdravljenje raka in odkritje tarčnih zdravil za zdravljenje raka. Zgodba o dr. Alexandru Flemingu in odkritju penicilina je znana. Manj zdravnikov ve, da je dr. Sydney Farber prve raziskave z aminopterinom, prvim zdravilom proti raku, izpeljal brez vsake finačne podpore in ob znatnem nasprotovanju kolegov in potencialnih sponzorjev. Tudi pri tarčnih zdravilih proti raku ni šlo lahko: prve klinične študije s transtuzumabom, ki je danes nepogrešljiv pri zdravljenju raka dojke, in z imatinibom, ki je ključno zdravilo za zdravljenje gastrointestinalnih stromalnih tumorjev in kronične mieloične levkemije, so klinični raziskovalci izpeljali ob hudem nasprotovanju farmacevtskih podjetij, ki so jim s težavo odstopila vzorce še neregistriranih zdravil in niso zagotovila nobene druge podpore (14). Prava vloga farmacevtskih podjetij torej ni bazično raziskovanje, pač pa mnogo manj tvegan proces, ko obetavno odkritje iz akademskih raziskav pripeljejo do zdravila, ki bo dostopno na trgu in ki bo seveda prinašalo dobiček.

V tem poglavju ne želimo zmanjševati pomena sponzorjev in predvsem farmacevtske industrije pri podpori kliničnim raziskavam. Naš namen je, da opozorimo na pristranost, ki jo v raziskovanje vnašajo finančni interesi. To naj bralcu pomaga pri interpretaciji rezultatov objavljenih študij in pri razmisleku, ali bo sprejel sodelovanje v študiji, ki jo ponuja bogat sponzor.

Pristranost se prične pri *načrtovanju klinične raziskave*. Pri raziskavah z nključno izbiro zdravljenja je pogosta pristranost izbira slabega zdravljenja za primerjalno (kontrolno) skupino bolnikov. Poglejmo konkreten primer: za zdravljenje mezotelioma plevre so novo zdravilo pemetrexed v kombinaciji s cisplatinom primerjali z monoterapijo s cisplatinom, torej z zdravljenjem, ki ga že 15 let ni nihče uporabljal za to indikacijo, ker smo imeli učinkovitejše načine zdravljenja. V veliki študiji so potrdili prednost dvojne terapije s pemetrexedom in cisplatinom, kar je pripeljalo do registracije izjemno dragega pemetrexeda za to indikacijo (15). Sponzorja raziskave seveda ni zanimalo, da bi lahko enak ali celo boljši rezultat dosegli z mnogo cenejšim zdravljenjem; naša skupina je to potrdila v raziskavi brez podpore sponzorja (16).

Definicija *ciljev raziskave* je prav tako lahko pristrana. Pri oceni, ali je novo zdravljenje boljše od starega, sta za bolnika pomembna le dva cilja: živeti želi bolje ali dlje; in če je mogoče, bolje in dlje. Vse ostalo – kot na primer začasno radiološko zmanjšanje tumorja (remisija bolezni) ali čas do napredovanja bolezni – so pomožni cilji raziskave, ki bolnika ne zanimajo. Kaj pomeni nekaj tednov trajajoča radiološka remisija bolezni, če se po zdravljenju počuti obupno slabo? Kaj naj pomeni daljše obdobje do napredovanja bolezni, če gre to za ceno številnih dodatnih obiskov v bolnišnici in če se to ne prenese v daljše preživetje? Te, za bolnika pomembne perspektive pa farmacevtske raziskave pogosto ne upoštevajo in nadomestne cilje postavijo kot glavni cilj raziskave. Celo več: ko se je pri raziskavi dodatka bevacuzimaba k standardni kemoterapiji za bolnike z razširjenim rakom pljuč pokazalo, da preživetje ne bo daljše, so pred koncem raziskave spremenili glavni cilj opazovanja. Namesto celotnega preživetja so kot glavni cilj definirali čas do napredovanja bolezni, ob tem pa so podatke o enakem preživetju obeh skupin prikrivali več kot dve leti po zaključku raziskave (17).

Izbor bolnikov je pogosto pristranski, kajti za raziskave izbirajo le bolnike v odličnem splošnem stanju in brez spremljajočih bolezni. Za to pristranost so odgovorni tako sponzorji raziskave kot tudi sami raziskovalci: v študijo ne želijo vključiti bolnikov, za katere je večja nevarnost zapletov, kajti vsak resen zaplet prinese raziskovalcu obilo dodatnega dela s poročili o zapletu in številnimi kasnejšimi pojasnili. Omejitev izbora bolnikov na le tiste v najboljšem splošnem stanju pa seveda pomeni, da izkušnje raziskave niso nujno veljavne za povprečnega bolnika.

