



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΤΕΚΜΗΡΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ Π. ΠΟΛΥΖΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343/32,
άρθρο 202, παρ. 2)

Αφιέρωση

Μέσα σ' αυτό το ταξίδι που λέγεται έρευνα είχα την ευκαιρία να γνωρίσω πολλούς και σημαντικούς ανθρώπους που διεύρυναν τους ορίζοντες μου και επέτειναν τις ανησυχίες μου. Αυτούς θα ήθελα να ευχαριστήσω για τη στήριξη και την καθοδήγηση τους.

Ίσως ο πιο σημαντικός εξ' αυτών είστε εσείς κ. Ιωαννίδη. Και όχι μόνο λόγω της επιστημοσύνης σας αλλά και γιατί κάθε φορά που σας θυμάμαι είχατε ένα μεγάλο χαμόγελο να μου λέγατε «μην ανησυχείς Νίκο». Σας ευχαριστώ λοιπόν γιατί πιστέψατε σε εμένα, γιατί μου μάθατε τι σημαίνει έρευνα και γιατί με κάνετε να αμφισβητώ το δεδομένο. Νιώθω εξαιρετικά υπερήφανος που είχα ένα τέτοιο δάσκαλο στα πρώτα μου επιστημονικά βήματα και που είμαι ακόμη μαθητής σας. Θα ήθελα να γνωρίζετε ότι κάθε επίτευγμα μου, φέρει και θα φέρει για πάντα, ανεξίτηλη από κάτω την υπογραφή σας. Thank you boss

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να πω και στο δάσκαλο των τελευταίων ετών της εκπαίδευσής μου κ. Ιωάννη Μεσσήνη. Θα ήθελα λοιπόν να σας ευχαριστήσω που πιστέψατε κι εσείς σε εμένα, που μου ανοίξατε νέους ορίζοντες σε σχέση με την κλινική έρευνα και μου προσφέρατε μια αξέχαστη κλινική εκπαίδευση. Κυρίως όμως σας ευχαριστώ που με στηρίζατε αμέριστα και χωρίς κανένα όφελος όταν πραγματικά το χρειαζόμουν.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω και εσάς κ. Νίκο Παυλίδη, για την αμέριστη συμπαράστασή σας, την καθοδήγησή σας και την αγάπη σας, που μου δώσατε τόσο απλόχερα. Κύριε Δημολιάτη οι δικές σας παρατηρήσεις ως μέλος της τριμελούς επιτροπής της διατριβής μου ήταν εξαιρετικά εποικοδομητικές και τιμητικές για μένα και γι' αυτό σας ευχαριστώ πολύ.

Ένας σπουδαίος επιστήμονας, φίλος και «αδελφός» είσαι εσύ Davide Mauri. Σε ευχαριστώ για τις ατελείωτες ώρες που δουλεύαμε μαζί και επειδή μου έμαθες να μην κοιτάζω κοντόφθαλμα. Επειδή μου έμαθες τι θα πει συνεργασία και ότι μέσω αυτής μπορείς να πετύχεις τα πάντα. Σε ευχαριστώ καλέ μου φίλε.

Επίσης ευχαριστώ εσάς αγαπημένε φίλε Σπύρο Τζιόρα και Βαγγέλη Παπανικολάου για την αγάπη και τις στήριξη σας και για την ανιδιοτελή σας βοήθεια.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω πιο πολύ απ' όλους τρία άτομα στους οποίους και θα αφιερώσω την όλη μου προσπάθεια μέχρι σήμερα. Σ' ευχαριστώ «μικρέ» αδερφέ Ηλία Πολύζο για την αγάπη σου και τη στήριξη σου σε κάθε μου βήμα και θα ήθελα να ξέρεις ότι κάθε μέρα με κάνεις υπερήφανο. Περισσότερο από οποιονδήποτε όμως θα ευχαριστήσω εσάς μπαμπά και μαμά, Παύλο και Ελένη, γιατί σε εσάς οφείλω αυτό που είμαι σήμερα. Μου προσφέρατε τα πάντα, αγάπη, στοργή και στήριξη και με κάνετε να πιστέψω ότι μπορώ να τα καταφέρω. “Δεν υπάρχει δεν μπορώ υπάρχει δε θέλω” θυμάμαι να μου λέτε και τελικά μάλλον είχατε δίκιο. Είμαι πραγματικά πολύ τυχερός που σας έχω δίπλα μου σε κάθε στιγμή της ζωής μου και θα ήθελα να γνωρίζετε ότι σας αγαπώ πολύ και εύχομαι όλοι να μπορούσαν να έχουν γονείς σαν εσάς. Εύχομαι ειλικρινά να νιώθετε ότι οι άπειρες θυσίες που κάνετε για μένα, έπιασαν τόπο. Αν λοιπόν εσείς είστε περήφανοι μια φορά για μένα να ξέρετε ότι εγώ είμαι χίλιες επειδή είστε γονείς μου.

Σας Ευχαριστώ ολόψυχα όλους

Με εκτίμηση
Νίκος Πολύζος

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος και αποτελεί 6% όλων των καρκίνων στις γυναίκες. Είναι ένας ιάσιμος καρκίνος όταν διαγνωστεί στα αρχικά στάδια, με τη θνητότητα όμως να είναι εξαιρετικά υψηλή σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται με ανώμαλη αιμορραγία στο 90% των ασθενών σε πρώιμο στάδιο ακόμη της νόσου και συνεπώς η έγκαιρη διάγνωσή του είναι εξαιρετικά σημαντική. Το διακολπικό υπερηχογράφημα, η διαγνωστική απόξεση ή η ενδομήτρια βιοψία προσφέρουν τη δυνατότητα διάγνωσης σε πρώιμο στάδιο, όντας διαγνωστικές μέθοδοι με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας. Εντούτοις, σε μικρό ποσοστό των γυναικών ο καρκίνος του ενδομητρίου διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο με συνέπεια την ανάγκη συστηματικής θεραπείας.

Ο όρος προχωρημένος καρκίνος του ενδομητρίου αναφέρεται στα στάδια >III για την αντιμετώπιση του οποίου χορηγείται σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ορμονοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση για τους ασθενείς των προχωρημένων σταδίων είναι φτωχή με συνέπεια η ακριβής αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου να είναι ασαφής.

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας είναι αβέβαια και καμία συστηματική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση δεν έχει εστιάσει σε άμεσες συγκρίσεις διαφορετικών χημειοθεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την αβεβαιότητα πραγματοποιήσαμε την παρούσα μελέτη ανασκοπώντας όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που μελετούν τη χορήγηση χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου σταδίων >III. Στη συνέχεια επιχειρήσαμε να καταγράψουμε τις συστάσεις των γυναικολογικών και ογκολογικών επιστημονικών εταιριών για τη χρήση της χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου και σε άλλους γυναικολογικούς καρκίνους και να ελέγξουμε αν οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται, βασίζονται σε ισχυρά επιστημονικά στοιχεία ή σε υποκειμενικά κριτήρια

Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη, γενικό και ειδικό.

Στο γενικό μέρος περιγράφονται ο προχωρημένος καρκίνος του ενδομητρίου όσον αφορά την κλινική του εικόνα, τον τρόπο διάγνωσής του, την πρόγνωση, την παθογένεια του και τον τρόπο αντιμετώπισης του, δίνοντας έμφαση στα ορμονοθεραπευτικά και χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του. Ακολούθως περιγράφεται η μετα-ανάλυση ως μέθοδος έρευνας στην επιδημιολογία. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με την περιγραφή του σκοπού της εκπόνησης των δύο μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα διατριβή.

Στο ειδικό μέρος περιγράφονται το υλικό, οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα της μελέτης. Ακολουθεί η συζήτηση των ευρημάτων και η συσχέτιση τους με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα συμπεράσματα, η περίληψη της εργασίας στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία

Επιθυμώ να αναφερθώ σε όλους όσους μου παραστάθηκαν για την υλοποίηση αυτής της μελέτης.

Ιδιαίτερα υποβάλλω τις θερμές μου ευχαριστίες και τα ευγνώμονα αισθήματα μου στον Καθηγητή Υγιεινής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ιωάννη Ιωαννίδη,

κύριο επιβλέποντα της διατριβής μου, για την ανάθεση του ενδιαφέροντος αυτού θέματος και την καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης. Επίσης, τον ευχαριστώ θερμά για την ακαταπόνητη συνδρομή του στα πρώτα μου επιστημονικά βήματα.

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Νικόλαο Παυλίδη, Καθηγητή Παθολογίας-Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για τη συνεχή παρότρυνση και ενθάρρυνση του για τη συλλογή των στοιχείων για την περάτωση της μελέτης, τις αλλεπάλληλες επιστημονικές συναντήσεις για την παρακολούθηση της προόδου της μελέτης καθώς και για την βοήθεια και συμβολή του στην κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες απευθύνω στον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της τριμελούς επιτροπής, κ. Ιωάννη Δημολιάτη, για την ανεκτίμητα πολύτιμη βοήθεια του στην διδασχή, οργάνωση, διάρθρωση και εφαρμογή της ιατρικής μεθοδολογίας.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: κ. Ιωάννη Μεσσήνη, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, κ. Σοφία Καλανταρίδου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας, κ. Ευαγγελία Ντζάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής, και κ. Αντώνιο Γκαρά, Λέκτορα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

1.1. Εισαγωγή	3
1.2. Παράγοντες κινδύνου	4
1.3. Κλινική εικόνα	6
1.4. Διάγνωση	7
1.5. Τρόποι διασποράς του καρκίνου του ενδομητρίου	9
1.6. Πρόγνωση	9
1.7. Ιστολογία	12
1.8. Σταδιοποίηση	13
1.9. Θεραπεία καρκίνου του ενδομητρίου	17
1.9.1. Γενικά	17
1.9.2. Θεραπεία προχωρημένου σταδίου III	18
1.9.3. Θεραπεία προχωρημένου σταδίου IV	19
1.9.4. Θεραπεία υποτροπιάζοντος καρκίνου του ενδομητρίου	19
1.9.5. Θεραπείες υπό μελέτη	20
1.9.6. Επιβίωση	21

2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ

ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

2.1. Ορμονοθεραπεία	23
2.2. Χημειοθεραπεία	28

2.2.1. Εισαγωγή	28
2.2.2. Χημειοθεραπευτικά φάρμακα για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου	29
2.2.2.1. Αλκυλιούντες παράγοντες	29
2.2.2.2. Πλατίνες	30
2.2.2.3. Ταξάνες	31
2.2.2.4. Ανάλογα των πυριμιδινών	32
2.2.2.5. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης ή ποδοφυλλοτοξίνες	32
2. 2.2.6. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά	33
2.2.3. Χημειοθεραπευτικά σχήματα αποτελεσματικά για τον καρκίνο του ενδομητρίου	34
2.2.4 Κλινική ανάπτυξη χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών αγωγών	35
2.2.5. Ανάπτυξη νέων φαρμάκων και κλινικές δοκιμές	36
2.2.5.1. Φάση I	36
2.2.5.2. Φάση II	37
2.2.5.3. Φάση III	37

3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

3.1. Ορισμός	39
3.2. Αναδρομική και προοπτική μετα-ανάλυση	40
3.3. Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης	41
3.3.1. Στόχος	41
3.3.2. Πηγές δεδομένων	41
3.3.3. Πληρότητα της ανάλυσης	42

3.3.4. Εξαγωγή δεδομένων	43
3.4. Ανάλυση δεδομένων	43
3.4.1. Σταθερά αποτελέσματα	43
3.4.2. Έλεγχος για παρουσία στατιστικής ετερογενείας	44
3.4.3. Τυχαία αποτελέσματα	44
3.5. Τυπικά σφάλματα μετα-αναλύσεων	45
3.5.1. Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης	45
3.5.2. Σφάλμα του πύργου της Βαβέλ	45
3.5.3. Ποιότητα δεδομένων	46
4. ΣΚΟΠΟΣ	49
 II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	
1.1. Κριτήρια σχεδιασμού, επιλογής και αναζήτησης	53
1.1.1. Μέρος πρώτο	53
1.1.2. Μέρος δεύτερο	54
1.2. Εξαγωγή στοιχείων	56
1.2.1 Μέρος πρώτο	56
1.2.2 Μέρος δεύτερο	57
1.3. Στατιστική ανάλυση	59
1.3.1 Μέρος πρώτο	59
1.3.2 Μέρος δεύτερο	60

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
2.1. Μέρος Πρώτο	61
2.1.1. Επιλέξιμες δοκιμές	61
2.1.2. Συγκρινόμενα χημειοθεραπευτικά και ορμονοθεραπευτικά σχήματα	64
2.1.3. Ποιοτικές παράμετροι των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών	65
2.1.4. Μέση επιβίωση	66
2.1.4 Εξέλιξη της μέσης επιβίωσης με την πάροδο του χρόνου	67
2.2. Αποτελέσματα: μέρος δεύτερο	68
2.2.1. Επιλέξιμες επιστημονικές εταιρίες	68
2.2.2. Διαθεσιμότητα οποιωνδήποτε κατευθυντήριων οδηγιών	77
2.2.3. Επιλέξιμες οδηγίες για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο	77
2.2.4 Βαθμολόγηση μελετών, ισχύς συστάσεων και χρονολογία δημοσίευσης των κατευθυντήριων οδηγιών	79
2.2.5 Χρησιμοποίηση στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	81
2.2.6. Συζήτηση των εκβάσεων της χημειοθεραπείας εντός των κατευθυντήριων οδηγιών	81
2.2.7 Συστάσεις ως προς τη χρήση της χημειοθεραπείας	83
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	85
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	93
5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	95
6. SUMMARY	99
6.1. Part 1	99
6.2. Part 2	111
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

1.1. Εισαγωγή

Υπολογίζεται ότι οι νέες περιπτώσεις και οι θάνατοι από τον καρκίνο του ενδομητρίου στις Η.Π.Α για το 2009 είναι¹ :

- Νέα περιστατικά: 42,160.
- Θάνατοι: 7.780.

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος και αποτελεί 6% όλων των καρκίνων στις γυναίκες. Είναι ένας ιάσιμος όγκος. Για να ανιχνευτεί, η λήψη βιοψίας ενδομητρικού ιστού είναι απαραίτητη. Το τεστ Παπανικολάου δεν αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για έλεγχο του πληθυσμού για τον καρκίνο του ενδομητρίου, αν και μια αναδρομική μελέτη βρήκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη θετική κυτταρολογία και την ύπαρξη νόσου υψηλού κινδύνου (όγκος υψηλού σταδίου και βαθιά διήθηση του μυομητρίου)² όπως επίσης και τον αυξημένο κίνδυνο για ύπαρξη λεμφαδενικής διασποράς της νόσου.³ Ο βαθμός διαφοροποίησης των όγκων ασκεί σημαντική επίδραση στη φυσική ιστορία της νόσου και στην επιλογή θεραπείας. Αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του ενδομήτριου έχει βρεθεί σε παρατεταμένη έκθεση σε μη-συζευγμένα οιστρογόνα.^{4,5} Αντίθετα, ο συνδυασμός οιστρογόνων με προγεστερόνη αποτρέπει την αύξηση στον κίνδυνο του καρκίνου του ενδομήτριου σε σχέση με την έκθεση σε μη-συζευγμένα οιστρογόνα.^{6,7} Σε μερικούς ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, συχνά υπάρχει ιστορικό σύνθετης υπερπλασίας του ενδομητρίου με ατυπία. Επίσης, αυξημένη επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου έχει βρεθεί σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού υπό θεραπεία με ταμοξιφαίνη, που πιθανώς να σχετίζεται με την οιστρογονική δράση της ταμοξιφαίνης στο ενδομήτριο.^{8,9} Εξαιτίας αυτής της αύξησης, ασθενείς με καρκίνο του μαστού υπό

θεραπεία με ταμοξιφαίνη επιβάλλεται να υποβάλλονται σε συχνό γυναικολογικό έλεγχο και να εξετάζονται ενδελεχώς σε εμφάνιση οποιασδήποτε ανώμαλης αιμορραγίας του ενδομητρίου.

1.2 Παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν προσδιορίσει τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για τον ενδομητριοειδή καρκίνο του ενδομητρίου. Οι βασικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι:

1. Η εμμηνόπαυση
2. Η κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων λίπους
3. Ο δείκτης μάζας σώματος ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$)
4. Η χορήγηση εξωγενών οιστρογόνων.¹⁰⁻¹⁵

Εντούτοις, μόνο οι μισές από τις ασθενείς έχουν εμφανείς παράγοντες κινδύνου. Οι άλλες μισές είναι συνήθως χαμηλού κινδύνου: είναι λεπτές ή μέσου βάρους, δεν έχουν κανένα ιστορικό εξωγενούς έκθεσης σε οιστρογόνα, είναι περιεμμηνοπαυσιακές (20%-25%), ή είναι νεώτερες από τα 40 έτη (5%).

Η παχυσαρκία είναι μεταξύ των πιο κοινών παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου. Τα επιδημιολογικά στοιχεία από τις χώρες με διαφορετικά ποσοστά παχυσαρκίας υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία. Παραδείγματος χάριν, μόνο 3% του ιαπωνικού πληθυσμού έναντι 40% του αμερικανικού πληθυσμού είναι παχύσαρκο και το ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου του ενδομητρίου στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι σχεδόν 7 φορές του ποσοστού στην Ιαπωνία.¹⁶ Η παχυσαρκία θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου με διάφορους μηχανισμούς. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η παχυσαρκία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη, ωοθηκική υπερέκκριση ανδρογόνων, ανωοθυλακιορρηξία, και χρόνια ανεπάρκεια

προγεστερόνης. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενισχύει τη περιφερειακή μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στα περιφερειακά αποθέματα λίπους. Αυτή η ορμονική αλλαγή υποκινεί τον πολλαπλασιασμό των ενδομητρικών κυττάρων, εμποδίζει την απώπωση, και προωθεί την αγγειογένεση. Ένα BMI πάνω από 25 kg/m^2 διπλασιάζει τον κίνδυνο μιας γυναίκας για καρκίνο του ενδομητρίου, και ένα BMI επάνω από 30 kg/m^2 τριπλασιάζει τον κίνδυνο.^{11-15,17} Ένα υψηλό BMI σε μια νέα ηλικία και η αύξηση BMI συνδέονται επίσης με την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου.¹⁸ Η παχυσαρκία παραμένει ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου ακόμα και όταν οι συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων οιστρογόνων είναι κανονικές, ίσως λόγω μιας μείωσης των σεξό-δεσμευτικών σφαιρινών με αποτέλεσμα την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των οιστρογόνων.¹⁴ Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η υψηλή πρόσληψη θερμίδων, η αυξημένη αρτηριακή πίεση πάνω από 140/90 χιλ. Hg, και οι υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης ορού είναι πρόσθετοι, ανεξάρτητοι του BMI παράγοντες κινδύνου.^{18, 24-27} Με διατήρηση ενός κανονικού βάρους και σωματική άσκηση, ο κίνδυνος για καρκίνο του ενδομητρίου μπορεί να μειωθεί σημαντικά.²⁸

Η σύνδεση μεταξύ χρήσης μη-συζευγμένων οιστρογόνων και ανάπτυξης καρκίνου του ενδομήτριου υποστηρίζεται περαιτέρω από το μειωμένο κίνδυνο στις γυναίκες με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων. Το κάπνισμα εμφανίζεται να μειώνει τον κίνδυνο μέσω της αρνητικής του επίδρασης στην παραγωγή και το μεταβολισμό οιστρογόνων.^{29,30} Η εγκυμοσύνη, με την έντονη παραγωγή προγεστερόνης από τον πλακούντα, προστατεύει από τον καρκίνο του ενδομητρίου. Η πολυτοκία επίσης προστατεύει, ενώ οι άτοκες γυναίκες έχουν αυξημένο κίνδυνο, ιδιαίτερα όταν η στειρότητα είναι επίσης παρούσα.³¹⁻³³ Τα από του στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν οιστρογόνο και προγεστερόνη μειώνουν τον κίνδυνο.³⁴ Η προσθήκη της

προγεστερόνης στα οιστρογόνα μετριάζει τη δυσμενή επίδραση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Αυτή η θεραπευτική αγωγή μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου στις παχύσαρκες γυναίκες, ειδικά εάν οι 2 ορμόνες συνδυάζονται συνεχώς.³⁵⁻³⁷

Οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου, κυρίως λόγω κοινών παραγόντων κινδύνου.³⁸ Η χρήση ταμοξιφαίνης στους ασθενείς με τον καρκίνο του μαστού τριπλασιάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου και αυξάνει επίσης την πιθανότητα για καλοήθεις ενδομητρικούς πολύποδες.³⁹ Με τις πρόσφατες μελέτες που προτείνουν βελτιωμένη επιβίωση στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που χρησιμοποιούν αναστολείς αρωματάσης (όπως αναστροζόλη ή λετροζόλη), η απόφαση για εναλλακτική ορμονική θεραπεία σε σχέση με την ταμοξιφαίνη πρέπει να βασίζεται στο προφίλ κινδύνου της καθεμιάς ασθενούς.^{40,41} Εντούτοις, τα ευεργετικά αποτελέσματα στην υποτροπή του καρκίνου του μαστού και η συσχέτιση της πρώτιστα με καρκίνο του ενδομητρίου χαμηλού σταδίου υποστηρίζουν τη συνέχιση της χρήσης της σε επιλεγμένους ασθενείς.

