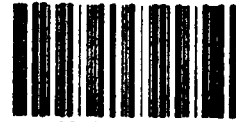


ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265221





40

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΪΔΗΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ
ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ
ΜΕ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ΜΑΡΙΑ ΚΥΡΓΙΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2008



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης της κ. Κύργιου Μαρίας: 15-9-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 515^α/11-11-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παυλίδης Νικόλαος Καθηγητής Παθολογίας –Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωαννίδης Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21-11-2003

«Η επιβίωση στον τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο των ωοθηκών με τη χημειοθεραπεία»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :

Ιωαννίδης Ιωάννης	Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής- Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παυλίδης Νικόλαος	Καθηγητής Παθολογίας -Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντούσιας Βασίλειος	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής –Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπριασούλης Ευάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πασχόπουλος Μηνάς	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ναυρόζογλου Ιορδάνης	Λέκτορας Μαιευτικής –Γυναικολογίας με ειδικές γνώσεις στη Γυναικολογική Ογκολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 11-3-2008

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Στους γονείς μου



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι ο καρκίνος των ωοθηκών και, ειδικότερα, η σχέση ανάμεσα στα χημειοθεραπευτικά σχήματα και στην επιβίωση των γυναικών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη ασθένεια.

Τρεις είναι οι βασικότεροι λόγοι, στους οποίους θα μπορούμε να αποδώσουμε την επιλογή του συγκεκριμένου αντικειμένου της μελέτης.

Πρώτον, ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η έβδομη, ως προς το βαθμό συχνότητας, κακοήθεια στο γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως, παραμένει η πέμπτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α. και στο Ηνωμένο Βασίλειο και εξακολουθεί να αποτελεί μια από τις πιο δύσκολες προκλήσεις της γυναικολογικής ογκολογίας. Παρουσιάζει ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες, αφού η συχνότητά εμφάνισής της ανέρχεται συνολικά στο 1/2500. Παρά τις προόδους και τις τρέχουσες εξελίξεις στις χειρουργικές τεχνικές και την εισαγωγή νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, η συνολική 5-ετής επιβίωση παραμένει χαμηλή, περίπου 30% σε γυναίκες >65 έτη χωρίς σημαντική βελτίωση τα τελευταία 20-30 έτη.

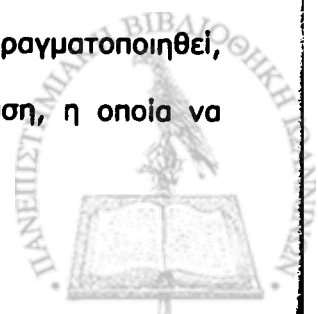
Το μείζον πρόβλημα της κακοήθειας αυτής είναι ότι η διάγνωση στην πλειονότητα των περιπτώσεων (>50%) γίνεται σε προχωρημένο στάδιο (FIGO III-IV), όταν έχει πλέον επεκταθεί πέραν της πυέλου, καθώς τα συμπτώματά της εκδηλώνονται με σημαντική χρονική καθυστέρηση. Επιπλέον, τα δεδομένα για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου παραμένουν πενιχρά, δεν υφίστανται αναγνωρισμένες προκαρκινικές αλλοιώσεις, με συνέπεια η εφαρμογή προληπτικών προγραμμάτων μαζικού ελέγχου να καθίσταται προβληματική και μάλλον ανέφικτη.



Δεύτερον, ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα, τα οποία σχετίζονται άμεσα με την εκδήλωση και την εξέλιξη της νόσου, είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Παραδοσιακά, η πρωτογενής αντιμετώπιση περιλαμβάνει τόσο τη χειρουργική θεραπεία όσο και κάποια μορφή χημειοθεραπείας.

Η χημειοθεραπεία, ειδικότερα, εξακολουθεί να αποτελεί το πρωταρχικό μέσο θεραπείας του καρκίνου των ωοθηκών, το οποίο δύναται να παρατείνει την επιβίωση σε όλα τα στάδια εξέλιξής του. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί τις πολυάριθμες κλινικές δοκιμές και τις συστηματικές ερευνητικές προσπάθειες που γίνονται διεθνώς, με σκοπό την αναζήτηση και την αξιοποίηση των πιο κατάλληλων για τη θεραπεία χημειοθεραπευτικών συστατικών. Τα ευρήματά τους δείχνουν ότι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν αρχικά είχαν πενιχρά αποτελέσματα, ενώ η βασιζόμενη στη πλατίνα χημειοθεραπεία αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική, αφού έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών, κατά τα τελευταία 25 χρόνια. Ωστόσο, εξακολουθούν να πραγματοποιούνται αδιάκοπα νέες κλινικές δοκιμές και έρευνες σε πολλές χώρες για τα νέα χημειοθεραπευτικά συστατικά, με συνέπεια να εμπλουτίζεται διαρκώς η διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με τις ταξόνες και την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση χημειοθεραπείας, η οποία μας πληροφορεί ότι είναι πιθανά σημαντική η συμβολή τους στην περαιτέρω παράταση της επιβίωσης των γυναικών αυτών.

Τρίτον, αν και είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει σημαντικά την επιβίωση των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο των ωοθηκών, δεν είναι γνωστή η σχέση μεταξύ χημειοθεραπευτικού σχήματος και επιβίωσης, η οποία έχει για προφανείς λόγους μείζονα σημασία. Με άλλα λόγια, δεν έχει μέχρι σήμερα αποτελέσει αντικείμενο συστηματικής διερεύνησης και, συνακόλουθα, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, τα οποία να καταδεικνύουν το ακριβές μέγεθος της συμβολής κάθε χημειοθεραπευτικού σχήματος στην επιβίωση των ασθενών αυτών. Αξίζει να επισημανθεί ότι κατά την τελευταία εικοσαετία έχουν δημοσιευθεί περίπου 200 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, στις οποίες γίνεται σύγκριση των διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Δεν έχει πραγματοποιηθεί, ωστόσο, μέχρι σήμερα καμία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η οποία να



εστιάζεται στις άμεσες αλλά και στις έμμεσες συγκρίσεις των διαφόρων, νεότερων ή παλαιότερων, χημειοθεραπευτικών αγωγών που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου και την παράταση της επιβίωσης των γυναικών.

Οι προαναφερθέντες λόγοι και, πρωτίστως, η διαπίστωση του εμπειρικού αυτού ελλείμματος μας οδήγησε στην πραγματοποίηση της έρευνας που περιγράφεται στην παρούσα μελέτη.

Η έρευνα, πιο συγκεκριμένα, βασίζεται στη συστηματική ανασκόπηση όλων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που παρατίθενται στη διεθνή βιβλιογραφία και συγκρίνουν τα χημειοθεραπευτικά σχήματα, τα οποία χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών κάθε σταδίου. Στόχος της είναι να διερευνηθούν: α) η εξέλιξη και η πρόοδος των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στην πάροδο του χρόνου β) η πιθανή υπεροχή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων έναντι άλλων σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους στην επιβίωση και γ) ο βαθμός βελτίωσης και επιμήκυνσης της επιβίωσης των ασθενών αυτών.

Η πραγματοποίηση της έρευνας βασίστηκε στη μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης και μάλιστα της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών (multiple-treatments meta-analysis), επειδή το φάσμα των διαθέσιμων συγκρίσεων υπήρξε εξαιρετικά ευρύ. Επιλέξαμε τη μέθοδο αυτή, επειδή μας επέτρεπε να ενσωματώσουμε τα δεδομένα τόσο από τις άμεσες όσο και από τις έμμεσες συγκρίσεις των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων, και, συνεπώς, να διασφαλίσουμε την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη εγκυρότητα των τελικών ευρημάτων και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων.

Η μελέτη απαρτίζεται από δύο διακριτά μέρη, το γενικό και το ειδικό.

Το γενικό μέρος διαιρείται σε πέντε κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται, συνοπτικά, οι διαπιστώσεις που προέκυψαν από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την επιδημιολογία, την αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου και την ταξινόμηση των νεοπλασμάτων του καρκίνου των ωοθηκών αυτών. Παρουσιάζονται, επίσης, βασικά στοιχεία για τη συμπτωματολογία και τη διάγνωση της νόσου, την υφιστάμενη γραμμή αντιμετώπισης και θεραπείας, την παρακολούθηση και την πρόγνωση



της νόσου, καθώς και για τις τρέχουσες εξελίξεις στα προγράμματα μαζικού ελέγχου. Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται, επίσης συνοπτικά, οι διαπιστώσεις, οι οποίες αναφέρονται στη χρήση της χημειοθεραπείας ως μέσου για την αντιμετώπιση της ανάπτυξης των όγκων, στα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, στον τρόπο δράσης τους και στις παρενέργειες τους, όπως και τα στάδια της χημειοθεραπείας του καρκίνου των ωοθηκών. Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται με σχετική λεπτομέρεια στοιχεία για τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα, δηλαδή τη μετα-ανάλυση, μια από τις βασικές μεθόδους έρευνας στην επιδημιολογία, ενώ στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται μια εκτενέστερη αναφορά στη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με το πέμπτο κεφάλαιο, στο οποίο γίνεται περιγραφή του στόχου της έρευνας.

Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει τέσσερα κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται συστηματική και λεπτομερής περιγραφή του υλικού που αξιοποιήθηκε για την πραγματοποίηση της έρευνας, όπως και των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων. Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται αναλυτικά τα ευρήματα, τα οποία προέκυψαν από τη μετα-ανάλυση και τη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, για τη σύγκριση και το βαθμό αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών σχημάτων στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών. Στο τρίτο κεφάλαιο ακολουθεί η συζήτηση, η οποία βασίζεται στην κριτική ανάλυση των ευρημάτων και τη συνεκτίμησή τους με βάση τις διαπιστώσεις από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στο τέταρτο κεφάλαιο περιγράφονται τα τελικά συμπεράσματα.

Μετά το γενικό και το ειδικό μέρος παρατίθεται η περίληψη της μελέτης στην ελληνική, μια εκτενής περίληψη στην αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και οι δημοσιεύσεις που βασίζονται στα δεδομένα της έρευνας.

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συνεργασία της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, της Ογκολογικής Κλινικής και του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.



Θεωρώ υποχρέωσή μου και αισθάνομαι βαθύτατη την επιθυμία να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες στους καθηγητές μου και μέλη της τριμελούς επιτροπής, οι οποίοι με βοήθησαν ποικιλοτρόπως στην ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής και, παράλληλα, μου προσέφεραν το προνόμιο να μάθω πολλά από τη συνεργασία μαζί τους.

Θα ήθελα, κατ' αρχήν, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Καθηγητή της Μαιευτικής - Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και μου ανέθεσε την πραγματοποίηση της έρευνας αυτής. Επίσης, για την πολύτιμη συνεργασία και την καθοδήγησή του, την οποία μου προσέφερε με εξαιρετική υπομονή, σε όλες τις φάσεις της έρευνας και στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε για την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής. Οι χρήσιμες υποδείξεις του και τα ενδιαφέροντα σχόλιά του με βοήθησαν να κατανοήσω της ευρύτερες και τις επιμέρους πτυχές της έρευνας, να κερδίσω πολλά από την επιστημονική γνώση και την επαγγελματική εμπειρία του. Επιπλέον, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τη διαρκή και γενναιόδωρη συνδρομή του στην εκπαίδευση, την επιστημονική μου κατάρτιση και ανατροφοδότηση, όπως και για την ενθάρρυνσή του για την ερευνητική μου δραστηριότητα και την επαγγελματική μου σταδιοδρομία.

Θα ήθελα να εκφράσω, επίσης, τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ιωάννη Ιωαννίδη που, ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, μου προσέφερε ουσιαστική βοήθεια για τη εκμάθηση και την εφαρμογή της μεθοδολογίας που χρησιμοποίησα στην έρευνα και την κατανόηση γενικότερα των κανόνων που ισχύουν στην ακαδημαϊκή έρευνα. Με υποστήριξε, επίσης, με ιδιαίτερη προθυμία και υπομονή στη συλλογή του υλικού και στην επεξεργασία των δεδομένων και μου παρείχε χρήσιμες συμβουλές κατά την κριτική ανάλυση των ευρημάτων και τη διατύπωση των τελικών συμπερασμάτων της μελέτης.

Θα ήθελα, ακόμη, να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Παθολογίας - Ογκολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Νικόλαο Παυλίδη που, ως μέλος της τριμελούς επιτροπής, παρακολούθησε με υπομονή την πρόοδο



της έρευνας και μου προσέφερε συνεχή υποστήριξη. Με βοήθησε, επίσης, με τα πολύτιμα σχόλια και τις χρήσιμες υποδείξεις του, στην κριτική ανάλυση των ευρημάτων και με ενθάρρυνε για την ολοκλήρωση της μελέτης στις αλληλόλληλες επιστημονικές συναντήσεις και τις γόνιμες συζητήσεις που είχα μαζί του.

Θα ήθελα, επιπλέον, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλα πρόσωπα, τα οποία με βοήθησαν, ποικιλοτρόπως, στα διάφορα στάδια της έρευνας κατά τη διάρκεια της παραμονής μου στην Ελλάδα και στην Αγγλία. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κ. Σαλάντη, μεταπτυχιακή φοιτήτρια στο Πανεπιστήμιο του Cambridge κατά τη διάρκεια της συνεργασίας μας και σήμερα λέκτορα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την πολύτιμη βοήθειά της στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: κ. Βασίλειο Ντούσια, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, κ. Μηριασούλη, Επίκουρο Καθηγητή Ογκολογίας, κ. Μηνά Πασχόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, και κ. Ιορδάνη Ναυρόζογλου, Λέκτορα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη στους γονείς μου, στους οποίους χρωστώ πολλά, για τη βοήθεια και τη συμπαράσταση στην προσπάθειά μου να αντιπεξέλθω στις πολλές και ταυτόχρονες υποχρεώσεις μου, κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ	3
1.1. Εισαγωγή	3
1.2. Επιδημιολογία	5
1.3. Αιτιολογία – Παράγοντες Κινδύνου	7
1.4. Ταξινόμηση	8
1.4.1. Οι επιθηλιακοί όγκοι	10
1.4.2. Οι όγκοι του γεννητικού στρώματος	11
1.4.3. Οι όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων	12
1.4.4. Οι Υπόλοιποι Όγκοι	12
1.5. Τρόποι Επέκτασης	13
1.6. Κλινική Σταδιοποίηση (χειρουργική - παθολογοανατομική)	13
<i>Σταδιοποίηση κατά FIGO</i>	15
<i>Σταδιοποίηση κατά AJCC/TNM</i>	17
<i>Βαθμός (Grade)</i>	19
1.7 Κλινικά Χαρακτηριστικά – Συμπτώματα	19
1.8 Διάγνωση – Διερεύνηση	20
<i>Καρκινικοί Δείκτες</i>	21
1.9. Θεραπεία	22
1.9.1. Επιθηλιακός Καρκίνος της Ωοθήκης	22
<i>Χειρουργική</i>	22



<i>Χημειοθεραπεία</i>	24
<i>Ακτινοθεραπεία</i>	25
1.9.2. Όγκοι του Γεννητικού Στρώματος	25
1.9.3. Όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων	26
1.10. Αντιμετώπιση γυναικών με ιστορικό οικογενούς καρκίνου των ωοθηκών	26
1.11. Παρακολούθηση (Follow-up) – Υποτροπές	26
1.12. Προγνωστικοί παράγοντες – Πρόγνωση	27
1.13. Μαζικός Προληπτικός Έλεγχος	28
1.14. Συμπεράσματα – Σημεία Κλειδιά	29
2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	31
2.1. Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή	31
2.2. Κυτταρικός κύκλος	36
2.3. Κλινικές δοκιμές φαρμάκων	40
<i>Προκλινικές μελέτες</i>	41
<i>Φάση 0</i>	41
<i>Φάση I</i>	41
<i>Φάση II</i>	42
<i>Φάση III</i>	42
<i>Φάση IV</i>	43
2.4. Είδη χημειοθεραπείας	44
2.4.1. Επικουρική θεραπεία (Adjuvant)	44
2.4.2. Νέο-επικουρική θεραπεία (Neo-adjuvant)	44
2.5. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	45
2.5.1. Αλκυλιούντες παράγοντες (alkylating agents)	48
Α. Κλασσικοί αλκυλιούντες παράγοντες (Classic alkylating agents)	48
<i>Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)</i>	49
<i>Ιφωσφαμίδη (ifosfamide)</i>	49



B. Νιτροζουρίες (Nitrosoureas)	49
Γ. Αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (Antitumour Antibiotics)	50
1. Ανθρακυκλίνες (anthracyclines)	50
Δοξορουβικίνη ή Αδριαμυκίνη (Doxorubicin ή adriamycin)	50
Επιρουβικίνη (Epirubicin)	51
2. Χρωμομυκίνες (Chromomycins)	52
Ακτινομυκίνη D ή Ντακτινομυκίνη (Actinomycin D or Dactinomycin)	52
3. Άλλα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (miscellaneous antitumor antibiotics)	52
Μιτομυκίνη C (Mitomycin C)	52
Βλεομυκίνη (bleomycin)	53
Πιπεραζινεδιόνη (piperazinedione)	54
2.5.2. Αντιμεταβολίτες (antimetabolites)	54
A. Ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως	54
Μεθοτρεξάτη (methotrexate)	54
B. Ανταγωνιστές των πουρινών (purine antagonists)	55
Γ. Ανταγωνιστές των πυριμιδινών (pyrimidine antagonists)	55
Φθοριοουρακίλη (Fluorouracil)	56
2.5.3. Φυτικά Αλκαλοειδή (Plant Αλκαλοειδή)	56
A. Αλκαλοειδή της vinca (vinca alkaloids)	56
Βινβλαστίνη θειική (Vinblastine)	57
Βινκριστίνη θειική (Vincristine)	57
B. Ποδοφυλλοτοξίνες (Podophyllotoxins)	58
Γ. Ταξάνες (taxanes)	58
Πακλιταξέλη (Paclitaxel)	59
2.5.4. Λοιποί Παράγοντες (Miscellaneous agents)	60
A. Πλατίνες (platinum compounds)	60
Σισπλατίνη [Cisplatin (KAK-diamminedichloroplatinum II)]	60



<i>Καρβοπλατίνη [Carboplatin (diamminecyclobutane-dicarboxylatoplatinum II)]</i>	61
Β. Εξαμεθυλμελαμίνη (Hexamethylmelamine)	61
Γ. Υδροξυουρία (hydroxyurea)	61
Δ. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης (topoisomerase inhibitors)	62
<i>Τοποτεκάμη (Topotecan)</i>	62
<i>Ιρινοτεκάμη (Irinotecan)</i>	62
2.6. Σταθμοί στη χημειοθεραπεία	63
2.7. Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία	68
2.7.1. Πρόσφατες Κλινικές Δοκιμές	69
2.7.2. Τοξικότητα	72
2.7.3. Σύνοψη	77
3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	79
3.1. Εισαγωγή	79
3.2. Ορισμός	82
3.3. Τύποι μετα-ανάλυσης	83
3.4. Τα οφέλη και πλεονεκτήματα της μετα-ανάλυσης	84
3.5. Προϋποθέσεις	87
3.6. Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης	89
3.6.1 Στόχοι	89
3.6.2 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού	90
3.6.3 Πηγές δεδομένων	90
3.6.4 Εξαγωγή δεδομένων	91
3.7. Ανάλυση δεδομένων	92
3.7.1. Σταθερά αποτελέσματα (fixed effects)	94
3.7.2. Τυχαία αποτελέσματα (random effects)	95
3.7.3. Ετερογένεια	97
3.7.4 Μετα-ανάλυση (Individual patient data meta-analysis)	97



3.7.5 Καθιερωμένα μέτρα εκβάσεων (Standardised Outcome Measures)	98
3.8. Τυπικά σφάλματα μετα-αναλύσεων	105
3.8.1. Πηγές συστηματικών σφαλμάτων σε κλινικές δοκιμές στις επιστήμες υγείας	106
Α) Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias)	107
Β) Συστηματικό σφάλμα απόδοσης (performance bias)	108
Γ) Συστηματικό σφάλμα φθοράς (attrition bias)	109
Δ) Συστηματικό σφάλμα ανίχνευσης (detection bias)	109
3.8.2. Πηγές Συστηματικών σφαλμάτων στις μετα-αναλύσεις	110
Α) Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)	110
Β) Λοιπά συστηματικά σφάλματα και πηγές ασυμμετρίας των διαγραμμάτων δίκην ανεστραμμένου χωνιού (funnel plots)	117
1) Συστηματικά σφάλματα επιλογής (selection bias)	120
1Α. Συστηματικό σφάλμα του πύργου της Βαβέλ (<i>Language Bias</i>) ⁶⁷	120
1Β. Συστηματικό σφάλμα αναφοράς (<i>Citation Bias</i>)	121
1Γ. Πολλαπλό Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (<i>multiple publication bias</i>)	121
2) Ποιότητα των δεδομένων - κακή μεθοδολογική ποιότητα των μικρότερων μελετών	121
3) Αληθινή ετερογένεια (<i>True heterogeneity</i>)	123
4) <i>Artefactual</i>	123
5) Τύχη (<i>Chance</i>)	125
3.8.3. Σφάλματα mega-αναλύσεων	125
4. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ	127
4.1. Εισαγωγή	127
4.2. Μεθοδολογία	132
4.2.1. 'Προσαρμοσμένες' έμμεσες συγκρίσεις ('Adjusted' Indirect comparisons)	132
4.2.2. Συγκρίσεις Πολλαπλών θεραπειών: προσέγγιση απλής εξάρτησης [Multiple Treatment Comparisons (MTC): simple regression approach]	134



4.2.3. Τα πλεονεκτήματα της ταυτόχρονης σύγκρισης πολλαπλών θεραπειών	136
4.3. Ασυνάφεια	138
4.3.1. Ασυνάφεια και η ποσότητα ϕ [Incoherence and the quantity ϕ]	139
4.4. Υποθέσεις, προβλήματα και λοιπά ζητήματα	142
4.4.1. Συστηματικά σφάλματα, τυχαιοποίηση και γενίκευση (Bias, randomisation and generalisability)	142
4.4.2. Μπορούν οι μέθοδοι αυτοί να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδοι ρουτίνας?	143
4.4.3. Αναπάντητα ερωτήματα	144
5. ΣΚΟΠΟΣ	147
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	151
1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	153
1.1. Υλικό και Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας	153
1.2. Κριτήρια επιλογής	154
1.3. Κριτήρια αποκλεισμού	157
1.4. Εξαγωγή δεδομένων	159
1.5. Στατιστικές αναλύσεις	163
1.5.1. Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση	163
1.5.2. Μετα-ανάλυση άμεσων συγκρίσεων	163
1.5.3. Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών	163
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	167
2.1. Οι κατάλληλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	167
2.2. Συγκρινόμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα	173
2.3. Συγκρίσεις διαφορετικών τύπων σχημάτων	182
2.4. Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών	200



3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	205
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	209
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	211
ΕΚΤΕΝΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	215
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	229
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	273



Κεφάλαιο 1

ΑΡΧΙΚΟΙ ΤΡΟΧΟΙ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να παρουσιάσει μια γενική εικόνα της εξέλιξης της ζωής στον πλανήτη Γη, με βάση τις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις. Η μελέτη αυτή θα εξετάσει την προέλευση της ζωής, την εξέλιξη των οργανισμών και την εμφάνιση της ανθρώπινης ζωής. Η μελέτη αυτή θα είναι η πρώτη σε μια σειρά από μελέτες που θα εξετάσουν την εξέλιξη της ζωής στον πλανήτη Γη, με βάση τις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις. Η μελέτη αυτή θα είναι η πρώτη σε μια σειρά από μελέτες που θα εξετάσουν την εξέλιξη της ζωής στον πλανήτη Γη, με βάση τις τελευταίες επιστημονικές ανακαλύψεις.



Κεφάλαιο 1

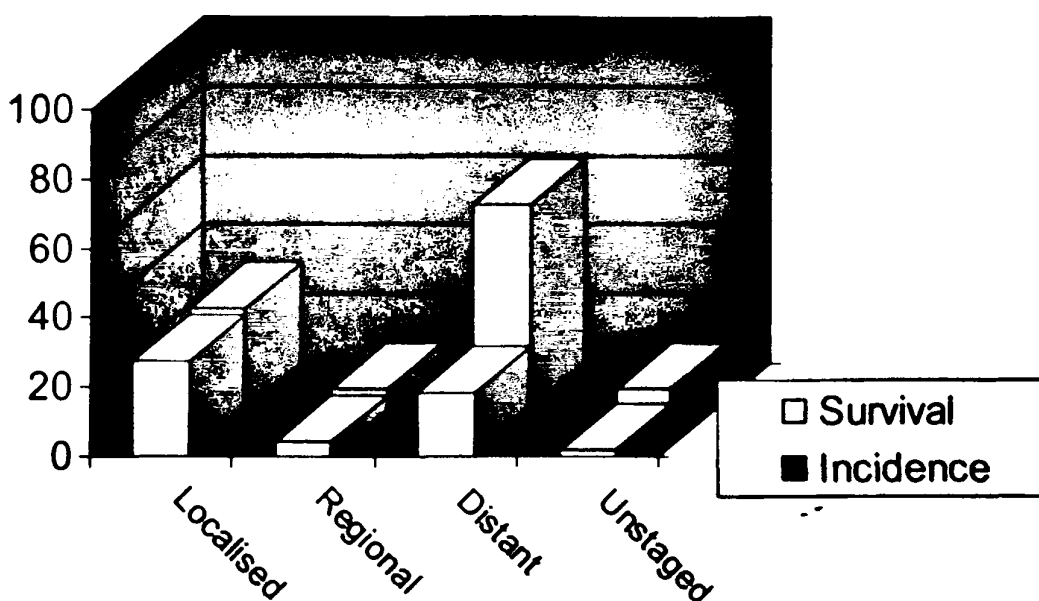
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι η έβδομη συχνότερη κακοήθεια στο γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως, παραμένει η πέμπτη σε συχνότητα αιτία θανάτου στις ΗΠΑ και στο Ηνωμένο Βασίλειο¹ και συνεχίζει να αποτελεί την πιο δύσκολη πρόκληση της γυναικολογικής ογκολογίας. Παρά τις εξελίξεις των χειρουργικών τεχνικών και την εισαγωγή νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, η συνολική 5-ετής επιβίωση παραμένει χαμηλή, περίπου 30% σε γυναίκες >65 έτη χωρίς σημαντική βελτίωση τα τελευταία 20-30 έτη². Η επιβίωση αυτή βελτιώνεται σημαντικά σε πρώιμη διάγνωση της νόσου και φτάνει περίπου το 94% σε γυναίκες σταδίου I² (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Συσχέτιση του σταδίου, της επίπτωσης και της 5-ετούς επιβίωσης στον καρκίνο των ωοθηκών



Δυστυχώς, η πλειονότητα των κακοηθειών αυτών (>50%) διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο (FIGO III-IV), όταν έχει πλέον επεκταθεί πέραν της πυέλου, αφού η εκδήλωση των συμπτωμάτων γίνεται καθυστερημένα. Παραμένει πενιχρή η κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου, δεν υφίστανται αναγνωρισμένες προκαρκινικές αλλοιώσεις, με συνέπεια η εισαγωγή των προληπτικών προγραμμάτων μαζικού ελέγχου να καθίσταται προβληματική και ανεπαρκής.

Στο κεφαλαίο αυτό παρουσιάζονται συνοπτικά η επιδημιολογία, η αιτιολογία και οι παράγοντες κινδύνου, η ταξινόμηση των νεοπλασμάτων αυτών, η συμπτωματολογία και η διάγνωση της νόσου, η υπάρχουσα γραμμή αντιμετώπισης και θεραπείας, η παρακολούθηση και η πρόγνωση της νόσου, καθώς και οι τρέχουσες εξελίξεις στα προγράμματα μαζικού ελέγχου.



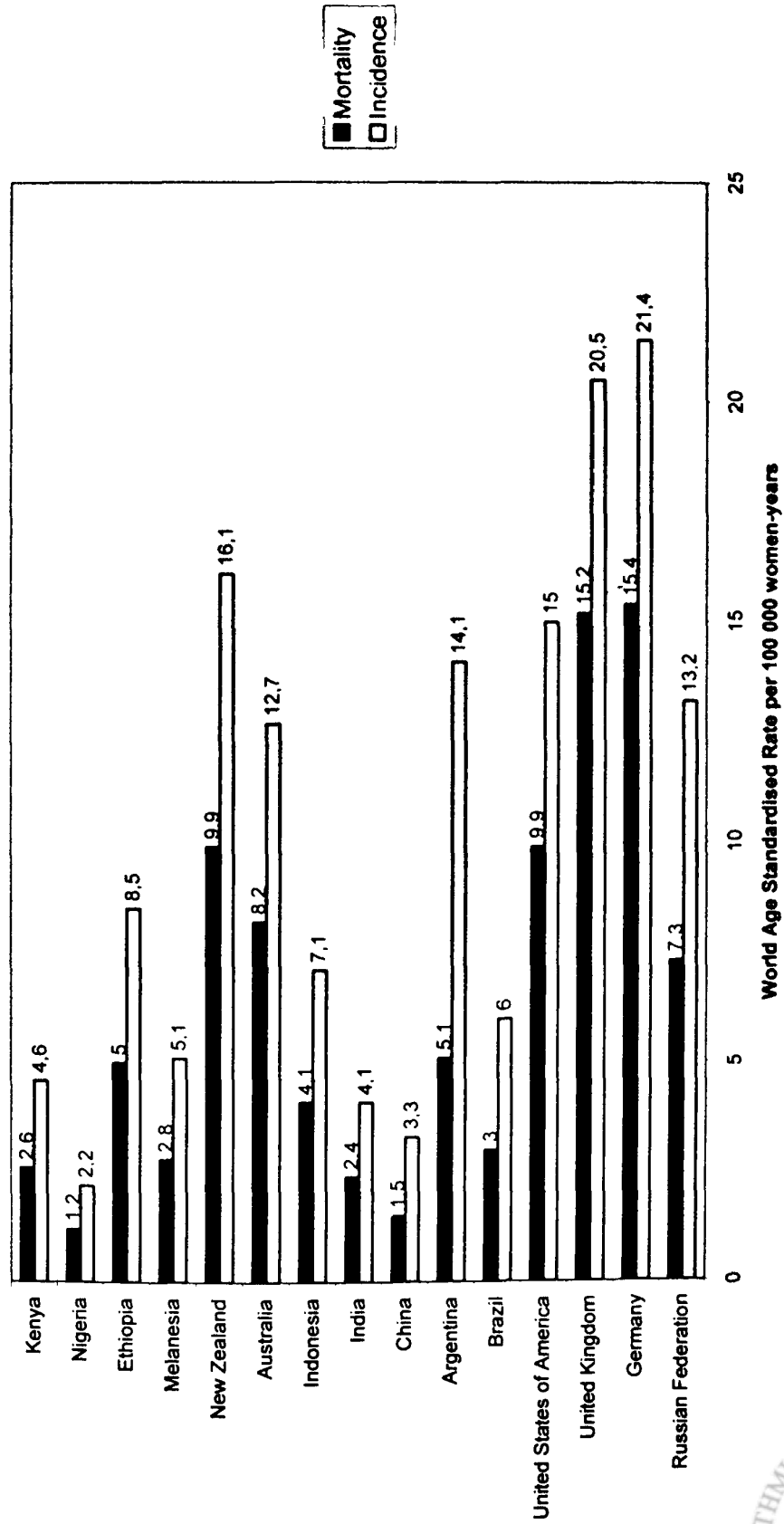
1.2. Επιδημιολογία

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία θανάτου από τους γυναικολογικούς καρκίνους στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η επίπτωση και η θνησιμότητα του καρκίνου των ωοθηκών ποικίλει στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αλλά και παγκοσμίως (Εικόνα 2). Στη Μεγάλη Βρετανία, για παράδειγμα, η επίπτωση φτάνει το 18.7 ανά 100.000 γυναίκες ή τις 6000 νέες περιπτώσεις ανά έτος καθιστώντας την τέταρτη πιο συχνή εντόπιση κακοήθειας - μετά το καρκίνο του μαστού, του παχέως εντέρου και του πνεύμονα³ -, ενώ στην Ελλάδα φτάνει μόλις το 5 ανά 100.000 ανά έτος. Στις Η.Π.Α, αριθμεί 23.000 και 15.000 νέες περιπτώσεις και θανάτους ανά έτος αντίστοιχα⁴⁻⁶. Αντίθετα με άλλους καρκίνους, όπως για παράδειγμα του τραχήλου, δε φαίνεται να συσχετίζεται με την κοινωνική διαστρωμάτωση του πληθυσμού των χωρών. Συνολικά, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στο γενικό πληθυσμό φτάνει το 1.3% έως την ηλικία των 74 χρόνων.



Εικόνα 2: Η Επίπτωση και η Θνησιμότητα από τον καρκίνο των ωθηκών παγκοσμίως

Estimated Incidence of and Mortality from Ovarian Cancer (2000)



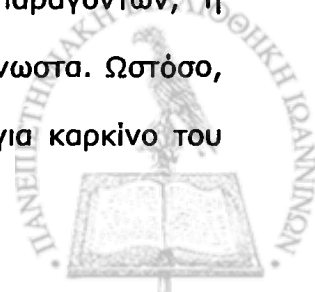
Η επίπτωση της νόσου σχετίζεται, γραμμικά σχεδόν, με την ηλικία. Εμφανίζεται εξαιρετικά σπάνια σε νέες γυναίκες κάτω των 25 ετών, αφού φθάνει μόλις το 1/100,000, αυξάνεται απότομα μετά την ηλικία των 50 ετών και ανέρχεται στο 32/100,000, ενώ παρουσιάζει κορύφωση (peak) και plateau της τάξεως του 75/100.000 ανά έτος μετά την ηλικία των 70, με μικρή εν συνεχεία πτώση³.

1.3. Αιτιολογία – Παράγοντες Κινδύνου

Η αιτιολογία και η αναγνώριση των πιθανών παραγόντων κινδύνου έχει μελετηθεί εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία. Η πλειονότητα των παραγόντων αυτών στηρίζεται στη θεωρία των 'συνεχών ωοθυλακιορρηξιών' ('Incessant ovulation' theory). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση του αριθμού των ωοθυλακιορρηξιών, όπως ο αυξημένος αριθμός κυήσεων (ελάττωση κινδύνου έως και 40%), η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων (ελάττωση κινδύνου έως και 60%), καθώς επίσης η στείρωση, η υστερεκτομία με διατήρηση των ωοθηκών και ο θηλασμός, σχετίζονται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου των ωοθηκών.

Αντίθετα, αύξηση του κινδύνου παρατηρείται σε άτοκες γυναίκες και σε περιπτώσεις υπογονιμότητας, πρώιμης εμμηναρχής και καθυστερημένης εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, η πραγματική αιτία αύξησης του κινδύνου σε περιπτώσεις υπογονιμότητας παραμένει μέχρι σήμερα αδιευκρίνιστη, καθώς έχει ενοχοποιηθεί τόσο η χρήση σκευασμάτων πρόκλησης πολλαπλής ωοθηλακιορρηξίας όσο και ειδικές μορφές υπογονιμότητας που προδιαθέτουν αυτές καθαυτές σε καρκίνο των ωοθηκών⁷. Λίγες μόνο μελέτες, με αντιφατικά αποτελέσματα, παρέχουν ενδείξεις ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών και του καρκίνου των ωοθηκών, αν και δε φαίνεται πιθανό να βρεθεί στο μέλλον τέτοια στατιστικά σημαντική συσχέτιση και διαφορά⁸.

Παρά τις προσπάθειες αναγνώρισης ανεξάρτητων αιτιολογικών παραγόντων, η πλειονότητα των κακοηθειών αυτών παραμένει σποραδική και τα αίτια άγνωστα. Ωστόσο, υπολογίζεται ότι τουλάχιστον το 10% αυτών έχει οικογενή προδιάθεση για καρκίνο του



μαστού και των ωοθηκών, λόγω μεταλλάξεων στο BRCA-1 και BRCA-2 γονίδιο⁹⁻¹⁰. Η πλειονότητα αυτών των γυναικών έχει μόνο ένα πρώτου βαθμού συγγενή, ενώ μόνο το 1% έχει πιο εκτεταμένο οικογενειακό ιστορικό. Ο κίνδυνος στις πρώτες ανέρχεται στο 2-3% στη διάρκεια της ζωής τους (lifetime risk), είναι δηλαδή διπλάσιος του γενικού πληθυσμού, ενώ στις γυναίκες με 2 ή περισσότερους συγγενείς κυμαίνεται από 10-40% στη διεθνή βιβλιογραφία (lifetime risk του γενικού πληθυσμού 1.3%).

1.4. Ταξινόμηση

Οι όγκοι των ωοθηκών διακρίνονται σε συμπαγείς και κυστικούς. Επίσης, διακρίνονται σε καλοήθεις και κακοήθεις, καθώς και σε όγκους οριακής κακοήθειας με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά κακοήθειας, αλλά με απουσία στρωματικής διήθησης. Η συμπεριφορά τους ποικίλει, αφού από πολύ επιθετική σε φτωχά διαφοροποιημένους όγκους, σε δυνητικά κακοήγη σε οριακής κακοήθειας όγκους και σε σχετικά καλοήγη όπως σε κοκκιοκυτταρικούς όγκους.

Μια απλοποιημένη ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 που ακολουθεί.



Πίνακας 1: Απλοποιημένη ιστολογική ταξινόμηση των όγκων των ωοθηκών

Ιστολογικός Τύπος	Υποτύποι
Επιθηλιακοί Όγκοι (85%)	• Ορώδες Αδενοκαρκίνωμα (40%) • Βλεννώδες Αδενοκαρκίνωμα (10%) • Ενδομητριοειδές Καρκίνωμα (20%) • Διαυγοκυτταρικό (μεσонеφροειδές) Καρκίνωμα (5%) • Brenner Όγκος • Αδιαφοροποίητα
Όγκοι του Γεννητικού Στρώματος (10%)	• Κοκκιοκυτταρικός Όγκος • Θήκωμα / Όγκος εκ κυττάρων θήκης • Ανδροβλάστωμα / Όγκος εκ κυττάρων Sertoli-Leydig
Όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων (3%)	• Δυσγερμίνωμα (50%) • Ενδοδερμικός Κολπώδης Όγκος ή Όγκος του λεκιθικού ασκού (10-15%) • Εμβρυονικό Καρκίνωμα • Χοριοκαρκίνωμα • Τεράτωμα
Άλλοι (6%)	• Μεταστικός όγκος • Σάρκωμα κτλ.

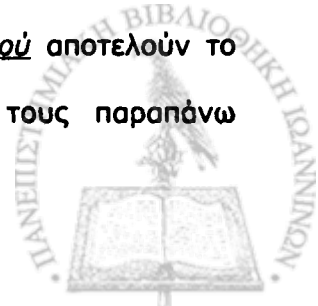


1.4.1. Οι επιθηλιακοί όγκοι

Οι επιθηλιακοί όγκοι αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των νεοπλασμάτων αυτών και καλύπτουν ένα υψηλό ποσοστό που φθάνει το 85%. Παρότι χαρακτηρίζονται από μεγάλη ποικιλία ως προς τον τρόπο διασποράς, συνήθως έχουν αμφοτερόπλευρη εντόπιση και εκτεταμένη ενδοπεριτοναϊκή διασπορά.

Διακρίνονται, πιο συγκεκριμένα, σε:

- Ορώδη Αδενοκαρκινώματα, το οποία αποτελούν το συχνότερο επιθηλιακό όγκο (40%). Στην πλειονότητα είναι μονοκυστικά και περιέχουν τουτόχρονα συμπαγή και κυστικά στοιχεία, αν και πολλά είναι κυρίως κυστικά. Κυμαίνονται από καλά διαφοροποιημένα έως αδιαφοροποίητα νεοπλάσματα και συχνά παρουσιάζουν αμφοτερόπλευρη εντόπιση.
- Τα Βλεννώδη Αδενοκαρκινώματα είναι λιγότερο συχνοί όγκοι (10%), πολύ συχνά πολυκυστικοί και μπορεί να διαφοροδιαγνωσθούν κλινικά από τους ορώδεις, λόγω της παρουσίας πυκνόρρευστης βλέννας. Εντάσσονται στους μεγαλύτερους όγκους των ωοθηκών και συχνά συνδυάζονται με όγκους της σκωληκοειδούς απόφυσης και της χοληδόχου κύστης. Ρήξη της βλεννώδους κύστης δύναται να διασπείρει βλεννοπαραγωγά κύτταρα και να οδηγήσει, προοδευτικά, σε ψευδομύξωμα του περιτοναίου που απαιτεί χειρουργική αντιμετώπιση.
- Τα Ενδομητριοειδή Καρκινώματα (20%) ονομάζονται έτσι λόγω της ομοιότητάς τους με τα αδενοκαρκινώματα του ενδομητρίου με τα οποία συχνά συσχετίζονται σε ένα ποσοστό της τάξεως του 15%. Τα περισσότερα είναι κυστικά, συχνά με μια μόνο κύστη, περιέχουν σοκολατοειδές (καφεοειδές) υγρό και συχνά συνυπάρχουν με αναγνωρίσιμη ενδομητρίωση.
- Τα Διαυγοκυτταρικά (μεσонеφροειδή) Καρκινώματα αποτελούν πιο σπάνιους επιθηλιακούς όγκους (5%), συχνά συσχετίζονται με ωοθηκική ενδομητρίωση και συχνά συνυπάρχουν με ενδομητριοειδείς όγκους, υπονοώντας την πιθανή κοινή τους προέλευση.
- Τα Καρκινώματα οριακής κακότηειας ή χαμηλού κακότηους δυναμικού αποτελούν το 10% όλων των επιθηλιακών όγκων και συναντώνται σε όλους τους παραπάνω



επιθηλιακούς τύπους με συχνότερο αυτόν του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος. Παρουσιάζουν κακοήγη χαρακτηριστικά χωρίς σαφή διήθηση του στρώματος. Η πρόγνωσή τους είναι σαφώς καλύτερη του διηθητικού καρκίνου, αλλά ο κίνδυνος καθυστερημένης υποτροπής (>10 έτη) παραμένει.

Οι μη επιθηλιακές νεοπλασίες συνιστούν το 15% του συνόλου των ωοθηκικών καρκίνων.

1.4.2. Οι όγκοι του γεννητικού στρώματος

Οι όγκοι του γεννητικού στρώματος αντιπροσωπεύουν το 10% του συνόλου των όγκων των ωοθηκών και είναι συνήθως χαμηλής κακοήθειας.

Περιλαμβάνουν τις ακόλουθες κατηγορίες:

- τους Κοκκιοκυτταρικούς Όγκους που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα. Μπορεί να παρουσιαστούν σε νέες γυναίκες, παρότι στην πλειονότητά τους εμφανίζονται σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συχνά εκκρίνουν Inhibin που χρησιμοποιείται ως καλός δείκτης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

- το Θήκωμα που είναι συνήθως καλοήθες.

Οι 2 παραπάνω όγκοι συχνά εμφανίζονται σε πρώιμο στάδιο με αμφοτερόπλευρη εντόπιση μόλις στο 5% των περιπτώσεων. Συχνά παράγουν στεροειδείς ορμόνες και, πιο συγκεκριμένα, οιστρογόνα προκαλώντας προβλήματα εμμήνου ρήσεως, μετεμμηνοπαυσιακές αιμορραγίες σε μεγαλύτερες γυναίκες και πρόωμη ωρίμανση σε κορίτσια, πριν από την εφηβεία. Επίσης, η έκκριση των ορμονών αυτών συχνά ενοχοποιείται σε περιπτώσεις ενδομήτριας υπερπλασίας ακόμη και νεοπλασίας των γυναικών αυτών.

- τους όγκους εκ κυττάρων Sertoli-Leydig, οι μισοί εκ των οποίων παράγουν ανδρικές ορμόνες και προκαλούν συνακόλουθη αρρενοποίηση. Συνήθως η πρόγνωση της εντοπισμένης νόσου είναι καλή.



1.4.3. Οι όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων

Οι όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων, μολονότι αποτελούν μόλις το 3% των ωοθηκικών καρκίνων, είναι ίσως η πιο σημαντική ομάδα. Τούτο οφείλεται στο γεγονός ότι αφενός μεν είναι θεραπεύσιμοι, αφετέρου δε παρουσιάζονται συχνά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Είναι σε μεγάλο βαθμό χημειοευαίσθητοι, με συνέπεια να διασφαλίζεται συχνά η διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας.

- Το δυσγερμίνωμα συνιστά περίπου το ήμισυ των όγκων αυτών και στη συντριπτική του πλειοψηφία συναντάται σε γυναίκες κάτω των 30 ετών. Αποτελούν στέρεους, οζώδεις όγκους, εμφανίζουν ομοιότητες με τα σεμινώματα των όρχεων και είναι αμφοτερόπλευροι σε ένα ποσοστό της τάξεως του 10%. Μερικές φορές παράγουν hCG και έχουν καλή πρόγνωση.

- Οι ενδοδερμικοί κολπώδεις όγκοι ή όγκοι του λεκιθικού ασκού αποτελούν τους δεύτερους σε συχνότητα όγκους της κατηγορίας αυτής (10-15%) με μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης στα παιδιά. Η αρχική τους εμφάνιση μπορεί να είναι με τη μορφή οξείας κοιλίας λόγω νέκρωσης, αιμορραγίας και ρήξης του όγκου. Μπορεί να παράγουν AFP, η οποία χρησιμεύει ως εξαιρετικός καρκινικός δείκτης.

- Τα τερατώματα περιλαμβάνουν πολλά είδη ιστών, όπως τρίχες, δόντια και δέρμα. Τα ώριμα κυστικά τερατώματα και οι δερμοειδείς κύστες είναι συχνά και καλοήθη. Τα ανώριμα τερατώματα είναι συνήθως στέρεα, μονόπλευρα και κακοήθη. Μερικά παράγουν ορμόνες όπως hCG, AFP κτλ.

1.4.4. Οι Υπόλοιποι Όγκοι

Οι Υπόλοιποι Όγκοι αποτελούν το 6% του συνόλου και περιλαμβάνουν μεταστατικά καρκινώματα (μαστού, στόμαχου, παχέως εντέρου κτλ), σαρκώματα κτλ.



1.5. Τρόποι Επέκτασης

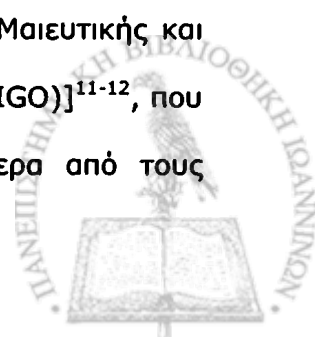
Η νόσος εξαπλώνεται με διάφορους τρόπους και, πιο συγκεκριμένα:

- Με την άμεση διήθηση στο πυελικό περιτόναιο και τα πυελικά όργανα. Το περιτοναϊκό υγρό, μέσω των λεμφαγγείων, μεταφέρει καρκινικά κύτταρα στο επίπλουν, στις περιτοναϊκές επιφάνειες του λεπτού και παχέως εντέρου, στο ήπαρ, στο τοιχωματικό περιτόναιο της περιτοναϊκής κοιλότητας και την επιφάνεια του διαφράγματος.
- Μέσω λεμφογενούς διασποράς κυρίως στους πυελικούς και παρα-αορτικούς λεμφαδένες του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και σπανιότερα αυτούς της αυχενικής και βουβωνικής χώρας.
- Μέσω αιματογενούς διασποράς συνήθως σε προχωρημένα στάδια της νόσου με κύρια εντόπιση το ήπαρ και τον πνεύμονα και σπανιότερα τα οστά και τον εγκέφαλο.

1.6. Κλινική Σταδιοποίηση (χειρουργική - παθολογοανατομική)

Ένα σημαντικό στοιχείο για την αντιμετώπιση της ασθένειας είναι να προσδιορισθεί η έκτασή της, όχι μόνο για προγνωστικούς λόγους, αλλά και για τον προγραμματισμό της θεραπείας. Στους περισσότερους καρκίνους, στους οποίους δεν υπάρχει εμφανής επέκταση της νόσου, η σταδιοποίηση πραγματοποιείται τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Η ακρίβεια στη σταδιοποίηση μπορεί να καθορίσει, αν η ασθενής θα θεραπευτεί ή όχι από τη νόσο. Εάν η έκταση της νόσου δεν προσδιοριστεί με ακρίβεια, όγκος που έχει επεκταθεί πέραν της ωθηθήκης είναι δυνατόν να διαλάθει και να μη θεραπευτεί.

Τα στάδια της νόσου έχουν καθοριστεί από την Διεθνή Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας [Federation International de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO)]¹¹⁻¹², που αποτελεί και την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη σταδιοποίηση μέχρι σήμερα από τους



γυναικολόγους ογκολόγους, και την Αμερικανική Επιτροπή κατά του Καρκίνου [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] με το AJCC/TNM σύστημα σταδιοποίησης¹³.

Η TNM σταδιοποίηση περιγράφει την επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου (T), την απουσία ή την παρουσία μεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες (N) και την απουσία ή την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Οι ορισμοί των κατηγοριών T ουσιαστικά αντιστοιχούν στα διάφορα στάδια του καρκίνου των ωοθηκών, όπως αυτά γίνονται αποδεκτά από τη FIGO.

Οι σταδιοποιήσεις αυτές παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 και 3. Ο Πίνακας 3 περιλαμβάνει επίσης την αντιστοιχία των σταδίων κατά FIGO και AJCC/TNM¹⁴.



Πίνακας 2: Σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών κατά FIGO**Στάδιο Ορισμός κατά FIGO**

Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

0 Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς νεοπλασίας

I Ο όγκος περιορίζεται στις ωοθήκες (25%)

Ia Ο όγκος περιορίζεται στη μία ωοθήκη. Η κάψα της ωοθήκης είναι ακέραιη.

Δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης

Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις

Ib Ο όγκος περιορίζεται στις δύο ωοθήκες. Η κάψα είναι ακέραιη.

Δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης

Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις

Ic Ο όγκος περιορίζεται στη μια ή και στις δυο ωοθήκες, με όποιο από τα παρακάτω

Η κάψα της μιας ή και των δυο ωοθηκών έχει διασπαστεί ή υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης ή υπάρχει θετική κακοήθης κυτταρολογία στον ασκίτη ή υπάρχει θετική κυτταρολογία στις περιτοναϊκές πλύσεις.

II Ο όγκος έχει επεκταθεί πέραν της/των ωοθηκών, εντός όμως της πυέλου (5-10%)

IIa Ο όγκος έχει επεκταθεί και/ή υπάρχουν εμφυτεύματα στη μήτρα και/ή στις σάλπιγγες

Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις

IIb Ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα της πυέλου

Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις

IIc II a/b με θετική κακοήθη κυτταρολογία στον ασκίτη ή θετική κυτταρολογία στις περιτοναϊκές πλύσεις

III Ο όγκος εντοπίζεται σε μια ή και στις δυο ωοθήκες και επεκτείνεται πέραν της πυέλου με μικροσκοπικά διαπιστωμένες περιτοναϊκές μεταστάσεις, περιορίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και/ή παρουσιάζει θετικούς επιχώριους λεμφαδένες, οπισθοπεριτοναϊκούς ή βουβωνικούς. Επιφανειακές ηπατικές μεταστάσεις αντιστοιχούν σε στάδιο III (45%).

IIIa Μικροσκοπική επέκταση με περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου



IIIb

Μακροσκοπικές ενδοκοιλιακές περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου με μέγιστη διάμετρο ίση ή μικρότερη των 2cm

IIIc

Περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου με μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερη των 2cm και/ή προσβολή επιχώριων οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων

IV

Απομακρυσμένες μεταστάσεις πέραν της περιτοναϊκής κοιλότητας. Παρεγχυματικές μεταστάσεις ήπατος, θετική πλευριτική συλλογή με θετική κυτταρολογία (20%).



Πίνακας 3: Σταδιοποίηση κατά AJCC/TNM του πρωτοπαθούς καρκίνου των ωοθηκών

TNM	Ορισμός κατά AJCC/TNM
T	Πρωτοπαθής όγκος
Tx	Η έκταση του όγκου δεν μπορεί να αξιολογηθεί λόγω ανεπάρκειας πληροφοριών
T0	Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς νεοπλασίας
T1	Ο όγκος περιορίζεται στις ωοθήκες (25%)
T1a	Ο όγκος περιορίζεται στη μία ωοθήκη. Η κάψα της ωοθήκης είναι ακέραιη. Δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης. Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις.
T1b	Ο όγκος περιορίζεται στις δύο ωοθήκες. Η κάψα είναι ακέραιη. Δεν υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης. Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις.
T1c	Ο όγκος περιορίζεται στη μια ή και στις δυο ωοθήκες, με όποιο από το παρακάτω Η κάψα της μιας ή και των δυο ωοθηκών έχει διασπαστεί ή υπάρχει όγκος στην επιφάνεια της ωοθήκης ή υπάρχει θετική κακοήθης κυτταρολογία στον ασκίτη ή υπάρχει θετική κυτταρολογία στις περιτοναϊκές πλύσεις.
T2	Ο όγκος έχει επεκταθεί πέραν της/των ωοθηκών, εντός όμως της πυέλου (5-10%)
T2a	Ο όγκος έχει επεκταθεί και/ή υπάρχουν εμφυτεύματα στη μήτρα και/ή στις σάλπιγγες Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις.
T2b	Ο όγκος έχει επεκταθεί σε άλλα όργανα της πυέλου Δεν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα στον ασκίτη ή τις περιτοναϊκές πλύσεις.
T2c	II a/b με θετική κακοήγη κυτταρολογία στον ασκίτη ή θετική κυτταρολογία στις περιτοναϊκές πλύσεις.
T3	Ο όγκος εντοπίζεται σε μια ή και στις δυο ωοθήκες και επεκτείνεται πέραν της πυέλου με μικροσκοπικά διαπιστωμένες περιτοναϊκές μεταστάσεις, περιορίζεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και/ή παρουσιάζει τοπικά θετικούς λεμφαδένες, οπισθοπεριτοναϊκούς ή βουβωνικούς. Επιφανειακές ηπατικές μεταστάσεις αντιστοιχούν σε στάδιο III (45%).
T3a	Μικροσκοπική επέκταση με περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου



T3b Μακροσκοπικές ενδοκοιλιακές περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου με μέγιστη διάμετρο ίση ή μικρότερη των 2cm

T3c Περιτοναϊκές μεταστάσεις πέραν της πυέλου με μέγιστη διάμετρο μεγαλύτερη των 2cm και/ή προσβολή τοπικά οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων

N Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

Nx Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν λόγω ανεπάρκειας πληροφοριών

N0 Δεν διηθούνται οι επιχώριοι λεμφαδένες

N1 Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων

M Απομακρυσμένη μετάσταση (M)

Mx Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να αξιολογηθούν λόγω ανεπάρκειας πληροφοριών

M0 Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Στάδιο Ορισμός κατά AJCC/TNM

Ia T1a N0 M0

Ib T1b N0 M0

Ic T1c N0 M0

IIa T2a N0 M0

IIb T2b N0 M0

IIc T2c N0 M0

IIIa T3a N0 M0

IIIb T3b N0 M0

IIIc T3c N0 M0

οποιοδήποτε T N1 M0

IV οποιοδήποτε T οποιοδήποτε N M1



Βαθμός (Grade)

Οι επιθηλιακοί όγκοι της ωοθήκης ταξινομούνται επιπλέον βάσει του βαθμού (grade) της νόσου. Αυτό είναι σημαντικό αφού η πρόγνωση σχετίζεται άμεσα με τον ιστολογικό βαθμό. Το σύστημα αυτό δεν εφαρμόζεται σε μη-επιθηλιακούς όγκους.

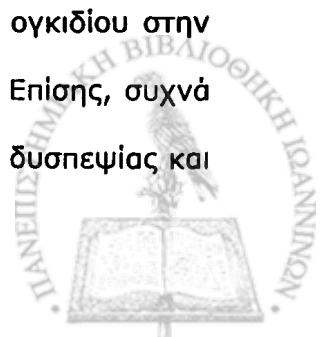
- Gx – Ο βαθμός δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- G1 – Καλή διαφοροποίηση
- G2 – Μέτρια διαφοροποίηση
- G3 – Φτωχή διαφοροποίηση

1.7. Κλινικά Χαρακτηριστικά - Συμπτώματα

Τα δυο τρίτα των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών προσέρχονται για εξέταση, όταν η νόσος έχει πλέον εξαπλωθεί πέραν της πυέλου. Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί μια νόσο με αθόρυβη έναρξη και εξέλιξη που παραμένει συχνά ασυμπτωματική ως αρκετά προχωρημένα στάδια. Αυτό οφείλεται στο ότι η νόσος αυτή αναπτύσσεται στην πύελο, ένα «χώρο» του σώματος με μεγάλες διαστάσεις, με συνέπεια να προκαλεί συχνά ασαφή συμπτώματα. Ο τρόπος επίσης εξάπλωσης της νόσου, μέσω εμφυτεύσεων καρκινικών κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, συντελεί στην πρώιμη εξάπλωση και καθυστερημένη διάγνωση της νόσου.

Τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να οφείλονται σε διάταση της κοιλίας, συστροφή ή αιμορραγία με επακόλουθο πόνο, πιεστικά φαινόμενα των παρακείμενων δομών και ορμονικά επακόλουθα, όπως μετεμηνοπαυσιακή αιμορραγία, αρρενοποίηση κλπ.

Τα συχνότερα αρχικά συμπτώματα των ασθενών που προσέρχονται στο γυναικολόγο είναι ο ακαθόριστος κοιλιακός πόνος ή η δυσφορία. Η σημαντική διάταση της κοιλιάς, λόγω του όγκου ή της συλλογής ασκитικού υγρού, ή η παρουσία κάποιου ογκιδίου στην κάτω κοιλιακή χώρα είναι τα δεύτερα κατά σειρά συχνότητας συμπτώματα. Επίσης, συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν επί μήνες ιστορικό ελαττωμένης όρεξης, ναυτίας, δυσπεψίας και



απώλειας βάρους, καθώς και συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα, ενώ η ανώμαλη έμμηνος ρύση και η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία αποτελούν πιο σπάνιες εκδηλώσεις.

Η ακαθόριστη, μη ειδική φύση των εκδηλώσεων αυτών, συχνά οδηγούν τις γυναίκες αυτές σε γιατρούς άλλων ειδικοτήτων, όπως για παράδειγμα σε γαστρεντερολόγους με επακόλουθη καθυστέρηση της περαιτέρω διερεύνησης.

1.8. Διάγνωση - Διερεύνηση

- *Η Γυναικολογική/Κλινική Εξέταση*, η οποία συχνά αποκαλύπτει σκληρή, συμπαγή ή κυστική, ακίνητη, ανώμαλη μάζα, εξορμώμενη από την πύελο, συχνά στο δουγλάσιο, σχεδόν διαγνωστική του ωθηκικού καρκίνου. Δεν πρέπει να παραλείπεται η εξέταση της αυχενικής και βουβωνικής χώρας για ενδεχόμενους διογκωμένους λεμφαδένες. Συχνά συνυπάρχει ασκίτης, ενώ η μήτρα ψηλαφάται χωριστά.
- *Η υπερηχογραφία*, η οποία μπορεί να επιβεβαιώσει την ωθηκική ή μη προέλευση του όγκου και να αποκλείσει τις λοιπές πιθανές αιτίες πυελικών μαζών, να διερευνήσει τη συμπαγή ή κυστική της σύσταση και να εκτιμήσει την πιθανή ύπαρξη ασκίτικού υγρού, υδρονέφρωσης, συμμετοχής του ήπατος, των παραορτικών λεμφαδένων και λοιπών εμφανών μεταστάσεων.
- *Οι καρκινικοί δείκτες* και κυρίως η μέτρηση του CA 125, η οποία συχνά ενισχύει την ωθηκική προέλευση της μάζας, αν και ανευρίσκεται φυσιολογική στο 15% των επιθηλιακών νεοπλασιών των ωθηκών. Επίσης, το AFP χρησιμεύει ως καρκινικός δείκτης στα καρκινώματα εκ γερμοειδών κυττάρων, ενώ το CEA στον αποκλεισμό πιθανού καρκινώματος του παχέως εντέρου.
- *Οι λοιπές αιματολογικές εξετάσεις*, οι οποίες περιλαμβάνουν τη γενική αίματος, την ουρία, τους ηλεκτρολύτες και τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.



- Η ακτινογραφία θώρακα, η οποία πρέπει να συνοδεύει πάντοτε το διαγνωστικό έλεγχο κατά την προσπάθεια διερεύνησης πιθανών πνευμονικών διηθήσεων και πλευριτικής συλλογής.
- Η αξονική (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI) που μπορούν να αποκαλύψουν την επέκταση της νόσου, χωρίς όμως να επηρεάζουν ουσιαστικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση.
- Πιο εξειδικευμένοι έλεγχοι με βαριούχο υποκλυσμό, κολονοσκόπηση ή ενδοφλέβιο ουρόγραμμα/πυελογραφία μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμοι σε εξατομικευμένες περιπτώσεις.

Καρκινικοί Δείκτες

Ο σημαντικότερος καρκινικός δείκτης στους επιθηλιακούς καρκίνους των ωοθηκών είναι το CA 125, ένα αντιγόνο που ανιχνεύεται στον ορό. Εκφράζεται στην πλειονότητα (το 85%) των επιθηλιακών καρκινωμάτων και, κυρίως, των μη βλεννωδών. Συχνά ανευρίσκεται αυξημένο σε ποικίλες καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις, όπως η ενδομητρίωση, ο καρκίνος του ενδομητρίου και των σαλπίγγων και λοιπές καλοήθειες παθήσεις που επιδρούν στις περιτοναϊκές επιφάνειες. Αν και έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την υπερηχογραφία για το μαζικό προληπτικό έλεγχο, έχει καθιερωθεί ως μέσο ελέγχου της διαγνωσμένης νόσου, της απάντησης στη χημειοθεραπεία και, συνεπώς, της προσαρμογής του θεραπευτικού σχήματος, καθώς και ως αρκετά αξιόπιστος δείκτης ύφεσης, κυρίως όμως πιθανής μελλοντικής υποτροπής. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι η σταθερή αύξηση των τιμών του, συχνά προηγείται της υποτροπής της νόσου, με ποικίλο λανθάνοντα χρόνο έως και 1 έτος.

Ένας άλλος καρκινικός δείκτης, το AFP, αποτελεί έναν πολύ ευαίσθητο και ειδικό δείκτη θεραπείας στα ιδιαίτερος χημειοευαίσθητα και συχνά ιάσιμα καρκινώματα εκ γερμοειδών κυττάρων.



1.9. Θεραπεία

1.9.1. Επιθηλιακός Καρκίνος της Ωοθήκης

Η προτεινόμενη θεραπεία συμπεριλαμβάνει αρχικά τη χειρουργική αντιμετώπιση, η οποία στοχεύει στη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την κυτταρομείωση που ακολουθείται από χημειοθεραπεία. Σε αντίθεση με άλλους στέρεους όγκους, η αποτελεσματική κυτταρομείωση ("debulking") προσφέρει κέρδος στην επιβίωση σε γυναίκες με καρκίνωμα των ωοθηκών¹⁵⁻¹⁶.

Ο στόχος της πρωτογενούς χειρουργικής επέμβασης είναι να ελαττώσει το μέγεθος του όγκου σε καθόλου ή ελάχιστη υπολλειμματική νόσο. Η προτεινόμενη αρχική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής είναι συνήθως ένας συνδυασμός πλατίνας με ταξάνη με ενδοφλέβια χορήγηση κάθε 3 εβδομάδες για 6 σχήματα¹⁷⁻¹⁸.

Πιο αναλυτικά:

Χειρουργική

Η ιδεώδης αντιμετώπιση των ωοθηκικών καρκίνων πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένα γυναικολογικά ογκολογικά κέντρα και η επέμβαση από γυναικολόγους ογκολόγους, οι οποίοι έχουν εμπειρία στη ριζική χειρουργική και τις κυτταρομειωτικές επεμβάσεις.

Η αντιμετώπιση αρχίζει με λαπαροτομία, η οποία έχει τριπλό σκοπό:

- να τεθεί η ιστολογική διάγνωση
- να γίνει η σταδιοποίηση του καρκίνου
- και να αφαιρεθεί ολόκληρος ο όγκος και οι μεταστάσεις του ή στο μέγιστο δυνατό.



Σε περίπτωση προ-εγχειρητικής υποψίας ότι πιθανώς θα υπάρξει ανάγκη επέμβασης στο έντερο, η προετοιμασία του εντέρου είναι απαραίτητη και πολλοί συνιστούν να γίνεται ως ρουτίνα. Η λαπαροτομία θα πρέπει να πραγματοποιείται με κάθετη τομή που θα επιτρέψει την επαρκή επισκόπηση όλης της περιτοναϊκής κοιλότητας, των περιτοναϊκών επιφανειών και του ήπατος για την ανεύρεση πιθανών μεταστατικών εντοπίσεων και συγχρόνως για λόγους καλύτερης χειρουργικής πρόσβασης. Οποιοδήποτε δείγμα ελεύθερου ασκитικού υγρού ή εκπλύσεων με φυσιολογικό ορό πρέπει να στέλνεται για κυτταρολογική εξέταση. Οι πυελικοί και παρα-αορτικοί λεμφαδένες πρέπει να επίσης ψηλαφούνται. Αν και παραμένει αμφισβητήσιμο, η βιοψία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων κρίνεται από πολλούς απαραίτητη σε γυναίκες με νόσο μικρότερη του σταδίου IIIc, αφού το 20% των γυναικών με νόσο σταδίου I και II θα έχουν τελικά θετικούς ιστολογικά αδένες.

Ο θεραπευτικός στόχος της κυτταρομειωτικής χειρουργικής του ωοθηκικού καρκίνου είναι η αφαίρεση όλης της μακροσκοπικά ορατής νόσου. Στις περιπτώσεις εκείνες που τούτο δεν είναι εφικτό, στόχος της είναι η αφαίρεση του μεγαλύτερου δυνατού από κάθε καρκινική μάζα >2cm. Η φιλοσοφία της κυτταρομείωσης βασίζεται στη διαπίστωση ότι οι γυναίκες με καθόλου ή ελάχιστη υπολειμματική νόσο παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση¹⁵⁻¹⁶. Δυστυχώς, αυτό δεν είναι πάντοτε εφικτό στις πιο προχωρημένες μορφές της νόσου και πρέπει να εξισορροπείται με το ενδεχόμενο σοβαρής διεγχειρητικής νοσηρότητας.

Εφόσον δεν υπάρχει επιθυμία διατήρησης της αναπαραγωγικής ικανότητας, στόχος είναι η ολική υστερεκτομία με αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή, υποκολική επιπλοεκτομή και η αφαίρεση οποιασδήποτε μεγάλης καρκινική μάζας. Σε νέες, άτοκες γυναίκες με μονόπλευρο όγκο, χωρίς εμφανές ασκитικό υγρό και μετά από ενδελεχή έλεγχο για μεταστατικές εστίες, μπορεί να επιλεγεί η χειρουργική θεραπεία με τη μονόπλευρη σαλπινγγοωθηκεκτομή με ταυτόχρονη απόξεση της ενδομήτριας κοιλότητας για αποκλεισμό σύγχρονης νεοπλασίας του ενδομητρίου. Τέλος, σε περιπτώσεις όγκων οριακής κακοήθειας, σε νέες γυναίκες είναι συχνά επαρκής η αφαίρεση της κύστης, ενώ μια πιο ριζική αντιμετώπιση συνίσταται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.



Άλλες χειρουργικές επεμβάσεις

- Η λαπαροτομία δεύτερης ματιάς (*second look laparotomy*), η οποία ορίζεται ως η προγραμματισμένη λαπαροτομία μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Αποτελεί αναμφίβολα την πιο ακριβή μέθοδο εκτίμησης της έκτασης της νόσου, της απάντησης στη χημειοθεραπεία και συνεπώς επιτρέπει τη μελλοντική προσαρμογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος, προσφέροντας ταυτόχρονα τη δυνατότητα επαναληπτικής κυτταρομείωσης. Ωστόσο, η προσπάθεια αυτή αφαίρεσης της υπολειμματικής νόσου και η προσαρμογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος, λόγω έλλειψης δεύτερης γραμμής θεραπείας με υψηλή αποτελεσματικότητα, δεν έχει διαπιστωθεί ότι βελτιώνουν την πρόγνωση της νόσου και, συνεπώς, περιορίζουν την εφαρμογή της μέσα στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών και όχι σε βάση ρουτίνας.
- Η κυτταρομείωση ενδιάμεσου χρόνου (*interval debulking*), η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί μετά την ολοκλήρωση 2-4 κύκλων χημειοθεραπείας στις περιπτώσεις εκείνες που είναι εφικτή η περιορισμένη μόνο κυτταρομείωση στην αρχική λαπαροτομία. Αν και πολλές μελέτες αναδεικνύουν τον ευεργετικό της ρόλο και αποκαλύπτουν βελτίωση στην πρόγνωση, δεν υπάρχουν ακόμη σαφείς ενδείξεις, οι οποίες να υποστηρίζουν την καθιέρωσή της.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία προσφέρεται πλέον σε όλες τις ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, συμπεριλαμβανομένων των όγκων σταδίου Ι. Στόχος της είναι αφενός μεν η βελτίωση της περιόδου κλινικής ύφεσης και της επιβίωσης και αφετέρου η παρηγορητική θεραπεία σε προχωρημένα στάδια και υποτροπές. Τα συνολικά ποσοστά απάντησης φτάνουν το 70-80%. Ωστόσο, αν και βελτιώνει τη μέση επιβίωση, η διαφορά στη θνησιμότητα παραμένει μηδαμινή.