Izvedba raziskave prav tako lahko prispeva k pristranosti, nedoslednost pa je običajno že vnaprej dopuščena pri njenem načrtovanju. Kadar je primarni cilj raziskave celotno preživetje, mora biti postopek za obe skupini primerljiv

po vseh dejavnikih, ki nanj vplivajo. Večina študij ne definira postopka z bolnikom, potem ko po študijskem zdravljenju pride do napredovanja bolezni in torej ne definira sekundarnega zdravljenja – to sekundarno zdravljenje pa lahko bistveno vpliva na preživetje. Tipičen primer je študija vzdrževalnega zdravljenja pri bolnikih z napredovalim pljučnim rakom (18). Skupino bolnikov, ki so neposredno po primarnem zdravljenju prejeli še vzdrževalno zdravljenje z izjemno dragim pemetrexedom, so primerjali s kontrolno skupino brez vzdrževalnega zdravljenja. O pristranosti pri načrtovanju in izvedbi te raziskave govori dejstvo, da je v kontrolni skupini le 15 % bolnikov prejelo kakršnokoli dodatno zdravljenje. Prav bi bilo, da bi tudi kontrolni skupini ob progresu ponudili to, kar je prva skupina prejela v obliki vzdrževalnega zdravljenja.

Analiza in objava rezultatov je v celoti v rokah sponzorja. Čeprav za prvega avtorja članka podpišejo akademskega raziskovalca, vse analize in tudi njihovo interpretacijo običajno napišejo v sponzorskem podjetju. Pri tem razumljivo poudarijo pozitivne ugotovitve, ob strani pa puščajo opažanja, ki morda ne podpirajo hipoteze in ne spodbujajo uvedbe novega zdravljenja. Pri objavi rezultatov redno, brez izjeme, opuščajo komentar o ceni in dostopnosti novega zdravljenja. Končno: tudi pri komercialnih raziskavah je pogosta neobjava rezultatov negativnih študij (*publication bias*).

Zaključek

Brez kliničnega raziskovanja ni napredka. Pomembno pa je, da pri tem ne izgubimo izpred oči dvojega: poštenja do bolnikov, ki sodelujejo v raziskavah, in pa poštenja do celotne družbe, ki smo ji dolžni ponuditi objektivno resnico. Pri poštenju do bolnika je ključnega pomena dobra komunikacija, ki vključuje tudi razumljivo informacijo o klinični študiji. Pri poštenju do družbe pa moramo kot raziskovalci in kot zdravniki vztrajati pri iskanju objektivne resnice in torej preseči svoje osebne ambicije ali komercialne interese sponzorja raziskave.

Literatura

1. Zwitter M. Communication with the patient in clinical research. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;809:83-96
2. Jefford M, Moore R. Improvement of informed consent and the quality of consent documents. *Lancet Oncol* 2008;9:485-93.
3. Resnik DB, Patrone D, Peddada S. Evaluating the quality of information about alternatives to research participation in oncology consent forms. *Contemp Clin Trials* 2010;31:18-21.
4. Sharp SM. Consent documents for oncology trials: does anybody read these things? *Am J Clin Oncol.* 2004;27:570-5.
5. Berger O, Grønberg BH, Sand K, Kaasa S, Loge JH. The length of consent documents in oncological trials is doubled in twenty years. *Ann Oncol.* 2009;20:379-85.
6. Beardsley E, Jefford M, Mileshekin L. Longer consent forms for clinical trials compromise patient understanding: so why are they lengthening? *J Clin Oncol.* 2007;25:e13-4.

7. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. *BMC Med Ethics*. 2006;7:E13.
8. Davis TC, Holcombe RF, Berkel HJ, Pramanik S, Divers SG. Informed consent for clinical trials: a comparative study of standard versus simplified forms. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:668-74.
9. Barrett R. Quality of informed consent: measuring understanding among participants in oncology clinical trials. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32:751-5.
10. Droste S, Herrmann-Frank A, Scheibler F, Krones T. Ethical issues in autologous stem cell transplantation (ASCT) in advanced breast cancer: a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 2011;12:6.
11. Jeremić B, Miličić B, Milisavljević S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-institution experience in 600 patients. *Cancer*. 2011;117:2995-3003
12. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E in sod. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One* 2008;3:e3081.
13. Angell M. *Resnica o farmacevtskih podjetjih*. Krtina, Ljubljana 2008
14. Mukherjee S. *The emperor of all maladies*. Scribner, New York 2011
15. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, in sod. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2629-30.
16. Kovac V, Zwitter M, Rajer M, Marin A, Debeljak A, Smrdel U in sod. A phase II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for malignant pleural mesothelioma. *Anticancer Drugs* 2012; 23:230-238
17. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V in sod. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010;21:1804-9.
18. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E in sod. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40