1.3. Κλινική εικόνα

Ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται με ανώμαλη αιμορραγία στο 90% των ασθενών. Επομένως, οποιαδήποτε κολπική αιμορραγία σε μια μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα επιβάλλει τον έλεγχο για καρκίνο του ενδομητρίου.⁴² Ο καρκίνος του ενδομητρίου βρίσκεται σε περίπου 10% των ασθενών με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία. Σε ένα 20-40% των ασθενών, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία προκαλείται από την ενδομήτρια υπερπλασία, ενδομήτριους πολύποδες, ή άλλη παθολογία του ενδομητρίου. Στο υπόλοιπο 50-70% των ασθενών, καμία οργανική

αιτία δεν βρίσκεται, και η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία αποδίδεται συχνά στην ενδομήτρια ή κολπική ατροφία.⁴³

1.4 Διάγνωση

Αν και το τεστ Παπανικολάου είναι μια πολύ φτωχή διαγνωστική εξέταση για τον καρκίνο του ενδομητρίου, τόσο ο καρκίνος όσο και η υπερπλασία μπορεί σπάνια να ανιχνευθούν ως συνέπεια ενός παθολογικού test Pap.^{44,45} Επειδή το 25% των ασθενών με άτυπα ενδομητρικά κύτταρα στο test Pap έχουν πιθανότητα για καρκίνο ενδομητρίου, πρέπει να υποβληθούν σε μια ενδομήτρια βιοψία. Οι γυναίκες με άτυπα αδενικά κύτταρα πρέπει να υποβληθούν σε ενδομήτρια βιοψία και κολποσκόπηση.⁴⁶ Ακόμη και η παρουσία καλόηθων ενδομητρικών κυττάρων στο test Pap συνδέεται με καρκίνο ενδομητρίου σε 6% των ασθενών.⁴⁷ Τα test Pap που αποκαλύπτουν κακοήγη ή ύποπτα κύτταρα ενδομητρίου συνδέονται με έναν υψηλότερο κίνδυνο για εν τω βάθει διήθηση, χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, ή προχωρημένου σταδίου νόσο.⁴⁴

Το 1995, Karlsson και συνεργάτες⁴³ σε μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη 1168 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία υποβλήθηκαν σε διακολπικό υπερηχογράφημα που ακολουθήθηκε από το διαγνωστική απόξεση. Το κατώτατο όριο πάχους ενδομητρίου 5 χιλ. ή λιγότερο που χρησιμοποιήθηκε έδειξε ευαισθησία 94%, ειδικότητα 78%, μια θετική προγνωστική αξία (PPV) 69%, μια αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 96%, και 84% αντίστοιχα. Με αυτό το κατώτατο όριο, ο κίνδυνος ενδομήτριας ανωμαλίας καθορίστηκε να είναι 6.1% (ανώτερο επίπεδο εμπιστοσύνης 95%, στο 8.5%).⁴³ Το υψηλό NPV αυτής της δοκιμής παρέχει με ασφάλεια τον αποκλεισμό της ύπαρξης καρκίνου στους ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν στην ενδομήτρια βιοψία. Εντούτοις, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι τα προαναφερθέντα

αποτελέσματα περιορίζονται στους ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία . Η διαλογή για τον καρκίνο του ενδομητρίου που χρησιμοποιεί το διακολπικό υπερηχογράφημα στις ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει ένα φτωχό PPV (9%) και δεν συστήνεται.⁴⁸

Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου είναι η διαγνωστική απόξεση. Οι λιγότερο επεμβατικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας με συσκευή Cornier Pipelle (Prodimed, Neuilly-en-Thelle, France), η βούρτσα Tao (Cook Ob/Gyn, Spencer, IN), και η αναρροφητική βιοψία Vabra (Berkeley Medevices, Berkeley, CA) έχουν αναπτυχθεί και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακίνδυνα σε βάση εξωτερικού ιατρείου χωρίς αναισθησία. Τα στοιχεία προτείνουν ότι αναρροφητική βιοψία Vabra είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη συσκευή Pipelle στη λήψη του ικανοποιητικού ενδομητρικού ιστού για διαγνωστικούς λόγους.⁴⁹ Εντούτοις, και η συσκευή Pipelle και η βούρτσα Tao είναι υπερβολικά ακριβείς στη διάγνωση και του καρκίνου του ενδομητρίου και της ατυπίας. Η συσκευή Pipelle έχει μια ευαισθησία 81% ως 88% και η βούρτσα Tao 95.5%.⁵⁰⁻⁵¹ Και οι δύο έχουν 100% PPV, και 98% NPV. Η ακρίβεια της ενδομήτριας βιοψίας Pipelle που εκτελείται σε βάση εξωτερικού ιατρείου είναι συγκρίσιμη με τη διαγνωστική απόξεση στις γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία για ενδομήτριο πάχους έως 6 χιλ.⁵² Στους ασθενείς με παχύτερο ενδομήτριο και μια φυσιολογική βιοψία με Pipelle, πρέπει να διενεργείται υστεροσκόπηση για να αποκλειστούν καλοήθεις παθήσεις όπως ενδομητρικοί πολύποδες . Αν και η ευαισθησία του διακολπικού υπερηχογραφήματος και της ενδομήτριας βιοψίας είναι παρόμοιες,⁵³ ο συνδυασμός διακολπικού υπερηχογραφήματος και ενδομήτριας βιοψίας με Pipelle αυξάνει την ευαισθησία στο 100%.⁵⁴ Εντούτοις, η εκτέλεση μιας ενδομήτριας βιοψίας πριν από το

υπερηχογράφημα μπορεί να θολώσει την απεικόνιση του ενδομήτριου και να αυξήσει ψευδώς την απεικονιζόμενη ηχογένειά του.⁵⁵

1.5. Τρόποι διασποράς του καρκίνου του ενδομητρίου

Ο τρόπος διασποράς του καρκίνου του ενδομητρίου εξαρτάται μερικώς από το βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης. Οι καλά-διαφοροποιημένοι όγκοι τείνουν να περιορίζουν τη διασπορά τους στην επιφάνεια του ενδομητρίου, ενώ η επέκταση εντός του μυομητρίου είναι λιγότερο συχνή. Στους ασθενείς με όγκους με φτωχή διαφοροποίηση, η εισβολή εντός του μυομητρίου εμφανίζεται συχνότερα. Η εισβολή του όγκου εντός του μυομητρίου είναι συχνά ενδεικτική της ύπαρξης λεμφαδενικής διασποράς και απομακρυσμένων μεταστάσεων και είναι συχνά ανεξάρτητη από το βαθμό διαφοροποίησης. Οι μεταστάσεις στον καρκίνο του ενδομητρίου εμφανίζονται με συγκεκριμένο τρόπο. Μεθίσταται στους πυελικούς και παρά-αορτικούς λεμφαδένες. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις είναι σπανιότερες και περιλαμβάνουν τους πνεύμονες, τους βουβωνικούς και υπερκλείδιους λεμφαδένες, το ήπαρ, τα οστά, τον εγκέφαλο, και τον κόλπο.

1.6. Πρόγνωση

Ένας σημαντικός παράγοντας που βρέθηκε να σχετίζεται με τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων εκτός της ενδομήτριας κοιλότητας και στους λεμφαδένες, είναι η ύπαρξη διήθησης στον λέμφο-τριχοειδικό χώρο στην ιστοπαθολογική εξέταση.⁵⁶ Τρεις ομάδες με εντελώς διαφορετική πρόγνωση είναι δυνατόν να αναγνωριστούν μεταξύ των ασθενών με νόσο κλινικού σταδίου I εάν γίνει προσεκτική χειρουργική σταδιοποίηση. Οι ασθενείς με βαθμό διαφοροποίησης του όγκου 1 που επεκτείνονται

μόνο το ενδομήτριο χωρίς κανένα στοιχείο της ενδοπεριτοναϊκής διασποράς (δηλ., επέκταση στα εξαρτήματα ή θετική κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού υγρού) έχουν χαμηλό κίνδυνο (<5%) λεμφαδενικής διασποράς.⁵⁷ Ασθενείς με βαθμό διαφοροποίησης του όγκου 2 ή 3 και επέκταση σε μικρότερο από το 50% του μυομητρίου, χωρίς κανένα στοιχείο της ενδοπεριτοναϊκής διασποράς, έχουν κίνδυνο λεμφαδενικής διασποράς 5-9% στους πυελικούς λεμφαδένες και 4% στους παρα-αορτικούς. Τέλος οι ασθενείς με όγκους με βαθιά διήθηση εντός του μυομητρίου >50%, και/ή ενδοπεριτοναϊκή διασπορά της νόσου έχουν έναν σημαντικό κίνδυνο για επέκταση της νόσου στους πυελικούς 20-60% και 10-30% στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες. Μια μελέτη που συμπεριέλαβε μόνο ασθενείς με στάδιο νόσου I, με καρκινώματα με βαθμό διαφοροποίησης 1 κατέληξε σε τέσσερις στατιστικά σημαντικούς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες: την διήθηση εντός του μυομητρίου, την αγγειακή διήθηση, την ύπαρξη οκτώ ή περισσότερων μιτώσεων ανά οπτικό πεδίο , και την απουσία θετικών υποδοχέων προγεστερόνης.⁵⁸

Μια άλλη ερευνητική ομάδα προσδιόρισε την κυτταρική ανευπλοειδία και το υψηλό ποσοστό κυττάρων S-φάσης ως χαρακτηριστικά δυσμενούς πρόγνωσης.⁵⁹ Μια μελέτη από το Gynecologic Oncology Group ανέδειξε τη συσχέτιση χειρουργικών-ιστολογικών παραμέτρων και μετεγχειρητικής θεραπείας με το διάστημα-ελεύθερο υποτροπής και με το σημείο της υποτροπής. Για τους ασθενείς χωρίς επέκταση της νόσου πέραν της ενδομητρικής κοιλότητας, οι πιο καθοριστικοί παράγοντες για την υποτροπή ήταν ο βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης 3 και η εν τω βάθει μυομητρική διήθηση. Στη μελέτη αυτή, η συχνότητα υποτροπής αυξάνονταν όταν υπήρχαν θετικοί πυελικοί λεμφαδένες, μεταστάσεις στα εξαρτήματα, θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία, διασπορά κυττάρων εντός του τριχοειδικού χώρου, διήθηση του ισθμού ή του τραχήλου, και, ιδιαίτερα, όταν υπήρχε διασπορά στους

παρα-αορτικούς λεμφαδένες (ανεξάρτητα από το βαθμό και το βάθος της διήθησης). Εκ των ασθενών με μεταστάσεις στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες, 98% είχαν θετικούς πυελικούς λεμφαδένες, ενδοπεριτοναϊκές μεταστάσεις, ή διασπορά του όγκου στο εξωτερικού 1/3 του πάχους του μυομητρίου.^{60,61}

Όταν το μόνο στοιχείο διασποράς εκτός της κοιλότητας της μήτρας είναι θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία, η επίδραση στην επιβίωση των ασθενών δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί. Η αξία της θεραπείας σε ασθενείς με μοναδικό εύρημα τη θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία δεν είναι ακόμη επαρκώς τεκμηριωμένη.⁶²⁻⁶⁷ Τα υπάρχοντα ωστόσο στοιχεία φαίνεται να συνηγορούν στο ότι πρέπει να υπάρχει και άλλη ένδειξη επέκτασης της νόσου, πέραν της θετικής περιτοναϊκής κυτταρολογίας, ώστε να οδηγηθούμε σε περαιτέρω μετεγχειρητική θεραπεία (ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία).

Μια επιπλέον μελέτη, έδειξε ότι τα επίπεδα υποδοχέων προγεστερόνης αποτελούν το μοναδικό σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την τριετή επιβίωση σε νόσο κλινικού σταδίου I και II. Οι ασθενείς με επίπεδα υποδοχέων προγεστερόνης υψηλότερα του 100 είχαν τριετή επιβίωση 93% σε σχέση 36% των ασθενών με επίπεδα υποδοχέων μικρότερα των 100. Μόνο η τραχηλική διασπορά της νόσου και η θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία ήταν σημαντικές προγνωστικές παράμετροι όταν έγινε προσαρμογή με βάσει τα επίπεδα των υποδοχέων προγεστερόνης.⁶⁸ Άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν τη σημασία της κατάστασης των ορμονικών υποδοχέων ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα.⁶⁹ Επιπρόσθετα, η ανοσοϊστοχημική χρώση των ιστών για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης έχει αποδειχθεί να σχετίζεται τόσο με τη σταδιοποίηση κατά FIGO όσο και με τη συνολική επιβίωση.⁷⁰⁻⁷² Με βάση λοιπόν τα παραπάνω στοιχεία, οι υποδοχείς προγεστερόνης και οιστρογόνων, είτε όταν μετρούνται με βιοχημικές είτε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, πρέπει να

συμπεριλαμβάνονται, όταν είναι δυνατόν, στην εκτίμηση των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου και κλινικό στάδιο I ή II.

Η έκφραση ογκογονιδίων, η πλοειδικότητα του DNA, το ποσοστό των κυττάρων σε κυτταρική φάση S έχουν βρεθεί επίσης να αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την τελική κλινική έκβαση.⁷³ Για παράδειγμα, υπερέκφραση *Her-2/neu* ογκογονιδίου έχει συνδεθεί με μια δυσμενή γενικά πρόγνωση.⁷⁴

1.7 Ιστολογία

Ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος καρκίνου του ενδομητρίου είναι το ενδομητριοειδές αδеноκαρκίνωμα, το οποίο αποτελείται από κακοήγη αδενικά επιθηλιακά στοιχεία. Δεν είναι σπάνια ωστόσο και η συνύπαρξη πλακώδους επιθηλιακής μετάπλασης εντός των αδενικών επιθηλιακών στοιχείων. Οι αδеноπλακώδεις όγκοι περιλαμβάνουν κακοήγη στοιχεία και του αδενικού και του πλακώδους επιθηλίου.⁷⁵ Τα νεοπλάσματα εκ διαυγών κυττάρων και τα ορώδη-θηλώδη καρκίνωμα του ενδομητρίου είναι όγκοι που είναι ιστολογικά παρόμοιοι με εκείνους που συναντώνται στον καρκίνο των ωοθηκών και των σαλπίγγων, και η πρόγνωση για αυτούς τους όγκους είναι δυσμενεστερη.⁷⁶ Οι βλεννώδεις, πλακώδεις και αδιαφοροποίητοι όγκοι είναι σχετικά σπάνιοι όγκοι.

Η συχνότητα των διαφορετικών ιστολογικών τύπων του καρκίνου του ενδομητρίου είναι η ακόλουθη:

1. Ενδομητριοειδές (75%-80%)
 1. Κροσσωτό αδеноκαρκίνωμα.
 2. Εκκριτικό αδеноκαρκίνωμα
 3. Θηλώδες ή αδενολαχνωτό

4. Αδενοκαρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση.

1. Αδενοακάνθωμα
2. Αδενοπλακώδεις
2. Ορώδεις (<10%).
3. Βλεννώδεις(1%).
4. Εκ διαυγών κυττάρων (4%).
5. Εκ πλακωδών κυττάρων (<1%).
6. Μικτός (10%).
7. Αδιαφοροποίητος.

1.8 Σταδιοποίηση

Η διενέργεια υστερεκτομής θεωρείται απαραίτητη προκειμένου να καθοριστεί ο βαθμός επέκτασης του όγκου εντός του μυομητρίου. Η ακόλουθη χειρουργική σταδιοποίηση έχει υιοθετηθεί από τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και της Μαιευτικής (FIGO) και από την Αμερικανική Μικτή Επιτροπή Κατά του Καρκίνου (AJCC): ⁷⁷⁻⁷⁹

Στάδιο I

Το στάδιο I καρκίνου του ενδομητρίου είναι καρκίνωμα που περιορίζεται στο σώμα της μήτρας

- Στάδιο IA: όγκος που περιορίζεται στο ενδομήτριο.
- Στάδιο IB: διήθηση σε λιγότερο από 50% του πάχους του μυομητρίου.
- Στάδιο IC: διήθηση σε μεγαλύτερο από 50% του πάχους του μυομητρίου

Στάδιο II

Το στάδιο II καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνει το σώμα και τον τράχηλο αλλά δεν έχει επεκταθεί εκτός της μήτρας.

- Στάδιο IIA: ενδοτραχηλική-αδενική συμμετοχή μόνο.
- Στάδιο IIB: διήθηση και του στρώματος του τράχηλου.

Στάδιο III

Το στάδιο III καρκίνου του ενδομητρίου επεκτείνεται εκτός τη μήτρα αλλά είναι περιορισμένο στην πύελο.

- Στάδιο IIIA: ο όγκος διηθεί τον ορογόνο της μήτρας ή/και τα εξαρτήματα ή/και υπάρχει θετική περιτοναϊκή κυτταρολογία.
- Στάδιο IIIB: κολπικές μεταστάσεις.
- Στάδιο IIIC: μεταστάσεις στους πυελικούς ή/και παρα-αορτικούς λεμφαδένες.

Στάδιο IV

Το στάδιο IV καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνει διήθηση του βλεννογόνου της κύστης ή/και του εντέρου ή μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.

- Στάδιο IVA: διήθηση του βλεννογόνου της κύστης ή/και του εντέρου.
- Στάδιο IVB: απομακρυσμένες μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ενδοπεριτοναϊκών ή/και βουβωνικών λεμφαδένων.

Ο ενδομήτριος καρκίνος μπορεί να ομαδοποιηθεί όσον αφορά το βαθμό διαφοροποίησης του αδενοκαρκινώματος, ως εξής:

- G1: καλώς διαφοροποιημένο
- G2: μετρίως διαφοροποιημένο
- G3: κακώς διαφοροποιημένο

Η σταδιοποίηση ωστόσο του καρκίνου του ενδομητρίου τροποποιήθηκε μερικώς από τη FIGO το 2010⁸⁰ και έχει ως εξής:

Στάδιο I

Το στάδιο I καρκίνου του ενδομητρίου είναι καρκίνωμα που περιορίζεται στο σώμα της μήτρας

- Στάδιο IA: όγκος που περιορίζεται στο ενδομήτριο ή διήθηση σε λιγότερο από 50% του πάχους του μυομητρίου.
- Στάδιο IB: διήθηση σε μεγαλύτερο από 50% του πάχους του μυομητρίου**

Στάδιο II

Το στάδιο II καρκίνου του ενδομητρίου περιλαμβάνει το σώμα και τον τράχηλο αλλά δεν έχει επεκταθεί εκτός της μήτρας.

Στάδιο III *

Το στάδιο III καρκίνου του ενδομητρίου επεκτείνεται εκτός τη μήτρα αλλά είναι περιορισμένο στην πύελο.

- Στάδιο IIIA: ο όγκος διηθεί τον ορογόνο της μήτρας ή/και τα εξαρτήματα
- Στάδιο IIIB: κολπικές μεταστάσεις ή μεταστάσεις στα παραμήτρια
- Στάδιο IIIC: μεταστάσεις στους πυελικούς ή/και παρα-αορτικούς λεμφαδένες.
 - IIIC1 μεταστάσεις στους πυελικούς λεμφαδένες.
 - IIIC2 μεταστάσεις στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες με ή χωρίς μεταστάσεις στους πυελικούς λεμφαδένες

Στάδιο IV

Το στάδιο IV καρκίνου του ενδομήτριου περιλαμβάνει διήθηση του βλεννογόνου της κύστης ή/και του εντέρου ή μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.

- Στάδιο IVA: διήθηση του βλεννογόνου της κύστης ή/και του εντέρου.
- Στάδιο IVB: απομακρυσμένες μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ενδοπεριτοναϊκών ή/και βουβωνικών λεμφαδένων.

****** Η συμμετοχή του ενδοτραχήλου πρέπει μόνο να θεωρηθεί από εδώ και στο εξής ως στάδιο I και όχι πλέον ως στάδιο II.

***** Η θετική κυτταρολογία πρέπει πλέον να αναφέρεται χωριστά χωρίς αλλαγή του σταδίου.

1.9. Θεραπεία καρκίνου του ενδομητρίου

1.9.1. Γενικά

Οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που έχουν εντοπισμένη νόσο θεραπεύονται συνήθως με απλή υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με μία εκ των δύο τυποποιημένων θεραπειών: υστερεκτομή ή υστερεκτομή μαζί με επικουρική ακτινοθεραπεία (όταν υπάρχει επέκταση σε $> 50\%$ του πάχους του μυομητρίου ή όταν υπάρχει όγκος με βαθμό διαφοροποίησης G3 και διήθηση του μυομητρίου). Τα αποτελέσματα δύο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά στη χρήση της επικουρικής ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με στάδιο νόσου I δεν έδειξαν βελτίωση στην ολική επιβίωση, αλλά έδειξαν μείωση στον αριθμό των τοπικών υποτροπών (3%-4% εναντίον 12%-14% μετά από μέση παρακολούθηση των ασθενών για 5-6 χρόνια, $p < .001$) με μια αύξηση ωστόσο στον αριθμό των παρενεργειών.⁸¹⁻⁸³

Η ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία ενδέχεται να σχετίζεται με μικρότερη νοσηρότητα σε σχέση με την εξωτερική πυελική ακτινοβολία. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής στο κολπικό κολόβωμα, χωρίς όμως καμία επίδραση στην επιβίωση.

Μερικοί ασθενείς έχουν τοπικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις οι οποίες, αν και περιστασιακά ενδέχεται να απαντήσουν στην ορμονοθεραπεία, είναι σπάνια ιάσιμες. Για αυτούς τους ασθενείς, η τυπική θεραπεία φαίνεται να είναι ανεπαρκής.

Τα προγεσταγόνα έχουν αξιολογηθεί ως επικουρική θεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για νόσο σταδίου I και δεν έχει αποδειχθεί να έχουν σημαντικό όφελος. Αυτές οι μελέτες, εντούτοις, δεν επιχείρησαν να ελέγξουν την

αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάσει τα επίπεδα των υποδοχέων προγεστερόνης στον αρχικό όγκο. Καμία κλινική δοκιμή για επικουρική θεραπεία με προγεστερινοειδή δεν έχει αναφερθεί σε νόσο πιο προχωρημένου σταδίου. Ο προσδιορισμός των επιπέδων των υποδοχέων προγεστερόνης στον αρχικό όγκο πρέπει να γίνεται, και η διενέργεια μιας κλινικής δοκιμής (εάν τα επίπεδα των υποδοχέων είναι υψηλά) είναι απαραίτητο να διενεργηθεί.