Τις τελευταίες δεκαετίες, πολύ μεγάλος αριθμός μελετών διαπραγματεύεται την επιλογή του πιο κατάλληλου μεμονωμένου ή συνδυασμένου χημειοθεραπευτικού σχήματος στα διάφορα στάδια της νόσου και τις υποτροπές. Πολλά δοσολογικά και θεραπευτικά σχήματα έχουν προταθεί και μελετηθεί, συνήθως όμως δίνονται σε διαστήματα 3 έως 4 εβδομάδων για 6 μήνες.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα με βάση την πλατίνα, το cisplatin και το ανάλογο του carboplatin, φαίνεται να παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους ύφεσης, τα μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα χωρίς υποτροπή και τη μεγαλύτερη συνολική επιβίωση, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα. Αποτελούν ιδιαίτερα τοξικά φάρμακα με κύριες παρενέργειες την έντονη εμετογόνο δράση τους, τη σοβαρή μυелоκαταστολή, την αλωπεκία, τη νευροτοξικότητα, τη νεφροτοξικότητα και τη νευροπάθεια. Η συχνά προκαλούμενη λευκοπενία και θρομβοπενία είναι δοσο-εξαρτώμενες. Το carboplatin, χωρίς να υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα, φαίνεται να παρουσιάζει σημαντικά μικρότερη τοξικότητα.

Οι ταξάνες (taxol-paclitaxel) αποτελούν νεότερα φάρμακα με καλή αποτελεσματικότητα, συχνά σε συνδυασμό με τις πλατίνες¹⁷⁻¹⁸. Η αισθητική νευροπάθεια, η ουδετεροπενία και η αλωπεκία αποτελούν κάποιες από τις κύριες παρενέργειες τους.

Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία σπάνια αποτελεί μέρος της θεραπείας του καρκίνου των ωοθηκών, κυρίως σε κέντρα εκτός της Μεγάλης Βρετανίας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

1.9.2. Όγκοι του Γεννητικού Στρώματος

Η θεραπευτική τους αντιμετώπιση δε διαφέρει σημαντικά από αυτή του επιθηλιακού καρκίνου της ωοθήκης και η αναλυτική αναφορά ξεφεύγει από τους σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης.



1.9.3. Όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων

Η ιδιαιτερότητα των όγκων αυτών οφείλεται σε δυο κυρίως παράγοντες. Πρώτον, ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών που πάσχουν από τη νόσο βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία. Δεύτερον, αποτελούν όγκους ιδιαίτερα χημειοευαίσθητους και θεραπεύσιμους, ακόμη και σε προχωρημένα στάδια, με το τριπλό σχήμα της πλατίνας, της μπλεομυκίνης και της ετοποσίδης. Η έκφραση και τα επίπεδα των καρκινικών δεικτών (AFP) πρέπει να προσδιορίζονται στην περίοδο παρακολούθησης και υποδεικνύουν την ανάγκη και την πορεία της θεραπευτικής γραμμής.

1.10. Αντιμετώπιση γυναικών με ιστορικό οικογενούς καρκίνου των ωοθηκών

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι γυναίκες με ιστορικό οικογενούς καρκίνου των ωοθηκών θεωρούνται υψηλού κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση της νόσου. Η αντιμετώπισή τους περιλαμβάνει περιοδικό ετήσιο ή συχνότερο προληπτικό έλεγχο με τη μέτρηση των τιμών του καρκινικού δείκτη CA 125 στον όρο και τη διακολπική υπερηχογραφία, ο οποίος πρέπει να ξεκινά στα 30 χρόνια έως τη ολοκλήρωση της οικογένειάς τους. Μετά τη ολοκλήρωση της οικογένειάς τους και πριν την ηλικία των 40 ετών, μπορεί να τους προσφερθεί η επιλογή της προληπτικής ωοθηκεκτομίας¹⁹⁻²⁰.

1.11. Παρακολούθηση (Follow-up) – Υποτροπές

Η λαπαροτομία δεύτερης ματιάς σε βάση ρουτίνας δεν έχει διαπιστωθεί από τις σχετικές μελέτες ότι βελτιώνει την επιβίωση. Η παρακολούθηση διαρκεί συνήθως 5 έτη σε διαστήματα 3 έως 12 μηνών. Η αύξηση των τιμών του CA125 έχουν σημαντική προγνωστική αξία και συχνά προηγείται των κλινικών σημείων κατά 3-6 μήνες. Η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί, επίσης, να συμβάλλει στην εκτίμηση της πιθανής απάντησης στη θεραπεία και στην πρώιμη αναγνώριση των υποτροπών.



Η πρόγνωση των υποτροπών είναι συνήθως φτωχή και η πιθανότητα απάντησης σε δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία πολύ μικρότερη. Η χειρουργική θεραπεία είναι συνήθως παρηγορική και περιορίζεται σε ανακούφιση των συμπτωμάτων, πχ. απόφραξη εντέρου.

1.12. Προγνωστικοί παράγοντες - Πρόγνωση

Πολλά κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά έχουν κατά καιρούς συσχετιστεί με την πρόγνωση και την επιβίωση του καρκίνου των ωοθηκών. Το στάδιο, η διαφοροποίηση, η υπολλειμματική νόσος στην αρχική κυτταρομειωτική λαπαροτομία και η χημειοευαισθησία αποτελούν κάποιες από τις ανεξάρτητες προγνωστικές μεταβλητές.

- Οι όγκοι οριακής κακοήθειας, ιδιαίτερα όταν περιορίζονται στις ωοθήκες, παρουσιάζουν μακροπρόθεσμα πολύ καλή πρόγνωση. Ακόμη και στις περιπτώσεις εξάπλωσης του όγκου πέραν των ωοθηκών, η 15-ετής επιβίωση μπορεί να φτάσει το 90%, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο της νόσου.
- Η 5-ετής επιβίωση του *επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών* φτάνει το 67% στο στάδιο I, το 51% στο στάδιο IIa, το 20% στο στάδιο III και μόλις το 5% σε ασθενείς σταδίου IV. Παρά τις εξελίξεις των χειρουργικών τεχνικών και την εισαγωγή νέων χημειοθεραπευτικών σχημάτων, η συνολική 5-ετής επιβίωση της νόσου παραμένει χαμηλή, περίπου 30% στη Μεγάλη Βρετανία², χωρίς σημαντική βελτίωση τα τελευταία 20-30 έτη (Πίνακας 4).
- Η 5-ετής επιβίωση των *όγκων του γεννητικού στρώματος* είναι καλή και φτάνει το 80%, αλλά οι υποτροπές της νόσου συσχετίζονται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας.
- Τέλος, οι *όγκοι εκ γερμοειδών κυττάρων* έχουν καλή πρόγνωση που φτάνει συνολικά το 77%.



Πίνακας 4: Η 5-ετής επιβίωση για κάθε στάδιο στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών

Στάδιο	Ποσοστό	Επιβίωση
I	24	70%
II	6	40-50%
III	55	20%
IV	15	<5%
Συνολικά		30%

1.13. Μαζικός Προληπτικός Έλεγχος

Τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης στον καρκίνο των ωοθηκών, παρά τις εξελίξεις των τελευταίων ετών στα πλαίσια της επεμβατικής και φαρμακευτικής αντιμετώπισης, οφείλονται κατά ένα μεγάλο μέρος στην καθυστερημένη διάγνωση της νόσου. Λόγω της ισχυρής συσχέτισης του σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση και της επιβίωσης, διάφοροι μέθοδοι μαζικού προληπτικού ελέγχου (screening) έχουν προταθεί στην προσπάθεια έγκαιρης αναγνώρισης των αρχόμενων περιπτώσεων.

Οι τρεις τεχνικές μαζικού ελέγχου είναι:

- Η Κλινική Εξέταση, η οποία έχει αποδειχθεί ανεπαρκής ως μέθοδος προληπτικού ελέγχου.
- Η Υπερηχογραφία, η οποία αποτελεί μια σχετικά ακριβή μέθοδο μαζικού ελέγχου που παρουσιάζει όμως το μειονέκτημα των υψηλών ψευδώς θετικών ποσοστών.
- Ο Καρκινικός Δείκτης CA 125, ο οποίος όμως συχνά ανευρίσκεται αυξημένος και σε καλοήθεις παθήσεις όπως πχ. ενδομητρίωση, ινομυώματα²¹ κτλ.

Ο συνδυασμός της υπερηχογραφικής εξέτασης και μέτρησης του δείκτη CA125 φαίνεται να αποτελεί την πιο αποτελεσματική στρατηγική μαζικού ελέγχου σήμερα.



Ωστόσο, ο αριθμός των γυναικών, ο οποίος υποβάλλεται σε άσκοπες χειρουργικές επεμβάσεις για την ανεύρεση κάθε πραγματικού καρκίνου παραμένει υψηλός, με συνέπεια η μαζική εφαρμογή του στον έλεγχο του γενικού πληθυσμού να μην δικαιολογείται. Η κατάσταση διαφέρει στις γυναίκες που παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση στη νόσο, στις οποίες η αυξημένη συχνότητα συνεπάγεται και μεγαλύτερα οφέλη. Πιθανές μελλοντικές εξελίξεις στις απεικονιστικές μεθόδους και στην ανεύρεση πιο αξιόπιστων καρκινικών δεικτών ίσως βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα του screening.

Πάντως το ερώτημα της επίπτωσης του τελευταίου στη θνησιμότητα παραμένει αναπάντητο και, συνεπώς, παραμένει ακαθόριστη και η ιδανική στρατηγική ελέγχου μέχρι τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που βρίσκονται ήδη υπό εξέλιξη.

1.14. Συμπέρασμα – Σημεία Κλειδιά

- Ο καρκίνος των ωοθηκών παρουσιάζει πολλές δυσκολίες στην αντιμετώπισή του, κυρίως λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης και της συνακόλουθης συχνά πενιχρής πρόγνωσής του.
- Τουλάχιστον το 10% των ωοθηκικών καρκίνων έχουν κληρονομικό υπόβαθρο, λόγω μεταλλάξεων στο BRCA γονίδιο. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό φτάνει το 10-40% στη διεθνή βιβλιογραφία.
- Η θεραπεία περιλαμβάνει κυτταρομειωτική χειρουργική και επακόλουθη χημειοθεραπεία.
- Η αντιμετώπιση πρέπει ιδεωδώς να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα γυναικολογικής ογκολογίας.
- Η εξισορρόπηση ανάμεσα στην επιθετική θεραπεία και την ποιότητα ζωής είναι απαραίτητη και έχει ιδιαίτερη σημασία η παρηγορητική φροντίδα και υποστήριξη της ασθενούς.



- Η εφαρμογή μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, πιθανώς με το συνδυασμό της υπερηχογραφίας και του CA 125, ενδέχεται να συντελέσει στη διάγνωση της νόσου σε πρώιμα στάδια. Μέχρι στιγμής, το ερώτημα της βελτίωσης της θνησιμότητας παραμένει αναπάντητο και η μαζική εφαρμογή των προγραμμάτων screening δε δικαιολογείται.



Κεφάλαιο 2

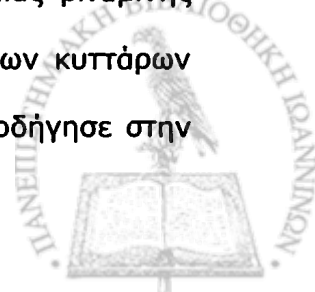
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1. Εισαγωγή – Ιστορική αναδρομή

Η εποχή της χειρουργικής εγκαινιάστηκε με την ανακάλυψη της αναισθησίας το 1846. Πενήντα χρόνια μετά, το 1896, ο Roentgen δημοσίευσε το διάσημο άρθρο του για την ακτινοβολία (X-ray). Η εποχή της χημειοθεραπείας του καρκίνου ξεκίνησε σχετικά πρόσφατα, μόλις τη δεκαετία του 1940, με τα nitrogen mustards και τους ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως. Στο διάστημα που έχει μεσολαβήσει μέχρι σήμερα η χρήση της επεκτάθηκε σε τέτοιο βαθμό, ώστε να έχει μεταβληθεί πλέον σε μια επιχείρηση με τεράστια κέρδη.

Κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, στο στρατό των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής, οι φαρμακολόγοι Louis S Goodman and Alfred Gilman στην προσπάθειά τους να δημιουργήσουν νέα θεραπευτικά μέσα, ανακάλυψαν ένα συστατικό που λέγονταν nitrogen mustard (αζωθυπερίτης), για το οποίο υπήρξαν βάσιμες ενδείξεις ότι έχει σημαντική δράση στην αντιμετώπιση του λεμφώματος²²⁻²³. Έτσι εγκαινιάστηκε η εποχή χρήσης της χημειοθεραπείας έναντι του καρκίνου.

Αμέσως μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, σε μικρό χρονικό διάστημα από την ανακάλυψη του nitrogen mustard, ο Sidney Farber, ένας παθολόγος από την Ιατρική Σχολή του Harvard, παρατήρησε ότι η χορήγηση του φυλλικού οξέως, μιας βιταμίνης απαραίτητης για το μεταβολισμό του DNA, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της οξέως λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε παιδιά. Η παρατήρηση αυτή τον οδήγησε στην



προσπάθεια σύνθεσης ανταγωνιστών του φυλλικού οξέως, της aminopterin και στη συνέχεια της γνωστής σήμερα ως μεθοτρεξάτη amethopterin²⁴. Αν και επικρίθηκε έντονα στην περίοδο εκείνη, η εποχή της χημειοθεραπείας είχε ξεκινήσει. Μια δεκαετία μετά, η πρώτη θεραπεία με μεθοτρεξάτη ενός σπάνιου μεταστατικού καρκίνου του χοριοκαρκινώματος της κύησης ήταν πραγματικότητα²⁵.

Η ιστορία έδωσε τη σειρά της σε νέες προσπάθειες από άλλους ερευνητές, οι οποίες οδήγησαν στη ανακάλυψη της 6-mercaptopurine (6-MP) και στη συνέχεια των vinca alkaloids (π.χ. vincristine). Μέχρι το 1970 υπήρξαν περισσότεροι από 20 χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διαθέσιμοι για τη θεραπεία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των αλκυλιούντων παραγόντων, των αντιμεταβολιτών, των αντιβιοτικών, των φυτικών αλκαλοειδών και των ορμονών.

Τα μικρά αυτά βήματα και η ανάπτυξη των πολυάριθμων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, προετοίμασε το έδαφος για μια άλλη μεγάλη επανάσταση στην ιστορία της θεραπείας του καρκίνου. Σταθμός αποτελεί το έτος 1965, όταν διατυπώθηκε για πρώτη φορά η θεώρηση για την πιθανή ευεργετική δράση από το συνδυασμό περισσότερων του ενός τέτοιων παραγόντων. Οι Holland, Freireich, and Frei χορήγησαν επιτυχώς ένα συνδυασμό methotrexate (an antifolate), vincristine (a Vinca alkaloid), 6-mercaptopurine (6-MP) and prednisone —αναφερόμενο ως το POMP σχήμα — σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Αυτή η προσπάθειά τους συνεχίστηκε και εξελίχθηκε το 1963 από τους Vincent DeVita και George Canellos, οι οποίοι απέδειξαν, στο τέλος της δεκαετίας του '60, ότι ο συνδυασμός nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone (αζωθυπερίτης, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζολόνη) — γνωστός ως το MOPP σχήμα — δύναται να θεραπεύσει ασθενείς με Hodgkin's και non-Hodgkin's λεμφώματα²⁶. Έκτοτε, οι συνδυαστικές θεραπευτικές αγωγές δοκιμάστηκαν και σε άλλες κακοήθειες, στις οποίες τα αποτελέσματα ήταν θετικά και σε άλλες νόσους, όπως τον όγκο Wilms και το καρκίνωμα του όρχη.

Το επόμενο μεγάλο βήμα στη θεραπεία του καρκίνου προήλθε από μελέτες στα ζώα, από τις οποίες διαπιστώθηκε μια αύξηση της αποτελεσματικότητας των



χημειοθεραπευτικών σε ασθενείς με νεόπλασμα μικρότερου όγκου. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, οι μόνοι θεραπεύσιμοι όγκοι ήταν αυτοί που ήταν τόσο μικροί και περιορισμένοι, ώστε μπορούσαν να αφαιρεθούν με χειρουργική επέμβαση. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε η ακτινοθεραπεία μετά την επέμβαση, προκειμένου να ελέγξει μικρού όγκου νεοπλάσματα, τα οποία δεν μπορούσαν να αφαιρεθούν χειρουργικά. Η 'επικουρική', όπως ονομάστηκε, όμως χημειοθεραπεία "adjuvant therapy", η οποία γινόταν μετά τη χειρουργική επέμβαση και αφαίρεση της νεοπλασίας, θα μπορούσε να καταστρέψει μερικά ακόμη κακοήγη κύτταρα σε ασθενείς που ειδάλλως θα υποτροπίαζαν. Μια μελέτη σταθμός, που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία, απέδειξε ότι η 'επικουρική' χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πλήρη εκτομή καρκίνου του μαστού βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση. Η νέα αυτή γνώση χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια και σε ποικίλους καρκίνους, όπως του εντέρου, των όρχεων κλπ²⁷.

Οι παραπάνω χημειοθεραπευτικές ουσίες είναι ουσιαστικά δηλητήρια. Οι προκαλούμενες τοξικότητες περιορίζουν τις δόσεις που μπορούν να χορηγηθούν και, συνεπώς, τις ευεργετικές τους δράσεις. Η προσπάθεια αντιμετώπισης των παρενεργειών αυτών είναι λοιπόν ιδιαίτερα σημαντική για την επιτυχία της χημειοθεραπείας και με την πάροδο του χρόνου ανακαλύφθηκαν ποικίλοι υποστηρικτικοί παράγοντες, οι οποίοι βοήθησαν στην πρόοδο της χημειοθεραπείας.

Με τις επιτυχίες της συνδυαστικής χημειοθεραπείας και την ανακάλυψη νέων παραγόντων, δημιουργήθηκε η εντύπωση ότι όλα τα νεοπλάσματα είναι θεραπεύσιμα, εάν μπορούσε να χορηγηθεί ο σωστός συνδυασμός, στις σωστές δόσεις και στα κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Η έρευνα συνεχίστηκε με νέους, ακόμη πιο πολύπλοκους συνδυασμούς, σε μεγαλύτερες δόσεις και ποικίλα διαστήματα.

Μια σημαντική συνεισφορά, κατά την περίοδο αυτή, ήταν η ανακάλυψη της αυτόλογης μεταμόσχευσης μυελού των οστών, η οποία επέτρεψε τη χορήγηση προηγούμενα φονικών δόσεων χημειοθεραπείας και χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα κυρίως στις αιματολογικές νεοπλασίες. Επιπλέον, την ίδια περίοδο αναγνωρίστηκε η σημαντική επίδραση των ορμονών και η συμβολή τους στην αντιμετώπιση κάποιων



κατηγοριών καρκίνου του στήθους και οδήγησε στη δημιουργία νέων παραγόντων, όπως αυτού της ταμοξιφαίνης.

Δυστυχώς όμως στο μετέπειτα διάστημα οι εξελίξεις ήταν αναλογικά με τις προηγούμενες περιορισμένες. Μερικό παραδείγματα των πιο σύγχρονων εξελίξεων και επιτυχιών στον τομέα αυτό αποτελούν η πλατίνα, οι ταξάνες και οι ανασταλτικοί παράγοντες της τοποϊσομεράσης, η λιποσωμική θεραπεία* και τα μονοκλωνικά αντισώματα I. Ωστόσο πολλά ερωτήματα παραμένουν ακόμη μέχρι σήμερα αναπάντητα. Η προσέγγιση των ερωτημάτων αυτών γίνεται ολοένα και πιο επιστημονική, με τη διεξαγωγή άρτια οργανωμένων κλινικών δοκιμών που συγκρίνουν νέες και παλαιότερες θεραπείες και συνεισφέρουν στην καλύτερη κατανόηση του οφέλους και των κινδύνων. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτή η γενική πεποίθηση ότι τα κύρια σημεία στη θεραπεία του καρκίνου θα προκύψουν στο μέλλον από την εφαρμογή θεραπειών που θα βασίζονται σε γενετικούς και βιοχημικούς παράγοντες, οι οποίοι ενέχονται για την παθογένεση του καρκίνου.

Αν και υπάρχει μια διάχυτη εντύπωση ότι οι σύγχρονοι κλινικοί ογκολόγοι έχουν φτάσει σε έναν αδιαπέραστο τοίχο, κάτω από την επιφανειακή αυτή εικόνα συμβαίνει κάτι εντυπωσιακό με τη βοήθεια των νέων τεχνολογιών και τις προόδους της έρευνας: η αποσαφήνιση των μηχανισμών και της γενετικής της φύσης του καρκίνου. Μέχρι πρόσφατα, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είχαν ανακαλυφθεί κατά τύχη ή χρησιμοποιήθηκαν με βάση την αναστολή των μεταβολικών οδών κρίσιμων για την κυτταρική διαίρεση, αλλά παρέμεναν μη ειδικά του καρκινικού κυττάρου.

* Η λιποσωμική θεραπεία είναι μια νέα τεχνική που χρησιμοποιεί χημειοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν 'πακεταριστεί' μέσα σε λιποσώματα (συνθετικά λιποσφαίρια). Το λιπόσωμα αυτό ή το λιπώδες κάλλυμα τα βοηθά να εισχωρούν στα καρκινικά κύτταρα πιο επιλεκτικά και μειώνει τις πιθανές παρενέργειες (όπως η απώλεια τριχών, η ναυτία και ο έμετος). Παραδείγματα λιποσωμικών φαρμάκων είναι το Doxil (η μορφή του doxorubicin εντός κάψας) και το DaunoXome (η μορφή του daunorubicin εντός κάψας).



Οι τεράστιες πρόοδοι στη μοριακή και στη γενετική έρευνα συνέβαλαν σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση της κυτταρικής βιολογίας και αποκάλυψαν καινούργιες οδούς, οι οποίες, με στοχευμένες θεραπείες, ρυθμίζουν τις κυτταρικές δραστηριότητες, τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τις παραλλαγές τους στα καρκινικά κύτταρα.

Ένα κλασσικό παράδειγμα στοχευμένης θεραπείας είναι η *Imatinib mesylate* (Gleevec®), ένα μικρό μόριο που αναστέλλει την κινάση. Χρησιμοποιείται κυρίως στην περίπτωση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και οδηγεί σε 90% αιματολογική υποστροφή. Το υψηλό αυτό ποσοστό δημιουργεί ελπίδες ότι η στοχευμένη θεραπεία σε μοριακό επίπεδο είναι πολύ πιθανό να βοηθήσει στη θεραπεία και άλλων νεοπλασμάτων στο μέλλον.

Ένας άλλος κλάδος στοχευμένης θεραπείας του καρκίνου είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι άνοσες πρωτεΐνες που επιλέγεται να συνδέονται με ακρίβεια σχεδόν σε οποιοδήποτε στόχο. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, μια ειδική μορφή αντισώματος που παράγεται στα εργαστήρια, μπορούν να σχεδιαστούν με τρόπο ώστε να οδηγούν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα κατευθείαν εντός του όγκου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα (ή πρωτεΐνες) συνδέονται με τα αντιγόνα της επιφάνειας των κυττάρων, τα οποία σχετίζονται με τον όγκο και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα με ποικίλες μεθόδους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η *Rituximab*, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λεμφωμάτων.

Η συμβατική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία έδειξε ότι μπορεί να θεραπεύσει μερικούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου των όρχεων, της νόσου του Hodgkin, των non-Hodgkin λεμφωμάτων και μερικών λευχαιμιών. Η 'επικουρική' θεραπεία βοήθησε στη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Ωστόσο, οι μεγάλες ελπίδες που δημιουργήθηκαν από την τεράστια αρχική επιτυχία δεν πραγματοποιήθηκαν τελικά, αφού δεν έχουν ακόμη βρεθεί αποτελεσματικές θεραπείες ακόμη και των πιο κοινών νεοπλασμάτων.

Οι νέες γνώσεις που συσσωρεύονται από τις τεράστιες εξελίξεις στον τομέα της μοριακής βιολογίας ανοίγουν, ωστόσο νέους δρόμους και οδηγούν σε νέες κατευθύνσεις



την έρευνα. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις των ερευνητών κατά τις επόμενες δυο δεκαετίες θα έρθουν στο φως δύο ανταγωνίσιμες στρατηγικές για τη θεραπεία του καρκίνου: οι μικροί μοριακοί αναστολείς και η προσαρμοζόμενη ανοσοθεραπεία με επαναπρογραμματισμένα κύτταρα δράσης που θα συνδυασθούν στην προσπάθεια να θεραπεύσουν τελικά τον καρκίνο.

2.2. Κυτταρικός κύκλος

Η γνώση του κυτταρικού κύκλου είναι σημαντική για την κατανόηση της αύξησης των όγκων και της δράσης της χημειοθεραπείας στα κακοήγη νεοπλάσματα. Η κατανόηση αυτή δύναται επιπλέον να βοηθήσει, ώστε να δοθεί απάντηση στο καίριο ερώτημα, γιατί δηλαδή η θεραπεία τόσο συχνά αποτυγχάνει²⁸.

Ο κυτταρικός κύκλος συμπεριλαμβάνει μια σειρά από γέγονότα, τα οποία λαμβάνουν χώρα σε ένα ευκαριωτικό κύτταρο και επεκτείνονται από τη στιγμή της δημιουργίας του μέχρι τη στιγμή που αναπαράγεται. Τα γεγονότα αυτά διακρίνονται σε δυο κύριες φάσεις: τη μεσόφαση (interphase), δηλαδή την περίοδο που μεσολαβεί ανάμεσα στις κυτταρικές διαιρέσεις και περιλαμβάνει τις φάσεις G_1 , S και G_2 , κατά την οποία το κύτταρο δημιουργείται και διενεργεί τις κανονικές μεταβολικές του λειτουργίες και τη μιτωτική φάση (M , mitosis), κατά την οποία το κύτταρο αναπαράγεται.

Η M φάση περιλαμβάνει δύο διακριτές, αλλά στενά συνδεδεμένες μεταξύ τους διαδικασίες: τη *μίτωση*, κατά την οποία τα κυτταρικά χρωμοσώματα διαχωρίζονται ανάμεσα στα δυο θυγατρικά κύτταρα και τη *κυτταροκίνηση*, κατά την οποία διαχωρίζεται το κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα που έχουν, προσωρινά ή αναστρέψιμα, σταματήσει να διαχωρίζονται λέγεται ότι βρίσκονται σε μια λανθάνουσα κατάσταση (quiescence), η οποία καλείται G_0 φάση. Αντίθετα, τα κύτταρα που έχουν μονίμως σταματήσει να διαιρούνται, λόγω ηλικίας ή συσσωρευόμενης βλάβης, του DNA καλούνται 'γηραλέα' (senescent).



Τα μοριακά γεγονότα, τα οποία ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο στηρίζονται κυρίως σε δυο μόρια: τις κυκλίνες (cyclins) και τις κινάσες που εξαρτώνται από τις κυκλίνες (cyclin-dependent kinases).

Ο κυτταρικός κύκλος ενός τυπικού ευκαριωτικού κυττάρου έχει τέσσερις (4) διακριτές φάσεις: την G_1 φάση, την S φάση, την G_2 φάση [που συνολικά καλούνται μεσόφαση (Interphase)] και την M φάση (Εικόνα 3).

M φάση

Η σχετικά σύντομη M φάση συμπεριλαμβάνει το διαχωρισμό του πυρήνα (μίτωση) και την κυτταροπλασματική διαίρεση (κυτταροκίνηση). Η εκκίνηση της μίτωσης (**M**) χαρακτηρίζεται από τη συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, και ακολουθείται από το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων, την κυτταροδιαίρεση, με την επακόλουθη παραγωγή δύο θυγατρικών κυττάρων.

G1 φάση

Η πρώτη φάση **G1** αντιπροσωπεύει το χρόνο ή το διάστημα μεταξύ της μίτωσης και της φάσης S , την περίοδο δηλαδή, κατά την οποία κάθε κύτταρο, ανάλογα με τον τύπο και το είδος του, πραγματοποιεί τις εξειδικευμένες λειτουργίες του. Είναι επίσης το στάδιο, κατά το οποίο προετοιμάζονται τα οργανίδια του κυττάρου για τη σύνθεση DNA. Τα κύτταρα τότε είναι $2N$.

S φάση

Τόσο στα κακοήγη όσο και στα φυσιολογικά κύτταρα, η σύνθεση του DNA δεν είναι μια συνεχής διαδικασία από την μία μίτωση στην επόμενη, αφού συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου μεταξύ των μιτώσεων, γνωστής και ως φάση **S**. Όταν αυτή ολοκληρωθεί, τα χρωμοσώματα έχουν διπλασιαστεί και τα κύτταρα είναι πλέον $4N$.



G2 φάση

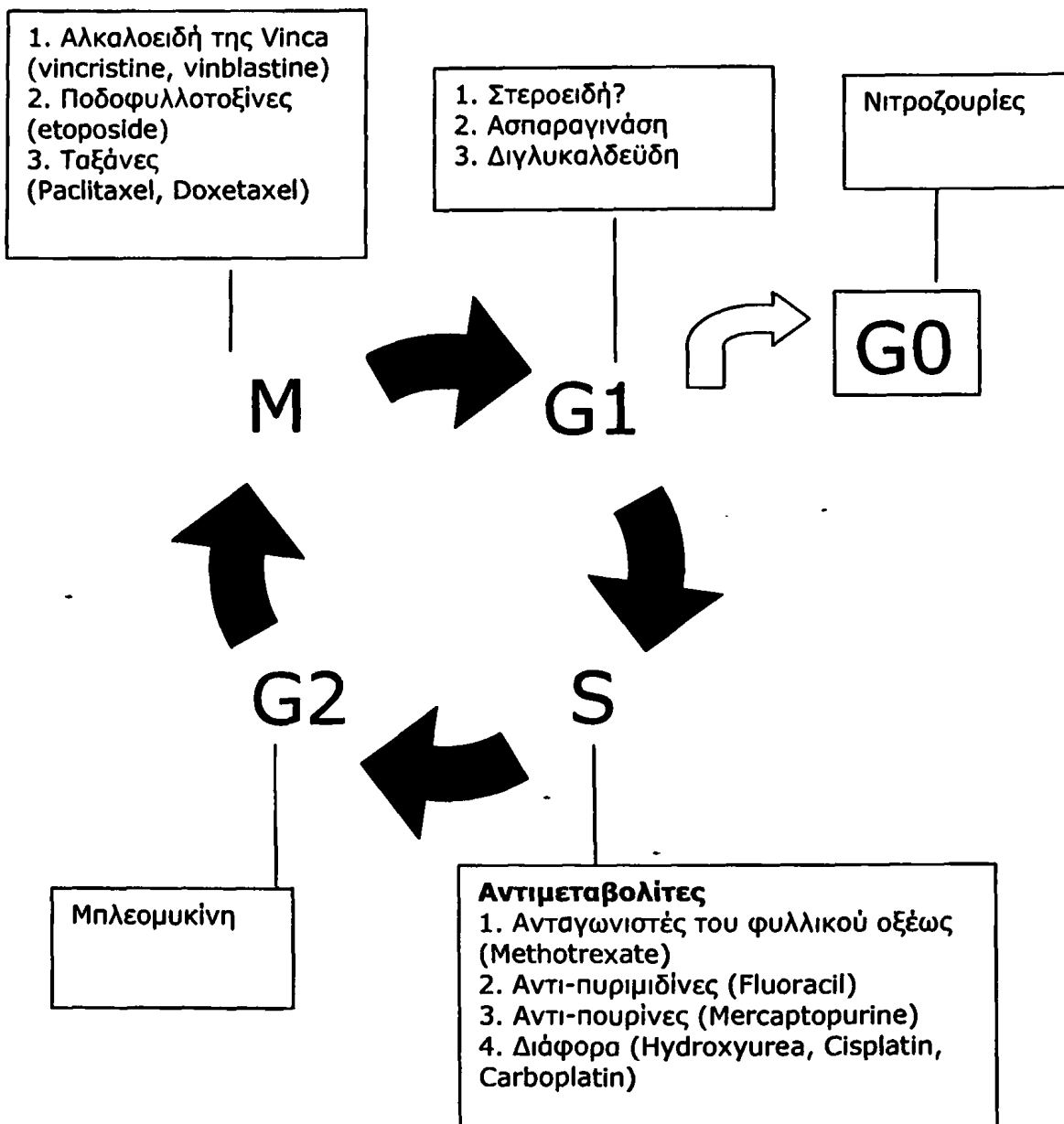
G2 φάση καλείται το διάστημα μεταξύ του τέλους της φάσης **S** και της μίτωσης και αναφέρεται στη συνήθως συνοπτική εκείνη χρονική περίοδο που απαιτείται για να οργανωθεί ο πυρήνας για τη μίτωση.

Η φάση **G1** είναι γενικά η πιο μακροχρόνια φάση του κυτταρικού κύκλου και ιδιαίτερα μεταβλητή ως προς τη διάρκεια. Η φάση **S** απαιτεί χαρακτηριστικά μια περίοδο περίπου 10-20 ώρες και η φάση **G2** διαρκεί 2-10 ώρες. Η μίτωση ολοκληρώνεται σε 30 λεπτά έως 1 ώρα. Τα κύτταρα της φάσης **G0**, αντιμετωπίζονται ως μη ανήκοντα στον κυτταρικό κύκλο, επειδή δεν ανταποκρίνονται στα σήματα, τα οποία προτρέπουν την έναρξη της σύνθεσης DNA, σε αντίθεση με τα κύτταρα της φάσης **G1**. Εντούτοις, τα κύτταρα στη φάση **G0** δεν είναι «νεκρά». Συνεχίζουν να συνθέτουν RNA και πρωτεΐνες και για το λόγο αυτό δύνανται να πραγματοποιήσουν μερικές από τις εξειδικευμένες λειτουργίες του συγκεκριμένου τύπου κυττάρων.

Τα μετα-μιτωτικά κύτταρα συχνά αναφέρονται ως λανθάνοντα (quiescent) ή γηραλέα (senescent) κύτταρα. Τα μη πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα μπαίνουν από τη **G₁** σε μια λανθάνουσα **G₀** κατάσταση και μπορεί να μείνουν σε αυτή για μεγάλες περιόδους ή και πιθανώς επί αόριστο διάστημα (όπως π.χ. στην περίπτωση των νευρώνων). Αυτό συμβαίνει πολύ συχνά σε κύτταρα που είναι πλήρως διαφοροποιημένα. Τα 'γηραλέα' κύτταρα, από την άλλη, ως αποτέλεσμα συνήθως κάποιας DNA βλάβης, βρίσκονται σε μια μη βιώσιμη κατάσταση.



Εικόνα 3: Μοντέλο κυτταρικού κύκλου και οι φάσεις στις οποίες δρουν μερικοί από τα χημειοθεραπευτικούς παράγοντες



Παράγοντες μη ειδικοί της φάσης του κυτταρικού κύκλου

1. Αλκυλιούντες παράγοντες (melphalan, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide)
2. Ανθρακυκλίνες / Αντιβιοτικά (doxorubicin, dactinomycin)
3. Διάφορα (Cisplatin, Carboplatin)
4. Νιτροζουρίες (επίσης G0)



2.3. Κλινικές δοκιμές φαρμάκων

Μέχρι και σήμερα, επιχειρείται από τους ερευνητές μια συνεχής αναζήτηση νέων κυτταροτοξικών παραγόντων για τη θεραπεία των κακοηθειών. Η εξάντληση, ωστόσο, των φυσικών πηγών για την παραγωγή φαρμακευτικών ουσιών συνιστά πλέον μια αναπόφευκτη πραγματικότητα. Ταυτόχρονα όμως, εκδηλώνεται ένα σε ολόένα και μεγαλύτερο βαθμό αυξανόμενο ενδιαφέρον για το γενετικό υπόστρωμα των νεοπλασμάτων και το μοριακό σχεδιασμό φαρμάκων, αν και αναγνωρίζεται ότι υπάρχουν εμπόδια στην πρακτική εφαρμογή αυτής της θεωρητικά ελκυστικής προσέγγισης θεραπείας του καρκίνου.

Στις επιστήμες υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της ιατρικής, μια κλινική δοκιμή αποτελεί ουσιαστικά την εφαρμογή μιας επιστημονικής μεθόδου στην ανθρώπινη υγεία.

Οι κλινικές δοκιμές αποτελούν ένα μικρό μόνο μέρος της έρευνας που πραγματοποιείται διεθνώς και αδιάκοπα για τη ανακάλυψη νέων θεραπειών. Οι δυνητικά χρήσιμες φαρμακευτικές ουσίες χρειάζεται πρώτα να ανακαλυφθούν, να καθαρισθούν και να εξαγνισθούν. Στη συνέχεια χρειάζεται να ταυτοποιηθούν για να δοκιμαστούν και να ελεγχθούν, σε εργαστηριακό επίπεδο, με μελέτες σε κύτταρα και ζώα, πριν συμπεριληφθούν σε κλινικές δοκιμές και χορηγηθούν στους ανθρώπους. Συνολικά, περίπου 1000 δυνητικά αποτελεσματικές φαρμακευτικές ουσίες διερευνούνται σε εργαστηριακό επίπεδο, πριν οποιαδήποτε από αυτές θεωρηθεί ικανή και κατάλληλη να δοκιμαστεί σε μια κλινική δοκιμή. Κάθε νέο αντινεοπλασματικό φάρμακο έχει, κατά μέσο όρο, τουλάχιστον μια ιστορία 6 ετών έρευνας, πριν δοκιμαστεί και συμπεριληφθεί σε κάποια κλινική δοκιμή. Παρόλα αυτά, η κυριότερη ίσως αιτία καθυστέρησης της ευρείας διάθεσης ενός φαρμάκου στην αγορά είναι το μακρύ χρονικό διάστημα, το οποίο απαιτείται, προκειμένου να ολοκληρωθούν οι κλινικές αυτές δοκιμές, και υπολογίζεται ότι κατά μέσο όρο προσεγγίζει τα 8 έτη, πριν η συγκεκριμένη ουσία τελικά εγκριθεί.



Φάσεις

Οι φαρμακευτικές κλινικές δοκιμές κατηγοριοποιούνται σε 4 φάσεις. Εάν το φαρμακευτικό σκεύασμα περάσει επιτυχώς τις φάσεις I, II και III, συνήθως θα εγκριθεί για τη χρήση του στο γενικό πληθυσμό και θα γίνει εμπορικά διαθέσιμο.

Προ-κλινικές μελέτες

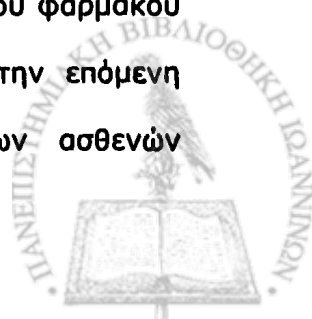
Οι φαρμακευτικές εταιρίες, πριν την έναρξη κλινικών δοκιμών φαρμάκων, διεξάγουν εκτεταμένες προ-κλινικές μελέτες, οι οποίες πραγματοποιούνται είτε *in vitro* (πχ., δοκιμαστικός σωλήνας ή εργαστήριο) είτε σε πληθυσμούς ζώων. Χορηγούνται ποικίλα δοκιμαστικά δοσολογικά σχήματα και διερευνώνται πρώιμες πληροφορίες και δεδομένα δραστικότητας, τοξικότητας και φαρμακοκινητικής.

Φάση 0

Οι μελέτες φάσης 0 στοχεύουν στην επιτάχυνση της διαμόρφωσης των παραγόντων εκείνων που σε σχετικά πρώιμο στάδιο φαίνονται σημαντικοί για την περαιτέρω πορεία της έρευνας. Οι ουσίες αυτές χορηγούνται συχνά σε μικρό αριθμό ασθενών (10-15 άτομα) και παρέχουν προκαταρκτικά δεδομένα για την ανεκτικότητα, τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και το μηχανισμό δράσης.

Φάση I

Η δοκιμή Φάσης I αποτελούν το πρώτο στάδιο κλινικής δοκιμής σε ανθρώπους. Οι ερευνητές συχνά επιλέγουν μια μικρή ομάδα εθελοντών (20-80 άτομα) - υγείων ή μη υγείων - και διερευνούν τη βέλτιστη δοσολογία, τον καλύτερο τρόπο χορήγησης και χρήσης ενός νέου φαρμάκου. Συνήθως συμπεριλαμβάνουν τη διερεύνηση ποικίλων δοσολογικών σχημάτων και για το λόγο αυτό είναι συχνά γνωστές ως 'δοσοανιχνευτικές μελέτες'. Οι μελέτες αυτές στοχεύουν στον καθορισμό της μέγιστης δόσης του φαρμάκου που είναι αποδεκτή και, ταυτόχρονα, της δόσης που θα συστηθεί για την επόμενη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του (Φάση II). Οι ομάδες των ασθενών



αντιμετωπίζονται με αυξανόμενες δόσεις του πειραματικού φαρμάκου, μέχρι τη δόση εκείνη που εμφανίζεται τοξικότητα.

Φάση II

Όταν η ασφάλεια του φαρμάκου έχει σε πρώτη φάση πιστοποιηθεί και η αποδεκτή δόση έχει καθοριστεί σε κλινικές δοκιμές της Φάσης I, ακολουθεί το επόμενο βήμα που είναι οι κλινικές δοκιμές Φάσης II σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών (20-300), οι οποίες στοχεύουν στη διερεύνηση της σχετικής τοξικότητας και αποτελεσματικότητας χρησιμοποιώντας το σχήμα που διαπιστώθηκε ότι είναι ανώτερο από τις δοκιμές φάσης I. Προσπαθούν, επίσης, να αξιολογήσουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου κατά του όγκου, με τη χορήγηση της βέλτιστης δόσης σε μια ομάδα ασθενών που βρίσκονται στο ίδιο στάδιο και έχουν τον ίδιο τύπο όγκου. Συχνά, στο στάδιο αυτό, αποτυγχάνει η πλειονότητα των φαρμάκων είτε λόγω φτωχής αποτελεσματικότητας είτε λόγω των τοξικών αποτελεσμάτων.

Οι κλινικές αυτές δοκιμές καλούνται επίσης 'μελέτες ασφάλειας-αποτελεσματικότητας' και συχνά διακρίνονται σε δοκιμές Φάσεις IIA και IIB. Οι δοκιμές φάσης IIA είναι ειδικά σχεδιασμένες για την εκτίμηση των δοσολογικών απαιτήσεων, ενώ αυτές της φάσης IIB σχεδιασμένες για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας. Κάποιες σχεδιάζονται ως 'σειρές περιπτώσεων' (case series) και διερευνούν τη δράση και την ασφάλεια σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών, ενώ κάποιες ως τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με σαφώς μικρότερο αριθμό ασθενών από αυτόν των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών Φάσης III.

Φάση III

Οι μελέτες φάσης III, γνωστές και ως 'δοκιμές συγκριτικής αποτελεσματικότητας', είναι σχεδόν πάντα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε μεγάλες ομάδες ασθενών (300-3.000 ή και περισσότερους). Στόχος τους είναι η τελική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μιας νέας θεραπείας, σε σύγκριση με την υπάρχουσα συμβατική και



καθιερωμένη θεραπεία μιας νόσου ('Gold Standard'). Βασίζονται στη θεμελιώδη αρχή ότι οι ασθενείς χρειάζεται να τυχαιοποιηθούν σε δυο σκέλη, της πειραματικής και της συμβατικής θεραπείας, με απώτατο στόχο την εξάλειψη οποιουδήποτε πιθανού σφάλματος στην επιλογή.

Οι μελέτες αυτές έχουν συχνά υψηλό κόστος, είναι χρονοβόρες και η διεξαγωγή τους είναι δύσκολη, ιδιαίτερα σε θεραπείες χρόνιων νόσων. Τα λεπτομερή δεδομένα και τα αποτελέσματα αξιολογούνται στη συνέχεια από τους θεσμικά υπεύθυνους οργανισμούς, πριν γίνει η τελική έγκριση της κυκλοφορίας στη διεθνή αγορά. Κατά τη διάρκεια αυτής της αξιολόγησης και της πορείας προς την τελική έγκριση, οι δοκιμές Φάσης III συνεχίζονται συχνά για ποικίλους λόγους και καλούνται, στο στάδιο αυτό, μελέτες Φάσης IIIB. Σε πολλές περιπτώσεις, αν και όχι πάντα, απαιτούνται τουλάχιστον 2 επιτυχείς φάσεις III κλινικών δοκιμών, προκειμένου να γίνει η τελική έγκριση μιας φαρμακευτικής ουσίας από τους αρμόδιους οργανισμούς (FDA, TGA, EMA, κτλ.).

Φάση IV

Οι κλινικές δοκιμές φάσης IV έχουν στόχο την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου σε μεγαλύτερης διάρκειας χρονικό διάστημα και στη διερεύνηση των πιθανών σπάνιων ή μακροχρόνιων παρενεργειών και τοξικότητας. Διενεργούνται μετά την τελική έγκριση και κυκλοφορία ενός φαρμάκου στην αγορά σε ένα πολύ μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, συγκριτικά με τις μελέτες φάσης III. Τα αποτελέσματά τους μπορούν να οδηγήσουν, όχι σπάνια, σε περιορισμό ή ακόμη και σε απόσυρση του φαρμάκου από την αγορά.



2.4. Είδη χημειοθεραπείας

2.4.1. Επικουρική θεραπεία (Adjuvant)

Καλείται η χημειοθεραπεία που χορηγείται μετά από πρωταρχική αντιμετώπιση της νόσου. Στηρίζεται στην αρχή ότι η υπολειμματική νόσος μετά από τη χειρουργική θεραπεία ή και την ακτινοβολία είναι πιο ευαίσθητη στη συστηματική θεραπεία από ό,τι ο κλινικά ανιχνεύσιμος όγκος για διάφορους λόγους. Η υπολειμματική νόσος έχει καλύτερη αιμάτωση, η οποία διευκολύνει τη διείσδυση των φαρμάκων. Εμφανίζει μεγαλύτερο κλάσμα πολλαπλασιασμού των κυττάρων και μικρότερο κλάσμα ανθιστάμενων στη θεραπεία κυττάρων.

2.4.2. Νέο-επικουρική θεραπεία (Neo-adjuvant)

Τα τελευταία χρόνια εκδηλώνεται, επίσης, μεγάλο ενδιαφέρον για τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, πριν από τη χειρουργική θεραπεία ή την ακτινοθεραπεία, τη λεγόμενη νέο-επικουρική θεραπεία. Η χημειοθεραπεία πριν από την ακτινοβολία ή τη χειρουργική επέμβαση έχει πολλά πλεονεκτήματα για ορισμένους ειδικούς λόγους. Πρώτον, η αγγείωση του όγκου δεν έχει διαταραχθεί από την επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία. Δεύτερον, ο ασθενής βρίσκεται συνήθως σε καλή φυσική κατάσταση (performance status) και δεν είναι σε ανάρρωση από τις παρενέργειες της θεραπείας. Τρίτον, ο θεράπων ιατρός μπορεί να εκτιμήσει την θεραπεία *in vivo*, χρησιμοποιώντας τον πρωταρχικό όγκο του ασθενή ως δείκτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Και τέλος, με τη συρρίκνωση του τοπικά επεκτεινόμενου όγκου, η νέο-επικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να κάνει τη νόσο περισσότερο ευαίσθητη στην αντιμετώπιση με τη χειρουργική θεραπεία ή την ακτινοθεραπεία. Ο ρόλος της νέο-επικουρικής θεραπείας χρειάζεται βέβαια να εκτιμηθεί με περαιτέρω έρευνες στο μέλλον. Ωστόσο, τουλάχιστον θεωρητικά ως συγκεκριμένη στρατηγική φαίνεται να έχει μεγάλη δυναμική.



2.5. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Ο κύριος στόχος της χημειοθεραπείας είναι να επιτευχθεί η μέγιστη καταστροφή και ο θάνατος καρκινικών κυττάρων με τη λιγότερη τοξικότητα.

Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα ταξινομούνται ανάλογα με τους συγγραφείς σε διαφορετικές κατηγορίες είτε με βάση τον μηχανισμό δράσης τους είτε με βάση τη φάση, ειδικά ή μη ειδικά, του κυτταρικού κύκλου, στην οποία δρουν²⁹⁻³³ (Εικόνα 3).

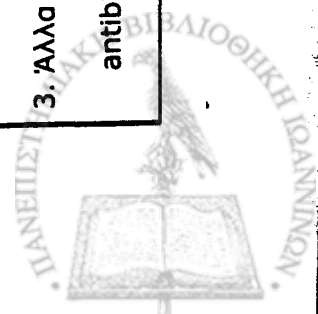
Ιδανικά, η βέλτιστη ταξινόμηση θα έπρεπε να βασίζεται στο μηχανισμό δράσης τους, αλλά αυτό γίνεται συχνά δύσκολο, καθώς πολλά από τα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα καταστρέφουν τα νεοπλασματικά κύτταρα με ποικίλους τρόπους ή δρουν με μηχανισμούς που δεν έχουν γίνει μέχρι σήμερα επαρκώς κατανοητοί.

Ένα σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιείται συχνά διαχωρίζει τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε 6 κατηγορίες, με κριτήριο το μηχανισμό δράσης τους. Ταξινομεί τα φάρμακα ως (α) Αλκυλιούντες παράγοντες, (β) Αντιμεταβολίτες, (γ) Φυτικά αλκαλοειδή, (δ) Λοιπούς παράγοντες, (ε) Ορμονικούς παράγοντες, (στ) Ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες³⁴⁻³⁵, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5 που ακολουθεί.



Πίνακας 5: Ταξινόμηση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων με βάση το μηχανισμό δράσης

Τύποι Χημειοθεραπείας	Παραδείγματα
<i>Αλκυλιούντες παράγοντες (alkylating agents)</i>	
A. Κλασσικοί αλκυλιούντες παράγοντες (Classic alkylating agents)	A.
1. Διαμίνες (Bisamines)	1. chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide, mechlorethamine, melphalan
2. Εθυλενιμίνες (Ethylenimines)	2. thiothepa
3. Αλκυλσουλφονάτες (Alkylsulfonate)	3. busulfan
B. Νιτροζουρίες (Nitrosoureas)	B. carmustine, lomustine, semustine, streptozocin
Γ. Αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (Antitumour Antibiotics)	Γ.:
1. Ανθρακυκλίνες (Anthracyclines)	1. doxorubicin, epirubicin, rubidazone
2. Χρωμομυκίνες (Chromomycins)	2. dactinomycin, mithramycin
3. Άλλα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (Other antitumour antibiotics)	3. mitomycin, piperazinedione, bleomycin



Αντιμεταβολίτες (antimetabolites)

- A. Ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως (Folate Antagonists)
B. Ανταγωνιστές των πουρινών (Purine antagonists)
Γ. Ανταγωνιστές των πυριμιδινών (Pyrimidine antagonists)

Φυτικά Αλκαλοειδή (Plant Alkaloids)

- A. Αλκαλοειδή της Vinca (Vinca Alkaloids)
B. Ποδοφυλλοτοξίνες (Podophyllotoxins)
Γ. Ταξάνες (Taxanes)

Λοιποί Παράγοντες (Miscellaneous agents)

- A. Πλατίνες (Platinum)
B. Εξαμεθυλμελαμίνη (Hexamethylmelamine)
Γ. Υδροξυουρία (Hydroxyurea)

- Δ. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης (Topoisomerase inhibitors)

A. Methotrexate

B. Mercaptopurine, thioguanine, azathioprine

Γ. Fluorouracil, floxuridine

A. Vincristine, vinblastine

B. Etoposide, teniposide

Γ. Paclitaxel, docetaxel

A. Cisplatin, carboplatin

Δ. Topotecan, irinotecan

2.5.1. Αλκυλιούντες παράγοντες (alkylating agents)

A. Κλασσικοί αλκυλιούντες παράγοντες (Classic alkylating agents)

Όπως προαναφέρθηκε, το sulfur mustard ήταν το πρώτο κυτταροτοξικό φάρμακο που ανακαλύφθηκε και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη θεραπεία των κακοηθειών κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου. Οι αλκυλιούντες παράγοντες διακρίνονται σε 3 υποομάδες που περιγράφονται στον Πίνακα 5.

Είναι φάρμακα που δρουν ανεξάρτητα από τη φάση του κυτταρικού κύκλου (μη ειδικά φάσης) και, συνεπώς, είναι ενεργά τόσο έναντι των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων όσο και των κυττάρων που βρίσκονται σε λανθάνουσα φάση. Σχηματίζουν ισχυρούς δεσμούς με το DNA, και πιο συγκεκριμένα στη θέση N-7 της γουανίνης, και, συνακόλουθα, επηρεάζουν τον ορθό σχηματισμό ζευγών των βάσεων και στη συνέχεια, την αντιγραφή του DNA στη φάση S. Ταυτόχρονα, δρουν στην πορεία της κυτταρικής γλυκόλυσης και στην πορεία σύνθεσης ποικίλων ενζύμων, πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων.

Οι κύριες τοξικότητες των αλκυλιούντων παραγόντων συσχετίζονται κυρίως με τις κυτταροτοξικές τους ιδιότητες, αν και κάθε παράγοντας έχει τις δικές του παρενέργειες. Οι ταχέως αναπτυσσόμενοι ιστοί είναι αυτοί που επηρεάζονται περισσότερο και συμπεριλαμβάνουν, για παράδειγμα, το αιμοποιητικό, το γαστρεντερικό και το αναπαραγωγικό σύστημα. Με τους περισσότερους από αυτούς τους παράγοντες παρατηρούνται ναυτία και εμετοί, κυρίως δε στην περίπτωση που χορηγούνται ενδοφλέβια. Η μυελοκαταστολή εκδηλώνεται κυρίως με λευκοπενία και είναι πιο παρατεταμένη με τη busulfan και τη chlorambucil. Αποτελεί τη πιο σημαντική επιπλοκή των παραγόντων αυτών που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, λόγω θρομβοκυτταροπενίας και μολύνσεων λόγω λευκοπενίας.



Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)

Είναι ένας από τους ευρέως χρησιμοποιούμενους αλκυλιούντες παράγοντες. Έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό, κυρίως στο παρελθόν και στον καρκίνο των ωοθηκών. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 6 έως 7 ώρες και ενεργοποιείται στο ήπαρ. Έχει ευρύ αντινεοπλασματικό φάσμα και χρησιμοποιείται σε λεμφώματα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καρκίνο του μαστού και ωοθηκών. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει την επάρκεια της θεραπείας στον καρκίνο του ενδομητρίου και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Κυριότερη παρενέργεια της κυκλοφωσφαμίδης είναι η αιμορραγική κυστίτιδα (5-10%), η οποία οφείλεται στον μεταβολίτη ακρολεΐνη, ιδιαίτερα όταν δε γίνεται καλή ενυδάτωση του αρρώστου, καθώς χορηγείται συνήθως μαζί με μια θειόλη, τη μέσνα η οποία αδρανοποιεί τον τοξικό μεταβολίτη.

Άλλες παρενέργειες που προκαλεί η χρήση της είναι η αλωπεκία, η ναυτία, οι εμετοί, οι διάρροιες, η πνευμονίτιδα, η ατροφία των όρχεων, η αμηνόρροια, η κνίδωση καθώς και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης και οι κυτταρικές δυσπλασίες.

Ιφωσφαμίδη (ifosfamide)

Είναι παρόμοια με την κυκλοφωσφαμίδη. Ενεργοποιείται στο ήπαρ. Οι παρενέργειες που προκαλεί η χρήση της είναι η μυελοτοξικότητα, η ναυτία, οι εμετοί και η αιμορραγική κυστίτιδα, η οποία οφείλεται στους τοξικούς μεταβολίτες ακρολεΐνη και χλωρο-οξεικό οξύ. Προκαλεί επίσης σπάνια ανωμαλίες στο ΚΝΣ. Χορηγείται συνήθως με μια θειόλη, τη μέσνα η οποία αδρανοποιεί τους τοξικούς μεταβολίτες της ιφωσφαμίδης.

B. Νιτροζουρίες (Nitrosoureas)

Ο μηχανισμός δράσης των νιτροζουριών είναι παρόμοιος με αυτόν των αλκυλιούντων παραγόντων, αλλά αυτό που τις διαφοροποιεί είναι ότι ταυτόχρονα αναστέλλουν κάποιες ενζυμικές δράσεις απαραίτητες για τη σύνθεση του DNA. Είναι παράγοντες μη ειδικοί της φάσης του κυτταρικού και κύκλου και διαπερνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Το



μεγαλύτερο κλάσμα τους εκκρίνεται στα ούρα. Οι κύριες παρενέργειες σχετίζονται με την καταστολή του αιμοποιητικού συστήματος και τη προκαλούμενη ναυτία.

Γ. Αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (Antitumour Antibiotics)

Αποτελούν ουσίες, οι οποίες διαφέρουν δομικά σε μεγάλο βαθμό μεταξύ τους, παρότι όλες προέρχονται από τη ζύμωση μικροβίων. Η κυτταροτοξικότητά τους αποκλείει το ενδεχόμενο να χρησιμοποιηθούν ως αντιβιοτικά, αλλά έχει αποδειχθεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση διάφορων όγκων.

Επειδή πολλά κυτταροτοξικά αντιβιοτικά έχουν ακτινομιμητική δράση, η ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται.

1. Ανθρακυκλίνες (*anthracyclines*)

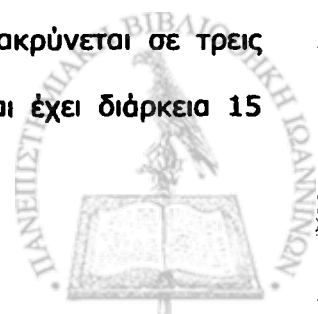
Οι παράγοντες αυτοί εμπλέκονται στη σύνθεση του νουκλεϊκού οξέως και εμποδίζουν την καθοδηγούμενη από το DNA μεταγραφή του RNA και του DNA. Είναι επίσης παράγοντες μη ειδικοί φάσης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μακρύς. Μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ και εκκρίνονται στη χολή. Οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι συχνά παρόμοιες με αυτές των αλκυλιούντων παραγόντων, με κύρια οξεία τοξικότητα τη μυелоκαταστολή.

Η πιο συχνά χορηγούμενη είναι η δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη).

Δοξορουβικίνη ή Αδριαμυκίνη (Doxorubicin ή adriamycin)

Χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της οξείας λευχαιμίας, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί και σε Hodgkin και non Hodgkin λεμφώματα, στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών και σε άλλα νεοπλάσματα.

Δρα συνδεδεμένη στο DNA. Χορηγείται ενδοφλεβίως και απομακρύνεται σε τρεις φάσεις: μια ταχεία φάση που αφορά την κατανομή στους ιστούς και έχει διάρκεια 15



λεπτών, μια δεύτερη φάση που αφορά το μεταβολισμό και την απομάκρυνση και έχει διάρκεια αρκετών ωρών και μία τρίτη με χρονική διάρκεια 24-48 ωρών που αφορά την απελευθέρωση του φαρμάκου από τις θέσεις σύνδεσης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απαιτείται προσοχή και προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική βλάβη.

Η κύρια τοξικότητα της δοξορουβικίνης είναι η μυελοτοξικότητα, η οποία συνήθως εμφανίζεται 10 έως 14 μέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η άλλη σημαντική παρενέργεια αφορά τη μη αναστρέψιμη καρδιοτοξικότητα σε υψηλές δόσεις, η οποία εκδηλώνεται με καρδιακές αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και σύνδρομο περικαρδίτιδας - μυοκαρδίτιδας. Η καρδιακή βλάβη είναι δοσοεξαρτώμενη.

Αναφέρονται και άλλες παρενέργειες όπως ναυτία, έμετοι, ανορεξία, διάρροια, αναστρέψιμη καθολική αλωπεκία, ρίγος και πυρετός. Αναφέρεται, επίσης, ότι προκαλεί βλάβες στους βλεννογόνους, όπως στοματίτιδα και οισοφαγίτιδα, ειδικά στην περίπτωση που χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή συνδυάζεται με φάρμακα που προκαλούν παρόμοια βλάβη και αντίδραση ιστών ή όταν χορηγείται πριν ή μετά από ακτινοβολία. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή, γιατί η εξαγγείωση του προκαλεί ιστική νέκρωση που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε απώλεια μέλους. Επίσης, προκαλεί ερυθρά χρώση των ούρων, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί σημαντικό εύρημα.

Επιρουβικίνη (Epirubicin)

Ο τρόπος δράσης της είναι παρόμοιος με αυτόν της δοξορουβικίνης. Οι ουσίες αυτές είναι εξίσου αποτελεσματικές και έχουν παρόμοιες ενδείξεις και δράσεις έναντι συγκεκριμένων νεοπλασμάτων. Οι παρενέργειες είναι παρόμοιες με λιγότερη καρδιοτοξικότητα.



2. Χρωμομυκίνες (Chromomycins)

Τα αντινεοπλασματικά αυτά αντιβιοτικά δρουν με τρόπο παρόμοιο με αυτόν των ανθρακυκλινών, δηλαδή την αναστολή της σύνθεσης του καθοδηγούμενου από το DNA RNA. Η προκαλούμενη μυελοκαταστολή είναι συχνά σημαντική αλλά μη δόσο-εξαρτώμενη.

Ακτινομυκίνη D ή Ντακτινομυκίνη (Actinomycin D or Dactinomycin)

Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν κυρίως το χοριοκαρκίνωμα, τον όγκου του Wilms, το οστεοσάρκωμα, το σάρκωμα Ewing, το σάρκωμα Kaposi, τους όγκους των όρχεων, το ραβδομυοσάρκωμα και το κάκοηθες μελάνωμα. Δρα κυρίως στις φάσεις G και S του κυτταρικού κύκλου και παρεμβαίνει στη σύνθεση του DNA και του RNA συνδεδεμένο μαζί τους. Απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτη στη χολή και στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 36 ώρες.

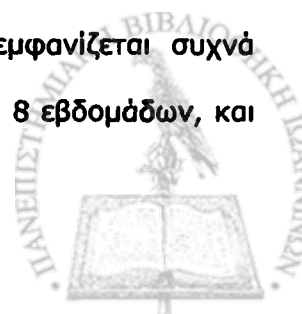
Η κύρια παρενέργεια είναι η μυελοτοξικότητα, η οποία συμβαίνει 7 έως 10 ημέρες μετά τη χορήγηση. Μερικές από τις υπόλοιπες παρενέργειες του φαρμάκου είναι η ανοσοκαταστολή, η ναυτία, οι έμετοι, η διάρροια, η βλεννογονίτιδα, η αλωπεκία και εξάνθημα του τύπου της ακμής.

3. Άλλα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά (miscellaneous antitumor antibiotics)

Μιτομυκίνη C (Mitomycin C)

Οι κύριες ενδείξεις της περιλαμβάνουν τις νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος. Η mitomycin δρα προκαλώντας διασταυρούμενο δεσμό (cross-linking) με το DNA, αφού αναχθεί σε δραστικό μεταβολίτη. Είναι μη ειδικό φάσης του κυτταρικού κύκλου, αλλά δρα κυρίως στις φάσεις G1 και S. Χορηγείται ενδοφλεβίως και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και εκκρίνεται μέσω των νεφρών και της χολής.

Η κυριότερη παρενέργεια είναι η μυελοτοξικότητα, η οποία εμφανίζεται συχνά καθυστερημένα, πιο συγκεκριμένα, επέρχεται οποτεδήποτε σε διάστημα 8 εβδομάδων, και



είναι αθροιστικού τύπου μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις. Άλλες παρενέργειες είναι η ναυτία, οι εμετοί, η στοματίτιδα, η διάρροια, η νεφρική τοξικότητα, οι γαστρεντερολογικές διαταραχές και η αλωπεκία. Μπορεί, επίσης, να προκαλέσει πνευμονική ίνωση και διάμεση πνευμονία. Σε εξαγγείωση του φαρμάκου μπορεί ακόμη να προκληθεί σοβαρή ιστική βλάβη και για αυτό τον λόγο απαιτεί πολύ προσοχή κατά την χορήγηση.

Βλεομυκίνη (bleomycin)

Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν τους όγκους της κεφαλής, του τραχήλου των όρχεων, του πνεύμονα τα Hodgkin και μη λεμφώματα, καθώς και άλλους συμπαγείς όγκους. Η bleomycin εμποδίζει τη σύνθεση του DNA και σε λιγότερο βαθμό του RNA και τη σύνθεση των πρωτεϊνών και αποτελεί ένα παράγοντα ειδικό φάσης κυτταρικού κύκλου για τη μίτωση (M) και τη φάση G2.

Χορηγείται ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς και εγχύεται εντός κοιλοτήτων σε ασθενείς με καρκινικές συλλογές. Μεταβολίζεται σε όλους του ιστούς, εκτός από το δέρμα και τον πνεύμονα που αποτελούν τα όργανα τα οποία ενέχονται κυρίως σε τοξικές αντιδράσεις από τη δράση του φαρμάκου. Απεκκρίνεται μερικώς στα ούρα και συνίσταται ιδιαίτερη προσοχή και προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

Παρουσιάζει συχνά μικρότερη μυελοκατασταλτική δραστηριότητα από τα υπόλοιπα αντινεοπλασματικά φάρμακα. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πνευμονίτιδα, η οποία μερικές φορές προοδευτικά εξελίσσεται σε πνευμονική ίνωση κυρίως σε ασθενείς άνω των 70 ετών, σε ασθενείς με ιστορικό προηγθείσας ακτινοθεραπείας στο θώρακα ή στο μεσοθωράκιο ή σε δόσεις άνω 300 mg. Συνήθεις παρενέργειες είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας με πυρετό και ρίγος, σπάνια και καρδιακή καταπληξία, σε διάστημα 3 έως 4 ωρών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Συχνά εκδηλώνει δερματικές αντιδράσεις, λόγω της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο δέρμα, αρχικά στην κεφαλή, στα δάκτυλα και στις αρθρώσεις, με υπέρχρωση και υποδόριες σκληρωτικές πλάκες ή και έλκη, βλάβες βλεννογόνων και σπάνια φαινόμενο Raynaud.



Πιπεραζινεδιόνη (piperazinedione)

Η piperazinedione δρα με την αναστολή της ενσωμάτωσης ποικίλων νουκλεοτιδίων στη σύνθεση του DNA. Η μυελοκαταστολή αποτελεί την κύρια δόσοεξαρτώμενη παρενέργεια.

2.5.2. Αντιμεταβολίτες (antimetabolites)

A. Ανταγωνιστές του φυλλικού οξέως

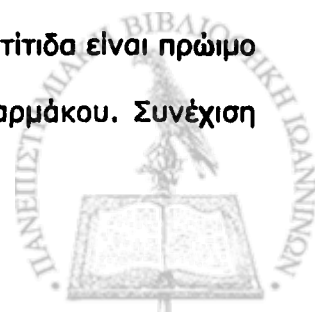
Μεθοτρεξάτη (methotrexate)

Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν ποικίλους όγκους. Χορηγείται στο χοριοκαρκίνωμα και σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά στην οξεία λεμφική λευχαιμία, στο λέμφωμα, στο καρκίνωμα του μαστού, του πνεύμονα, του τραχήλου της μήτρας και της κεφαλής και του τραχήλου.

Η Μεθοτρεξάτη (methotrexate) είναι ανάλογο του φυλλικού οξέος. Αποτελεί ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα ειδικό του κυτταρικού κύκλου που δρα στη φάση S αναστέλλοντας την αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος και, συνακόλουθα, τη αναγωγή του φυλλικού οξέως. Η σύνθεση της θυμιδίνης και των πουρινών σταματά, συνεπώς και η σύνθεση του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Μεταβολίζεται σε 7-OH MTX και απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Αντενδεικνύεται στην κύηση, σε περιπτώσεις ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας, έντονης λευκοπενίας και θρομβοπενίας και παρουσίας μεγάλης ποσότητας πλευριτικού υγρού ή ασκίτη, γιατί αθροίζεται και επιστρέφει αργότερα στη κυκλοφορία αυξάνοντας την τοξικότητά της.

Οι κυριότερες παρενέργειες της είναι η καταστολή του μυελού, βλεννογονίτιδα και γαστρεντερικές διαταραχές. Σε αυτές περιλαμβάνονται ακόμη η ανορεξία, οι εμετοί, η διάρροια που αποτελούν ένδειξη για τη διακοπή της θεραπείας. Η στοματίτιδα είναι πρώιμο εύρημα τοξικότητας και συνιστάται η ανάγκη άμεσης διακοπής του φαρμάκου. Συνέχιση



της χορήγησής του μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική εντερίτιδα και διάτρηση του εντέρου. Λιγότερο συχνά παρατηρείται ηπατική δυσλειτουργία, νεφρική τοξικότητα που περιλαμβάνει αιματουρία, κυστίτιδα, σωληναριακή νέκρωση καθώς και λευκοπενία, αναιμία και θρομβοπενία. Καθώς αποβάλλεται από τους νεφρούς, προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη οδηγεί σε άθροιση και πρόσθετη τοξικότητα. Κάποιες από τις πιο σπάνιες παρενέργειες είναι η αλωπεκία, οι δερματίτιδες, η διάμεση ίνωση του πνεύμονα και διάφορες νευρολογικές διαταραχές, όπως κεφαλαλγία, υπνηλία ή διαταραχές της όρασης.

Β. Ανταγωνιστές των πουρινών (purine antagonists)

Η μερκατοπουρίνη και η θειογουανίνη αποτελούν ανάλογα των φυσικών πουρινών υποξανθίνη και γουανίνη. Οι ανταγωνιστές των πουρινών δρουν στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η μερκατοπουρίνη συναγωνίζεται τα ένζυμα που ευθύνονται για τη μετατροπή του ινোসινικού οξέως στα ριβοσωμάτια της ξανθίνης και της αδενίνης και συνεπώς επηρεάζει τη σύνθεση του DNA και του RNA. Παρόμοια η θειογουανίνη υποκαθιστά το αντίστοιχο νουκλεοτίδιο της γουανίνης και εμποδίζει τη σύνθεση των πουρινών. Η κύρια δοσο-εξαρτώμενη τοξικότητα είναι η ανοσοκαταστολή, οι γαστρεντερολογικές διαταραχές και η ηπατοτοξικότητα.

Μερικά παραδείγματα ανταγωνιστών των πουρινών είναι η Thioguanine (6-tg), η mercaptopurine (6-mp), η pentostatin, το fludarabine phosphate and η cladribine (2-cda). Είναι ιδιαίτερα δραστικά έναντι ποικίλων μορφών λευχαιμίας, αλλά δεν έχουν θέση στη θεραπεία του γυναικολογικού καρκίνου.

Γ. Ανταγωνιστές των πυριμιδινών (pyrimidine antagonists)

Μερικά παραδείγματα ανταγωνιστών των πυριμιδινών είναι η 5- φθοριουρακίλη (5-fu), η floxuridine (5-fudr), η cytarabine και η gemcitabine. Από αυτά μόνο η 4-φθοριουρακίλη φαίνεται να έχει δράση στον γυναικολογικό καρκίνο.



Φθοριοουρακίλη (Fluorouracil)

Έχει χορηγηθεί σε ποικίλους καρκίνους της ουροδόχου κύστης, του μαστού, των ωοθηκών, του παχέως εντέρου, του παγκρέατος, του τραχήλου της μήτρας και άλλους. Η φθοριοουρακίλη είναι ειδική φάσης του κυτταρικού κύκλου και αναστέλλει την δράση του ενζύμου συνθετάση της θυμιδylάσης (thymidylate synthetase) και συνακόλουθα τη σύνθεση του DNA.

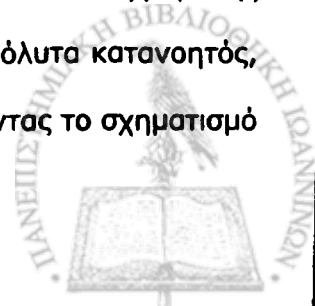
Χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει χρόνο ημιζωής 10 έως 15 λεπτά. Κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι το 5-φθοριοδεοξυοθριδυλομονοφωσφορικό (5-FdUMP).

Οι κυριότερες παρενέργειες που εκδηλώνονται είναι η μυελοτοξικότητα και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε αυτές περιλαμβάνονται, επίσης, η ναυτία, οι έμετοι, η διάρροια, η αιμορραγία, που αποτελούν αιτία διακοπής της θεραπείας, καθώς και η λευκοπενία (7-14 μέρα μετά την έναρξη της θεραπείας), η θρομβοπενία και η αναιμία. Επίσης, παρατηρείται στοματίτιδα, δερματίτιδα και επιπεφυκίτιδα, καρδιολογικές παρενέργειες, ενώ η αλωπεκία είναι σπάνια. Διαπερνά των αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και προκαλεί νευροτοξικότητα. Μια ασυνήθιστη παρενέργεια σε μεγάλες δόσεις είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία (οξύ παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο), η οποία υποχωρεί αυτόματα μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

2.5.3. Φυτικά Αλκαλοειδή (Plant Αλκαλοειδή)

A. Αλκαλοειδή της vinca (vinca alkaloids)

Ποικίλα αλκαλοειδή έχουν απομονωθεί κατά καιρούς, αλλά μέχρι σήμερα μόνο η βινβλαστίνη και η βινκριστίνη έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην κλινική πρακτική. Αν και είναι δομικά και χημικά παρόμοια, έχουν ιδιαίτερα διαφορετικό φάσμα κλινικής δράσης και διαφορετική τοξικότητα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι απόλυτα κατανοητός, αλλά φαίνεται ότι οι παράγοντες αυτοί δρουν στη μετάφραση αναστέλλοντας το σχηματισμό



της μιτωτικής ατράκτου κρυσταλλοποιώντας την πρωτεΐνη τουμπουλίνη. Έτσι τα κύτταρα σταματούν στο στάδιο της μετάφασης. Το αποτέλεσμα είναι (α) κυτταροτοξικότητα που συσχετίζεται με την καθήλωση των κυττάρων στη φάση G2 και M του κυτταρικού κύκλου και, (β) νευροτοξικότητα που χαρακτηρίζεται από ελάττωση των εν τω βάθει αντανακλαστικών και ήπια παραισθησία. Οι διαφορές στο θεραπευτικό τους φάσμα και στην τοξικότητα πιθανώς σχετίζεται με την ικανότητα κάθε φαρμάκου να εισέρχεται σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Χορηγούνται ενδοφλεβίως, ενώ μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται στη χολή.

Η κυριότερη δόσοεξαρτώμενη παρενέργεια είναι καταστολή του μυελού. Η νευροτοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη και αφορά κυρίως τη βινκριστίνη. Η νευροτοξικότητα της βινκριστίνης συμπεριλαμβάνει περιφερική νευροπάθεια με απώλεια των αντανακλαστικών, παραισθησία, και τελικά σοβαρή αδυναμία και κακουχία. Μπορούν ακόμη να εκδηλωθούν παραλύσεις κρανιακών νεύρων, παράλυση φωνητικών χορδών και δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος που εκδηλώνεται με κατακράτηση ούρων, ταχυκαρδία, γαστρεντερικά συμπτώματα δυσκοιλιότητας και παραλυτικού ειλεού. Άλλες παρενέργειες είναι η αλωπεκία, η απώλεια των τενόντιων αντανακλαστικών, η ναυτία, οι έμετοι, η δυσκοιλιότητα ή η διάρροια, οι κοιλιακοί πόνοι, η κεφαλαλγία, ο ειλεός, οι αιμορραγίες από το ορθό και στοματίτιδα.

Βινβλαστίνη θειική (Vinblastine)

Η βινβλαστίνη χορηγείται κυρίως στη νόσο του Hodgkin, αλλά και σε άλλα νεοπλάσματα.

Βινκριστίνη θειική (Vincristine)

Η βινκριστίνη χορηγείται σε οξεία λεμφική λευχαιμία, σε λεμφώματα Hodgkin και μη και σε άλλα νεοπλάσματα όπως μαστού, πνεύμονος κτλ.



Β. Ποδοφυλλοτοξίνες (Podophyllotoxins)

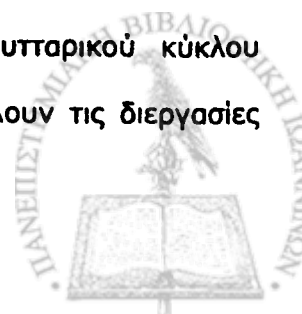
Ο μηχανισμός δράσης της ετοποσίδης και της τενιποσίδης είναι παρόμοιος με αυτόν των αλκαλοειδών της Vinca από την άποψη ότι προκαλούν τοξικότητα στη μιτωτική άτρακτο που συνεπάγεται διακοπή της μετάφασης. Σε μικρότερο βαθμό καταστέλλουν τη σύνθεση του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Όπως και τα αλκαλοειδή της Vinca, είναι ειδικά φάσης του κυτταρικού κύκλου και δρουν κυρίως στη φάση Μ και λιγότερο στις φάσεις G2 και S.

Εκκρίνονται κυρίως μέσω της χολής και μπορούν να προκαλέσουν σημαντική υπόταση αν χορηγηθούν γρήγορα. Άλλες παρενέργειες είναι η ναυτία, ο εμετός, η διάρροια, η αλωπεκία, η φλεβίτιδα και η ήπια μυелоκαταστολή.

Γ. Ταξάνες (taxanes)

Οι ταξάνες είναι μια σχετικά νέα κατηγορία κυτταροτοξικών φαρμάκων που αναπτύχθηκε με την κλινική ανάπτυξη της πακλιταξέλης (paclitaxel) στα μέσα της δεκαετίας του '80. Εντούτοις, η πακλιταξέλη (paclitaxel) ανακαλύφθηκε πολλά έτη νωρίτερα ως τμήμα του προγράμματος του εθνικού ιδρύματος καρκίνου (National Cancer Institute - NCI), σκοπός του οποίου ήταν η ανεύρεση ουσιών με δραστηριότητα κατά των όγκων σε χιλιάδες εκχυλίσματα φυτών. Οι ταξάνες λαμβάνονται από το φλοιό του δέντρου Σμίλακας του Ειρηνικού (Taxus Brevifolia - Pacific Yew tree). Αρχικά υπήρχαν σημαντικές δυσκολίες στις προσπάθειες σύνθεσης τους, αλλά σήμερα παράγονται ημισυνθετικώς. Μετά από 4 έτη κλινικών δοκιμών του φαρμάκου σε συμπαγείς όγκους, το 1987, δηλαδή 23 έτη μετά την αρχική του ανακάλυψη, προέκυψαν ενδείξεις πως είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών. Η πακλιταξέλη (Paclitaxel) και η δοσεταξέλη (docetaxel) έχουν παρόμοιους μηχανισμούς δράσης.

Οι ταξάνες σταματούν τα κύτταρα στη G2/M φάση του κυτταρικού κύκλου εμποδίζοντας τον αποπολυμερισμό της μιτωτικής ατράκτου, αναστέλλουν τις διεργασίες



αναδιοργάνωσης των μικροσωληναρίων των κυττάρων. Έτσι τα κύτταρα αδυνατούν να διαχωριστούν και τελικά οδηγούνται σε απόπτωση. Οι παράγοντες αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε μια σειρά από νεοπλασίες. Έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε ασθενείς με γυναικολογικές κακοήθειες, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωθηκών. Στις κύριες παρενέργειες συμπεριλαμβάνονται η τοξικότητα του μυελού, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι αρθραλγίες, η περιφερική νευροπάθεια και η αλωπεκία.

Πακλιταξέλη (Paclitaxel)

Η κύρια τοξικότητα είναι η μυелоκαταστολή και, κυρίως, η ουδετεροπενία. Παρουσιάζει σχετικά μέτριες μη-αιματολογικές τοξικότητες, ίσως η πιο συχνή είναι η ασυμπτωματική βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου. Μπορεί όμως να προκαλέσει ταχυκαρδία, υπόταση ή υπέρταση και δύσπνοια. Έχουν παρατηρηθεί επίσης διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας, μερικές φορές με σοβαρότερες βραδυαρρυθμίες, συμπεριλαμβανομένου δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου I και II Mobitz και κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου βαθμού, αλλά η αναφερόμενη επίπτωση είναι μόνο της τάξης του 0.1%. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει βλεννογονίτιδα, κυρίως με τις παρατεταμένες θεραπευτικές αγωγές έγχυσης, μυαλγίες και αρθραλγίες. Μπορεί να προκαλέσει νευρολογική τοξικότητα που συνήθως εκφράζεται ως αισθητήρια περιφερειακή νευροπάθεια. Αλωπεκία εμφανίζεται σχεδόν σε όλους στους ασθενείς που λαμβάνουν τις συμβατικές δόσεις της πακλιταξέλης και, σε αντίθεση με πολλούς άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβάνει όλες τις περιοχές του σώματος, με συνέπεια (έτσι ώστε) οι ασθενείς χάνουν φρύδια, βλέφαρα, ηβικό και μασχالياίο τρίχωμα. Η πακλιταξέλη εμφανίζει μικρή τάση να προκαλεί ναυτία ή έμετο και αύξηση ηπατικών ενζύμων.



2.5.4. Λοιποί Παράγοντες (*Miscellaneous agents*)

A. Πλατίνες (*platimun compounds*)

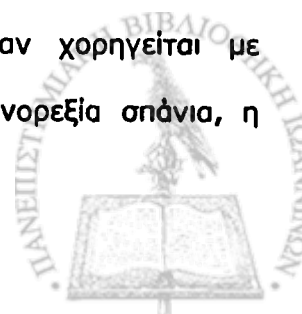
Η ανακάλυψη της σισπλατίνης από τον ερευνητή του NCI, Barnett Rosenberg, στο Michigan State University ήταν τυχαία. Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων του για την επίδραση των ηλεκτρικών πεδίων στη αύξηση των βακτηρίων, παρατήρησε την αναστολή της διαίρεσης των βακτηρίων σε μια ζώνη δίπλα στα ηλεκτρόδια λευκόχρυσου. Από τις πολυάριθμες ενώσεις λευκόχρυσου, η ενεργός αυτή ουσία αποδείχθηκε ότι ήταν η σισπλατίνη. Ακολούθησε μεγάλος αριθμός μελετών που κατέδειξαν την αποτελεσματικότητά της ενάντια στον όγκο των όρχεων και άλλους ποικίλους όγκους. Το carboplatin, ένα ακόμη παράγωγο του cisplatin, ακολούθησε και φάνηκε να έχει ευρεία αντινεοπλασματική δράση με συγκριτικά λιγότερη νεφροτοξικότητα.

Σισπλατίνη [*Cisplatin (KAK-diamminedichloroplatinum II)*]

Είναι διαμινο-διχλωροπλατίνη με ευρύ αντικαρκινικό φάσμα. Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών, όρχεων, κεφαλής, τραχήλου και μικροκυτταρικό και μη καρκίνο του πνεύμονα. Ο συνδυασμός με βινβλαστίνη και βλεομυκίνη ή ετοποσιδή σε ασθενείς με καρκίνο των όρχεων έχει υψηλή αποτελεσματικότητα και ο συνδυασμός της με ταξάνες είναι η θεραπεία εκλογής στον καρκίνο των ωοθηκών. Η σισπλατίνη είναι μη ειδική φάσης του κυτταρικού κύκλου και αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα. Σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς στο DNA.

Η σισπλατίνη χορηγείται συνήθως ενδοφλεβίως και σε καρκίνο των ωοθηκών τόσο ενδοφλέβια όσο και ενδοπεριτοναϊκά. Σε IV έγχυση, το 90% του φαρμάκου συνδέεται γρήγορα με πρωτεΐνες και παραμένει στο πλάσμα για μακρύ χρονικό διάστημα.

Οι κύρια παρενέργειες του φαρμάκου είναι νεφροτοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική σωληναριακή βλάβη), αλλά είναι σχετικά ασφαλής, όταν χορηγείται με αναγκαστική διούρηση. Επίσης, η ναυτία και συχνά οι έμετοι, η ανορεξία σπάνια, η



λευκοπενία, η θρομβοπενία, η αναιμία, η υπομαγνησσαιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η αναφυλαξία. Παρατηρείται, επίσης, ωτοτοξικότητα με εμβοές και βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες, σπάνια νευροτοξικότητα με περιφερική νευροπάθεια, απώλεια γεύσης και σπασμοί.

Καρβοπλατίνη [Carboplatin (diamminecyclobutatte-dicarboxylatoplatinum (II))]

Όπως υποδηλώνει και η ονομασία της, είναι μια ουσία της κατηγορίας του λευκόχρυσου. Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών, είναι παρόμοια με την σισπλατίνη και έχει ίδια αποτελεσματικότητα. Παρουσιάζει μεγαλύτερη αιματοποιητική τοξικότητα και μυелоκαταστολή με λιγότερη όμως νεφροτοξικότητα, ωτοτοξικότητα και νευροπάθεια. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι μυελοτοξικότητα, ναυτία και έμετοι.

Β. Εξαμεθυλμελαμίνη (Hexamethylmelamine)

Αν και είναι δομικά παρόμοια με τους αλκυλιούντες παράγοντες, *in vitro* δε φαίνεται να έχει παρόμοια δράση. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, πιθανολογείται ότι η ουσία αυτή ενεργοποιείται σε αλκυλιωτικό παράγοντα *in vivo*. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται στα ούρα, ενώ παρουσιάζει γαστρεντερική, νευρολογική και αιματολογική τοξικότητα.

Γ. Υδροξουρία (hydroxyurea)

Είναι ειδική της φάσης S του κυτταρικού κύκλου. Συγκρατεί τα κύτταρα στη φάση G1 και, κυρίως, αναστέλλει την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων και συνεπώς τη σύνθεση του DNA, οδηγεί δηλαδή σε κυτταρικό θάνατο. Χορηγείται στη χρόνια μυелоκυτταρική λευχαιμία και στην αληθή πολυκυτταραιμία. Οι παρενέργειες της περιλαμβάνουν τη μυелоκαταστολή, τη ναυτία, τις γαστρεντερικές διαταραχές και, σπάνια, τις δερματολογικές αντιδράσεις και το εξάνθημα.



Δ. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης (topoisomerase inhibitors)

Οι κύριοι αντιπρόσωποι είναι η Τοποτεκάμη και η Ιρινοτεκάμη (CPT-11). Προκαλούν αναστολή της μετάφρασης.

Τοποτεκάμη (Topotecan)

Χορηγείται σε καρκίνο των ωοθηκών. Οι κύριες παρενέργειες είναι η μυελοτοξικότητα με ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και η αναιμία, οι γαστρεντερικές διαταραχές με ναυτία, οι έμετοι, η ανορεξία, η αλωπεκία και η καταβολή των δυνάμεων.

Ιρινοτεκάμη (Irinotecan)

Χορηγείται σε καρκίνο του εντέρου και του ορθού. Οι παρενέργειες είναι η διάρροια, η μυελοτοξικότητα, η ναυτία και οι έμετοι, η αλωπεκία και οι αλλεργικές αντιδράσεις.

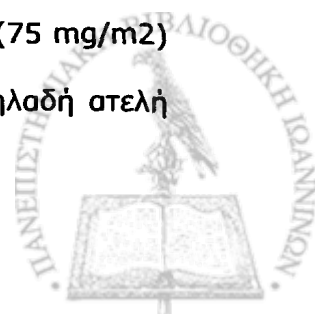


2.6. Σταθμοί στη χημειοθεραπεία

Ο καρκίνος των ωοθηκών ήταν μια από τις πρώτες κακοήθειες που θεραπεύτηκε με χημειοθεραπεία. Η μονοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες (πχ. cyclophosphamide, melphalan, και chlorambucil) αποτέλεσε τη θεραπεία εκλογής, μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1970. Την εποχή εκείνη έκανε την εμφάνιση της η χημική ένωση της πλατίνας, cisplatin που ακόλουθα πήρε τη θέση της βάσης για τη θεραπεία των γυναικών με προχωρημένη νόσο. Ποικίλες μετα-αναλύσεις δημοσιεύτηκαν στη δεκαετία του 1990³⁶⁻³⁸, οι οποίες συνέβαλαν στη αποσαφήνιση των ρόλων του cisplatin, του αναλόγου του carboplatin, και της ανθρακυκλίνης doxorubicin στη νόσο αυτή. Οι μετα-αναλύσεις αυτές οδήγησαν, εν συνεχεία, στη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής ICON2 που συνέκρινε το συνδυασμό 3 φαρμάκων της cyclophosphamide, της doxorubicin, και του cisplatin (CAP) έναντι της μονοθεραπείας με τον παράγοντα carboplatin. Με 1526 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η ICON2 κατέδειξε αξιόπιστα την έλλειψη σημαντικής διαφοράς στην επιβίωση, χωρίς εξέλιξη της νόσου, και στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σχημάτων³⁹.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, το φάρμακο paclitaxel δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στον καρκίνο των ωοθηκών. Μετά την εισαγωγή της ταξάνης paclitaxel, διεξήχθησαν 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με σκοπό να διερευνηθεί ο ρόλος της στην παράταση της επιβίωσης και είχαν αντιφατικά αποτελέσματα. Δύο από αυτές επιβεβαίωσαν την υπεροχή του συνδυασμού του cisplatin με το paclitaxel, σε σχέση με τη μέχρι τότε θεραπεία εκλογής με cisplatin και cyclophosphamide⁴⁰⁻⁴¹. Ωστόσο, οι άλλες δύο δοκιμές που συνέκριναν το παραπάνω συνδυασμό με τη μονοθεραπεία, είτε με cisplatin είτε με carboplatin, δε φάνηκε να επιβεβαιώνουν αυτή την υπεροχή σε όλες τις παραμέτρους και εκβάσεις που μελετήθηκαν, δηλαδή την απάντηση στη θεραπεία, το χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου και την επιβίωση⁴²⁻⁴⁵.

Η κλινική δοκιμή του Gynaecological Oncology Group (GOG-111) συνέκρινε το cisplatin (75 mg/m²) και τη cyclophosphamide (750 mg/m²) με το cisplatin (75 mg/m²) και το paclitaxel (135 mg/m² over 24 h) σε 410 ασθενείς με μη ιδεώδη, δηλαδή στελή



κυτταρομείωση καρκίνου των ωοθηκών σταδίου III or IV κατά FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)⁴⁰. Τα αποτελέσματα της GOG-111 κατέδειξαν ότι στατιστικά είναι σημαντικά καλύτερη η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και η συνολική επιβίωση [hazard ratio of 0.66 (95% CI 0.53–0.83) και 0.61 (0.47–0.79), αντίστοιχα] σε γυναίκες που έλαβαν το συνδυασμό paclitaxel και cisplatin. Κλινικά, τα αποτελέσματα αυτά ερμηνεύονται ως μια απόλυτη βελτίωση στη μέση επιβίωση, χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση ίση με 5 μήνες (13 vs 18 μήνες) και 14 μήνες (24 vs 38 μήνες), αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν το παραπάνω συνδυασμό.

Δυο επιπλέον παρόμοιες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ακολούθησαν και συνέκριναν το paclitaxel με το cisplatin έναντι μιας ομάδας ελέγχου με συνδυασμούς βασισμένους στο cisplatin. Η μια διεξάχθηκε από το European-Canadian Intergroup (OV10)⁴¹ με σχεδιασμό παρόμοιο αυτού της GOG-111, με τη διαφορά ότι χρησιμοποιήθηκε paclitaxel στα 175 mg/m² για 3 h. Συμπεριέλαβε μεγαλύτερο εύρος ασθενών και έδωσε συναφή αποτελέσματα με τη GOG-111 σε 680 ασθενείς για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση [Hazard ratios ήταν 0.74 (0.63–0.88) και 0.73 (0.60–0.89), αντίστοιχα]. Τα ευρήματα αυτά ερμηνεύονται ως μια απόλυτη βελτίωση στη μέση, χωρίς εξέλιξη της νόσου, επιβίωση και στη συνολική επιβίωση ίση με 4 μήνες (12 vs 16 μήνες) και 10 μήνες (25 vs 35 μήνες), αντίστοιχα.

Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν, ωστόσο, από την GOG-132⁴²⁻⁴³, που ακολούθησε. Η ανάλυση των δεδομένων από 645 γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ 3 θεραπευτικών ομάδων δε φανέρωσε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ της μονοθεραπείας με cisplatin (στα 100 mg/m²) και του συνδυασμού του paclitaxel (135 mg/m², over 24 h) και του cisplatin (75 mg/m²), τόσο για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου όσο και για τη συνολική επιβίωση [hazard ratios of 1.06 (0.86–1.30) και 0.99 (0.80–1.23), αντίστοιχα]. Οι αναλογίες αυτές ερμηνεύονται σε απόλυτες διαφορές στη μέση χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση και στη συνολική επιβίωση ίσες με 0.9 μήνες (16.0 vs 15.1 μήνες) υπέρ του cisplatin μόνο και 0.3 μήνες (30.0 vs 30.3 μήνες) υπέρ του συνδυαστικού σχήματος.



Τέλος, μια ακόμη κλινική δοκιμή από το The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group ακολούθησε, η ICON3⁴⁴⁻⁴⁵. Οι ερευνητές τυχαιοποίησαν 2074 ασθενείς και συνέκριναν το συνδυασμό paclitaxel (175 mg/m² given in a 3-h infusion) και carboplatin (AUC 5-6) έναντι μιας (μη περιέχουσας ταξόνη) βασισμένη στην πλατίνα ομάδας ελέγχου. Όταν η ICON3 εξαπολύθηκε, τα αποτελέσματα της ICON2 ήταν ακόμη ανώριμα, αλλά απέδειξαν ότι τόσο ο μονο-παράγοντας carboplatin (AUC 5-6) όσο και ο συνδυασμός CAP (cyclophosphamide 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², and cisplatin 50 mg/m²) αποτελούσαν κατάλληλες ομάδες ελέγχου. Οι κλινικοί μπορούσαν να επιλέξουν όποιο από τα ανωτέρω σχήματα ελέγχου για κάθε ασθενή, αρκεί η επιλογή αυτή να προσδιορίζονταν πριν την τυχαιοποίηση. Πράγματι, τα ώριμα αποτελέσματα της ICON2 δε φανέρωσαν διαφορά στην επιβίωση, συνολική και χωρίς εξέλιξη της νόσου, μεταξύ των carboplatin και CAP και, συνεπώς, η ελευθερία επιλογής μεταξύ των 2 σχημάτων ελέγχου επιτράπηκε σε όλη τη διάρκεια της ICON3. Τα ευρήματα της δε φανέρωσαν διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση μεταξύ του paclitaxel και του carboplatin και της ομάδας ελέγχου (hazard ratio 0.93, 95% CI 0.84–1.03 και 0.98, 95% CI 0.87–1.10, αντίστοιχα), κάτι που ερμηνεύεται ως μια απόλυτη βελτίωση στη μέση χωρίς εξέλιξη της νόσου επιβίωση και σε συνολική επιβίωση ίση με 1.2 μήνες (17.3 vs 16.1 μήνες) και 0.7 μήνες (36.1 vs 35.4 μήνες), αντίστοιχα. Τα ευρήματα των μελετών αυτών φαίνονται περιληπτικά στον Πίνακα 6.



Πίνακας 6: Paclitaxel/Platinum συνδυασμός έναντι σκέλη σύγκρισης σε κλινικές δοκιμές

Κλινική Δοκιμή	Θεραπευτικά Σχήματα	Αριθμός Ασθενών	% Early Crossover	Επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (μ)	Συνολική επιβίωση (μ)
GOG-111 [19]	Paclitaxel (135 mg/m ² , 24 h) and cisplatin (75 mg/m ²)	184	None	18	38
	Cyclophosphamide (750 mg/m ²) and cisplatin (75 mg/m ²)	202	None	13*	24*
OV-10 [20]	Paclitaxel (175 mg/m ² , 3 h) and cisplatin (75 mg/m ²)	162	None	15.5	35.6
	Cyclophosphamide (750 mg/m ²) and cisplatin (75 mg/m ²)	161	4%	11.5*	25.8*
GOG-132 [21-22]	Paclitaxel (135 mg/m ² , 24 h) and cisplatin (75 mg/m ²)	201	22%	14.2	26.6
	Cisplatin (100 mg/m ²)	200	40%	16.4	30.2
	Paclitaxel (200 mg/m ² , 24 h)	213	23%	11.2*	26
MRC-ICON3 [23-24]	Paclitaxel (175 mg/m ² , 3 h) and carboplatin AUC 6	478	23%	17.3	36.1
	Carboplatin AUC 6	943	25%	16.1	35.4
	Paclitaxel (175 mg/m ² , 3 h) and carboplatin AUC 6	232	23%	17	40
	Cyclophosphamide (750 mg/m ²) and doxorubicin (75 mg/m ²) and cisplatin (75 mg/m ²)	421	20%	17	40

AUC = area under the curve; h = hour; μ =μήνας.

*Στατιστικά κατώτερο αποτέλεσμα ($P < .001 - < .05$).

Παρά τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα, ο συνδυασμός του cisplatin ή του carboplatin με paclitaxel χορηγούμενου ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες για 6 σχήματα αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών ⁴⁶⁻⁴⁹, για τους ακόλουθους λόγους:

1. Η GOG-132 θεωρήθηκε από πολλούς ότι κατέδειξε πως η διαδοχική θεραπεία με cisplatin και paclitaxel ήταν ισοδύναμη του συνδυασμού των παραγόντων αυτών, καθώς μεγάλος αριθμός ασθενών μεταπηδούσαν στο άλλο σχήμα, πριν η νόσος εξελιχθεί. Επιπλέον, το σκέλος με μονοθεραπεία με cisplatin ήταν πιο τοξικό, καθώς χρησιμοποίησε δόση ίση με 100 mg/m² ⁴²⁻⁴³.



2. Στη δοκιμή του The Medical Research Council (MRC)-ICON3, αν και λιγότεροι ασθενείς μεταπήδησαν στο άλλο θεραπευτικό σχήμα σε πρώιμο στάδιο, η ερμηνεία θα μπορούσε να είναι παρόμοια σε ό,τι αφορά την επίπτωση των διαδοχικών θεραπειών στην επιβίωση⁴⁴⁻⁴⁵.
3. Δεδομένα από την MRC-ICON4 κατέδειξαν πλεονέκτημα επιβίωσης στις περιπτώσεις ασθενών που θεραπεύτηκαν με το συνδυαστικό σχήμα έναντι αυτών που θεραπεύτηκαν με μονοθεραπεία με carboplatin, σε περιπτώσεις υποτροπών.
4. Στις προηγούμενες δοκιμές, η μονοθεραπεία με βάση την πλατίνα δεν αποδείχθηκε ανώτερη των συνδυασμών της πλατίνας με έναν αλκυλιωτικό παράγοντα και, συνεπώς, δε φαίνεται πιθανή η εξήγηση με βάση τη δυνητικά επιζήμια επίδραση της cyclophosphamide.

Από την υιοθέτηση του συνδυασμού πλατίνας και ταξάνης, ως η θεραπεία εκλογής παγκοσμίως, κλινικές δοκιμές παρείχαν περισσότερα δεδομένα για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών.

Η ανησυχία για τη προκαλούμενη νευροτοξικότητα του συνδυασμού αυτού και η δημοσίευση δεδομένων από μετα-αναλύσεις που κάτεδεικνυαν παραπλήσια δράση για το cisplatin και το carboplatin³⁶, οδήγησαν πολλές χώρες και ιατρικά κέντρα στη χρήση πλέον του συνδυασμού του paclitaxel και του carboplatin, ως θεραπεία εκλογής στις γυναίκες αυτές⁴⁸. Δεδομένα από 3 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που ακολούθησαν και συνέκριναν το συνδυασμό του paclitaxel με carboplatin ή cisplatin, επιβεβαίωσαν παρόμοια επιβίωση, χωρίς εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση, με ταυτόχρονη ελαττωμένη επίπτωση νευροτοξικότητας για το συνδυασμό με carboplatin⁵⁰⁻⁵⁵.

Παράλληλα, οι μελέτες δεν έδειξαν κατωτερότητα του carboplatin με paclitaxel έναντι του carboplatin με docetaxel⁵⁶, και κανένα πλεονέκτημα παρά την αυξημένη τοξικότητα, όταν το epirubicin προστέθηκε στη δυάδα του carboplatin με το paclitaxel⁵⁷.



2.7. Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία

χημειοθεραπεία με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση (IP), μέχρι πρόσφατα, δεν αποτελούσε μέρος της κλινικής πρακτικής και θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών μετά από πλήρη κυτταρομείωση. Στις 4 Ιανουαρίου του 2006, η δήλωση του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των Ηνωμένων Πολιτειών [National Cancer Institute (NCI; Bethesda, MD)]⁵⁸ στο διαδίκτυο συνέστησε αλλαγή στην υπάρχουσα κλινική πρακτική που ακολούθησε την πρόσφατη δημοσίευση από τον Armstrong et al. και το συνοδευτικό editorial στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*⁵⁹⁻⁶⁰.

Η φαρμακολογική βάση της χορήγησης αντινεοπλασματικών φαρμάκων με την ενδοπεριτοναϊκή IP οδό εδραιώθηκε στο τέλος της δεκαετίας του '70 και τις αρχές της δεκαετίας του '80. Καθώς ο υπολειμματικός όγκος μετά από τη χειρουργική επέμβαση και οι αρχικές υποτροπές της νόσου περιορίζονται κυρίως στην περιτοναϊκή κοιλότητα, η σύλληψη της ενδοπεριτοναϊκής (IP) χορήγησης της χημειοθεραπείας προτάθηκε για πρώτη φορά πριν από αρκετές δεκαετίες⁶¹. Ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του cisplatin και, πιο πρόσφατα, του paclitaxel, φάνηκε να έχουν σαφή φαρμακοκινητικά πλεονεκτήματα, όταν αυτά χορηγήθηκαν διάμεσου της ενδοπεριτοναϊκής οδού⁶²⁻⁶⁴. Αυτά συμπεριελάμβαναν την υψηλή ενδοπεριτοναϊκή συγκέντρωση, καθώς και την μακρύτερη ημίσεια ζωής του φαρμάκου στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε σύγκριση με αυτή που παρατηρήθηκε με την ενδοφλέβια (IV) χορήγηση. Για το cisplatin υπήρχε 10-20 φορές μεγαλύτερη έκθεση στην ενδοπεριτοναϊκή κοιλότητα σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με την IV οδό⁶⁵. Επιπρόσθετα, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είχε ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη συστηματική έκθεση στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα από το IP cisplatin παρατηρήθηκαν κυρίως σε όγκους με προηγούμενη τεκμηριωμένη ανταπόκριση στις



πλατίνες, καθώς και σε μικρού-όγκου νεοπλάσματα (συνήθως ορίζονται ως όγκοι <1 cm)⁶⁶.

Κατά τη δεκαετία του 1990, διεξήχθησαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολογούσαν, εάν η IP οδός θα αποδεικνύονταν ανώτερη της IV οδού. IP cisplatin ήταν ο κοινός παρονομαστής αυτών των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

2.7.1. Πρόσφατες Κλινικές δοκιμές

Την τελευταία δεκαετία, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα 7 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν τη χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας ως πρώτης γραμμής θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών⁶⁷⁻⁷³ (Πίνακας 7). Οι κλινικές αυτές δοκιμές διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια δυο δεκαετιών, με την πρώτη ασθενή να τυχαιοποιείται το 1986. Οι μελέτες αυτές συνέκριναν την ενδοφλέβια χημειοθεραπεία (συμβατική θεραπεία) με αυτή που χορηγήθηκε μέσω μιας συνδυασμένης IV και IP προσέγγισης. Σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση και η προσπάθεια κυτταρομείωσης προηγήθηκαν της χημειοθεραπείας. Ορισμένες από αυτές, ωστόσο, είχαν πολύπλοκους και σύνθετους σχεδιασμούς και συχνά εκτιμούσαν ταυτόχρονα πολλαπλούς επιπρόσθετους παράγοντες, γεγονός που καθιστά την ερμηνεία κάποιων αποτελεσμάτων επισφαλής και απαραίτητο τον προσεκτικό έλεγχο των επιμέρους στοιχείων. Τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών συνοψίζονται στον Πίνακα 7. Μια ακόμη μελέτη (8^η) που έχει ήδη δημοσιευθεί συνέκρινε, σε γυναίκες με πλήρη ύφεση της νόσου μετά την κυτταρομειωτική επέμβαση και χημειοθεραπεία, την IP παρηγορική θεραπεία έναντι καμίας θεραπείας⁷⁴ (Πίνακας 7).

Η μέση επιβίωση τόσο στις ομάδες ελέγχου όσο και στις πειραματικές ομάδες στις 8 αυτές κλινικές δοκιμές φαίνεται στον Πίνακα 8. Κατά μέσο όρο, η IP θεραπεία σχετίστηκε με μια μείωση της τάξης του 21.6% στον κίνδυνο του θανάτου (hazard ratio=0.79; 95% confidence interval 0.70-0.89). Δεδομένου ότι η αναμενόμενη μέση επιβίωση σε γυναίκες



με καρκίνο των ωοθηκών, μετά από πλήρη κυτταρομείωση και τη συμβατική χημειοθεραπεία, φτάνει περίπου τα 4 έτη, το μέγεθος της μείωσης του συνολικού ποσοστού θανάτου ερμηνεύεται με βάση την περίπου 12 μήνες αύξηση της συνολικής μέσης επιβίωσης.

Η πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή διεξήχθη από το Gynecologic Oncology Group και δημοσιεύτηκε από τους Armstrong et al. στο New England Journal of Medicine τον Ιανουάριο του 2006⁷³. Συμπεριελάμβανε IP cisplatin, αλλά και paclitaxel στο πειραματικό σκέλος. Στη μελέτη αυτή (GOG 172), η παράταση της συνολικής μέσης επιβίωσης έφτασε τους 15.9 μήνες με ένα θεραπευτικό σχετικό κίνδυνο ίσο με 0.75 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.58-0.97) να ευνοεί το IP σκέλος. Το μέγεθος της παράτασης της συνολικής μέσης επιβίωσης μετά από IP/IV χορήγηση χημειοθεραπείας ανέρχεται στα επίπεδα αυτού που παρατηρήθηκε με την ενσωμάτωση και την καθιέρωση είτε του cisplatin είτε του paclitaxel στην κλινική πρακτική.



Πίνακας 7: Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν IV έναντι IP ή IP/IV α' γραμμής θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών

Κλινική δοκιμή/ Έτος δημοσίευσης	Σχήμα ελέγχου	Πειραματικό σχήμα	Κριτήρια επιλογής	Αριθμός ασθενών
Kirmani et al., 1994	Cisplatin 100 mg/m ² IV; Cyclophosphamide 600 mg/m ² Q 3 weeks x 6	Cisplatin 200 mg/m ² IP; etoposide 350 mg/m ² IP Q 4 weeks x 6	Stage IIC-IV	62
SWOG 8501/ GOG 104 Alberts et al., 1996	Cisplatin 100 mg/m ² IV; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Cisplatin 100 mg/m ² IP; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Stage III, $\leq$ 2 cm residual	546
Polyzos et al., 1999	Carboplatin 350 mg/m ² IV; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Carboplatin 350 mg/m ² IP; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Stage III	90
Gadducci et al., 2000	Cisplatin 50 mg/m ² IV; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV; Etoposide 60 mg/m ² IV Q 4 weeks x 6	Cisplatin 50 mg/m ² IP; Cyclophosphamide 600 mg/m ² IV; Etoposide 60 mg/m ² IV Q 4 weeks x 6	Stage II-IV, $<$ 2 cm residual	113
GOG 114/ SWOG 9227 Markman et al., 2001	Cisplatin 75 mg/m ² IV Paclitaxel 135 mg/m ² (24 hr) IV Q 3 weeks x 6	Carboplatin (AUC9) IV q 28 days x 2; Cisplatin 100 mg/m ² IP; Paclitaxel 135 mg/m ² (24 hr) IV q 3 weeks x 6	Stage III, $\leq$ 1 cm residual	462
Yen et al., 2001	Cisplatin 50 mg/m ² IV; Cyclophosphamide 50 mg/m ² IV; Etoposide 60 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Cisplatin 100 mg/m ² IP Cyclophosphamide 500 mg/m ² IV; Etoposide 60 mg/m ² IV Q 3 weeks x 6	Stage III, $\leq$ 1 cm residual	118
GOG 172 Armstrong et al., 2006	Cisplatin 75 mg/m ² IV; Paclitaxel 135 mg/m ² (24 hr) IV Q 3 weeks x 6	Paclitaxel 135 mg/m ² (24 hr) IV; Cisplatin 100 mg/m ² IP; Paclitaxel 60 mg/m ² IP on day 8 Q 3 weeks x 6	Stage III, $\leq$ 1 cm residual	415
EORTC-55875, Piccart et al., 2003*	Surveillance	Cisplatin 100 mg/m ² IP Q 3 weeks x 4	Stage IIB-III in pathologic complete response following platinum-based primary treatment	153

Πίνακας 8: Η μέση επιβίωση σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν IV έναντι IV/IP πρώτης γραμμής θεραπείας για τον καρκίνο των ωοθηκών

Κλινική δοκιμή / Έτος δημοσίευσης	Αριθμός ασθενών	Μέση διάρκεια επιβίωσης για το σχήμα ελέγχου (μήνες)	Μέση διάρκεια επιβίωσης για το πειραματικό σχήμα (μήνες)
SWOG 8502/GOG 104, Alberts et al., 1996	546	41	49
Polyzos et al., 1999	90	52	63
Gadduci et al., 2000	113	25	26
GOG 114/SWOG 9227/ ECOG GO114 Markman et al, 2001	462	51	67
Yen et al., 2001	118	48	43
Armstrong et al., 2006	415	50	66
EORTC 55875, Piccart et al, 2003*	153	78	91

* Η μέση επιβίωση στη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συγκρίνει παρακολούθηση έναντι IP παρηγορικής θεραπείας

2.7.2. Τοξικότητα

Η παρατηρούμενη τοξικότητα στις κλινικές αυτές δοκιμές διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες: την τοξικότητα που σχετίζεται με την παρουσία ενός IP καθετήρα, την τοξικότητα που σχετίζεται με την IP χορήγηση χημειοθεραπείας και την τοξικότητα που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία αυτή καθαυτή. Μια σύνοψη των ευρημάτων των 8 αυτών μελετών για την τοξικότητα φαίνεται στον Πίνακα 9.



Όπως ήταν άλλωστε αναμενόμενο, ο κίνδυνος επιμόλυνσης και πυρεξίας ήταν υψηλότερος στις περιπτώσεις αυτών των ασθενών που έλαβαν IP θεραπεία και είχαν IP καθετήρα. Οι ίδιες γυναίκες ασθενείς είχαν υψηλότερο ποσοστό συμπτωμάτων, όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία και έμετο. Στην πιο πρόσφατη μελέτη (GOG 172)⁷³, οι γυναίκες του ενδοπεριτοναϊκού σκέλους παρουσίασαν σοβαρότερη αιματολογική, μεταβολική και νευρολογική τοξικότητα, σε σχέση με αυτές του ενδοφλέβιου σκέλους. Η ταυτόχρονη, ωστόσο, χορήγηση IP δόσεων του paclitaxel μπορεί να ερμηνεύσει την αυξημένη αυτή τοξικότητα στη μελέτη αυτή. Σε γενικές γραμμές πάντως, είχε μικρή διάρκεια και ήταν εύκολα ανεκτή από τις περισσότερες γυναίκες ασθενείς.

Οι ερευνητές της κλινικής δοκιμής GOG 172 ανέλυσαν εκτενώς τα αίτια διακοπής της IP χημειοθεραπείας στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος αυτό⁷⁵. Τα αίτια αυτά σχετίστηκαν με τις επιπλοκές του καθετήρα σε 39 από τις 118 συνολικά ασθενείς (ποσοστό 33%) και περιελάμβαναν επιμόλυνση σε 21 γυναίκες, φραγή του καθετήρα σε 9, διαρροή από τον καθετήρα σε 3, προβλήματα πρόσβασης σε 5 και παροχέτευση από τον κόλπο σε 1 γυναίκα. Επιπλέον αίτια διακοπής της IP θεραπείας που συσχετίζονταν δυνητικά με την παρουσία του καθετήρα συμπεριελάμβαναν 4 γυναίκες με κοιλιακό άλγος, 4 με επιπλοκές εντέρου και 19 που αρνήθηκαν την περαιτέρω χορήγηση IP θεραπείας. Δεν αποδείχτηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην επιλογή του χρόνου τοποθέτησης του καθετήρα σε σχέση με την αρχική επέμβαση ή ανάμεσα στην έκταση της αρχικής επέμβασης και των ποσοστών επιπλοκών, αν και σημειώνεται ότι οι γυναίκες που υπεβλήθησαν σε εκτομή στο αριστερό κόλον παρουσίασαν μειωμένες πιθανότητες έναρξης IP θεραπείας.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, οι 8 αυτές μελέτες διευρένησαν ποικίλα πειραματικά σχήματα, με κοινό όμως παρονομαστή την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του cisplatin ή του carboplatin. Η πιο πρόσφατη από αυτές μάλιστα, η GOG 172, χορήγησε ενδοπεριτοναϊκά ένα συνδυασμό cisplatin και paclitaxel. Μια άλλη ερευνητική ομάδα, Fujiwara et al., πρότεινε, άλλωστε, ότι η αντικατάσταση του cisplatin από το carboplatin θα μπορούσε να μειώσει την τοξικότητα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης της πλατίνας⁷⁶.



Το βέλτιστο IP σχήμα για γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών μετά από τελεία κυτταρομείωση, όπως και ο βέλτιστος αριθμός IP θεραπειών δεν είναι γνωστός. Στις μελέτες SWOG 8501, GOG 114 και GOG 172 ο αριθμός των IP θεραπειών συχνά περιοριζόταν, λόγω της τοξικότητας. Το ποσοστό των γυναικών που συμπλήρωσαν τα προγραμματισμένα 6 σχήματα IP χημειοθεραπείας ποικίλει: 71% (GOG 114), 58% (SWOG 8501) και 42% (GOG 172) (Πίνακας 10). Η πλειονότητα των ασθενών που διέκοψαν την ενδοπεριτοναϊκή θεραπεία, λόγω τοξικότητας, έδειξαν καλή ανοχή σε επακόλουθη IV χημειοθεραπεία. Άλλωστε, η intent-to-treat ανάλυση έδειξε σημαντικό όφελος στην επιβίωση, ακόμη και αν ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δεν μπόρεσε να συμπληρώσει πλήρως το προγραμματισμένο σχήμα των IP θεραπειών.



Πίνακας 9: Τοξικότητα

Κατηγορία	Σύμπτωμα	Μελέτη	IV (%)	IP/IV (%)	P-value
Ακουστικά					
	Απώλεια ακοής ($\geq$ Βαθμού 2)	Alberts et al.	15	5	$p < 0.001$
	Εμβοές ($\geq$ Βαθμού 2)	Alberts et al.	14	7	$p = 0.01$
Αίμα /Μυελός των οστών					
	Αναιμία ($\geq$ Βαθμού 3)	Alberts et al.	25	26	ns
		Gadducci et al.	8	6	nr
		Kirmani et al.	3	7	nr
		Yen et al.	12	7	ns
	Κοκκιοκυτταροπενία ($\geq$ Βαθμού 3)	Alberts et al.	69	56	$p = 0.002$
	Λευκοπενία ($\geq$ Βαθμού 3)	Alberts et al.	50	40	$p = 0.04$
		Armstrong et al.	64	76	$p < 0.001$
		Gadducci et al.	19	24	nr
		Kirmani et al.	21	19	nr
		Markman et al.	62	77	nr
		Polyzos et al.	18	5	$p < 0.01$
		Yen et al.	21	10	$p = 0.033$
	Θρομβοκυτταροπενία ($\geq$ Βαθμού 3)	Alberts et al.	9	8	ns
		Armstrong et al.	4	12	$p < 0.001$
		Gadducci et al.	2	0	nr
		Kirmani et al.	0	5	nr
		Markman et al.	3	49	nr
		Polyzos et al.	10	3	$p < 0.09$
		Yen et al.	10	7	ns
Σωματικά συμπτώματα					
	Κάματος ($\geq$ Βαθμού 3)	Armstrong et al.	4	18	$p < 0.001$
		Markman et al.	1	3	nr
	Πυρεξία ($\geq$ Βαθμού 2)	Alberts et al.	5	6	ns
		Gadducci et al.	9	4	nr
	Πυρεξία ($\geq$ Βαθμού 3)	Armstrong et al.	4	9	$p = 0.02$
		Markman et al.	1	3	nr
Γαστρεντερικά	$\geq$ Βαθμού 3	Armstrong et al.	24	46	$p < 0.001$
		Markman et al.	17	37	nr
		Gadducci et al.	26	37	nr
	Ναυτία/έμετος (Βαθμού 2)	Piccart et al.	NA	82	na
Μόλυνση	Βαθμού 1	Piccart et al.	NA	26	na
	$\geq$ Βαθμού 3	Armstrong et al.	6	16	$p = 0.001$

		Markman et al.	1	4	nr
Μεταβολικά	$\geq$ Βαθμού 3	Markman et al.	1	10	nr
	Ηπατικά	Armstrong et al.	<1	3	P=0.05
	Νεφρικά	Armstrong et al.	2	7	P=0.03
	Κάθαρση κρεατινίνης ($\geq$ Βαθμού 3)	Markman et al.	1	5	nr
	Κάθαρση κρεατινίνης (Βαθμού 2)	Piccart et al.	NA	45	na
Νευρολογικά					
	Νευρομυϊκές δράσεις στο τέλος της θεραπείας ($\geq$ Βαθμού 2)	Alberts et al.	25	15	P=0.02
	Νευροτοξικότητα (Βαθμού 2 ή 3)	Piccart et al.	NA	15	na
	Νευροτοξικότητα ($\geq$ Βαθμού 3)	Armstrong et al.	9	19	P<0.001
		Markman et al.	9	12	nr
Άλγος					
	Κοιλιακός άλγος (Βαθμού 1 ή 2)	Piccart et al.	NA	38	na
	Κοιλιακό άλγος ($\leq$ Βαθμού 2)	Alberts et al.	2	18	P<0.001
	Κοιλιακό άλγος ($\geq$ Βαθμού 3)	Armstrong et al.	1	11	P<0.001



Πίνακας 10: Ποσοστό ολοκλήρωσης των προγραμματισμένων κύκλων χημειοθεραπείας (%)

Κλινική δοκιμή / συγγραφέας / έτος δημοσίευσης	IV σχήμα (%)	IP/IV σχήμα για IP χορήγηση (%)
SWOG 8501/GOG 104, Alberts et al., 1996	58	58
GOG 114/SWOG 9227 ECOG G0114, Markman et al., 2001	86	71
Gadducci et al., 2000	96	65
EORTC 55875, Piccart et al., 2003	NA	56
GOG 172, Armstrong et al., 2006	90	42

2.7.3. Σύνοψη

Από την προηγηθείσα ανάλυση προκύπτει συνοπτικά ότι η χρήση του IP cisplatin, ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με νόσο σταδίου III μετά από πλήρη κυτταρομείωση, υποστηρίζεται κυρίως από τα αποτελέσματα 3 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (GOG-104, GOG-14, and GOG-172)^{59, 68, 72}.

Οι μελέτες αυτές διερεύνησαν το ρόλο των IP φαρμάκων (IP cisplatin και στις 3 μελέτες και επιπλέον IP paclitaxel στην τελευταία μελέτη) έναντι του συμβατικού IV σχήματος. Στις 3 αυτές μελέτες διαπιστώθηκε παράταση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου [progression-free survival (PFS)] και της συνολικής επιβίωσης [overall survival (OS)] για το IP σκέλος. Πιο συγκεκριμένα, η πιο πρόσφατη μελέτη, η GOG-172, κατέδειξε μια μέση επιβίωση 66 μηνών για τις ασθενείς στο IP σκέλος έναντι 50 μηνών για τις ασθενείς που έλαβαν IV cisplatin και paclitaxel ($P = .03$)⁵⁹.



Η τοξικότητα ήταν σοβαρότερη στο IP σκέλος, στο οποίο συνεισφέρει σημαντικά η δόση του cisplatin σε κάθε κύκλο (100 mg/m^2) και η αισθητική νευροπάθεια από την επιπλέον IP όσο και την IV χορήγηση του paclitaxel. Τα ποσοστά ολοκλήρωσης των 6 κύκλων θεραπείας ήταν χαμηλότερα στο IP σκέλος (42% vs. 83%), λόγω τοξικών δράσεων και προβλημάτων που σχετίζονταν με τον καθετήρα⁷⁷.

Ωστόσο, αρκετοί ερευνητές εξέφρασαν το σκεπτικισμό τους και έδειξαν δυσπιστία για τα αποτελέσματα αυτά. Υποστήριξαν παράλληλα ότι ακόμη και μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί με σαφείς ενδείξεις ότι υπάρχει κάποιο IP σχήμα, το οποίο να είναι ασφαλές και ταυτόχρονα να παρέχει επιπέδου 1 (level 1) δεδομένα, τα οποία να επιδεικνύουν βελτιωμένη δράση σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία, δηλαδή την ενδοφλέβια χορήγηση του carboplatin και του paclitaxel. Επιπλέον, υποστήριξαν ότι οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε IP χημειοθεραπεία, πέρα από το περιεχόμενο των σωστά σχεδιασμένων κλινικών δοκιμών⁷⁸.

Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση της Cochrane όλων των τυχαιοποιημένων IP έναντι IV κλινικών δοκιμών επιβεβαίωσε τα θετικά ευρήματα των δοκιμών για την IP χορήγηση και έδειξε ένα σχετικό κίνδυνο ίσο με 0.79 για την επιβίωση ελεύθερης νόσου και 0.79 για τη συνολική επιβίωση που ευνοεί τα IP σκέλη⁷⁹.

Παρά τα προβλήματα της τοξικότητας, η IP θεραπεία ασθενών με νόσο μετά από πλήρη κυτταρομείωση γίνεται αποδεκτή σε ολοένα και μεγαλύτερο βαθμό. Επίσης, βρίσκονται σε εξέλιξη προσπάθειες από το GOG να διερευνήσει κάποιες μετατροπές στο IP σχήμα που χρησιμοποιήθηκε στη GOG-172, ώστε να βελτιωθεί η ανεκτικότητα, για παράδειγμα να μειωθεί τουλάχιστον κατά 25% το συνολικό 3-ωρο ποσό του cisplatin που δόθηκε και να μεταστραφεί η λιγότερο πρακτική 24-ωρη IV χορήγηση του paclitaxel σε μια 3-ωρη IV χορήγηση.



Κεφάλαιο 3

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

3.1. Εισαγωγή

Σε πολλούς θεραπευτικούς τομείς σήμερα και ιδιαίτερα στον τομέα των φαρμάκων και της θεραπείας του καρκίνου και των καρδιαγγειακών νόσων πραγματοποιούνται πολυάριθμες κλινικές δοκιμές. Οι δοκιμές αυτές διερευνούν παρόμοια, ως προς το περιεχόμενό τους, γενικά ερωτήματα, όπως για παράδειγμα: 'Αποφέρει αυτή η θεραπεία σημαντικά οφέλη, όταν χρησιμοποιείται σε αυτή την ομάδα ασθενών;'.

Το πρόβλημα των κλινικών προκύπτει, όταν προσπαθούν πλέον να καταλήξουν σε έγκυρα συμπεράσματα, αξιοποιώντας μια βιβλιογραφία που είναι δημοσιευμένη σε πολυάριθμα περιοδικά, επεκτείνεται σε μεγάλο χρονικό διάστημα και αναφέρεται σε πλήθος παντελώς ανόμοιων ερευνών που συχνά έχουν διεξαχθεί σε διαφορετικό περιβάλλοντα. Το εγχείρημα τους δε διευκολύνεται και για ένα επιπλέον λόγο, ότι δηλαδή πολλές μελέτες, όπως συμβαίνει συχνά, καταλήγουν σε αβέβαια συμπεράσματα, λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος. Καταλήγουν ακόμη και σε συμπεράσματα που έρχονται σε αντίθεση μεταξύ τους σε σχέση με κάποια συγκεκριμένη παρέμβαση, αφού κάποιες δείχνουν ότι είναι επωφελής και κάποιες επιζήμιες⁸⁰.

Οι προσπάθειες να εξαχθούν συμπεράσματα με την αξιοποίηση ενός πλήθους μελετών δεν είναι μια μεθοδολογία που χρησιμοποιείται μόνο στη σύγχρονη



πραγματικότητα. Η πρώτη μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον Karl Pearson, το 1904, στην προσπάθειά του να υπερβεί το πρόβλημα της χαμηλής στατιστικής ισχύος που έχουν οι μελέτες με μικρά δείγματα ασθενών. Η λογική που προέταξε ο Pearson είναι ακόμη και σήμερα μια από τις κύριες αιτίες που δικαιολογεί τη διεξαγωγή των μετα-αναλύσεων: "Πολλές από τις ομάδες είναι πολύ μικρές, ώστε να επιτρέψουν τη διαμόρφωση συμπερασμάτων, αν λάβει κανείς υπόψη το μέγεθος του πιθανού σφάλματος που μπορεί να οδηγηθούν."⁸¹

Αν και η μετα-ανάλυση χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως στην επιδημιολογία και την αποδεικτική ιατρική, η πρώτη μετα-ανάλυση ιατρικής θεραπείας δημοσιεύτηκε το 1955. Είναι ενδιαφέρον ότι το πρώτο θεραπευτικό σχήμα που εκτιμήθηκε ήταν το placebo⁸². Υπολογίστηκε ένας απλός μέσος όρος του μέγεθος του αποτελέσματος των placebos σε ποικίλες περιπτώσεις, όπως στο μετεγχειρητικό πόνο του τραύματος, στο βήχα, κ.α: το placebo φάνηκε να είναι αποτελεσματικό στο 35% των ασθενών.

Τη δεκαετία του 1970 εισήχθησαν πιο εξελιγμένες αναλυτικές τεχνικές στην έρευνα της εκπαίδευσης, ξεκινώντας με το έργο των Gene V. Glass, Frank L. Schmidt, και John E. Hunter⁸³. Ο όρος μετα-ανάλυση επινοήθηκε το 1976 από τον ψυχολόγο Glass⁸⁴. Εν συνεχεία, η μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε εκ νέου από τους ερευνητές της ιατρικής σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ιδιαίτερα στο χώρο των καρδιαγγειακών νόσων⁸⁵, της ογκολογίας⁸⁶ και της περιγεννητικής φροντίδας⁸⁷. Η σημασία και ο ρόλος των μετα-αναλύσεων στην ιατρική έρευνα αυξήθηκε δραματικά τα τελευταία δέκα έτη και αυτό φαίνεται εύκολα από την αύξηση του αριθμού των μετα-αναλύσεων που δημοσιεύονται στην ιατρική βιβλιογραφία (Πίνακας 11).



Πίνακας 11: Ο αριθμός των δημοσιεύσεων που ανευρίσκονται χρησιμοποιώντας τον όρο 'meta-analysis' και έναν άλλο τίτλο ιατρικού θέματος από μια έρευνα στη βάση δεδομένων Medline

Έτος	Αριθμός Μετα-αναλύσεων που ανευρίσκονται στη Medline
1966-1974	0
1975-1979	2
1980-1984	46
1985-1989	428
1990-1992	1259
1993-1994	1182
1995-1997	2172

Οι παραδοσιακές αφηγηματικές ανασκοπήσεις παρουσιάζουν αρκετά μειονεκτήματα, τα οποία οι μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι υπερβαίνουν. Η κλασσική ανασκόπηση είναι υποκειμενική και, συνεπώς, επιρρεπής σε συστηματικά σφάλματα⁸⁸. Λόγω της έλλειψης καθοδήγησης από επίσημους κανόνες, όσοι πραγματοποιούν ανασκοπήσεις μπορεί να διαφωνούν για θέματα τόσο βασικά όσο αυτό του τύπου των μελετών που είναι κατάλληλες να συμπεριληφθούν στην ανάλυση. Η επιλογή μελετών που ταυτίζονται με τις απόψεις του συγγραφέα είναι συχνό φαινόμενο. Η συχνότητα αναφορών σε κλινικές δοκιμές είναι πολλές φορές ανάλογη των αποτελεσμάτων τους, αφού γίνεται πιο συχνά επίκληση των μελετών που ταυτίζονται με την επικρατούσα άποψη, παρά σε αυτές που την αντικρούουν⁸⁹⁻⁹⁰. Όταν πλέον έχει συγκεντρωθεί ένα μεγάλο πλήθος μελετών, ένας απλός τρόπος ανασκόπησης των αποτελεσμάτων είναι αυτός που επιλέγει τη θεραπεία εκείνη, την οποία υποστηρίζει ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών.

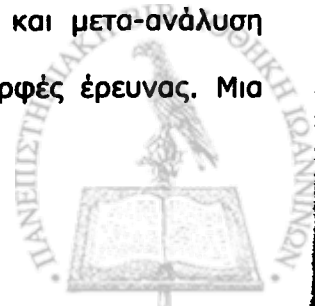


Αυτή η πρακτική, προφανώς, έρχεται σε αντίθεση με τους βασικούς κανόνες της έρευνας σε σχέση με την εγκυρότητά της, αφού αγνοεί τον ερευνητικό σχεδιασμό, το μέγεθος του δείγματος και το μέγεθος του αποτελέσματος. Δεν προκαλεί, έτσι, έκπληξη το γεγονός ότι οι ερευνητές που χρησιμοποιούν παραδοσιακές μεθόδους οδηγούνται σε αντίθετα συμπεράσματα⁹¹ και παραβλέπουν ή αγνοούν μικρές, αλλά δυνητικά σημαντικές διαφορές⁹². Η κλινική ιατρική είναι γεμάτη από αντιπαραθέσεις, με συνέπεια οι ανασκοπήσεις να καλούνται συχνά να δώσουν τέλος στη μια διαμάχη. Ωστόσο, σχετικά με τα ζητήματα των αντιπαραθέσεων αυτό που επισημαίνεται συχνά είναι ότι τα συμπεράσματα από ένα σύνολο δεδομένων μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με τις πεποιθήσεις αυτού που πραγματοποιεί την ανασκόπηση, παρά με τα υπάρχοντα δεδομένα αυτά καθαυτά⁹³. Η συμβολή της μετα-ανάλυσης βρίσκεται στο γεγονός ότι με την ακριβή ανάλυση των δεδομένων επιτρέπει μια πιο αντικειμενική εκτίμηση, η οποία μπορεί να λύσει αβεβαιότητες, όταν η αρχική έρευνα, οι κλασσικές ανασκοπήσεις και τα σχόλια των ερευνητών διαφωνούν.

3.2. Ορισμός

Ο όρος μετα-ανάλυση (meta-analysis) αναφέρεται σε ερευνητικούς σχεδιασμούς που έχουν σκοπό την ποσοτική σύνθεση των δεδομένων από πολλές διαφορετικές μελέτες, οι οποίες ασχολούνται με το ίδιο θέμα. Ο στόχος της είναι διττός: πρώτον, η ποσοτική σύνθεση των δεδομένων των επιμέρους μελετών και ο υπολογισμός ενός συνολικού αποτελέσματος (pooled effect) και δεύτερον η διεξοδική διερεύνηση και εξήγηση για τις παραμέτρους, στις οποίες οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους, είτε λόγω πραγματικών διαφορών, είτε λόγω τυχαίων ή συστηματικών σφαλμάτων⁹⁴.

Αν και ακόμη μέχρι σήμερα οι δύο έννοιες δυστυχώς συγχέονται από μερικούς συγγραφείς, οι όροι συστηματική ανασκόπηση (systematic review) και μετα-ανάλυση (meta-analysis) είναι διακριτοί και αναφέρονται σε διαφορετικές μορφές έρευνας. Μια



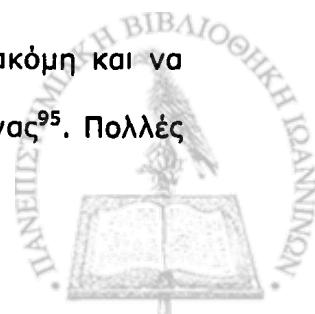
συστηματική ανασκόπηση προσφέρει μια λογική σύνθεση όλων των δεδομένων που καταγράφονται στη βιβλιογραφία, με βάση αυστηρούς κανόνες, αποτιμά την ποιότητα των μελετών και έχει στόχο να παρουσιάσει μια ισορροπημένη και αμερόληπτη σύνοψη των δεδομένων.

Προσπαθεί να υπερβεί τις ατέλειες των αφηγηματικών ανασκοπήσεων, χρησιμοποιώντας στη δευτερογενή έρευνα το ίδιο αυστηρά κριτήρια με της πρωτογενούς έρευνας, όπου η μονάδα πια είναι μια άλλη πρωτογενής μελέτη. Στις άρτιες συστηματικές ανασκοπήσεις, οι ερευνητές είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί, προκειμένου να μη παραλειφθούν μελέτες, εκτιμούν την ποιότητα του σχεδιασμού και της εκτέλεσης κάθε μελέτης και συνδυάζουν τα ευρήματα τους με αμερόληπτο τρόπο, ώστε να παρουσιάσουν μια ισορροπημένη και αντικειμενική εικόνα της πραγματικότητας, με σκοπό να προσφέρουν σημαντική βοήθεια στη λήψη αποφάσεων στα ιατρικά επαγγέλματα. Ωστόσο, και στην περίπτωση αυτή ο κίνδυνος της έλλειψης αμεροληψίας και της επιβολής μιας επιστημονικής γνώμης δεν παύει να ελλοχεύει.

Η μετα-ανάλυση προσπαθεί να αναπτύξει αντικειμενικές ποσοτικές μεθόδους για τη σύνοψη των αποτελεσμάτων, χωρίς την υποκειμενικότητα του συγγραφέα. Ο ρόλος της μάλιστα γίνεται ολοένα και πιο σημαντικός σήμερα, επειδή παρατηρείται διεθνώς μια εκθετική και διαρκής αύξηση των πληροφοριών στις επιστήμες υγείας. Μια ουσιώδης διαφορά μεταξύ της μετα-ανάλυσης και της συστηματικής ανασκόπησης είναι ότι η συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται στη συνολική παρουσίαση δεδομένων, συνήθως αναδρομικά, ενώ η μετα-ανάλυση αναφέρεται σε μελέτες που χρησιμοποιούν επιπλέον ποσοτικές μαθηματικές μεθόδους για τη σύνθεση, την ποσοτική εκτίμησή και την ανάλυση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών.

3.3. Τύποι μετα-ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση διακρίνεται σε προοπτική και αναδρομική ή μπορεί ακόμη και να αποτελεί συνδυασμό των δύο, της αναδρομικής και της προοπτικής έρευνας⁹⁵. Πολλές



φορές της αποδίδεται ο όρος αναδρομική και πρόκειται για παρερμηνεία, η οποία οφείλεται στο γεγονός ότι στις περισσότερες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα για αναδρομικές αναλύσεις δεδομένων. Ακόμα και σε αυτές, ωστόσο, υπάρχει η δυνατότητα της προοπτικής ενημέρωσης (updating) των αποτελεσμάτων με την προσθήκη των δεδομένων από καινούριες μελέτες που γίνονται για το ίδιο θέμα⁹⁶. Ο όρος αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative meta-analysis) αναφέρεται στη διαδικασία, κατά την οποία το συνολικό αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης υπολογίζεται με τη διαδοχική προσθήκη νέων δεδομένων σύμφωνα με μια ορισμένη σειρά. Στην προοπτική μετα-ανάλυση, ένα σύνολο μελετών σχεδιάζεται εκ των προτέρων και αναμένεται ότι τα αποτελέσματα τους θα αναλυθούν στο μέλλον μαζί ως μία μετα-ανάλυση. Ο σχεδιασμός αυτός επιτρέπει την εκ των προτέρων δόμηση υποθέσεων για την έκταση και τους παράγοντες της ετερογένειας και τη συγκέντρωση πληροφοριών που αλληλοσυμπληρώνονται.

3.4. Οφέλη και πλεονεκτήματα της μετα-ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση προσφέρει έναν εξυηρητικό και βασισμένο στη λογική τρόπο για να αντιμετωπίσει κανείς τις πολυάριθμες πρακτικές δυσκολίες που ανακύπτουν σε όποιον προσπαθεί να εξαγάγει συμπεράσματα στην έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα διαφορετικών θεραπειών. Η συγκέντρωση όλων των μελετών με πιο συστηματικό και αμερόληπτο τρόπο πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες να οδηγηθεί σε μια πιο ξεκάθαρη εικόνα της πραγματικότητας.