1.9.2. Θεραπεία προχωρημένου σταδίου III

Γενικά, οι ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου σταδίου III αντιμετωπίζονται με χειρουργική θεραπεία και ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο, λόγω επέκτασης του όγκου στο πυελικό τοίχωμα, αντιμετωπίζονται μόνο με ακτινοθεραπεία. Η συνήθης πρακτική είναι να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός θεραπείας ενδοκοιλοτικής και εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν είτε σε χειρουργική θεραπεία είτε σε ακτινοθεραπεία μπορούν αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση προγεσταγόνων. Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται στους ασθενείς που θεωρείται να έχουν την εντοπισμένη νόσο (κλινικού σταδίου I ή II) αλλά διαπιστώνεται κατά τη διάρκεια της υστερεκτομής να έχουν τους θετικούς λεμφαδένες ή επέκταση στα εξαρτήματα. Οι μελέτες που διενεργήθηκαν ελέγχοντας τον λόγο αποτυχίας της χειρουργικής θεραπείας ή της ακτινοθεραπείας έδειξαν αυξημένο ποσοστό απομακρυσμένων μεταστάσεων στην ανώτερη περιτοναϊκή κοιλότητα και σε θέσεις εκτός της περιτοναϊκής κοιλότητας. Για αυτόν τον λόγο, οι ασθενείς με στάδιο νόσου III μπορεί να είναι υποψήφιοι για κλινικές δοκιμές νέων φαρμάκων.⁸⁴

1.9.3. Θεραπεία προχωρημένου σταδίου IV

Η θεραπεία των ασθενών με καρκίνο ενδομητρίου σταδίου IV εξαρτάται από την περιοχή όπου μεθίσταται ο όγκος και τα συμπτώματα που σχετίζονται με της περιοχές μετάστασης. Για συμπαγείς όγκους περιορισμένους στην πύελο, ακτινοθεραπεία που αποτελείται από συνδυασμό ενδοκοιλοτικής και εξωτερικής ακτινοθεραπείας χρησιμοποιείται. Όταν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, ειδικά πνευμονικές, η ορμονική θεραπεία ενδείκνυται και είναι χρήσιμη.

Η πιο κοινή ορμονική θεραπεία είναι τα προγεσταγόνα, τα οποία έχουν καλή απόκριση στο 15-30% των ασθενών. Η ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται να συνδέεται και με σημαντική βελτίωση στην επιβίωση. Οι υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης έχουν βρεθεί σε ιστούς προερχόμενους από καρκινώματα ενδομητρίου. Οι ανταπόκριση του νεοπλάσματος στην ορμονική θεραπεία εξαρτάται από την παρουσία και το επίπεδο των ορμονικών υποδοχέων και το βαθμό διαφοροποίησης των όγκων. Οι χρησιμοποιούμενοι προγεστερινοειδείς παράγοντες είναι η υδροξυπρογεστερόνη (Delalutin), η μεδροξυπρογεστερόνη (Provera), και η οξική μεγεστρόλη (Megace).⁸⁵

1.9.4. Θεραπεία υποτροπιάζοντος καρκίνου του ενδομητρίου

Για τους ασθενείς με τις τοπικές υποτροπές (πύελος και παρα-αορτικούς λεμφαδένες) ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις σε επιλεγμένα σημεία, η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι μια αποτελεσματική ανακουφιστική θεραπεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η εξωτερική ακτινοβολία στην περιοχή της πυέλου μπορεί να έχει θεραπευτικό σκοπό, όταν όμως υπάρχει μόνο υποτροπή στο κολπικό κολόβωμα και δεν έχει χρησιμοποιηθεί ακτινοβολία σε καμία προγενέστερη θεραπεία. Ασθενείς

με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης αποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με προγεστερινοειδή. Μεταξύ 115 ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου που θεραπεύθηκαν με τις προγεστερινοειδή, 75% (42 εκ των 56 ασθενών), εκείνοι με τους είχαν θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης στους όγκους πριν από τη θεραπεία, ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, σε σχέση με μόνο 7% χωρίς θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης (4 εκ των 59 ασθενών).⁸⁶ Η απουσία θετικών ορμονικών υποδοχέων μπορεί να προβλέψει όχι μόνο τη φτωχή απάντηση στα προγεστερινοειδή αλλά και μια ενδεχομένως καλύτερη απάντηση στην κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.⁸⁷ Τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα προτείνουν ότι η χορήγηση ταμοξιφαίνης (20 mg δύο φορές την ημέρα) θα δώσει ένα ποσοστό απάντησης 20% των ασθενών που δεν ανταποκρίνεται στην τυπική θεραπεία με προγεστερινοειδή.⁸⁸

1.9.5. Θεραπείες υπό μελέτη

Κανένα τυποποιημένο πρόγραμμα χημειοθεραπείας δεν υπάρχει για τους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ενδομητρίου, αν και η δοξορουβικίνη φαίνεται να έχει κάποια δραστηριότητα. Μερικές μελέτες έχουν δείξει δραστηριότητα των συνδυασμών φαρμάκων με δοξορουβικίνη, αν και δεν υπάρχει προοπτική σύγκριση που να έδειξε υπεροχή του συνδυασμού φαρμάκων σε σχέση με τη μονοθεραπεία.^{89,90}

Η πακλιταξέλη έδειξε δραστηριότητα κατά του όγκου και έχει μελετηθεί.⁹¹

Όλοι οι ασθενείς με την προχωρημένη νόσο πρέπει να θεωρηθούν για να συμμετάσχουν σε κλινικές δοκιμές που μελετούν συνδυασμών φαρμάκων μονοθεραπεία για τη θεραπεία της νόσου.

1.9.6. Επιβίωση

Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του ενδομήτριου ανά στάδιο, καθορίστηκε μέσω την ανασκόπησης του SEER (Surveillance and Epidemiology End Results) και περιελάμβανε γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί μεταξύ 1999-2006 και η πενταετής επιβίωση έχει ως εξής (πίνακας 1):⁹²

Πίνακας 1. Κατανομή σταδίων και 5-ετης σχετική επιβίωση ανάλογα με το στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση

Στάδιο κατά τη διάγνωση	Κατανομή σταδίων (%)	5-ετης Σχετική Επιβίωση (%)
Εντοπισμένη νόσος (στην πρωτοπαθή εστία)	69	95.5
Τοπική διασπορά (επιχώριοι λεμφαδένες)	19	67.5
Απομακρυσμένες μεταστάσεις	8	17.1
Απροσδιόριστο (ασταδιοποίητη νόσος)	4	55.5

2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

2.1 Ορμονοθεραπεία

Από καιρό έχει παρατηρηθεί ότι η ανάπτυξη του καρκίνου του ενδομήτριου συνδέεται άμεσα με την υπερπαραγωγή οιστρογόνων, είτε από τις ενδογενείς πηγές (π.χ., παχυσαρκία), είτε την εξωγενή έκθεση (π.χ., μη συζευγμένη χρήση οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες).⁹³⁻⁹⁶ Αυτή η γνώση οδήγησε στη δεκαετία του '50 στο να χρησιμοποιηθεί η ορμόνη, προγεστερόνη, ως αντικαρκινική θεραπεία για τις γυναίκες με καρκίνο ενδομήτριου, με την πρώτη επίσημη έκθεση της κλινικής χρησιμότητας αυτής της στρατηγικής το 1961.⁹⁷

Επόμενες μελέτες κατέληξαν ότι το ένα τρίτο των γυναικών με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομήτριου θα επιτύχουν αντικειμενική απάντηση όταν αντιμετωπιστούν με διάφορα προγεστερινοειδή⁹⁸, αν και οι πιο πρόσφατες, καλύτερα σχεδιασμένες δοκιμές έχουν δείξει ότι το ποσοστό ανταπόκρισης είναι κάπως χαμηλότερο (20-25%).⁹⁹⁻¹⁰¹ Ενώ οι περισσότερες υποτροπές είναι μερικές στο βαθμό και με σχετικά μικρή διάρκεια, περιστασιακά οι ασθενείς παραμένουν χωρίς πρόοδο της νόσου για μεγάλα χρονικά διαστήματα (>2 έτη). Παραδείγματος χάριν, για τους 145 ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου που έλαβαν μεδροξυπρογεστερόνη σε μια δόση 200 mg/ημέρα σε μια κλινική της Gynecologic Oncology Group (GOG), η μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (progression-free-survival, PFS) και η μέση συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ήταν 3 μήνες και 11 μήνες, αντίστοιχα.⁹⁹

Ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί για την αντικαρκινική δράση της προγεστερόνης είναι άγνωστοι, αυτή η κατηγορία φαρμάκων έχει αποδειχθεί να ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, να ενισχύει τη διαφοροποίηση και να παρεμποδίζει τη διεισδυτική ικανότητα των ενδομητρικών κυττάρων.¹⁰²

Διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα που συνδέονται με τον καρκίνο του ενδομήτριου έχουν αναδειχθεί σε αναδρομικές και προοπτικές κλινικές δοκιμές ως χρήσιμα για την επιλογή των ασθενών που ενδέχεται να έχουν αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία και όφελος από τη εφαρμογή ορμονοθεραπείας (Πίνακας 2).^{99,100}

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα προγνωστικά μιας ευνοϊκής απάντησης στην ορμονική θεραπεία στον ενδομήτριο καρκίνο

Χαρακτηριστικά όγκων
Παρουσία υψηλών επιπέδων υποδοχέων προγεστερόνης στα καρκινικά κύτταρα
Grade 1 καρκίνιοι
Αυξημένο διάστημα χωρίς θεραπεία μεταξύ της αρχικής διάγνωσης και της ανάπτυξης του μεταστατικού καρκίνου

Η παρουσία υποδοχέων προγεστερόνης στα καρκινικά κύτταρα του ενδομητρίου έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τη ανταπόκριση ως προς τη μείωση του μεγέθους τους μετά από τέτοια θεραπεία. Στην προαναφερθείσα κλινική δοκιμή του GOG, το αντικειμενικό ποσοστό απάντησης ήταν 37% στον πληθυσμό των γυναικών με θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης (1646 ασθενείς), ενώ μόνο 8% των με αρνητικούς υποδοχείς προγεστερόνης αποκρίθηκε (786 ασθενείς).⁹⁹

Ο βαθμός διαφοροποίησης των όγκων (grade) επηρεάζει επίσης την απάντηση, με μόνο 9% (127) ασθενών με grade 3 όγκους να ανταποκρίνεται, έναντι 37% (59)

ατόμων με το grade 1 όγκους.⁹⁹ Όγκοι με ιστολογικό βαθμό διαφοροποίησης 2 είχαν ένα ενδιάμεσο ποσοστό απάντησης (23% 113 ασθενείς). Μια άλλη μελέτη από το GOG είχε παρόμοια συμπεράσματα, με 37% ασθενών με το βαθμό διαφοροποίησης 1-2 καρκίνου του ενδομήτριου να επιτυγχάνει αντικειμενική απάντηση, ενώ μόνο 8% grade 3 όγκοι ανταποκριθηκαν.¹⁰⁰

Οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι είναι χαμηλότερου grade όγκων και κατέχουν υποδοχείς προγεστερόνης έχουν τη βέλτιστη επιβίωση, έναντι εκείνων των ατόμων με όγκους υψηλού grade οι όποιοι στερούνται και ορμονικών υποδοχέων.^{99,103} Στη μελέτη GOG, η μέση επιβίωση για τους ασθενείς με grade 1 όγκους ήταν 18.8 μήνες, έναντι μόνο 6.9 μηνών για το grade 3 όγκους.⁹⁹ Τα παραπάνω στοιχεία καθιστούν δυσκολότερο να αξιολογήσουμε τον άμεσο αντίκτυπο της ορμονικής θεραπείας στην επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου, δεδομένου ότι δεν είναι δυνατό να είναι γνωστό εάν οι ασθενείς ζουν περισσότερο λόγω μιας απάντησης στη θεραπεία, ή εάν οι απαντήσεις εμφανίζονται στα άτομα που θα είχαν προβλεφθεί εκ των προτέρων ότι θα είχαν καλύτερη έκβαση.

Οι μορφές προγεστερόνης που είναι διαθέσιμες και είτε για από του στόματος είτε για παρεντερική χορήγηση. Τα διαθέσιμα σήμερα στοιχεία δείχνουν ότι καθεμία μέθοδος χορήγησης είναι αποδεκτή στην κλινική πρακτική ως θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του ενδομητρίου. Μια άμεση σύγκριση των επιπέδων ορού μετά από του στόματος ή ενδομυϊκή χορήγηση της προγεστερόνης αποκάλυψε υψηλότερες συγκεντρώσεις μεδροξυπρογεστερόνης μετά από τη χρήση της στοματικής οδού, αν και οι κλινικές επιπτώσεις αυτής της διαπίστωσης είναι αβέβαιες.¹⁰⁴

Η θεραπεία προγεστερόνης υψηλός-δόσεων (π.χ., οξικό άλας 1000 mg/ημέρα μεδροξυπρογεστερόνης) έχει ερευνηθεί ως μέθοδος για να βελτιώσει την

αποτελεσματικότητα της ορμονικής θεραπείας του καρκίνου του ενδομήτριου. Τα αποτελέσματα μιας φάσης 2 μελετης¹⁰⁰, και μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής φάσης 3⁹⁹, απέτυχαν να δείξουν υπεροχή της προσέγγισης, έναντι της χορήγησης χαμηλότερων θεραπευτικών αγωγών δόσεων (π.χ., οξικό άλας 200 mg/ημέρα μεδροξυπρογεστερόνης).

Τα σημαντικότερα τοξικά αποτελέσματα της προγεστερόνης οφειλόμενα στα υψηλά επίπεδα δόσεων που χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία του ενδομήτριου καρκίνου περιλαμβάνουν την ανάπτυξη της θρομβοφλεβίτιδας, των πνευμονικών εμβόλων, της αύξησης του σωματικού βάρους και των περιφερικών οιδημάτων.^{99,100} Με τις θεραπευτικές αγωγές υψηλών δόσεων έχει κλινικά σημειωθεί σχετική υπεργλυκαιμία.¹⁰⁰

Η ταμοξιφαίνη, ορμόνη ευρέως χρησιμοποιούμενη στη θεραπεία και την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομήτριου.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Παραδόξως, έχει εμφανιστεί επίσης να είναι αποτελεσματική μέθοδος στην αντιμετώπιση του μεταστατικού ενδομήτριου καρκίνου.¹⁰⁸ Ενώ δεν έχει υπάρξει καμία άμεση σύγκριση μεταξύ ταμοξιφαίνης και προγεστερόνης όταν υιοθετείται σε αυτό το κλινικό πλαίσιο, ποσοστό απάντησης (10%) που παρατηρήθηκε σε μια φάσης 2 δοκιμή από GOG ήταν περίπου το μισό σε σχέση με την προγεστερόνη όταν χρησιμοποιήθηκε σε παρόμοιο πληθυσμό ασθενών.^{99,100,108} Περαιτέρω, η ταμοξιφαίνη είναι ανενεργός στους ασθενείς οι των οποίων όγκοι έχουν αποδειχθεί για να είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με προγεστερόνη ή στη χημειοθεραπεία.¹⁰⁹ Όπως με τη θεραπεία προγεστερόνης, οι χαμηλού grade όγκοι είναι πολύ πιθανότερο να αποκριθούν στη θεραπεία σε σχέση με τους υψηλής διαφοροποίησης ογκούς.¹⁰⁸ Ένα πλεονέκτημα της ταμοξιφαίνης σε σχέση με την προγεστερόνη είναι η αποφυγή σημαντικής πρόσληψης βάρους. Για μια ασθενή που

θα ήταν κατάλληλη υποψήφια για ορμονοθεραπεία, αλλά όπου αυτή η πιθανή παρενέργεια είναι μια σημαντική παράμετρος, η ταμοξιφαίνη μπορεί να αποτελέσει μια λογική θεραπευτική επιλογή.

Μια άλλη θεωρία προτείνει ότι η θεραπεία με ταμοξιφαίνη μπορεί να αυξήσει το ποσοστό των καρκινικών κυττάρων που περιέχουν υποδοχείς προγεστερόνης, καθώς επίσης και τη συγκέντρωση των υποδοχέων επιφάνειας.¹¹⁰ Αυτή η θεωρία υποστηρίζει ότι η ορμονική θεραπεία συνδυασμού, ακολουθούμενη από χορήγηση προγεστερόνης, μπορεί να είναι αποτελεσματικότερη θεραπεία από τη χρήση ενός φαρμάκου μόνο. Δυστυχώς, μια δοκιμή GOG που αξιολογεί αυτήν την υπόθεση απέτυχε να δείξει οποιαδήποτε βελτίωση στο αντικειμενικό ποσοστό απάντησης υπέρ της μιας ή της άλλης ορμονικής θεραπείας.¹⁰¹

Άλλοι ορμονικοί παράγοντες έχουν επίσης μελετηθεί σχετικά με το ρόλο τους στην αντιμετώπιση του μεταστατικού ή υποτροπιάζοντα καρκίνου του ενδομήτριου. Από πιθανό ενδιαφέρον, έχει αποδειχθεί ότι ένα υψηλό ποσοστό των ενδομήτριων κυττάρων καρκίνου κατέχει υποδοχείς για την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH), συμπεριλαμβανομένων και των όγκων με υψηλό grade.¹¹¹ Ενώ μια μελέτη που περιλαμβάνει τη θεραπεία του καρκίνου του ενδομήτριου με GnRH ανάλογα έδειξε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 28%¹¹², μια άλλη δοκιμή απέτυχε να αναδείξει οποιαδήποτε σημαντική απόκριση στη θεραπεία.¹¹³ Περαιτέρω ωστόσο μελέτη αυτής της κατηγορίας φαρμάκων απαιτείται προτού να μπορέσουν οποιαδήποτε συμπεράσματα να διαμορφωθούν σχετικά με τη χρησιμότητά τους σε αυτό το κλινικό πλαίσιο.

Η συνδυασμένη θεραπεία που χρησιμοποιεί έναν κυτταροτοξικό και έναν ορμονικό παράγοντα έχει ερευνηθεί στη θεραπεία του ενδομήτριου καρκίνου σε διάφορες πολύ μικρές κλινικές δοκιμές. Δεν υπάρχει αυτήν την περίοδο κανένα

στοιχείο για την ανωτερότητα αυτής της προσέγγισης, έναντι καθημίας θεραπείας μονωμένα. Περαιτέρω, η χορήγηση μιας ορμόνης με έναν κυτταροτοξικό παράγοντα καταργεί ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα που συνδέονται με τη χρήση της θεραπείας ορμονών, δηλ., μείωση των παρενεργειών που συνδέονται με τα κυτταροτοξικά φάρμακα (π.χ., εμέτους, αλωπεκία, ουδετεροπενία, νευροπάθεια).

2.2 Χημειοθεραπεία

2.2.1. Εισαγωγή

Η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη θεραπεία για την θεραπεία των προχωρημένων σταδίων, όταν η ορμονοθεραπεία αποτυγχάνει. Ωστόσο, ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών όπως η προχωρημένη ηλικία, το φτωχό performance status, και οι συνυπάρχουσες νόσοι, αποκλείουν τη χρήση της χημειοθεραπείας σε πολλές από τις ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Ένας ικανοποιητικός αριθμός χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων έχει μελετηθεί στον καρκίνο του ενδομήτριου από τη δεκαετία του 1960. Οι περισσότερες από τις αρχικές μελέτες χρησιμοποίησαν μονοθεραπεία σε μελέτες φάσης II. Δυο συστηματικές ανασκοπήσεις συγκέντρωσαν τις μελέτες για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του ενδομήτριου στα μέσα της δεκαετίας του 70.^{114,115} Μέχρι τότε, τα στοιχεία ήταν περιορισμένα και λιγότεροι από 200 ασθενείς μελετήθηκαν. Τα κύρια φάρμακα που έδειξαν κάποια δραστηριότητα ήταν η δοξορουβικήνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η 5-φθοωρουρακίλη. Στη δεκαετία του 90 ανακαλύφθηκαν οι πλατίνες οι οποίες έδειξαν μέτρια δραστηριότητα στον καρκίνο του ενδομήτριου, ενώ στο τέλος της δεκαετίας του 90 και οι ταξάνες άρχισαν να χρησιμοποιούνται.

2.2.2. Χημικοθεραπευτικά φάρμακα για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου

Για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του ενδομήτριου αρκετά χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα αυτά περιλαμβάνουν:

2.2.2.1. Αλκυλιούντες παράγοντες

Υδροχλωρική μεχλωροαιθαμίνη

Χλωραμβουκίλη

Κυκλοφωσφαμίδη

Ιφωσφαμίδη

Βουσουλφάνη

Καρμουστίνη

Λομουστίνη

Δρουν ανεξάρτητα από τη φάση του κυτταρικού κύκλου, σχηματίζοντας ισχυρά θετικά φορτισμένα ιόντα που αντιδρούν με το DNA με αποτέλεσμα διασταυρούμενο δεσμό, σχηματισμό ζεύγους με θυμιδίνη αντί με κυτοσίνη, διάσπαση ιμιδαζολικού δακτυλίου και αναστολή σύνθεσης του DNA.

Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)

Ενεργοποιείται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής είναι 6-7 ώρες. Αποτελεσματικότητα στον καρκίνο του ενδομητρίου και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχει αποδειχτεί μέσω κλινικών μελετών

Εκ των παρενεργειών της η σημαντικότερη είναι η αιμορραγική κυστίτιδα (5-10%) οφειλόμενη στον μεταβολίτη ακρολεΐνη, που είναι εντονότερη σε περιπτώσεις πλημμελούς ενυδάτωσης της ασθενούς (χορηγείται συνήθως μαζί με μια θειόλη, τη μέσνα η οποία αδρανοποιεί τον τοξικό μεταβολίτη).