A. Μικρές μελέτες - Στατιστική Ισχύς

Η συγκέντρωση πολλών δεδομένων με αμερόληπτο τρόπο μπορεί να αυξήσει τη στατιστική ισχύ για τη διερεύνηση των υποθέσεων και την εξαγωγή συμπερασμάτων που οι επιμέρους μελέτες από μόνες τους δεν έχουν την απαραίτητη ισχύ να τεκμηριώσουν. Επίσης, μπορεί να μειώσει την αβεβαιότητα σχετικά με το μέγεθος ενός αποτελέσματος και



να απαντήσει σε ερωτήματα, τα οποία δεν είχαν αρχικά προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες.

Οι επιμέρους κλινικές δοκιμές δεν μπορεί να προσφέρουν πολλά ευρήματα, ιδιαίτερα εάν είναι μικρού ή μεσαίου μεγέθους. Οι μικρές μελέτες συχνά δεν μπορούν να οδηγηθούν σε συμπεράσματα, γιατί δεν μπορούν να φτάσουν τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, ενώ ταυτόχρονα αδυνατούν να αποκλείσουν αυτή την πιθανότητα, λόγω της χαμηλής στατιστικής τους ισχύος⁸⁰.

Η ακρίβεια, με την οποία το αποτέλεσμα ενός μεγέθους μπορεί να εκτιμηθεί εξαρτάται, εκτός των άλλων, από τον αριθμό των ασθενών που μελετήθηκαν. Η μετα-ανάλυση αυξάνει την ισχύ, γιατί εντοπίζει μικρά αλλά κλινικά σημαντικά αποτελέσματα και δίνει πιο ακριβείς εκτιμήσεις του μεγέθους του αποτελέσματος, γεγονός, το οποίο μπορεί να φανεί εξαιρετικά χρήσιμο, όταν οι ερευνητές εκτιμούν τα αποτελέσματα αυτά σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες⁸⁰.

Επιπλέον, μια μόνο μελέτη συχνά δεν μπορεί να εντοπίσει ή να αποκλείσει με σιγουριά μια μέτρια, αλλά κλινικά σημαντική, διαφορά στην αποτελεσματικότητα δυο θεραπειών. Μια δοκιμή μπορεί, δηλαδή, να δείξει ότι δεν υπάρχει διαφορά, ενώ στην πραγματικότητα υπάρχει και στην περίπτωση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα. Σε αυτή την περίπτωση μιλάμε για ένα σφάλμα τύπου (type II error), του οποίου η πιθανότητα να συμβεί μπορεί να υπολογιστεί για μια δεδομένη διαφορά σε σχέση με το μέγεθος αποτελεσματικότητας της θεραπείας, το συγκεκριμένο μέγεθος μελέτης και το επίπεδο σημαντικότητας. Γενικά, καλύτερα αναγνωρίσιμο είναι το σφάλμα τύπου I (type I error), όταν, δηλαδή, μια κλινική δοκιμή παράγει μια σημαντική διαφορά από τύχη, και του οποίου η πιθανότητα αντιστοιχεί στην πιθανότητα p [(P value)].

Σε μια έρευνα ενός πλήθους κλινικών δοκιμών, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ της πειραματικής θεραπείας και της θεραπείας ελέγχου, διαπιστώθηκε ότι τα σφάλματα τύπου II (type II errors) είναι κοινά στην κλινική έρευνα: για μια δεδομένη κλινικά σημαντική διαφορά σε μια έκβαση, η *a priori* πιθανότητα να χάσει κανείς το αποτέλεσμα



αυτό - λόγω του μεγέθους του δείγματος- ήταν μεγαλύτερη από το 20% σε 115 από τις 136 δοκιμές που εξετάστηκαν⁹⁷. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές αυτές δοκιμές ήταν συχνά ανεπαρκής, κάτι που δυστυχώς δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ωστόσο, το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Ένα φάρμακο που μειώνει το κίνδυνο θανάτου από έμφρακτο του μυοκαρδίου κατά 10%, για παράδειγμα, θα μπορούσε να καθυστερήσει πολλές χιλιάδες θανάτους κάθε χρόνο στη Μ. Βρετανία μόνο. Για να εντοπίσει κανείς ένα τέτοιο μέγεθος αποτελέσματος με ασφάλεια 90%, δηλαδή με ένα type II error όχι μεγαλύτερο από 10%, θα χρειαζόταν πάνω από 10,000 ασθενείς σε κάθε θεραπευτική ομάδα⁹⁸.

Δε πρέπει, ωστόσο, να θεωρηθεί ότι η μετα-ανάλυση είναι χρήσιμη μέθοδος μόνο όταν σε ένα θέμα, για το οποίο υπάρχουν πολλές και μικρές μελέτες. Αντίθετα, σε αυτές τις περιπτώσεις η πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων είναι μεγαλύτερη. Η μετα-ανάλυση είναι ίσως ακόμα πιο χρήσιμη όταν υπάρχουν μεγάλες επιμέρους μελέτες.

B. Ετερογένεια-συστηματικά σφάλματα

Η μετα-ανάλυση μπορεί να φανεί χρήσιμη και στην περίπτωση που υπάρχουν διάφορες μελέτες, οι οποίες παρουσιάζουν ετερογένεια, ακόμα και αν ασχολούνται με το ίδιο πρόβλημα. Μπορεί, πιο συγκεκριμένα, να ανιχνεύσει την ετερογένεια, να την εκτιμήσει ποσοτικά, να τη συνυπολογίσει και να δείξει με τρόπο ποσοτικό, αν τα τεκμήρια που έχουν συγκεντρωθεί είναι επαρκή και δεν χρειάζονται περισσότερες μελέτες για ένα θέμα, ή αν χρειάζονται και άλλες μελέτες, και πιο συγκεκριμένα τι είδους ακριβώς μελέτες και σε ποιους πληθυσμούς πρέπει να γίνουν⁹⁹.

Επιπλέον, οι μη συστηματικές ανασκοπήσεις επιτρέπουν μεγάλα περιθώρια σφάλματος και είναι επιρρεπής και υπόλογες στις a priori πεποιθήσεις του ανασκοπούμενου. Η μετα-ανάλυση υπερβαίνει αυτούς τους κινδύνους και προσφέρει αμερόληπτη σύνθεση των εμπειρικών δεδομένων⁸⁰.



Η μετα-ανάλυση δεν μπορεί όμως μόνο απλά να απορρίψει συστηματικά σφάλματα καλύτερα από άλλες μορφές ανασκοπήσεων, αλλά επιτρέπει ταυτόχρονα στον αναγνώστη να συμμετέχει στη λογική λήψης αποφάσεων με βάση τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα⁸⁰.

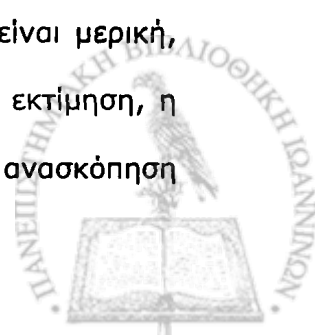
Η αξία της μετα-ανάλυσης στην ιεράρχηση των δεδομένων είναι μεγαλύτερη από την αξία των επιμέρους μελετών, των οποίων χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα. Αποτελεί τη μοναδική μέθοδο που έχει την ευχέρεια να ανιχνεύσει συνολικές τάσεις, ακόμα και συστηματικά σφάλματα, στα επιμέρους δεδομένα που την απαρτίζουν. Η μετα-ανάλυση είναι ίσως η ισχυρότερη μέθοδος για την ανίχνευση και εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων.

3.5. Προϋποθέσεις

Οι μετα-αναλύσεις, οι οποίες διεξάγονται με έγκυρο και άρτιο τρόπο επιτρέπουν μια εκτίμηση των δεδομένων πιο αντικειμενική από αυτή των παραδοσιακών αφηγηματικών ανασκοπήσεων. Παρέχουν, επίσης, πιο ακριβή εκτίμηση ενός θεραπευτικού αποτελέσματος και δύνανται να ερμηνεύσουν την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των επιμέρους μελετών. Αντίθετα, οι μετα-αναλύσεις, οι οποίες διεξάγονται χωρίς να διασφαλισθούν οι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εγκυρότητά τους, μπορεί να έχουν συστηματικά σφάλματα, λόγω του αποκλεισμού των κατάλληλων μελετών ή την επιλογή ανεπαρκών μελετών. Είναι όμως δυνατόν να αποφευχθούν παραπλανητικές αναλύσεις, αν τηρηθούν με συνέπεια και ακρίβεια μερικές βασικές αρχές και εξασφαλισθούν οι αναγκαίες προϋποθέσεις.

Βασική προϋπόθεση για μια σωστή και έγκυρη μετα-ανάλυση είναι μια συστηματική και σωστά διεξαχθείσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας¹⁰⁰.

Όσο άρτια και αν είναι μια μετα-ανάλυση, εάν η αρχική ανασκόπηση είναι μερική, ατελής, γενικότερα μη συστηματική, αναπόφευκτα θα παράγει μια ποσοτική εκτίμηση, η οποία θα είναι απλά λάθος. Οι βασικές προϋποθέσεις για μια συστηματική ανασκόπηση



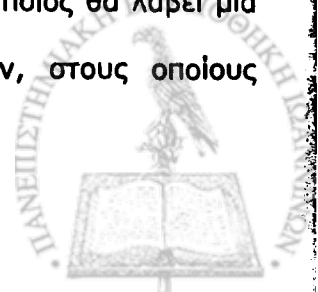
φαίνονται απλές, όταν παρατίθενται, αλλά στην πραγματικότητα είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστούν. Απαιτείται μια πλήρης, αμερόληπτη, χωρίς σφάλματα συλλογή των πρωτογενών υψηλής ποιότητας μελετών που διερευνούν την ίδια θεραπευτική ερώτηση¹⁰¹⁻

103.

Η μετα-ανάλυση θεωρείται μια έρευνα των δεδομένων. Τα βήματα που συμπεριλαμβάνονται για την πραγματοποίησή της είναι παρόμοια με αυτά των υπολοίπων ερευνητικών εγχειρημάτων: η διατύπωση του προβλήματος που επικεντρώνεται, η συλλογή και ανάλυση των δεδομένων και η παράθεση των αποτελεσμάτων. Οι ερευνητές θα πρέπει να συνθέσουν εκ των προτέρων ένα λεπτομερές πρωτόκολλο έρευνας, στο οποίο θα διατυπώνονται οι στόχοι, οι υποθέσεις που θα διερευνηθούν, οι υποομάδες ενδιαφέροντος και οι προτεινόμενες μεθόδους, τα κριτήρια εντοπισμού και επιλογής των σχετικών μελετών, εξαγωγής και ανάλυσης των πληροφοριών.

Όπως συμβαίνει με τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των ασθενών στις κλινικές μελέτες, το ίδιο ισχύει και στις μετα-αναλύσεις, στις οποίες τα κριτήρια θα πρέπει να οριστούν για τα δεδομένα που πρόκειται να συμπεριληφθούν. Τα κριτήρια σχετίζονται με την ποιότητα των δοκιμών και την ικανότητα συνδυασμού των παρεμβάσεων, της ομάδας μελέτης, των εκβάσεων και της διάρκειας παρακολούθησης. Ισχύει, επίσης, η γενική αρχή ότι η ποιότητα και τα χαρακτηριστικά του σχεδιασμού μιας έρευνας επηρεάζουν τα αποτελέσματα.

Σε μια ιδεατή περίπτωση, οι συστηματικές ανασκοπήσεις θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή, όταν συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση μη τυχαιοποιημένες μελέτες για δύο κυρίως λόγους που σχετίζονται με συστηματικά σφάλματα. Πρώτον, αν και είναι δυνατό να γίνει έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες που είναι γνωστοί και μετρήσιμοι, η τυχαιοποίηση είναι, στην πραγματικότητα, ο μόνος τρόπος να γίνει έλεγχος σε αυτούς που δεν είναι γνωστοί ή μετρήσιμοι. Στην ιατρική, η απόφαση ως προς το ποιος θα λάβει μια παρέμβαση και ποιος όχι εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων, στους οποίους



συμπεριλαμβάνονται και οι προγνωστικοί παράγοντες. Εμπειρικά δεδομένα παρέχουν βάσιμες ενδείξεις ότι οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές τείνουν, κατά μέσο όρο, να υπερεκτιμούν τα αποτελέσματα των ιατρικών παρεμβάσεων¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. Μια συστηματική μεθοδολογική ανασκόπηση κατέδειξε ότι η έκταση ή ακόμη και η κατεύθυνση των συστηματικών σφαλμάτων σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες είναι συχνά αδύνατο να υπολογιστεί¹⁰⁶.

3.6. Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης

Ο σαφής προσδιορισμός τον πρωτοκόλλου είναι απαραίτητος για τη διασφάλιση της εγκυρότητας της έρευνας, εξαιτίας της πολλαπλότητας των δεδομένων και του κινδύνου που ελλοχεύει, δηλαδή της υποκειμενικής προσέγγισης και ερμηνείας των δεδομένων, με βάση τις προκαταλήψεις ή τις απόψεις του ερευνητή (Εικόνα 4).

Εικόνα 4: Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης

Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης

- Στόχοι
- Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού
- Πηγές δεδομένων
- Εξαγωγή δεδομένων

3.6.1. Στόχοι

Οι στόχοι και τα κλινικά ερωτήματα, στα οποία καλείται να δώσει απάντηση μια μετα-ανάλυση χρειάζεται να είναι σαφή και να μην αφήνουν περιθώρια παρερμηνειών. Οι στόχοι πρέπει να έχουν κλινική σπουδαιότητα και στατιστική σαφήνεια. Για να διασφαλισθούν αυτές οι προϋποθέσεις απαιτείται μια ερευνητική ομάδα, στην οποία θα συνυπάρχουν τόσο κλινικοί εμπειρογνώμονες όσο και ειδικοί στην ερευνητική μεθοδολογία.



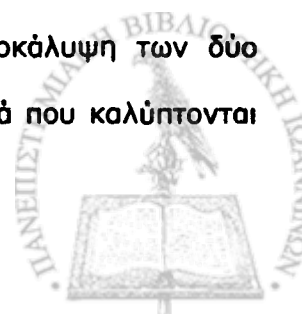
3.6.2. Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού

Ο ορισμός των κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού στηρίζεται στους στόχους και στα κλινικά ερωτήματα που έχουν ήδη τεθεί και καλείται να απαντήσει η κάθε μετα-ανάλυση. Όπως ακριβώς στη διενέργεια μιας κλινικής μελέτης θεσπίζονται κριτήρια, με βάση τα οποία οι ασθενείς κρίνονται κατάλληλοι ή μη για τη μελέτη, κατά τον αυτό τρόπο θεσπίζονται και στη μετα-ανάλυση. Η μόνη διαφορά είναι ότι η μονάδα πληροφορίας δεν είναι το άτομο, αλλά μια μελέτη ή μια υπο-ομάδα ατόμων. Μερικά πιθανά παραδείγματα σχετικά με τον ορισμό των κριτηρίων επιλογής είναι: ο σχεδιασμός, για παράδειγμα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι μελετούμενες επεμβάσεις με βάση τα κλινικά ερωτήματα, η γλώσσα δημοσίευσης, το μέγεθος του δείγματος των ασθενών, το έτος δημοσίευσης κτλ.

3.6.3 Πηγές δεδομένων

Σε μια προοπτική μετα-ανάλυση τα δεδομένα από τις επιμέρους μελέτες συγκεντρώνονται προοπτικά και καταχωρούνται σε προοπτικά αρχεία μελετών. Δυστυχώς, μόλις πρόσφατα έχει ξεκινήσει η ανάπτυξη τέτοιων αρχείων, με συνέπεια σε μια αναδρομική μετα-ανάλυση ο ερευνητής θα πρέπει να εντοπίσει και να ανασύρει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που είναι κατάλληλα για το πρωτόκολλο της. Η μετα-ανάλυση πρέπει να αναζητήσει στοιχεία από βάσεις πληροφοριών, στις οποίες καταχωρούνται δημοσιεύσεις πρωτότυπων εργασιών και να συμπληρώσει τα πιθανά ελλιπή δεδομένα από άλλες πηγές πληροφοριών, όπως είναι οι ιδιωτικοί και κρατικοί φορείς έρευνας, οι περιλήψεις συνεδρίων, οι εμπειρογνώμονες στο θέμα, οι βιβλιογραφικές αναφορές των σχετικών δημοσιεύσεων κτλ.

Οι κυριότερες ηλεκτρονικές βάσεις πληροφορίας (electronic databases) στην ιατρική είναι η αμερικανική MEDLINE και η ευρωπαϊκή EMBASE. Η αλληλοκάλυψη των δύο βάσεων δεδομένων είναι μεγάλη, αλλά υπάρχουν και αρκετά περιοδικά που καλύπτονται



από τη μια, αλλά δεν καλύπτονται από την άλλη. Και οι δυο βάσεις μαζί καλύπτουν ένα μικρό σχετικό ποσοστό από το σύνολο των ιατρικών περιοδικών που δημοσιεύονται παγκοσμίως, αλλά έχουν πολύ ικανοποιητικό ποσοστό κάλυψης της βιβλιογραφίας των έγκυρων περιοδικών των προηγμένων χωρών. Η απώλεια της υπόλοιπης βιβλιογραφίας είναι αμφιλεγόμενης σημασίας, επειδή είναι αμφίβολη και η ποιότητά της. Άλλες συμπληρωματικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων καλύπτουν συγκεκριμένους τομείς των επιστημών υγείας, όπως για παράδειγμα οι AIDSLINE, CANCERLIT, TOXLINE.

Η πληρότητα της ανάσυρσης πληροφοριών από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αλγόριθμο αναζήτησης (search algorithm) πληροφοριών που χρησιμοποιείται¹⁰⁷, ο οποίος θα πρέπει να χρησιμοποιεί πολλαπλές επικαλύψεις μια περιοχής πληροφοριών. Μετά την πρώτη επιλογή των σχετικών άρθρων πρέπει να ακολουθήσει συστηματική επιλογή εκείνων που πληρούν τα κριτήρια τον πρωτοκόλλου και θα πρέπει να γίνεται από δυο ερευνητές για να μειωθεί η πιθανότητα σφάλματος.

Η στρατηγική αναζήτησης των σχετικών μελετών θα πρέπει να περιγράφεται σαφώς και λεπτομερώς. Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να αποφασιστεί, αν η έρευνα θα επεκταθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε να συμπεριλάβει μη δημοσιευμένες μελέτες, καθώς τα αποτελέσματά τους μπορεί να διαφέρουν συστηματικά από τις δημοσιευμένες δοκιμές. Μια μετα-ανάλυση που περιορίζεται σε δημοσιευμένα δεδομένα μπορεί να παράγει παραμορφωμένα αποτελέσματα. Για τον εντοπισμό των ήδη δημοσιευμένων μελετών, οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων είναι χρήσιμες, αλλά αν χρησιμοποιηθούν μόνο αυτές μπορεί να υπάρξει απώλεια ενός σημαντικού ποσοστού άλλων σχετικών μελετών.

3.6.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η συμμετοχή δυο τουλάχιστον ανεξάρτητων ερευνητών είναι σημαντική και στο στάδιο της εξαγωγής των δεδομένων (data extraction) από τις δημοσιεύσεις και τις άλλες πηγές που έχουν συγκεντρωθεί, ώστε να αποφευχθούν τυχόν υποκειμενικές επιλογές και



σφάλματα από απροσεξία. Η πρακτική της απρόκρυψης των ονομάτων των ερευνητών από τους συγγραφείς είναι αμφιλεγόμενης αξίας, αν και οι τελευταίες εργασίες δείχνουν ότι δεν είναι καθόλου απαραίτητη¹⁰⁸. Οι καταχωρήσεις των δεδομένων πρέπει μετά να ελεγχθούν από έναν τρίτο ανεξάρτητο ερευνητή ή από κοινού από τους δύο πρώτους, με σκοπό να επιλυθούν αντικειμενικά οι τυχόν διαφωνίες και να επιτευχθεί η συναίνεση της ομάδας.

Η επικοινωνία με τους συγγραφείς των πρωτογενών μελετών είναι πολύ χρήσιμη για την αποσαφήνιση τυχόν ασαφειών. Όταν μάλιστα είναι δυνατή η παροχή των πρωτογενών δεδομένων με αναλυτικά στοιχεία για κάθε ασθενή χωριστό, μπορεί να πραγματοποιηθεί η ανάλυση σε επίπεδο ατομικών δεδομένων (μεγα-ανάλυση-individual patient data meta-analysis), η οποία παρέχει πολλά επιπλέον οφέλη.

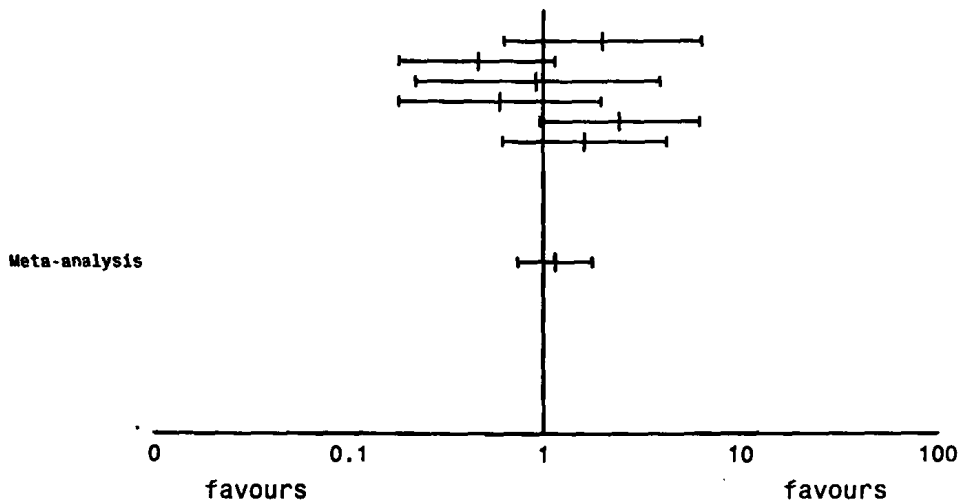
3.7. Ανάλυση δεδομένων

Το τελευταίο βήμα της μετα-ανάλυσης περιλαμβάνει τη σύνθεση των δεδομένων και τον υπολογισμό του συνολικού αποτελέσματος. Ο υπολογισμός ενός απλού αριθμητικού μέσου όρου των αποτελεσμάτων όλων των κλινικών δοκιμών θα έδινε παραπλανητικά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα μικρών μελετών είναι σαφώς περισσότερο υπόλογα σε σφάλματα από τύχη και θα πρέπει, συνεπώς, να τους δίνεται λιγότερο βάρος. Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται στις μετα-αναλύσεις υπολογίζουν ένα 'ζυγισμένο' μέσο όρο των αποτελεσμάτων, στον οποίο οι μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές έχουν περισσότερη ισχύ και βαρύτητα από τις μικρότερες.

Τα αποτελέσματα από κάθε κλινική δοκιμή μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης τους παρουσιάζονται σε ένα γράφημα. Η Εικόνα 5 παρουσιάζει μια μετα-ανάλυση 6 κλινικών δοκιμών.



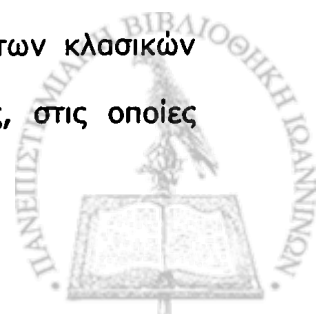
Εικόνα 5: Η γραφική παράσταση των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών και η μετα-ανάλυση



Graph of odds ratios

Κάθε μελέτη αντιπροσωπεύεται με μια κάθετη και μια οριζόντια γραμμή, η οποία αντιστοιχεί στην τιμή εκτίμησης (point estimate) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του λόγου των αναλογιών. Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης θα περιλαμβάνουν το αληθινό υποκείμενο αποτέλεσμα στο 95% των περιπτώσεων, εάν η μελέτη επαναλαμβάνονταν ξανά και ξανά. Η σταθερή κάθετη γραμμή αντιστοιχεί στο σημείο που η θεραπεία δεν έχει κανένα αποτέλεσμα [λόγος αναλογιών (odds ratio) ή σχετικός κίνδυνος (relative risk) 1.0]. Εάν το διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει τη μονάδα 1, τότε η διαφορά στο αποτέλεσμα της πειραματικής θεραπείας και της θεραπείας ελέγχου δεν είναι σημαντική στα συμβατικά αυτά επίπεδα. Για τα συνεχή δεδομένα, η 'ζυγισμένη' μέση διαφορά θα πρέπει να χρησιμοποιείται, όταν οι εκβάσεις μετρίούνται με ένα τυποποιημένο τρόπο διαμέσου των μελετών. Η τεχνική αυτή έχει το πλεονέκτημα της περίληψης των αποτελεσμάτων και της αποτύπωσης σε φυσικές μονάδες, οι οποίες είναι εύκολα κατανοητές.

Η ανάλυση των συγκεντρωμένων δεδομένων γίνεται με τη χρήση των κλασικών στατιστικών μεθόδων και, κατά συνέπεια, εξαρτάται από τις παραδοχές, στις οποίες



στηρίζονται αυτές οι μέθοδοι. Οι στατιστικές τεχνικές που το κάνουν αυτό μπορούν να ταξινομηθούν γενικά σε δύο μοντέλα¹⁰⁹. Η διαφορά μεταξύ τους έγκειται στον τρόπο, με τον οποίο αντιμετωπίζεται η διακύμανση και η ποικιλομορφία των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών.

3.7.1. Σταθερά αποτελέσματα (fixed effects)

Στις προσεγγίσεις των σταθερών αποτελεσμάτων ή των σταθερών επιδράσεων (fixed effects), η πρωτεύουσα παραδοχή είναι ότι τα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών, τα οποία συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση διαφέρουν μεταξύ τους μόνο από τυχαίο σφάλμα⁸⁵. Αυτό σημαίνει ότι οι μελέτες αυτές στοχεύουν στον ίδιο ακριβώς πληθυσμό και κάτω από τις ίδιες συνθήκες σε ό,τι αφορά το μέγεθος του κοινού αποτελέσματος. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, αν ο αριθμός των ατόμων σε κάθε μελέτη ήταν πολύ μεγάλος μέχρι το άπειρο, τότε θεωρητικά το μέγεθος του αποτελέσματος θα ήταν το ίδιο σε όλες τις μελέτες και θα έδιναν πανομοιότυπα αποτελέσματα. Η παραδοχή αυτή δεν είναι ρεαλιστική σε πολλές περιπτώσεις, δεδομένου ότι εκ των πραγμάτων οι πρωτογενείς μελέτες, οι οποίες συμπεριλαμβάνονται σε μια μεταανάλυση έχουν σχεδιαστεί διαφορετικά και, συχνά, έχουν χρησιμοποιήσει δείγματα ατόμων από διαφορετικούς πληθυσμούς. Παρά την επιφύλαξη αυτή, η παραδοχή των σταθερών αποτελεσμάτων χρησιμοποιείται πολύ συχνά και πολλοί ερευνητές τη θεωρούν, αν όχι τέλεια, τουλάχιστον ανεκτή, εκτός και αν υπάρχει έκδηλη ετερογένεια στα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών. Ο υπολογισμός των σταθερών αποτελεσμάτων γίνεται με τη χρήση των μεθόδων Mantel-Haenszel¹¹⁰ ή της μεθόδου Peto¹¹¹.

Μέθοδος Peto

Μια χρήσιμη παραλλαγή της μεθόδου Mantel-Haenszel είναι η μέθοδος Mantel-Haenszel-Peto, η οποία δίνει ευκολία στον υπολογισμό του συνοπτικού λόγου αναλογιών.



Συγκεκριμένα το συνοπτικό αποτέλεσμα (φυσικός λογάριθμος του συνοπτικού λόγου αναλογιών) δίνεται από τον τύπο:

$$\ln OR = \sum (O_i - E_i) / V_i$$

όπου

O_i είναι ο παρατηρούμενος αριθμός συμβάντων στην πειραματική ομάδα

και

E_i είναι ο αναμενόμενος αριθμός συμβάντων στην πειραματική ομάδα αν οι συγκρινόμενες ομάδες δε διαφέρουν μεταξύ τους, δηλαδή τον πίνακα 2 x 2:

$$E_i = [(a+\gamma)(a+\beta) / (a+\beta+\gamma+\delta)]_i$$

Η διακύμανση V_i υπολογίζεται ως:

$$V_i = E_i [(\beta+\delta)(\gamma+\delta) / (a+\beta+\gamma+\delta)(a+\beta+\gamma+\delta-1)]_i$$

Η μέθοδος κατά Peto είναι πολύ χρήσιμη, αλλά παρουσιάζει προβλήματα και οδηγεί σε στατιστικά συστηματικά σφάλματα, όταν υπάρχουν μελέτες όπου ο αριθμός των ατόμων διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα συγκρινόμενα σκέλη (λόγος διανομής $> > 1$ ή $< < 1$).

3.7.2. Τυχαιά αποτελέσματα (random effects)

Το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων ("random effects" model¹¹²), αντίθετα, υποθέτει και αποδέχεται την πιθανή ύπαρξη ενός διαφορετικού υποκείμενου αποτελέσματος από κάθε μελέτη. Λαμβάνει υπόψη μια επιπρόσθετη πηγή απόκλισης, η οποία οδηγεί σε κάπως πιο πλατιά διαστήματα εμπιστοσύνης από ότι τα μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων. Τα επιμέρους αποτελέσματα θεωρούνται ότι κατανέμονται τυχαία και το κεντρικό σημείο αυτής της κατανομής είναι η ~~εστία~~ της συνδυασμένης εκτίμησης του αποτελέσματος.



Οι προσεγγίσεις τυχαίων αποτελεσμάτων (τυχαίων επιδράσεων) βασίζονται στην αρχή ότι δεν υπάρχει κάποιο κοινό αποτέλεσμα, το οποίο μελετούν όλες οι επιμέρους μελέτες, αλλά αναπόφευκτα τα αποτελέσματα της κάθε μιας αναμένεται να είναι διαφορετικά και, απλά, προέρχονται από κάποιο πληθυσμό αποτελεσμάτων (population of effects). Ο πληθυσμός αυτός αποτελείται από όλα τα αποτελέσματα που θα μπορούσαν να ληφθούν, αν υπήρχαν άπειρες μελέτες. Η παραδοχή αυτή ονομάζεται παραδοχή τυχαίων αποτελεσμάτων ή τυχαίων επιδράσεων (random effects). Σκοπός είναι να υπολογισθούν τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των αποτελεσμάτων (μέσος όρος, διακύμανση, μορφή κατανομής). Τα μοντέλα αυτά κάνουν παραδοχές για τη μορφή αυτού του πληθυσμού από όπου υπολογίζουν παραμέτρους σχετικές με την κατανομή του.

Το κλασικό μοντέλο κατά DerSimonian και Laird¹¹² προτείνει έναν εμπειρικό υπολογισμό της διακύμανσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών μελετών μέσω υπολογισμού μιας παραμέτρου D ως εξής:

$$D = [Q - (v-1)] \Sigma w_i / (\Sigma w_i)^2 - \Sigma w_i^2$$

όπου:

$$Q = \Sigma w_i (O_i - E)^2$$

και όπου O_i είναι η παρατηρούμενη τιμή του αποτελέσματος στη μελέτη i , ενώ E είναι η παρατηρούμενη τιμή του συνοπτικού αποτελέσματος κάτω από την παραδοχή των σταθερών ομοιογενών αποτελεσμάτων. Η παράμετρος Q είναι ουσιαστικά ταυτόσημη με τη δοκιμασία ετερογένειας.

Τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων ενσωματώνουν στους υπολογισμούς τους εκτιμήσεις για το μέγεθος της ετερογένειας μεταξύ διαφορετικών μελετών (between-study heterogeneity). Τα μειονεκτήματα είναι ότι: (α) τα συνοπτικά αποτελέσματα δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα και (β) συνήθως είναι δύσκολο να ελεγχθούν οι παραδοχές για τη μορφή της κατανομής των πληθυσμών αποτελεσμάτων.

Αν και κανένα από τα δυο αυτά μοντέλα δε μπορεί να ισχυρισθεί κανείς ότι είναι 'σωστό', μια σημαντική διαφορά στο συνδυαστικό αποτέλεσμα που υπολογίζεται από τα



μοντέλα των σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων θα φανεί μόνο στην περίπτωση που οι μελέτες είναι σημαντικά ετερογενείς.

3.7.3. Ετερογένεια

Η παρουσία ετερογένειας μπορεί να ελεγχθεί με στατιστικές μεθόδους που ελέγχουν τη μηδενική υπόθεση ότι οι διαφορές, ως προς το μέγεθος του αποτελέσματος στις επιμέρους μελέτες, οφείλονται στην τύχη και μόνο. Η μη απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης δε σημαίνει αναγκαστικά πως δεν υπάρχει βιολογική ετερογένεια. Πολλαπλοί παράγοντες βιολογικής ετερογένειας μπορεί να εξουδετερώνονται μεταξύ τους ή/και ο αριθμός των ατόμων και των μελετών μπορεί να είναι σχετικά μικρός για να αποδείξει την ύπαρξη ετερογένειας.

Η συνηθέστερη δοκιμασία στηρίζεται στην κατανομή χ^2 ,

$$\chi^2 = \sum (O_i - E_i)^2 / V_i$$

όπου O_i και V_i είναι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα και η διακύμανση του στη μελέτη i ($i = 1, \dots, v$) και E είναι το αναμενόμενο αποτέλεσμα, ή το συνοπτικό αποτέλεσμα κάτω από την παραδοχή της ομοιογένειας των αποτελεσμάτων σε όλες τις μελέτες i . Η δοκιμασία έχει $v-1$ βαθμούς ελευθερίας, και συνήθως θεωρείται ικανώς στατιστικά σημαντική για να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει ετερογένεια, όταν $p < 0,10$.

3.7.4 Μεγα-ανάλυση (Individual patient data meta-analysis)

Η Μεγα-ανάλυση ή αλλιώς μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων (Individual patient data meta-analysis) στηρίζεται στη χρήση δεδομένων για την έκθεση, την έκβαση και τις σημαντικές μεταβλητές ξεχωριστά για κάθε ασθενή, κάθε μελέτης που συμπεριλαμβάνεται σε μια μετα-ανάλυση. Τα πλεονεκτήματά τους είναι πολλά. Τα ατομικά δεδομένα διευκολύνουν την κατασκευή προγνωστικών συστημάτων και επιτρέπουν τη διασαφήνιση, το λεπτομερή καθαρισμό και την εναρμόνιση των διαφορετικών δεδομένων.



Τα μειονεκτήματα είναι ότι οι αναλύσεις αυτές είναι πιο απαιτητικές στο στάδιο συγκέντρωσης των δεδομένων, αφού στηρίζονται στον ανιδιοτελή συντονισμό και τη συνεργασία πολλών ετερόκλητων ερευνητικών ομάδων και εμφανίζουν ιδιαίτερα συστηματικά σφάλματα¹¹³⁻¹¹⁴.

3.7.5 Καθιερωμένα μέτρα εκβάσεων (Standardised Outcome Measures)

Το εναρκτήριο σημείο όλων των μετα-αναλύσεων περιλαμβάνει την επιλογή του συνοπτικού στατιστικού όρου (summary statistic) (effect measure) που θα χρησιμοποιηθεί για να περιγραφεί το αποτέλεσμα της θεραπείας σε κάθε δοκιμή, από το οποίο θα υπολογιστεί το συνολικό αποτέλεσμα μετά από τη μετα-ανάλυση. Τα μέτρα αποτελεσμάτων που χρησιμοποιούνται πιο ευρέως στις κλινικές δοκιμές διχοτόμων δεδομένων είναι:

- Η διαφορά κινδύνου [risk difference (RD) (που καλείται επίσης η απόλυτη μείωση κινδύνου (absolute risk reduction, ARR))]
- Ο σχετικός κίνδυνος [risk ratio (RR) (που καλείται επίσης relative risk)]
- Ο λόγος αναλογιών [odds ratio (OR)]

Λεπτομέρειες του τρόπου υπολογισμού των μέτρων αυτών φαίνονται παρακάτω.

Τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής μπορούν να φανούν σε ένα 2x2 πίνακα (Πίνακας 12):



Πίνακας 12: Τα αποτελέσματα μιας κλινικής δοκιμής

	Θετική έκβαση	Αρνητική έκβαση	Συνολικό
Παρέμβαση	a	b	$n_1=a+b$
Ομάδα ελέγχου	c	d	$n_2=c+d$

Όπου a , b , c και d είναι οι αριθμοί των συμμετεχόντων σε κάθε έκβαση σε κάθε ομάδα.

Η παρακάτω στατιστική περίληψη μπορεί να υπολογιστεί:

$$\text{odds ratio} = \frac{\text{odds of event in intervention group}}{\text{odds of event in control group}} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$\text{relative risk} = \frac{\text{risk of event in intervention group}}{\text{risk of event in control group}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$\text{risk difference} = \text{risk of event in intervention group} - \text{risk of event in control group}$$

$$= \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d}$$

Ο λόγος αναλογιών (odds ratio) είναι, για παράδειγμα, ο αριθμός των επιχρισμάτων Παπανικολάου που πληρούν τα κριτήρια για μια τελική έκβαση δια του αριθμού εκείνου που δεν τα πληρούν. Ο λόγος, για παράδειγμα, της συλλογής ενδοτραχηλικών κυττάρων με μια ειδικού τύπου σπάτουλα σε 10 επιχρίσματα μπορεί να είναι 4 προς 6 (4 με ενδοτραχηλικά κύτταρα διαιρούμενα προς 6 χωρίς, 0.66), ενώ σε μια ομάδα ελέγχου ο λόγος μπορεί να είναι αντίστοιχα 1 προς 9 (0.11). Ο λόγος αναλογιών της συλλογής των ενδοτραχηλικών κυττάρων ως προς την ομάδα ελέγχου θα ήταν 6 (0.66 / 0.11).

Σε μερικές μετα-αναλύσεις, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικοί κίνδυνοι. Ο κίνδυνος είναι ο αριθμός των επιχρισμάτων που πληρούν τα κριτήρια για μια δεδομένη τελική έκβαση διαιρούμενο προς το συνολικό αριθμό τους στη μελέτη. Στο παραπάνω παράδειγμα οι κίνδυνοι θα ήταν 4 στα 10 στην πειραματική ομάδα και 1 στα 10 στην ομάδα ελέγχου, που δίνει ένα σχετικό κίνδυνο ίσο με 4 (0.4 / 0.1).



Μια ομάδα κλινικών δοκιμών μπορεί συχνά να παρουσιάζει μεγαλύτερη ετερογένεια από αυτή που θα περίμενε κανείς από την τύχη και μόνο, γεγονός που δείχνει ότι ένας μόνο στατιστικός συνοπτικός όρος (summary statistic) μπορεί να είναι ανεπαρκές να εκφράσει το μέγεθος του αποτελέσματος. Όταν υπάρχει ποικιλομορφία στο ποσοστό που παρατηρείται ένα μέγεθος στις ομάδες ελέγχου των διαφόρων μελετών, η διαφορά κινδύνου (risk difference), ο σχετικός κίνδυνος (risk ratio) και ο λόγος αναλογιών (odds ratio) δε θα ταυτίζονται. Ο Πίνακας 13 δείχνει τα αποτελέσματα 4 υποθετικών μελετών με διαφορετικά ποσοστά στην ομάδα ελέγχου. Οι κλινικές δοκιμές 2 έως 4 έχουν τον ίδιο λόγο αναλογιών, τον ίδιο σχετικό κίνδυνο και την ίδια διαφορά κινδύνου όπως η δοκιμή 1. Ωστόσο φαίνεται ότι, αν και έχουν την ίδια αξία για ένα από τα μέτρα, διαφέρουν στα άλλα δυο. Η ετερογένεια των μελετών μπορεί συνεπώς να είναι artefact κακής επιλογής συνοπτικού στατιστικού όρου (summary statistic) και να μειωθεί ή να εξαφανιστεί, αν χρησιμοποιηθεί κάποιος άλλος εναλλακτικός όρος.

Ο όρος αυτός θα πρέπει επίσης να είναι κατανοητός από τους κλινικούς, ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να τεθούν σε εφαρμογή. Όπως υποστηρίζεται "η ουσία μιας καλής ανάλυσης περιλαμβάνει και την επιτυχημένη παρουσίαση και προώθηση των κλινικών αποτελεσμάτων"¹¹⁵, ώστε ο αναγνώστης να μπορεί να τα κατανοεί και να λαμβάνει αποφάσεις βάσει αυτών.



Πίνακας 13: Τα αποτελέσματα τεσσάρων υποθετικών κλινικών δοκιμών με ποικίλα συμβάντα στην ομάδα ελέγχου (control group events)

Δοκιμή	Σχέση με τη δοκιμή 1	Ομάδα θεραπείας		OR	RR	RD
		Θεραπεία	Ομάδα ελέγχου			
1	---	24/100	16/100	0.60	0.67	0.08
2	Same OR	32/100	22/100	0.60	0.69	0.10
3	Same RR	42/100	28/100	0.54	0.67	0.14
4	Same RD	42/100	34/100	0.71	0.81	0.08

Συχνά οι έννοιες 'αναλογίες' και 'κίνδυνοι' ("odds" and "risks") χρησιμοποιούνται ως ταυτόσημες. Στη στατιστική όμως υπολογίζονται διαφορετικά και, αν αυτή η διαφορά τους αγνοηθεί, τα αποτελέσματά τους πιθανώς θα μεταφραστούν λάθος.

Η έννοια του κινδύνου είναι πιο αντιληπτή από τους ασθενείς και κλινικούς, καθώς περιγράφει την πιθανότητα να συμβεί μια συγκεκριμένη έκβαση συνήθως αρνητική. Συχνά στην έρευνα δίδεται ως ένας αριθμός μεταξύ 0 και 1, αλλά μπορεί να μεταφραστεί σε ποσοστά. Πχ. Όταν ο κίνδυνος είναι 0.1, 10 στους 100 θα έχουν την συγκεκριμένη έκβαση, ενώ αν είναι 0.5, 50 στους 100.

Η έννοια 'πιθανότητες' είναι πιο αντιληπτή ως έννοια από τους ανθρώπους που στοιχηματίζουν και αντιπροσωπεύει την πιθανότητα κάτι να συμβεί, δια της πιθανότητας να μη συμβεί και κυμαίνεται από 0 έως το άπειρο. Είναι η αναλογία του αριθμού των ανθρώπων με μια έκβαση προς αυτούς χωρίς. Για παράδειγμα, μια αναλογία ίση με 0.01 αποδίδεται συχνά ως 1:100, μια αναλογία 0.33 ως 1:3 και μια αναλογία 3 ως 3:1. Οι αναλογίες μπορεί να μετατραπούν σε κινδύνους και οι κίνδυνοι σε αναλογίες, με τον παρακάτω τύπο:

$$risk = \frac{odds}{1 + odds}; \quad odds = \frac{risk}{1 - risk}$$



Η πρακτική εφαρμογή των αναλογιών είναι πιο πολύπλοκη από τον κίνδυνο και θα πρέπει να μετατρέπεται σε κίνδυνο. Όταν, για παράδειγμα, η αναλογία είναι 1 προς 10, ή 0.1, ένας άνθρωπος θα έχει την έκβαση για 10 που δε θα την έχουν και ο κίνδυνος θα είναι $0.1/(1+0.1) = 0.091$. Σε ένα δείγμα 100 ασθενών, περίπου 9 άτομα θα έχουν τη δεδομένη έκβαση και 91 όχι. Όταν το odds θα ισούται με 1, ένας θα την έχει και ένας όχι, συνεπώς στους 100, $100 \times \frac{1}{(1+1)} = 50$ θα την έχουν και 50 όχι.

Η διαφορά μεταξύ των αναλογιών και του κινδύνου είναι μικρή, όταν η επίπτωση της έκβασης είναι μικρή. Όταν η έκβαση όμως είναι συχνή, η διαφορά είναι μεγάλη, όπως φαίνεται στο παράδειγμα όπου ο κίνδυνος είναι 0.5 και η αναλογία ίση με 1, ο κίνδυνος 0.9 και η αναλογία 9 και, συνεπώς, οι δυο αυτές έννοιες δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως ταυτόσημες. Κάτι παρόμοιο ισχύει και για το σχετικό κίνδυνο (the risk ratio) και το λόγο αναλογιών (the odds ratio).

Η διαφορά κινδύνου (risk difference) είναι η διαφορά των ποσοστών εμφάνισης των εκβάσεων στις 2 ομάδες, είναι η καλύτερη μέθοδος ερμηνείας κλινικής σημαντικότητας και συχνά χρησιμοποιείται σε υπολογισμούς της στατιστικής ισχύος σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Είναι εύκολη στην ερμηνεία και δηλώνει την πραγματική διαφορά που παρατηρήθηκε με τη θεραπεία. Η κλινική της, ωστόσο, σημαντικότητα μπορεί να εξαρτάται από το ποσοστό επίπτωσης στην έκβαση. Για παράδειγμα, μια διαφορά κινδύνου ίση με 2% μπορεί να είναι ασήμαντη κλινικά, αν αφορά αλλαγή από 58% σε 60% αλλά πολύ πιο σημαντική συγκριτικά, αν αφορά μεταβολή από 1% σε 3% ¹¹⁶.

Τα μέτρα σχετικού αποτελέσματος εκφράζουν την έκβαση στη μια ομάδα σε σχέση με αυτή στην άλλη. Κανένα από τα δυο δεν μπορεί να υπολογιστεί σε μια δοκιμή, εάν υπάρχουν μηδενικές εκβάσεις σε μια από τις ομάδες. Στην περίπτωση αυτή συχνά προσθέτουμε $\frac{1}{2}$ στον 2x2 πίνακα.



Η κλινική ερμηνεία των σχετικών κινδύνων είναι απλή, με απλό πολλαπλασιασμό του κινδύνου. Για παράδειγμα, ένας σχετικός κίνδυνος ίσος με 3 υπονοεί ότι η πιθανότητα μιας έκβασης μετά από θεραπεία είναι 3 φορές μεγαλύτερη από αυτή χωρίς θεραπεία (ή αλλιώς αύξηση του κινδύνου κατά $100 \times (RR - 1)\% = 200\%$). Ομοίως ένας σχετικός κίνδυνος ίσος με 0.25 μεταφράζεται ως μια πιθανότητα έκβασης με θεραπεία ίση με το ένα τέταρτο αυτής χωρίς (ή εναλλακτικά η θεραπεία μειώνει της πιθανότητας μιας έκβασης κατά $100 \times (1 - RR)\% = 75\%$). Φυσικά η επίπτωση της έκβασης είναι σημαντική στην ερμηνεία. Πχ. ένας σχετικός κίνδυνος ίσος με 0.75 θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει μια κλινικά σημαντική μείωση στο ποσοστό μιας έκβασης από 80% σε 60%, ή μια μικρή λιγότερο κλινικά σημαντική μείωση από 4% σε 3%.

Ο λόγος αναλογιών είναι δύσκολος στην ερμηνεία¹¹⁷ και για το λόγο αυτό θα πρέπει να μετατρέπεται σε σχετικό κίνδυνο για μια πιο σωστή ερμηνεία. Ο τύπος μετατροπής του λόγου αναλογιών σε σχετικό κίνδυνο και αντιστρόφως είναι:

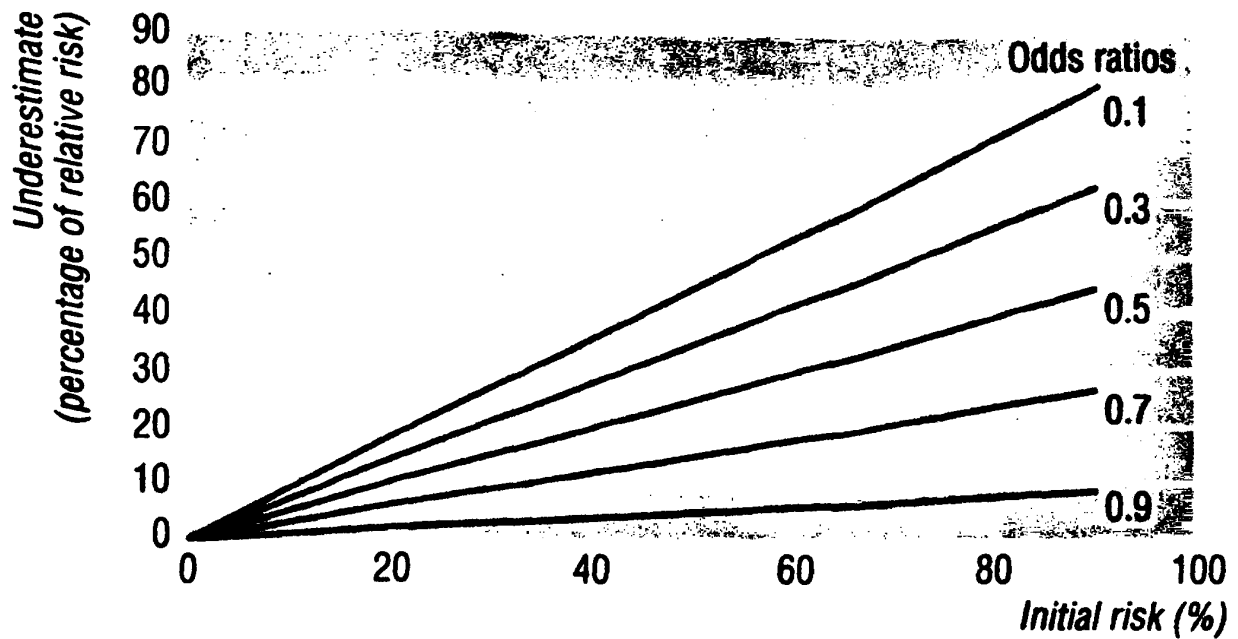
$$RR = \frac{OR}{1 - p_c(1 - OR)}; \quad OR = \frac{RR(1 - p_c)}{1 - p_c RR},$$

Όπου p_c είναι το ποσοστό μιας έκβασης χωρίς θεραπεία.

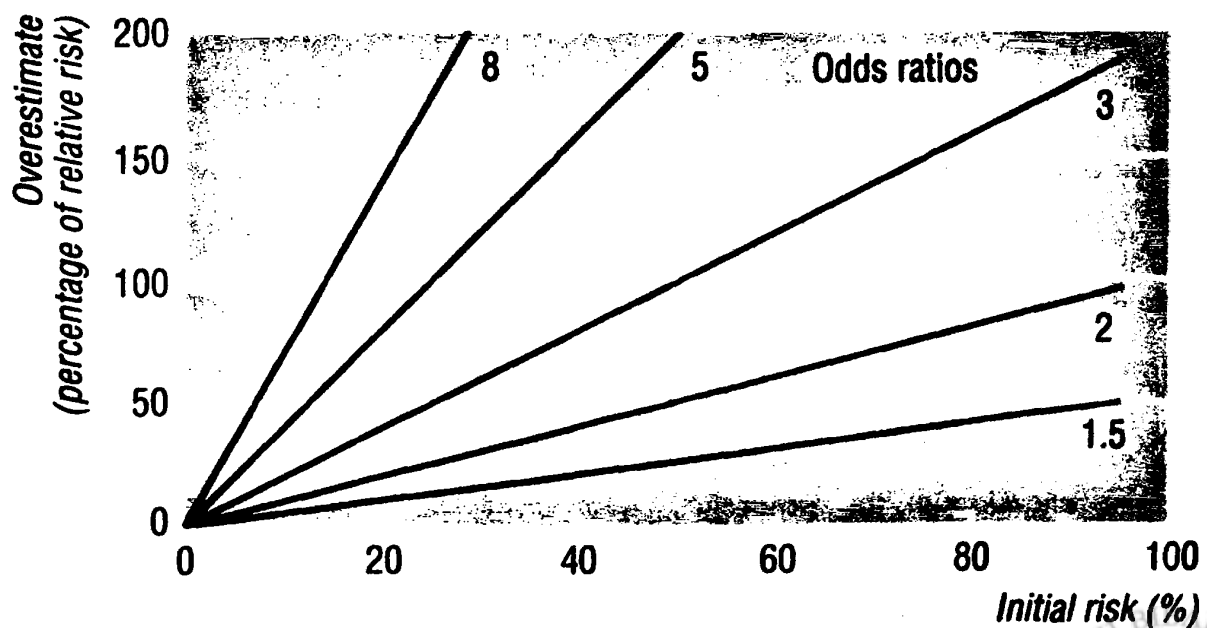
Και οι δυο όροι είναι σωστοί στατιστικά. Το πρόβλημα εμφανίζεται, όταν ο λόγος αναλογιών ερμηνεύεται ως σχετικός κίνδυνος¹¹⁸. Για θεραπείες που αυξάνουν την έκβαση, ο λόγος αναλογιών θα είναι μεγαλύτερος του σχετικού κινδύνου, και η λανθασμένη ερμηνεία θα υπερεκτιμήσει το αποτέλεσμα της θεραπείας, ειδικά, εάν η έκβαση είναι συχνή (συχνότητα έκβασης μεγαλύτερης του 30%). Για αυτές που μειώνουν τα ποσοστά της έκβασης, ο λόγος αναλογιών είναι μικρότερος από το σχετικό κίνδυνο και υπερεκτιμά, επίσης, το αποτέλεσμα της θεραπείας. Αυτό συμβαίνει συχνά σε δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις. Μια ανασκόπηση στο BMJ¹¹⁹ (Εικόνες 6 και 7) δείχνει πόσο ο λόγος αναλογιών υπο- ή υπερέκτιμά το σχετικό κίνδυνο για διαφορετικές τιμές λόγου αναλογιών.



Εικόνα 6: Το μέγεθος, με το οποίο ο λόγος αναλογιών < 1 υπερεκτιμά το σχετικό κίνδυνο για διαφορετικούς λόγους αναλογιών και διαφορετικά επίπεδα αρχικού κινδύνου



Εικόνα 7: Το μέγεθος με το οποίο ο λόγος αναλογιών > 1 υπερεκτιμά το σχετικό κίνδυνο για διαφορετικούς λόγους αναλογιών και διαφορετικά επίπεδα αρχικού κινδύνου.



Οι εικόνες αυτές δείχνουν πώς ο λόγος αναλογιών μπορεί να αλλοιώσει το μέγεθος του αποτελέσματος, σε σύγκριση με το σχετικό κίνδυνο. Εάν ο λόγος αναλογιών είναι μικρότερος από ένα, τότε είναι πάντα μικρότερο του σχετικού κινδύνου. Αντίστροφα, εάν ο λόγος αναλογιών είναι μεγαλύτερος από ένα, τότε είναι πάντα μεγαλύτερος από το σχετικό κίνδυνο. Συνεπώς, η ερμηνεία του λόγου αναλογιών ως προς το σχετικό κίνδυνο είναι πιθανό να μας παραπλανήσει και να μας οδηγήσει να πιστεύουμε ότι το μέγεθος του αποτελέσματος είναι μεγαλύτερο από ό,τι στην πραγματικότητα.

Είναι ευνόητο, ωστόσο, ότι οι μεγάλες ασυμφωνίες αφορούν μόνο μεγάλα μεγέθη αποτελέσματος και κάποιες φορές ο λόγος αναλογιών έχει μαθηματικές ιδιότητες που το κάνουν να πλεονεκτεί ως στατιστικός όρος σε μια μετα-ανάλυση.

3.8. Τυπικά σφάλματα μετα-αναλύσεων

Η μετα-ανάλυση παρουσιάζει πιθανά σφάλματα στην επιλογή και στην ερμηνεία των πληροφοριών.

Η εκτίμηση της ποιότητας των επιμέρους μελετών, που συμπεριλαμβάνονται σε μια συστηματική ανασκόπηση, είναι απαραίτητη για να περιορίσει την πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων. Η εφαρμοσιμότητα των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο βαθμός που τα αποτελέσματα μιας ανασκόπησης είναι εφαρμόσιμα σε ένα δεδομένο πληθυσμό, εξαρτάται από τις μελέτες που επιλέχθηκαν και τον τρόπο που ορίστηκαν οι έννοιες από τους αρχικούς ερευνητές και τους ανασκοπούντες. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων, άλλωστε, εξαρτάται από την αξιοπιστία των συμπεριλαμβανομένων μελετών. Η ποιότητα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μπορεί επιπλέον να επηρεάσει τα αποτελέσματα της ανασκόπησης.

Στο πλαίσιο μιας συστηματικής ανασκόπησης, η αξιοπιστία μιας μελέτης αφορά το βαθμό που ο σχεδιασμός και η διεξαγωγή της μπορούν να εμποδίσουν συστηματικά σφάλματα¹²⁰. Οι διαφορές στην αξιοπιστία είναι ένας παράγοντας που είναι δυνατόν να

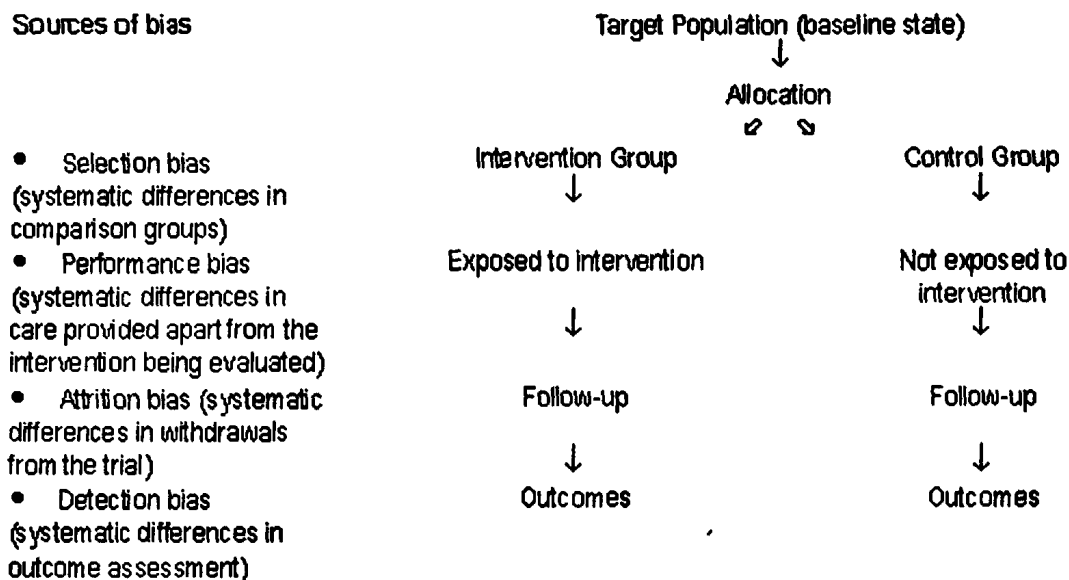


εξηγήσει τις διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών που συμπεριλαμβάνονται σε μια συστηματική ανασκόπηση. Όσο πιο αξιόπιστες είναι οι μελέτες τόσο μεγαλώνουν οι πιθανότητες να οδηγήσουν σε αποτελέσματα που είναι πιο κοντά στην 'αλήθεια'. Η ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από μελέτες ποικίλης αξιοπιστίας είναι δυνατό να οδηγήσει σε 'ψευδώς θετικά' ή 'ψευδώς αρνητικά' συμπεράσματα, εάν οι λιγότερο αξιόπιστες μελέτες εσφαλμένα υπερεκτιμούν ή υποτιμούν το αποτέλεσμα μιας επέμβασης¹²¹. Από τα προαναφερθέντα προκύπτει ότι είναι σημαντικό να γίνεται μια πλήρης συστηματική κριτική αξιολόγηση όλων των μελετών σε μια ανασκόπηση, ακόμη κι αν δεν υπάρχει διακύμανση στην αξιοπιστία ή στα αποτελέσματα των συμπεριλαμβανομένων μελετών. Για παράδειγμα, θα μπορούσαν όλα τα αποτελέσματα να είναι συμπαγή, αλλά όλες οι μελέτες να είναι ελαττωματικές.

3.8.1. Πηγές συστηματικών σφαλμάτων σε κλινικές δοκιμές στις επιστήμες υγείας

Υπάρχουν τέσσερις (4) πηγές συστηματικών σφαλμάτων στις κλινικές δοκιμές στους τομείς υγείας: το συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias), το συστηματικό σφάλμα απόδοσης (performance bias), το συστηματικό σφάλμα φθοράς (attrition bias) και το συστηματικό σφάλμα ανίχνευσης (detection bias). Οι πηγές αυτές περιγράφονται στην εικόνα 8.



Εικόνα 8: Πηγές συστηματικών σφαλμάτων**A) Συστηματικό σφάλμα επιλογής (selection bias)**

Η διαδικασία επιλογής ασθενών σε μια κλινική δοκιμή θα πρέπει ιδανικά να μην είναι υπόλογη σε πιθανές επιρροές από τα άτομα που κάνουν την κατανομή. Αυτό επιτυγχάνεται, όταν πραγματοποιείται κεντρικά και, συνεπώς, δε συσχετίζεται άμεσα με την επιστράτευση των ασθενών. Η διαδικασία αυτή της απόκρυφης καταχώρησης ασθενών, έως τη διανομή της θεραπείας, αναφέρεται συχνά ως 'randomisation blinding'

104

Ωστόσο, ο όρος αυτός δε διακρίνει την απόκρυφη κατανομή (concealed allocation) από το 'blinding' ασθενών, ερευνητών και αναλυτών και είναι ανεπαρκής για δύο κυρίως λόγους.

Πρώτον, η απόκρυφη διανομή στοχεύει στην εξάλειψη των συστηματικών σφαλμάτων επιλογής (selection bias), ενώ το 'blinding' (που λαμβάνει χώρα μετά τη διανομή της επέμβασης) ουσιαστικά μειώνει τα σφάλματα απόδοσης (performance biases) και αναζήτησης (detection biases).



Δεύτερον, η απόκρυφη διανομή είναι πάντα εφικτή ανεξαρτήτως της φύσης της μελέτης, ενώ το 'blinding' μπορεί να είναι αδύνατο σε δοκιμές που συγκρίνουν χειρουργική και φαρμακευτική θεραπεία. Συνεπώς 'blinding' πριν τη διανομή και 'blinding' μετά τη διανομή αναφέρονται σε διαφορετικές πηγές σφάλματος και διαφορετικά συστατικά μιας μελέτης.

Η έρευνα έχει αποδείξει ότι η έλλειψη επαρκούς απόκρυφης διανομής συσχετίζεται με συστηματικά σφάλματα περισσότερο από τα λοιπά συστατικά διανομής, όπως για παράδειγμα η δημιουργία ακολουθίας κατανομής (πχ. computer, πίνακας τυχαίου αριθμού, εναλλαγή) και για αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σωστά.

Κάποιες προσεγγίσεις επιτυχημένες απόκρυφης διανομής είναι οι ακόλουθες:

1. κεντρική, δηλαδή από ένα κεντρικό γραφείο που δε γνωρίζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών ή ελεγχόμενη από το φαρμακείο τυχαιοποίηση
2. πανομοιότυπα προ-αριθμημένα σκευάσματα που χορηγούνται με τη σειρά στους συμμετέχοντες
3. ένα σύστημα υπολογιστή, το οποίο επιτρέπει πρόσβαση στην κατανομή μόνο μετά την καταχώρηση των χαρακτηριστικών του ασθενούς που τυχαιοποιήθηκε
4. αριθμημένοι, σειριακοί, σφραγισμένοι, αδιαφανείς φάκελοι

Ανεπαρκείς προσεγγίσεις αποτελούν οι εξής περιπτώσεις: η εναλλαγή, η χρήση των αριθμών των φακέλων, η ημερομηνία γεννήσεως ή η μέρα της εβδομάδας και λοιπές διαδικασίες που είναι διαφανείς, πριν τη διανομή του ασθενούς, όπως η ανοιχτή λίστα τυχαίων αριθμών.

B) Συστηματικό σφάλμα απόδοσης (performance bias)

Το σφάλμα αυτό αφορά συστηματικές διαφορές στην ποιότητα της φροντίδας που προσφέρεται στους συμμετέχοντες στη μελέτη, πέραν της παρέμβασης που μελετάται. Οι κλινικοί που παρέχουν τη φροντίδα θα πρέπει να είναι 'τυφλοί', να μη γνωρίζουν την



ομάδα, στην οποία έχει καταχωρηθεί κάθε ασθενής, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα άνισης φροντίδας. Η έρευνα έχει δείξει με τα ευρήματά της ότι κάτι τέτοιο μειώνει την πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων^{105, 122}.

Μπορούν επιπλέον να οδηγήσουν σε σφάλματα οι αλλαγές στη φροντίδα αλλά και η τάση των ασθενών να δηλώνουν περισσότερα συμπτώματα, εάν γνωρίζουν το σκέλος, στο οποίο ανήκουν¹²³⁻¹²⁴. Το 'Blinding' είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε έρευνες που εξετάζουν υποκειμενικά συμπτώματα, όπως ο πόνος^{105, 124-125}.

Γ) Συστηματικό σφάλμα φθοράς (attrition bias)

Το σφάλμα αυτό αφορά συστηματικές διαφορές στην απώλεια και την απόσυρση συμμετεχόντων από τη μελέτη μεταξύ των ομάδων συγκρίσεων και έχει αυξημένες πιθανότητες να αλλοιώσει τα αποτελέσματα. Καλείται, επίσης, και συστηματικό σφάλμα αποκλεισμού, αλλά πιθανώς ο όρος αυτός προκαλεί σύγχυση σε σχέση με τα κριτήρια αποκλεισμού κατά τη διάρκεια επιστράτευσης ασθενών πριν τη τυχαιοποίηση.

Δ) Συστηματικό σφάλμα ανίχνευσης (detection bias)

Το σφάλμα αυτό αναφέρεται σε συστηματικές διαφορές μεταξύ των ομάδων συγκρίσεων στην εκτίμηση των εκβάσεων και των αποτελεσμάτων. Οι δοκιμές, στις οποίες οι ερευνητές που θα αναλύσουν τα αποτελέσματα είναι 'τυφλοί', λογικά θα παρουσιάσουν μικρότερο κίνδυνο σφάλματος. Ωστόσο δύο μελέτες δεν επιβεβαίωσαν κάποια τέτοια συσχέτιση, γεγονός όμως που μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκειες ως προς την καταγραφή των μελετών¹⁰⁵.

Το συστηματικό σφάλμα της επιλεκτικής αναφοράς αποτελεσμάτων είναι διαφορετικό του σφάλματος ανίχνευσης στην εκτίμηση αποτελέσματος. Τέτοια πηγή σφάλματος μπορεί να είναι ωστόσο σημαντική, όταν μελετώνται ταυτόχρονα πολλαπλές εκβάσεις, όπως στις μελέτες για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας¹²⁶. Για το λόγο αυτό, οι ερευνητές



θα πρέπει να προσδιορίζουν εξ αρχής τις εκβάσεις και τις αναλύσεις, ως ένδειξη αξιοπιστίας και εγκυρότητας. Εναλλακτικά, μπορεί να γίνει επιλεκτική αναφορά σε συγκεκριμένες εκβάσεις που θα υποδηλώνει την ανάγκη καλύτερης παράθεσης των δεδομένων και θα πρέπει να περιλαμβάνει προσπάθειες από τους ανασκοπούντες να αποκτήσουν τα δεδομένα που εκλείπουν.

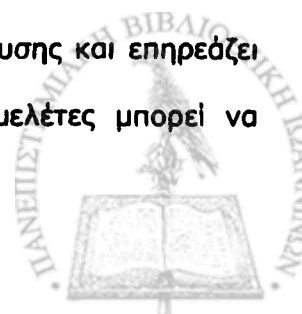
3.8.2. Πηγές Συστηματικών σφαλμάτων στις μετα-αναλύσεις

A) Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

Ένα από τα προβλήματα που καλούνται να αντιμετωπίσουν οι ερευνητές που κάνουν μια μετα-ανάλυση είναι η ανάγκη ενδελεχούς αναζήτησης της βιβλιογραφίας για τον εντοπισμό όλων των κατάλληλων μελετών και η ανάγκη διερεύνησης του βαθμού που η συλλογή αυτή είναι πλήρης.