Επιμέρους παρενέργειες είναι αλωπεκία, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, πνευμονίτιδα, ατροφία των όρχεων, αμηνόρροια, κνίδωση καθώς και καρκίνος της ουροδόχου κύστης, και κυτταρικές δυσπλασίες,.

Ιφωσφαμίδη (ifosfamide)

Είναι παρόμοια με την κυκλοφωσφαμίδη και έχει ως κυρίες παρενέργειες τη μυελοτοξικότητα, τη ναυτία, τους εμέτους και την αιμορραγική κυστίτιδα που οφείλεται στους τοξικούς μεταβολίτες ακρολεΐνη και χλωρο-οξεικό οξύ. Σπάνια προκαλεί ανωμαλίες από το ΚΝΣ.

2.2.2.2. Πλατίνες

Σισπλατίνη [Cisplatin (KAK-diamminedichloroplatinum II)]

Είναι διαμινο-διχλωροπλατίνη και δρα σχηματίζοντας διασταυρούμενους δεσμούς στο DNA.

Η σισπλατίνη χορηγείται ενδοφλεβίως και στην περίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών χορηγείται επίσης ενδοπεριτοναϊκά. Κατά την ενδοφλέβια έγχυση το 90% του φαρμάκου γρήγορα συνδέεται με πρωτεΐνες παραμένοντας στο πλάσμα για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Αν και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υποτροπής στον καρκίνο του ενδομητρίου, η χρησιμότητα της μονοθεραπείας με σισπλατίνη δεν είναι ξεκάθαρη.

Η κύρια παρενέργεια της είναι η νεφροτοξικότητα, μέσω νεφρικής σωληναριακής βλάβης, αλλά όταν χορηγείται με αναγκαστική διούρηση είναι σχετικά ασφαλής. Άλλες παρενέργειες είναι, ναυτία και έμετοι, ανορεξία, υπομαγνησισαιμία, εμβοές και βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες. Σπανιότερα προκαλεί περιφερική νευροπάθεια, απώλεια γεύσης και σπασμοί.

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

Είναι παρόμοια με την σισπλατίνη αλλά με λιγότερη νεφροτοξικότητα. Χορηγείται κυρίως στον καρκίνο των ωοθηκών και έχει ως κυρίες παρενέργειες τη μυελοτοξικότητα, τη ναυτία και τους εμέτους.

2.2.2.3. Ταξάνες

Οι ταξάνες είναι μια σχετικά νέα κατηγορία κυτταροτοξικών φαρμάκων, με την κλινική ανάπτυξη της πακλιταξέλης (paclitaxel) στα μέσα της δεκαετίας του '80. Εντούτοις, η πακλιταξέλη (paclitaxel) ανακαλύφθηκε έτη νωρίτερα ως τμήμα του προγράμματος του εθνικού ιδρύματος καρκίνου (NCI) για την ανεύρεση ουσιών με δραστηριότητα κατά των όγκων σε χιλιάδες εκχυλίσματα φυτών. Η πακλιταξέλη (Paclitaxel) και η δοσεταξέλη (docetaxel) έχουν παρόμοιους μηχανισμούς δράσης.

Πακλιταξέλη (Paclitaxel)

Η πακλιταξέλη αποτελεί των κύριο παράγοντα της κατηγορίας φαρμάκων των ταξανών και ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του '80.

Η κύρια παρενέργεια της είναι η ουδετεροπενία. Παρουσιάζει και άλλες όχι τόσο σοβαρές παρενέργειες, με πιο συχνή είναι την ασυμπτωματική βραδυκαρδία κατά την

έγχυση του φαρμάκου. Σοβαρότερες βραδυαρρυθμίες έχουν παρατηρηθεί, 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%. Παρατεταμένες θεραπευτικές αγωγές έγχυσης ενδέχεται να προκαλέσουν βλεννογονίτιδα. Συνδέεται επίσης με νευροτοξικότητα που συνήθως εκφράζεται ως αισθητήρια περιφερειακή νευροπάθεια. Όλοι σχεδόν οι ασθενείς που λαμβάνουν συμβατικές δόσεις πακλιταξέλης εμφανίζουν αλωπεκία που όμως περιλαμβάνει όλες τις περιοχές του σώματος, σε σημείο που οι ασθενείς να χάνουν φρύδια, βλέφαρα, ηβικό και μασχαλιαίο τρίχωμα. Η πακλιταξέλη σπανιότερα προκαλεί ναυτία ή έμετο.

2.2.2.4. Ανάλογα των πυριμιδινών

5- φθοριουρακίλη (5-fu), floxuridine (5-fudr), cytarabine and gemcitabine

Μόνο η 5-φθοριουρακίλη φαίνεται να έχει δράση στον γυναικολογικό καρκίνο.

Δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA ή/και ενσωματούμενη στο RNA. Η χορήγηση της γίνεται ενδοφλεβίως και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 10-15 λεπτά. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι το 5- φθοριοδεοξυοθριδιλομονοφωσφορικό (5-FdUMP).

Οι κυριότερες παρενέργειες είναι η μυελοτοξικότητα και η τοξικότητα από το γαστρεντερικό. Προκαλεί επίσης λευκοπενία, θρομβοπενία, στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια, δερματικό εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα και σπανιότερα αλωπεκία. Μια ασυνήθιστη παρενέργεια σε μεγάλες δόσεις είναι η παρεγκεφαλιδική αταξία η οποία υποχωρεί αυτόματα μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

2.2.2.5. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης ή ποδοφυλλοτοξίνες

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

Οι κύριες παρενέργειες τους είναι μυελοτοξικότητα, ναυτία, έμετοι, ανορεξία, πυρετός, υπόταση στη διάρκεια της χορήγησης, θρομβοφλεβίτιδα στην περιοχή της ένεσης του φαρμάκου, και μικρή άνοδος των ηπατικών ενζύμων.

2. 2.2.6. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά

Αποτελούν δομικές ουσίες διαφορετικές μεταξύ τους. Όλες όμως προέρχονται από τη ζύμωση μικροβίων. Η κυτταροτοξικότητα τους τα αποκλείει από τη χρήση τους ως αντιβιοτικά αλλά έχουν αποδειχθεί σημαντικά στη αντιμετώπιση διάφορων όγκων.

Περιλαμβάνονται οι ανθρακυκλίνες- δοξορουβική (αδριαμυκίνη), δαουνομυκίνη, επιρουβική. Επίσης τα αντιβιοτικά μπλεομυκίνη, ακτινομυκίνη D, μιτομυκίνη.

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

Ανθρακυκλίνες (anthracyclines)

Η πιο συχνά χορηγούμενη είναι η δοξορουβική (αδριαμυκίνη).

Δοξορουβική ή Αδριαμυκίνη (Doxorubicin ή adriamycin)

Δρα συνδεδεμένη στο DNA. Χορηγείται ενδοφλεβίως και απομακρύνεται σε τρεις φάσεις: μια ταχεία φάση που αφορά την κατανομή στους ιστούς διάρκειας 15 λεπτών, μια δεύτερη φάση (μεταβολισμός και απομάκρυνση) διάρκειας αρκετών ωρών και μία τρίτη διάρκειας 24-48 ωρών που αφορά απελευθέρωση του φαρμάκου από τις

θέσεις σύνδεσης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και η δόση πρέπει να μειώνεται σε ηπατική βλάβη.

Η κύρια τοξικότητα της δοξορουβικίνης είναι η μυελοτοξικότητα. Άλλες παρενέργειες είναι ναυτία, έμετοι, διάρροια, αλωπεκία και πυρετός. Όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή όταν συνδυάζεται με κάποια φάρμακα που προκαλούν βλάβη όταν χορηγείται πριν ή μετά από ακτινοβολία προκαλεί βλάβες στους βλεννογόνους. Καρδιοτοξικότητα έχει επίσης αναφερθεί ως σημαντική παρενέργεια και εκδηλώνεται με καρδιακές αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και σύνδρομο περικαρδίτιδας-μυοκαρδίτιδας. Η βλάβες στην καρδιά είναι ανάλογες της δόσης του φαρμάκου.

Τέλος χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση λόγω της ιστικής νέκρωσης που προκαλείται κατά την εξαγγείωση του και μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε απώλεια μέλους.

Τέλος, μπορεί να προκαλέσει ερυθρά χρώση των ούρων.

Επιρουβικίνη (Epirubicin)

Είναι παρόμοια με την δοξορουβικίνη αλλά με λιγότερη καρδιοτοξικότητα. Φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική και έχει τις ίδιες ενδείξεις.

2.2.3. Χημειοθεραπευτικά σχήματα αποτελεσματικά για τον καρκίνο του ενδομήτριου

Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές από το Gynecologic Oncology Group έχουν μελετήσει την επίδραση της δοξορουβικίνης στην θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου. Η προσθήκη σισπλατίνης στη δοξορουβικίνη αύξησε τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (progression-

free survival, PFS) σε σχέση με τη χορήγηση μόνο δοξορουβικίνης, αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην ολική επιβίωση (OS).¹¹⁶ Εντούτοις, σε μια κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο των ασθενών με νόσο σταδίου III ή IV, υπολειπόμενο όγκο μικρότερο από 2 εκατοστά και καμία μετάσταση σε συμπαγή παρεγχυματικά όργανα, ο συνδυασμός σισπλατίνης με δοξορουβικίνη αύξησε τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη χορήγηση εξωτερικής ακτινοθεραπείας (σχετικός κίνδυνος= 0.68 με όρια διαστήματος εμπιστοσύνης 95%, 0.52-0.89 $p = 0.02$; και ποσοστά πενταετούς επιβίωσης 55% εναντίον 42%).¹¹⁷ Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, ο συνδυασμός πακλιταξέλης με δοξορουβικίνη είχε μια παρόμοια έκβαση με το συνδυασμό σισπλατίνης με δοξορουβικίνη.^{118,119} Η θεραπευτική αγωγή με συνδυασμό τριών φαρμάκων (δοξορουβικίνη, σισπλατίνη, και πακλιταξέλη) μαζί με παράγοντα διέγερσης των λευκοκυττάρων (GCSF), ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη από το συνδυασμό σισπλατίνης με δοξορουβικίνη: τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 57% εναντίον 34%, το PFS ήταν 8.3 μήνες εναντίον 5.3 μηνών, και η ολική επιβίωση ήταν 15.3 μήνες εναντίον 12.3 μηνών, αντίστοιχα. Ωστόσο, η αγωγή με το τριπλό θεραπευτικό σχήμα οδήγησε αυξημένα ποσοστά περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 3, σε 12% και βαθμού 2 σε 27% των ασθενών.^{118,119}

2.2.4 Κλινική ανάπτυξη χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών αγωγών

Λόγω του μεγάλου αριθμού αντινεοπλασματικών παραγόντων, για την αντιμετώπιση των κακοηθειών, καθώς και των διαφορετικών μηχανισμών δράσης, είναι δύσκολο για όσους δεν είναι εξοικειωμένοι με τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων να κατανοήσουν τον τρόπο χρήσης τους. Ενώ μερικές θεραπευτικές αγωγές έχουν μια φαρμακολογική λογική που κρύβεται πίσω από τη χρήση τους, οι πιο πολλές έχουν αναπτυχθεί με βάση στην κλινική εμπειρία.

Παρά την εμπειρία των συνδυαστικών θεραπευτικών αγωγών χημειοθεραπείας, υπάρχουν μερικές αρχές που δικαιολογούν την ύπαρξή τους. Χαρακτηριστικά, σαν πρώτη γραμμή χορήγησης ξεκινάμε με ενώσεις που έχουν αποδείξει τη δραστικότητα τους.

Σαν εναλλακτική λύση κάποιος μπορεί να χρησιμοποιήσει δύο φάρμακα, λόγω του γεγονότος ότι ένα από τα φάρμακα μπορεί να τροποποιήσει τον τρόπο δράσης του άλλου. Είναι επίσης σημαντικό να υπάρχει γνώση της τοξικότητας των φαρμάκων που συνδυάζονται, έτσι ώστε να αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων με τις ίδιες παρενέργειες και η πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών φαινομένων.

2.2.5. Ανάπτυξη νέων φαρμάκων και κλινικές δοκιμές

Λόγω της συνεχούς αναζήτησης νέων κυτταροτοξικών παραγόντων για τη θεραπεία των κακοηθειών και του μεγάλου ενδιαφέροντος για το γενετικό υπόστρωμα των όγκων, ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιείται η ανάπτυξη νέων φαρμάκων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Παρακάτω περιγράφονται οι τρεις φάσεις κλινικών μελετών μέσω των οποίων μια νέα αντικαρκινική ουσία πρέπει να αποδείξει την αποτελεσματικότητά της προτού γίνει εμπορικά διαθέσιμη.

2.2.5.1. Φάση I

Η φάση-I ενός νέου κυτταροτοξικού φαρμάκου έχει ως στόχο τον καθορισμό της μέγιστης ανεκτής δόσης του φαρμάκου και της δόσης που θα συστηθεί για την επόμενη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της (φάση-II). Οι ασθενείς χωρίζονται σε ομάδες οι οποίες αντιμετωπίζονται με αυξανόμενες δόσεις του πειραματικού φαρμάκου μέχρι τη δόση που εμφανίζεται τοξικότητα.

2.2.5.2. Φάση II

Μόλις καθοριστεί η αποδεκτή δόση ενός φαρμάκου από τη φάση I κλινική μελέτη, στη συνέχεια αξιολογείται η πιθανή αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας. Η φάση-II προσπαθεί να αξιολογήσει τη δραστηριότητα του φαρμάκου κατά του όγκου με τη χορήγηση μιας βέλτιστης δόσης σε μια ομάδα ασθενών με το ίδιο στάδιο και τύπο όγκου.

2.2.5.3. Φάση III

Η δοκιμές φάση-III είναι χαρακτηριστικά τυχαιοποιημένες μελέτες που συγκρίνουν τη νέα θεραπεία με την καθιερωμένη θεραπεία μιας νόσου. Θεμελιώδης είναι η αρχή ότι οι ασθενείς πρέπει να τυχαιοποιηθούν προοπτικά, για να λάβουν είτε την πειραματική θεραπεία, είτε την τυποποιημένη θεραπεία, προκειμένου να εξαλειφθεί οποιοδήποτε σφάλμα επιλογής.

3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

3.1. Ορισμός

Η Μετα-ανάλυση έχει σκοπό να συνθέσει ποσοτικά δεδομένα από μελέτες με το ίδιο θέμα με στόχο αφενός τον υπολογισμό ενός συνολικού αποτελέσματος (pooled effect) και αφετέρου την ανάλυση παραμέτρων στις οποίες οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους, είτε γιατί υπάρχουν πραγματικές διαφορές, είτε λόγω τυχαίων ή συστηματικών σφαλμάτων.¹²⁰

Η μετα-ανάλυση διαφέρει από τη συστηματική ανασκόπηση στο γεγονός ότι η συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται στη συνολική παρουσίαση δεδομένων συνήθως αναδρομικά, ενώ η μετα-ανάλυση περιλαμβάνει μελέτες χρησιμοποιώντας ποσοτικές μαθηματικές μεθόδους για τη σύνθεση και ανάλυση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών.

Η συγκέντρωση πολλών δεδομένων μπορεί να αυξήσει τη στατιστική ισχύ για τη διερεύνηση υποθέσεων, τις οποίες επιμέρους συνηθώς μελέτες δεν έχουν την απαραίτητη ισχύ να τεκμηριώσουν από μόνες τους. Επίσης, μπορεί να μειώσει την αβεβαιότητα για το μέγεθος ενός αποτελέσματος και να απαντήσει σε ερωτήματα που δεν είχαν αρχικά προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες. Επιπροσθετα, σε περίπτωση που οι διάφορες μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια ακόμα και αν ασχολούνται με το ίδιο πρόβλημα, η μετα-ανάλυση έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει την ετερογένεια αυτή, να την εκτιμήσει ποσοτικά, να τη συνυπολογίσει και να δείξει με ποσοτικό τρόπο αν τα τεκμήρια που έχουν συγκεντρωθεί είναι επαρκή και δεν χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε ένα θέμα, ή αν χρειάζονται και άλλες μελέτες και συγκεκριμένα, τι ακριβώς μελέτες και σε ποιους πληθυσμούς πρέπει να γίνουν.¹²¹

Η μετα-ανάλυση ωστόσο δεν αποτελεί χρήσιμη μέθοδο, μόνο όταν σε ένα ανικείμενο υπάρχουν πολλές και μικρές μελέτες. Στις περιπτώσεις αυτές η πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων είναι μεγαλύτερη. Αντιθετως, η μετα-ανάλυση είναι ακόμα πιο χρήσιμη όταν υπάρχουν μεγάλες επιμέρους μελέτες.

Η αξία της μετα-ανάλυσης στην ιεραρχία των δεδομένων είναι μεγαλύτερη από την αξία των επιμέρους μελετών, των οποίων χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι αποτελεί τη μοναδική μέθοδο που έχει την ευκαιρία να ανιχνεύσει συνολικές τάσεις, ακόμα και συστηματικά σφάλματα, στα επιμέρους δεδομένα που την απαρτίζουν. Γι αυτό και η μετα-ανάλυση είναι ίσως η ισχυρότερη μέθοδος για την ανίχνευση και εκτίμηση των συστηματικών σφαλμάτων.

3.2. Αναδρομική και προοπτική μετα-ανάλυση

Μια μετα-ανάλυση μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους προοπτικά, αναδρομικά, είτε σε συνδυασμό αναδρομικής και προοπτικής έρευνας.¹²² Στην προοπτική μετα-ανάλυση, ένα σύνολο μελετών σχεδιάζεται εκ των προτέρων με σκοπο τα αποτελέσματα τους θα αναλυθούν στο μέλλον συγκεντρωτικά ως μία μετα-ανάλυση. Με αυτόν τον τρόπο ένας τέτοιος σχεδιασμός επιτρέπει την εκ των προτέρων δόμηση υποθέσεων για την έκταση και τους παράγοντες της ετερογένειας.

Ωστόσο και στις αναδρομικές μετα-αναλύσεις υπάρχει η δυνατότητα της προοπτικής ενημέρωσης (updating) των αποτελεσμάτων με τα δεδομένα από καινούργιες μελέτες, οι οποίες γίνονται για το ίδιο θέμα.¹²³ Με τον ορο αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative meta-analysis) εννοούμε τη διαδικασία, όπου το συνολικό αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης υπολογίζεται με τη διαδοχική προσθήκη νέων δεδομένων σύμφωνα με μια ορισμένη σειρά.

3.3 Πρωτόκολο μετα-ανάλυσης

Η πολλαπλότητα των δεδομένων και η πιθανότητα υποκειμενικής εκτροπής λόγω προκαταλήψεων του ερευνητή, απαιτεί τον σαφή προσδιορισμό του πρωτοκόλου.

3.3.1 Στόχος

Οι στόχοι μιας μετα-ανάλυσης επιβάλλεται να είναι σαφείς ώστε να μην αφήνουν περιθώρια παρερμηνειών. Οι στόχοι πρέπει να έχουν κλινική σπουδαιότητα αφενός και στατιστική σαφήνεια αφετέρου. Αυτό απαιτεί τη δημιουργία μιας ερευνητικής ομάδας με κλινικούς εμπειρογνώμονες αλλά και με μεθοδολόγους.

3.3.2 Πηγές δεδομένων

Σε μια προοπτική μετα-ανάλυση τα δεδομένα συγκεντρώνονται προοπτικά από τις επιμέρους μελέτες. Αντίθετα, μια αναδρομική μετα-ανάλυση πρέπει να εντοπίζει και να ανασύρει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία είναι κατάλληλα για το πρωτόκολο της. Συνεπώς, η μετα-ανάλυση χρειάζεται να αναζητήσει στοιχεία από βάσεις πληροφοριών, όπου καταχωρούνται δημοσιεύσεις πρωτότυπων εργασιών και να συμπληρώσει τα πιθανά ελλειπή δεδομένα από άλλες πηγές πληροφοριών. 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 αρκετά περιοδικά που καλύπτονται από τη μια, δεν καλύπτονται από την άλλη. Και οι δυο βάσεις μαζί καλύπτουν ένα μικρό σχετικό ποσοστό του συνόλου των ιατρικών περιοδικών που δημοσιεύονται παγκοσμίως, αλλά έχουν πολύ ικανοποιητικό ποσοστό κάλυψης της βιβλιογραφίας

των έγκυρων περιοδικών των προοδευμένων χωρών. Η απώλεια της υπόλοιπης βιβλιογραφίας είναι αμφιλεγόμενης σημασίας, λόγω της αμφίβολης ποιότητάς της. Μελέτες που δημοσιεύονται σε μη αγγλόφωνα περιοδικά είναι πιθανό να δημοσιεύουν αρνητικά αποτελέσματα ή θετικά αποτελέσματα ανάλογα με το θέμα που διαπραγματεύονται.^{124,125} Άλλες συμπληρωματικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων καλύπτουν συγκεκριμένους τομείς των επιστημών υγείας (π.χ. AIDSLINE, CANCER-LIT, TOXLINE).

3.3.3 Πληρότητα της ανάσυρσης

Η πληρότητα της ανάσυρσης πληροφοριών από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αλγόριθμο αναζήτησης (search algorithm) πληροφοριών που χρησιμοποιείται.¹²⁶ Μετά την πρώτη επιλογή των σχετικών άρθρων, πρέπει να ακολουθήσει συστηματική επιλογή εκείνων που πληρούν τα κριτήρια τον πρωτοκόλου.

3.3.4 Εξαγωγή δεδομένων

Η συμμετοχή δύο τουλάχιστον ανεξάρτητων ερευνητών είναι σημαντική στο στάδιο της εξαγωγής των δεδομένων (data extraction) από τις δημοσιεύμενες μελετες και τις άλλες πηγές που έχουν συγκεντρωθεί, ώστε να αποφευχθούν υποκειμενικές επιλογές και σφάλματα από απροσεξία. Η πρακτική της απρόκρυψης των ονομάτων των ερευνητών από τους συγγραφείς είναι αμφιλεγόμενης αξίας, από ότι φαίνεται από καποιες εργασίες δεν είναι καθόλου απαραίτητη.¹²⁷ Οι καταχωρήσεις των δεδομένων πρέπει μετά να ελεγχθούν από έναν τρίτο ανεξάρτητο ερευνητή (ή από κοινού από τους δυο πρώτους), ώστε να επιλυθούν αντικειμενικά οι τυχόν διαφωνίες.

3.4. Ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των συγκεντρωμένων δεδομένων γίνεται με κλασικές στατιστικές μεθόδους και κατά συνέπεια εξαρτάται από τις παραδοχές που κάνουν αυτές οι μέθοδοι.

3.4.1 Σταθερά αποτελέσματα

Στις προσεγγίσεις σταθερών αποτελεσμάτων ή σταθερών επιδράσεων (fixed effects), η σημαντική παραδοχή είναι ότι τα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση διαφέρουν μεταξύ τους, μόνο από τυχαίο σφάλμα. Σύμφωνα με αυτή την παραδοχή, σε περίπτωση που ο αριθμός των ατόμων σε κάθε μελέτη ήταν πολύ μεγάλος, τότε θεωρητικά, το μέγεθος του αποτελέσματος θα ήταν το ίδιο σε όλες τις μελέτες. Η παραδοχή αυτή δεν είναι ρεαλιστική σε πολλές περιπτώσεις, δεδομένου ότι εκ των πραγμάτων οι πρωτογενείς μελέτες που συμπεριλαμβάνονται σε μια μεταανάλυση έχουν σχεδιαστεί διαφορετικά, και συχνά έχουν χρησιμοποιήσει δείγματα ατόμων από διαφορετικούς πληθυσμούς. Παρά αυτή την επιφύλαξη, 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-Haenszel¹²⁸ ή της μεθόδου Peto.¹²⁹

3.4.2. Έλεγχος για παρουσία στατιστικής ετερογένειας

Ο έλεγχος για την παρουσία ετερογένειας γίνεται με στατιστικές μεθόδους που ελέγχουν τη μηδενική υπόθεση, ότι δηλαδή, 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 . Η δοκιμασία θεωρείται ικανώς στατιστικά σημαντική για να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει ετερογένεια, όταν $p < 0,10$.

3.4.3. Τυχαία αποτελέσματα

Οι προσεγγίσεις τυχαίων αποτελεσμάτων (τυχαίων επιδράσεων) ξεκινούν από την 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). Σκοπός είναι να υπολογίσουμε 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 Laird¹³⁰ προτείνει έναν εμπειρικό υπολογισμό της διακύμανσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών μελετών.

Τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων ενσωματώνουν στους υπολογισμούς τους εκτιμήσεις για το μέγεθος της ετερογένειας μεταξύ διαφορετικών μελετών (between-

study heterogeneity). Τα μειονεκτήματα είναι ότι: αφενός τα συνοπτικά αποτελέσματα δεν είναι άμεσα ερμηνεύσιμα και αφετέρου, είναι συνήθως δύσκολο να ελεγχθούν οι παραδοχές για τη μορφή της κατανομής των πληθυσμών αποτελεσμάτων.

3.5. Τυπικά σφάλματα μετα-ανάλυσεων

3.5.1 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias)

Αποτελεί το σημαντικότερο σφάλμα επιλογής.¹³¹⁻¹³³ και ορίζεται ως η συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση, ανάλογα με το τι λένε τα αποτελέσματά τους. Όπως φαίνεται από εμπειρικές μελέτες, μελέτες που 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. Οι συνέπειες του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης και της χρονικής καθυστέρησης δημοσίευσης είναι η δημιουργία μιας πλαστής εικόνας δήθεν σημαντικών ευρημάτων στην ιατρική βιβλιογραφία. Πολλές φορές αυτά καταρρίπτονται με τη συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων. Άλλες φορές, η παρερμηνεία αυτή μπορεί να οριστικοποιήσει την ανώφελη χρήση ουσιαστικά άχρηστων τεχνολογιών.

3.5.2. Το Σφάλμα του πύργου της Βαβέλ

Το σφάλμα αυτό προκύπτει από τον αποκλεισμό δεδομένων που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία σε γλώσσες άλλες από την αγγλική.¹²⁴ Πολλοί ερευνητές που η μητρική τους γλώσσα δεν είναι η αγγλική δημοσιεύουν σε αγγλόφωνα περιοδικά επιλεκτικά τις μελέτες τους, οι οποίες φτάνουν σε εντυπωσιακά, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ αναφέρουν σε πιο δυσεύρετα τοπικά περιοδικά 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 παραμορφωμένη, έστω και αν τα περιοδικά αυτά είναι τα πλέον έγκυρα στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Μια ουσιαστική πρόταση για την αντιμετώπιση αυτού του σφαλματος είναι η επίμονη προσπάθεια να συγκεντρώνονται προοπτικά ή αναδρομικά όλα τα δεδομένα για ένα θέμα, ανεξαρτήτως από τη γλώσσα του πρωτοκόλλου και των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων. Η πρόταση αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή. 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 ευρήματα.

3.5.3. Ποιότητα των δεδομένων

Ως συνθετική μέθοδος, η μετα-ανάλυση αντιμετωπίζει το πρόβλημα της ποιότητας των δεδομένων που συναρμολογεί. Στην πραγματικότητα, ένας κύριος κλάδος της μετα-ανάλυσης ασχολείται με την εκτίμηση της ποιότητας των δεδομένων. Ήδη, πολλά επιστημονικά περιοδικά έχουν υιοθετήσει τη δήλωση CONSORT¹³⁴ (CONSORT Statement για την ανάπτυξη των στοιχείων της δήλωσης), ενώ τελευταία υιοθετήθηκε η μέθοδος PRISMA.¹³⁵ Η δηλώσεις CONSORT και PRISMA περιγράφουν 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.

Η πρακτική της χρήσης βαρών από τη βαθμολόγηση της ποιότητας δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή, εξαιτίας του κινδύνου υποκειμενικότητας στην εκτίμηση της

ποιότητας και διότι, η απόδοση μικρότερου βάρους σε μια κακή μελέτη, ούτε αναιρεί, ούτε διορθώνει τα σφάλματά της, απλά τη θέτει σε δεύτερη μοίρα.

4. ΣΚΟΠΟΣ

Συνολικά, η ακριβής αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών με τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ορμονοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου είναι ασαφής. Η αποτελεσματικότητα των διάφορων χημειοθεραπευτικών και ορμονοθεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους είναι αβέβαια και καμία προηγούμενη συστηματική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση δεν έχει εστιάσει σε άμεσες συγκρίσεις, ούτε επίσης και στο γεγονός εάν οι προτεινόμενες αγωγές έχουν επιφέρει κάποια βελτίωση στην ολική επιβίωση με την πάροδο του χρόνου.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την αβεβαιότητα και ότι αρκετές νέες κλινικές δοκιμές έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα, πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση όλων των τυχαιοποιημένων κλινικές δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ορμονοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου σταδίων >III. Εξετάσαμε τις συγκρίσεις των διαφόρων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων και ορμονοθεραπευτικών σκευασμάτων μεταξύ τους.

- **Μέρος πρώτο:** Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη χημειοθεραπεία και τις ορμονικές θεραπείες στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου: Μια επισκόπηση των στοιχείων επιβίωσης

Στο πρώτο μέρος της μελέτης συστηματοποιήσαμε τις διαθέσιμες πληροφορίες και εξετάσαμε εάν υπάρχουν στοιχεία για οφέλη επιβίωσης με τη χημειοθεραπεία, εάν υπάρχει μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων των διαφορετικών δοκιμών, εάν υπάρχει σημαντικό όφελος με την πάροδο του χρόνου σε σχέση με τη συνολική επιβίωση και αν αυτό το όφελος ενδέχεται να οφείλεται σε άλλους παράγοντες εκτός της δράσης της χημειοθεραπείας, όπως για παράδειγμα στην επιλογή ασθενών εντός των μελετών με καλύτερα προγνωστικά στοιχεία. Τέλος, μελετήσαμε εάν υπάρχει μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων των διαφορετικών δοκιμών και σε αυτή την περίπτωση, εάν αυτή η

μεταβλητότητα μπορεί να απεικονίσει τις ικανές διαφορές μεταξύ των συγκεκριμένων θεραπευτικών αγωγών ή συστηματικά λάθη δημοσίευσης.

- **Μέρος δεύτερο:** Κατευθυντήριες οδηγίες για τη χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση προχωρημένων σταδίων γυναικολογικού καρκίνου: μια αξιολόγηση 224 επιστημονικών εταιριών

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης εξετάσαμε συστηματικά την ύπαρξη επιστημονικών εταιριών και οργανισμών για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών σε σχέση με την χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο (μαστού, ωοθηκών, τραχήλου της μήτρας και ενδομήτριου) και ελέγξαμε εάν οι οδηγίες που παρέχονται βασίζονται σε στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δόκιμες. Επίσης ελέγξαμε εάν υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις οδηγίες για τον καρκίνο του ενδομήτριου και τους υπόλοιπους καρκίνους σε σχέση με την τον αριθμό των διαθέσιμων κατευθυντήριων οδηγιών, των συστάσεων για τη χορήγηση ή όχι χημειοθεραπείας και την ποιότητα των μελετών στις οποίες βασιζόταν.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

1.1 Κριτήρια σχεδιασμού, επιλογής και αναζήτησης και κριτήρια καταλληλότητας

1.1.1 Μέρος πρώτο:

Το πρωτόκολλο σχεδιάστηκε ως τμήμα μιας μεγαλύτερης μελέτης, ώστε να αξιολογηθούν τα μέχρι τώρα στοιχεία για την επιβίωση, μετά τη χορήγηση θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου προχωρημένων σταδίων. Η διεξαγωγή της μελέτης έγινε δύο μέρη:

Το υλικό αποτελούν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες αφορούν τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου :

- σταδίων III και IV, για την αντιμετώπιση των οποίων χορηγήθηκε ορμονοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Αναζητήθηκαν σε τρεις βάσεις δεδομένων (MEDLINE, EMBASE και COCHRANE LIBRARY) δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά ή/και ορμονοθεραπευτικά σχήματα. Συμπεριλήφθησαν μελέτες δημοσιευμένες σε οποιαδήποτε γλώσσα. Στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν όροι, όπως «καρκίνος ενδομητρίου», μαζί με άλλους όρους ενδεικτικούς των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Επιπλέον, αναζητήθηκαν όλες οι προηγούμενες ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και εξετάστηκαν οι βιβλιογραφικές τους αναφορές. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν διασταυρούμενες αναζητήσεις στο MEDLINE, χρησιμοποιώντας τα ονόματα των ερευνητών οι οποίοι είχαν δημοσιεύσει τουλάχιστον μία κατάλληλη κλινική μελέτη.

Τέλος, ξεφυλλίσθηκαν τόμοι περιοδικών, τα οποία έχουν το μεγαλύτερο αριθμό ηλεκτρονικά αναγνωρίσιμων κλινικών μελετών.

Τα κριτήρια καταλληλότητας αφορούν όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τουλάχιστον δύο διαφορετικά χημειοθεραπευτικά / ορμονοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου (στάδιο III ή IV), σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης FIGO. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικά δασολογικά σχήματα και τρόπους χορήγησης του ίδιου σκευάσματος είναι αποδεκτές. Επίσης, μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η ίδια ακτινοθεραπεία ή άλλου είδους θεραπεία στα υπό μελέτη σκέλη και η διαφορά ήταν στο χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό/ορμονικό σκεύασμα, είναι κατάλληλες. Επίσης, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τρία (3) ή περισσότερα σκέλη είναι κατάλληλες εφόσον το λιγότερο δύο από τα σκέλη περιέχουν συγκρίσεις χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων.

Δεν συμπεριλήφθησαν στην μελέτη: μη τυχαιοποιημένες μελέτες, ψευδοτυχαιοποιημένες μελέτες και κλινικές μελέτες που συγκρίνουν ακτινοθεραπευτικά σχήματα. Οι περιλήψεις συνεδρίων αποκλείονται, όπως και οι αλληπάλληλα καταχωρημένες μελέτες. Από τις τελευταίες χρησιμοποιείται η μελέτη με τη μέγιστη πληροφορία.

1.1.2 Μέρος δεύτερο:

1.1.2.1 Προσδιορισμός εταιριών για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών

Κατασκευάσαμε μια βάση δεδομένων των γυναικολογικών και ογκολογικών εταιριών που ενδέχεται να παρείχαν κατευθυντήριες οδηγίες για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο. Εξετάσαμε τις εταιρίες που ήταν διεθνείς, ηπειρωτικές (συμπεριλαμβανομένων δύο ή περισσότερων χωρών σε μια ήπειρο), ή εθνικές που να ανήκουν σε μια από τις 20 χώρες με τον υψηλότερο δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (human development index).¹³⁶ Δεν εξετάσαμε τα ιδιωτικές, ή τοπικές κοινωνίες, ανεξάρτητα από το εάν παρείχαν ή όχι κατευθυντήριες οδηγίες.

Πραγματοποιήσαμε αναζητήσεις στο Διαδίκτυο στις μηχανές αναζήτησης Google και Yahoo (που ολοκληρώθηκαν Μαΐου 2009). Αρχικά κάναμε 624 διαφορετικές αναζητήσεις με κάθε μηχανή και τα πρώτα 100 αποτελέσματα για κάθε αναζήτηση διερευνήθηκαν. Κάθε φορά που συναντούσαμε τυχαία μια ιστοσελίδα που περιελάμβανε ένα κατάλογο με επιστημονικές εταιρίες που ενδέχεται να παρείχαν κατευθυντήριες οδηγίες, ψάξαμε ολόκληρο τον κατάλογο. Σε όλους τους ιστοχώρους που ελέγχθηκαν, έγιναν περαιτέρω αναζητήσεις προκειμένου να βρεθούν επιπλέον εταιρίες. Στη συνέχεια καταγράψαμε τους οργανισμούς με προσβάσιμες ιστοσελίδες, καθώς επίσης και εκείνους οι οποίες είτε δεν είχαν λειτουργική σύνδεσή ή δεν είχαν ιστοσελίδα που δεν μπορούσαμε να προσδιορίσουμε.

1.1.2.2 Προσδιορισμός κατευθυντήριων οδηγιών παρεχόμενες από τις διαφορές εταιρίες

Οι διαθέσιμες ιστοσελίδες από τις επιλέξιμες εταιρίες διερευνήθηκαν για οποιοδήποτε είδος κατευθυντήριων οδηγιών για οποιοδήποτε περιεχόμενο (τελευταία αναζήτηση Ιούνιος 2009). Όποτε υπήρχε η δυνατότητα να πραγματοποιήσουμε ηλεκτρονική αναζήτηση μέσα στη συγκεκριμένη ιστοσελίδα, χρησιμοποιήσαμε τους όρους «guidelines» ή «recommendations» ή «position statements» στα αγγλικά. Για τους μη-αγγλικούς ιστοχώρους, μεταφράσαμε αυτούς τους όρους από την αγγλική γλώσσα στη γλώσσα της κάθε εταιρίας και ελέγξαμε για την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών. Αυτό ήταν εφικτό για όλες τις γλώσσες εκτός από τέσσερις; 1 Ιαπωνική, 1 Σουηδική, 1 Φιλανδική, 1 Δανέζικη και 2 Ολλανδικές εταιρίες.

Επιπλέον, μελετήσαμε συγκεκριμένους ιστοχώρους που είναι γνωστοί για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών συμπεριλαμβανομένων National Guidelines Clearinghouse (NGC) (www.guideline.gov), Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk), National Library of

Health (www.library.nhs.uk), New Zealand Guidelines Group (NZGG) (www.nzgg.org.nz), Guidelines Advisory Committee (GAC) (www.gacguidelines.ca), Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (www.nhmrc.gov.au) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk) προκειμένου να προσδιοριστούν πρόσθετες κατευθυντήριες οδηγίες. Τέλος, αναζητήσαμε στο PubMed χρησιμοποιώντας τους όρους (guidelines OR recommendations OR position statement) AND (breast OR mammary OR ovarian OR ovary OR endometrial OR endometrium OR uterine OR cervical OR cervix) AND (cancer OR carcinoma OR neoplasm OR neoplasia).

1.2. Εξαγωγή στοιχείων

1.2.1 Μέρος πρώτο:

Από κάθε επιλεγμένη μελέτη καταγράφηκαν ο συγγραφείς, το έτος δημοσιεύσεων, το περιοδικό δημοσίευσης, το μέγεθος δειγμάτων (σύνολο ασθενών, και αριθμός ασθενών ανά σκέλος θεραπείας), οι θεραπευτικές αγωγές που συγκρίθηκαν, ο τύπος χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας, η χώρα προέλευσης, τα κριτήρια εκλεξιμότητας των πληθυσμών της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με κλινική κατάσταση (performance status) >2 ή χειρότερο, το ποσοστό με στάδιο νόσου IV ανά θεραπευτικό σκέλος, και οι πληροφορίες για προηγούμενη θεραπεία στην οποία υποβλήθηκαν οι ασθενείς.

Επιπλέον, καταγράψαμε τη μέση επιβίωση ανά σκέλος, και εάν υπήρξε οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση επιβίωση μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπειών ($p < 0.05$). Όταν διάφορες αναλύσεις αναφερόντουσαν με διαφορετικά επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας, προτιμήσαμε τη χρήση του log-rank τεστ από άλλες στατιστικές μεθόδους, δεδομένου ότι η κύρια αρχή της τυχαιοποίησης είναι ότι πρέπει να παραγάγει τις παρόμοιες

ομάδες σύγκρισης και να μην υπάρχει ανάγκη για επιμέρους ρυθμίσεις με βάση διάφορους συγχυτικούς παραγοντες.¹³⁷

Καταγράψαμε επίσης τις ποιοτικές παραμέτρους συμπεριλαμβανομένων του τρόπου τυχαιοποίησης, της απόκρυψης του τρόπου κατανομής ασθενών κατά την τυχαιοποίηση και την απόκρυψη του είδους της χορηγούμενης αγωγής για τους ασθενείς ή τους θεράποντες (blinding) . Καταγράψαμε τέλος οποιαδήποτε αναφορά επιμέρους αναλύσεων. Όλα τα στοιχεία εξήχθησαν από δύο ανεξάρτητους ερευνητές και η συναίνεση επιτεύχθηκε μέσω της συζήτησης οποιονδήποτε αποκλίσεων.

1.2.2 Μέρος δεύτερο

Για κάθε σχετική επιστημονική εταιρία με προσβάσιμη ιστοσελίδα, καταγράψαμε το όνομα, URL, την ήπειρο ή/και τη χώρα από την οποία προερχόταν, το είδος της εταιρίας (γενική κατά του καρκίνου, ογκολογική, ακτινοθεραπευτική, χειρουργικής ογκολογίας, έρευνας για τον καρκίνου, ή γυναικολογική), και εάν παρείχε οποιεσδήποτε κατευθυντήριες οδηγίες για οποιοδήποτε θέμα, ανεξάρτητα από εάν οι οδηγίες είχαν αναπτυχθεί από την ίδια την εταιρία ή κάποια άλλη πηγή και επίσης αν παρείχαν οποιαδήποτε κατευθυντήρια οδηγία για έναν από τους γυναικολογικούς καρκίνους που εξετάσαμε. Για κάθε διαθέσιμη κατευθυντήρια οδηγία , καταγράψαμε εάν οι συστάσεις ήταν ελεύθερα προσβάσιμες μέσω του ιστοχώρου και εάν παρείχαν ξεχωριστές πληροφορίες που αναπτύχθηκαν από η ίδια την εταιρία ή παρείχαν υπερσύνδεση (hyperlink) σε άλλη ιστοσελίδα με τις οδηγίες μιας άλλης εταιρίας.

Σχετικά με τις επιλεγμένες κατευθυντήριες οδηγίες, καταγράψαμε την ακριβή διατύπωση και την τεκμηρίωση σχετικά με την χρήση ή όχι χημειοθεραπείας στον προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών, τραχήλου και ενδομήτριου. Για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καταγράψαμε χωριστά τις οδηγίες

για τα στάδια III-IVa και το στάδιο IVb, δεδομένου ότι η απάντηση του όγκου στη χημειοθεραπεία διαφέρει μεταξύ αυτών των σταδίων.^{138,139}

Για κάθε επιλέξιμη οδηγία εξετάσαμε εάν παρείχε τη βαθμολόγηση σε σχέση με την ποιότητα των μελετών (level of evidence) και τη ισχύ των συστάσεων (grade of recommendations). Επιπλέον, καταγράψαμε την ημερομηνία της δημοσίευσης των οδηγιών και την ημερομηνία της δημοσίευσης της πιο πρόσφατης αναφερόμενης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ή μετανάλυσης. Εξετάσαμε επίσης εντός των οποιονδήποτε κατευθυντήριων οδηγιών εάν οι οδηγίες ανέφεραν μέσα στον κατάλογο με τις αναφορές τους οποιαδήποτε τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ή/και μετα-ανάλυση σχετικές με τη χρήση χημειοθεραπείας και, σε αυτή την περίπτωση, καταγράψαμε τον ακριβή αριθμό τους. Τέλος καταγράψαμε εάν έκαναν ένα σχόλιο για την ανάγκη διενέργειας περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών προκειμένου να καταλήξουν στη διαμόρφωση αξιόπιστων συμπερασμάτων.

Αναλύσαμε επίσης τις εκβάσεις που συζητήθηκαν στις οδηγίες. Εξετάσαμε εάν οι οδηγίες παρείχαν οποιαδήποτε δήλωση σχετικά με κάθε μια από τις ακόλουθες πτυχές των αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας: γενική επιβίωση, επιβίωση-ελεύθερη-νόσου, ποσοστό απάντησης και ποσοστό υποτροπής μετά από χημειοθεραπεία, βελτίωση των συμπτωμάτων, ποιότητα ζωής, τοξικότητα και κόστος της χημειοθεραπείας.