Τα τελευταία χρόνια, η επιστήμη της ιατρικής χρησιμοποιεί τα ιατρικά περιοδικά ως το πρωταρχικό μέσο επικοινωνίας, δημοσιοποίησης και μεταφοράς νέων κλινικών ευρημάτων. Η πλειονότητα των αναγνώστων όμως αδυνατεί να εκτιμήσει κριτικά τις στατιστικές μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες, ιδιαίτερα, όταν πρόκειται για αναγνώστες από μη ακαδημαϊκούς κύκλους, παρότι είναι γνωστή η χαμηλή ποιότητα της στατιστικής ανάλυσης στην ιατρική βιβλιογραφία¹²⁷. Θεωρείται συχνά ότι η παρουσία ενός σημαντικού αποτελέσματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να γίνει ένα άρθρο αποδεκτό από τους εκδότες του περιοδικού, κάτι ιδιαίτερα συχνό στον τομέα του καρκίνου, τα ευρήματα για τον οποίο συχνά τυγχάνουν ευρείας δημοσίευσης.

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) θεωρείται το σημαντικότερο σφάλμα επιλογής στο χώρο της μετα-ανάλυσης¹²⁸⁻¹³⁰. Ορίζεται ως η συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση ανάλογα με το περιεχόμενο των αποτελεσμάτων τους¹³¹⁻¹³³. Το σφάλμα αυτό αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα στο χώρο της μετα-ανάλυσης και επηρεάζει σε ένα πολύ μεγάλο βαθμό την έκβαση της. Μη δημοσιευμένες μελέτες μπορεί να



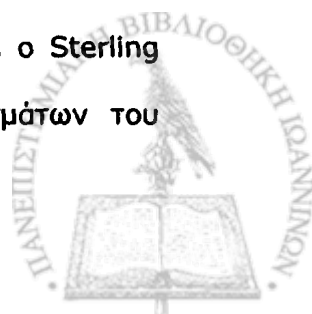
μεταβάλουν τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, λόγω υπο-αντιπροσώπευσης των 'αρνητικών' αποτελεσμάτων. Ένα από τα πιο κοινά λάθη είναι η μη περίληψη δοκιμών που δεν έχουν δημοσιευτεί¹³³. Εμπειρικές μελέτες έχουν δείξει ότι μελέτες, οι οποίες δε φτάνουν σε συμβατικά επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0,05$) έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα δημοσίευσης μέσα σε συγκεκριμένο διάστημα από την έναρξή τους. Το φαινόμενο αφορά όλες τις κλινικές μελέτες, ανεξαρτήτως σχεδιασμού, ακόμη και τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που θα περίμενε κανείς ότι θα μπορούσαν να δημοσιευτούν ευκολότερα. Σε αυτές ειδικά, έχει παρατηρηθεί το συστηματικό σφάλμα χρονικής καθυστέρησης (time lag bias)¹³⁴.

Αυτή διακρίνεται:

- σε καθυστέρηση στην ολοκλήρωση μιας μελέτης που δεν έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε σχέση με μια που έχει,
- σε καθυστέρηση από την ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών ως την κατάθεση για δημοσίευση που είναι ίσως η πιο σημαντική και αφορά κυρίως μελέτες που δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα,
- σε καθυστέρηση από την κατάθεση έως τη δημοσίευση που αποδίδεται κυρίως σε εκδότες και κριτές που προτιμούν μελέτες που έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Οι συνέπειες του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης και της χρονικής καθυστέρησης δημοσίευσης είναι η δημιουργία μιας επίπλαστης εικόνας δήθεν σημαντικών ευρημάτων στην ιατρική βιβλιογραφία. Πολύ συχνά, όπως είναι γνωστό, συμβαίνει θετικά, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα να συσσωρεύονται και πολλές φορές αυτά να καταρρίπτονται με τη συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων. Άλλες φορές η παρερμηνεία μπορεί να οριστικοποιήσει την ανώφελη χρήση ουσιαστικά άχρηστων τεχνολογιών. Τα φαινόμενα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα, η επίσημη βιβλιογραφία να εμφανίζει μια διεστραμμένη, υπεραισιόδοξη εικόνα σε σχέση με την πραγματικότητα.

Οι ψυχολόγοι ήταν οι πρώτοι που αναγνώρισαν το πρόβλημα αυτό και ο Sterling ήταν αυτός που το απέδειξε για πρώτη φορά¹³⁵. Στον πίνακα αποτελεσμάτων του



Sterling's (Πίνακας 14), φαίνεται ότι οι διαδοχικά δημοσιευμένες μελέτες δείχνουν όλες ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Η διαίσθηση του συγγραφέα τον οδήγησε στο συμπέρασμα ότι πολλά από τα αποτελέσματα ήταν ψευδώς θετικά, γεγονός που ενισχύθηκε από την έρευνα της στατιστικής ισχύος στην έρευνα της ψυχολογίας Cohen¹³⁶. Ωστόσο, αν και αρκετά από τα σημαντικά αποτελέσματα ήταν ψευδώς θετικά, φάνηκε επίσης ότι πολλές μελέτες με ένα αρνητικό αποτέλεσμα δε δημοσιεύτηκαν ποτέ. Είναι προφανές, ότι δε δημοσιεύονται όλες οι μελέτες που υποβάλλονται και αυτές που τελικά δημοσιεύονται δε είναι απαραίτητα αντιπροσωπευτικές του συνόλου αυτών που υποβάλλονται. Επιπλέον δε κάποιες από τις μελέτες που πραγματοποιούνται, τελικά δε γράφονται και δεν υποβάλλονται ποτέ.

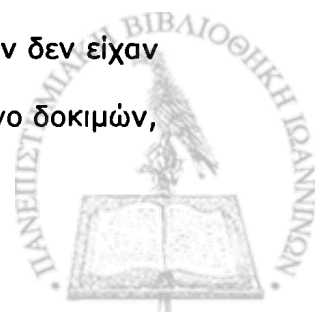


Πίνακας 14: Δημοσιευμένες μελέτες στη βιβλιογραφία της Ψυχολογίας ανάλογα με τη σημαντικότητα των ευρημάτων

Περιοδικό	No. μελετών που χρησιμοποιούσαν τεστ σημαντικότητας	No. με σημαντικά αποτελέσματα σε ένα 5% επίπεδο	No. μη σημαντικών αποτελεσμάτων σε ένα 5% επίπεδο	No. μελετών επιβεβαίωσης
Journal of Experimental Psychology	106	105	1	0
Journal of Comparative & Physiological Psychology	94	91	3	0
Journal of Clinical Psychology	62	59	3	0
Journal of Social Science	32	31	1	0

Κάθε έρευνα περιλαμβάνει ένα σύνολο διαδικασιών με αλληπάλληλα στάδια. Η πιθανότητα να προχωρήσει ένας ερευνητής ή μια ερευνητική ομάδα στο επόμενο στάδιο της ερευνητικής διαδικασίας δημοσίευσης εξαρτάται συχνά από το αποτέλεσμα της ανάλυσης, αφού ένα σημαντικό αποτέλεσμα είναι πιο πιθανό να προωθηθεί σε σχέση με ένα μη σημαντικό αποτέλεσμα¹³⁷. Ο Smith¹³⁸, σε μια εκτίμηση διαφόρων μελετών, έδειξε ότι τα μεγέθη του αποτελέσματος είναι μικρότερα σε αδημοσίευτες σε σχέση με δημοσιευμένες μελέτες.

Σε μια μελέτη από τον Simes¹³⁹, ο συγγραφέας συνέκρινε τα αποτελέσματα μελετών που διερευνούσαν τη μονοθεραπεία με αλκυλιωτικό παράγοντα έναντι της συνδυαστικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών. Εντόπισε δοκιμές μέσα από δυο πηγές, είτε δημοσιευμένες είτε καταχωρημένες δοκιμές, σε ένα κεντρικό αρχείο καταγραφής προοπτικών μελετών. Οι πολλαπλές αναζητήσεις στη βιβλιογραφία εντόπισαν 20 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Επιπλέον εντόπισαν 6 δοκιμές από τα αρχεία καταγραφής μελετών. Η ταξινόμηση των αποτελεσμάτων (βάσει της στατιστικής σημαντικότητας) με ποικίλους συνδυασμούς καταχώρησης / δημοσίευσης φαίνεται στον Πίνακα 15. Τρεις από τις τέσσερις μελέτες που έδειξαν σημαντικές διαφορές ανήκαν στην δημοσιευμένη / μη καταχωρημένη κατηγορία. Οι μελέτες που δε δημοσιεύτηκαν δεν είχαν σημαντικά αποτελέσματα. Με μια τυπική μετα-ανάλυση των δημοσιευμένων μόνο δοκιμών,



παρατήρησε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση (χάρη στο συνδυαστικό σχήμα), $p = 0.02$, με 16% αύξηση στη μέση επιβίωση. Ωστόσο, όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε καταχωρημένες μελέτες, για τις οποίες τα δεδομένα ήταν διαθέσιμα σε 13 από 14 μελέτες, η παρατηρούμενη βελτίωση ήταν 6% με μια p value of 0.24. Τα ευρήματα αυτά δεν οδηγούν σε συμπεράσματα, αλλά υποστηρίζουν σαφώς την υπόθεση ότι οι δημοσιευμένες μελέτες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να είναι σημαντικές και η απουσία κεντρικής καταγραφής και, συνεπώς, πιο ακριβούς μεθοδολογίας μπορεί να προωθήσει και να αυξήσει την πιθανότητα σφαλμάτων.

Πίνακας 15: Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών

Status της δοκιμής	Αποτελέσματα	
	Σημαντικά	Μη σημαντικά
Δημοσιευμένες / μη καταχωρημένες	3	9
Δημοσιευμένες και καταχωρημένες	1	7
Καταχωρημένες / μη δημοσιευμένες	0	6
Μετα-αναλύσεις	Δημοσιευμένες Μελέτες	Καταχωρημένες Μελέτες
Αριθμός μελετών	16	13
Pooled p values	0.02	0.24
Pooled σχετική μέση επιβίωση 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης	1.16 (1.06-1.27)	1.06 (0.97-1.15)

Σε μια μελέτη 150 δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων από τον Cook¹⁴⁰, μόλις 46 μελέτες (~30%) χρησιμοποίησαν αδημοσίευτα δεδομένα στην αρχική ανάλυση, τα οποία αντιπροσώπευαν περίπου το 11% των συνολικών μελετών που συμπεριελήφθησαν σε αυτές τις αναλύσεις. Σε 2 από τις 46 έγινε και ανάλυση ευαισθησίας που εξέτασε το



μέγεθος αποτελέσματος σε δημοσιευμένες και αδημοσίευτες μελέτες. Και οι δυο έδειξαν σημαντικά μικρότερο μέγεθος αποτελέσματος στις αδημοσίευτες μελέτες. Σε μια άλλη έρευνα ερωτήθηκαν 318 συγγραφείς και οι 156 που απάντησαν περιέγραψαν 271 αδημοσίευτες και 1041 δημοσιευμένες μελέτες. Ο κύριος λόγος για τη μη δημοσίευση ήταν αποτελέσματα, τα οποία δεν ευνοούσαν τη θεραπεία που δοκιμάστηκε και η έλλειψη ενδιαφέροντος¹³³.

Ένα επιχείρημα, ωστόσο, για να περιορίσει κανείς τις μετα-αναλύσεις σε δεδομένα από δημοσιεύσεις που έχουν κριθεί από εμπειρογνώμονες (peer reviewed) είναι ότι πιθανώς οι αδημοσίευτες μελέτες είναι μεθοδολογικά ανεπαρκείς και οδηγούν σε σφάλματα και συνεπώς ελλοχεύουν τον κίνδυνο της απάτης¹⁴⁰.

Με βάση αυτή τη θεωρία, έχουν αναπτυχθεί συγκεκριμένες διαγνωστικές δοκιμασίες, οι οποίες προσπαθούν να ανιχνεύσουν το σφάλμα δημοσίευσης. Ο πιο απλός τρόπος είναι το διάγραμμα ανεστραμμένου χωνιού (inverted funnel plot), με το οποίο μπορεί να ελέγξει κανείς δείγματα συμμετρίας. Χρησιμοποιήθηκαν αρχικά στην έρευνα της εκπαίδευσης και στην ψυχολογία¹⁴¹. Σε ένα τυπικό διάγραμμα ο οριζόντιος άξονας (x axis) αντιπροσωπεύει το μέγεθος του αποτελέσματος και ο κάθετος (y axis) το μέγεθος δείγματος της μελέτης ή το αντίστροφο της διακύμανσης του αποτελέσματος της.

Θεωρητικά, κάποιος θα περίμενε να δει ένα συμμετρικό διάγραμμα δίκην ανεστραμμένου χωνιού, στο οποίο οι μεγάλες ακριβείς μελέτες βρίσκονται στην κορυφή και οι μικρότερες απλώνονται στις πλευρές και τη βάση του χωνιού με μεγαλύτερη διασπορά, καθώς τα αποτελέσματα τους υπόκεινται σε μεγαλύτερο τυχαίο σφάλμα. Το όνομα 'funnel plot', άλλωστε, προκύπτει από το γεγονός ότι η ακρίβεια στην εκτίμηση του αληθινού αποτελέσματος της θεραπείας αυξάνει όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος δείγματος των επιμέρους μελετών. Οι εκτιμήσεις του αποτελέσματος των μικρών μελετών θα διασκορπίζονται πιο ευρέως στη βάση του γραφήματος, με το άνοιγμα να στενεύει ανάμεσα στις μεγάλες μελέτες. Με την απουσία σφάλματος το γράφημα θα μοιάζει με ένα συμμετρικό ανάστροφο χωνί (Εικόνα 9Α). Ασυμμετρία, ως προς τον κάθετο άξονα στη



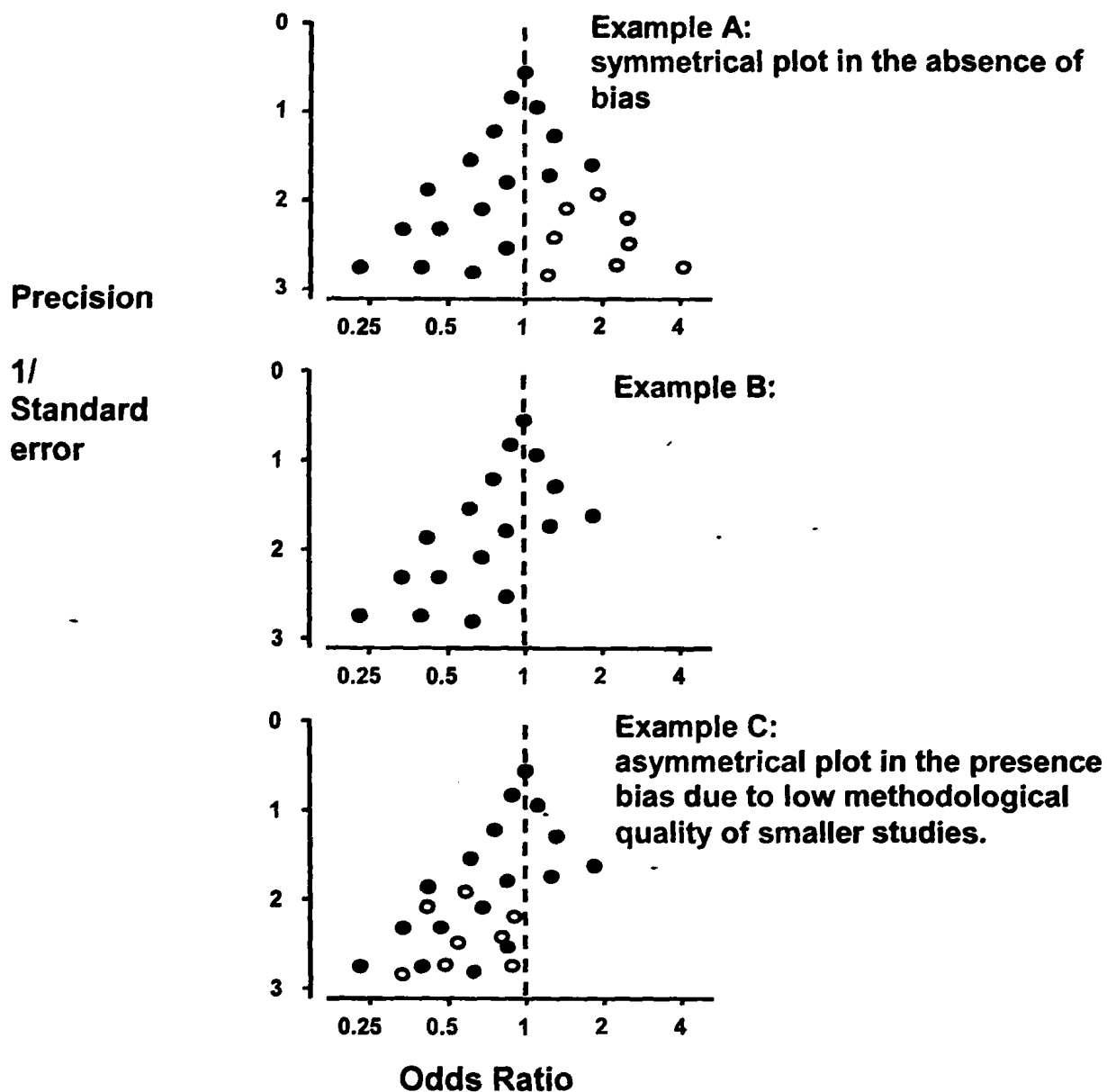
βάση του χωνιού, υποδηλώνει ότι ίσως ορισμένες μελέτες έχουν αγνοηθεί κατά τρόπο συστηματικό και τούτο εξαρτάται από τα αποτελέσματα τους.

Αν υπάρχει σφάλμα, δηλαδή για παράδειγμα μικρότερες μελέτες χωρίς στατιστικά σημαντικά ή 'αρνητικά' αποτελέσματα (που φαίνονται σαν ανοιχτοί κύκλοι στην Εικόνα 9) παραμένουν αδημοσίευτες, αυτό θα οδηγήσει σε μια ασύμμετρη εμφάνιση του funnel plot με ένα κενό στην κάτω γωνία του γραφήματος (Εικόνα 9B). Σε αυτή την περίπτωση το αποτέλεσμα που θα υπολογίσει μια μετα-ανάλυση θα υπερεκτιμά το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας¹⁴²⁻¹⁴³. Όσο πιο έντονη είναι η ασυμμετρία, τόσο πιο πιθανό είναι το μέγεθος του σφάλματος να είναι ουσιαστικό.

Ωστόσο, αυτό απαιτεί την παρουσία πολλών μελετών στη μετα-ανάλυση και τουλάχιστον μερικές μελέτες μικρής διακύμανσης για να διαθέτουν κάποια αξιόλογη στατιστική ισχύ¹⁴⁴⁻¹⁴⁵. Από την άλλη μεριά η πιστοποίηση, μέσα από τις σχετικές στατιστικές δοκιμασίες, δεν αποτελεί και απόδειξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης. Θα πρέπει να διερευνηθεί προσεκτικά, αν οι μικρές μελέτες (μελέτες μεγάλης διακύμανσης) διαφέρουν συστηματικά από τις μεγάλες ως προς άλλα χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα το βασικό κίνδυνο ή τη διάρκεια παρακολούθησης.



Εικόνα 9: Υποθετικά διαγράμματα δίκην ανεστραμμένου χωνιού (funnel plots)



B) Λοιπά συστηματικά σφάλματα και πηγές ασυμμετρίας των διαγραμμάτων δίκην ανεστραμμένου χωνιού (funnel plots)

Το Publication bias έχει συσχετιστεί με ασυμμετρία των funnel plot¹⁴¹, αλλά ουσιαστικά επιτρέπει να διερευνηθεί κανείς, εάν οι μικρότερες μελέτες τείνουν να δείχνουν



μεγαλύτερα μεγέθη αποτελέσματος και τούτο μπορεί να οφείλεται σε άλλους λόγους πέραν των publication bias¹⁴⁵.

Κάποιοι από αυτούς φαίνονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Παράγοντες που επηρεάζουν τα διαγράμματα δίκην ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plots)

Πιθανές πηγές ασυμμετρίας στα διαγράμματα δίκην ανεστραμμένου χωνιού (funnel plots)

1. Συστηματικά σφάλματα επιλογής (Selection biases)

Σφάλματα δημοσίευσης (Publication bias)

Σφάλματα τοποθεσίας (Location bias)

Σφάλματα γλώσσας (Language bias)

Σφάλματα αναφοράς (Citation bias)

Πολλαπλά σφάλματα δημοσίευσης (Multiple publication bias)

2. Κακή μεθοδολογική ποιότητα των μικρότερων μελετών

Κακός μεθοδολογικός σχεδιασμός

Ανεπαρκής/ατελής ανάλυση

Απάτη

3. Αληθινή ετερογένεια (True heterogeneity)

Το μέγεθος του αποτελέσματος διαφέρει ανάλογα με το μέγεθος της μελέτης (για παράδειγμα, λόγω διαφορών στην ένταση των παρεμβάσεων ή διαφορές στον υποκείμενο κίνδυνο μεταξύ μελετών με διαφορετικά μεγέθη)

4. Artefactual

5. Τύχη (Chance)



Οι Berlin and Begg¹⁰⁹ σε μια ανασκόπηση 246 δημοσιευμένων δοκιμών εντόπισε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους δείγματος και του μεγέθους αποτελέσματος: μικρές μελέτες είχαν μεγαλύτερα μεγέθη αποτελέσματος (Πίνακας 17). Η διαφορά στην αύξηση του μέσου σχετικού κινδύνου επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν 90% έναντι 13% στις μικρότερες σε σύγκριση με τις μεγαλύτερες μελέτες, αντίστοιχα.

Πίνακας 17: Η επίδραση του μεγέθους του δείγματος στο μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας

Μέγεθος δείγματος	Επιβίωση	Μέσες τιμές των συγκρίσεων θεραπείας 'Σχετικός Κίνδυνος' Επιβίωση ελεύθερη νόσου	Απάντηση
1-50	0.42 (52%)	0.64 (90%)	0.21
51-100	0.30 (35%)	0.36 (43%)	0.10
101-200	0.33 (39%)		
>200	0.15 (15%)	0.12 (13%) -	0.00

Εάν το μέγεθος δείγματος δε σχετίζεται με το αληθινό μέγεθος αποτελέσματος και δεν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, τότε το διάγραμμα του μεγέθους του δείγματος έναντι του μεγέθους αποτελέσματος θα πρέπει να μοιάζει με ένα funnel plot. Εάν υπάρχουν συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης, το χωνί είναι αλλοιωμένο με τάση για το κέντρο του χωνιού να κλίνει [αφού το σφάλμα δημοσίευσης αλλοιώνει τη μέση εκτίμηση (mean estimate) κυρίως για μικρά μεγέθη δείγματος].

Ακόμη κι αν η μελέτη έχει δημοσιευτεί, η πιθανότητα να ανευρεθεί εξαρτάται από τα αποτελέσματα της. Το συστηματικό σφάλμα του πύργου της Βαβέλ (Language Bias), το σφάλμα αναφοράς (Citation bias) και το πολλαπλό σφάλμα δημοσίευσης (multiple publication bias) είναι μερικά τέτοια παραδείγματα.



1) Συστηματικά σφάλματα επιλογής (*selection bias*)

1Α. Συστηματικό σφάλμα του πύργου της Βαβέλ (*Language Bias*)¹⁴⁶

Το συστηματικό σφάλμα αυτό προκύπτει από τον αποκλεισμό δεδομένων που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία σε άλλη γλώσσα, εκτός από την αγγλική. Αρκετοί ερευνητές που η μητρική τους γλώσσα δεν είναι η αγγλική δημοσιεύουν σε αγγλόφωνα περιοδικά επιλεκτικά τις μελέτες τους που φτάνουν σε εντυπωσιακά, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ αναφέρουν σε πιο δυσεύρετα τοπικά περιοδικά και στη μητρική τους γλώσσα όλα τα μη στατιστικά σημαντικά τους ευρήματα. Αν αυτό το φαινόμενο συμβαίνει σε ευρεία κλίμακα, τότε η εικόνα της βιβλιογραφίας των αγγλόφωνων περιοδικών είναι πιθανόν να είναι σοβαρά παραμορφωμένη, έστω και αν τα περιοδικά αυτά είναι τα πλέον έγκυρα στην παγκόσμια βιβλιογραφία και τέτοιες 'αρνητικές' μελέτες είναι δύσκολο να βρεθούν¹⁴⁷.

Σε μια μελέτη του Gregoire¹⁴⁷, φάνηκε ότι οι 28 από 36 μετα-αναλύσεις είχαν περιορισμούς γλώσσας. Η πρόταση για την αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού είναι η επίμονη προσπάθεια να συγκεντρώνονται προοπτικά ή αναδρομικά όλα τα δεδομένα για ένα θέμα, ανεξάρτητα από τη γλώσσα του πρωτοκόλλου και των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων. Η πρόταση αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή. Συγκεκριμένα υπάρχει σοβαρή αντίρρηση, η οποία αμφισβητεί το βαθμό που είναι απαραίτητη η ανάσυρση δεδομένων από περιοδικά τρίτης ποιότητας.

Έχει περιγραφεί, επίσης, και το ανάστροφο σφάλμα του πύργου της Βαβέλ. Σύμφωνα με αυτό, η βιβλιογραφία ορισμένων γλωσσών για συγκεκριμένα θέματα μπορεί να απαρτίζεται αποκλειστικά από στατιστικά σημαντικά ευρήματα¹⁴⁸. Για παράδειγμα, όλη η κινεζική και ρωσική βιβλιογραφία για το βελονισμό περιέχει μόνο εργασίες που δείχνουν ότι η μέθοδος είναι στατιστικά σημαντικά αποτελεσματική. Πιθανότατα οι τοπικές μελέτες που δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα, δεν κατάφεραν να γίνουν δεκτές ούτε στην τοπική βιβλιογραφία. Ο συνυπολογισμός λοιπόν της κινεζικής και ρωσικής βιβλιογραφίας θα



προκαλούσε σοβαρό συστηματικό σφάλμα σε μια μετανάλυση για την αποτελεσματικότητα του βελονισμού.

1B. Συστηματικό σφάλμα αναφοράς (Citation Bias)

Το συστηματικό σφάλμα αναφοράς (Citation bias) αναφέρεται στο γεγονός ότι παραπομπές στις 'αρνητικές' μελέτες γίνονται λιγότερο συχνά και μπορούν πιο εύκολα να χαθούν στην αναζήτηση των σχετικών δοκιμών στη βιβλιογραφία^{90, 126}.

1Γ. Πολλαπλό Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (multiple publication bias)

Αντίστροφα, τα αποτελέσματα 'θετικών' δοκιμών αναφέρονται συνήθως περισσότερο από μια φορά και αυτό αυξάνει την πιθανότητα τους να ανευρεθούν (multiple publication bias)¹²⁶.

2) Ποιότητα δεδομένων - κακή μεθοδολογική ποιότητα των μικρότερων μελετών

Ως συνθετική μέθοδος, η μετα-ανάλυση αντιμετωπίζει το πρόβλημα της ποιότητας των δεδομένων που συμπεριλαμβάνει και επεξεργάζεται. Στην πραγματικότητα, ένας κύριος κλάδος της ασχολείται με την εκτίμηση της ποιότητας των δεδομένων.

Μια πηγή ασυμμετρίας των funnel plots πηγάζει, κατ' αρχήν, από τις διαφορές στη μεθοδολογική ποιότητα. Σε μικρότερες μελέτες συχνά υπάρχει λιγότερη αυστηρότητα στη διεξαγωγή και στην ποιότητα της ανάλυσης των αποτελεσμάτων, με συνέπεια να τείνουν να δείχνουν μεγαλύτερα μεγέθη αποτελέσματος¹⁴⁹.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάργηση της απόκρυφης διανομής (allocation concealment) σε μια τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή (ΤΚΔ) αυξάνει κατά μέσο όρο το θεραπευτικό αποτέλεσμα κατά 40%, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει και την ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Κατά αναλογία, οι μη διπλά τυφλές μελέτες δίνουν πιο μεγάλα μεγέθη αποτελεσμάτων από τις διπλά τυφλές μελέτες. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι η κλίμακα Chalmers και η κλίμακα Jadad¹⁵⁰⁻¹⁵².

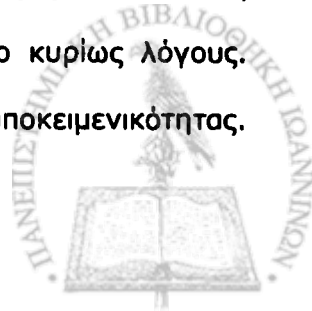


Μια μελέτη από τον Schulz¹⁴⁹ διερεύνησε τη μεθοδολογική ποιότητα 250 δοκιμών από 33 μετα-αναλύσεις και έδειξε ότι δοκιμές με ανεπαρκή ή απύσχα απόκρυφη διανομή (allocation concealment), καθώς και δοκιμές που δεν ήταν διπλά τυφλές υπερεκτιμούσαν το αποτέλεσμα της θεραπείας ($P < 0.001$ και $P = .01$, αντίστοιχα).

Σε μια άλλη μελέτη από τον Moher¹⁵³, οι ερευνητές επέλεξαν 11 μετα-αναλύσεις με 127 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (RCTs) και διερεύνησαν την ποιότητα των επιμέρους μελετών με διάφορες κλίμακες και εν συνεχεία ενσωμάτωσαν τη βαθμολόγηση (scores) ποιότητας [ανάλυση ευαισθησίας (sensitivity analysis) και κλίμακα ποιότητας (quality weights)] στα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων. Συνολικά, φάνηκε να υπάρχει αυξημένη εκτίμηση του μεγέθους του αποτελέσματος σε μη τυφλές μελέτες, σε χαμηλής ποιότητας δοκιμές και σε δοκιμές με ανεπαρκή απόκρυφη διανομή (allocation concealment). Η χρήση των βαθμολογήσεων των δοκιμών (trial scores) ως κλίμακα αξιολόγησης της ποιότητας (quality weights) μείωσε το μέγεθος αποτελέσματος και οδήγησε στη λιγότερη στατιστική ετερογένεια.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορες κλίμακες βαθμολόγησης (scales) για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών. Ήδη πολλά επιστημονικά περιοδικά έχουν υιοθετήσει τη δήλωση CONSORT¹⁵⁴ (CONSORT Statement για την ανάπτυξη των στοιχείων της δήλωσης). Η δήλωση CONSORT περιγράφει διεξοδικά τον τρόπο, με τον οποίο πρέπει να παρουσιάζονται και να δημοσιεύονται τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η δομημένη παρουσίαση μειώνει την πιθανότητα υποκειμενικών εκτροπών και εγγυάται στοιχειώδη πληρότητα για την παρουσίαση των κυρίων δεδομένων.

Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν ότι τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών σε μια μετα-ανάλυση θα πρέπει να σταθμίζονται πρώτα με ένα βάρος που αντιστοιχεί είτε στη βαθμολόγηση της κάθε μελέτης σε μια κλίμακα ποιότητας, είτε στη βαθμολόγηση ως προς συγκεκριμένες παραμέτρους ποιότητας. Η πρακτική της χρήσης βαρών από τη βαθμολόγηση της ποιότητας δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή για δυο κυρίως λόγους. Πρώτον, στην εκτίμηση της ποιότητας ελλοχεύει πάντα ένας κίνδυνος υποκειμενικότητας.



Δεύτερον, η απόδοση μικρότερου βάρους σε μια κακή μελέτη ούτε αναιρεί, ούτε διορθώνει τα σφάλματα της, απλά τη θέτει σε δεύτερη μοίρα.

3) Αληθινή ετερογένεια (*True heterogeneity*)

Η αληθινή ετερογένεια στο μέγεθος του αποτελέσματος μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ασυμμετρία του funnel plot. Για παράδειγμα, σημαντικό όφελος μπορεί να φανεί μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την έκβαση που επηρεάζεται από την επέμβαση και αυτοί οι υψηλού κινδύνου ασθενείς μπορεί πιο εύκολα να συμπεριληφθούν σε πρώιμες, μικρές μελέτες¹⁵⁵.

Επιπρόσθετα, μικρές μελέτες συνήθως προηγούνται των μεγαλύτερων και στο μεταξύ η συμβατική θεραπεία επιλογής μπορεί να έχει βελτιωθεί. Επιπλέον, κάποιες επεμβάσεις μπορεί να έχουν εφαρμοστεί με μικρότερη πληρότητα σε μεγαλύτερες δοκιμές και συνεπώς να οδηγήσουν σε μικρότερες εκτιμήσεις του μεγέθους αποτελέσματος¹⁵⁶.

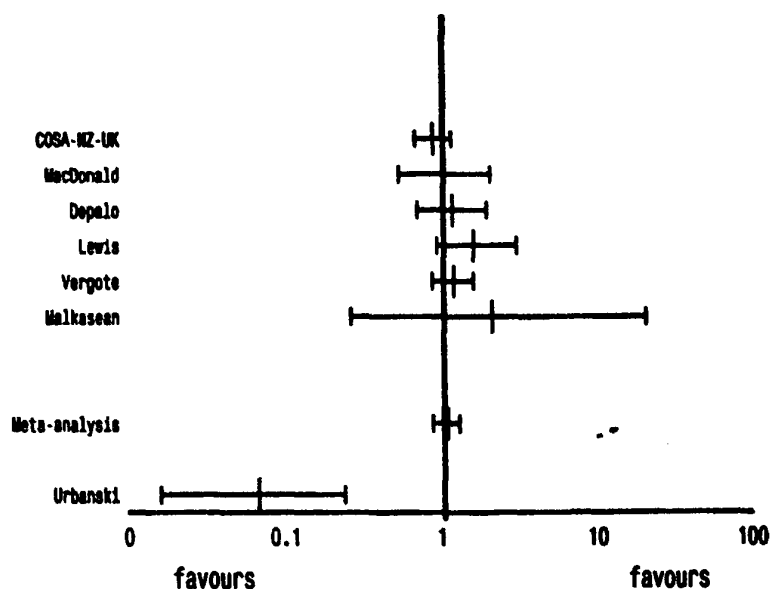
4) Artefactual

Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η ασυμμετρία των funnel plot μπορεί να είναι artefactual¹⁵⁷. Μελέτες προσομοίωσης (simulation studies) έδειξαν ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει σπανίως και εφόσον το συνολικό μέγεθος αποτελέσματος είναι μεγάλο και η έκβαση ενδιαφέροντος που μελετάται σπάνια. Σε μια συστηματική ανασκόπηση από τον Martin-Hirsch¹⁵⁸ πάνω στο ρόλο της προγεστερόνης στη θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του ενδομητρίου φάνηκε πολύ έντονη ετερογένεια. Σε μια από τις επτά κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν από τον Urbanski¹⁵⁹, η προγεστερόνη φάνηκε να μειώνει δραματικά τον αριθμό των θανάτων. Η ανάλυση της μελέτης αυτής αποκάλυψε όμως σημαντική ανισορροπία στους παράγοντες κινδύνου προς όφελος της ομάδας θεραπείας. Το Breslow-Day test επιβεβαίωσε ότι οι δοκιμές ήταν ιδιαίτερα ετερογενείς όταν η μελέτη

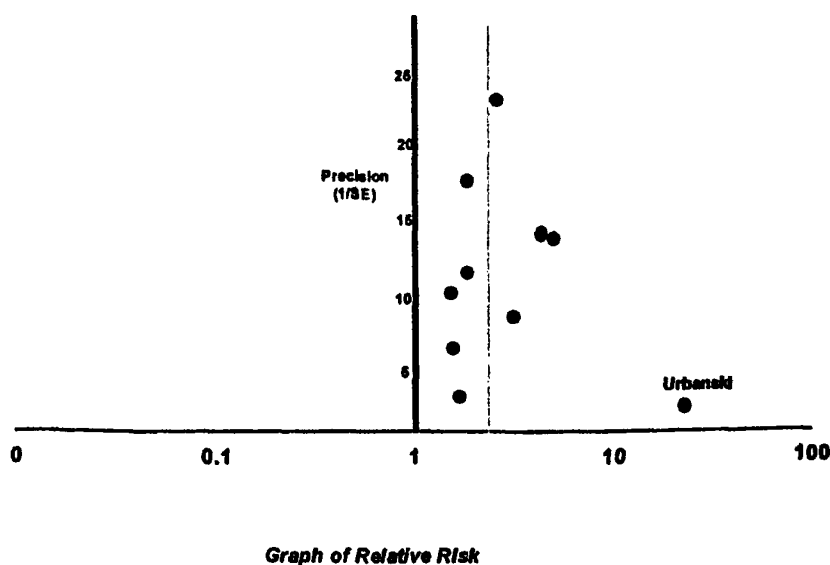


του Urbanski¹⁵⁹ συμπεριλαμβανόταν στη μετα-ανάλυση ($P=0.11$), αλλά έγιναν ομογενείς ($P=00.04$) όταν η μελέτη αυτή¹⁵⁹ αφαιρέθηκε (Εικόνα 10). Το ίδιο μπορεί να φανεί και σε ένα funnel plot (Εικόνα 11).

Εικόνα 10: Γράφημα των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών που δείχνει την ετερογένεια των αποτελεσμάτων



Εικόνα 11: Το διάγραμμα δίκην ανεστραμμένου χωνιού (Funnel Plot) που δείχνει την ετερογένεια των αποτελεσμάτων



5) Τύχη (Chance)

Είναι φυσικά στατιστικά δυνατό ότι αυτό το ασύμμετρο funnel plot μπορεί να οφείλεται αποκλειστικά και μόνο σε παιχνίδια της τύχης.

Η συμμετρία και η ασυμμετρία των funnel plots γενικά ορίζεται άτυπα με οπτική εξέταση και η ερμηνεία τους μπορεί να ποικίλει μεταξύ παρατηρητών¹⁴². Πιο μεθοδικές και επίσημες στατιστικές μέθοδοι έχουν προταθεί¹³¹ για τη διερεύνησή τους και υπάρχει σήμερα διαμάχη στο χώρο της στατιστικής σε ό,τι αφορά τις στατιστικές ιδιότητες, το δυναμικό, τις δυνατότητες και τους περιορισμούς των τεστ αυτών¹⁴⁵.

Οι ανασκοπούντες θα πρέπει να εξετάζουν τα σχετικά διαγράμματα (funnel plots) όταν διενεργούν μια μετα-ανάλυση. Εάν υπάρχει ασυμμετρία, θα πρέπει να διερευνούνται οι πιθανοί λόγοι. Η δύναμη ωστόσο της μεθόδου αυτής είναι περιορισμένη στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες υπάρχει η μεγαλύτερη πιθανότητα τα συστηματικά σφάλματα να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης, δηλαδή όταν περιέχει ένα περιορισμένο αριθμό λίγων μικρών μελετών. Τέλος, θα πρέπει να θυμάται ο ερευνητής ότι, αν και τα funnel plots μπορούν να προειδοποιήσουν τον ανασκοπούντα για ένα πρόβλημα που θα πρέπει να διερευνήσει, δεν παρέχουν, ωστόσο, λύση στο πρόβλημα αυτό. Ο μόνος ικανοποιητικός τρόπος για να αντιμετωπίσει κανείς τα συστηματικά σφάλματα και την ανεπαρκή ποιότητα μελετών είναι μέσω προοπτικής καταχώρησης των δοκιμών¹³³ και βελτίωσης της ποιότητας διεξαγωγής, ανάλυσης και παρουσίασης των μελετών, των μετα-αναλύσεων και των συστηματικών ανασκοπήσεων¹²⁰.

3.8.3. Σφάλματα μεγα-αναλύσεων

Οι μεγα-αναλύσεις υπόκεινται επίσης σε συστηματικά σφάλματα. Το κυριότερο είναι το συστηματικό σφάλμα ανάσυρσης (retrieval bias). Αυτό προκύπτει όταν οι μεγα-



αναλύσεις περιορίζονται μόνο στα δεδομένα που μπορούν να ανασυρθούν σε κατάλληλη μορφή με στοιχεία για όλα τα συμμετέχοντα άτομα και αφήνουν έξω άλλα, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την κατεύθυνση και το μέγεθος του αποτελέσματος. Το δεύτερο αφορά τη χρήση δεδομένων όψιμης παρακολούθησης (late follow-up) μετά τη λήξη της κυρίως περιόδου παρακολούθησης. Αυτά δίνουν μεν μια πιο πλήρη εικόνα των αποτελεσμάτων αλλά είναι έκθετα σε επιρροές από απώλειες στην παρακολούθηση και μετάβαση ατόμων από την ομάδα ελέγχου στην πειραματική ομάδα και ανάστροφα μετά το πέρας της κύριας μελέτης^{113-114, 160-161}.



Κεφάλαιο 4

ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

[Multiple-Treatments Meta-analysis]

4.1. Εισαγωγή

Στη σύγχρονη πραγματικότητα και σε πολλούς θεραπευτικούς τομείς, είναι διαθέσιμες συχνά πολυάριθμες διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με την ίδια πάθηση. Για παράδειγμα, συστηματικές ανασκοπήσεις της Cochrane Database of Systematic Reviews παρουσιάζουν περισσότερες από 22 θεραπευτικές επιλογές για τη διακοπή του καπνίσματος στους ενήλικες και περίπου 12 για την αντιμετώπιση του χρόνιου άσθματος στα παιδιά.

Η λήψη αποφάσεων από τους κλινικούς για τη επιλογή της παρέμβασης που αποδίδει το βέλτιστο δυνατό όφελος και οι κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) που καθοδηγούν τις αποφάσεις αυτές στην κλινική πρακτική στηρίζονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία και στα δεδομένα για τις διαφορετικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές¹⁶²⁻¹⁶³. Οι συστηματικές ανασκοπήσεις και οι μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι οποίες παρουσιάζουν ομογενή αποτελέσματα, αποτελούν τις κύριες πηγές αυτών των δεδομένων. Ωστόσο, τέτοια 'πρώτου επιπέδου' ('level one') δεδομένα δεν είναι πάντα διαθέσιμα ή επαρκή. Συχνά, η πλειονότητα των συστηματικών ανασκοπήσεων εστιάζεται σε ζεύγη άμεσων συγκρίσεων θεραπειών, με το σκέλος σύγκρισης συχνά να



είναι το placebo ή μια ομάδα ελέγχου, γεγονός που καθιστά συχνά δύσκολη την προσπάθεια εξαγωγής συμπερασμάτων για τη βέλτιστη θεραπεία.

Εξαιτίας της έλλειψης μεγάλων, υψηλής ποιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που να συγκρίνουν όλες τις διαθέσιμες θεραπείες μιας νόσου -κάτι που αποτελεί συνήθως πάντα την πραγματικότητα-, πρέπει συχνά να στηριχτούμε σε έμμεσες συγκρίσεις των πολλαπλών αυτών θεραπειών. Παραδείγματος χάρη, μπορούμε να εξάγουμε μια έμμεση εκτίμηση του οφέλους της θεραπευτικής αγωγής Α σε σχέση με τη Β από τη σύγκριση των κλινικών δοκιμών της Α έναντι της Γ με τις κλινικές δοκιμές της Β έναντι της Γ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶, ακόμη κι αν οι έμμεσες αυτές συγκρίσεις παράγουν αναλογικά ανακριβείς εκτιμήσεις¹⁶⁷. Η περιγραφή αυτή συγκρίσεων τριών ή περισσότερων θεραπειών, βασισμένη σε συγκριτικές μελέτες ζεύγους ή πολλαπλών σκελών, καλείται δομή δεδομένων πολλαπλών θεραπευτικών συγκρίσεων (a multiple treatment comparison evidence structure).

Η ανάγκη να συνδυαστούν το άμεσα και τα έμμεσα δεδομένα

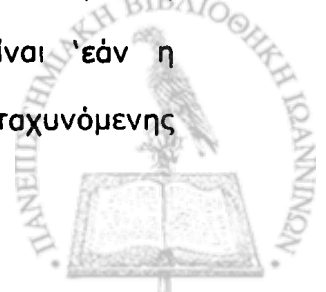
Πολλοί έχουν εκφράσει όμως τις ανησυχίες τους για τη χρήση της μεθοδολογίας των έμμεσων συγκρίσεων θεραπειών¹⁶⁵⁻¹⁶⁶. Οι κατευθυντήριες γραμμές για τους συγγραφείς από την Cochrane Collaboration υποστηρίζουν ότι οι έμμεσες συγκρίσεις θεραπειών παύουν να είναι τυχαιοποιημένες, αλλά αποτελούν "παρατηρητικές μελέτες (observational studies) διαμέσου των κλινικών δοκιμών και, συνεπώς, είναι πιθανό να πάσχουν από τα συστηματικά σφάλματα των μελετών παρατήρησης, όπως για παράδειγμα από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες¹⁶⁸". Αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι οι έμμεσες συγκρίσεις μπορεί να υπερεκτιμούν συστηματικά τα μεγέθη των αποτελεσμάτων των θεραπειών¹⁶⁴. Όταν και έμμεσες αλλά και άμεσες είναι διαθέσιμες, θα πρέπει οι δυο προσεγγίσεις να θεωρηθούν διακριτές και να αναλυθούν χωριστά, ενώ οι άμεσες συγκρίσεις να έχουν προτεραιότητα ως η βάση πάνω στην οποία στηρίζονται και εξάγονται τα συμπεράσματα^{166, 168}.



Το πρόβλημα και οι δυσκολίες προκύπτουν, όταν τα άμεσα δεδομένα δεν οδηγούν σε οριστικά συμπεράσματα, αλλά τα έμμεσα, είτε μόνα είτε σε συνδυασμό με τα άμεσα, καταλήγουν σε οριστικές απαντήσεις. Επιπρόσθετα, η προσέγγιση αυτή γίνεται ολοένα και λιγότερο πρακτική, καθώς ο αριθμός των θεραπειών συνεχώς αυξάνει. Όταν πέντε θεραπείες συγκρίνονται μεταξύ τους, προκύπτουν 10 πιθανά άμεσα ζεύγη συγκρίσεων και 70 έμμεσες συγκρίσεις. Η διατήρηση των πληροφοριών αυτών χωριστά δεν προσφέρει πολλά, ιδιαίτερα όταν το συνολικό σώμα των δεδομένων μπορεί να συνοψιστεί σε τέσσερα σχετικά μεγέθη αποτελέσματος (relative treatment effects).

Στατιστικές μέθοδοι που σέβονται απόλυτα την αρχή της τυχαιοποίησης και είναι κατάλληλες για τη σύγκριση πολλαπλών θεραπειών είναι ήδη διαθέσιμες εδώ και αρκετά χρόνια¹⁶⁹⁻¹⁷². Δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως, αν και οι εφαρμογές αυτών των μεθόδων έχουν ήδη αρχίσει να εμφανίζονται στα αμερικάνικα ιατρικά περιοδικά¹⁷³ και στην έρευνα για τη λήψη αποφάσεων στην ιατρική (decision making)¹⁷⁴⁻¹⁷⁵.

Οι μέθοδοι αυτές παρουσιάζουν πλεονεκτήματα σε σχέση με τον περιορισμό μόνο σε άμεσες συγκρίσεις ζευγών θεραπειών. Ας πάρουμε ένα απλό παράδειγμα μιας ανασκόπησης για τη θεραπεία του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου που καταδεικνύει τις δυσκολίες, τις οποίες καλείται να αντιμετωπίσει κάποιος που προσπαθεί να εξάγει συμπεράσματα στηριζόμενος σε μετα-αναλύσεις ζευγών συγκρίσεων (pair-wise). Ο Boland και οι συνεργάτες του έκαναν μια ανασκόπηση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που διερευνούσαν συγκρίσεις 2 ή 3 σκελών 6 θρομβολυτικών θεραπειών (Πίνακας 18)¹⁷⁶. Τα ευρήματα τους περιορίστηκαν σε συνοπτικές δηλώσεις για καθεμία από τις συγκρίσεις ζευγών θεραπειών για τις οποίες άμεσα δεδομένα ήταν διαθέσιμα (Πίνακας 19). Για παράδειγμα, οι ερευνητές κατέληξαν ότι η στεπτοκινάση (streptokinase) είναι όσο αποτελεσματική όσο η μη επιταχυνόμενη αλτεπλάση (non-accelerated alteplase), η τενεκτεπλάση (tenecteplase) είναι όσο αποτελεσματική όσο η επιταχυνόμενη αλτεπλάση (accelerated alteplase), η ρετεπλάση (reteplase) είναι τουλάχιστον όσο αποτελεσματική όσο η στεπτοκινάση κτλ'. Τα ερωτηματικά που προκύπτουν όμως είναι 'εάν η στρεπτοκινάση είναι όσο αποτελεσματική ή λιγότερο αποτελεσματική της επιταχυνόμενης



αλτεπλάσης και εάν η ρετεπλάση είναι ή όχι όσο αποτελεσματική όσο η επιταχυνόμενη αλτεπλάση. Δυο επιπλέον ερωτήσεις για τις έμμεσες συγκρίσεις προκύπτουν, εάν η τενεκτεπλάση είναι ανώτερη της στεπτοκινάσης ή όχι και εάν η ρετεπλάση είναι ή όχι όσο αποτελεσματική όσο η τενεκτεπλάση. Με την παρουσίαση αυτή των αποτελεσμάτων είναι δύσκολο να εξάγει κανείς συνολικά συμπεράσματα για το ποια θεραπεία είναι η καλύτερη για την έκβαση που επιλέχθηκε ή ακόμη να σχηματοποιήσει μια συμπαγή σύνοψη των σχετικών μεγεθών του αποτελέσματος τους.

Πίνακας 18: Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση και διερευνούν συγκρίσεις 2 ή 3 σκελών 6 θρομβολυτικών θεραπειών

RCTs	SK	t-PA	At-PA	Sk+tPA	r-PA	TNK
8	✓	✓				
1	✓		✓	✓		
1	✓			✓		
1	✓				✓	
2			✓		✓	
1			✓			✓

6 θεραπείες: Streptokinase (SK), Tissue-plasminogen activator (t-PA), Accelerated tissue-plasminogen activator (At-PA), Tenecteplase (TNK), Reteplase (r-PA)

14 κλινικές δοκιμές

15 πιθανές συγκρίσεις ζευγών



Πίνακας 19: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης από τις άμεσες συγκρίσεις

Treatment comparison	Trials	Odds Ratio	CIs
SK versus t-PA	8	1.00	0.94 to 1.06
At-PA vs TNK	1	0.99	0.88 to 1.13
At-PA vs r-PA	2	1.24	0.61 to 2.53
r-PA vs SK	1	0.94	0.79 to 1.12

4 συγκρίσεις που έγιναν τελικά

12 κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν τελικά στην ανάλυση

Για να αντιμετωπίσει κανείς τέτοιες δομές δεδομένων πολλαπλών θεραπειών, χρειάζεται μια μόνο στατιστική ανάλυση, η οποία να παρέχει εκτιμήσεις για όλες τις πιθανές συγκρίσεις ζευγών και, κυριότερα, μια εκτίμηση για το ποια θεραπεία είναι πιο πιθανό να έχει τη χαμηλότερη θνησιμότητα. Ο πρώτος στόχος μπορεί να επιτευχθεί με μια ποικιλία παραδοσιακών [συχνολογικών (frequentist)]^{167, 169-171} και Bayesian στατιστικών μεθόδων^{169, 172}, οι οποίες όλες βασίζονται σε ένα λογιστικό (λογαριθμιστικό) μοντέλο εξάρτησης (logistic regression model). Ο υπολογισμός της πιθανότητας κάθε θεραπεία να είναι η καλύτερη για την έκβαση που επιλέχθηκε απαιτεί μεθόδους βασισμένες σε εξομοιώσεις (simulation based methods), όπως η ήδη υπάρχουσα μέθοδος Bayesian Markov chain Monte Carlo¹⁶⁹, προσαρμοσμένη για την εφαρμογή της σε οποιοδήποτε συνδεδεμένο δίκτυο θεραπευτικών συγκρίσεων. Προηγουμένως χρησιμοποιούνται ασαφείς κατανομές για τις συγκρίσεις θεραπειών και, συνεπώς, τα ευρήματα θα πρέπει να μη διαφέρουν σημαντικά αυτών που λαμβάνονται με τις συχνολογικές μεθόδους¹⁷⁷.

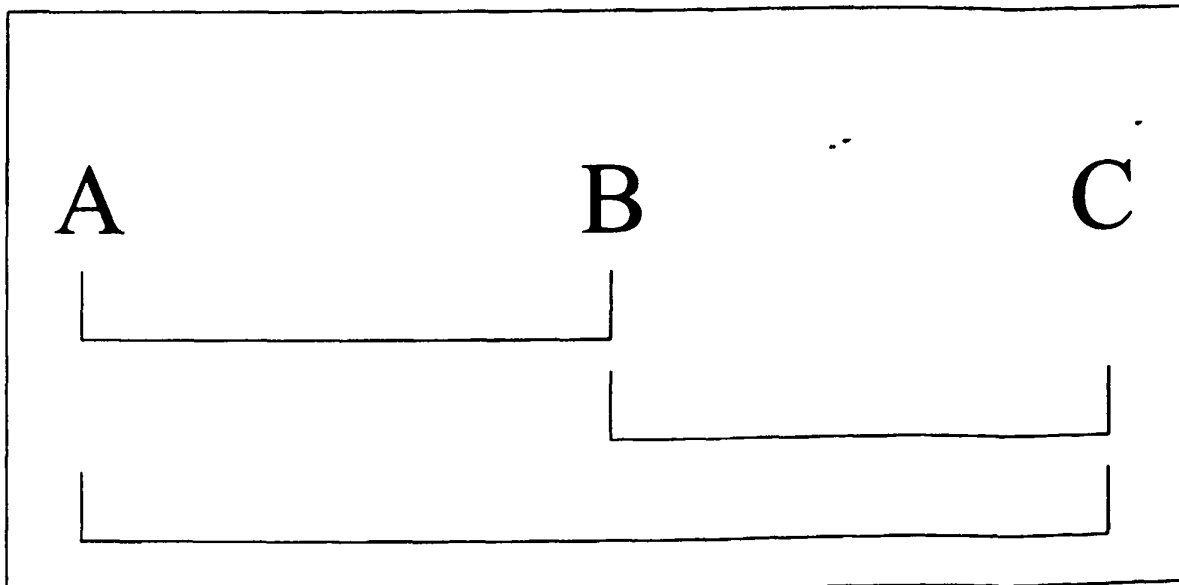


4.2. Μεθοδολογία

4.2.1. 'Προσαρμοσμένες'¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ έμμεσες συγκρίσεις ('Adjusted' indirect comparisons)

Μια έμμεση εκτίμηση του λογαριθμικού λόγου αναλογιών (log odds ratio) d_{AB} αντλείται από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το A vs C και το B vs C (Εικόνα 12).

Εικόνα 12: Έμμεσες συγκρίσεις



$$d_{AB} = d_{AC} - d_{BC}$$

Σε λογαριθμική κλίμακα έχουμε:

$$d_{AB}^{indirect} = d_{AC}^{direct} - d_{BC}^{direct}$$

$$\therefore \text{var}(d_{AB}^{indirect}) = \text{var}(d_{AC}^{direct}) + \text{var}(d_{BC}^{direct})$$



Οπότε εάν όλα είναι ίσα [κλινικές δοκιμές του ίδιου μεγέθους και υποθέτοντας αποτέλεσμα θεραπείας (treatment effect)]:

$$se(d_{AB}^{indirect}) \text{ is } \sqrt{2} se(d_{AB}^{indirect})$$

Εναλλακτικά, μια άμεσα τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή είναι όσο ακριβής (έμμεση σύγκριση 4 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών).

Αν προσπαθήσουμε να συγκεντρώσουμε και να συνδυάσουμε όλα τα AB δεδομέ την προσέγγιση αντίστροφης διακύμανσης (inverse variance approach), έχουμε

$$1. \quad d_{AB}^{direct} \quad 2. \quad d_{AB}^{indirect} \text{ (via AC - BC)}$$

$$3. \quad d_{AB}^{Pooled} = w_1 d_{AB}^{direct} + w_2 d_{AB}^{indirect}$$

Where $w_i = 1/se(d_{AB,i})^2$

Οι προσεγγίσεις που συνδυάζουν άμεσα και έμμεσα δεδομένα είναι παρόμοιες μεθόδων της στάνταρ μετα-ανάλυσης¹⁸⁰ (Εικόνα 13).

Εικόνα 13: Μέθοδοι άμεσων και έμμεσων συγκρίσεων

- Inverse variance (fixed effect)
- Mantel-Haenszel (fixed effect)
- DerSimonian and Laird (random effects)
- Meta-regression

- Weighted linear regression

- Random effects meta-regression



Σε μια MTM ανάλυση δε θα πρέπει να κάνει κανείς μία μετα-ανάλυση για όλα τα A σκέλη και μια ακόμη για όλα τα B σκέλη και μια ακόμη για όλα τα C σκέλη. Αυτό καταστρέφει και σπάει όλες τις τυχαιοποιημένες συγκρίσεις. Αντίθετα, η ανάλυση θα πρέπει να εστιαστεί στα σχετικά αποτελέσματα θεραπείας (relative treatment effects) σε κάθε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή¹⁸¹.

4.2.2. Συγκρίσεις Πολλαπλών θεραπειών: προσέγγιση απλής εξάρτησης [Multiple Treatment Comparisons (MTC): simple regression approach]

Ας πάρουμε ως παράδειγμα τέσσερις θεραπείες A, B, C, D για τις οποίες υπάρχουν 6 πιθανοί λογαριθμικοί λόγοι αναλογιών (log odds ratios):

A vs B, A vs C, A vs D, B vs C, B vs D, C vs D

Αν θεωρήσουμε τη θεραπεία A ως τη θεραπεία αναφοράς, τότε τα αληθινά αποτελέσματα θεραπειών [true treatment effects (LOR)] των B, C & D σε σχέση με τη θεραπεία A είναι οι βασικοί παράμετροι

d_{AB} d_{AC} d_{AD}

Οπότε παραμένουν 3 συγκρίσεις:

B vs C, B vs D, C vs D

Οι οποίες μπορούν να εκφραστούν ως λειτουργίες αυτών των βασικών παραμέτρων

$$d_{BC} = d_{AB} - d_{AC}$$

$$d_{BD} = d_{AB} - d_{AD}$$

$$d_{CD} = d_{AC} - d_{AD}$$



Αυτό σημαίνει ότι οι πληροφορίες για B vs C, B vs D, C vs D συνεισφέρουν στο d_{AD} , d_{AC} , d_{AD}

Στο παράδειγμα της θεραπείας του οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου που είδαι
πρωτύτερα, τα αποτελέσματα των άμεσων συγκρίσεων και των συγκρίσεων πολλαπλά
θεραπειών φαίνονται στον Πίνακα 20. Η πιθανότητα τα θεραπευτικά αυτά σχήματα ν
είναι 'καλύτερα' φαίνεται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 20: Τα αποτελέσματα της ανάλυσης: οι λόγοι αναλογιών ανά ζεύγη συγκρίσεων
(pairwise odds ratios) (το άνω τρίγωνο-άμεσες συγκρίσεις, το κάτω τρίγωνο-MTC)

	SK	t-PA	Acc t-PA	SK + t-PA	r-PA	TNK
SK	**	1.00	0.86	0.96	0.95	
t-PA	1.00	**				
Acc t-PA	0.87	0.87	**	1.12	1.02	1.01
SK + t-PA	0.96	0.97	1.11	**		
r-PA	0.90	0.91	1.04	0.94	**	
TNK	0.87	0.88	1.01	0.91	0.97	**

(Τα αποτελέσματα των σταθερών αποτελεσμάτων (fixed effects) της MTC ανάλυσης και
της στάνταρ, παραδοσιακής μετα-ανάλυσης 2 σκελών, ζευγών συγκρίσεων)

21: Η πιθανότητα η θεραπεία x να είναι η 'καλύτερη': Κλινική ατικότητα (35 μέρες θνησιμότητα)

	Fixed effect	
	35 day Mortality %	Probability best
SK	6.5	0%
t-PA	6.4	0%
Acc t-PA	5.6	40%
SK + t-PA	6.2	1%
r-PA	5.8	15%

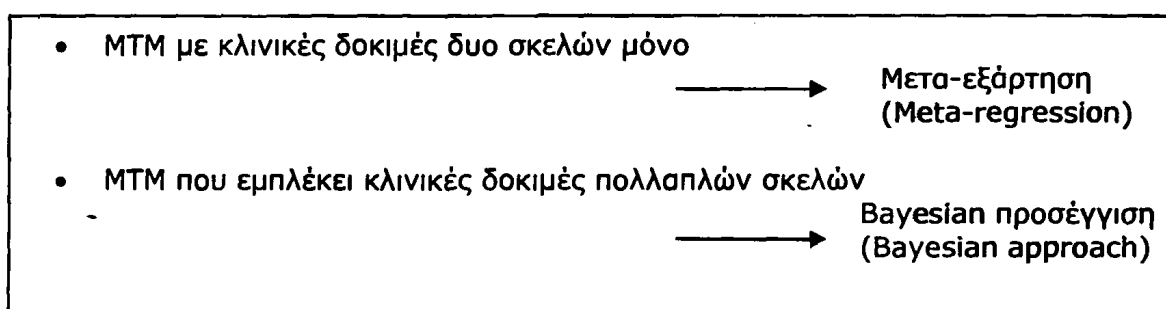
πλεονεκτήματα της ταυτόχρονης σύγκρισης πολλαπλών θεραπειών

υντομία, η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα. Η δυνατότητα 'όλων των διαθέσιμων' (άμεσων και έμμεσων) δεδομένων θα πρέπει να αι υπόψη και να πραγματοποιείται πιο συχνά. Τα ερωτήματα που παρομένουν τα είναι, αν αυτό θα πρέπει να γίνεται ανεξάρτητα από το αν τα άμεσα δεδομένα έσιμα ή επαρκή. Επίσης, πιθανώς θα μπορούσε να υποστηρίξει κανείς ότι είναι ό να χρησιμοποιεί κανείς έμμεσα δεδομένα, όταν τα άμεσα είναι μη διαθέσιμα. συγκρίσεις πολλαπλών θεραπειών (MTC) προσφέρουν μια μοναδική συμπαγή λων των θεραπευτικών συγκρίσεων. Η σύνθεση άμεσων και έμμεσων δεδομένων C έχει τη δυνατότητα να μειώσει την αβεβαιότητα στις εκτιμήσεις ατικότητας και, ταυτόχρονα, παρέχει μια εκτίμηση του ποια από τις διάφορες όμενες θεραπείες είναι η 'καλύτερη'.



Υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις, στις οποίες μια έμμεση σύγκριση πραγματοποιείται σε ένα επίπεδο μετα-ανάλυσης, αλλά είναι διαθέσιμες μελέτες που συγκρίνουν μόνο δυο θεραπείες. Όταν οι μελέτες πολλαπλών θεραπειών έρχονται στο προσκήνιο (μελέτες που συγκρίνουν ταυτόχρονα περισσότερες από δυο θεραπείες) υπάρχει ανάγκη διαφορετικών μοντέλων και η ανάλυση γίνεται πιο περίπλοκη, ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται ένα μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model).

Εικόνα 14: MTM δυο ή πολλαπλών σκελών και μοντέλα ανάλυσης



A. Κλινικές Δοκιμές δυο σκελών

Η μετα-εξάρτηση (Meta-regression) χρησιμοποιεί τις θεραπείες ως 'συμμεταβλητές' ('covariates'). Υπάρχουν οι AC, AB, BC μελέτες και επιλέγεται η C ως αναφορά.

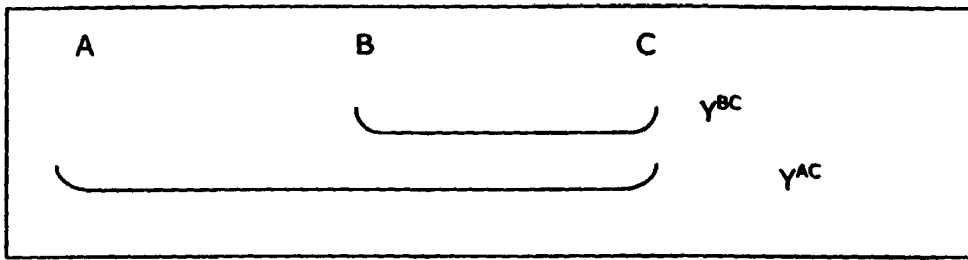
$$Y_i = \theta_i^{AC} (\text{Treat}_i = A) + \theta_i^{BC} (\text{Treat}_i = B)$$

Οι μελέτες AC έχουν (1,0) και οι BC (0,1) [βασικό]. Οι AB μελέτες έχουν (1,-1) [λειτουργικό] και πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα τυχαία αποτελέσματα (random effects).

B. Κλινικές Δοκιμές πολλαπλών σκελών

Στην περίπτωση αυτή πρέπει να λάβουμε υπόψη τις συσχετίσεις ανάμεσα στις εκτιμήσεις που προέρχονται από την ίδια μελέτη.





Τα τυχαία αποτελέσματα (random effects) που αναφέρονται στην ίδια κλινική δοκιμή συσχετίζονται επίσης και κτίζεται ένα ιεραρχικό μοντέλο.

Φυσικά, όμως, το γεγονός ότι οι επιπτώσεις της ασυνάφειας ϕ αγνοούνται ή παραβλέπονται σε πολλές περιπτώσεις, όπως θα δούμε παρακάτω και γίνεται συμβιβασμός με πιο 'χαλαρές' ('loose') μορφές είναι κάτι το οποίο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και θα πρέπει να προταθούν εναλλακτικές. Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την Bayesian εκτίμηση ως την πιο κατάλληλη και εξηγηρητική μέθοδο σε τέτοιες πολύπλοκες περιπτώσεις.

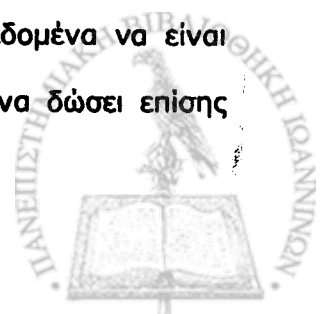
Διάφορα μοντέλα έχουν προταθεί, όπως

- WinBUGS with MCMC
- MLwiN
- SAS, R

Πιθανώς η WinBUGS είναι ιδιαίτερα χρήσιμη αφού δίνει τη δυνατότητα της κατάταξης και βαθμολόγησης των θεραπειών.

4.3. Ασυνάφεια (Incoherence)

Όπως αναφέρθηκε ήδη, όταν υπολογίζει κανείς τη σχετική αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας A σε σύγκριση με μια θεραπεία B σε μια μετα-ανάλυση, συνήθως οι πληροφορίες και τα δεδομένα από μελέτες που συγκρίνουν άμεσα αυτές τις δυο θεραπείες εξαγονται και συγκεντρώνονται μαζί. Ωστόσο, είναι δυνατό έμμεσα δεδομένα να είναι διαθέσιμα μέσω μιας τρίτης θεραπείας C. Αυτή η πληροφορία μπορεί να δώσει επίσης



στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της A έναντι της B μέσα από ένα απλό δίκτυο δεδομένων με το συνδυασμό τριών ξεχωριστών συγκρίσεων (A έναντι B, B έναντι C, A έναντι C). Σε μια πιο γενικευμένη περίπτωση έχουμε να αντιμετωπίσουμε ένα σύνολο θεραπειών T που στοχεύουμε να ταξινομήσουμε ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους και κάθε μια μελέτη που συμπεριλαμβάνεται στη μετα-ανάλυση μπορεί να συνεισφέρει δεδομένα για μια υπο-ομάδα των T αυτών θεραπειών. Αυτή είναι μια μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών [multiple treatments meta-analysis (MTM)].

Ο τρόπος, με τον οποίο τα άμεσα και έμμεσα δεδομένα συνεκτιμώνται μαζί μπορεί να εκφραστεί με τη μορφή μιας λειτουργίας ϕ που εξαρτάται από τη διαφορά του μέτρου της θεραπείας (treatment difference measure). Αυτή η λειτουργία καλείται ασυνάφεια (incoherence). Για παράδειγμα, με τρεις μόνο θεραπείες $T = (A, B, C)$ και τη σχετική αποτελεσματικότητα Y θ_{XY} που εκφράζεται ως η διαφορά μεταξύ των παραμέτρων που υπόκεινται των θεραπειών X και Y [π.χ. οι λογαριθμικοί λόγοι αναλογιών (log odds ratios) ή οι διαφορές στις ποσοστιαίες αναλογίες], η ασυνάφεια είναι

$$\phi(\theta_{AC}, \theta_{BC}, \theta_{AB}) = \theta_{AC} - \theta_{BC} - \theta_{AB}$$

Η μορφή του ϕ προτείνεται από τα δεδομένα και τον αριθμό των θεραπειών. Σε περίπτωση που το $\phi = 0$ έχουμε ένα συναφές δίκτυο.