Τέλος, για κάθε οδηγία και κάθε τύπο καρκίνου, καταγράψαμε τη στάση της κατευθυντήριας οδηγίας σχετικά με το εάν η χημειοθεραπεία πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή όχι. Ταξινομήσαμε τις οδηγίες σε «υπέρ» ή «ενάντια», εάν υποστήριζαν σαφώς ή δεν υποστήριζαν σαφώς, αντίστοιχα, τη χρήση της χημειοθεραπείας. Επίσης καταγράψαμε εάν οι οδηγίες υπέρ της χημειοθεραπείας ήταν σαφείς σχετικά με την υπεροχή της χημειοθεραπείας σε ότι αφορά όφελος-κινδύνο της ή πρόσφεραν οποιεσδήποτε προειδοποιήσεις.

1.4. Στατιστική ανάλυση

1.4.1 Μέρος πρώτο:

Ταξινομήσαμε τις θεραπευτικές αγωγές και τις συγκρίσεις σύμφωνα με την ακριβή χημειοθεραπεία ή τη θεραπεία ορμονών που χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις ευρείες κατηγορίες που καθορίζονται με την χρήση των ταξανών (πακλιταξέλης), της δοξορουβικίνης ή/και της σισπλατίνης, ή/και των ορμονικών σκευασμάτων και σύμφωνα με το εάν μονοθεραπεία ή τουλάχιστον δύο θεραπευτικοί παράγοντες συμπεριλήφθηκαν. Χρησιμοποιώντας Spearman correlation analyses, αξιολογήσαμε εάν το έτος δημοσίευσης της μελέτης συσχετιζόταν με το μέγεθος του δείγματος των ασθενών, το ποσοστό των ασθενών με performance status 2 ή μεγαλύτερο, και το ποσοστό των ασθενών με στάδιο νόσου IV. Τα στοιχεία σε σχέση με το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε προηγούμενη χημειοθεραπεία, ορμονική θεραπεία, ή ακτινοθεραπεία δεν ήταν επαρκή ώστε να για να επιτρέψουν την παρόμοια ανάλυση.

Επίσης εξετάσαμε εάν η αναφερόμενη μέση επιβίωση βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια του χρόνου, και σε αυτή την περίπτωση, εάν αυτό οφείλεται ενδεχομένως σε συστηματικό σφάλμα επιλογής των ασθενών. Η μέση επιβίωση σε κάθε σκέλος θεραπείας μελετήθηκε σε σχέση με το έτος δημοσίευσης, το μέγεθος δειγμάτων του κάθε σκέλους της μελέτης, και το ποσοστό των ασθενών με φτωχό performance status. Όλες οι μεταβλητές εξετάστηκαν με το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης (multivariate regression model). Τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν προσεκτικά για αυτήν την ανάλυση δεδομένου ότι οι αντιθέσεις τυχαιοποίησης δεν διατηρούνται και υπάρχουν σχετικά λίγες παρατηρήσεις.

Οι αναλύσεις διευθύνθηκαν το στατιστικό πρόγραμμα (SPSS) 12.0 (SPSS A.E., Σικάγο, IL). Οι τιμές p-αξίες είναι αμφίπλευρες εκτός αν διευκρινίζονται διαφορετικά.

1.4.2 Μέρος δεύτερο:

Αξιολογήσαμε εάν οι κατευθυντήριες οδηγίες για τους διαφορετικούς τύπους γυναικολογικού καρκίνου διέφεραν μεταξύ τους σε σχέση με τη χρήση της βαθμολόγησης (grade ή level of evidence), της επικαιρότητας, της χρησιμοποίησης των στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, των εκβάσεων που συζητήθηκαν, και της θέσης προς τη χρήση της χημειοθεραπείας. Οι συγκρίσεις ομάδας για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποίησαν Fisher's exact test και οι συγκρίσεις ομάδας για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποίησαν Mann-Whitney U test και την ανάλυση διακύμανσης ANOVA. Όλες οι αναλύσεις διευθύνθηκαν στην έκδοση SE STATA 10.0. τιμές p-αξίες είναι αμφίπλευρες

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα θα αναφερθούν ξεχωριστά για το κάθε μέρος.

2.1. Αποτελέσματα: μέρος πρώτο

2.1.1. Επιλέξιμες δοκιμές

Δεκαπέντε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές επιλέχθηκαν από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων, ενώ 2 ακόμη ανευρέθηκαν μετά από έλεγχο των αναφορών οδηγώντας σε ένα σύνολο 17 επιλέξιμων μελετών.¹⁴⁰⁻¹⁵⁶

Οι 17 επιλέξιμες δοκιμές (Πίνακας 3) δημοσιεύτηκαν σε μία χρονική περίοδο 27 ετών. Το μέσο μέγεθος δειγμάτων ήταν 131 (interquartile range, 47-312). Μόνο μία αρχική μελέτη είχε συμπεριλάβει και ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου.¹⁴⁹ Η μέση τιμή του αριθμού των ασθενών που επιλέχθηκαν ήταν 114 (interquartile range, 42-290). Συνολικά 2964 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και 2771 επιλέχθηκαν για τις αναλύσεις επιβίωσης. Δέκα τρεις μελέτες προερχόταν από τις Η.Π.Α., 1 από τον Καναδά και 3 από στην Ευρώπη. Οι περισσότερες από τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν από μεγάλες ογκολογικές ομάδες όπως, Gynecologic Oncology Group (8 μελέτες), Eastern Collaborative Oncology Group (3 δοκιμές), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynaecological Cancer Group (EORTC) (2 μελέτες), και 4 άλλες ομάδες (μία μελέτη κάθε μια). Υπήρξε ιδιαίτερη διαφοροποίηση στο ποσοστό των ασθενών με φτωχό performance status και ασθενών με στάδιο νόσου IV μεταξύ των μελετών (Πίνακας 3).

Ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε χημειοθεραπεία δεν συμπεριλαμβανόταν συχνά στις μελέτες, ενώ συχνά οι μελέτες συμπεριελάμβαναν ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ορμονική θεραπεία (9 από τις 14 μελέτες είχαν συμπεριλάβει διαφορετικά ποσοστά τέτοιων ασθενών), ενώ τέλος μισοί ή και περισσότεροι από τους

ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν είχαν λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία, σε όλες τις δοκιμές που παρείχαν αυτές τις πληροφορίες (Πίνακας 3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Επιλέξιμες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του ενδομητρίου

Μελέτη	Αριθμός ασθενών (επiléξιμοι)	Χώρα	Σχήματα θεραπείας	Ασθενείς ανά σκέλος	Μέση επιβίωση	PS>2 (%)	Στάδιο IV (%)	Προηγούμενη συστηματική θεραπεία (%)	Προηγούμενη ακτινοθεραπεία (%)
Fleming 2004	273 (263)	Η.Π.Α.	Doxo + CisPl	129	12.3	15 (12)	28 (22)	H allowed (NA), no Ch	66 (51)
			Doxo + CisPl + Pacli+ GCSF	134	15.3	11 (8)	36 (27)	H allowed (NA), no Ch	62 (46)
Fleming 2004	328 (317)	Η.Π.Α.	Doxo + CisPl	157	12.6	15 (10)	41 (26)	29 (18) H, no Ch	83 (53)
			Doxo + Pacli + GCSF	160	13.6	13 (8)	36 (23)	31 (20) H, no Ch	81 (51)
Thigpen 2004	299 (281)	Η.Π.Α.	Doxo	150	9.2	25 (17)	NA	44 (29) H, no Ch	93 (62)
			Doxo + CisPl	131	9.0	29 (22)	NA	46 (35) H, no Ch	89 (68)
Gallion 2003	352 (342)	Η.Π.Α.	Doxo + Cis Pl (sch1)	169	11.2	29 (17)	NA	H allowed (NA), no Ch	96 (57)
			Doxo + CisPl (sch2)	173	13.2	24 (14)	NA	H allowed (NA), no Ch	95 (55)
Aapro 2003	177 (177)	Ευρώπη	Doxo	87	7.0	17 (20)	NA	15 (17) H, 1 (1) Ch	48 (55)
			Doxo + CisPl	90	9.0	15 (17)	NA	25 (28) H, no Ch	40 (44)
Pandya 2001	66 (62)	Η.Π.Α.	Megestrol	20	12.0	4 (20)	NA	No H, 2 (10) Ch	16 (80)
			Megestrol + TMX	42	8.6	7 (17)	NA	No H, 2 (5) Ch	35 (83)
Thigpen 1999	324 (299)	Η.Π.Α.	MPA (sch1)	145	11.1	30 (21)	32 (22)	No H, no Ch	98 (68)
			MPA (sch2)	154	7.0	38 (25)	36 (23)	No H, no Ch	99 (64)
Pawinski 1999	74 (61)	Η.Π.Α.	Cyc	29	NA	7 (24)	NA	10 (34) H, 15 (52) Ch	20 (69)
			Ifosfamide	32	NA	6 (19)	NA	7 (22) H, 16 (50) Ch	21 (66)
Thigpen 1994	387 (356)	Η.Π.Α.	Doxo	132	6.9	50 (29)	NA	No Ch	116 (68)
			Doxo + Cyc	144	7.3	60 (33)	NA	No Ch	132 (71)
Ayoub 1988	46 (43)	Καναδά	Cyc + Doxo + 5FU	20	11.0	NA	7 (35)	No H, no Ch	10 (50)
			Cyc + Doxo + 5FU + MPA + TMX	23	14.0	NA	9 (39)	No H, no Ch	11 (48)
Edmonson 1987	30 (30)	Η.Π.Α.	CisPl	14	4.2	7 (50)	12 (86)	No H, no Ch	8 (57)
			CisPl + Doxo + Cyc	16	6.7	7 (44)	12 (75)	No H, no Ch	11 (68)
Piver 1986	18 (18)	Η.Π.Α.	Mel + 5FU + MPA	9	7.7	NA	NA	No H, no Ch	NA
			Mel + 5FU + MPA + TMX	9	7.7	NA	NA	No H, no Ch	NA
Cohen 1984	295 (253)	Η.Π.Α.	Mel + 5FU	122	10.6	31 (20)	NA	H allowed (NA), no Ch	NA
			Mel + 5FU + Cyc	131	10.1		NA	H allowed (NA), no Ch	NA
Rendina 1984	93 (93)	Ιταλία	TMX	45	NA	NA	4 (9)	NA	NA
			MPA	48	NA	NA	5 (10)	NA	NA
Horton 1982	131 (114)	Η.Π.Α.	Megestrol + Cyc + Doxo	56	6.2	17 (30)	NA	21 (37) H, no Ch	NA
			Megestrol + Cyc + Doxo + 5FU	58	6.2	18 (31)	NA	22 (38) H, no Ch	NA
Sall 1979	24 (22)	Η.Π.Α.	MPA (sch 1)	11	NA	NA	NA	NA	NA
			MPA (sch2)	11	NA	NA	NA	NA	NA
Horton 1978	47 (40)	Η.Π.Α.	Doxo	21	NA	NA	NA	21 (100) H, No Ch	NA
			Cyc	19	NA	NA	NA	19 (100) H, No Ch	NA

Doxo, δοξορουβικίνη; CisPl, σισπλατίνη; Pacli, πακλιταξέλη; GCSF, αυξητικός παράγοντας λευκοκυττάρων Cyc, κυκλοφωσφαμίδη;

5-FU, 5 φθορο-ουρακίλη; TMX, ταμοξιφαίνη; MPA, οξική μεδροξυπρογεστερόνη, sch, σχήμα; H, ορμονοθεραπεία; Ch, χημειοθεραπεία

NA, μη διαθέσιμα στοιχεία, PS; performance status

2.1.2. Συγκρινόμενα χημειοθεραπευτικά και ορμονοθεραπευτικά σχήματα

Συνολικά, 7 μονοθεραπείες και 14 συνδυασμοί διαφορετικών φαρμάκων εξετάστηκαν (Πίνακας 3). Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη ορμονοθεραπεία στις μελέτες που αναλύθηκαν, ήταν η μεδροξυπρογεστερόνη η οποία χρησιμοποιήθηκε σε 3 δοκιμές (5 σκέλη), δύο από τις οποίες σύγκριναν διαφορετικά σχήματα και δόσεις. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη χημειοθεραπευτική αγωγή, σισπλατίνη και δοξορουβικίνη, χρησιμοποιήθηκε σε 5 δοκιμές (6 σκέλη), μια από τις οποίες σύγκρινε διαφορετικά προγράμματα της ίδιας θεραπευτικής αγωγής. Τέσσερα θεραπευτικά σκέλη περιελάμβαναν μονοθεραπεία με δοξορουβικίνη και 2 μονοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Η μόνη σύγκριση που αξιολογήθηκε σε περισσότερες από 1 δημοσιευμένη μελέτη ήταν η δοξορουβικίνη εναντίον του συνδυασμού δοξορουβικίνης με σισπλατίνη: δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συμπεριελάμβαναν την παραπάνω σύγκριση, με συνολικό αριθμό μόνο 458 ασθενείς.

Πέντε δοκιμές περιέλαβαν τη σύγκριση μονοθεραπείας ενάντια σε συνδυασμό φαρμάκων, 5 τη σύγκριση μονοθεραπειών μόνο και 7 σύγκριναν τουλάχιστον δύο διαφορετικούς συνδυασμούς φαρμάκων. Είκοσι ένα θεραπευτικά σκέλη χρησιμοποίησαν μόνο χημειοθεραπευτική αγωγή (που περιέχουν πακλιταξέλη $n = 2$; δοξορουβικίνη $n = 6$; δοξορουβικίνη και σισπλατίνη $n = 7$; άλλο χημειοθεραπευτικό φάρμακο $n = 6$), 8 σκέλη χρησιμοποίησαν μόνο τις ορμονοθεραπεία, και 5 σκέλη χρησιμοποίησαν και τις ορμονικές και χημικοθεραπευτικές αγωγές.

2.1.3. Ποιοτικές παράμετροι των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

Από τις 17 δοκιμές, 3 (17%) περιέγραψαν με ικανοποιητικές λεπτομέρειες έναν κατάλληλο τρόπο τυχαιοποίησης και 8 (47%) που περιέγραψαν με ικανοποιητικές λεπτομέρειες έναν κατάλληλο τρόπο απόκρυψης της κατανομής των ασθενών. Μόνο 4 δοκιμές (23%) αναφέρθηκαν όπου μια ακριβής «intent-to-treat analysis» φάνηκε να εκτελείται, συμπεριλαμβανομένων όλων των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ανάλυση της επιβίωσης (Πίνακας 4). Οι προγραμματισμένες ενδιάμεσες αναλύσεις (interim analyses) αναφέρθηκαν σε 3 (17%) δοκιμές.^{140,141,144} Καμία από τις 17 δοκιμές δεν ήταν διπλή-τυφλή.

Πίνακας 4. Ποιότητα της υποβολής έκθεσης των επιλέξιμων δοκιμών

Συγγραφέας, έτος δημοσίευσης	Απόκρυψη της μεθόδου τοποθέτησης των ασθενών στα σκέλη θεραπείας	Μέθοδος τυχαιοποίησης	Συμμετοχή όλων των τυχαιοποιημένων ασθενών
Fleming, 2004	A	?	B
Fleming, 2004	A	?	B
Thigpen, 2004	A	A	B
Gallion, 2003	A	A	B
Aapro, 2003	A	A	A
Pandya, 2001	A	?	B
Thigpen, 1999	?	?	B
Pawinski, 1999	?	?	B
Thigpen, 1994	?	?	B
Ayoub, 1988	?	?	B
Edmonson, 1987	?	?	A
Piver, 1986	?	?	A
Cohen, 1984	?	?	B
Rendina, 1984	?	?	A
Horton, 1982	?	?	B
Sall, 1979	A	?	B
Horton, 1978	A	?	B

A, ναι; B, όχι; ?, δεν προσδιορίζεται

2.1.4. Μέση επιβίωση

Στοιχεία για την επιβίωση ήταν διαθέσιμα σε 13 δοκιμές. Οι υπόλοιπες 4 δοκιμές είχαν μικρά μεγέθη δειγμάτων και προφανώς δεν είχε υπάρξει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών σχετικά με την επιβίωση, αλλά κανένα ακριβές στοιχείο δεν υπήρχε διαθέσιμο.

Η μόνη δοκιμή με στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση στις ρυθμισμένες αναλύσεις (adjusted analyses) σύγκρινε το δοξορουβικίνη με σισπλατίνη εναντίον του δοξορουβικίνης με σισπλατίνης και πακλιταξέλης μαζί με αυξητικό παράγοντα GCSF doxorubicin + cisplatin + paclitaxel + GCSF.¹⁴⁰ Τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σκέλη δεν διέφεραν μόνο στο είδος της χημειοθεραπείας, αλλά επίσης και στη χορήγηση ή όχι ενός αυξητικού αιμοποιητικού παράγοντα που κρίθηκε απαραίτητος για να μειώσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας στον τριπλό σχήμα χημειοθεραπείας. Η διαφορά στη μέση επιβίωση ανήλθε σε 3 μήνες, και ήταν στατιστικά σημαντική (12.3 μήνες εναντίον 15.3 μήνες, $p = 0.032$). Τρεις επιπλέον μελέτες βρήκαν διαφορές επιβίωσης στις διάφορες δευτερεύουσες αναλύσεις. Οι Aapro και συνεργατές¹⁴³ δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ του συνδυασμού δοξορουβικίνης και σισπλατίνης εναντίον της δοξορουβικίνης στην κύρια ανάλυση ($p = 0.11$ για log-rank test), αλλά βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όταν έγινε προσαρμογή με βάση το performance status ($p = 0.024$). Οι Thigpen και συνεργατές¹⁴⁶ διαπίστωσαν ότι η μέση επιβίωση ήταν χειρότερη μέχρι 4.1 μήνες στον πειραματικό βραχίονα μιας μελέτης συγκρίνοντας την υψηλή-δόση από του στόματος μεδροξυπρογεστερόνης ενάντια στην χρησιμοποιούμενη χαμηλότερη δόση. Κανένα σχόλιο δεν έγινε στη στατιστική σημαντικότητα αυτής της διαφοράς, αλλά δηλώθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου ήταν σημαντικά μεγαλύτερος (σχετική αύξηση 31% κινδύνου, $p = 0.026$) μετά από προσαρμογή με βάση το performance status, το επίπεδο υποδοχέων προγεστερόνης, το βαθμό διαφοροποίησης των

όγκων, και την ηλικία των ασθενών. Τέλος, οι Thigpen και συνεργάτες¹⁴⁸ δεν βρήκαν καμία διαφορά στην κύρια ανάλυση συγκρίνοντας το δοξορουβικίνη μαζί με κυκλοφωσφαμίδη ενάντια στη δοξορουβικίνη (διαφορά στη μέση επιβίωση 0.4 μήνες, $p = 0.24$), αλλά ένα σημαντικό όφελος παρατηρήθηκε μετά προσαρμογή με βάση το performance status, το βαθμό διαφοροποίησης των όγκων, τις ηπατικές μεταστάσεις, και άλλες ενδοπεριτοναϊκές μεταστάσεις. Η προσαρμοσμένη μείωση του κινδύνου κατά 17% σχετική ήταν οριακής στατιστικής σημαντικότητας ($p = 0.048$).

Σε σχέση με την απόλυτη αύξηση στη μέση επιβίωση, η διαφορά μεταξύ των διαφόρων θεραπειών ήταν πολύ μικρή και χαρακτηριστικά δεν υπερέβη τους 3.5 μήνες, με την εξαίρεση μιας μελέτης¹⁴⁶, όπου μια διαφορά 4.1 μηνών παρατηρήθηκε, αλλά αυτό ήταν στην πραγματικότητα ενάντια στο υπό έρευνα θεραπευτικό σκέλος της μελέτης.

2.1.4 Εξέλιξη της μέσης επιβίωσης με την πάροδο του χρόνου

Υπήρξαν ισχυρά στοιχεία που υποδήλωναν ότι οι πιο πρόσφατες μελέτες περιελάμβαναν ένα μικρότερο ποσοστό των ασθενών με φτωχό performance status (συντελεστής συσχετισμού -correlation coefficient μεταξύ του έτους δημοσίευσης και του ποσοστού των ασθενών με performance status 2 ή χειρότερο -0.83 , $p = 0.001$) και υπήρξαν επίσης στοιχεία ότι οι πιο πρόσφατες μελέτες περιελάμβαναν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σε σχέση με τις προηγούμενες (συντελεστής συσχετισμού- correlation coefficient μεταξύ του έτους δημοσίευσης και του μεγέθους δειγμάτων 0.56 , $p = 0.019$ για όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς και 0.61 , $p = 0.009$ για τους ασθενείς που θεωρήθηκαν επιλέξιμοι). Δεν υπήρξε καμία σαφής διαφορά επιλογής σε σχέση με το χρόνο για το ποσοστό των ασθενών με το στάδιο νόσου IV (συντελεστής συσχετισμού 0.06 , $p = 0.91$), αν και πολλά στοιχεία έλειπαν.

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, η παρατηρηθείσα μέση επιβίωση ήταν οριακά σχετιζόμενη με το μέγεθος δειγμάτων (συντελεστής οπισθοδρόμησης-regression coefficient 1.8 μήνες για κάθε αύξηση ανά 100 ασθενείς στους επιλέξιμους ασθενείς, $p = 0.060$), ήταν όμως σαφέστατα επηρεασμένη από το ποσοστό των ασθενών με τη φτωχή performance status (-2.3 μήνες ανά αύξηση 10%, $p < 0.001$), και η μέση επιβίωση αυξήθηκε επίσης σημαντικά με την πάροδο του χρόνου (1.6 μήνες αύξηση ανά δεκαετία, $p = 0.016$). Εντούτοις, αυτό εξηγήθηκε εξ ολοκλήρου από το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με χειρότερο performance status στις παλαιότερες μελέτες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, δεν υπήρξε απολύτως καμία επίδραση της βελτιωμένης επιβίωσης στις πιο πρόσφατες δοκιμές (0.0 μήνες ανά δεκαετία, $p = 0.99$), και καμία επίδραση του μεγέθους δειγμάτων στην επιβίωση (0.2 μήνες αύξηση ανά 100 ασθενείς, $p = 0.89$), ενώ η επίδραση του performance status παρέμεινε αμετάβλητη (-2.3 μήνες ανά αύξηση 10% στο ποσοστό των ασθενών με performance status 2 ή χειρότερα, $p < 0.001$). Το performance status ευθυνόταν για περισσότερο από τα δύο τρίτα της παρατηρηθείσας μεταβλητότητας στη μέση επιβίωση σε αυτά τα στοιχεία (συντελεστής του προσδιορισμού coefficient of determination $R^2 = 0.72$).

2.2. Αποτελέσματα: μέρος δεύτερο

2.2.1. Επιλέξιμες επιστημονικές εταιρίες

Συνολικά καταλήξαμε σε 224 επιστημονικές εταιρίες (Πίνακας 5). Οι αναζητήσεις Διαδικτύου οδήγησαν στην ανεύρεση 220 εταιριών. Οι πρόσθετες αναζητήσεις που εκτελέστηκαν σε Pubmed και αναζήτηση σε συγκεκριμένους ιστοχώρους που είναι γνωστοί για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών οδήγησαν στην ανεύρεση 4 επιπλέον εταιριών (1 και 3 αντίστοιχα) που παρείχαν οποιοδήποτε είδος κατευθυντήριων οδηγιών. Υπήρξαν 26 διεθνείς, 77 ηπειρωτικές, και 153 εθνικές οντότητες που κάλυπταν διαφορετικές ειδικότητες

(πίνακας 6). Εννέα από τις 224 εταιρίες δεν είχαν προσβάσιμη ιστοσελίδα, 23 δεν είχαν λειτουργική ιστοσελίδα, και 6 είχαν περιορισμένη πρόσβαση; κατά συνέπεια 192 εταιρίες ήταν δυνατόν να αξιολογηθούν για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών. Οι περισσότερες από αυτές (n=149) είχαν ιστοσελίδα στα αγγλικά (πίνακας 6).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Επιλέξιμες επιστημονικές εταιρίες που ελέχθησαν για την παροχή

κατευθυντήριων οδηγιών

Ακρωνύμιο εταιρίας	Εταιρία	Ιστοσελίδα
AACE	American Association for Cancer Education	www.aaceonline.com
AACI	Association of American Cancer Institutes	www.aaci-cancer.org
AACR	American Association for Cancer Research	www.aacr.org
AACS	American Anti-Cancer Society	http://americananticancersociety.com
AAGL	American Association of Gynecologic Laparoscopists	www.aagl.org
AANCART	Asian American Network for Cancer Awareness	www.aancart.org
ABOG	American Board of Obstetrics and Gynecology	www.abog.org
ABS	American Brachytherapy Society	http://www.americanbrachytherapy.org/
ACCC	Association of Community Cancer Centers	www.accc-cancer.org
ACO-ASSO	Austrian Society of Surgical Oncology	www.aco-asso.at
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	www.acog.org
ACR	L'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC)	www.arc.asso.fr
ACRF	Australian Cancer Research Foundation	www.acrf.com.au
ACRO	American College of Radiation Oncology	www.acro.org
ACS	American Cancer Society	www.cancer.org
ADROP	Association for Directors of Radiation Oncology Programs	www.adrop.org
AECC	Spanish Association Against Cancer	www.todocancer.com
AFCR	Asian Fund for Cancer Research	http://afcr.org.hk/
AFROC	Association of Freestanding Radiation Oncology Centers	www.afroc.org
AFROX	Africa-Oxford Cancer Consortium	www.afrox.org
AGES	Australian Gynecologic Endoscopy Society	www.ages.com.au
AGOF	Association of Gynaecologists and Obstetricians in training.	www.agof.fr
AGOS	American Gynecological & Obstetrical Society	www.agosonline.org
AICR	American Institute for Cancer Research	www.aicr.org
AICR	Italian Association for Cancer Research	www.airc.it/
AIRO	Italian Association for Radiation Oncology	www.radioterapiaitalia.it
AMWA	American Medical Women's Association	www.amwa-doc.org
AOGOI	Italian Association of Hospital Obstetricians Gynecologists	http://new.aogoi.it
AORTIC	African Organisation for Research and Training in Cancer	www.africa.aortic.org
APAGE	Asian Pacific Association for Gynecologic Endoscopy and minimally invasive therapy	www.apagemit.com
APFOCC	Asian Federation of Organizations for Cancer Research and Control	http://apfocc.org
APGO	Association of Professors of Gynecology and Obstetrics	www.apgo.org
APOCP	Asian Pacific Organization of Cancer Prevention	www.apocp.org
ARRO	Association of Residents in Radiation Oncology	www.arro.org
ASCO	American Society of Clinical Oncology	www.asco.org
ASEICA	Spanish Association for Cancer Research	www.aseica.com

ASGO	Australian and New Zealand Gynaecological Oncology Group	www.asgo.net.au
ASOP	Austrian Society of Oncology Pharmacy	www.asop.at
ASPO	American Society of Preventive Oncology	http://aspo.org/
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology	www.astro.org
AWCAA	African Women's Cancer Awareness Association	www.awcaa.org
AWS	Association of Women Surgeons	www.womensurgeons.org
BACR	Belgian Association for Cancer Research	www.bacr.be
BACR	British Association of Cancer Research	www.bacr.org.uk
BACUP	British Association of Cancer United Patients	www.cancerbackup.org.uk
BASO	British Association of Surgical Oncology	www.baso.org
BASROC	British Accelerator Science and Radiation Oncology Consortium	http://basroc.rl.ac.uk/
BGCS	British Gynaecological Cancer Society	www.bgcs.org.uk
BOA	British Oncological Association	www.boanet.org
BOPA	British Oncology Pharmacy Association	www.bopawebsite.org
BSGE	British Society for Gynaecological Endoscopy	www.bsge.org.uk
BSMO	Belgian Society of Medical Oncology	www.bsmo.be
BSSO	Belgian Society of Surgical Oncology	www.belsurg.org
BVRO	Belgian Association for Radiotherapy and Oncology	www.abro-bvro.be
CAGPO	Canadian Association of General Practitioners in Oncology	www.cos.ca/cagpo
CAMO	Canadian Association of Medical Oncologists	www.cos.ca/camo
CAPHO	Canadian Association of Pharmacy in Oncology	www.capho.org
CAPO	Canadian Association of Psychosocial Oncology	ww.capo.ca
CARO	Canadian Association of Radiation Oncologists	www.caro-acro.ca
CCA	Cancer Council Australia	www.cancer.org.au
CCRA	Canadian Cancer Research Alliance	www.ccra-acrc.ca
CCS	Canadian Cancer Society	www.cancer.ca
CNGOF	French National College of Gynaecologists and Obstetricians	www.cngof.asso.fr
COS	Canadian Oncology Societies	www.cos.ca
COSA	Clinical Oncological Society of Australia	www.cosa.org.au
CPC	Conseils pour la chimiothérapie	http://users.telenet.be/cr34200/bib/chimio/index.htm
CRFA	Prevent Cancer Foundation	www.crfa.org
CRI	Cancer Research Institute	http://www.cancerresearch.org/
CSNZ	Cancer Society of New Zealand	www.cancernz.org.nz
CSO	Canadian Society for Surgical Oncology	www.cos.ca/csso
CTNZ	Cancer Trials New Zealand	www.fmhs.auckland.ac.nz/sms/oncology/ctnz/default.aspx
DCS	Danish Cancer Society	www.cancer.dk
DSC	Danish Cancer Research Society	www.dscf.dk
DSOG	Danish Society of Obstetrics and Gynaecology	www.dsog.dk
EACE	European Association for Cancer Education	www.eaceonline.com
EACR	European Association for Cancer Research	www.eacr.org
EBCOG	European Board and College of Obstetrics and Gynaecology	www.ebcog.org

EBMG	Evidence Based Medicine Guidelines	http://ebmg.wiley.com
ECCO	European CanCer Organisation	www.ecco-org.eu
ECL	Association of European Cancer Leagues	www.europeancancerleagues.org
ECPC	The European Cancer Patient Coalition	http://www.cancerworld.org/cancerworld/home.aspx?id_stato=1&id_sito=9
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	www.eortc.be
ESCII	European Society of Cancer Immunology and Immunotherapy	www.escii.org
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy	www.esge.org
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology	www.esgo.org
ESMO	European Society for Medical Oncology	www.esmo.org
ESO	European School of Oncology	http://www.eso.net/esonet/home.aspx?id_sito=1&id_stato=1
ESOP	European Society of Oncology Pharmacy	www.esop.eu
ESSO	European Society of Surgical Oncology	www.esso-surgeononline.org
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology	www.estro.org
FCC	belgian federation against cancer	www.cancer.be
FCO	Finnish Cancer Organizations	www.cancer.fi
FESEO	Federation of Spanish Cancer Societies	www.feseo.com
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	www.figo.org
FLASOG	Latin American Federation of Obsterics and Gynecology Societies	www.flasog.org
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	www.fnclcc.fr
FSG	French Society of Gynecology	www.sfgynecologie.org
GCF	Gynecologic Cancer Foundation	www.thegcf.org
GCS	Australian Gynecological Cancer Society	www.gcsau.org
GGOLFB	French Speaking Belgian Society of Gynecologist and Obstetricians	www.ggolfb.be
G-O-C	Society of Gynecologic Oncologists Canada	www.g-o-c.org
IACR	Irish Association for Cancer Research	www.ia-cr.ie
ICORG	Ireland Cooperative Oncology Research Group	www.icorg.ie
ICS	Icelandic Cancer Society	www.krabb.is
ICS	Irish Cancer Society	www.cancer.ie
IGCS	International Gynecologic Cancer Society	www.igcs.org
INC	French National Institute of Cancer	www.e-cancer.fr
ISBTC	International Society for Biological Therapy of Cancer	www.isbtc.org
ISC	International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer	www.ischemo.org
ISCO	International Society of Cellular Oncology	http://www.qub.ac.uk/isco/iscoweb/
ISGE	International Society for Gynecologic Endoscopy	http://isge.org/
ISIORT	International Society of Intraoperative Radiation Therapy	www.isiort.org
ISOBM	International Society for Oncology and Biomarkers	www.isobm.org
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners	www.isopp.org
ISPO	International Society for Preventive Oncology	http://www.cancerprev.org/ISPO/
ISREC	Swiss Institute for Experimental Cancer Research	www.isrec.ch
JCA	Japanese Cancer Association	www.jca.gr.jp

JFCR	Japanese Foundation For Cancer Research	www.jfcr.or.jp
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	http://jsco.umin.ac.jp
JSGO	Japan Society of Gynecologic Oncology	www.jsgo.gr.jp
JSOG	Japan Society of Obstetrics and Gynecology	www.jsog.or.jp
LILCT	Italian League Against Cancer	www.legatumori.mi.it
LLNCC	La Ligue Nationale contre le Cancer	www.ligue-cancer.net
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer	www.mascc.org
MOGA	Medical Oncology Group of Australia	www.moga.org.au
NAHPCO	National Hospice and Palliative Care Organization	www.nhpc.org
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	www.nccn.org
NCGC	National Centre for Gynaecological Cancers	http://www.canceraustralia.gov.au/ncgc-homepage.aspx
NCI	National Cancer Institute	www.cancer.gov
NCRA	National Cancer Registrars Association	www.ncra-usa.org
NCS	Norwegian Cancer Society	www.kreftforeningen.no
NCU	Nordic Cancer Union	www.ncu.nu
NFCR	National Foundation for Cancer Research	www.nfcr.org
NGF	Norsk Gynekologisk Forening	www.legeforeningen.no/ngf
NHMRC	National Health and Medical Research Council	www.nhmrc.gov.au
NICE	National Institute of Health and Excellence	www.nice.org.uk
NK	Dutch Cancer Society	www.kwfkankerbestrijding.nl/index.jsp
NSGO	Nordic Society Gynecologic Oncology	www.nsgo.org
NVCO	Dutch Society of Surgical Oncology	http://nvvh.artsennet.nl
NVMO	Dutch Association of Medical Oncology	www.nvmo.org
NVOG	Dutch Society of Obstetrics and Gynecology	www.nvog.nl
NVRO	Dutch Society for Radiotherapy and Oncology	www.nvro.nl
NZACS	New Zealand Association of Cancer Specialists	www.nzacs.org.nz
OEGGG	Austrian Association of Gynecology and Obstetrics	www.oeggg.at
OEGHO	Austrian Society of Hematology and Oncology	www4.billrothhaus.at/oegho/cms1
OGO	Austrian Society of Oncology	www.oego.or.at
OGRO	Austrian Society of Radiation Oncology	http://gin.uibk.ac.at/oegro
RANZCOG	Australian and New Zealand Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	www.ranzcog.edu.au
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	www.rcog.org.uk
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	www.rtog.org
SAKK	Swiss Group of Clinical Cancer Research	http://sakk.ch/
SASRO	Scientific Association of Swiss Radiation Oncology	www.sasro.ch
SCGP	French Society for Gynaecologic Surgery	www.scgp.asso.fr
SCL	Swiss Cancer League	www.swisscancer.ch
SCS	Swedish Cancer Society	www.cancerfonden.se
SEG	European Society of Gynecology	www.seg-web.org
SEGI	Italian Gynecologic Endoscopy. Society	www.segionline.it
SEGO	Spanish Society of Gynecology and Obstetrics	www.sego.es

SEOM	Spanish Society of Medical Oncology:	www.seom.org
SEOQ	Spanish Society of Surgical Oncology	www.seoq.org
SEOR	Spanish Association of Radiotherapy and Oncology	www.seor.es
SFCO	French Society for Surgical Oncology	www.sfco-esso.com
SFOG	French Society for Gynaecologic Oncology	http://asfog.free.fr
SFRO	French Society of Radiation Oncology	www.sfro.org
SGGG	Swiss Society of Obstetrics and Gynecology	www.sggg.ch
SGI	Society for Gynecologic Investigation	www.sgionline.org
SGO	Society of Gynecologic Oncologists	www.sgo.org
SGS	Society of Gynecologic Surgeons	www.sgsonline.org
SIC	Italian Cancer Society	www.cancerologia.it
SICO	Italian Society for Surgical Oncology	www.siconline.org/
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Net work	www.sign.ac.uk
SIGO	Italian Society of Gynecology and Obstetrics	www.sigo.it
SIOG	Italian Society of Gynecologic Oncology	www.siog.info
SKI	Icelandic Association for Cancer Research	http://www2.hi.is/page/lif_iacr
SLACOM	Latin American and Caribbean Society of Medical Oncology	http://english.slacom.org
SLO	Luxembourg Cancer Society	www.slo.lu
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	www.sogc.org
SROA	Society of Radiation Oncology Administrations	www.sroa.org
SROC	Swiss Radiation Oncology Centers	www.radio-onkologie.ch
SSO	Society of Surgical Oncology	www.surgonc.org
SSO	Swiss Society for Oncology	www.sso-sgo.ch
SwissAGO	Swiss Society for Gynecologic Oncology	www.swissago.ch
SwissBridge	Swiss Bridge Foundation	www.swissbridge.ch
SYNGOF	National Association of French Obstetricians and Gynecologists	www.syngof.fr
TROG	Trans Tasman Radiation Oncology Group	http://trog.com.au
UICC	International union against cancer	www.uicc.org
UPIGO	International Professional Union of Gynecologists and Obstetrics	www.upigo.org
VVOG	Flemish Speaking Belgian Society of Gynecologist and Obstetricians	www.vvog.be
WCRF	World Cancer Research Fund International	www.wcrf.org
WFSOS	World Federation of Surgical Oncology Societies	www.wfsos.com.br
WHO	World Health Organization	www.who.int
WOG	Dutch Gynecologic Oncology Group	http://ikc-net.nl/IKMN/werkgroepen/gynaecologische_oncologie/index.php
ACOR	Association of Cancer Online Resources	
ACOS	Asian Clinical Oncology Society	
AOC	Alles Over Cemothérapie	
AOCOA	Asian Oceania Clinical Oncological Society	
CAPCA	Canadian Association of Provincial Cancer Agencies	
DSKO	Danish Society of Oncology	

DSMO	Danish Society of Medical Oncology
ECSAOGS	East Central and Southern African Association of Obstetrical and Gynaecological Societies
FGA	Finnish Gynecological Association
FIK	Icelandic Society of Obstetrics and Gynecology
FSRO	Finnish Society for Radiotherapy and Oncology
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
IGOS	Irish gynaecological oncology society
IRCA	International Cancer Rehabilitation Association
ISCGT	International Society for Cell and Gene Therapy of Cancer
ISMO	Irish Society of Medical Oncology
ISRO	International Society of radiation oncology
ISSO	Irish Society of Surgical Oncology
JASTRO	Japan Society of Therapeutic Radiology and Oncology
JNCC	Japanese National Cancer Center
JSGOE	Japan Society of Gynecologic and Obstetric Endoscopy
JSMO	Japanese Society of Medical Oncology
NFGO	Norwegian Forum for Gynecological Oncology
NOGA	Norwegian Obstetrics and Gynecology Association
NVVO	Dutch Society of Oncology
NZSO	New Zealand Society for Oncology
SFEG	French Society for Gynaecological Endoscopy
SFOG	Swedish Society of Obstetrics and Gynecology
SGMO	Swiss Society of Medical Oncology
SLACOG	Latin American and Caribbean Society of Obstetrics and Gynecology
SOE	Swedish Society of Oncology
SRC-CRS	Cancer Research Society of Canada

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Κατανομή επιλέξιμων επιστημονικών εταιριών

	Επιλέξιμες (με προσβάσιμη ιστοσελίδα) Εταιρίες	Εταιρίες με ιστοσελίδα στην αγγλική γλώσσα	Εταιρίες που παρείχαν οποιοσδήποτε κατευθυντήριες οδηγίες
Ήπειρος			
Διεθνής	26 (22)	22	6
Αμερική	35 (33)	32	16
Ευρώπη	16 (16)	16	8
Αφρική	4 (3)	3	0
Ασία	7 (5)	5	1
Αυστραλία & Ν. Ζηλανδία	15 (14)	14	9
Χώρα			
ΗΠΑ	32 (31)	31	16
Καναδάς	13 (11)	11	3
Βόρεια Ευρώπη			
<i>Σουηδία</i>	3 (1)	1	1
<i>Νορβηγία</i>	6 (4)	2	1
<i>Ισλανδία</i>	3 (2)	1	0
<i>Φινλανδία</i>	3 (1)	1	0
<i>Δανία</i>	5 (3)	3	0
<i>Ιρλανδία</i>	6 (3)	3	0
<i>Ηνωμένο Βασίλειο</i>	11 (11)	11	5
Κεντρική & δυτική Ευρώπη			
<i>Αυστρία</i>	6 (1)	1	2
<i>Ισπανία</i>	7 (7)	3	1
<i>Ελβετία</i>	10 (9)	4	2
<i>Γαλλία</i>	13 (12)	2	4
<i>Ολλανδία</i>	8 (6)	1	2
<i>Βέλγιο</i>	8 (8)	5	2
<i>Λουξεμβούργο</i>	1 (1)	0	1
<i>Ιταλία</i>	9 (9)	3	5
Ιαπωνία	9 (5)	5	0
Τύπος κοινωνίας			
Γυναικολογική	64 (53)	35	21
Γενική κατά του καρκίνου	53 (47)	38	17
Ογκολογική	22 (13)	10	4
Ακτινοθεραπευτική	23 (20)	15	6
Χειρουργική ογκολογία	11 (10)	6	3
Έρευνα καρκίνου	24 (23)	21	7
Άλλο	27 (26)	24	11
Σύνολο	224 (192)	149	69

2.2.2. Διαθεσιμότητα οποιωνδήποτε κατευθυντήριων οδηγιών

Εξήντα εννέα εταιρίες (31%) παρείχαν οποιοδήποτε είδος οδηγιών στους ιστοχώρους τους (πίνακας 6). Για πενήντα εννέα από αυτές, τουλάχιστον μια οδηγία ήταν αναπτυγμένη από η ίδια την εταιρία και οι υπόλοιπες 10 παρείχαν υπερσύνδεση σε κατευθυντήριες οδηγίες που αναπτύχθηκαν από κάποια άλλη εταιρία. Πενήντα δύο (75%) εταιρίες παρείχαν τις οδηγίες στην αγγλική γλώσσα. Οι υπόλοιπες 17 (25%) παρείχαν τις οδηγίες σε άλλες γλώσσες (4 Ιταλική, 3 Γερμανική, 3 Γαλλική, 1 Γαλλική και Γερμανική, 2 Ολλανδική, 1 Νορβηγική, 1 Βελγική και 1 Γαλλική (Λουξεμβούργο)). Η διαθεσιμότητα των οδηγιών δεν διέφερε ανάλογα με τη γεωγραφική εντόπιση ή την ειδικότητα της κάθε εταιρίας (πίνακας 6).