4.3.1 Ασυνάφεια και η ποσότητα ϕ [Incoherence and the quantity ϕ]

Η ετερογένεια και η ασυνάφεια είναι δυο ευδιάκριτες έννοιες. Η ετερογένεια αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη σύγκριση διαμέσου διαφόρων μελετών. Από την άλλη μεριά, η ασυνάφεια αναφέρεται στο πως διαφορετικές πληροφορίες για την ίδια σύγκριση ταιριάζουν μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, η ασυνάφεια εκφράζεται από τη λειτουργία ϕ και προσδιορίζεται από την καταστρατήγηση της υπόθεσης ότι $E(\phi) = 0$



Η ποσοτικοποίηση του φ και η διαφορά του από το μηδέν θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν συνδυάζονται άμεσες και έμμεσες πληροφορίες ή έμμεσες πληροφορίες από διαφορετικές πηγές σε ένα μοναδικό μοντέλο. Όταν υπάρχουν στοιχεία ότι το μέγεθος της ασυνάφειας είναι σημαντικό, τα ερώτημα είναι αν θα πρέπει ακόμη να θεωρήσουμε το μοντέλο όλων των δεδομένων ενωμένων μαζί. Επιπλέον, εάν τελικά θεωρήσουμε κάτι τέτοιο, πρέπει να αναρωτηθούμε ποιες είναι οι μετατροπές που θα πρέπει να κάνουμε στο μοντέλο αυτό. Ένα ακόμη ερώτημα παραμένει τι είναι αυτό που τελικά ορίζεται ως 'σημαντικό μέγεθος ασυνάφειας'. Όλες αυτές οι ερωτήσεις προϋποθέτουν ποσοτικοποίηση του φ . Το έργο αυτό, όσο σημαντικό και αν είναι, συχνά δεν είναι εύκολο να το επιτύχει κανείς, όπως φαίνεται παρακάτω.

Η έκφραση του φ είναι εύκολη στην περίπτωση τριών θεραπειών, όπως φαίνεται στο παραπάνω παράδειγμα. Σε περισσότερες από τρεις θεραπείες, το φ δεν είναι πλέον μια μόνο εξίσωση που πρέπει να εκτιμηθεί, αλλά ένα σετ εξισώσεων. Θα πρέπει πρώτα να διακρίνουμε μεταξύ της μέγιστης διάστασης του φ σε ένα δίκτυο θεραπειών και των διαστάσεων του που είναι διαθέσιμες σε εμάς. Αυτά τα δυο πράγματα είναι διαφορετικά όπως φαίνεται στο παρακάτω παράδειγμα. Ας υποθέσουμε ότι ενδιαφερόμαστε να ιεραρχήσουμε τέσσερις θεραπείες A, B, C και D. Χωρίς να κοιτάξουμε τα διαθέσιμα σετ δεδομένων, μπορούμε να πούμε ότι ένα συναφές δίκτυο που θα μας επέτρεπε να ιεραρχήσουμε τέλεια τις θεραπείες είναι αυτό που περιγράφεται από τις λειτουργίες

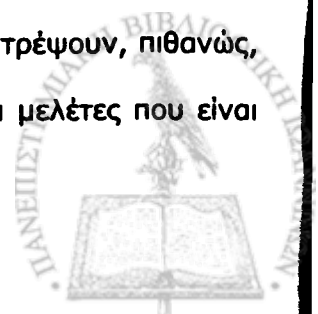
$$\varphi_1 = \theta_{AB} + \theta_{BC} - \theta_{AC}$$

$$\varphi_2 = \theta_{AD} + \theta_{DC} - \theta_{AC}$$

$$\varphi_3 = \theta_{AB} - \theta_{AD} - \theta_{BD}$$

$$\varphi_4 = \theta_{BC} - \theta_{DC} - \theta_{BD}$$

που θα προσδοκούσαμε να είναι μηδέν. Αυτό προτείνει ένα 4-διαστάσεων φ ή αλλιώς φ με 4 βαθμούς περιπλοκότητας. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα θα μας επιτρέψουν, πιθανώς, να εκτιμήσουμε μόνο εν μέρει αυτές τις υποθέσεις. Για παράδειγμα, οι μελέτες που είναι



διαθέσιμες σε εμάς μπορεί να συγκρίνουν την A έναντι της B, τη B έναντι της C, τη C έναντι της D και την A έναντι της D. Στην περίπτωση αυτή μπορούμε μόνο να συμπεράνουμε για ένα τμήμα της φ με το να ελέγξουμε εάν το $\varphi' = \varphi_1 - \varphi_2 = \theta_{AB} + \theta_{BC} - \theta_{AD} - \theta_{DC}$ ισούται με το μηδέν, προτείνοντας ένα μόνο βαθμό πολυπλοκότητας. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις στις οποίες δεν είναι διαθέσιμη καμία κλειστή αγκύλη μεταξύ των θεραπειών, είναι αδύνατο να εξάγουμε συμπεράσματα για την συνάφεια.

Στην πραγματικότητα, φυσικά, ενδιαφερόμαστε για τη συνάφεια ολόκληρου του διαθέσιμου δικτύου και όχι για το πόσο συναφές θα ήταν το δίκτυο, εάν είχαμε πληροφορίες για όλα τα κομμάτια της αλυσίδας. Ωστόσο, η σχετική διαφορά μεταξύ της πολυπλοκότητας του πλήρους δικτύου (εδώ 4) και της πραγματικής ή παραχωρηθείσης πολυπλοκότητας (εδώ 1) θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν προσπαθούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα, αν το δίκτυο είναι συναφές ή όχι. Αυτό είναι πιο σημαντικό, όταν συμπεριλαμβάνονται και διερευνούνται πολλές θεραπείες. Για παράδειγμα, ένα ασυναφές αποτέλεσμα για το φ , κρίνοντας από μια μόνο εξίσωση, φαίνεται πιο αληθοφανές και θα πρέπει να θεωρηθεί ως πιο ενημερωτικό για το 4-διαστάσεων φ σε μια περίπτωση 4 θεραπειών από ό,τι στην αντίστοιχη περίπτωση 6 θεραπειών, όπου η συνολική πολυπλοκότητα του φ είναι 20. Στη δεύτερη περίπτωση, οι πληροφορίες που παίρνουμε για τη συνάφεια του δικτύου από μια μόνο εξίσωση είναι δυσανάλογη του μεγέθους του δικτύου και αυξάνει την αβεβαιότητα των συμπερασμάτων. Συνεπώς, με την έννοια του μεγέθους του φ εννοούμε ουσιαστικά το παρατηρηθέν μέγεθος της ασυνάφειας.

Στην περίπτωση που το φ είναι μια ομάδα εξισώσεων, για κάποιες από τις οποίες έχουμε και για κάποιες δεν έχουμε δεδομένα, δεν είναι εύκολο να εξαχθούν συμπεράσματα. Προσπάθειες προσέγγισης του προβλήματος αυτού έχουν γίνει. Πολύπλοκες στατιστικά μεθοδολογίες και έχουν αναπτυχθεί μοντέλα, όπως αυτό του Lumley¹⁸² και του Lu¹⁸³ που υπερβαίνουν τους σκοπούς αυτής της μελέτης και αυτού του συγγράμματος.

4.4. Υποθέσεις, προβλήματα και λοιπά ζητήματα¹⁸⁴

Η MTM ανάλυση προσφέρει πολλές δυνατότητες, όπως για παράδειγμα τη δυνατότητα να ιεραρχήσει κανείς τις θεραπείες με βάση την αποτελεσματικότητά τους. Ωστόσο, παραμένουν πολλά εμπόδια και προκλήσεις που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και να αντιμετωπιστούν. Τα αποτελέσματα της MTM ανάλυσης μπορεί να μην είναι έγκυρα, αν οι υποκείμενες υποθέσεις παραβιάζονται και η προσαρμογή για την ασυνάφεια μπορεί να μην είναι εφικτή σε όλες τις περιπτώσεις.

Μια από τις βασικές υποθέσεις της MTM ανάλυσης είναι ότι δεν υπάρχει σύγχυση, λόγω των επιμέρους χαρακτηριστικών των κλινικών δοκιμών, τόσο σε ό,τι αφορά τη σύγκριση που γίνεται όσο και το μέγεθος της διαφοράς των θεραπειών. Με άλλα λόγια, οι κλινικές δοκιμές σε δυο διαφορετικές συγκρίσεις κλινικών δοκιμών θα πρέπει να είναι ανταλλάξιμες σε όλα τα επίπεδα, εκτός από τις παρεμβάσεις / θεραπείες, οι οποίες συγκρίνονται. Θα πρέπει όμως κανείς να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός, καθώς συχνά πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες μένουν απαρατήρητοι. Οι κλινικές δοκιμές θα πρέπει να συγκριθούν με βάση τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες. Η χρονική περίοδος τυχαιοποίησης και επιστράτευσης ασθενών είναι συχνά ύποπτη και μπορεί να συσχετίζεται με αλλαγές στον υποκείμενο κίνδυνο που μπορεί να παραβιάζει τις υποθέσεις της MTM ανάλυσης. Όσο μεγαλύτερο είναι το δίκτυο, τόσο περισσότερες είναι και οι υποθέσεις που γίνονται ότι όλα ταιριάζουν μεταξύ τους.

4.4.1. Συστηματικά σφάλματα, τυχαιοποίηση και γενίκευση (Bias, randomisation and generalisability)

Οι εικασίες και οι υποθέσεις που κρύβονται πίσω από τις συγκρίσεις πολλαπλών θεραπειών δεν μπορούν πάντα να διερευνηθούν και να εξακριβωθούν με στατιστικές μεθόδους. Είναι λογικό ότι, συχνά, θα πρέπει να βασιστούν, και στην περίπτωση της σύγκρισης πολλαπλών θεραπειών, όπως και στην κλασσική μετα-ανάλυση ζευγών



συγκρίσεων (pair-wise), στη γνώμη εμπειρογνωμόνων κλινικών και επιδημιολόγων. Αυτή είναι, άλλωστε, συχνά και η κριτική των κλινικών για τις μετα-αναλύσεις, ότι δηλαδή ' τα όμοια δε συγκρίνονται με όμοια'. Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών δε διαφέρει της μετα-ανάλυσης ζευγών συγκρίσεων (pair-wise) και χρειάζεται και αυτή παρόμοια κριτική αξιολόγηση. Λανθασμένη τέτοια κρίση μπορεί να εισάγει ετερογένεια στα αποτελέσματα στις μετα-αναλύσεις ζευγών. Αντίστοιχα, λανθασμένες τέτοιες κρίσεις στις μετα-αναλύσεις των συγκρίσεων πολλαπλών θεραπειών μπορούν, όμοια με τις αναλύσεις υποομάδων και τη μετα-εξάρτηση ζευγών συγκρίσεων (meta-regression of pair-wise comparisons), να οδηγήσουν σε σύγχυση (εάν, για παράδειγμα, οι κλινικές δοκιμές του A ν B και του A ν C είναι συστηματικά διαφορετικές από τις κλινικές δοκιμές του B ν C). Ωστόσο, συστηματικά σφάλματα (bias) δεν αναμένεται να λειτουργήσουν και να οδηγήσουν γενικά προς κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση.

4.4.2. Μπορούν οι μέθοδοι αυτοί να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδοι ρουτίνας?

Το πρότυπο διενέργειας μιας συστηματικής ανασκόπησης μας καλεί να τοποθετήσουμε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα μαζί, να αποφύγουμε τα συστηματικά σφάλματα επιλογής (selection bias), να αυξήσουμε την ακρίβεια και να διερευνήσουμε τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων¹⁸⁵. Μια ενιαία και συναφής ανάλυση μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την ανάλυση του συνόλου των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, ενώ ταυτόχρονα είναι απαραίτητο να σεβόμαστε την τυχαιοποίηση.

Αντί να διερωτάται κανείς, εάν οι αναλύσεις που συγκρίνουν πολλαπλές θεραπείες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως μέθοδος ρουτίνας, ίσως θα ήταν πιο σωστό να διερωτάται κανείς, αν θα μπορούσαν να αποφευχθούν. Οι μέθοδοι σύγκρισης πολλαπλών θεραπειών θα έχουν επαυξανόμενο φάσμα και πλαίσιο αρμοδιοτήτων και δυνατοτήτων, καθόσον οι νέες θεραπείες συνεχώς πολλαπλασιάζονται. Η πλειονότητα των κλινικών δοκιμών των κατασκευαστικών βιομηχανιών, που στοχεύουν στην απόκτηση άδειας για τα νέα προϊόντα, συχνά χρησιμοποιούν ως σκέλη σύγκρισης τις υπάρχουσες ή παλαιότερες



θεραπείες. Συνεπώς, οι συγκρίσεις των νέων θεραπειών μεταξύ τους (head to head) που θα ήταν πιο χρήσιμες στην κλινική πρακτική, συχνά δεν είναι διαθέσιμες. Η ανάγκη για πλήρεις και ολοκληρωμένες αναλύσεις που θα αποτελέσουν τη βάση των εκτιμήσεων των τεχνολογιών (technology appraisals) και των κατευθυντήριων γραμμών (clinical guidelines) είναι ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο στο National Institute for Clinical Excellence¹⁶². Οι μετα-αναλύσεις που συγκρίνουν πολλαπλές θεραπείες είναι εφικτές και θα πρέπει να θεωρηθούν ως το θεμελιώδες υπόβαθρο για τις αποφάσεις στις περιπτώσεις που πολλαπλές θεραπείες είναι διαθέσιμες.

Φυσικά, απαιτείται κοινή λογική και προσοχή, όταν εφαρμόζει κανείς αυτές τις μεθόδους. Οι ερευνητές θα πρέπει να διερευνήσουν, αν μια γενίκευση του σύνολο των μελετών έχει σημασία. Ιδιαίτερη προσοχή είναι απαραίτητη, όταν συνδυάζονται σύγχρονες με ιστορικές κλινικές δοκιμές, καθώς οι παλαιότερες μελέτες μπορεί συχνά να συμπεριλαμβάνουν πιο σοβαρά άρρωστους συμμετέχοντες. Εάν η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από το υποκείμενο κίνδυνο (baseline risk)¹⁸⁶ και αυτό δε ληφθεί υπόψη, η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών θα πάσχει από συστηματικό σφάλματα, όπως θα συνέβαινε άλλωστε αντίστοιχα και σε μια μετα-ανάλυση ζεύγους συγκρίσεων (pair-wise).

Καμία στατιστική μέθοδος δεν είναι πανάκεια. Νεότερα μοντέλα με μικρότερου βάρους υποθέσεις αναμένονται να ερευνηθούν. Πιο προωθημένες μέθοδοι που θα επέτρεπαν τυχαία σφάλματα (random errors) στην υπόθεση γενίκευσης των αποτελεσμάτων μπορεί επίσης να αποδειχθούν χρήσιμες ^{173, 182}. Οι μετα-αναλύσεις αυτές αποτελούν έναν τομέα ενεργούς έρευνας. Ανυπομονούμε να δούμε μια περίοδο επεκτεινόμενης ανάπτυξης και, κυρίως, επαυξανόμενης εφαρμογής αυτών των μεθόδων.

4.4.3. Αναπάντητα ερωτήματα

Ωστόσο, αρκετά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Μερικά από αυτά ενδεικτικά φαίνονται παρακάτω:



- Όταν η ασυνάφεια φαίνεται να είναι σημαντική, είναι δικαιολογημένο να αναλύσει κανείς το δίκτυο δεδομένων σε ένα μοντέλο;
- Πώς μπορεί να εκφραστεί η ασυνάφεια ϕ σε ένα πολύπλοκο δίκτυο;
- Εάν το ϕ είναι κοντά στο μηδέν, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι όλες οι πληροφορίες δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση? Ωστόσο, πιθανώς ενδιαφερόμαστε κυρίως να ποσοτικοποιήσουμε, παρά απλά να τεστάρουμε για την ασυνάφεια.
- Όταν υπολογίζουμε τα σχετικά αποτελέσματα (relative effects), θα πρέπει η ασυνάφεια να λαμβάνεται υπόψη και πώς; Σε περίπτωση που είναι εξαιρετικά διαφορετική από το μηδέν, είναι δικαιολογημένο να πραγματοποιήσουμε μια μετα-ανάλυση;



Κεφάλαιο 5

ΣΚΟΠΟΣ

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι μια από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως, με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες¹⁸⁷⁻¹⁹¹. Αποτελεί, πιο συγκεκριμένα, έναν από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους του γυναικείου πληθυσμού με μια συχνότητα επίπτωσης που ανέρχεται το 1/2500. Η συνολική 5-ετής επιβίωση είναι χαμηλή και φτάνει περίπου το 30% σε γυναίκες άνω των 65¹⁹². Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα. Παραδοσιακά, η πρωτογενής αντιμετώπιση συμπεριλαμβάνει χειρουργική θεραπεία και κάποια μορφή χημειοθεραπείας¹⁹³⁻¹⁹⁴.

Η χημειοθεραπεία συνεχίζει να είναι το σημαντικότερο μέσο θεραπείας που μπορεί να παρατείνει την επιβίωση σε όλα τα στάδια του καρκίνου. Πολλές κλινικές και ερευνητικές προσπάθειες αφιερώνονται στην αναζήτηση των καταλληλότερων χημειοθεραπευτικών συστατικών και η σύγκριση διαφόρων χημειοθεραπευτικών σχημάτων συνεχίζει να αποτελεί θέμα έρευνας ποκίλων κλινικών δοκιμών. Αλκυλιωτικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν αρχικά, με φτωχά αποτελέσματα, αλλά η χημειοθεραπεία βασισμένη στη πλατίνα έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση τα τελευταία 25 χρόνια¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. Νέες κλινικές δοκιμές συνεχίζουν να πραγματοποιούνται και νέα χημειοθεραπευτικά συστατικά ερευνώνται διαρκώς, συμπεριλαμβανομένης της ταχέως αυξανόμενης βιβλιογραφίας



σχετικά με τις ταξάνες και την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε πολλές χώρες του κόσμου. Την τελευταία δεκαετία, δεδομένα άρχισαν να συγκεντρώνονται που δείχνουν ότι οι ταξάνες και ο συνδυασμός τους με την πλατίνα μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση ακόμη περισσότερο^{193, 199-203}. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες, βασιζόμενες σε νέα δεδομένα υποστηρίζουν ότι πιθανώς επιτυγχάνονται επιπρόσθετα οφέλη για την επιβίωση με την ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία²⁰⁴.

Αν και είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει σημαντικά την επιβίωση σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών, το ακριβές μέγεθος του κέρδους στην επιβίωση για κάθε ένα από τα διάφορα σχήματα που έχουν διερευνηθεί δεν είναι ξεκάθαρο και παραμένει ασαφές. Περίπου 200 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Καθώς τα νεότερα και πιο εντατικά σχήματα παρουσιάζουν συχνά και μεγαλύτερη τοξικότητα, είναι κατανοητό ότι είναι σημαντικό να ποσοτικοποιήσουμε το αυξανόμενο κέρδος στην επιβίωση, αν αυτό υπάρχει, από κάθε τύπο χημειοθεραπείας, σε σύγκριση πάντα με τα παλαιότερα σχήματα. Η αποτελεσματικότητα και το κέρδος στην επιβίωση διάφορων νέων χημειοθεραπευτικών αγωγών έναντι άλλων παλαιότερων είναι αβέβαια και καμία προηγούμενη συστηματική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση δεν έχει εστιάσει σε άμεσες αλλά και έμμεσες συγκρίσεις διαφορετικών νεότερων και παλαιότερων χημειοθεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους.

Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση όλων των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών κάθε σταδίου. Σκοπός μας ήταν να παρουσιάσουμε την εξέλιξη και πρόοδο των τυχαιοποιημένων δεδομένων με την πάροδο του χρόνου, καθώς νεότερα σχήματα βρίσκονταν υπό δοκιμή. Συστηματοποιήσαμε τις διαθέσιμες πληροφορίες και στη συνέχεια εξετάσαμε, αν υπάρχουν ενδείξεις υπεροχής της αποτελεσματικότητας κάποιων συγκεκριμένων σχημάτων έναντι άλλων και εκτιμήσαμε το μέγεθος του κέρδους στην επιβίωση. Δεδομένου του ευρέος φάσματος των διαθέσιμων συγκρίσεων, χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών (multiple-



treatments meta-analysis)²⁰⁵⁻²⁰⁷. Η μέθοδος αυτή μας επέτρεψε να ενσωματώσουμε δεδομένα τόσο από άμεσες όσο και έμμεσες συγκρίσεις διαφορετικών σχημάτων.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΚΑΙ ΜΕΘΑΔΟΤ

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΟ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΚΑΙ ΜΕΘΑΔΟΤ

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό

Το Υπουργείο και Μεταδοτό



Κεφάλαιο 1

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε ως τμήμα ένος μεγάλου πρωτοκόλλου με στόχο την αξιολόγηση, την ανάλυση και τη σύνθεση των υπάρχοντων δεδομένων και μελετών που διερευνούν το κέρδος και την παράταση στην επιβίωση μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ποικίλους τύπους κακοηθειών, όπως για παράδειγμα καρκίνος του μαστού, του τράχηλου της μήτρας, του ενδομητρίου, του στομάχου, του προστάτη κτλ. Η παρούσα ανάλυση αφορά ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών.

1.1. Υλικό και Στρατηγική αναζήτησης της βιβλιογραφίας

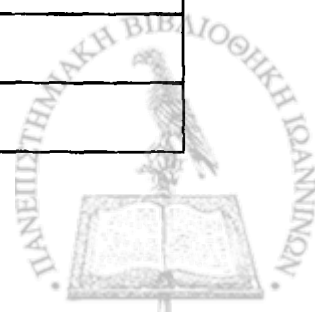
Το υλικό της αναζήτησης αποτέλεσαν όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών επιθηλιακού τύπου κάθε σταδίου (Στάδια I-IV κατά τη Διεθνή Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας FIGO) (Πίνακας 22).

Πίνακας 22: Υλικό μελέτης

Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (RCTs)

Καρκίνος των ωοθηκών

- Ιστολογικός Τύπος: Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών
- Στάδια: I-IV κατά FIGO (εκτός σταδίου Ia)
- Τρόπος θεραπείας: Χημειοθεραπεία



Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε τρεις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE και Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library. Η περίοδος αναζήτησης της βιβλιογραφίας εκτείνονταν από το 1965 μέχρι τον Ιανουάριο του 2006.

Η στρατηγική αναζήτησης συμπεριέλαβε όρους, όπως 'ovarian cancer or neoplasia' και 'chemotherapy' μαζί με μια σειρά άλλων όρων που είναι ενδεικτικοί και καθοδηγούν σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές²⁰⁸. Πιο αναλυτικά, η στρατηγική αναζήτησης είχε την ακόλουθη μορφή: (cancer OR carcinoma OR malignancy OR malign* OR neoplasia OR neoplas*) AND (ovary OR ovaries OR ovarian OR ovar*) AND (clinical trial OR randomized controlled trial OR double-blind OR single-blind OR random* OR randomized OR placebo).

Επίσης, οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων που ανεκτήθησαν, των ήδη δημοσιευμένων ανασκοπήσεων της βιβλιογραφίας και των ήδη υπαρχόντων μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών εξετάστηκαν σχολαστικά για την ανεύρεση μελετών που πιθανώς είχαν διαλάβει της αρχικής αναζήτησης. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήσαμε διασταυρούμενες ανασκοπήσεις και αναζητήσεις στη μηχανή αναζήτησης MEDLINE, με βάση τα ονόματα των ερευνητών που εμφανίζονταν ως κύριοι συγγραφείς σε τουλάχιστον μια από τις κατάλληλες υποψήφιες κλινικές δοκιμές. Τέλος, ανατρέξαμε, ξεφυλλίσαμε και μελετήσαμε τους τόμους όλων των τελευταίων δεκαετιών των περιοδικών εκείνων που δημοσίευσαν το μεγαλύτερο αριθμό ηλεκτρονικά αναγνωρίσιμων κλινικών δοκιμών²⁰⁹.

1.2. Κριτήρια επιλογής

Όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τουλάχιστον δυο σκέλη διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών κάθε σταδίου συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση.



Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι μελέτες συμπεριλήφθησαν ανεξαρτήτως σταδίου [στάδια I-IV κατά τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής FIGO (εκτός από Ia-borderline) και γραμμής θεραπείας (Line of treatment I-III). Ο ιστολογικός τύπος καρκίνου ωοθηκών που συμπεριελήφθηκε ήταν μόνο ο επιθηλιακός καρκίνος της ωοθήκης. Συμπεριλάβαμε όλες τις μελέτες δημοσιευμένες στην Αγγλική, τη Γερμανική, τη Γαλλική ή την Ιταλική γλώσσα που χορήγησαν χημειοθεραπεία σε τουλάχιστον πέντε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών. Λάβαμε υπόψη μόνο μελέτες που ήταν δημοσιευμένες σε περιοδικά.

Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και τρόπους χορήγησης του ίδιου ή συνδυασμούς των ίδιων σκευασμάτων ήταν αποδεκτές. Οι κλινικές δοκιμές με τρία (3) ή περισσότερα σκέλη σύγκρισης κρίθηκαν, επίσης, κατάλληλες, εφ' όσον τουλάχιστον δύο από τα σκέλη περιείχαν μια κατάλληλη σύγκριση χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Τα σκέλη που δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής αποκλείστηκαν από περαιτέρω ανάλυση. Επίσης, κατάλληλες ήταν μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκε ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ορμονική, γονιδιακή θεραπεία ή άλλοι μη-χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (πχ. ανοσομετατροπείς, αυξητικοί παράγοντες κτλ) στα μελετούμενα σκέλη, εφόσον οι παραπάνω παράγοντες ήταν ταυτόσημοι σε όλα τα συγκρινόμενα σκέλη με τη διαφορά να περιορίζεται και να αφορά μόνο το χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα.

Τέλος, υποψήφιες ήταν και οι μελέτες που συμπεριέλαβαν επιπλέον και ασθενείς με άλλες κακοήθειες ή διαφορετικό ιστολογικό τύπο καρκίνου ωοθηκών, εφόσον παρείχαν επιμέρους δεδομένα για τους κατάλληλους σε σχέση με την ανάλυση ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών. Οποιοσδήποτε όμως παρεκκλίσεις από το αρχικό πρωτόκολλο καταγράφησαν και ο ακριβής αριθμός των κατάλληλων ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση σημειώθηκε (Πίνακας 23).

Πίνακας 23: Κριτήρια επιλογής μελετών

Κριτήρια Επιλογής
• Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (RCTs) • Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών • Στάδια: I-IV κατά FIGO (εκτός σταδίου Ia) • Σύγκριση τουλάχιστον 2 διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων • Κάθε γραμμή θεραπείας • Γλώσσα δημοσίευσης: Αγγλική, Γαλλική, Γερμανική, Ιταλική • Μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά • Τουλάχιστον 5 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών • Σύγκριση διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων και τρόπων χορήγησης • Δοκιμές με τρία (3) ή περισσότερα σκέλη εφόσον τουλάχιστον δυο περιείχαν μια κατάλληλη σύγκριση • Δοκιμές με χορήγηση ακτινοθεραπείας, ανοσοθεραπείας, ορμονικής, γονιδιακής θεραπείας ή άλλων μη-χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε όλα τα σκέλη με τη διαφορά να περιορίζεται στο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα • Μελέτες με ασθενείς με άλλες κακοήθειες, εφόσον παρείχαν χωριστά επιμέρους δεδομένα για τον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών

1.3. Κριτήρια αποκλεισμού

Αποκλείσαμε τις περιλήψεις των συνεδρίων. Επίσης αποκλείσαμε μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και ψευδο-τυχαιοποιημένες δοκιμές που χρησιμοποιούσαν την εναλλασσόμενη κατανομή των ασθενών ως μέθοδο τυχαιοποίησης. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ποικίλες κακοήθειες και ποικίλους ιστολογικούς τύπους καρκίνου των ωοθηκών, δε συμπεριλάβαμε τα δεδομένα για τις λοιπές κακοήθειες ή τα μη-επιθηλιακά νεοπλάσματα των ωοθηκών. Αποκλείσαμε, ακόμη, δοκιμές που συνέκριναν ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ορμονική και γονιδιακή θεραπεία, αλλά διατηρήσαμε δοκιμές στις οποίες οι ανωτέρω παράγοντες ήταν ταυτόσημοι σε όλα τα συγκρινόμενα σκέλη και η διαφορά μεταξύ των σκελών σχετιζόνταν μόνο με τα χημειοθεραπευτικά συστατικά. Αποκλείσαμε δοκιμές που τα συγκρινόμενα σκέλη θα χρησιμοποιούσαν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, αλλά διέφεραν στα μη-χημειοθεραπευτικά συστατικά (π.χ ανοσομετατροπείς, αυξητικοί παράγοντες, ρετινοειδή κτλ), όπως επίσης συγκρίσεις χημειοθεραπείας έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής, συγκρίσεις χημειοθεραπείας έναντι placebo σε πρώιμα στάδια της νόσου και συγκρίσεις προεγχειρητικής (neoadjuvant) έναντι μέτεγχειρητικής, επικουρικής (adjuvant) χημειοθεραπείας.

Οι δοκιμές εξετάστηκαν εξονυχιστικά για να ανευρεθεί πιθανή πανομοιότυπη αναπαραγωγή και επικάλυψη. Σε περιπτώσεις αναφορών που αναπαράγονται ή επικαλύπτονται με αλληπάλληλα καταχωρημένες μελέτες, διατηρήθηκε μόνο η κύρια αναφορά με τις περισσότερες πληροφορίες για την επιβίωση και τη μέγιστη περίοδο παρακολούθησης. Μελέτες δημοσιευμένες σε γλώσσες εκτός της Αγγλικής, της Γερμανικής, της Γαλλικής ή της Ιταλικής και μελέτες που χορήγησαν χημειοθεραπεία σε λιγότερο από πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν (Πίνακας 24).



Πίνακας 24: Κριτήρια αποκλεισμού**Κριτήρια Αποκλεισμού**

- Μη Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές (RCTs)
- Ψευδο-Τυχαιοποιημένες Κλινικές Δοκιμές
- Μη Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών και άλλες κακοήθειες
- Στάδιο Ια κατά FIGO
- Περιλήψεις συνεδρίων - Τεχνικές αναφορές
- Δοκιμές που συνέκριναν ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, ορμονική και γονιδιακή θεραπεία
- Δοκιμές που διαφέρουν μόνο στα μη-χημειοθεραπευτικά συστατικά
- Δοκιμές που συνέκριναν χημειοθεραπεία έναντι placebo σε πρώιμα στάδια
- Συγκρίσεις χημειοθεραπείας έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής
- Συγκρίσεις προεγχειρητικής (neoadjuvant) έναντι μετεγχειρητικής, επικουρικής (adjuvant) χημειοθεραπείας
- Αλληλόπληλα καταχωρημένες μελέτες με δεδομένα που αναπαράγονται ή επικαλύπτονται
- Γλώσσα δημοσίευσης εκτός Αγγλικής, Γερμανικής, Γαλλικής ή Ιταλικής
- Λιγότερο από 5 ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών
- Μελέτες ενός σκέλους
- Μελέτες με αυξανόμενες δόσεις χορηγούμενων φαρμάκων διαβαθμιζόμενης δόσης χωρίς τυχαιοποίηση



1.4. Εξαγωγή δεδομένων

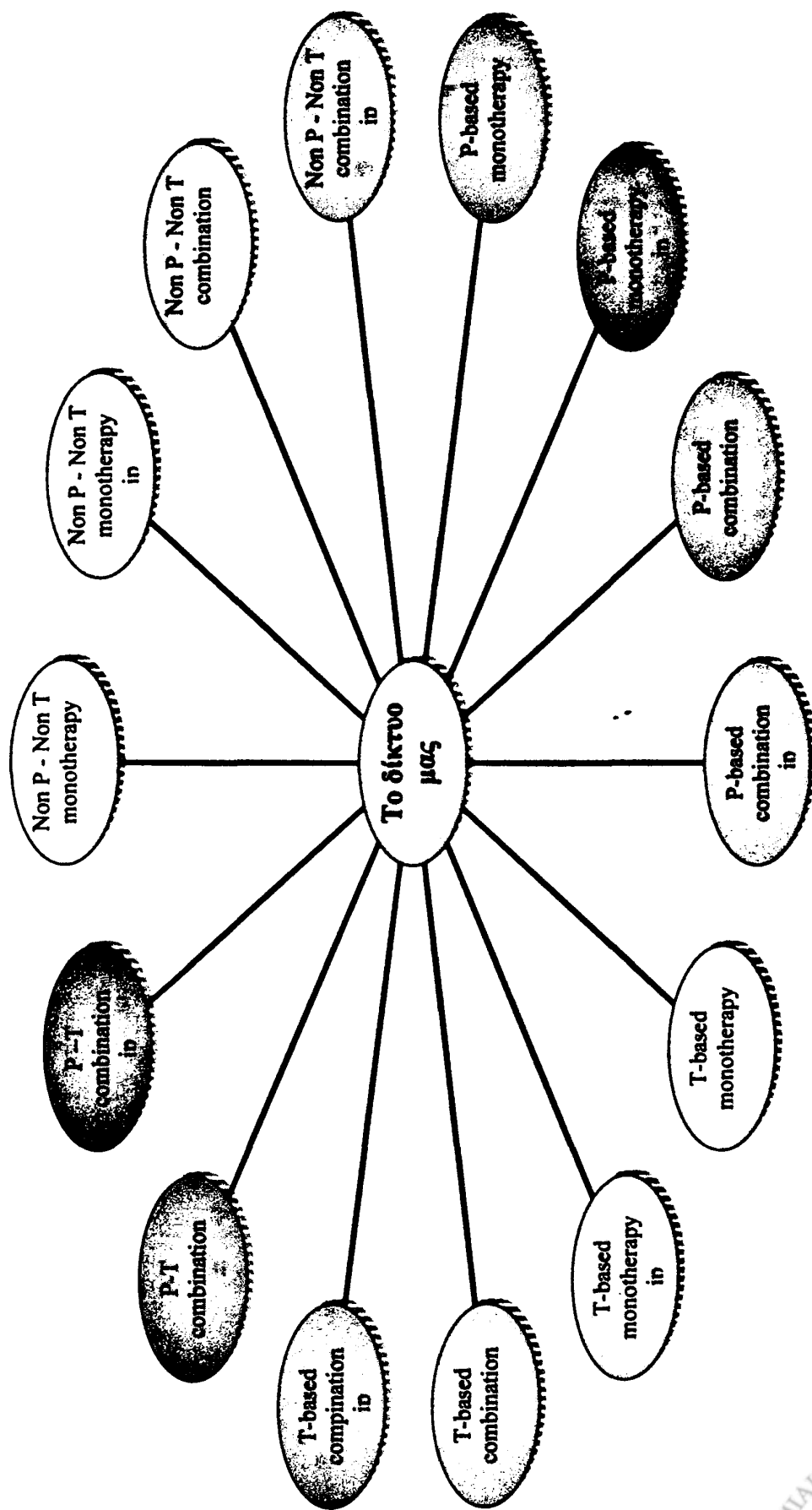
Από κάθε κατάλληλη κλινική δοκιμή, καταγράψαμε τον πρώτο συγγραφέα, το έτος και το περιοδικό δημοσίευσης, τη χώρα(ες) προέλευσης των ερευνητών, το μέγεθος του δείγματος, και πιο συγκεκριμένα αυτών που τυχαιοποιήθηκαν και αυτών που θεωρήθηκαν κατάλληλοι για την ανάλυση επιβίωσης - συνολικό και ανά σκέλος-, τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα, τη γραμμή της χημειοθεραπείας, τη προηγούμενη χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας στο παρελθόν, το στάδιο(α) της νόσου, τη φάση της μελέτης (I/II/III) και το ποσοστό των ασθενών με θέση απόδοσης (performance status) 2 ή χειρότερο (Karnofsky score ≤ 70) ανά σκέλος (Πίνακας 25).

Ο τύπος του χημειοθεραπευτικού σχήματος κατηγοριοποιήθηκε ανάλογα με το αν συμπεριελάμβανε πλατίνα, ταξάνη, και τα δυο ή κανένα· αν χορηγήθηκε συνδυασμός παραγόντων ή μονοθεραπεία· και αν χορηγήθηκαν ή όχι οι παράγοντες αυτοί ενδοπεριτοναϊκά. Θεωρητικά, η παραπάνω ταξινόμηση δίνει 14 πιθανούς συνδυασμούς τύπων χημειοθεραπείας. Φυσικά, δεν έχουν απαραίτητα διερευνηθεί όλοι οι πιθανοί αυτοί συνδυασμοί σε κλινικές δοκιμές (Εικόνα 15).

Από κάθε κλινική δοκιμή, καταγράψαμε τη μέση επιβίωση και τον αριθμό των θανάτων ανά σκέλος, εάν αυτός ήταν διαθέσιμος, καθώς και, εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών (two-tailed $P < .05$). Στην περίπτωση που αναφέρονταν και ήταν διαθέσιμες ποικίλες αναλύσεις, προτιμήσαμε τα αποτελέσματα της δοκιμασίας log-rank (log-rank test) σε σχέση με τις λοιπές στατιστικές μεθόδους και τις μη προσαρμοσμένες (unadjusted) σε σχέση με τις προσαρμοσμένες (adjusted) αναλύσεις. Σε κλινικές δοκιμές που συμπεριελάμβαναν περισσότερο από δυο σκέλη, εκτιμήσαμε τη στατιστική σημαντικότητα για την ανάλυση που συμπεριελάμβανε όλα τα σκέλη (Πίνακας 25).



Εικόνα 15: Το δίκτυο με τους 14 πιθανούς συνδυασμούς



P: Platin - Πλατίνη, T: Taxanes - Ταξάνες

Για τις κλινικές εκείνες δοκιμές που συνέκριναν τουλάχιστον δυο διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπευτικών σχημάτων, όπως αυτοί ορίστηκαν πρωτύτερα, εξάγαμε ή υπολογίσαμε, όπου δεν ήταν διαθέσιμος, το σχετικό κίνδυνο [hazard ratio(HR)] και τη διακύμανση του (variance). Χρησιμοποιήσαμε τους αναφερόμενους σχετικούς κινδύνους και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (ΔΕ) (confidence intervals-CIs) από τα μοντέλα εξάρτησης Cox (Cox regression models).

Προτιμήσαμε τους μη προσαρμοσμένους σχετικούς κινδύνους (unadjusted hazard ratios) σε σχέση με τους πολυπαραγοντικούς που συμπεριελάμβαναν πολλαπλές μεταβλητές (multivariable). Για τις κλινικές εκείνες δοκιμές που δεν παρείχαν τις απαραίτητες πληροφορίες για τους σχετικούς κινδύνους και την αβεβαιότητά τους, υπολογίσαμε τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμβάντων (θανάτων) (E_1, E_2) και των ασθενών (T_1, T_2) σε κάθε σκέλος και τη δεδομένη αξία P του log-rank (log-rank P value). Υπολογίσαμε τη διακύμανση (variance) με τη βοήθεια του τύπου $(T_1+T_2)^2/[(E_1+E_2)T_1T_2]$ και, εν συνεχεία, εκτιμήσαμε το φυσικό λογάριθμος του σχετικού κινδύνου έτσι ώστε να έχει την αξία P να ορίζεται από τη δοκιμασία log-rank²¹⁰. Εάν δεν ήταν διαθέσιμη ούτε η αξία P του log-rank, υπολογίσαμε το σχετικό κίνδυνο ως το αντίστροφο της αναλογίας των μέσων χρόνων επιβίωσης (ratio of the median survival times) από τις καμπύλες Kaplan-Meier που παρουσιάζονταν στα άρθρα, υποθέτοντας εκθετικές καμπύλες επιβίωσης και αναλογικούς κινδύνους (proportional hazards) (Πίνακας 25).

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε ανεξάρτητα από δυο ερευνητές (ΜΚ και JPAI). Σε περιπτώσεις οποιοδήποτε αποκλίσεων και διχογνωμιών, έγινε διερεύνηση και έλεγχος των δεδομένων για να επιτευχθεί συναίνεση μέσω συζήτησης.



Πίνακας 25: Τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις μελέτες

Εξαγωγή δεδομένων	
• τον πρώτο συγγραφέα • το έτος δημοσίευσης • το περιοδικό δημοσίευσης • τη χώρα(ες) προέλευσης • το μέγεθος του δείγματος [που τυχαιοποιήθηκαν & των κατάλληλων για ανάλυση (συνολικό & ανά σκέλος)] • τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα • τη γραμμή της χημειοθεραπείας • την προηγούμενη ή μη χημειοθεραπεία • το στάδιο(α) της νόσου • το ποσοστό με performance status 2 ή χειρότερο (Karnofsky score ≤ 70) ανά σκέλος	• τη φάση της μελέτης (I/II/III) • τον τύπο της χημειοθεραπείας • τη μέση επιβίωση ανά σκέλος • τον αριθμό των θανάτων ανά σκέλος • εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση • σε συγκρίσεις δυο διαφορετικών τύπων χημειοθεραπείας, εξάγαμε το σχετικό κίνδυνο & τη διακύμανση του ή τον αριθμό των συμβάντων (E_1, E_2) & των ασθενών (T_1, T_2) σε κάθε σκέλος & την αξία P του log-rank ή τους μέσους χρόνους επιβίωσης από τις καμπύλες Kaplan-Meier



1.5. Στατιστικές αναλύσεις

1.5.1. Περιγραφική Στατιστική Ανάλυση

Αρχικά, πραγματοποιήσαμε μια περιγραφική στατιστική ανάλυση για τα χαρακτηριστικά των δοκιμών, αλλά και των πληθυσμών των μελετών για όλες τις κλινικές δοκιμές που κρίθηκαν κατάλληλες με βάση τα κριτήρια επιλογής και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση. Περιγράψαμε όλους τους τύπους των συγκρίσεων και το πώς αυτοί εξελίχθηκαν στην πάροδο του χρόνου.

1.5.2. Μετα-ανάλυση άμεσων συγκρίσεων

Πραγματοποιήσαμε μια σειρά από μετα-αναλύσεις συνοψίζοντας το λογαριθμικό σχετικό κίνδυνο (log hazard ratios) για κάθε σύγκριση δυο διαφορετικών τύπων θεραπείας, όπως αυτοί ορίστηκαν πρωτύτερα, εφαρμόζοντας το μοντέλο τυχαίων πρότυπα αποτελεσμάτων (random effects)²¹¹. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με τη βοήθεια της I^2 statistic μεθοδολογίας²¹².

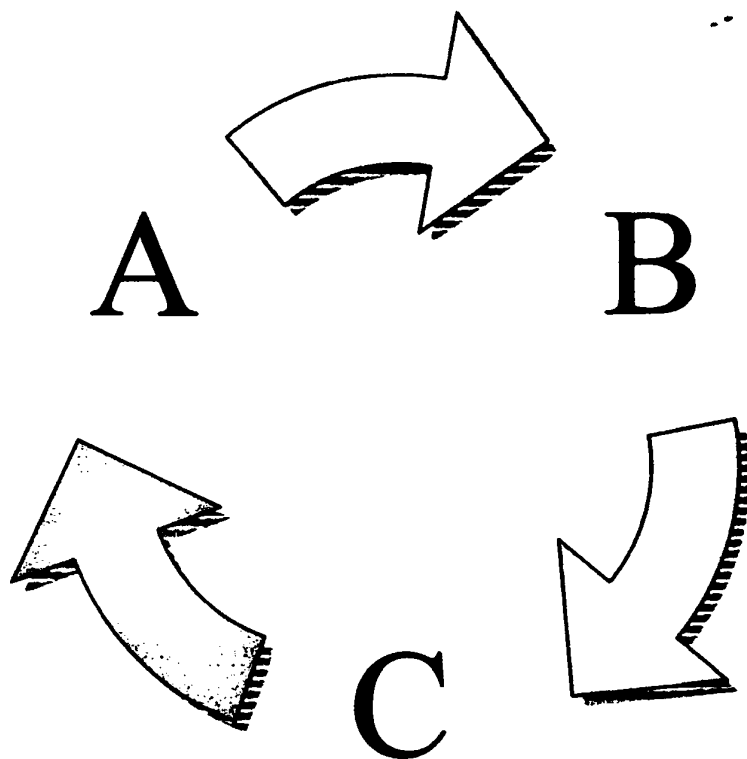
1.5.3. Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (multiple treatment meta-analysis) αποτελεί μια μέθοδο σύνθεσης των δεδομένων μέσα από ένα δίκτυο κλινικών δοκιμών²¹³⁻²¹⁴. Οι μελέτες που συγκρίνουν τις θεραπείες A και B παρέχουν άμεσα στοιχεία για το σχετικό μέγεθος του δείγματος (relative effect size) θ_{AB}^D [που εδώ είναι ο λογαριθμικός σχετικός κίνδυνος (log-hazard ratio)]. Ωστόσο, είναι δυνατή η εξαγωγή έμμεσων πληροφοριών, μέσω ενός κοινού παρονομαστή (comparator), π.χ. της θεραπείας C. Μελέτες που συγκρίνουν τη θεραπεία A έναντι της B, τη B έναντι της C, και τη C έναντι της A συνιστούν ένα απλό δίκτυο (Εικόνα 16). Έμμεσα δεδομένα για την



αποτελεσματικότητα της A έναντι της B δίδονται μέσω του $\theta_{AB}^I = \theta_{AC}^D + \theta_{CB}^D$. Ο συνδυασμός των άμεσων και έμμεσων μεταβλητών (estimates) θ_{AB}^D και θ_{AB}^I σε ένα μόνο μέγεθος δείγματος (a single effect size) μπορεί να αυξήσει την ακρίβεια ενώ ταυτόχρονα σεβόμαστε τις αρχές της τυχαιοποίησης²¹³⁻²¹⁴. Ο συνδυασμός των άμεσων και έμμεσων πληροφοριών για κάθε δεδομένη σύγκριση θεραπειών μπορεί να επεκταθεί και στις περιπτώσεις που προσπαθούμε να κατατάξουμε περισσότερους από τρεις τύπους θεραπείας ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους: ουσιαστικά κάθε μελέτη συνεισφέρει δεδομένα για ένα υποσύνολο αυτών των θεραπειών.

Εικόνα 16: Ένα παράδειγμα ενός απλού δικτύου 3 θεραπειών



Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (Multiple-treatments meta-analysis) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και οι υποκείμενες εικασίες και υποθέσεις για την ανταλλαξιμότητα (exchangeability) των μελετών διαμέσου ολόκληρου του δικτύου θα πρέπει να διερευνώνται με προσοχή^{205, 214-215}. Η ανταλλαξιμότητα (exchangeability) μεταξύ των μελετών σημαίνει ότι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών δε θα μετέτρεπαν ουσιαστικά το μέγεθος των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Η ανταλλαξιμότητα αυτή ελέγχθηκε στην ανάλυση μας με τη διευρένηση και τον υπολογισμό της ετερογένειας και της ασυνάφειας (incoherence). Η από κοινού ομαδική ανάλυση των θεραπειών μπορεί να είναι παραπλανητική εάν το δίκτυο είναι σημαντικά ασυναφές (incoherent), δηλαδή, εάν υπάρχει διαφωνία μεταξύ έμμεσων και άμεσων μεταβλητών (estimates) θ^I_{AB} και θ^D_{AB} .

Πραγματοποιήσαμε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών με ένα γραμμικό μοντέλο μεικτών αποτελεσμάτων (linear mixed effects model). Η ασυνάφεια ελήφθη υπόψη με τη βοήθεια της εφαρμογής ενός μοντέλου που προτείνει δυο επίπεδα στα τυχαία αποτελέσματα, δηλαδή ένα στο επίπεδο της γενικής σύγκρισης που γίνεται (π.χ., Α έναντι Β) και ένα άλλο στο επίπεδο κάθε συγκεκριμένης μελέτης²¹⁶. Τα αποτελέσματα που είναι ειδικά για τη συγκεκριμένη σύγκριση (the comparison-specific effects) ακολουθούν μια κατανομή με μέση και σταθερή απόκλιση (mean and standard deviation) ίση με το μηδέν που αντικατοπτρίζει την ασυνάφεια του δικτύου.

Η μια ομάδα των μετα-ανάλυσων πολλαπλών θεραπειών συμπεριέλαβε όλες τις κατάλληλες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπείας. Ωστόσο, η γραμμή της θεραπείας μπορεί να είναι ένας σημαντικός συγχυτικός παράγοντας (confounder). Για το λόγο αυτό, θεωρήσαμε απαραίτητες και πραγματοποιήσαμε επίσης δυο χωριστές αναλύσεις: η μια συμπεριελάμβανε μόνο μελέτες που χορηγούσαν αποκλειστικά πρώτη γραμμής θεραπεία και η άλλη ενσωμάτωνε αυτές που αναφέρονταν σε δεύτερης γραμμής θεραπεία.

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε R, έκδοση 2.2.1 (R Institute, Vienna) χρησιμοποιώντας λειτουργίες lme. Υπολογίσαμε, επίσης, την πιθανότητα για κάθε τύπο θεραπείας να είναι ο καλύτερος στο να παρατείνει την επιβίωση, δεδομένου των



αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών, χρησιμοποιώντας Monte Carlo εξομοιωτές στο WinBUGS, version 1.4 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, U.K., <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>). Ένα από τα μείζονα πλεονέκτηματά του να δουλεύει κανείς μέσα σε ένα Μπαεσιανό (Bayesian) πλαίσιο είναι η δυνατότητα να κάνει κανείς πιθανολογικές (probabilistic) δηλώσεις για την αποτελεσματικότητα των διαφορετικών θεραπειών. Η *a priori* υπόθεση είναι ότι όλες οι θεραπείες έχουν την ίδια πιθανότητα να είναι οι καλύτερες. Για παράδειγμα, η πιθανότητα μιας θεραπείας T_i να είναι η καλύτερη από ένα σύνολο N θεραπειών μπορεί να υπολογιστεί ως η ύστερη οπίσθια πιθανότητα (posterior probability) $P(\text{Rank}(T_i)=N)$. Στο κωδικό WinBUGS, `P.most.effective<-equals(rank(mean[,i]),N)`.



Κεφάλαιο 2

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1. Οι κατάλληλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Η ηλεκτρονική αναζήτηση της βιβλιογραφίας εντόπισε 4653 περιλήψεις στη βιβλιογραφική βάση δεδομένων MEDLINE, 3276 στην EMBASE και 1916 στην Cochrane Central.

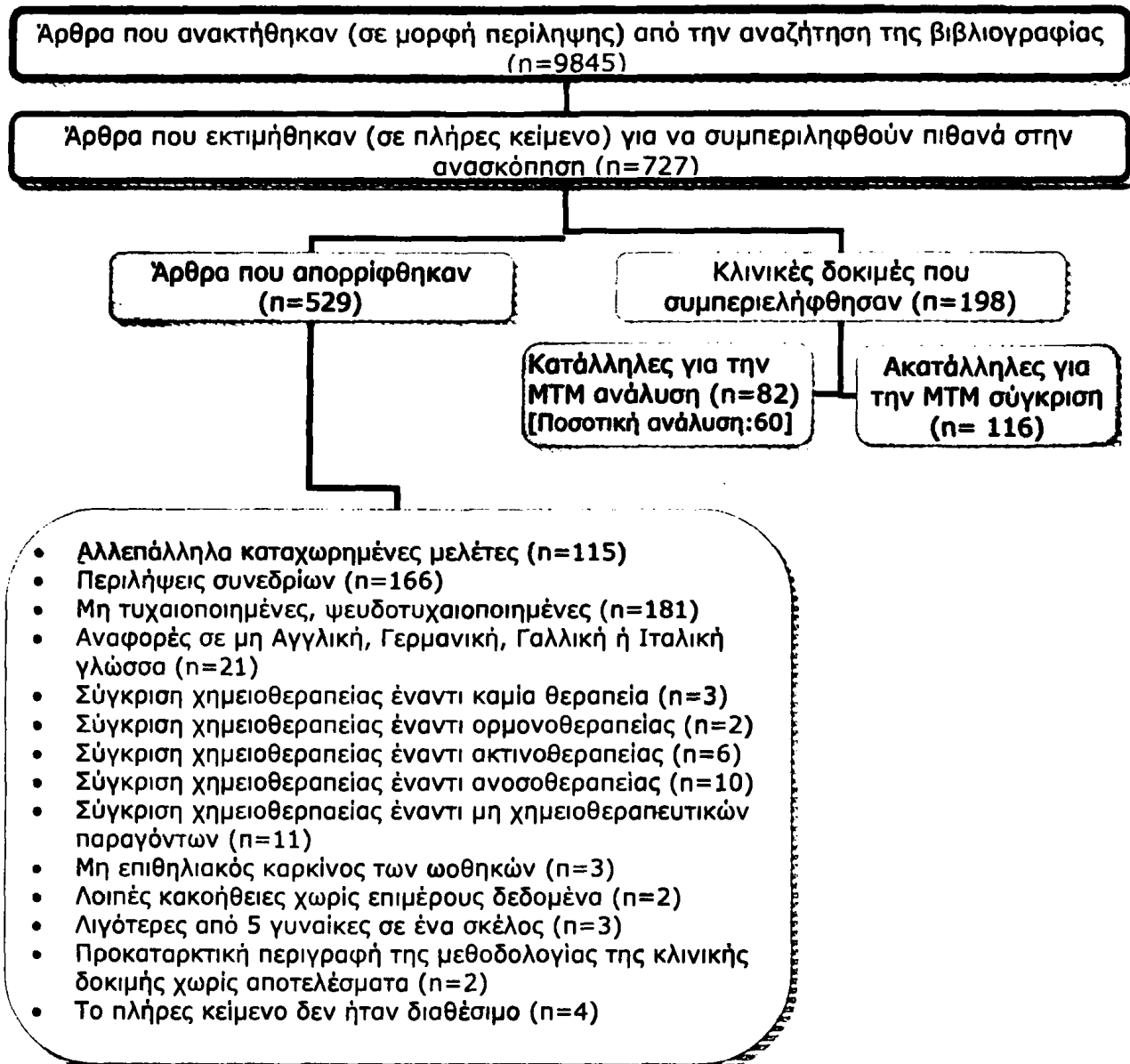
Από αυτές, 727 δυνητικά κατάλληλα άρθρα ανακτήθηκαν σε μορφή πλήρους κειμένου και εξετάστηκαν προσεκτικά. Αποκλείσαμε 529 αναφορές, οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής για ποικίλους λόγους. Υπήρχαν 115 μελέτες που αναπαράγονταν ή επικαλύπτονταν, 116 περιλήψεις συνεδρίων, 181 μη τυχαιοποιημένες ή ψευδοτυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, 21 δοκιμές σε γλώσσες άλλες από αυτές που συμπεριελήφθησαν, δηλαδή Αγγλική, Γερμανική, Γαλλική και Ιταλική, 3 που συνέκριναν τη χημειοθεραπεία έναντι placebo, 29 συνολικά που συνέκριναν τη χημειοθεραπεία έναντι της ορμονοθεραπείας, της ακτινοθεραπείας, της ανοσοθεραπείας και άλλων μη χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Πέντε αναφέρονταν σε μη επιθηλιακό ιστολογικό τύπο ή λοιπές κακοήθειες χωρίς επιμέρους δεδομένα, 3 περιελάμβαναν λιγότερες από 5 ασθενείς, δυο αποτελούσαν μια προκαταρκτική περιγραφή της μεθοδολογίας της μελέτης χωρίς αποτελέσματα και σε δύο απεδείχθη αδύνατη η ανεύρεση του άρθρου σε πλήρες κείμενο (Εικόνα 17).



Μετά τον αποκλεισμό αυτών των αναφορών, παρέμειναν 198 δοκιμές που πληρούσαν τις απαραίτητες προϋποθέσεις για την ανασκόπηση. Ογδόντα δυο από αυτές συνέκριναν διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπείας, με βάση την αρχική μας ταξινόμηση σε 14 δυνητικό υπαρκτούς συνδυασμούς και συνεπώς ήταν κατάλληλες για τη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών και από αυτές εξήντα περιείχαν δεδομένα επιβίωσης και συνεπώς χρησιμοποιήθηκαν στην ποσοτική ανάλυση.



Εικόνα 17: Διάγραμμα ροής (Flow chart) για τις κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν και αποκλείσθη από την ανάλυση



MTM = multiple treatments meta-analysis (μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών)



Οι 198 κλινικές δοκιμές είχαν δημοσιευθεί από το 1971 μέχρι τον Ιανουάριο του 2006^{193, 200-204, 217-397} (παρακαλώ σημειώστε ότι μερικές παραπομπές περιγράφουν περισσότερες από μια κλινικές δοκιμές). Το μέσο μέγεθος δείγματος (median sample size) ήταν ίσο με 103 ασθενείς (interquartile range = 53-234 ασθενείς). Μόνο τέσσερις μελέτες είχαν περισσότερους από 1000 συμμετέχοντες και άλλες 18 είχαν πάνω από 500. Ένα σύνολο 38,440 γυναικών είχε τυχαιοποιηθεί σε 421 σκέλη διαμέσου των μελετών και 36,029 από αυτές συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις επιβίωσης. Στην πλειονότητα των αναφορών, δεν είχε προηγηθεί χορήγηση χημειοθεραπείας στο παρελθόν. Υπήρχε αξιόλογη μεταβλητότητα και ποικιλία στο ποσοστό των ασθενών με φτωχή θέση απόδοσης (performance status), αλλά το ποσοστό ένταξης τέτοιων ασθενών στις μελέτες ελαττώθηκε με την πάροδο του χρόνου (-6% ανά δεκαετία, $P=.003$). Σε δυο μόνο κλινικές δοκιμές, η πλειονότητα των ασθενών είχε νόσο σταδίου I. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές διεξήχθησαν είτε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είτε στην Ευρώπη. Μόνο το 5% των μελετών συμπεριελάμβανε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ενός ή περισσότερων παραγόντων (Πίνακας 26).

Όπως αναφέρθηκε ήδη, ογδόντα δυο από τις 198 αυτές κλινικές δοκιμές συνέκριναν διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπευτικών σχημάτων σύμφωνα με την a priori κατηγοριοποίησή μας. Συνολικά, το σέτ αυτών των 82 μελετών είχε παρόμοια χαρακτηριστικά σε σχέση με την συνολική βάση δεδομένων των 198 μελετών (Πίνακας 26).



Πίνακας 26: Χαρακτηριστικά των κατάλληλων κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση

Χαρακτηριστικό	Όλες οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	Δοκιμές που συγκρίνουν διαφορετικούς τύπους θεραπείας
	N=198	n=82
Έτος δημοσίευσης		
1971-1980	26	10
1981-1990	61	28
1991-2000	69	30
2001-2006	42	14
Συνολικό μέγεθος δείγματος, μέσο (median) (IQR)	103 (53-234)	108 (63-240)
Κατάλληλοι ασθενείς, μέσο (median) (IQR)	100 (51-223)	104 (57-231)
Αριθμός κατάλληλων σκελών		
Δυο	178	70
Τρεις	15	8
Τέσσερα ή περισσότερα	5	4
Προηγούμενη χορήγηση χημειοθεραπείας, n (%)	48 (24.2)*	15 (18.3)*
Συμπεριλαμβανουν ασθενείς με λοιπές κακοήθειες, n (%)	8 (4)	1 (1.2)

Εμπεριέχονται επίσης λοιπά ακατάλληλα σκέλη δοκιμών, n (%)	9 (4.5)	3 (3.7)
Performance status ≥ 2 ή Karnofsky ≤ 70 σε πάνω από 50%, n (%)	3 (3.4) [†]	1 (2.9) [†]
Συμπεριλαμβάνουν πάνω από 50% με νόσο Σταδίου I, n (%)	2 (1)	0 (0)
Οι εμπλεκόμενες χώρες (προσχώρηση των ερευνητών)		
Ηνωμένες Πολιτείες	60	26
Πολλαπλές χώρες	44	19
Ηνωμένο Βασίλειο	21	8
Ιταλία	19	11
Γερμανία	8	0
Ιαπωνία	6	0
Ελλάδα	4	3
Αυστρία	4	3
Καναδάς	4	1
Δανία	4	1
Ολλανδία	4	1
Λοιπές	20	9

* 40 και 14 κλινικές δοκιμές συμπεριέλαβαν αποκλειστικά ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, αντίστοιχα.

[†] Δεδομένα διαθέσιμα για 88 από τις 198 και 34 από τις 82 κλινικές δοκιμές, αντίστοιχα.

2.2. Συγκρινόμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα

Ένα σύνολο 120 διαφορετικών σχημάτων δοκιμάστηκαν στις 198 κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν στη ανασκόπηση. Μόνο έξι μονοθεραπείες και 15 συνδυασμοί διαφορετικών παραγόντων είχαν διερευνηθεί σε τουλάχιστον τέσσερα σκέλη μελετών το καθένα (Πίνακας 27). Επιπρόσθετα, οι δόσεις και τα σχήματα χορήγησης των ίδιων παραγόντων συχνά διέφεραν μεταξύ των διαφόρων μελετών. Το πιο συχνό χρησιμοποιούμενο σχήμα —cisplatin, cyclophosphamide & doxorubicin— είχε χρησιμοποιηθεί σε 34 σκέλη, ακολουθούμενο κατά σειρά συχνότητας από αυτό που συμπεριελάμβανε cisplatin και cyclophosphamide (n=33 σκέλη), paclitaxel (n=24), cisplatin (n=23), carboplatin (n=21), και carboplatin και paclitaxel (n=19).

Ο Πίνακας 27 παρουσιάζει πιο αναλυτικά τα διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα και τη συχνότητα που αυτά δοκιμάστηκαν στις 198 κλινικές δοκιμές.

Σχήματα που δε συμπεριελάμβαναν ούτε πλατίνα, ούτε ταξάνη κυριάρχησαν στις μελέτες που δημοσιεύθηκαν τη δεκαετία του 1970, συνδυασμοί βασισμένοι σε πλατίνα επικράτησαν τις δεκαετίες του 1980 και 1990 και συνδυασμοί που συμπεριελάμβαναν πλατίνα και ταξάνη είναι τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα σχήματα τα τελευταία χρόνια (Πίνακας 28).



Πίνακας 27: Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που διερευνήθηκαν στις 198 κλινικές δοκιμές

(Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα ταξινομούνται μαζί εάν χρησιμοποιούν τα ίδια φάρμακα, ανεξάρτητα από το αν συγκεκριμένα φάρμακα δίδονται σε διαφορετικές δόσεις και/ή διαφορετικές οδούς/τρόπους χορήγησης, με την εξαίρεση ότι τα φάρμακα που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά εμφανίζονται χωριστά από τα υπόλοιπα που χορηγούνται από άλλες οδούς)

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΧΕΔΩΝ
Doxorubicin+cisplatin+cyclophosphamide	34
Cisplatin+cyclophosphamide	33
Paclitaxel	24
Cisplatin	23
Carboplatin	21
Carboplatin+paclitaxel	19
Melphalan/L Phenylalanine mustard/ L-PAM	18
Cisplatin+doxorubicin	15
Cisplatin+paclitaxel	12
Cyclophosphamide	12
Doxorubicin+cyclophosphamide	11
Carboplatin+cyclophosphamide	10
Doxorubicin+cisplatin+hexamethylmelamine+cyclophosphamide	8
Topotecan	6
Doxorubicin	6
Actinomycin D+cyclophosphamide+5-Fluorouracil	5
Chlorambucil+cisplatin	5
Carboplatin+docetaxel	4



Cisplatin+treosulfan	4
Hexamethylmelamine+cisplatin	4
Hexamethylmelamine+cyclophosphamide+methotrexate+5-FU	4
5-FU	3
5-FU+cyclophosphamide	3
Doxorubicin+melfhalan	3
CCNU(lomustine)	3
Chlorambucil	3
Cyclophosphamide+doxorubicin+5-FU+ triethylnethiophosphoramide + methotrexate	3
Hexamethylmelamine	3
Hexamethylmelamine+doxorubicin+cyclophosphamide	3
Methotrexate+cyclophosphamide	3
Treosulfan	3
Cisplatin (ip)	2
Doxorubicin+cisplatin (ip)+cyclophosphamide	2
Cisplatin+epirubicin+cyclophosphamide	2
Thiotepa	2
5-FU+dactinomycin+vincristine	2
Actinomycin D+5-FU+melfhalan	2
Doxorubicin+5-FU+cyclophosphamide	2
Doxorubicin+cisplatin+hexamethylmelamine	2
Bryostatn	2
Carboplatin+docetaxel+gemcitabine	2
Carboplatin+cisplatin	2
Carboplatin+epirubicin+paclitaxel	2
Chlorambucil+cisplatin+doxorubicin	2
CI-1033	2
Cisplatin+epirubicin	2



Cisplatin+ifosfamide	2
Cisplatin+vinblastine+bleomycin	2
Cyclophosphamide+carboplatin+doxorubicin+ifosfamide	2
Cyclophosphamide+5-FU+methotrexate+vinblastin	2
Cyclophosphamide+5-FU+methotrexate+vinblastin	2
Cyclophosphamide+carboplatin+doxorubicin+ifosfamide	2
Cyclophosphamide+doxorubicin+5-FU+cisplatin+hexamethylmelamine	2
Etoposide	2
Exatecan mesylate	2
Hexamethylmelamine+cyclophosphamide	2
Liposomal lurtotecan	2
Melphalan+5-FU	2
Melphalan+5-FU+methotrexate	2
Methotrexate	2
Melphalan+hexamethylmelamine	2
Cisplatin (ip)+epirubicin+cyclophosphamide	1
Carboplatin (ip)+cyclophosphamide	1
Cisplatin (ip)+paclitaxel (iv+ip)	1
Cisplatin (ip)+cyclophosphamide	1
Doxorubicin+vincalucoblastin+bleomycin+5-FU (iv+ip)	1
Carboplatin+paclitaxel+cisplatin (ip)	1
Cisplatin (ip)+etoposide (ip)+thiosulfate	1
Fluoxuridine (ip)	1
Mitoxantrone (ip)	1
Doxorubicin+vincalucoblastin+bleomycin+5-FU	1
Carboplatin+paclitaxel+cisplatin	1
Nitrosourea	1
5-FU+trophosphamide+methotrexate+melphalan	1
Acivicin	1



Doxorubicin+cisplatin+vincristine+cyclophosphamide+methotrexate	1
Doxorubicin+bleomycin	1
Bleomycin	1
Carboplatin+docetaxel+irinotecan	1
Carboplatin+chlorambucil	1
Carboplatin+epirubicin+cyclophosphamide	1
Carboplatin+cyclophosphamide+doxorubicin+hexamethylmelamine	1
Carboplatin+doxorubicin+cyclophosphamide	1
Carboplatin+doxorubicin	1
Carboplatin+ifosfamide+vincristine+bleomycin	1
Cisplatin+cyclophosphamide+carboplatin	1
Cisplatin+methotrexate+cyclophosphamide	1
Cisplatin+epirubicin+ifosfamide	1
Cyclophosphamide+iproplatin	1
Cyclophosphamide+aclacinomycin+cisplatin	1
Cyclophosphamide+doxorubicin+vincristine	1
Cyclophosphamide+hexamethylmelamine+methotrexate	1
Cyclophosphamide+mitoxantrone+carboplatin	1
Cyclophosphamide+vincristine	1
Cyclophosphamide+hexamethylmelamine+5-FU	1
Dihydrobusulfan	1
Docetaxel+cisplatin	1
Doxorubicin+melfalan+cisplatin	1
Fluorinated derivate of thyminalkylamine	1
Gemcitabine+carboplatin	1
Hexamethylmelamine+5-FU+cisplatin+prednimustine	1
Hydroxyurea	1
Ifosfamide+carboplatin	1
Iproplatin	1



Mitomycin-C	1
Melphalan+cisplatin	1
Oxaliplatin	1
Oxaliplatin+cyclophosphamide	1
Paclitaxel+doxorubicin	1
Paclitaxel+epirubicin	1
Prednimustine	1
Proflomycin	1
Pyrazofurin	1
Razoxane	1
Thiothepa+cisplatin	1
Thiothepa+cisplatin+cyclophosphamide	1
Thiothepa+methotrexate	1
Thyminalkylamine	1
Vinblastine	1
Vincristine+methotrexate+cyclophosphamide	1
Vincristine+ifosfamide+tegafur	1



Πίνακας 28: Χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν ανά δεκαετία (αριθμός σκελών) (% ανά δεκαετία)*

ΣΧΗΜΑΤΑ	1971-1980	1981-1990	1991-2000	2001-2006
NP/NT μονοθεραπεία	36 (60)	25 (19)	8 (6)	14 (16)
NP/NT συνδυασμός	19 (32)	33 (25)	9 (6)	0
NP/NT μονοθεραπεία-Ιρ	0	0	2 (1)	0
NP/NT συνδυασμός-Ιρ	0	1 (1)	0	0
Μονοθεραπεία με Πλατίνα	3 (5)	12 (9)	24 (17)	5 (6)
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα	2 (3)	59 (45)	76 (53)	17 (20)
Μονοθεραπεία με Πλατίνα-Ιρ	0	0	2 (1)	0
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα-Ιρ	0	0	4 (3)	1 (1)
Μονοθεραπεία με Ταξάνη	0	0	10 (7)	13 (15)
Συνδυασμός με βάση Ταξάνη	0	0	1 (1)	1 (1)
Μονοθεραπεία με Ταξάνη-Ιρ	0	0	0	0
Συνδυασμός με βάση Ταξάνη-Ιρ	0	0	0	0
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα/Ταξάνη	0	0	8 (6)	34 (39)
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα/Ταξάνη-Ιρ	0	0	0	2 (2)

*NP/NT = παράγοντες που δε συμπεριελάμβαναν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη;

Ιρ = συμπεριελάμβαναν τουλάχιστον ένα παράγοντα που χορηγούνταν ενδοπεριτοναϊκά



Από τις 116 μελέτες που συνέκριναν μόνο χημειοθεραπευτικά σχήματα του ίδιου τύπου με βάση την αρχική μας κατηγοριοποίηση, μόνο έξι βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση (Πίνακας 29). Το ποσοστό αυτό (5%) δεν είναι υψηλότερο από αυτό που θα περίμενε κανείς από την τύχη και μόνο.

Σε δυο μελέτες με στατιστικά σημαντικές διαφορές, η διαφορά στη μέση επιβίωση μεταξύ των σκελών σύγκρισης ήταν λιγότερο από 2 μήνες. Τρεις κλινικές δοκιμές έδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφορετικών σχημάτων που συμπεριελάμβαναν την πλατίνα, αλλά υπήρχαν συνολικά 59 μελέτες που συνέκριναν διαφορετικά σχήματα βασισμένα σε πλατίνα. Μια μικρή μελέτη βρήκε διαφορές οριακής στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ δυο σχημάτων που δε συμπεριελάμβαναν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνες, από ένα σύνολο 29 μελετών που συνέκριναν τέτοια σχήματα.

Συνεπώς, από τα δεδομένα αυτά φαίνεται ότι αν και μικρές διαφορές μεταξύ σχημάτων που χρησιμοποιούν τις ίδιες κατηγορίες φαρμάκων δεν μπορούν να αποκλεισθούν εντελώς, οι διαφορές θα ήταν πιθανώς πολύ μικρές συνολικά, αν όχι απλά ευρήματα της τύχης.



Πίνακας 29: Κλινικές δοκιμές με τυπικά στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση, που συνέκριναν χημειοθεραπευτικά συστατικά ίδιου τύπου και συνεπώς ήταν ακατάλληλες για την MTM ανάλυση

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	N(κατάλληλοι)*	ΣΥΓΚΡΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ	ΓΡΑΜΜΗ	N _{arm} *	S _{median} †
Gore, 2002	266 (266)	Topotecan (oral)	II	135	11.70
Kaye, 1996	191 (159)	Topotecan (iv) Cyclophosphamide+cisplatin (high-dose) Cyclophosphamide+cisplatin (low-dose)	I	131 80 79	13.30 28.80 16.20
Trask, 1991	120 (120)	Carboplatin Iproplatin	I	62 58	26.10 15.60
Ngan, 1989	65 (50)	Cyclophosphamide+cisplatin (high-dose) Cyclophosphamide+cisplatin (low-dose)	I	20 30	>35.00 15.00
Lotze, 1997	85 (85)	Methotrexate+5-fluorouracil(iv) followed by cyclophosphamide + methotrexate+5-fluorouracil+vinblastin(iv) Cyclophosphamide+methotrexate+5-fluorouracil+vinblastin (iv)	I	43	27.00
Gordon, 2004	482 (474)	Doxorubicin Topotecan	II	239 235	14.60 13.10

* Ο αριθμός των ασθενών ανά σκέλος, N_{arm}, αναφέρεται στους κατάλληλους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση επιβίωσης

της κλινικής δοκιμής.

† S_{median} αναφέρεται στη μέση επιβίωση σε μήνες, όπως αυτή δίδεται ή υπολογίζεται από τις καμπύλες Kaplan-Meier.



2.3. Συγκρίσεις διαφορετικών τύπων σχημάτων

Από τις 82 κλινικές δοκιμές που συνέκριναν διαφορετικούς τύπους σχημάτων με βάση την αρχική μας κατηγοριοποίηση, 60 παρείχαν ταυτόχρονα και δεδομένα επιβίωσης (Πίνακας 30, Πίνακας 31, Πίνακας 32) και αυτές είναι οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στις ποσοτικές συνθέσεις. Περιελάμβαναν συνολικά 16478 τυχαιοποιημένους ασθενείς και από αυτούς 15609 χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις επιβίωσης. Οι υπόλοιπες 22 μελέτες, που περιελάμβαναν συνολικά 1380 τυχαιοποιημένους ασθενείς, ήταν τυπικά μελέτες φάσης 1/2 ή φάσης 2 και δεν παρείχαν δεδομένα επιβίωσης που θα μπορούσαν να ενταχθούν στην ανάλυση μας.

Ο Πίνακας 30 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά αυτών των μελετών και περιλαμβάνει τα ακριβή σχήματα που χορηγήθηκαν, τη γραμμή της χημειοθεραπείας και το στάδιο της νόσου, τη θέση απόδοσης (performance status), το συνολικό αριθμό των ασθενών και των αριθμό των ασθενών ανά σκέλος, τη μέση επιβίωση σε μήνες και αν η διαφορά στην επιβίωση έφτανε τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ή μη. Ο Πίνακας 31 παρέχει τις λεπτομέρειες που ήταν διαθέσιμες για τη μέθοδο τυχαιοποίησης (Mode of Randomization) σε κάθε μια από αυτές τις μελέτες, καθώς και για την απόκρυψη κατανομής (Allocation Concealment). Εν συνεχεία, ο Πίνακας 32 δίνει τον αριθμό των μελετών εκείνων από τις 60 μελέτες που περιγράφουν κάθε έναν από τους συνδυασμούς δυνητικών συγκρίσεων των 14 τύπων χημειοθεραπείας όπως αυτοί ορίστηκαν πρωτύτερα.



Πίνακας 30: Οι κλινικές δοκιμές με δεδομένα επιβίωσης που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών

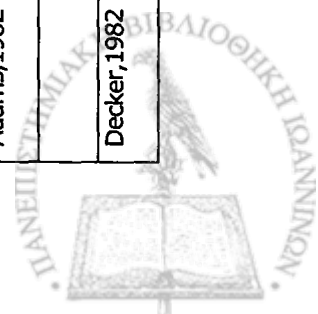
Συγγραφέας, έτος	Σχήματα*	Γραμμή	PS (%)	NS (κατάλληλοι)	Ανά σκέλος (κατάλληλοι)	Μέση επιβίωση (μήνες)	Στάδιο
ICON, 2002	Pac+CarboPl	I	—	1421 (1421)	478 (478)	36	I-IV
	CarboPl		—		943 (943)	32	
ICON, 2002	Pac+CarboPl	I	—	653 (653)	232 (232)	38	I-IV
	Cyc+Doxo+CisPl		—		421 (421)	40	
Cartu, 2002	Pac	II	—	97 (94)	50 (47)	26	Recurrent
	Cyc+Doxo+CisPl		—		47 (47)	35	
Bolis, 2001	CarboPl	II	0	190 (190)	95 (95)	24	II-IV/Recurrent
	CarboPl+Doxo		0		95 (95)	29	
Yen, 2001	Cyc+Doxo or epirubicin+CisPl(IP)	I	19	132 (118)	— (63)	43	III
	Cyc+Doxo or epirubicin+CisPl(IV)		24		— (55)	48	
Markman, 2001	Pac(IV)+CisPl(IV)	I	11	523 (462)	260 (227)	52	III
	CarboPl(IV)+Pac(IV)+CisPl(IP)		10		263 (235)	63	
Gadducci, 2000	CisPl(IP)+Doxo(IV)+Cyc(IV)	I	2	113 (113)	56 (56)	67	II-IV
	CisPl(IV)+Doxo(IV)+Cyc(IV)		4		57 (57)	51	
Piccart, 2000	Oxaliplatin	II/III	16	86 (81)	45 (42)	42	I-IV/Recurrent
	Pac		15		41 (39)	37	

Muggia, 2000	CisPl	I	15	648 (614)	— (200)	30	III-IV
	Pac		14		— (213)	26	
	Pac+CisPl		17		— (201)	27	
Bolis, 1999	Pac	II	—	81 (81)	41 (41)	08	III-IV/Recurrent
	Pac+Doxo		—		40 (40)	14	
Parmar/ICON, 1998	CarboPl	I	—	1526 (1526)	760 (760)	33	I-IV
	Cyc+Doxo+CisPl		—		766 (766)	33	
Marth, 1998	CisPl	I	17	181 (176)	— (93)	22	IIb-IV
	CisPl+Cyc		17		— (83)	19	
Athanassiou, 1997	CarboPl	I	—	40 (40)	20 (20)	25†	IC-IV
	CarboPl+ifosfamide+vincristine+ bleomycin		—		20 (20)	14†	
Bolis, 1997	CisPl	I	9	611 (607)	— (301)	31	III-IV
	CisPl+Cyc		11		— (306)	31	
Skarlos, 1996	CarboPl	I	30	130 (130)	73 (73)	28	IIc-IV
	CarboPl+epirubicin+Cyc		30		57 (57)	30	
McGuire, 1996	CisPl+Cyc	I	19	410 (386)	— (202)	24†	III-IV
	CisPl+Pac		17		— (184)	38†	
Trope, 1996	Doxo+melfalan+CisPl	I	—	300 (295)	— (143)	26†	III-IV
	Doxo+melfalan		—		— (153)	18†	

Alberts, 1996	Cyc i.v.+CisPl i.p	I	15	654 (654)	323 (323)	48†	III
	Cyc i.v.+CisPl i.v		14		331 (331)	40†	
Wadler, 1996	Melphalan	I	14	253 (244)	123 (118)	18	III-IV/Recurrent I-II
	Cyc+Hexa+Doxo+CisPl		17		130 (126)	20	
Kirmani, 1994	CisPl(ip)+etoposide(ip)+thiosulfate(iv)	I	21	87 (62)	— (29)	32	IIc-IV
	CisPl(iv)+Cyc(iv)		9		— (33)	36	
Dorum, 1994	CisPl	I	—	171 (171)	85 (85)	20	IIb-IV
	Thiotepa		—		86 (86)	14	
Perren, 1993	Ifosfamide+CarboPl	I	9	152 (135)	— (68)	19	III
	CarboPl		10		— (67)	22	
Krommer, 1992	Cyc+Doxo+CisPl	I	39	83 (83)	41 (41)	24†	III-IV
	Cyc+Doxo+vincristin		48		42 (42)	15†	
Mangioni, 1992	CisPl	I	—	565 (529)	— (173)	19	III-IV
	CisPl+Cyc		—		— (181)	20	
	CisPl+Cyc+Doxo		—		— (175)	23	
Rankin, 1992	CarboPl	I	15	161 (148)	85 (81)	17	III-IV
	CarboPl+chlorambucil		18		76 (71)	17	
Sessa, 1991	Hexa+Doxo+Cyc	I	0	120 (110)	57 (53)	23	III-IV
	CisPl+Doxo+Cyc		0		63 (57)	26	

Masding, 1990	Treosulfan	I/II	—	182 (135)	87 (69)	20	Ic-IV/Recurrent
	Treosulfan+CisPl		—		95 (66)	30	
de Oliveira, 1990	Cyc+Doxo+CisPl	I	28	149 (134)	— (68)	24	III-IV
	Cyc+Doxo		23		— (66)	24	
Leonard, 1989	Hexa+5-flu+CisPl+ prednimustine	I	15	80 (76)	— (40)	15	III-IV
	Prednimustine		19		— (36)	12	
Trope, 1987	Doxo+mephalan	I	—	168 (148)	— (73)	19†	III-IV
	Mephalan		—		— (75)	11†	
Wilbur, 1987	Cyc	I	—	24 (24)	13 (13)	19	III-IV
	Cyc+CisPl		—		11 (11)	14	
Sevelde, 1987	Doxo+Cyc	I	—	13 (13)	8 (8)	24	Ic, Ic
	Doxo+CisPl		—		5 (5)	>36	
Wiltshaw, 1986	CisPl	I	—	91 (91)	46 (46)	16	III
	CisPl+chlorambucil		—		45 (45)	14	
Williams, 1985	CisPl+Doxo+Cyc	I	—	89 (85)	— (42)	13	III-IV
	Chlorambucil		—		— (43)	11	
Lambert, 1985	CisPl	I	—	86 (86)	49 (49)	19†	III-IV
	Cyc		—		37 (37)	12†	
Barlow, 1985	Mephalan	I	—	108 (96)	54 (49)	12	III-IV
	Actinomycin D+5-flu+Cyc		—		54 (47)	13	

Bruckner, 1985	Melphalan	I	18	,339 (318)	88 (83)	12	Recurrent I-II, III-IV
	Trie+meth cross over to Cyc+Doxo+ 5-Flu (sequential)		33		80 (73)	12	
	Cyc+Doxo+5-Flu cross over to Trie+meth (sequential)		24		86 (82)	14	
	Trie+meth alternate with Cyc+Doxo+5-Flu (fixed rotation)		21		85 (80)	15	
Aabo, 1985	dihydroxybusulfan or Cyc	I	—	179 (156)	82 (68)	12	IIb-IV
	Cyc+Doxo+5-Flu		—		97 (88)	14	
Delgado, 1985	Cyc+Hexa+5-Flu	I	—	27 (27)	13 (13)	13	Ic, IIc, III-IV
	Melphalan		—		14 (14)	10	
Gronroos, 1984	5-Flu+dactinomycin+vincristine	I	—	108 (108)	30 (30)	06	IV
	Treosulfan		—		41 (41)	09	
	Cyc+5-Flu		—		37 (37)	10	
Edwards, 1983	melphalan+CisPl	I	—	169 (158)	— (84)	30	III-IV
	Hexa+Doxo+Cyc		—		— (74)	26	
Adams, 1982	Melphalan	I	—	40 (38)	— (19)	06	III-IV
	Doxo+5-Flu+Cyc		—		— (19)	08	
Decker, 1982	Cyc	I	—	42 (42)	21 (21)	17+	III-V



	Cyc+CisPl		—	21 (21)	40†	
Carmo-Pereira, 1981	Hexa+Cyc+meth+5-fluorouracil	I	—	64 (57)	10	III-IV
	Cyc		—	32 (29)	11	
Scott, 1981	Cyc(oral)	I	—	296 (261)	10	Recurrent
	Cyc+Hexa+meth		—	150 (130)	12	
Park, 1980	Melphalan	I	—	427 (314)	09	IV/Recurrent III-IV
	melphalan+5-Flu		—	106 (80)	14	
	melphalan+5-Flu+dactinomycin		—	119 (83)	13	
	Cyc+5-Flu+dactinomycin		—	67 (49)	08	
Neijt, 1991	Hexa+Cyc+meth+5-Flu	I	—	196 (186)	18†	III-IV
	Cyc+Hexa alternating with Doxo+CisPl		—	— (92)	26†	
Seveld, 1992	Doxo-CisPl+vincristine-Cyc+meth (sequentially alternating)	I	—	86 (80)	17	III-IV
	Doxo+Cyc		—	41 (37)	11	
Seveld, 1992	Doxo+Cyc	I	—	78 (74)	13	III-IV
	Doxo+CisPl		—	38 (38)	16	
Omura, 1991	Melphalan	I	—	432 (319)	12	III, IV, Recurrent
	melphalan+Hexa		—	175 (131)	12	
	Cyc+Doxo		—	147 (104)	14	

Omura,1991	Cyc+Doxo	I	15	516 (407)	251 (209)	16	III-IV/Recurrent III-IV
	Cyc+Doxo+CisPl		18		265 (198)	20	
Young,1978	Hexa+Cyc+meth+5-Flu	I	—	80 (80)	41 (41)	29	III-IV
	Melphalan		—		39 (39)	17	
Pfisterer,2005	Gemcitabine+CarboPl	II	52	356 (356)	178 (178)	18	Recurrent Ia-IV
	CarboPl		47		178 (178)	17	
Piccart,2003	CisPl+Pac	I	13	680 (680)	342 (342)	36+	IIb-IV
	CisPl+Cyc		12		338 (338)	26+	
ten Bokkel Huinink, 2004	Topotecan	II,	18	235 (226)	117 (112)	15	III-IV / Recurrent
	Pac		17		118 (114)	12	
Kaye,2005	Pac+platinum-based chemotherapy	II-IV	6	802 (802)	392 (392)	26+	Recurrent
	platinum based chemotherapy		6		410 (410)	24+	
Buda,2004	Pac	II	7	234 (212)	114 (106)	14	Recurrent
	Pac+epirubicin		9		120 (106)	12	
Armstrong,2006	Pac(IV) + CisPl(IV)	I	4	429 (415)	215 (210)	50+	III
	Pac(IV) + CisPl(ip)+Pac(ip)		7		214 (205)	66+	
Reed,2005	CarboPl	I	44	204 (204)	102 (102)	15+	Ic-IV
	Treosulfan		46		102 (102)	12+	

Gonzalez-Martin, 2005	CarboPI	II/III	18	81 (78)	40 (40)	17†	Recurrent
	Pac+CarboPI		6		41 (38)	>38†	

Doxo = doxorubicin; CarboPI = carboplatin; CisPI = cisplatin; Cyc = cyclophosphamide; Pac = paclitaxel; Hexa = hexamethylmelamine; 5-Flu = 5-Fluorouracil; Trie = triethylnethiophosphoramide; Meth = methotrexate; -- = μεταβλητές που λείπουν.

* PS = Φτωχή θέση απόδοσης (Poor Performance status) (δηλ. 2) ή χειρότερη

† Στατιστικά σημαντική διαφορά επιβίωσης

§ Με την έννοια κατάλληλοι εννοούμε τους ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στις αναλύσεις επιβίωσης

Για τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, ο φυσικός λογάριθμος του σχετικού κινδύνου (hazard ratio) και της διακύμανσης του (variance) προέρχεται από τον αριθμό των γεγονότων (θανάτων) (events) ανά ασθενείς ανά σκέλος και την αξία του log-rank (log-rank -value) (όπως φαίνεται στις Μεθόδους) για τον Marth, Athanassiou, Skarlos, Dorum, Lambert, Krommer, de Oliveira, Leonard, Williams, Gadducci, Kirmani, Bolis, Masding, Aabo, Adams, Decker, Sessa, και Trope 1987.



Πίνακας 31: Εκτίμηση της ποιότητας των κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στην MTM ανάλυση

Συγγραφέας, έτος	Συγκεκριμένη Μέθοδος Τυχαιοποίησης (Mode of Randomization specified)	Απόκρυψη Κατανομής (Allocation Concealment)
ICON,2002	Y (computer)	Y(phone or fax)
Cantu,2002	N	N
Bolis,2001	Y(computer)	Y(telephone)
Yen,2001	Y(random number tables)	N
Markman,2001	Y(equal probability with block of arrangement balancing with gross residual disease status)	N
Gadducci,2000	Y(random number tables)	Y(phone)
Piccart,2000	N	N
Muggia,2000	Y(equal frequency within blocks, separate blocks in a central randomization office)	N
Bolis,1999	Y(computer)	Y(phone)
Parmar/ICON,1998	Y(computer)	Y(phone or fax)
Marth,1998	N	N
Athanassiou,1997	N	N
Bolis,1997	Y(randomization lists)	Y(phone)
Skarlos,1996	N	Y(sealed envelopes)
McGuire,1996	N	N
Trope,1996	N	Y(selected sealed randomized cards)
Alberts,1996	N	N
Wadler,1996	N	N
Kirmani,1994	N	N



Dorum,1994	N	N
Perren,1993	N	Y(sealed envelopes)
Krommer,1992	N	N
Mangioni,1992	N	N
Rankin,1992	Y(random permuted blocks of length 6)	Y(phone)
Sessa,1991	N	Y(sealed randomized cards)
Masding,1990	Y(In balanced blocks of 6)	Y(central telephone)
de Oliveira,1990	N	N
Leonard,1989	N	N
Trope,1987	N	Y(selected sealed randomized cards)
Wilbur,1987	N	Y(prefilled envelopes)
Sevela,1987	N	N
Wiltshaw,1986	N	N
Williams,1985	N	N
Lambert,1985	N	N
Barlow,1985	N	N
Bruckner,1985	N	N
Aabo,1985	N	N
Delgado,1985	N	N
Gronroos,1984	Y(calendar month birth day)	N
Edwards,1983	N	N
Adams,1982	N	N
Decker,1982	N	N
Carmo-Pereira,1981	N	N
Scott,1981	N	Y(phone)
Park,1980	N	Y(closed envelope)
Neijt,1991	N	N
Sevela,1992	Y(computer)	N



Omura,1991	N	N
Young,1978	N	Y(sealed cards)~
Pfisterer,2005	N	N
Piccart,2003	N	N
ten Bokkel Huinink, 2004	N	N
Kaye,2005	N	N
Buda,2004	N	Y
Armstrong,2006	Y(Statistical center with permuted blocks)	N
Reed,2005	Y(computer)	Y(phone)
Gonzalez-Martin,2005	N	Y(central data center)

Καμία από τις 60 κλινικές δοκιμές δεν ήταν διπλά-τυφλή.

Σε 3 κλινικές δοκιμές τα δεδομένα αντιστοιχούσαν σε πρώιμο τερματισμό της μελέτης λόγω διαφορών στην επιβίωση που κατέδειξε η ενδιάμεση (interim) ανάλυση.



Πίνακας 32: Οι διαθέσιμες συγκρίσεις για τη μετα-ανάλυση δικτύου

						301	311		
				2		3		3	
				1		4		6	10
200								1	
201									
301							2		
311									

Κωδικοποίηση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων:

Πρώτο ψηφίο: 1= πλατίνα (platinum) 2=ταξάνη (taxane) 3=και τα δυο (both) 4 = κανένα από τα δυο (none)

Δεύτερο ψηφίο: 1=χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας 0=δε χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία

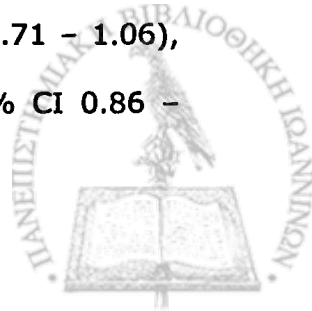
Τρίτο ψηφίο: 1=δυο ή περισσότεροι παράγοντες (συνδυασμός χημειοθεραπείας) 0=μονοθεραπεία

Σημειώστε παρακαλώ ότι υπήρχαν 61 συγκρίσεις σε 60 δοκιμές (μια κλινική δοκιμή είχε εκτιμήσεις για δυο αρμόδιες συγκρίσεις)

Αρχικά κάναμε συγκρίσεις ζευγών (pairwise) χημειοθεραπευτικών σχημάτων βασισμένοι μόνο στα άμεσα δεδομένα των 60 κλινικών αυτών δοκιμών (Εικόνα 18). Ετερογένεια μεταξύ των μελετών, που ορίστηκε ως $I^2 > 35\%$, εντοπίστηκε μόνο στην περίπτωση σύγκρισης των συνδυασμών βασισμένων σε πλατίνα με αυτών που ήταν βασισμένοι στην πλατίνα και την ταξάνη ($I^2 = 70\%$, τέσσερις μελέτες), εκ των οποίων οι τρεις μελέτες που χρησιμοποίησαν ως βάση το cisplatin εντόπισαν στατιστικά σημαντικό κέρδος στην επιβίωση με την προσθήκη της ταξάνης, ενώ η μια μελέτη που είχε ως βάση το carboplatin δεν αποκάλυψε τέτοιο κέρδος στην επιβίωση.

Οι άμεσες συγκρίσεις έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με πλατίνα ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από τη μονοθεραπεία με έναν παράγοντα που δε συμπεριελάμβανε ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη [Σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio-HR): 0.63, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) (confidence interval-CI) 0.48 - 0.83], και επίσης, ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών με βάση την πλατίνα ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία (HR: 0.78, 95% CI 0.64 - 0.94), ή τους συνδυασμούς που δε συμπεριελάμβαναν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη ταξάνη (HR: 0.77, 95% CI 0.69 - 0.87). Ο σχετικός κίνδυνος μείωσης της θνησιμότητας (relative risk reduction of mortality) για τις 3 παραπάνω συγκρίσεις ήταν [RRR] = 37%, 22%, and 23%, αντίστοιχα. Επιπλέον, συνδυασμοί χωρίς πλατίνα ούτε ταξάνη ήταν καλύτεροι από τη μονοθεραπεία με τους ίδιους παράγοντες αυτούς (HR: 1.20, 95% CI 1.06 - 1.36) (RRR = 17%), οι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα και την ταξάνη καλύτεροι από αυτούς με βάση την πλατίνα (HR: 1.28, 95% CI 1.07 - 1.53) (RRR = 21%), και η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση βελτίωσε την επιβίωση με συνδυασμούς βασισμένους στην πλατίνα και την ταξάνη (HR: 1.28, 95% CI 1.07 - 1.53) (RRR = 21%) (Εικόνα 18).

Οι υπόλοιπες συγκρίσεις δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, αν και κάποιες περιείχαν έναν περιορισμένο μόνο αριθμό μελετών. Η μονοθεραπεία με πλατίνα δε φάνηκε να υπερέχει σημαντικά του συνδυασμού με βάση την πλατίνα (HR: 0.99, 95% CI 0.88 - 1.10), της μονοθεραπείας με βάση την ταξάνη (HR: 0.87, 95% CI 0.71 - 1.06), και του συνδυασμού με βάση την πλατίνα και την ταξάνη (HR: 1.16, 95% CI 0.86 -



1.58). Επιπλέον, οι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα δε ήταν σημαντικά καλύτεροι των συνδυασμών εκείνων με βάση την πλατίνα που χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά (HR: 1.16, 95% CI 0.90 – 1.50) και της μονοθεραπείας με ταξάνη (HR: 0.70, 95% CI 0.42 – 1.16). Τέλος, η μονοθεραπεία με ταξάνη δεν έδειξε υπεροχή συγκριτικά με τους συνδυασμούς με βάση την ταξάνη (HR: 0.99, 95% CI 0.68 – 1.46) και τους συνδυασμούς που δεν περιείχαν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη (HR: 1.19, 95% CI 0.89 – 1.58) (Εικόνα 18). Το σύνολο των ευρημάτων πιο σχηματικά και πιο περιληπτικά φαίνεται στην Εικόνα 19.

Εικόνα 18: Οι σχετικοί κίνδυνοι (hazard ratios) [και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals)] για την επιβίωση στις μετα-αναλύσεις άμεσων συγκρίσεων μεταξύ διαφόρων τύπων χημειοθεραπείας. Οι συνοπτικές εκτιμήσεις (Summary estimates) φαίνονται με τα διαμάντια. Το μέγεθος των συμβόλων είναι ανάλογο της αντίστροφης διακύμανσης της μεταβλητής.

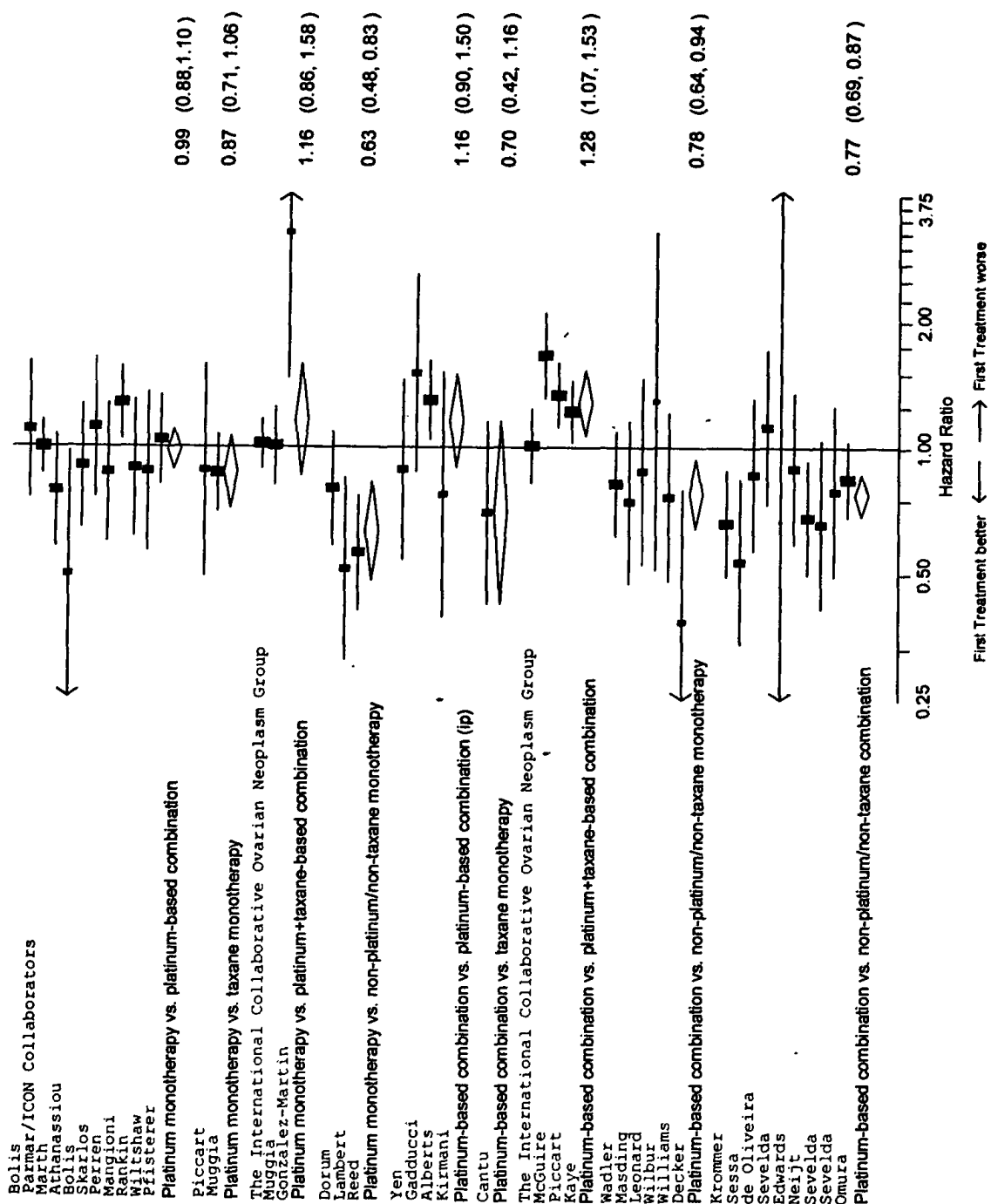
A) Οι συγκρίσεις που περιλαμβάνουν τουλάχιστον ένα σχήμα που συμπεριλαμβάνει πλατίνα.

B) Οι λοιπές συγκρίσεις.

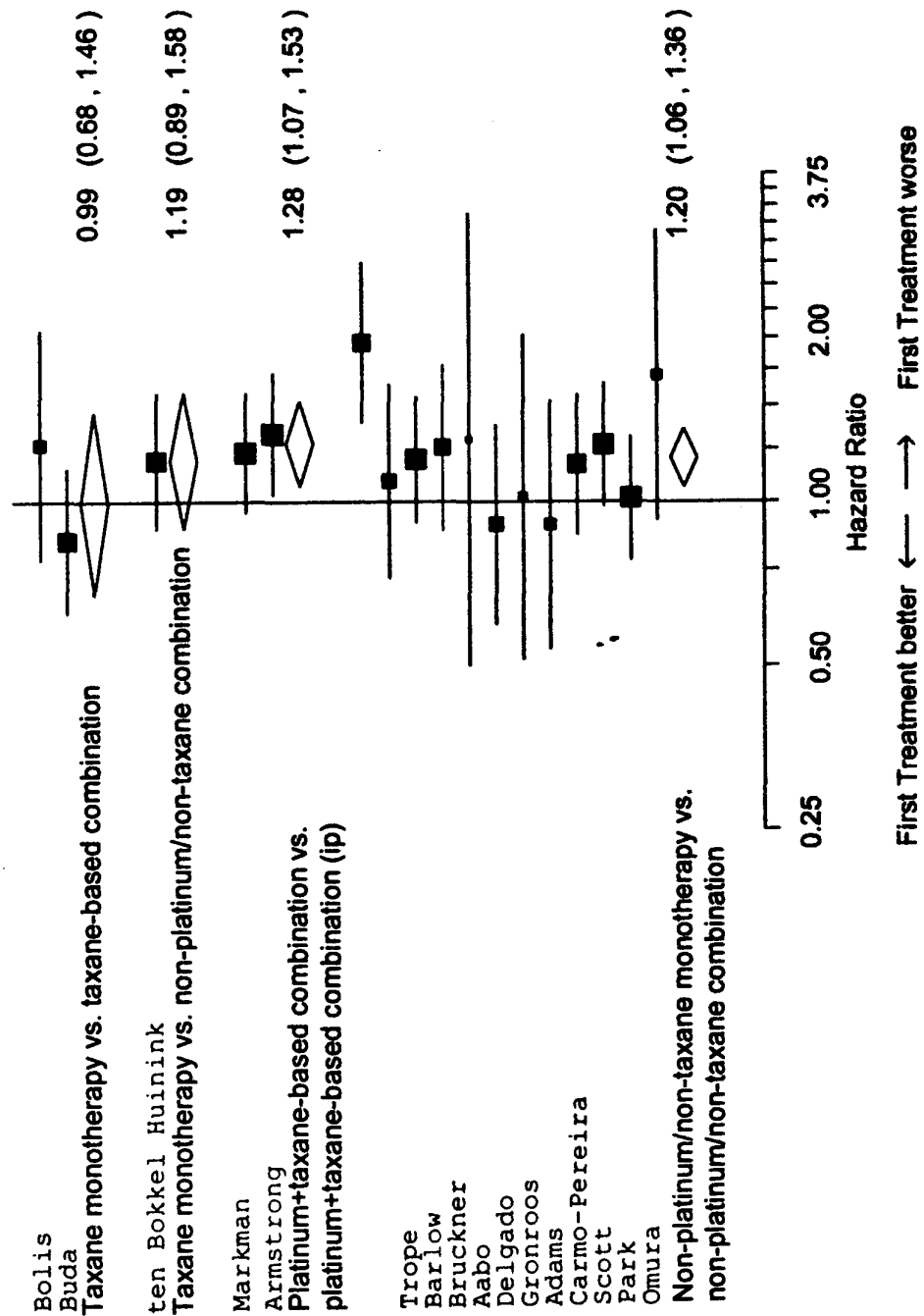
Τα ονόματα του πρώτου συγγραφέα για κάθε μελέτη φαίνονται στην αριστερή πλευρά.

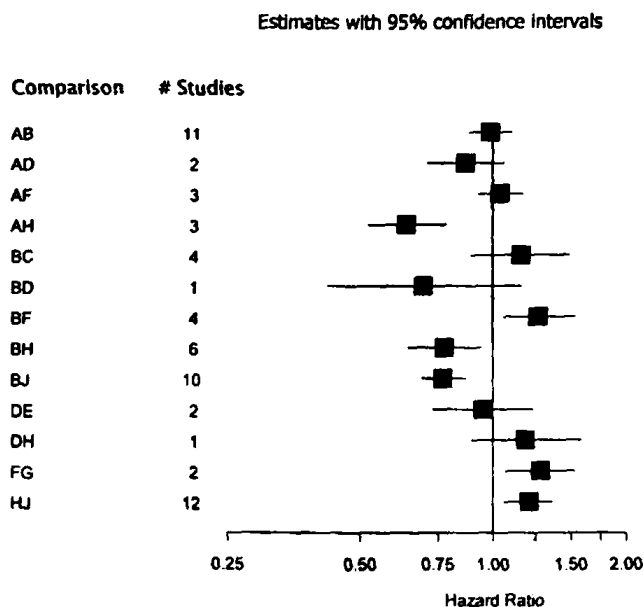


Estimates with 95% confidence intervals



Estimates with 95% confidence intervals



Εικόνα 19: Η σύνοψη των ευρημάτων των μετα-αναλύσεων των άμεσων συγκρίσεων πιο

σχηματικά

AB: P based monotherapy non-ip vs. P based combination non-ip

AD: P based monotherapy non-ip vs. T based monotherapy non-ip

AF: P based monotherapy non-ip vs. P-T based combination non-ip

AH: P based monotherapy non-ip vs. non P-T based monotherapy non ip

BC: P based combination non-ip vs. P based combination ip

BD: P based combination non-ip vs. T based monotherapy non-ip

BF: P based combination non-ip vs. P-T based combination non-ip

BH: P based combination non-ip vs. non P-T based monotherapy non-ip

BJ: P based combination non-ip vs. non P-T based combination non-ip

DE: T based monotherapy non-ip vs. T based combination non-ip

DH : T based monotherapy non-ip vs. non P-T monotherapy non-ip

FG : P-T based combination non-ip vs. P-T based combination ip

HJ : non P-T based monotherapy non-ip vs. non P-T based combination non-ip



2.4. Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών

Εν συνεχεία, πραγματοποιήσαμε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών που συμπεριελάμβανε όλες τις 60 κλινικές δοκιμές που παρείχαν δεδομένα επιβίωσης (Πίνακας 33). Η ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός παραγόντων που δεν εμπεριείχε ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη (και δε χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκά) συσχετιζόνταν με μια μικρή μείωση του κινδύνου θνησιμότητας (mortality risk) ($RRR = 13\%$) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ένα παράγοντα που δεν συμπεριελάμβανε ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη ($HR: 0.87$, $95\% CI 0.78 - 0.97$). Η μονοθεραπεία με πλατίνα ($RRR = 32\%$) ($HR: 0.68$, $95\% CI 0.59 - 0.78$) ή ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών με βάση την πλατίνα με ($RRR = 40\%$, $95\% CI = 21\% \text{ to } 54\%$) ($HR: 0.60$, $95\% CI 0.46 - 0.79$) ή χωρίς ($RRR = 30\%$, $95\% CI = 20\% \text{ to } 38\%$) ($HR: 0.70$, $95\% CI 0.62 - 0.80$) ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση συσχετίστηκε με πιο εξέχοντα στατιστικά σημαντικά κέρδη στην επιβίωση απ'ότι οι παράγοντες χωρίς πλατίνα.

Τα δεδομένα των σχημάτων με βάση την ταξάνη ήταν σποραδικά και δε φάνηκε κανένα τυπικά στατιστικά σημαντικό κέρδος στην επιβίωση. Η μονοθεραπεία με βάση την ταξάνη είχε ένα $HR: 0.92$, $95\% CI 0.74 - 1.16$ και ο συνδυασμός με βάση την ταξάνη ένα $HR: 0.95$, $95\% CI 0.64 - 1.40$. Οι συνδυασμοί που εμπεριείχαν και πλατίνα και ταξάνη πέτυχαν τα πιο εντυπωσιακά κέρδη [όταν εμπεριείχαν και ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, $RRR = 55\%$, $95\% CI = 39\% \text{ to } 67\%$ ($HR: 0.45$, $95\% CI 0.33 - 0.61$), ειδάλλως $RRR = 42\%$, $95\% CI = 31\% \text{ to } 51\%$) ($HR: 0.58$, $95\% CI 0.49 - 0.69$)] . Όλες οι παραπάνω συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν σε σχέση πάντα με τη μονοθεραπεία με ένα παράγοντα που δεν περιελάμβανε ούτε την πλατίνα ούτε την ταξάνη.



Πίνακας 33: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών που δείχνουν το σχετικό κίνδυνο για το θάνατο (hazard ratio for death) για κάθε τύπο χημειοθεραπευτικού σχήματος όπως αυτό συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία που δεν εμπεριέχει ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη (που δε χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά)*

Σχήμα	Όλα τα δεδομένα 60 δοκιμές		Πρώτης γραμμής μόνο 51 δοκιμές	
	HR	(95% CI)	HR	(95% CI)
Μονοθεραπεία με Πλατίνα	0.68	(0.59 to 0.78)	0.64	(0.54 to 0.75)
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα	0.70	(0.62 to 0.80)	0.69	(0.60 to 0.80)
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα-ip	0.60	(0.46 to 0.79)	0.59	(0.45 to 0.79)
Μονοθεραπεία με Ταξάνη	0.92	(0.74 to 1.16)	0.73	(0.51 to 1.05)
Συνδυασμός με βάση Ταξάνη	0.95	(0.64 to 1.40)	ND	ND
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα+Ταξάνη	0.58	(0.49 to 0.69)	0.57	(0.47 to 0.70)
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα+Ταξάνη-ip	0.45	(0.33 to 0.61)	0.45	(0.32 to 0.62)
NP/NT συνδυασμός	0.87	(0.78 to 0.97)	0.86	(0.76 to 0.98)

* Και για τις δυο αναλύσεις, η εκτίμηση της κοινής ετερογένειας για το λογαριθμικό σχετικό κίνδυνο (the common heterogeneity estimate for the log-hazard ratios) είναι 0.12.

NP/NT = ούτε πλατίνα, ούτε ταξάνη; HR =hazard ratio (σχετικός κίνδυνος); CI = confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης); ip = intraperitoneal (ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση); ND = no data (δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα)



Οι εξομοιώσεις Monte Carlo (simulations) έδειξαν ότι οι συνδυασμοί με πλατίνα και ταξάνη με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είχαν μια πιθανότητα ίση με 92% να είναι τα πιο αποτελεσματικά σχήματα στην παράταση της επιβίωσης, ενώ ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είχε αντίστοιχα μια πιθανότητα ίση με 6% να είναι το καλύτερο σχήμα. Συνεπώς, υπήρχε μια 98% πιθανότητα ότι το πιο αποτελεσματικό σχήμα συμπεριελάμβανε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Η πιθανότητα για κάποιον από τους υπόλοιπους τύπους σχημάτων να είναι ο καλύτερος στο να παρατείνει την επιβίωση ήταν λιγότερο από 2%. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα, επίσης, σε μια πιο απλοποιημένη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών που συγχώνεψε τη μονοθεραπεία και το συνδυασμό σχημάτων χωρίς ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη στην ίδια κατηγορία θεραπείας (Πίνακας 34). Και στην περίπτωση αυτή, οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν σε σχέση πάντα με τη μονοθεραπεία ή το συνδυασμό σχημάτων με παράγοντες που δεν περιελάμβαναν ούτε την πλατίνα ούτε την ταξάνη.



Πίνακας 34: Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών που δείχνουν το σχετικό κίνδυνο για το θάνατο (hazard ratio for death) για κάθε τύπο χημειοθεραπευτικού σχήματος όπως αυτό συγκρίνεται με σχήματα που δεν εμπεριέχουν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη (είτε μονοθεραπεία είτε συνδυασμό) (που δε χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά)

Σχήμα	Όλα τα δεδομένα		Πρώτης γραμμής μόνο	
	60 μελέτες		51 μελέτες	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Μονοθεραπεία με Πλατίνα	0.73	0.64-0.82	0.68	0.58-0.80
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα	0.76	0.68-0.85	0.75	0.66-0.86
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα-ip	0.65	0.50-0.84	0.64	0.48-0.86
Μονοθεραπεία με Ταξάνη	0.97	0.78-1.20	0.78	0.54-1.12
Συνδυασμός με βάση Ταξάνη	0.99	0.68-1.45	ND	ND
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα+Ταξάνη	0.62	0.53-0.73	0.62	0.51-0.76
Συνδυασμός με βάση Πλατίνα+Ταξάνη-ip	0.49	0.37-0.65	0.48	0.35-0.67

NP/NT = ούτε πλατίνα, ούτε ταξάνη; HR =hazard ratio (σχετικός κίνδυνος); CI = confidense interval (διάστημα εμπιστοσύνης); ip = intraperitoneal (ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση); ND = no data (δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα)



Σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων σε δυο επίπεδα (the two-levels random effects model), δεν εντοπίστηκε σημαντική ασυνάφεια (incoherence) μεταξύ των συγκρίσεων (incoherence=.001). Μόνο μια συγκεκριμένη αγκύλη σύγκρισης έδειξε ασυνάφεια. Πιο συγκεκριμένα, στην άμεση σύγκριση, η μονοθεραπεία με πλατίνα ήταν οριακά καλύτερη από τη μονοθεραπεία με ταξάνη (HR: 0.87, 95% CI 0.71 - 1.06), αλλά φάνηκε να είναι αρκετά καλύτερη βάσει των έμμεσων δεδομένων από τη σύγκριση αυτών των δυο σχημάτων έναντι της μονοθεραπείας με παράγοντες που δε συμπεριελάμβαναν ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη (HR = 0.53, 95% CI = 0.36 to 0.80). Η αιτία αυτής της ασυνάφειας ήταν το ότι αυτή η αγκύλη σύγκρισης συμπεριλαμβάνει και μελέτες με αποκλειστικά πρώτης γραμμής θεραπεία αλλά και μελέτες με ασθενείς σε δεύτερης γραμμής θεραπεία. Τα σχήματα δεύτερης γραμμής θεραπείας χωρίς ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη εμπεριείχαν τοποτεκάνη (topotecan), ένα σκεύασμα που δε συμπεριλαμβάνονταν στη θεραπεία πρώτης γραμμής. Επιπρόσθετα, οι σχετικοί κίνδυνοι (hazard ratios) που εκτιμήθηκαν και υπολογίστηκαν από τις άμεσες αναλύσεις και περιορίζονταν σε θεραπεία πρώτης γραμμής δε διέφεραν ουσιαστικά από αυτά που εκτιμήθηκαν και υπολογίστηκαν από τις αναλύσεις και των πρώτης και των δεύτερης γραμμής θεραπειών (Πίνακας 33).

Δεδομένου του μικρού αριθμού κλινικών δοκιμών που εκτίμησαν δεύτερης γραμμής θεραπεία, η μέθοδος της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών είναι ασταθής και, συνεπώς, δυνητικά αναξιόπιστη για την ανάλυση θεραπειών δεύτερης γραμμής. Υπήρχε μια ένδειξη ότι οι συνδυασμοί που εμπεριείχαν πλατίνα και ταξάνη θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια οριακά στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας έναντι της μονοθεραπείας με πλατίνα (HR = 0.53, 95% CI = 0.29 to 0.96) και της μονοθεραπείας με ταξάνη (HR = 0.47, 95% CI = 0.22 to 0.99). Στην άμεση σύγκριση, ο σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) για τη θνησιμότητα των συνδυασμών που εμπεριέχουν πλατίνα και ταξάνη έναντι της μονοθεραπείας με πλατίνα ήταν 0.82 (95% CI = 0.69 to 0.97), ενώ δεν υπήρχε άμεση σύγκριση του συνδυασμού έναντι μονοθεραπείας με ταξάνη.



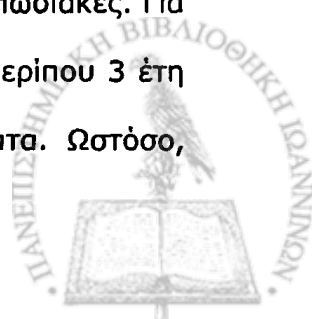
Κεφάλαιο 3

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξετάσαμε 198 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες συνέκριναν ποικίλα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών τα τελευταία 40 χρόνια. Αποδείξαμε οριστικά τη μείζονα πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών αυτών και καταφέραμε να ποσοτικοποιήσουμε το μέγεθος του κέρδους αυτού στην επιβίωση.

Σε σύγκριση με το παρελθόν και το πρώτο διάστημα της χημειοθεραπείας, όταν δεν ήταν διαθέσιμες ούτε η πλατίνα ούτε οι ταξάνες και η χημειοθεραπεία, σαφώς, δεν ήταν καλύτερη από την υποστηρικτική αγωγή σε ό,τι αφορά τις εκβάσεις θνησιμότητας¹⁹⁶, η μέση επιβίωση μπορεί πλέον τουλάχιστον να διπλασιαστεί με τη χρήση των σχημάτων που είναι διαθέσιμα σήμερα. Ένας συνδυασμός με βάση την πλατίνα και την ταξάνη με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση²⁰⁴ μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο θανάτου κατά 55%. Περισσότερο από το μισό (30%) αυτού του κέρδους μπορεί να επιτευχθεί με ένα σύννηθη συνδυασμό με βάση την πλατίνα. Οι ταξάνες χωρίς την πλατίνα δε φαίνεται να προσφέρουν κάποιο σαφές κέρδος στην επιβίωση. Αν και τα δεδομένα αφορούν κατά κύριο λόγο τη θεραπεία πρώτης γραμμής, τα πενιχρά και ανεπαρκή δεδομένα για τη θεραπεία δεύτερης γραμμής είναι συμβατά με την υπεροχή των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με συνδυασμό πλατίνας και ταξάνης.

Οι απόλυτες διαστάσεις της παράτασης του χρόνου επιβίωσης είναι εντυπωσιακές. Για μια αναμενόμενη μέση επιβίωση 2.5 ετών χωρίς αποτελεσματική θεραπεία, περίπου 3 έτη ζωής κερδίζονται με τα πιο αποτελεσματικά σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα. Ωστόσο,



αυτά τα οφέλη θα πρέπει να προσαρμόζονται στα μέτρα της κάθε ασθενούς ξεχωριστά και θα πρέπει επίσης να εξισσοροπούνται έναντι της ανεκτικότητας. Πολύ-φαρμακευτικοί συνδυασμοί που εμπεριέχουν και την πλατίνα και τις ταξάνες μπορεί να προκαλέσουν και αθροιστική, συσσωρευτική τοξικότητα/ες^{200, 398-399}.

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, πιο συγκεκριμένα, δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά κέντρα παγκοσμίως και η εφαρμογή της μπορεί να συνεπάγεται κάποιες προκλήσεις⁴⁰⁰ και επιπλέον τοξικότητες²⁰⁴. Οι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα και την ταξάνη που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά είναι τα καλύτερα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ότι αφορά την επιβίωση στη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών που διεξαγάγαμε με πολύ υψηλή, μάλιστα, πιθανότητα. Υπολογίζουμε ότι κάποιο είδος ενδοπεριτοναϊκού σχήματος έχει 98% πιθανότητες να είναι το καλύτερο στην παράταση του χρόνου επιβίωσης. Ωστόσο, εάν τελικά αποδειχθεί δύσκολη η εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης των σχημάτων, η επιβίωση μπορεί σχεδόν να διπλασιαστεί, ακόμη και με ένα συνδυασμό με πλατίνα και ταξάνη χωρίς ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση.

Η μακροχρόνια εξέλιξη της θεραπευτικής της χημειοθεραπείας για τον καρκίνο καθιστά δύσκολη την εκτίμηση των σχετικών αξιών και των ιδιοτήτων των σχημάτων που έχουν εισαχθεί, μέσα από μια μακρά περίοδο διαδοχικών και αλληπάλληλων βημάτων. Τα νεότερα σχήματα, αναπόφευκτα, συγκρίνονται με προηγούμενα σχήματα, αντί να συγκρίνονται με τους πολύ παλιούς παράγοντες ή με τη μη χορήγηση καμίας θεραπείας.

Η προσέγγιση με τη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών είναι αρκετά ελκυστική και χρήσιμη, μέσα σε αυτό το πλαίσιο, αφού μπορεί να ενσωματώσει και να στεγάσει τέτοια διαδοχικά βήματα μέσω των αγκυλών και βρόχων των έμμεσων συγκρίσεων. Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών μπορεί να αποδειχθεί μια ιδιαίτερος χρήσιμη προσέγγιση για τη σύνθεση δεδομένων σε ιατρικούς τομείς στους οποίους δεδομένα πάνω σε πολλαπλές θεραπείες συσσωρεύονται, ένα σενάριο που παρατηρείται όλο και πιο συχνά στην κλινική θεραπευτική²⁰⁶. Ωστόσο, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην περίπτωση κλινικών δοκιμών που είναι απομακρυσμένες στο χρόνο, επειδή δυνητικά υπάρχει ο



κίνδυνος σύγχυσης με άλλους παράγοντες που ποικίλουν με την πάροδο του χρόνου, όπως υποστηρικτικές ή επικουρικές θεραπευτικές πρακτικές⁴⁰¹.

Θα πρέπει επίσης να επισημάνουμε και να προσέξουμε ότι μια πλήρης εκτίμηση της πιθανότητας της ύπαρξης ασυνάφειας για εννέα θεραπείες θα απαιτούσε να εκτιμηθούν μέχρι και 112 αγκύλες στο πλαίσιο της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών. Στο δίκτυο μας, υπήρχαν πολλές συγκρίσεις θεραπειών για τις οποίες άμεσα δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα και, ακόλουθα, η εκτίμηση της ασυνάφειας ήταν αδύνατη. Συνεπώς, δικαιολογείται και απαιτείται μια κάπως συντηρητική ερμηνεία ορισμένων αποτελεσμάτων, ιδιαίτερα για τις θεραπείες που μελετήθηκαν σε λίγες κλινικές δοκιμές. Υπό αυτό το πρίσμα και μέσα σε αυτό το πλαίσιο, θα ήταν χρήσιμη η ύπαρξη περισσότερων δεδομένων για σχήματα που συμπεριλαμβάνουν παράγοντες που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά καθώς και μια πιο μακρά παρακολούθηση των υπάρχουσών κλινικών δοκιμών.

Ένας ακόμη πιθανός περιορισμός αφορά το γεγονός ότι η παρούσα ανάλυση στηρίζεται σε δημοσιευμένα ομαδικά δεδομένα (published group data), παρά σε πληροφορίες σε ατομικό επίπεδο (individual level information). Συνεπώς, συμπεριλάβαμε γυναίκες με ένα μεγάλο εύρος προγνώσεων, από το στάδιο I έως την προχωρημένη νόσο. Παραταύτα, η συντριπτική πλειονότητα των κλινικών δοκιμών δεν εμπεριείχε, αναλογικά, κάποιο σημαντικό τμήμα δεδομένων για νόσο πολύ πρώιμου σταδίου, κάτι που αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι οι περισσότερες γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών ακόμη διαγιγνώσκονται σε σχετικά προχωρημένα στάδια. Οι πληροφορίες σε ατομικό επίπεδο (individual-level information) μπορεί να επιτρέψουν μια πιο λεπτομερή εκτίμηση των εκβάσεων σε διαφορετικά επίπεδα κινδύνου⁴⁰². Δεδομένα σε ατομικό επίπεδο (individual-level data) θα ήταν επίσης χρήσιμα και θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν και άλλα ερωτήματα, όπως αν και σε ποιο βαθμό υπάρχει τροποποίηση του αποτελέσματος ανάλογα με τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, το στάδιο και το αν έχει παραμείνει υπολειμματικός όγκος μετά από το χειρουργείο. Πέραν της εξάρτησης από τη χημειοθεραπεία, η βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων και των εκβάσεων μπορεί επίσης να εξαρτάται από την χειρουργική προσέγγιση. Ωστόσο, ακόμη και με πληροφορίες σε



επίπεδο ατόμου, η δυνατότητα εντοπισμού τροποποιήσεων του αποτελέσματος μπορεί ακόμη να είναι περιορισμένη, μέσα σε ένα τέτοιο πολύπλοκο δίκτυο πολλαπλών θεραπειών.

Είναι επίσης αξιοσημείωτο ότι, αν και περίπου 40,000 γυναίκες συμμετείχαν σε δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές χημειοθεραπευτικών σχημάτων για τον καρκίνο των ωοθηκών, η μεγάλη πλειοψηφία των ερευνών αφορά και περιορίζεται σε συγκρίσεις παρόμοιων τύπων θεραπείας με ελάχιστονες τροποποιήσεις στη δοσολογία ή στο τρόπο και το σχήμα χορήγησης ή σε μικρές αλλαγές και διαφορές στα συγκρινόμενα φάρμακα που ανήκουν στην ίδια κατηγορία παραγόντων. Αν και τέτοιες κλινικές δοκιμές μπορεί ακόμη να μας βοηθήσουν και να συμβάλουν στη βελτίωση της κατανόησής μας για ελάχιστονες παραλλαγές διαφορετικών σχημάτων, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την τοξικότητα και την ανεκτικότητα, φαίνεται απίθανο ότι να οδηγήσουν σε μείζονα πρόοδο σε σχέση με τη βελτίωση στην επιβίωση. Οι λίγες εξαιρέσεις στατιστικά σημαντικών διαφορών στην επιβίωση που έχουμε δει στις μελέτες αυτού του είδους θα μπορούσαν να είναι πραγματικές, αλλά θα μπορούσαν επίσης απλά να αντικατοπτρίζουν ευρήματα τύχης.

Με τόσους πολλούς ερευνητές που δουλεύουν στο πεδίο αυτό, θα ήταν χρήσιμο να σχεδιαστούν μελλοντικές κλινικές δοκιμές, οι οποίες να συμπληρώσουν και θα αναπληρώσουν σημαντικά κενά, στις περιπτώσεις που μείζονες αγκύλες και βρόχοι δεδομένων παρουσιάζουν ελάχιστες ή και καμία πληροφόρηση. Μια αποδοτική στρατηγική για την κλινική έρευνα σε αυτό το χώρο θα απαιτούσε υποδομή, αναπτυξιακή ενίσχυση και υποστήριξη. Επιπρόσθετα, υπάρχει μια ανάγκη οι ομάδες συνεργασίας που διενεργούν κλινικές δοκιμές να αναπτύξουν (αλληλο)συμπληρωματικές δοκιμές, να μειώσουν την επικάλυψη, την αλληλοκάλυψη και τις περιττές επαναλήψεις, και να διεξάγουν επίσης συντονισμένες, κοινές κλινικές δοκιμές. Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών μπορεί να προσφέρει μια επιπρόσθετη κινητήρια δύναμη σε μια τέτοια προσπάθεια και μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη καθόσο νέοι παράγοντες και σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των μοριακά εστιασμένων θεραπειών ⁴⁰³⁻⁴⁰⁴, αναπτύσσονται και εξελίσσονται σήμερα.



Κεφάλαιο 4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ένας συνδυασμός με βάση την πλατίνα και την ταξάνη με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση²⁰⁴ μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο θανάτου κατά 55%. Περισσότερο από το μισό (30%) αυτού του κέρδους μπορεί να επιτευχθεί με ένα σύνηθη συνδυασμό με βάση την πλατίνα.
- Πολύ-φαρμακευτικοί συνδυασμοί, που εμπεριέχουν και την πλατίνα και τις ταξάνες, μπορεί να προκαλέσουν και αθροιστική, συσσωρευτική τοξικότητα/ες^{200, 398-399}. Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, πιο συγκεκριμένα, δεν έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλά κέντρα παγκοσμίως και η εφαρμογή της μπορεί να συνεπάγεται κάποιες προκλήσεις⁴⁰⁰ και επιπλέον τοξικότητες²⁰⁴.
- Οι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα και την ταξάνη που χορηγούνται ενδοπεριτοναϊκά είναι τα καλύτερα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε σχέση με την επιβίωση στην μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών που διεξαγάγαμε με πολύ υψηλή, μάλιστα, πιθανότητα. Υπολογίζουμε ότι κάποιο είδος ενδοπεριτοναϊκού σχήματος έχει 98% πιθανότητες να είναι το καλύτερο στην παράταση του χρόνου επιβίωσης.
- Ωστόσο, εάν τελικά αποδειχθεί δύσκολη η εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης των σχημάτων, η επιβίωση μπορεί σχεδόν να διπλασιαστεί ακόμη και με ένα συνδυασμό με πλατίνα και ταξάνη χωρίς ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση.



- Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών μπορεί να αποδειχθεί μια ιδιαίτερως χρήσιμη προσέγγιση για τη σύνθεση δεδομένων σε ιατρικούς τομείς, στους οποίους δεδομένα πάνω σε πολλαπλές θεραπείες συσσωρεύονται, ένα σενάριο που παρατηρείται όλο και πιο συχνά στην κλινική θεραπευτική²⁰⁶.
- Με τόσους πολλούς ερευνητές που δουλεύουν στο πεδίο αυτό, θα ήταν χρήσιμο να σχεδιαστούν μελλοντικές κλινικές δοκιμές, οι οποίες θα συμπληρώσουν και θα αναπληρώσουν σημαντικά κενά, στις περιπτώσεις που μείζονες αγκύλες και βρόχοι δεδομένων παρουσιάζουν ελάχιστες ή και καμία πληροφόρηση. Μια αποδοτική στρατηγική για την κλινική έρευνα σε αυτό το χώρο θα απαιτούσε υποδομή, αναπτυξιακή ενίσχυση και υποστήριξη. Επιπρόσθετα, υπάρχει μια ανάγκη οι ομάδες συνεργασίας που διενεργούν κλινικές δοκιμές να αναπτύξουν (αλληλο)συμπληρωματικές δοκιμές, να μειώσουν την επικάλυψη, την αλληλοκάλυψη και τις περιττές επαναλήψεις, και να διεξάγουν επίσης συντονισμένες, κοινές κλινικές δοκιμές.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή:

Τα τελευταία 40 χρόνια, έχουν διενεργηθεί πολυάριθμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών. Αν και η επιβίωση του καρκίνου των ωοθηκών έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, το μέγεθος και οι διαστάσεις του όφελους αυτού διαμέσου των διαφόρων ειδών σχημάτων παραμένουν αδιευκρίνιστα.

Μεθοδολογία:

Χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών (multiple-treatments meta-analysis) για να συνδυάσουμε πληροφορίες από άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις όλων των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιήθηκαν σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τον καρκίνο των ωοθηκών τα τελευταία 40 έτη. Η χημειοθεραπεία κατηγοριοποιήθηκε με βάση τη χρήση ή μη της πλατίνας και/ή της ταξάνης, του συνδυασμού ή μη παραγόντων και της ενδοπεριτοναϊκή ή μη χορήγησης τους. Εφαρμόσαμε Monte Carlo εξομοιώσεις (simulations) για να καθορίσουμε ποιο σχήμα βελτίωσε περισσότερο την επιβίωση. Οι αναλύσεις των κλινικών δοκιμών που εξέτασαν πρώτη και δεύτερης γραμμής θεραπείες διεξήχθησαν επίσης και ξεχωριστά.



Αποτελέσματα:

Εντοπίσαμε 198 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (N=38,440 γυναίκες) που εμπεριείχαν 120 διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα και δημοσιεύτηκαν από το 1971 μέχρι το 2006. Ογδόντα-δυο κλινικές δοκιμές συνέκριναν διαφορετικούς τύπους χημειοθεραπείας με βάση την αρχική μας κατηγοριοποίηση, από τις οποίες 60 εμπεριείχαν και δεδομένα επιβίωσης που μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση (N=15,609 γυναίκες). Οι εξομοιώσεις Monte Carlo έδειξαν με μια πιθανότητα ίση με 92% ότι το σχήμα που βελτίωσε περισσότερο την επιβίωση είναι ο συνδυασμός πλατίνας και ταξάνης με ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Το σχήμα αυτό προκαλεί μείωση του σχετικού κινδύνου για θνησιμότητα (relative risk reduction for mortality) κατά 55% [95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) (confidence interval [CI]) = 39% με 67%] σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με έναν παράγοντα που δεν εμπεριείχε ούτε πλατίνα ούτε ταξάνη και δε χορηγείται ενδοπεριτοναϊκά. Έναντι του ίδιου μονοθεραπευτικού σχήματος σύγκρισης, οι συνδυασμοί βασισμένοι στην πλατίνα με ή χωρίς ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση οδήγησαν σε σχετικούς κινδύνους μείωσης της θνησιμότητας ίσους με 40% (95% ΔΕ = 21% to 54%) και 30% (95% ΔΕ = 20% to 38%) αντίστοιχα, και οι συνδυασμοί που εμπεριείχαν και πλατίνα και ταξάνη χωρίς ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση έφτασαν σχετικό κίνδυνο μείωσης ίσο με 42% (95% ΔΕ = 31% to 51%). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν μόνο σε θεραπεία πρώτης γραμμής. Τα δεδομένα για θεραπεία δεύτερης γραμμής ήταν συνεπή και σύμφωνα για την ανωτερότητα των συνδυασμών με πλατίνα και ταξάνη.

Συμπεράσματα:

Τα τελευταία χρόνια έχουν επιτευχθεί σαφείς, συνεχώς επαυξανόμενες βελτιώσεις στο χρόνο επιβίωσης σε γυναίκες με καρκίνο των ωοθηκών με τη βοήθεια της χημειοθεραπείας. Υπάρχει πιθανότητα να επιτευχθεί ένας τουλάχιστον διπλασιασμός του



χρόνου επιβίωσης των γυναικών αυτών με συνδυασμούς με πλατίνα και ταξάνη, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση.

1402-17 (Cherix)

1402-17 (Cherix)

1402-17 (Cherix)



**Survival Benefits With Diverse Chemotherapy Regimens
for Ovarian Cancer: Meta-analysis of Multiple Treatments**

Medical Thesis

Maria Kyrgiou, M.D.

SUMMARY

Background:

Numerous randomized trials have compared different chemotherapy regimens in women with ovarian cancer. Although ovarian cancer survival has improved in recent years, the magnitude of these incremental benefits across diverse regimens is unclear.

Methods:

We used multipletreatment meta-analysis methodology to combine information from direct and indirect comparisons of all chemotherapy regimens used in randomized trials of ovarian cancer in the last 40 years. Chemotherapy was categorized by the use or not of platinum and/or taxanes, combinations of agents, and intraperitoneal administration. Monte Carlo simulations were used to determine which regimen most improved survival. Analyses of trials that examined first- and second-line treatments were also performed separately.



Results:

We found 198 trials ($N = 38\,440$ women) involving 120 different chemotherapy regimens published in 1971 – 2006. Eighty-two trials compared different types of chemotherapy, among which 60 had usable survival information ($N = 15\,609$ women). Monte Carlo simulations showed a 92% probability that the regimen that best prolonged survival is a platinum and taxane combination with intraperitoneal administration; this regimen resulted in a 55% relative risk reduction (95% confidence interval [CI] = 39% to 67%) for mortality as compared with nonintraperitoneal monotherapy using neither platinum nor taxane. Against that same monotherapy comparator, platinum-based combinations with and without intraperitoneal administration achieved 40% (95% CI = 21% to 54%) and 30% (95% CI = 20% to 38%) relative risk reductions for mortality, respectively, and combinations involving platinum and taxane without intraperitoneal administration achieved a 42% (95% CI = 31% to 51%) relative risk reduction. Results were similar when analyses were limited to first-line treatment. Data on second-line treatment were consistent with the superiority of platinum and taxane combinations.

Conclusions:

Distinct incremental improvements in survival have been achieved for ovarian cancer chemotherapy over time, with the possibility to achieve a doubling or more of time to mortality with platinum and taxane combinations, especially when intraperitoneal administration is used.



BACKGROUND

Ovarian cancer is a major cause of death worldwide, and it is especially prevalent in developed countries¹⁸⁷⁻¹⁹¹. The overall 5-year survival rate is poor, at approximately 30% for women older than 65 years¹⁹². Typically, primary treatment consists of surgery and some form of chemotherapy¹⁹³⁻¹⁹⁴. Alkylating agents were used initially, with poor results, but platinum-based chemotherapy has improved outcomes in the last 25 years¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. In the last 10 years, evidence has also started to accumulate that taxanes and their combination with platinum agents may further improve outcomes^{193, 199-203}. Data from recent studies also suggest that additional benefits are achieved by intraperitoneal chemotherapy²⁰⁴.

Although there is wide consensus that chemotherapy prolongs survival in women with epithelial ovarian cancer, the exact magnitude of the survival benefits with various regimens is unclear. Approximately, 200 randomized trials comparing different chemotherapy regimens for ovarian cancer have been published. Because newer or more intensive regimens also have higher toxicity, it is important to quantify the incremental survival benefits, if any, conferred by each type of chemotherapy as compared with older regimens.

Here we performed an overview of all randomized trials comparing chemotherapy regimens in patients with ovarian cancer. We aimed to present the evolution of the randomized evidence over time as newer regimens were tested. We examined whether specific regimens are superior to others and evaluated the magnitude of the benefit. Given the wide spectrum of comparisons available, we used multiple-treatment meta-analysis²⁰⁵⁻²⁰⁷. This method allowed us to integrate data from both direct and indirect comparisons of diverse regimens.



METHODS

Search Strategy and Eligibility Criteria

We searched MEDLINE, EMBASE, and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library (1965 until January 2006). The search strategy used "ovarian cancer or neoplasia" and "chemotherapy" with an array of terms suggestive of randomized trials²⁰⁸. The full strategy is available on request. We also perused the references of retrieved articles and of previous meta-analyses. Additional cross-searches were performed in MEDLINE using the names of investigators who were the lead authors of at least one eligible trial. In addition, we hand-searched several years of the journals with the highest number of electronically identified trials²⁰⁹.

We considered all randomized controlled trials published in English, German, French, or Italian that compared at least two arms of different chemotherapy regimens (different agents and/or schedules) in at least five patients with ovarian cancer. Trials were included regardless of stage and line of treatment. Trials with at least three arms were included if at least two arms addressed an eligible comparison; noneligible arms were excluded. We excluded meeting abstracts; nonrandomized trials and pseudorandomized trials with alternate allocation of subjects; data on other malignancies or nonepithelial ovarian cancer; trials comparing radiotherapy, immunotherapy, hormonal therapy, and gene therapy (unless the above regimens were the same in all compared arms and the difference between arms pertained to the chemotherapeutic regimens only); and comparisons of chemotherapy against no chemotherapy (best supportive care). In cases of overlap or duplicate reports, we retained only the survival data with the maximal follow-up.



Data Extraction

From each eligible trial, we recorded the first author, publication year, journal, country or countries of the investigators, sample size (randomized and considered eligible for survival analyses [total and per arm]), regimens compared, the line of chemotherapy, previous chemotherapy, stage(s) of the disease, and percentage of patients with performance status 2 or worse (Karnofsky score ≤ 70) per arm.

The type of chemotherapy regimen was categorized according to whether it involved platinum, taxane, both, or neither; used a combination of agents or monotherapy; and used intraperitoneal administration of any agents or not. Theoretically, this categorization gives rise to 14 possible types of chemotherapy, not all of which have necessarily been tested in trials.

For each trial, we recorded the median survival and the number of deaths per arm, if available, and whether there was a statistically significant difference in survival between the compared arms (two-tailed $P < .05$). When several analyses were reported, we preferred the log-rank test results over other statistics and unadjusted analyses over adjusted analyses. For trials including at least two arms, statistical significance was assessed for an analysis considering all arms.

For trials that compared at least two different types of chemotherapy regimens, we also extracted or estimated the hazard ratio (HR) and its variance. We used the reported hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) from Cox regression models. Unadjusted hazard ratios were preferred over multivariable ones. For trials that did not provide this information on hazard ratios and their uncertainty, we imputed these data by using the number of events (E_1 , E_2) and patients (T_1 , T_2) in each arm and the presented log-rank P value. We estimated the variance by the formula $(T_1 + T_2)^2 / [(E_1 + E_2) T_1 T_2]$ and then estimated the natural logarithm of the hazard ratio such that it would have the P value denoted by the log-rank test²¹⁰. If the log-rank P value was also not available, we estimated the hazard ratio as the inverse of the ratio of the median



survival times from the presented Kaplan – Meier curves assuming exponential survival curves and proportional hazards.

Data were extracted independently by two investigators (MK and JPAI). Discrepancies were discussed to reach consensus.

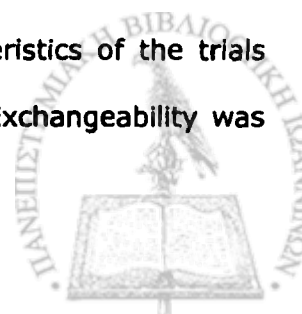
Statistical Analyses

We generated descriptive statistics for trial and study population characteristics across all eligible trials. We described the types of comparisons and how these had evolved over time.

We conducted a series of meta-analyses summarizing the log hazard ratios for each comparison of two different types of treatment applying random effects²¹¹. Between-study heterogeneity was estimated using the I^2 statistic²¹².

Multiple-treatment meta-analysis is a method of synthesizing information from a network of trials²¹³⁻²¹⁴. Trials comparing treatments A and B provide direct evidence on the relative effect size θ_{DAB} (here the log hazard ratio). However, it is possible that indirect information may also be available through a common comparator, e.g., treatment C. Studies comparing A versus B, B versus C, and C versus A form a simple network. Indirect evidence about the effectiveness of A versus B is given by $\theta_{IAB} = \theta_{DAC} + \theta_{DCB}$. The combination of the direct and indirect estimates θ_{DAB} and θ_{IAB} into a single effect size can increase precision while randomization is respected²¹³⁻²¹⁴. The combination of direct and indirect evidence for any given treatment comparison can be extended when ranking more than three types of treatments according to their effectiveness: every study contributes evidence about a subset of these treatments.

Multiple-treatment meta-analysis should be used with caution, and the underlying assumptions of the exchangeability of studies across the entire network should be investigated carefully^{205, 214-215}. Exchangeability means that characteristics of the trials would not greatly modify the magnitude of the treatment effects. Exchangeability was



tested by examining heterogeneity and incoherence. Joint analysis of treatments can be misleading if the network is substantially incoherent, i.e., if there is disagreement between indirect and direct estimates θ_{IAB} and θ_{DAB} .

We performed multiple-treatment meta-analysis with a linear mixed-effects model. Incoherence was taken into account by applying a model that suggests two levels in random effects — one at the level of general comparison being made (e.g., A versus B) and the other at the level of each specific study²¹⁶. The comparison -specific effects follow a distribution with zero mean and standard deviation that reflects the incoherence of the network.

One set of multiple-treatment meta-analysis addressed all eligible trials comparing different types of chemotherapy. However, line of treatment may be an important confounder. Therefore, we also considered two separate analyses: one that included only trials that addressed first-line treatment and another that included trials that addressed second-line therapy.

Analyses were conducted in R, version 2.2.1 (R Institute, Vienna, Austria) using lme functions. We also estimated the probability for each type of treatment to be the best at prolonging survival, given the results of the multiple-treatment meta-analysis, using Monte Carlo simulations in WinBUGS, version 1.4 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, U.K., <http://www.mrcbsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>). A major advantage of working within a Bayesian framework is that probabilistic statements about the effectiveness of the different treatments can be made. The prior assumption is that all treatments are equally likely to be the best. For example, the probability of a treatment T_i to be the best out of N treatments can be calculated as the posterior probability $P(\text{Rank}(T_i) = N)$. In WinBUGS code, `P.most.effective<-equals(rank(mean[,i]),N)`.



RESULTS

Eligible Trials

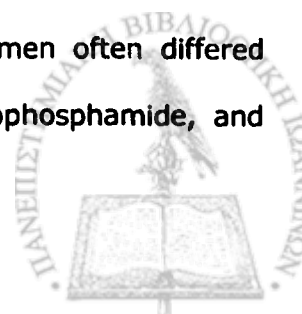
The electronic searches yielded 4653 items from MEDLINE, 3276 from EMBASE, and 1916 from Cochrane Central. Of these, 727 potentially eligible articles were scrutinized. We excluded 529 reports that did not meet eligibility criteria, leaving 198 trials that qualified for the overview.

The 198 trials^{193, 200-204, 211-397} had been published from 1971 to January 2006. The median sample size was 103 patients (interquartile range = 53 – 234 patients). Only four trials had more than 1000 subjects; 18 had more than 500 subjects. A total of 38 440 subjects were randomly assigned across 421 arms, and 36 029 subjects were included in survival analyses. In most reports, no previous chemotherapy had been given. There was considerable variability in the percentage of patients with poor performance status, but the percentage of such enrolled patients decreased over time (– 6% per decade, $P = .003$). In only two trials did the majority of patients have stage I disease. Most trials were done in the United States and in Europe. Only 5% of the studies included one or more intraperitoneally administered agents.

Eighty-two of the 198 trials compared different types of regimens according to our a priori categorization. Overall, this set of 82 trials had a similar profile as the total dataset of 198 trials.

Compared Chemotherapy Regimens

A total of 120 different regimens were tested in the 198 trials. Only six monotherapies and 15 combinations of different agents had been tested in at least four trial arms each. Moreover, doses and schedules of the same regimen often differed across trials. The most commonly used regimen — cisplatin, cyclophosphamide, and



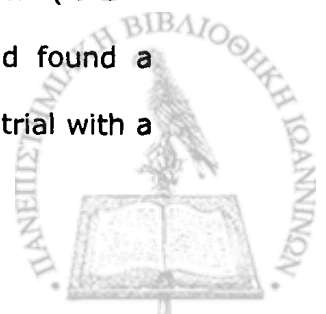
doxorubicin — had been used in 34 arms, followed by cisplatin and cyclophosphamide ($n = 33$ arms), paclitaxel ($n = 24$), cisplatin ($n = 23$), carboplatin ($n = 21$), and carboplatin and paclitaxel ($n = 19$). Nonplatinum, nontaxane regimens dominated trials published in the 1970s, platinum-based combinations prevailed in the 1980s and 1990s, and combinations including platinum and taxane are the most common regimens used recently.

Of 116 trials that compared only regimens of the same type, only six found statistically significant differences in survival. The percentage (5%) is not beyond what is expected by chance. In two trials with statistically significant differences, the median survival difference between the compared arms was less than 2 months. Three trials showed differences among different regimens involving platinum, but there were 59 trials comparing different platinum-based regimens. One small trial found differences of borderline statistical significance between two regimens involving neither platinum nor taxanes among 29 trials that compared such regimens. Therefore, although minor differences between regimens using the same classes of drugs cannot be totally excluded, these differences would probably be very small overall, if not chance findings.

Comparisons of Different Types of Regimens

Of the 82 trials comparing different types of regimens, 60 had survival data, and these were included in quantitative syntheses (16 478 randomly assigned subjects, 15 609 in survival analyses). The other 22 trials (1380 randomly assigned subjects) were typically phase 1/2 or phase 2 trials with no usable survival data.

We first made pairwise comparisons of regimens from the 60 trials based on direct evidence only. Heterogeneity ($I^2 > 35\%$) was found only for the comparison of platinum-based combinations versus platinum and taxane – based combinations ($I^2 = 70\%$, four studies), among which three trials using a cisplatin background found a statistically significant survival benefit for the addition of taxane, whereas the trial with a

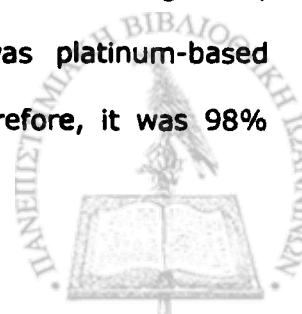


carboplatin background found no such benefit. Direct comparisons showed that platinum monotherapy was statistically significantly better than monotherapy with a nonplatinum, nontaxane agent, and a platinum-based combination was better than monotherapy or combinations involving neither platinum nor taxanes (relative risk reduction of mortality [RRR] = 37%, 22%, and 23%, respectively). Moreover, combinations involving neither platinum nor taxane were better than monotherapy with such agents (RRR = 17%), platinum and taxane – based combinations were better than platinum-based combinations (RRR = 21%), and intraperitoneal administration improved survival with platinum and taxane –based combinations (RRR = 21%).

Multiple-Treatment Meta-analysis

We next performed multiple-treatment meta-analysis of all 60 trials with survival data. The combination of nonplatinum and nontaxane agents (not given intraperitoneally) was associated with a small decrease in mortality risk (RRR = 13%) compared with monotherapy with a nonplatinum, nontaxane agent. Platinum monotherapy (RRR = 32%) or platinum-based combination therapy with (RRR = 40%, 95% CI = 21% to 54%) or without (RRR = 30%, 95% CI = 20% to 38%) intraperitoneal administration was associated with more prominent statistically significant survival benefits than nonplatinum agents. Data on taxane-based regimens were sparse, and no formally statistically significant survival benefits were found. Combinations involving both platinum and taxane achieved the most impressive benefits (when intraperitoneal administration was involved, RRR = 55%, 95% CI = 39% to 67%, otherwise RRR = 42%, 95% CI = 31% to 51%).

Monte Carlo simulations showed a 92% probability that combinations of platinum and taxane with intraperitoneal administration were the most effective regimens, whereas there was a 6% probability that the best regimen was platinum-based combination chemotherapy with intraperitoneal administration. Therefore, it was 98%



likely that the most effective regimen included intraperitoneal administration. The probability that any other type of regimen was the best for prolonging survival was less than 2%. Similar results were seen also in a more simplified multiple-treatment meta-analysis that merged the nonplatinum – nontaxane monotherapy and combination regimens in the same treatment category.

According to the two-level random-effects model, no important incoherence between comparisons was detected (incoherence = .001). Only one particular comparison loop showed incoherence. Specifically, in the direct comparison, platinum monotherapy was marginally better than taxane monotherapy (HR = 0.87, 95% CI = 0.71 to 1.06), but it was much better based on indirect evidence from the comparison of these two regimens against monotherapy with nonplatinum, nontaxane agents (HR = 0.53, 95% CI = 0.36 to 0.80). The reason for this incoherence was that this comparison loop includes both trials with exclusively first-line treatment and trials with patients on second-line treatment. The nonplatinum, nontaxane regimens for second-line treatment included topotecan, which was not included in first-line therapy. Furthermore, hazard ratios estimated from direct analyses limited to first-line treatments were not materially different from those estimated from analyses of both first- and second-line therapies.

Given the small number of trials assessing second-line treatment, the multiple-treatment meta-analysis method is unstable and thus potentially unreliable for the analysis of second-line treatments. There was a suggestion that platinum and taxane – containing combinations could result in a borderline statistically significant relative risk reduction of mortality against platinum monotherapy (HR = 0.53, 95% CI = 0.29 to 0.96) and taxane monotherapy (HR = 0.47, 95% CI = 0.22 to 0.99). On direct comparison, the hazard ratio for mortality of platinum and taxane – containing combinations versus platinum monotherapy was 0.82 (95% CI = 0.69 to 0.97), while there was no direct comparison of the combination versus taxane monotherapy.



DISCUSSION

We examined 198 randomized trials that compared various chemotherapy regimens in women with ovarian cancer during the last 40 years. We show conclusively the major progress that has been achieved in prolonging the survival of these patients and we have quantified the magnitude of the survival benefit. Compared with the early days, when neither platinum nor taxanes were available and chemotherapy was clearly no better than supportive care for mortality outcomes¹⁹⁶, median survival can now be more than doubled using currently available regimens. A platinum and taxane – based combination with intraperitoneal administration²⁰⁴ can reduce the risk of death by 55%. More than half (30%) of this benefit may be achieved with a standard platinum-based combination. Taxanes without platinum do not appear to confer any clear survival benefit. Although the data pertain predominantly to first-line treatment, the sparse data on second-line treatment are consistent with a superiority of combined platinum and taxane regimens.

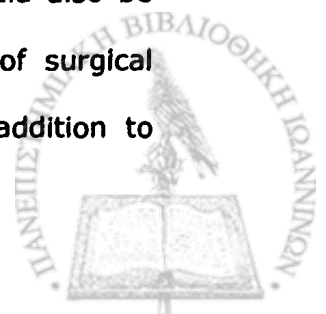
The absolute magnitude of the increase in survival time is impressive. For an expected median survival of 2.5 years without effective treatment, approximately 3 years are gained with the most effective current treatments. However, these benefits should be tailored to the individual patient and balanced against tolerability. Multidrug combinations including both platinum and taxanes can cause cumulative toxicities^{200, 398-399}. Intraperitoneal administration in particular has not been used in many centers around the world, and its implementation may cause some challenges⁴⁰⁰ and extra toxicities²⁰⁴. Platinum and taxane – based combinations with intraperitoneal administration are the best regimens for survival in our multiple-treatment meta-analysis with very high probability; we estimate that some kind of intraperitoneal regimen is 98% likely to be the best. However, if intraperitoneal administration proves difficult to implement, survival can still be almost doubled with a combination of platinum and taxanes without intraperitoneal administration.



The long-term evolution of cancer chemotherapy therapeutics creates difficulty in estimating the relative merits of regimens that are introduced over a long period of successive steps. Newer regimens are unavoidably compared with previous regimens, rather than to very old agents or no treatment. The multiple treatment meta-analysis approach is attractive in this setting because it can accommodate such successive steps through loops of indirect comparisons. Multiple-treatment meta-analysis can prove a particularly useful approach to synthesize evidence on medical domains among which data on many treatments accumulate, a scenario that is becoming relatively common in clinical therapeutics²⁰⁶. However, caution should be used for trials that are distant in time because of the potential danger of confounding with other factors that vary over time, such as supportive or adjunct treatment practices⁴⁰¹.

We should also caution that a full evaluation of the possibility of incoherence for nine treatments would require up to 112 loops to be evaluated in the multiple-treatment meta-analysis framework. In our network, there were many treatment comparisons for which no direct evidence was available and the evaluation of incoherence was impossible. Therefore, some conservative interpretation is warranted, especially for treatments that have been involved in few trials. In this regard, more evidence on regimens that include intraperitoneally administered agents, as well as longer term follow-up of the existing trials, would be useful.

Another possible limitation is that the current analysis is based on published group data, rather than individual-level information. Therefore, we have included women across a wide range of prognoses, from stage I to advanced disease. However, the vast majority of trials did not include any meaningful proportion of data for very early stage disease, a reflection of the fact that most women with ovarian cancer are still diagnosed at relatively advanced stages. Individual-level information might allow a more detailed appraisal of outcomes at different levels of risk⁴⁰². Individual-level data would also be useful to address whether there is any effect modification by the type of surgical intervention, stage, and whether residual tumor is left after surgery. In addition to



depending on chemotherapy, optimization of outcomes may depend also on the surgical approach. However, the power to detect effect modifications might still be limited, even with individual-level information, in such a complex network of multiple treatments.

It is also notable that, even though almost 40 000 women have participated in published randomized trials of chemotherapy regimens in ovarian cancer, the large majority of investigations pertain to comparisons of similar types of treatment with minor modifications in the dosing or schedule or minor differences in the compared drugs that belong to the same class of agents. Although such trials may still help to improve our understanding of minor variants of different regimens, especially regarding toxicity and tolerability, they are unlikely to result in major progress regarding improvement of survival. The few exceptions of statistically significant survival differences that we have seen in such trials may be real but may also simply reflect chance findings. With many investigators working in this field, it would be useful to design future trials that will fill in important gaps where major loops of evidence have minimal or no information. An efficient strategic plan for clinical research in the field would require infrastructure support. Moreover, there is a need for clinical trials cooperative groups to develop complementary trials, to decrease duplication, and when appropriate, to also perform joint trials. The multiple treatment meta-analysis can offer an additional impetus to such an effort, and it may also be useful as new regimens, including molecularly targeted treatments⁴⁰³⁻⁴⁰⁴, are developed.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harries M, Gore M. Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; **3**: 529-536.
2. National Cancer Institute. *SEER Cancer Statistics Review* 1975-2000. Website: http://www.seer.cancer.gov/csr/1975_2000/results_merged/sect_20_ovary.pdf
3. Quinn M, Babb P, Brock A, et al. Cancer trends in England and Wales 1950-1999. *National Statistics SMPS* No. 66. Website: http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_haelth/cancertrends_5099.pdf
4. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; **51**: 15-36.
5. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures* 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007. Last accessed March 5, 2007.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; **57(1)**: 43-66.
7. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; **136 (10)**: 1184-203.
8. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 522-5.
9. Malander S, Ridderheim M, Masback A, et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a retrospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer* 2004; **40(3)**: 422-8.



10. Newman B, Liu ET. Perspective on BRCA1. *Breast Dis* 1998; **10(1-2)**: 3-10.
11. JL Benedet, Hacker NF, Ngan HYS. FIGO Committe on Gynecologic Oncology. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers: 92-96.
12. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, et al. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999; **64(1)**: 5-10.
13. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_ovarian_cancer_staged_33.asp?sitearea=
14. Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995; **58 (2)**: 157-8.
15. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; **170**: 974-9.
16. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1248-59.
17. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3194-200.
18. www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/
19. Swisher E. Prophylactic surgery and other strategies for reducing the risk for familial ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2003; **4**: 105-110.
20. Hayashi H, Yaginuma Y, Kitamura S, et al. Bilateral oophorectomy in asymptomatic women over 50 years old selected by ovarian cancer screening. *Gynecol Ostet Invest* 1999; **47(1)**: 58-64.
21. Komai K, Nishida T. Tumor marker in ovarian cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; **29(3)**: 481-6.



22. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 1946; 105: 475-476. Reprinted in *JAMA* 1984; **251**: 2255-61.
23. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science* 1946; **103**: 409-36.
24. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by the folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *N Engl J Med* 1948; **238**: 787-93.
25. Hertz R, Lewis J Jr, Lipsett MB. Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *Am J Obstet Gynecol* 1961; **82**: 631-40.
26. Devita VT Jr, Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 1967; **8**: 13.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: **1-15**, 71-85.
28. Principles of Cancer chemotherapy: In: Gunter Deppe and Vicki V. Baker: *Gynecologic Oncology*: Oxford University Press, 1999: 1-46.
29. Chabner BA, Longo DL. Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996.
30. Murphy GP, Lawrence W Jr, Lenhard RE. American Cancer Society textbook of clinical oncology. Atlanta, GA: American Cancer Society, 1995.
31. Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer chemotherapy handbook. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1994.



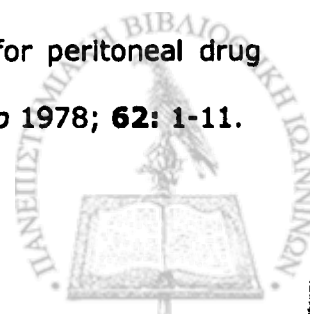
32. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997.
33. Μηχανισμοί Δράσης των Αντιμικροβιακών Χημειοθεραπευτικών. In: Andres Goth: Medical Pharmacology. Principles and Concepts, Tenth Edition, The C.V. Mosby Company, Medical Editions Litsas, 1987: 638-640.
34. DeCherney AH, Nathan L. Current Obstetrics & Gynaecology: Diagnosis and Treatment. International Edition, 9th Edition. The McGraw-Hill Companies, 2003: 973-977.
35. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Εθνικό Συνταγολόγιο 2000; κεφάλαιο 8: 399-443.
36. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998; **78**: 1479-87.
37. Ovarian cancer meta-analysis project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1668-74.
38. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 726-32.
39. The ICON collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. *Lancet* 1998; **352**: 1571-76.
40. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1-6.
41. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year result. *J Natl Cancer I* 2000; **92**: 699-708.



42. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 106-15.
43. Muggia FM, Gynecologic Oncology Group: Phase III Randomized Study of CDDP vs TAX vs CDDP/TAX in Patients with Suboptimal Stage III/IV Ovarian Epithelial Carcinoma, GOG-132, Clinical trial, Completed.
44. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial *Lancet* 2002; **360**: 505-15.
45. Harper PG, Medical Research Council Clinical Trials Unit: Phase III Randomized Study of TAX/CBDCA vs CBDCA or CAP (CTX/DOX/CDDP) for Advanced Ovarian Cancer, MRC-ICON3, Clinical trial, Closed.
46. Sandercock J, Parmar MK, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J Cancer* 1998; **78**: 1471-78.
47. Adams M, Calvert H, Carmichael J, et al. Chemotherapy for ovarian cancer: a consensus statement on standard practice. *Br J Cancer* 1998; **78**: 1404-06.
48. Piccart MJ, Du Bois A, Gore ME, et al. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Euro J Cancer* 2000; **36**:10-12.
49. www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/
50. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin (CIS/paclitaxel PAC) versus carboplatin (ACARBO)/PAC in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynaecologic Oncology Group trial (GOG 158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; **18**: 1373A.
51. Du Bois A, Richter B, Warm M, et al, for the AGO Study Group. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel as 1st-line treatment in ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; **17**: 1395A.



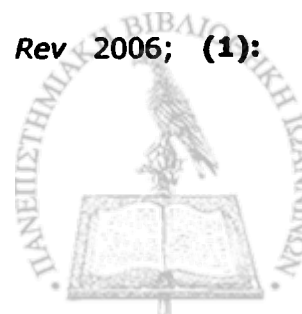
52. Neijt JP, Engelholm SA, Witteveen PO, et al. Paclitaxel (175 mg/m² over 3 hours) with cisplatin or carboplatin in previously untreated ovarian cancer: an interim analysis. *Semin Oncol* 1997; **39**: S15-36.
53. du Bois A, Lück HJ, Meler W, et al.: A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (17): 1320-9.
54. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al.: Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18** (17): 3084-92.
55. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; **21** (17): 3194-200.
56. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al.: Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96** (22): 1682-91.
57. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, et al.: First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIb-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003; **13** (Suppl 2): 172-7.
58. National Cancer Institute: Clinical Announcement: Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer, January 5, 2006.
http://ctep.cancer.gov/highlights/clin_annnc_010506.pdf
59. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; **354**: 34-43.
60. Cannistra S: Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N Engl J Med* 2006; **354**: 77-79.
61. Dedrick R, Myers C, Bungay P et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; **62**: 1-11.



62. Markman M. Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. *Cancer Treat Reviews* 1986; **13**: 219-43.
63. McClay EF, Howell SB. A review: intraperitoneal cisplatin in the management of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; **36**: 1-6.
64. Markman M, Francis P, Rowinsky E, et al. Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in the management of ovarian cancer? *Semin Oncol* 1995; **22**: 84-7.
65. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; **97**: 845-51.
66. Howell SB, Zimm S, Markman M, et al.: Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987; **5 (10)**: 1607-12.
67. Kirmani S, Braly PS, McClay EF et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; **54**: 338-44.
68. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1950-5.
69. Polyzos A, Tasvaris N, Kosmas C et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; **56**: 291-6.
70. Gadducci A, Carnini F, Chiara S et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologica Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000; **76**: 157-62.
71. Yen M-S, Juang C-M, Lai C-R et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001; **72**: 55-60.



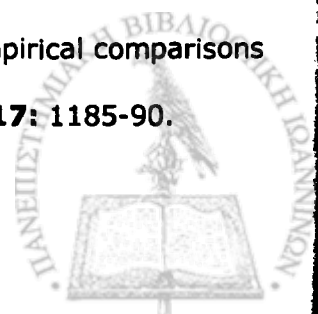
72. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 1001-1007.
73. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin, and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *N Engl J Med* 2006; **354**: 34-43.
74. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003; **13 (Suppl 12)**: 196-203.
75. Walker JL, Armstrong DA, Huang DQ et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian or primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; **100**: 27-32.
76. Fujiwara K, Markman M, Morgan M et al. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; **97**: 10-5.
77. Elit L, Oliver TK, Covens A, et al.: Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007; **109 (4)**: 692-702.
78. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 2006; **24(28)**: 4528-30.
79. Jaaback K, Johnson N: Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **(1)**: CD005340.



80. What Is meta-analysis? Davies HTO, Cromblehttp IK, Newmarket: Hayward Medical Communications, 2003.
81. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. *BMJ* 1904; **3**: 1243-1246.
82. Beecher H. The powerful placebo. *JAMA* 1955; **159**: 1602-6.
83. <http://en.wikipedia.org/wiki/Meta-analysis>
84. Glass G. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; **5**: 3-8.
85. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; **27**: 335-71.
86. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1681-92.
87. Chalmers I, Enkin M, Keirse M. Effective care during pregnancy and childbirth. Oxford University Press 1989.
88. Teagarden JR. Meta-analysis: whither narrative review? *Pharmacotherapy* 1989; **9**: 274-81; discussion 281-4.
89. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *BMJ* 1992; **305**: 15-9.
90. Gotzsche PC. Reference bias in reports of drug trials. *BMJ* 1987; **295**: 654-6.
91. Mulrow CD. The medical review article: state of the science. *Ann Intern Med* 1987; **106**: 485-8.
92. Cooper HM, Rosenthal R. Statistical versus traditional procedures for summarizing research findings. *Psychol Bull* 1980; **87**: 442-9.
93. Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990; **263**: 1392-5.
94. Μετα-ανάλυση. Στο: Ι.Π.Α. Ιωαννίδης. Αρχές αποδεικτικής Ιατρικής. Επιδημιολογία - Δημόσια Υγείνη και Μέθοδοι Έρευνας. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας: 241-260.



95. Meinert CL. Meta-analysis: science or religion? *Control Clin Trials* 1989; **10**(4 Suppl): 257S-263S.
96. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995; **274**(24): 1935-8.
97. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H Jr., et al. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. *N Engl J Med* 1978; **299**: 690-4.
98. Collins R, Keech A, Peto R, et al. Cholesterol and total mortality: need for larger trials. *BMJ* 1992; **304**: 1689.
99. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; **127**(9): 820-6.
100. Davies HTO, Crombie IK. *What is a Systematic Review?* Newmarket: Hayward Medical Communications, 1998.
101. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 167-171.
102. Milne R, Chambers L. Assessing the scientific quality of review articles. *J Epidemiol Community Health* 1993; **47**: 169-170.
103. Oxman AD, Cook DC, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature: VI. How to use an overview. *JAMA* 1994; **272**: 1367-1371.
104. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, et al. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; **309**: 1358-61.
105. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; **273**: 408-12.
106. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. *BMJ* 1998; **317**: 1185-90.



107. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994; **309(6964)**: 1286-91.
108. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet* 1997; **350(9072)**: 185-6.
109. Berlin JA, Laird NM, Sacks HS, et al. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat Med* 1989; **8**: 141-51.
110. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; **22(4)**: 719-48.
111. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993; **2(2)**: 121-45.
112. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7(3)**: 177-88.
113. Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? *Lancet* 1993; **341**: 418-22.
114. Stewart LA, Clarke MJ. Practical methodology of meta-analyses (overviews) using updated individual patient data. Cochrane Working Group. *Stat Med* 1995; **14**: 2057-79.
115. Pocock. Clinical trials; a practical approach. Chicester Willey 1983:210.
116. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1728-33.
117. Sinclair JC, Bracken MB. Clinically useful measures of effect in binary analyses of randomized trials. *J Clin Epidemiol* 1994; **47**: 881-9.
118. Altman DG, Deeks JJ, Sackett DL. Odds ratios should be avoided when events are common. *BMJ* 1998; **317**: 1318.
119. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998; **316**: 989-91.



120. Moher D, Olkin I. Meta-analysis of randomized controlled trials. A concern for standards. *JAMA* 1995; **274**: 1962-4.
121. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, et al. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; **45**: 255-65.
122. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical. *Stat Med* 1989; **8**: 441-54.
123. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; **32**: 51-63.
124. Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. *JAMA* 1975; **231**: 1038-42.
125. Colditz GA, Miller JN, Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology. The probability of a better outcome. *Int J Technol Assess Health Care* 1988; **4**: 637-42.
126. Gotzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Control Clin Trials* 1989; **10**: 31-56.
127. DerSimonian R, Charette LJ, McPeck B, et al. Reporting on methods in clinical trials. *N Engl J Med* 1982; **306**: 1332-7.
128. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; **276**: 637-9.
129. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; **17**: 2815-34.
130. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557-60.
131. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; **50**: 1088-101.



132. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; **337**: 867-72.
133. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA* 1992; **267**: 374-8.
134. Stern JM, Simes R. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ* 1997; **315**: 640-5.
135. Sterling T. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance, or vice versa. *J Am Stat Ass* 1959; **54**: 30-34.
136. Cohen J. The statistical power of abnormal social psychological research: a review. *J Abnorm Soc Psychol* 1962; **65**: 145-53.
137. Greenwald P, Caban CE. A strategy for cancer prevention and control research. *Bull World Health Organ* 1986; **64**: 73-8.
138. Smith ML. Publication bias and meta-analysis. *Eval Educ* 1980; **54**: 22-24.
139. Simes RJ. Publication bias: the case for an international registry of clinical trials. *J Clin Oncol* 1986; **4**: 1529-41.
140. Cook DJ, Guyatt GH, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? Current convictions and controversies. *JAMA* 1993; **269**: 2749-53.
141. Light. Summing up. The science of reviewing research. Cambridge, Massachusetts, and London, England: Harvard University Press 1984.
142. Villar J, Piaggio G, Carroli G, et al. Factors affecting the comparability of meta-analyses and largest trials results in perinatology. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 997-1002.
143. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997; **315**: 1533-7.
144. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; **50**: 1088-1101.



145. Egger M, Smith GD, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a single, graphical test. *BMJ* 1997; **315**: 629-34.
146. Egger M, Zellweger T, Antes G. Randomised trials in German-language journals. *Lancet* 1996; **347(9007)**: 1047-8.
147. Gregoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995; **48**: 159-63.
148. Vickers A, Goyal N, Harland R, et al. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials* 1998; **19(2)**: 159-66.
149. Schulz KF, Chalmers I, Altman DG, et al. The methodologic quality of randomization as assessed from reports of trials in specialist and general medical journals. *Online J Curr Clin Trials* 1995.
150. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomised control trial. *Controlled Clin Trials* 1981; **2**: 231-49.
151. Jadad AR. Meta-analysis of randomised clinical trials in pain relief. *Oxford Univ (thesis)*, 1993.
152. Moher D, Jadad AR, Nichol G, et al. Assessing the quality of randomised controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995; **16**: 62-73.
153. Moher D, Pham B, Jones A, et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; **352**: 609-13.
154. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; **276**: 637-9.
155. Davey Smith G, Egger M. Statistical problem. *BMJ* 1994; **308**: 1025-7.



156. Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ* 1998; **316**: 469.
157. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; **120**: 667-76.
158. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **65**: 201-7.
159. Urbanski K, Karolewski K, Kojs Z, et al. Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; **14 Suppl**: 98-104.
160. Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG, Lau J. Recursive cumulative meta-analysis: a diagnostic for the evolution of total randomised evidence from group and individual patient data. *J Clin Epi* 1999; **52**: 281-91.
161. Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 1995; **274**: 830-6.
162. Rawlins M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Evidence. *Lancet* 1999; **353**: 1079-82.
163. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; **318**: 527-30.
164. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 683-91.
165. Song F, Altman D, Glenny MA, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; **326**: 472-6.



166. Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *BMJ* 2004; **328**: 249-53.
167. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; **9(26)**:1-148.
168. Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4. In: *Cochrane library*. Issue 2. Chichester: John Wiley, 2005.
169. Higgins JPT, Whitehead J. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996; **15**: 2733-49.
170. Hasselblad V. Meta-analysis of multi-treatment studies. *Med Decis Making* 1998; **18**: 37-43.
171. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; **21**: 2313-24.
172. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; **23**: 3105-24.
173. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; **289**: 2534-44.
174. Wilby J, Kainth A, McDaid D, et al. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness, tolerability and cost effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; **9(15)**:1-157.
175. Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, et al. A rapid and systematic review of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health Technol Assess* 2004; **8(19)**: 1-187.



176. Boland A, Dundar Y, Bagust A, et al. Early thrombolysis for the treatment of acute myocardial infarction: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2003; **7(15)**:1-136.
177. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, et al. An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *BMJ* 1999; **319**: 508-12.
178. Bucher HC, Bucher HC, Guyatt GH, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; **50(6)**: 683-91.
179. Song F, Altman DG, Glenny AM, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003; **326**: 472-476.
180. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al.; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technology Assessment* 2005; **9(26)**: 1-134, iii-iv.
181. Higgins and Whitehead. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996; **15(24)**: 2733-49.
182. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; **21(16)**: 2313-24.
183. Lu G, Ades AE, Sutton AJ, et al. Meta-analysis of mixed treatment comparisons at multiple follow-up times. *Stat Med* 2007; **26(20)**: 3681-99.
184. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; **331(7521)**: 897-900.
185. Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. In: Chalmers I, Altman DG, eds. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing, 1995: 1-8.
186. Thompson SG, Smith TC, Sharp SJ. Investigating underlying risk as a source of heterogeneity in meta-analysis. *Stat Med* 1997; **16**: 2741-58.



187. Harries M., Gore M. Part I: Chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002; **3**: 529-536.
188. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; **51**: 15-36.
189. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures: 2000. New York: American Cancer Society, 2000.
190. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; **55**:10-30. [Erratum, *CA Cancer J Clin* 2005; 55:259.]
191. Quinn M, Babb P, Brock A, et al. Cancer trends in England and Wales 1950-1999. *National Statistics SMPS No. 66.* Website: http://www.statistics.gov.uk/downloads/theme_haelth/cancertrends_5099.pdf
192. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2519-29.
193. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **334** :1-6.
194. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; **20**:1248-59.
195. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. *Br J Cancer* 1998; **78**: 1479-87.
196. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. *BMJ* 1991; **303**: 884-93.
197. Ovarian cancer meta-analysis project. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1668-74.
198. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 726-32.



199. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year result. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 699-708.
200. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; **18(1)**: 106-15.
201. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al.; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; **21(17)**: 3194-200.
202. du Bois A, Luck HJ, Meier W, et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; **95(17)**:1320-9.
203. Neljt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18(17)**: 3084-92.
204. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al.; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; **354(1)**: 34-43.
205. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; **331**: 897-900.
206. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; **21**: 2313-2324.
207. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; **289**: 2534-44.



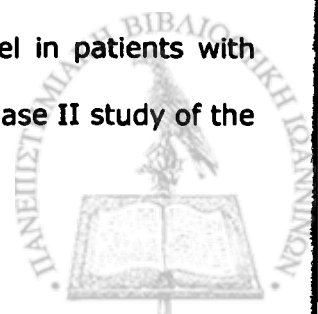
208. Cochrane Collaboration. Reviewer Handbook. Accessed at www.cochrane.org
209. Hopewell S, Clarke M, Lusher A, et al. A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomized controlled trials. *Stat Med* 2002; **21**: 1625-1634.
210. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998; **17**: 2815-34.
211. Lau J, Ioannidis, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 820-6.
212. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539-58.
213. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; **9**: 1-iv.
214. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; **23**: 3105-3124.
215. Baker SG, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? *BMC Med Res Methodol* 2002; **2**: 13.
216. Lumley T, Keech A. Meta-meta-analysis with confidence. *Lancet* 1995; **346**: 576-577.
217. de Jongh FE, de Wit R, Verweij J, et al. Dose-dense cisplatin/paclitaxel: a well-tolerated and highly effective chemotherapeutic regimen in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002; **38(15)**: 2005-13.
218. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; **360(9332)**: 505-15.



219. Gore M, Oza A, Rustin G, et al. A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002; **38(1)**: 57-63.
220. Cantu MG, Buda A, Parma G, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002; **20(5)**: 1232-7.
221. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta Oncol* 2002; **41(5)**: 418-24.
222. Breitbach GP, Meden H, Schmid H, et al.; GTOC Study Group. Treosulfan in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomised co-operative multicentre phase III-study. *Anticancer Res* 2002; **22(5)**: 2923-32.
223. Bolis G, Scarfone G, Giardina G, et al.; Associazione per la Ricerca in Ginecologia Oncologia (ARGO 96) Study Group. Carboplatin alone vs carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; **81(1)**: 3-9.
224. Edmonson JH, Suman VJ, Dalton RJ, et al.; North Central Cancer Treatment Group. Comparison of conventional dose and double dose carboplatin in patients receiving cyclophosphamide plus carboplatin for advanced ovarian carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group Study. *Cancer Invest* 2001; **19(6)**: 597-602.
225. Yen MS, Juang CM, Lai CR, et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **72(1)**: 55-60.



226. Misset JL, Vennin P, Chollet PH, et al. Multicenter phase II-III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemonaive advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2001; **12(10)**: 1411-5.
227. Boddy AV, Griffin MJ, Sludden J, et al. Pharmacological study of paclitaxel duration of infusion combined with GFR-based carboplatin in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; **48(1)**: 15-21.
228. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001; **19(4)**: 1001-7.
229. Wu CH, Yang CH, Lee JN, et al. Weekly and monthly regimens of paclitaxel and carboplatin in the management of advanced ovarian cancer. A preliminary report on side effects. *Int J Gynecol Cancer* 2001; **11(4)**: 295-9.
230. Joly F, Heron JF, Kerbrat P, et al. High-dose platinum versus standard dose in advanced ovarian carcinoma: a randomized trial from the Gynecologic Cooperative Group of the French Comprehensive Cancer Centers (FNCLCC). *Gynecol Oncol* 2000; **78(3 Pt 1)**: 361-8.
231. Merkle E, Ackermann S, Beck EP, et al. High-dose versus low-dose cisplatin chemotherapy plus treosulfan in epithelial ovarian carcinoma FIGO II-IV: results of a prospective randomized trial. *Onkologie* 2000; **23**: 232-238.
232. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000; **76(2)**: 157-62.
233. Piccart MJ, Green JA, Lacave AJ, et al. Oxaliplatin or paclitaxel in patients with platinum-pretreated advanced ovarian cancer: A randomized phase II study of the

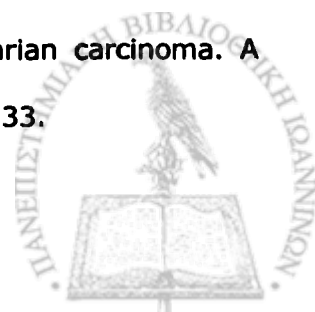


European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynecology Group.
J Clin Oncol 2000; **18(6)**: 1193-202.

234. Kikkawa F, Matsuzawa K, Arii Y, et al. Randomized trial of cisplatin and carboplatin versus cisplatin, vinblastine and bleomycin in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; **50(4)**: 269-74.
235. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; **56(4)**: 291-6.
236. Wils J, van Geuns H, Stoot J, et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999; **10(3)**: 257-61.
237. Cocconi G, Bella M, Lottici R, et al. Mature results of a prospective randomized trial comparing a three-weekly with an accelerated weekly schedule of cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999; **22(6)**: 559-67.
238. Bolis G, Parazzini F, Scarfone G, et al. Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; **72(1)**: 60-4.
239. The ICON Collaborators. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; **352(9140)**: 1571-6.
240. Hoskins P, Eisenhauer E, Beare S, et al. Randomized phase II study of two schedules of topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16(6)**: 2233-7.



241. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; **16(7)**: 2426-34.
242. Marth C, Trope C, Vergote IB, et al. Ten-year results of a randomised trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide in advanced, suboptimally debulked ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1998; **34(8)**: 1175-80.
243. Smith-Sorensen B, Kaern J, Holm R, et al. Therapy effect of either paclitaxel or cyclophosphamide combination treatment in patients with epithelial ovarian cancer and relation to TP53 gene status. *Br J Cancer* 1998; **78(3)**: 375-81.
244. Nishida T, Sugiyama T, Yakushiji M. Cisplatin, epirubicin, and ifosfamide versus cisplatin, epirubicin, and cyclophosphamide in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1997; **67(2)**: 230.
245. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1997; **15(1)**: 193-8.
246. Shimizu Y. Pharmacokinetics of consecutive low-dose cisplatin. *Oncol Rep* 1997; **4**: 591-593.
247. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, et al. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). *Gynecol Oncol* 1997; **66(1)**: 75-84.
248. Tokuhashi Y, Kikkawa F, Tamakoshi K, et al. A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus cyclophosphamide, aclacinomycin, and cisplatin in epithelial ovarian cancer. *Oncology* 1997; **54(4)**: 281-6.
249. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, et al. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; **8(4)**: 327-33.



250. Athanassiou A, Varthalitis J, Tsavaris N, et al. Superiority of carboplatin monochemotherapy over carboplatin-based polychemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; **18(5)**: 420-5.
251. Bolis G, Favalli G, Danese S, et al. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; **15(5)**: 1938-44.
252. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996; **32A(3)**: 421-8.
253. Trope C, Andersson H, Bjorkholm E, et al. Doxorubicin-melphalan with and without cisplatin in advanced ovarian cancer--ten-year survival results from a prospective randomized study by the Swedish Cooperative Ovarian Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1996; **35 Suppl 8**: 109-18.
254. Conte PF, Bruzzzone M, Carnino F, et al. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *J Clin Oncol* 1996; **14(2)**: 351-6.
255. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; **335(26)**: 1950-5.
256. Muggia FM, Liu PY, Alberts DS, et al. Intraperitoneal mitoxantrone or floxuridine: effects on time-to-failure and survival in patients with minimal residual ovarian cancer after second-look laparotomy--a randomized phase II study by the Southwest Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1996; **61(3)**: 395-402.



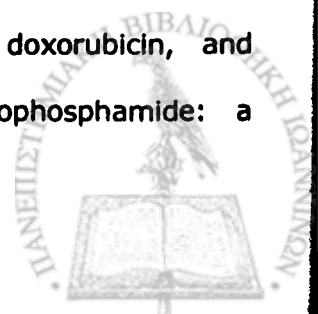
257. Kuhn W, Schmalfeldt B, Dose J, et al. Intravenous or oral etoposide therapy of platinum refractory ovarian cancer with early recurrence. Results of a prospective randomized study. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; **56(2)**: 105-10.
258. Kaye SB, Paul J, Cassidy J, et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. *J Clin Oncol* 1996; **14(7)**: 2113-9.
259. Wrigley E, Weaver A, Jayson G, et al. A randomised trial investigating the dose intensity of primary chemotherapy in patients with ovarian carcinoma: a comparison of chemotherapy given every four weeks with the same chemotherapy given at three week intervals. *Ann Oncol* 1996; **7(7)**: 705-11.
260. Wadler S, Yeap B, Vogl S, et al. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996; **77(4)**: 733-42.
261. Gadducci A, Bruzzone M, Carnino F, et al. Twelve-year follow-up of a randomized trial comparing cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1996; **6**: 286-290.
262. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; **13(7)**: 1589-99.
263. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; **54(3)**: 338-44.
264. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; **12(12)**: 2654-66.



265. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, et al. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; **12(10)**: 2066-70.
266. Hainsworth JD, Greco FA. Paclitaxel administered by 1-hour infusion. Preliminary results of a phase I/II trial comparing two schedules. *Cancer* 1994; **74(4)**: 1377-82.
267. Dorum A, Kristensen GB, Trope C. A randomised study of cisplatin versus thiotepa as induction chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 1994; **30A(10)**: 1470-4.
268. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, et al. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1993; **71(2 Suppl)**: 618-27.
269. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; **49(1)**: 30-6.
270. Murphy D, Crowther D, Rennison J, et al. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles. *Ann Oncol* 1993; **4(5)**: 377-83.
271. Perren TJ, Wiltshaw E, Harper P, et al. A randomised study of carboplatin vs. sequential ifosfamide/carboplatin for patients with FIGO stage III epithelial ovarian carcinoma. The London Gynaecologic Oncology Group. *Br J Cancer* 1993; **68(6)**: 1190-4.
272. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase



- III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992; **10(5)**: 718-26.
273. Krommer CF, Szalai JP. Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CAP) versus cyclophosphamide, adriamycin and vincristin (CAV) in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomized study. *Ann Oncol* 1992; **3(1)**: 37-9.
 274. Wiernik PH, Yeap B, Vogl SE, et al. Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest* 1992; **10(1)**: 1-9.
 275. GICOG. Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GICOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy. *Gynecol Oncol* 1992; **45(2)**: 115-7.
 276. Tattersall MH, Swanson CE, Solomon HJ. Long-term survival with advanced ovarian cancer: an analysis of 5-year survivors in the Australian trial comparing combination versus sequential chlorambucil and cisplatin therapy. *Gynecol Oncol* 1992; **47(3)**: 292-7.
 277. Rankin EM, Mill L, Kaye SB, et al. A randomised study comparing standard dose carboplatin with chlorambucil and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 1992; **65(2)**: 275-81.
 278. Homesley HD, Harry DS, O'Toole RV, et al. Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma. A multicenter trial. *Am J Clin Oncol* 1992; **15(2)**: 129-34.
 279. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; **45(3)**: 284-9.
 280. Conte PF, Bruzzzone M, Carnino F, et al. Carboplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide: a



- randomized trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; **9(4)**: 658-63.
281. Lund B, Hansen M, Hansen HH, et al. A randomized study of sequential versus alternating combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990; **1(2)**: 134-40.
282. Sessa C, Colombo N, Bolis G, et al. Randomized comparison of hexamethylmelamine, adriamycin, cyclophosphamide (HAC) vs. cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide (PAC) in advanced ovarian cancer: long-term results. *Cancer Treat Rev* 1991; **18 Suppl A**: 37-46.
283. Trask C, Silverstone A, Ash CM, et al. A randomized trial of carboplatin versus iproplatin in untreated advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1991; **9(7)**: 1131-7.
284. Levi F, Benavides M, Chevelle C, et al. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J Clin Oncol* 1990; **8(4)**: 705-14.
285. Gurney H, Crowther D, Anderson H, et al. Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990; **1(6)**: 427-33.
286. Masding J, Sarkar TK, White WF, et al. Intravenous treosulfan versus intravenous treosulfan plus cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; **97(4)**: 342-51.
287. de Oliveira CF, Lacave AJ, Villani C, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) versus cyclophosphamide and doxorubicin (CA) for the treatment of advanced ovarian cancer (ADOVCA). A EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; **11(5)**: 323-30.



288. Adams M, Kerby IJ, Rocker I, et al. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The Swons Gynaecological Cancer Group. *Acta Oncol* 1989; **28(1)**: 57-60.
289. Edmonson JH, McCormack GM, Wieand HS, et al. Cyclophosphamide-cisplatin versus cyclophosphamide-carboplatin in stage III-IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosuppressive regimens. *J Natl Cancer Inst* 1989; **81(19)**: 1500-4.
290. Earhart RH, Khandekar JD, Faraggi D, et al. Phase II trial of continuous drug infusions in advanced ovarian carcinoma: acivicin versus vinblastine. *Invest New Drugs* 1989; **7(2-3)**: 255-60.
291. Leonard RC, Smart GE, Livingstone JR, et al. Randomised trial comparing prednimustine with combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; **23(2)**: 105-10.
292. Alberts DS, Mason-Liddil N, O'Toole RV, et al. Randomized phase III trial of chemoimmunotherapy in patients with previously untreated stage III, optimal disease ovarian cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; **32(1)**: 16-21.
293. Alberts DS, Mason-Liddil N, O'Toole RV, et al. Randomized phase III trial of chemoimmunotherapy in patients with previously untreated stages III and IV suboptimal disease ovarian cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1989; **32(1)**: 8-15.
294. Ngan HY, Choo YC, Cheung M, et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. *Chemotherapy* 1989; **35(3)**: 221-7.
295. Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S, et al. Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; **81(19)**: 1464-71.



296. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, et al. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; **7(4)**: 457-65.
297. Sutton GP, Stehman FB, Einhorn LH, et al. Ten-year follow-up of patients receiving cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; **7(2)**: 223-9.
298. ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, et al. Carboplatin in combination therapy for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; **15 Suppl B**: 9-15.
299. Hernadi Z, Juhasz B, Poka R, et al. Randomised trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4'-epi-doxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; **27(2)**: 199-204.
300. Mechl Z, Kerpel-Fronius S, Decker A, et al. Comparative evaluation of two administration schedules of cis-dichlorodiammineplatinum (DDP) in ovarian and head and neck cancers: a CMEA chemotherapy group study. *Neoplasma* 1987; **34(1)**: 37-43.
301. Lotze W, Richter P, Sarembe B. [Intra-arterial chemotherapy in advanced ovarian cancer. 2. Technic, results, complications] *Zentralbl Gynakol* 1987; **109(8)**: 532-9.
302. Trope C. Melphalan with and without doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987; **70(4)**: 582-6.
303. Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JE, et al. A randomized study of cyclophosphamide and cis-platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; **28(2)**: 161-9.
304. Wilbur DW, Rentschler RE, Wagner RJ, et al. Randomized trial of the addition of cis-platin (DDP) and/or BCG to cyclophosphamide (CTX) chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 1987; **34(3)**: 165-9.



305. Pater JL, Carmichael JA, Krepart GV, et al. Second-line chemotherapy of stage III-IV ovarian carcinoma: a randomized comparison of melphalan to melphalan and hexamethylmelamine in patients with persistent disease after doxorubicin and cisplatin. *Cancer Treat Rep* 1987; **71(3)**: 277-81.
306. Sevela P, Gitsch E, Dittrich C, et al. [Therapeutic and prognostic results of a prospective multicenter ovarian cancer study of FIGO stages I and II]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987; **47(3)**: 179-85.
307. Zylberberg B, Ravina JH, Salat-Baroux J, et al. [Polychemotherapy of ovarian cancer via combined intravenous and intraperitoneal routes. Technic and preliminary results] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1986; **15(5)**: 671-6.
308. Wiltshaw E, Evans B, Rustin G, et al. A prospective randomized trial comparing high-dose cisplatin with low-dose cisplatin and chlorambucil in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; **4(5)**: 722-9.
309. Bezwoda WR. Treatment of advanced ovarian cancer: a randomised trial comparing adriamycin or 4'epi-adriamycin in combination with cisplatin and cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1986; **14(1)**: 26-9.
310. Hrushesky WJ. Circadian timing of cancer chemotherapy. *Science* 1985; **228(4695)**: 73-5.
311. Williams CJ, Mead GM, Macbeth FR, et al. Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: mature results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1985; **3(11)**: 1455-62.
312. Edmonson JH, McCormack GW, Fleming TR, et al. Comparison of cyclophosphamide plus cisplatin versus hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in combination as initial chemotherapy for stage III and IV ovarian carcinomas. *Cancer Treat Rep* 1985; **69(11)**: 1243-8.
313. Lambert HE, Berry RJ. High dose cisplatin compared with high dose cyclophosphamide in the management of advanced epithelial ovarian cancer



(FIGO stages III and IV): report from the North Thames Cooperative Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; **290(6472)**: 889-93.

314. Barlow JJ, Lele SB, Emrich LJ. Long-term survival rates with various chemotherapeutic regimens in stages III and IV ovarian adenocarcinoma. The influence of optimum pretreatment surgical resection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **152(3)**: 310-4.
315. Lietz H, Franz G, Wargenau M. [Prognostic significance of tumour parameters in ovarian cancer]. *TumorDiagnostik & Therapie* 1985; **6**: 43-52.
316. Bruckner HW, Dinse GE, Davis TE, et al. A randomized comparison of cyclophosphamide, Adriamycin, and 5-fluorouracil with triethylenethiophosphoramide and methotrexate, both as sequential and as fixed rotational treatment in patients with advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; **55(1)**: 26-40.
317. Aabo K, Hald I, Horbov S, et al. A randomized study of single agent vs combination chemotherapy in FIGO stages IIB, III and IV ovarian adenocarcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; **21(4)**: 475-81.
318. Delgado G, Smith FP, McLaughlin EK, et al. Single agent vs. combination chemotherapy for ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1985; **8(1)**: 33-7.
319. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al. Combination chemotherapy with or without hexamethylmelamine in alkylating-agent resistant ovarian carcinoma. *Cancer* 1984; **53(7)**: 1467-72.
320. Gronroos M, Nieminen U, Kauppila A, et al. A prospective, randomized, national trial for treatment of ovarian cancer: the role of chemotherapy and external irradiation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; **17(1)**: 33-42.
321. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E. cis-Platinum, adriamycin, and hexamethylmelamine versus cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; **10(2)**: 100-3.



322. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD, et al. Cisplatin regimens and improved prognosis of patients with poorly differentiated ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; **145(6)**: 653-8.
323. Cohen CJ, Goldberg JD, Holland JF, et al. Improved therapy with cisplatin regimens for patients with ovarian carcinoma (FIGO Stages III and IV) as measured by surgical end-staging (second-look operation). *Am J Obstet Gynecol* 1983; **145(8)**: 955-67.
324. Edwards CL, Herson J, Gershenson DM, et al. A prospective randomized clinical trial of melphalan and cis-platinum versus hexamethylmelamine, adriamycin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1983; **15(2)**: 261-77.
325. Bell DR, Woods RL, Levi JA, et al. Advanced ovarian cancer: a prospective randomised trial of chlorambucil versus combined cyclophosphamide and cis-diamminedichloroplatinum. *Aust NZ J Med* 1982; **12**: 245-249.
326. Adams M, Johansen KA, James KW, et al. A controlled clinical trial in advanced ovarian cancer. *Clin Radiol* 1982; **33(2)**: 161-3.
327. Decker DG, Fleming TR, Malkasian GD Jr, et al. Cyclophosphamide plus cis-platinum in combination: treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1982; **60(4)**: 481-7.
328. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, et al. Advanced ovarian carcinoma: a prospective and randomized clinical trial of cyclophosphamide versus combination cytotoxic chemotherapy (Hexa-CAF). *Cancer* 1981; **48(9)**: 1947-51.
329. Schwartz PE, Lawrence R, Katz M. Combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective randomized trial comparing hexamethylmelamine and cyclophosphamide to doxorubicin and cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1981; **65(1-2)**: 137-41.



330. Medical Research Council's Working Party on ovarian cancer. Medical Research Council study on chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88(12)**: 1174-85.
331. Barker GH, Wiltshaw E. Randomised trial comparing low-dose cisplatin and chlorambucil with low-dose cisplatin, chlorambucil, and doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1981; **1(8223)**: 747-50.
332. Gershenson DM, Wharton JT, Herson J, et al. Single-agent cis-platinum therapy for advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1981; **58(4)**: 487-96.
333. Senn HJ, Lei D, Castano-Almendral A, et al. [Chemo-(hormonal)-therapy of advanced ovarian neoplasms in FIGO stages III and IV. Prospective SAKK-study 20/71] *Schweiz Med Wochenschr* 1980; **110(33)**: 1202-8.
334. Bolis G, Bortolozzi G, Carlinelli G, et al. Low-dose cyclophosphamide versus adriamycin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. A randomized clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; **4(2)**: 129-32.
335. Park RC, Blom J, Disaia PJ, et al. Treatment of women with disseminated or recurrent advanced ovarian cancer-with melphalan alone in combination with 5-fluorouracil and dactinomycin or with the combination of cytoxan, 5-fluorouracil and dactinomycin. *Cancer* 1980; **45(10)**: 2529-42.
336. Williams CJ, Stevenson KE, Buchanan RB, et al. Advanced ovarian carcinoma: a pilot study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) in combination with adriamycin and cyclophosphamide in previously untreated patients and as a single agent in previously treated patients. *Cancer Treat Rep* 1979; **63(11-12)**: 1745-53.
337. Bolis G, D'Incalci M, Belloni C, et al. Hexamethylmelamine in ovarian cancer resistant to cyclophosphamide and adriamycin. *Cancer Treat Rep* 1979; **63(8)**: 1375-7.
338. Barlow JJ, Piver MS. Second-line efficacy of intermediate high-dose methotrexate with citrovorum factor rescue + cyclophosphamide in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1979; **7(2)**: 233-8.



339. Lele SB, Piver MS, Barlow JJ. Chemotherapy in ovarian carcinoma recurrent after radiation therapy. *Obstet Gynecol* 1978; **51(1)**: 101-4.
340. De Palo GM, De Lena M, Bonadonna G. Adriamycin versus adriamycin plus melphalan in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1977; **61(3)**: 355-7.
341. Morasca L, Recchia M, Gramellini E, et al. Melphalan vs polymelphalanum in ovarian cancer patients resistant to cyclophosphamide: a tentative statistical approach to balance risks and benefits. *Eur J Cancer* 1977; **13(8)**: 817-20.
342. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, et al. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1975; **141(6)**: 899-902.
343. Smith JP, Rutledge FN. Random study of hexamethylmelamine, 5-fluorouracil, and melphalan in treatment of advanced carcinoma of the ovary. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; **42**: 169-72.
344. Young RC, Canellos GP, Chabner BA, et al. Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: a prospective randomized comparison of phenylalanine mustard and high dose cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1974; **2(4)**: 489-97.
345. Barlow JJ, Piver MS, Chuang JT, et al. Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers. *Cancer* 1973; **32(4)**: 735-43.
346. Bateman JR, Pugh RP, Cassidy FR, et al. 5-fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971; **28(4)**: 907-13.
347. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al.; Southwest Oncology Group; Gynecologic Oncology Group. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; **21(13)**: 2460-5.
348. Omura GA, Brady MF, Look KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-



- pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 2003; **21(15)**: 2843-8.
349. Dittrich Ch, Sevela P, Salzer H, et al.; Austrian Ovarian Cancer Study Group. Lack of impact of platinum dose intensity on the outcome of ovarian cancer patients. 10-year results of a prospective randomised phase III study comparing carboplatin-cisplatin with cyclophosphamide-cisplatin. *Eur J Cancer* 2003; **39(8)**: 1129-40.
350. Martino G, Frusciante V, Varraso A, et al. Efficacy of 51Cr-EDTA clearance to tailor a carboplatin therapeutic regimen in ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 1999; **19(6C)**: 5587-91.
351. Calvert AH, Ghokul S, Al-Azraqi A, et al. Carboplatin and paclitaxel, alone and in combination: dose escalation, measurement of renal function, and role of the p53 tumor suppressor gene. *Semin Oncol* 1999; **26(1 Suppl 2)**: 90-4.
352. Sugiyama T, Kumagai S, Nishida T, et al. Experimental and clinical evaluation of cisplatin-containing microspheres as intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Anticancer Res* 1998; **18(4B)**: 2837-42.
353. Vallejos C, Solidoro A, Gomez H, et al. Ifosfamide plus cisplatin as primary chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; **67(2)**: 168-71.
354. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 1991; **27(11)**: 1367-72.
355. Luck HJ, Du Bois A, Weber B, et al.; AGO-GINECO Intergroup. The integration of anthracyclines in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; **11 Suppl 1**: 34-8.
356. Kudelka AP, Verschraegen CF, Shen Y, et al. Long-term results and pharmacokinetics of high-dose paclitaxel in patients with refractory epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1999; **9(1)**: 44-53.



357. Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. *Cancer* 1992; **69(1)**: 203-7.
358. Sevelde P, Dittrich Ch, Kurz Ch, et al. Prospective randomized trial of sequential alternating chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Onkologie* 1992; **15**: 288-292.
359. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; **9(7)**: 1138-50.
360. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer* 1990; **65(4)**: 870-3.
361. Eksborg S, Stendahl U, Antila K. Pharmacokinetics of 4' epi-adriamycin after morning and afternoon intravenous administration. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; **6(3)**: 195-7.
362. Dones L, Wiltshaw E, Birkhead BG, et al. Towards an assessment of toxicity in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; **20(3)**: 213-8.
363. Barlow JJ, Lele SB. Cisplatin-MECY (methotrexate-leucovorin rescue plus cyclophosphamide) versus cisplatin-CHAD (cyclophosphamide, hexamethylmelamine, doxorubicin, and cisplatin) as initial chemotherapy in stage III-IV ovarian adenocarcinoma. *Cancer Treat Rep* 1984; **68(12)**: 1433-8.
364. ten Berge RJ, Schellekens PT, Hamerlynck JV, et al. Combination chemotherapy and immune capacity in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; **20(1)**: 91-8.
365. Edmonson JH, Decker DG, Malkasian GD, et al. Concomitant phase II studies of pyrazofurin and razoxane in alkylating agent-resistant cases of epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1981; **65(11-12)**: 1127-9.



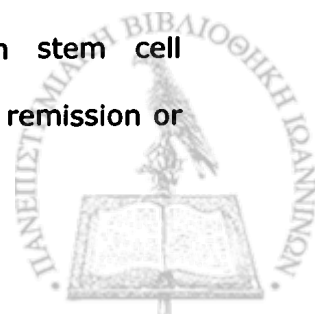
366. Miller AB, Klaassen DJ, Boyes DA, et al. Combination v. sequential therapy with melphalan, 5-fluorouracil and methotrexate for advanced ovarian cancer. *Can Med Assoc J* 1980; **123(5)**: 365-71.
367. Wiltshaw E, Subramarian S, Alexopoulos C, et al. Cancer of the ovary: a summary of experience with cis-dichlorodiammineplatinum(II) at the Royal Marsden Hospital. *Cancer Treat Rep* 1979; **63(9-10)**: 1545-8.
368. Edmonson JH, Fleming TR, Decker DG, et al. Different chemotherapeutic sensitivities and host factors affecting prognosis in advanced ovarian carcinoma versus minimal residual disease. *Cancer Treat Rep* 1979; **63(2)**: 241-7.
369. Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, et al. Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; **299(23)**: 1261-6.
370. Omura G, DiSaia P, Blessing J, et al. Chemotherapy for mustard-resistant ovarian adenocarcinoma: a randomized trial for CCNU and methyl-CCNU. *Cancer Treat Rep* 1977; **61(8)**: 1533-5.
371. Baker LH, Izbicki RM, Vaitkevicius VK. Phase II study of proflomycin vs mitomycin-C utilizing acute intermittent schedules. *Med Pediatr Oncol* 1976; **2(2)**: 207-13.
372. Greenspan EM, Bruckner HW. Comparison of regression induction with triethylenethiophosphoramide or methotrexate in bulky stage IIIb ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; **42**: 173-5.
373. Piver S, Barlow JJ, Chung WS, et al. Primary treatment of advanced ovarian adenocarcinoma, stages III and IV. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; **42**: 177-82.
374. Jorgensen EO, Malkasian GD Jr, Webb MJ, et al. Pilot study evaluating 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1973; **116(6)**: 769-70.



375. Dvorak O, Elis J, Perlik F, et al. A controlled clinical trial with the cytostatic agent thyminalkylamine and its fluorinated derivative on advanced ovarian tumours. *Neoplasma* 1971; **18(4)**: 365-9.
376. Barlow JJ, Piver MS. Methotrexate (NSC-740) with citrovorum factor (NSC-3590) rescue, alone and in combination with cyclophosphamide (NSC-26271), in ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1976; **60(5)**: 527-33.
377. Clamp A, Adams M, Atkinson R, et al. A phase IIA study of the topoisomerase I inhibitor, exatecan mesylate (DX-8951f), administered at two different dose schedules in patients with platinum- and taxane-resistant/refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; **95(1)**: 114-9.
378. Armstrong DK, Blessing JA, Look KY, et al. A randomized phase II evaluation of bryostatin-1 (NSC #339555) in recurrent or persistent platinum-sensitive ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 2003; **21(3)**: 373-7.
379. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, et al.; AGO-OVAR,; NCIC CTG; EORTC GCG. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15 Suppl 1**: 36-41.
380. Jennens R, Rischin D, Yuen K, et al. Comparison of neutropenia in a randomized, crossover trial of 3-, 6-, and 24-h infusions of paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2003; **91(1)**: 190-3.
381. Kristensen GB, Vergote I, Stuart G, et al. First-line treatment of ovarian cancer FIGO stages IIB-IV with paclitaxel/epirubicin/carboplatin versus paclitaxel/carboplatin. *Int J Gynecol Cancer* 2003; **13 Suppl 2**: 172-7.
382. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003; **13 Suppl 2**: 144-8.



383. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al.; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; **95(1)**: 1-8.
384. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004; **15(1)**: 100-3.
385. Kaye SB. Management of platinum-sensitive relapsed ovarian cancer, with particular reference to the International Collaboration in Ovarian Neoplasm-4/Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Ovarian Cancer-2.2 trial. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15 Suppl 1**: 31-5.
386. Bolis G, Scarfone G, Polverino G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; **22(4)**: 686-90.
387. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al.; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96(22)**: 1682-91.
388. Buda A, Floriani I, Rossi R, et al. Randomised controlled trial comparing single agent paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer in early progression after platinum-based chemotherapy: an Italian Collaborative Study from the Mario Negri Institute, Milan, G.O.N.O. (Gruppo Oncologico Nord Ovest) group and I.O.R. (Istituto Oncologico Romagnolo) group. *Br J Cancer* 2004; **90(11)**: 2112-7.
389. Stiff PJ, Shpall EJ, Liu PY, et al.; Southwest Oncology Group Study. Randomized Phase II trial of two high-dose chemotherapy regimens with stem cell transplantation for the treatment of advanced ovarian cancer in first remission or



- chemosensitive relapse: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; **94(1)**: 98-106.
390. Dark GG, Calvert AH, Grimshaw R, et al. Randomized trial of two intravenous schedules of the topoisomerase I inhibitor liposomal irinotecan in women with relapsed epithelial ovarian cancer: a trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 2005; **23(9)**: 1859-66.
391. Vasey PA, Atkinson R, Osborne R, et al. SCOTROC 2A: carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-gemcitabine as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006; **94(1)**: 62-8.
392. Clamp AR, Maenpaa J, Cruickshank D, et al.; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. SCOTROC 2B: feasibility of carboplatin followed by docetaxel or docetaxel-irinotecan as first-line therapy for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2006; **94(1)**: 55-61.
393. Minagawa Y, Kigawa J, Kanamori Y, et al. Feasibility study comparing docetaxel-cisplatin versus docetaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; **101(3)**: 495-8.
394. Reed NS, Poole CJ, Coleman R, et al.; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG). A randomised comparison of treosulfan and carboplatin in patients with ovarian cancer: a study by the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group (SGCTG). *Eur J Cancer* 2006; **42(2)**: 179-85.
395. Campos S, Hamid O, Seiden MV, et al. Multicenter, randomized phase II trial of oral CI-1033 for previously treated advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; **23(24)**: 5597-604.
396. Aravantinos G, Fountzilas G, Kosmidis P, et al.; Hellenic Cooperative Oncology Group. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus alternating carboplatin and cisplatin for initial treatment of advanced ovarian cancer: long-term efficacy results: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Ann Oncol* 2005; **16(7)**: 1116-22.



397. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; **16(5)**: 749-55.
398. Herzog TJ. Recurrent ovarian cancer: how important is it to treat to disease progression? *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 7439-49.
399. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; **352**: 1571-6.
400. Fujiwara K, Suzuki S, Ishikawa H, et al. Preliminary toxicity analysis of intraperitoneal carboplatin in combination with intravenous paclitaxel chemotherapy for patients with carcinoma of the ovary, peritoneum, or fallopian tube. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15**: 426-31.
401. Trikalinos TA, Ioannidis JP. Predictive modeling and heterogeneity of baseline risk in meta-analysis of individual patient data. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 245-52.
402. Ioannidis JPA. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet* 2006; **368(9546)**: 1470-2.
403. Muggia F, Kosloff R. Investigational agents for epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; **5**: 855-68.
404. Bild AH, Yao G, Chang JT, et al. Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. *Nature* 2006; **439**: 353-7.



ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaldis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 2006 Nov 15; **98(22)**: 1655-63.