2.2.3. Επιλέξιμες οδηγίες για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο

Είκοσι οργανισμοί παρείχαν οποιοδήποτε είδος κατευθυντηρίας οδηγίας για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα γυναικολογικό καρκίνο (πίνακας 7). Μεταξύ αυτών, 14 είχαν αναπτύξει τουλάχιστον μια επιλέξιμη οδηγία στην αγγλική γλώσσα. Οχτώ οντότητες παρείχαν οδηγίες για τη χημειοθεραπεία καρκίνου του μαστού¹⁵⁷⁻¹⁶⁴, 10 για τον καρκίνο των ωοθηκών¹⁵⁷⁻¹⁶⁶, 8 για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας^{157-161, 164,166}, και 8 για τον καρκίνο του ενδομητρίου^{157-161,165-167}. Πέντε εταιρίες είχαν αναπτύξει κατευθυντήριες οδηγίες σε σχέση με τη χημειοθεραπεία για όλες τις παραπάνω νεοπλασίες.¹⁵⁷⁻¹⁶¹

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Εταιρίες με κατευθυντήριες οδηγίες για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο

Επιστημονική εταιρία	Ιστοσελίδα	Καρκίνος μαστού	Καρκίνος Ωοθηκών	Καρκίνος τραχήλου	Καρκίνος ενδομητρίου
American Cancer Society	www.cancer.org	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
American College of Obstetricians and Gynecologists	www.acog.org	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology	www.astro.org	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ
Association of Residents in Radiation Oncology	www.arro.org	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ
Australian Gynecological Cancer Society	www.gcsau.org	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
British Association of Cancer United Patients	www.cancerbackup.org.uk	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ
Canadian Association of General Practitioners in Oncology	www.cos.ca/cagpo	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ
Cancer Council Australia	www.cancer.org.au	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
European Society for Medical Oncology	www.esmo.org	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
International Federation of Gynecology and Obstetrics	www.figo.org	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
International Gynecologic Cancer Society	www.igcs.org	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Medical Oncology Group of Australia	www.moga.org.au	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ
National Cancer Institute	www.cancer.gov	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
National Comprehensive Cancer Network	www.nccn.org	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
National Foundation for Cancer Research	www.nfcr.org	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
National Health and Medical Research Council	www.nhmrc.gov.au	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
National Institute of Health and Excellence	www.nice.org.uk	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	www.rcog.org.uk	ΥΠΕΡΣΥΝΔΕΣΗ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
Scottish Intercollegiate Guidelines Net work	www.sign.ac.uk	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Society of Gynecologic Oncologists	www.sgo.org	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΝΑΙ

2.2.4 Βαθμολόγηση μελετών, ισχύς συστάσεων και χρονολογία δημοσίευσης των κατευθυντήριων οδηγιών

Λίγο περισσότερες από τις μισές από τις οδηγίες που κάλυπταν τη χρήση της χημειοθεραπείας στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο ανέφεραν σύστημα βαθμολόγησης σε σχέση με την ποιότητα των μελετών (level of evidence) ενώ λιγότερες από τις μισές ανέφεραν σύστημα βαθμολόγησης για την ισχύ των συστάσεων (recommendation grade) (πίνακας 8). Ο χρόνος δημοσίευσης των κατευθυντήριων οδηγιών δε διέφερε μεταξύ των νεοπλασιών που εξετάστηκαν (πίνακας 8). Περίπου τα δύο τρίτα των οδηγιών ήταν δημοσιευμένες μέσα στα τελευταία 5 έτη και περισσότερες από τις μισές μέσα στα τελευταία 2 έτη. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις οδηγίες για τους τέσσερις γυναικολογικούς καρκίνους ούτε για την ημερομηνία της δημοσίευσης της πιο πρόσφατης αναφερόμενης τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής ή μετα-ανάλυσης, ούτε για τον αριθμό αναφερόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ή μετα-αναλύσεων που δημοσιεύθηκαν μέσα στα τελευταία 5 έτη και συμπεριλήφθηκαν εντός των οδηγιών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Ανάπτυξη και χρησιμοποίηση στοιχείων από τυχαιοποιημένες**κλινικές δοκιμές εντός των κατευθυντήριων οδηγιών**

	Είδος καρκίνου					P value
	Καρκίνος μαστού	Καρκίνος ωοθηκών	Καρκίνος τραχήλου III-IVa	Καρκίνος τραχήλου IVb	Καρκίνος ενδομητρίου	
Αριθμός διαθέσιμων οδηγιών	8	10	8	8	8	
Βαθμολόγηση των μελετών και των συστάσεων						
<i>Επίπεδο στοιχείων</i>	5 (63%)	5 (50%)	4 (50%)	5 (63%)	4 (50%)	0.96
<i>Βαθμός σύστασης</i>	3 (38%)	3 (30%)	3 (38%)	3 (38%)	2 (25%)	1.00
Στοιχεία ως προς το χρόνο αναπροσαρμογής των οδηγιών						
<i>Ημερομηνία της οδηγίας (μέση τιμή και εύρος)</i>	2008 (2001-2009)	2007 (2001-2009)	2008 (2001-2009)	2008 (2001-2009)	2008 (2001-2009)	0.97
<i>Οδηγίες που δημοσιεύονται μέσα στα τελευταία 5 έτη</i>	6 (75%)	6 (60%)	7 (88%)	7 (88%)	6 (75%)	0.66
<i>Οδηγίες που δημοσιεύονται μέσα στα τελευταία 2 έτη</i>	5 (63%)	5 (50%)	5 (63%)	5 (63%)	4 (50%)	0.97
<i>Ημερομηνία της πιο πρόσφατης αναφερομένης τυχαιοποιημένης δοκιμής ή μετα-ανάλυσης (μέση τιμή και εύρος)</i>	2008 (2000-2008)	2006 (1996-2007)	2005 (1999-2007)	2005 (1985-2007)	2006 (2004-2006)	0.22
<i>Αναφορά σε τυχαιοποιημένη μελέτη ή μετα-ανάλυση δημοσιευμένη μέσα στα τελευταία 5 έτη</i>	6 (75%)	5 (50%)	3 (38%)	3 (38%)	4 (50%)	0.81
Χρησιμοποίηση των στοιχείων από τυχαιοποιημένες δοκιμές						
<i>Αναφορά σε μία έστω τυχαιοποιημένη δοκιμή</i>	7 (88%)	9 (90%)	3 (38%)	4 (50%)	4 (50%)	0.09
<i>Αριθμός αναφορών τυχαιοποιημένων δοκιμών (μέσος όρος)</i>	11.88	9.9	1.63	1.25	1.38	<0.001
<i>Αναφορά σε μία έστω μετα-ανάλυση</i>	6 (75%)	3 (30%)	2 (25%)	1 (13%)	0	0.013
<i>Αριθμός μετα-αναλύσεων (μέσος όρος)</i>	1.38	1.1	0.63	0.13	0	0.19
<i>Σύσταση για ανάγκη για περισσότερες τυχαιοποιημένες δοκιμές</i>	6 (75%)	7 (70%)	3 (38%)	5 (63%)	4 (50%)	0.62

2.2.5 Χρησιμοποίηση στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις οποίες έγινε αναφορά στα πλαίσια των οδηγιών διέφερε σημαντικά μεταξύ των εξεταζομένων νεοπλασιών ($p < 0.001$) (πίνακας 8). Σχεδόν όλες οι οδηγίες για το καρκίνο του μαστού και ωοθηκών ανέφεραν τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή μέσα στις συστάσεις τους έναντι 50% ή λιγότερο των οδηγιών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή τον καρκίνο του ενδομητρίου. Η αναφορά σε μετα-αναλύσεις ήταν επίσης συχνότερη στις οδηγίες για καρκίνο μαστού και ωοθηκών σε σχέση με τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας ή του ενδομητρίου. Παρόλα αυτά, ο αριθμός οδηγιών που πρότειναν την ανάγκη για διενέργεια νέων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών δε διέφερε μεταξύ των τεσσάρων νεοπλασιών.

2.2.6. Συζήτηση των εκβάσεων της χημειοθεραπείας εντός των κατευθυντήριων οδηγιών

Αναλύσαμε τις διάφορες εκβάσεις σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας που συζητήθηκαν στις οδηγίες. Εξετάσαμε εάν οι οδηγίες παρείχαν οποιαδήποτε δήλωση σχετικά με κάθε μια από τις ακόλουθες πτυχές των αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας: μέση επιβίωση, επιβίωση-ελεύθερη-νόσου, ποσοστό απάντησης και ποσοστό υποτροπής μετά από χημειοθεραπείας, βελτίωση των συμπτωμάτων, ποιότητα ζωής, τοξικότητα και κόστος της χημειοθεραπείας.

Δηλώσεις σχετικά με τη μέση επιβίωση ήταν διαθέσιμες στις περισσότερες οδηγίες χωρίς σημαντική διαφορά στα σχόλια αυτής της έκβασης για τις διαφορετικές νεοπλασίες (πίνακας 9). Αντιθέτως, η συζήτηση των εκβάσεων όπως η επιβίωση-ελεύθερη-νόσου, το ποσοστό απάντησης στη χημειοθεραπείας, η βελτίωση των συμπτωμάτων, η ποιότητα της ζωής, και η τοξικότητα των φαρμάκων διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων μορφών

καρκίνου, με τις οδηγίες για τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών να παρέχουν συχνότερα τέτοιες δηλώσεις σε σχέση με τους καρκίνους του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου. Πιο συγκεκριμένα, καμία από τις οδηγίες για τον καρκίνο του τραχήλου σταδίου III-IVa ή τον καρκίνο του ενδομητρίου δεν ασχολήθηκε με ζητήματα σε σχέση το κόστος της χημειοθεραπείας, ενώ λιγότερο από 40% έκανε οποιαδήποτε αναφορά σχετικά με την τοξικότητα της (πίνακας 9).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Συζήτηση εκβάσεων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας

	Είδος καρκίνου					P value
	Καρκίνος μαστού	Καρκίνος Ωοθηκών	Καρκίνος τραχήλου III-IVa	Καρκίνος τραχήλου IVb	Καρκίνος ενδομητρίου	
Αριθμός διαθέσιμων οδηγιών	8	10	8	8	8	
Μέση επιβίωση	7 (88%)	8 (80%)	5 (63%)	5 (63%)	5 (63%)	0.68
Επιβίωση-ελεύθερη-νόσου	7 (88%)	8 (80%)	2 (25%)	3 (38%)	3 (38%)	0.033
Απάντηση στη θεραπεία	7 (88%)	10(100%)	3 (38%)	5 (63%)	5 (63%)	0.024
Υποτροπή	4 (50%)	6 (60%)	7 (88%)	8(100%)	7 (88%)	0.092
Ανακούφιση συμπτωμάτων	4 (50%)	8 (80%)	1 (13%)	6 (75%)	1 (13%)	0.005
Ποιότητα ζωής	6 (75%)	5 (50%)	0	5 (63%)	0	0.001
Τοξικότητα	7 (88%)	8 (80%)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	0.039
Κόστος θεραπείας	3 (38%)	2 (20%)	0	0	0	0.054

2.2.7 Συστάσεις ως προς τη χρήση της χημειοθεραπείας

Καμία από τις διαθέσιμες οδηγίες δεν ήταν ενάντια στη χρησιμοποίηση της χημειοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Όλες οι οδηγίες φάνηκαν να επικυρώνουν άμεσα ή έμμεσα τη χρήση κάποιας μορφής χημειοθεραπείας, τουλάχιστον σε κάποιες ομάδες ασθενών. Καμία σημαντική διαφοροποίηση για τη χρήση χημειοθεραπείας δε διατυπώθηκε για τον καρκίνο μαστού, ωοθηκών ή τραχήλου μήτρας σταδία III-IVa.¹⁵⁷⁻¹⁶⁶ Για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου IVb οι οδηγίες είχαν μερικές επιφυλάξεις δηλώνοντας ότι η θεραπεία πρέπει να εξατομικευθεί («σε ασθενείς με στάδιο νόσου IV η θεραπεία πρέπει να εξατομικευθεί πάρα πολύ ανάλογα με τη διασπορά της νόσου»¹⁶⁶) ή ότι καμία τυποποιημένη χημειοθεραπεία δεν είναι διαθέσιμη («Καμία τυποποιημένη θεραπεία χημειοθεραπείας δεν

είναι διαθέσιμη για τους ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου IVb που να παρέχει το ουσιαστική ανακούφιση»¹⁶⁰ και « Δεν υπάρχει καμία καλή ενιαία προσέγγιση χημειοθεραπείας που μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση στους ασθενείς με το μεταστατικό καρκίνο τραχήλου της μήτρας. Δυστυχώς, αυτές οι χημειοθεραπείες λειτουργούν χαρακτηριστικά μόνο για μερικούς μήνες προτού να αρχίσει να αυξάνεται πάλι ο καρκίνος. Οι περισσότεροι ασθενείς ενδίδουν τελικά στον καρκίνο και οι καλύτερες στρατηγικές θεραπείας απαιτείται να βρεθούν»¹⁶¹). Για τον καρκίνο του ενδομητρίου, 3 οδηγίες παρουσίασαν μόνο τα στοιχεία από τις δοκιμές χωρίς σαφείς συστάσεις που να υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς θα ωφελούνταν από τη χημειοθεραπεία^{159,160,166}. Όλες οι οδηγίες, με εξαίρεση 1 στον καρκίνο του ενδομητρίου και 1 στον καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδίου IVb, παρουσίασαν στοιχεία σε σχέση με τη χορήγηση συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη παρέχει σημαντική πληροφορία για την πρόοδο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου προχωρημένου σταδίου.

Το πρώτο μέρος της μελέτη αφορά την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του ενδομητρίου. Η δική μας ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι τα στοιχεία για τη χρήση των ορμονοθεραπευτικών και χημειοθεραπευτικών αγωγών στις γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου παραμένουν περιορισμένα και σχετικά αδύναμα. Αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν προκύψει στις τελευταίες 3 δεκαετίες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί από πεπειραμένους ερευνητές. Εντούτοις, για να κυριολεκτήσουμε, ούτε η ορμονική θεραπεία ούτε η χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ουσιαστικά να προσφέρει οποιοδήποτε σαφές όφελος επιβίωσης ενάντια στη μη χορήγηση συστηματικής θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Νέες θεραπευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται σε άλλες μορφές καρκίνου ενδεχομένως να έχουν θετικά αποτελέσματα για τον καρκίνο του ενδομητρίου όπως φαίνεται από μικρές μελέτες φάσης I/II σε ότι αφορά την απάντηση των όγκων στη χημειοθεραπείας.

Η μόνη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη¹⁴⁰ στην οποία βρέθηκε κάποιο όφελος στην επιβίωσης στις μη προσαρμοσμένες αναλύσεις είχε οριακή στατιστική σημαντικότητα, και το παρατηρηθέν όφελος ήταν μικρό από άποψη βελτίωσης στην συνολική επιβίωση. Τα υψηλά ποσοστά νευροτοξικότητας σε αυτή τη δοκιμή¹⁴⁰ καθιστούν ένα τέτοιο όφελος ακόμη πιο αμφισβητήσιμο. Επιπλέον, η μια και μόνο οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μπορεί να αναμένεται απλά κατά τύχη μεταξύ των 17 δοκιμών. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι διάφορες άλλες δοκιμές έχουν αναδείξει πιθανές διαφορές στην επιβίωση, όχι όμως όλες υπέρ των υπό έρευνα θεραπευτικών αγωγών. Εντούτοις, αυτές οι διάφορες παρατηρήθηκαν στις προσαρμοσμένες αναλύσεις (adjusted analyses) που μπορούν να μην είναι η πιο κατάλληλη προσέγγιση για τις σωστά τυχαιοποιημένες κλινικές

δοκιμές¹³⁷. Οι προσαρμοσμένες αναλύσεις μπορεί να οδηγήσουν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, αμφισβητήσιμης ωστόσο ισχύος.¹⁶⁸

Η σημαντική ετερογένεια στις θεραπευτικές αγωγές που χρησιμοποιήθηκαν (21 διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές σε 17 δοκιμές) πιστοποιεί τη δυσκολία στον προσδιορισμό των πιο αποτελεσματικών θεραπειών. Παρά τους περίπου 3000 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, μόνο δύο θεραπευτικές αγωγές συγκριθήκαν άμεσα για τη διαφορά του στην επιβίωση σε περισσότερες από μια μελέτες και ακόμη και για αυτές τις συγκρίσεις λιγότεροι από 500 ασθενείς αξιολογήθηκαν. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν μέχρι σήμερα ήταν πιθανώς μικρής στατιστικής ισχύος για να ανιχνεύσουν ικανοποιητικές διαφορές στην επιβίωση δεδομένης της προσδοκώμενης αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων σήμερα θεραπευτικών αγωγών. Ο σχεδιασμός μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών ίσως να βοηθήσει στην ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών.

Οι διάφορες μελέτες που αναλύθηκαν εδώ δεν παρείχαν στοιχεία σχετικά με τα ποιοτικά χαρακτηριστικά που αφορούν τον τρόπο τυχαιοποίησης. Η έλλειψη διπλών-τυφλών μελετών, και η απουσία στοιχείων σχετικά με τον τρόπο τυχαιοποίησης, και την απόκρυψη κατανομής έχουν συνδεθεί με τα ψευδώς ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας σε άλλους ιατρικούς τομείς.^{169,170} Ωστόσο, οι μεθοδολογικές ανεπάρκειες οι οποίες αναφέρθηκαν σε πολλές από τις μελέτες που συμπεριλήφθησαν δεν έχουν πάντοτε συνδεθεί με αποτελέσματα που εσφαλμένα να ευνοούν το υπό εξέταση σκέλος της θεραπείας.¹⁷¹

Ανεξάρτητα ωστόσο από τις οποίες επιφυλάξεις, ο σωστός σχεδιασμός και η αναφορά των ποιοτικών συστατικών μιας μελέτης θα ήταν χρήσιμα σε αυτόν τον τομέα, όπως σε οποιοδήποτε ιατρικό τομέα.¹⁷⁰ Η μεγάλη πλειοψηφία των μελετών για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου απέκλεισε μερικούς τυχαιοποιημένους ασθενείς από τις αναλύσεις επιβίωσης λόγω των διάφορων κριτηρίων μη επιλογής τους. Ο βαθμός στον οποίο αυτό

μπορεί να εισαγάγει λάθη (biases) δεν μπορεί να καθοριστεί, αλλά το ιδανικό θα ήταν αυτοί οι ασθενείς να έχουν αναλυθεί, για την επιβίωση τουλάχιστον, συνολικά σεβόμενοι την αρχική τυχαιοποίησή τους.¹³⁷ Μεγαλύτερη όμως ανησυχία προκαλεί η χρήση διάφορων προσαρμοσμένων δευτερογενών αναλύσεων (secondary adjusted analyses) που υιοθετήθηκαν προκειμένου να αναδείξουν σποραδικά οφέλη στην επιβίωση. Η εκλεκτική αναφορά των θετικών αποτελεσμάτων είναι ένα όλο και περισσότερο αναδυόμενο πρόβλημα στις κλινικές μελέτες σε όλη την ιατρική^{168,172}, και οι μελέτες για τη χημειοθεραπείας στον καρκίνο του ενδομήτριου φαίνεται να εμφανίζουν το πρόβλημα αυτό.

Μια σημαντική πληροφορία που παραθέσαμε σε αυτήν την ανασκόπηση είναι ότι τεκμηριώσαμε μια ισχυρή τάση επιλογής (συστηματικό σφάλμα επιλογής) με την πάροδο του χρόνου στη σύνθεση των πληθυσμών μελέτης. Υπήρξε μια σαφής μείωση στο ποσοστό των συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κακό performance status στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με την πάροδο του χρόνου. Το performance status είναι μια πολύ ισχυρή παράμετρος σε ότι αφορά την επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και μπορεί να συντελεί σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση της επιβίωσης που παρατηρήθηκε με τη πάροδο του χρόνου. Εντούτοις, ουσιαστική αύξηση στην επιβίωση δεν παρατηρήθηκε μόλις ρυθμίστηκαν οι εκτιμήσεις σε σχέση με το performance status. Παρόμοιο συστηματικό σφάλμα επιλογής έχει περιγραφεί προηγουμένως για τις τυχαιοποιημένες δοκιμές προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνος του πνευμόνα.¹⁷³ Κατά συνέπεια υπάρχει η πιθανότητα βλέποντας απλά τα στοιχεία να υιοθετήσουμε μια ψευδή αίσθηση ότι πρόοδος σημειώνεται σε αυτόν τον τομέα ή άλλους παρόμοιους τομείς της συστηματικής θεραπείας του καρκίνου. Τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα δυστυχώς δείχνουν ότι καμία σημαντική πρόοδος στην επιβίωση δεν έχει επιτευχθεί.¹⁷⁴

Στο πρώτο αυτό μέρος της μελέτης μας δεν εξετάσουμε στην ύπαρξη πιθανών συστηματικών σφαλμάτων δημοσίευσης στην χημειοθεραπεία του καρκίνου του

ενδομητρίου. Υπάρχουν ιδιαίτερα στοιχεία από πολλές κλινικές περιοχές ότι οι δοκιμές με τα «αρνητικά» αποτελέσματα, ειδικά όταν είναι μικρές, έχουν σχετική δυσκολία στο να δημοσιευθούν¹⁷⁵ ή μπορεί να δημοσιεύονται με ιδιαίτερη καθυστέρηση σε σχέση με μελέτες που βρίσκουν τα σημαντικά οφέλη για τις θεραπείες που εξετάζονται.¹⁷⁶ Δεν θα ήταν παράδοξο συνεπώς κάποιες από τις μελέτες στον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου να μην έχουν δημοσιευθεί καθόλου. Οποιαδήποτε όμως ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης θα σήμαινε ότι τα στοιχεία είναι ακόμη πιο «αρνητικά» και οριστικά ενάντια στη στερεότυπη χρήση οποιεσδήποτε από αυτές τις θεραπευτικές αγωγές.

Στην παρούσα μελέτη δεν εξετάσαμε άλλες εκβάσεις, όπως τα ποσοστά απάντησης ή το διάστημα ελεύθερο νόσου. Για αυτές τις ενδιάμεσες εκβάσεις, διάφορες θεραπευτικές αγωγές μπορεί πράγματι να παρουσιάσουν πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την αποτελεσματικότητά τους σε ότι αφορά τη συνολική επιβίωση, και αυτό έχει τεκμηριωθεί σαφώς και σε μελέτες φάσης II όπως επίσης και σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.^{140,142} Εντούτοις, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή τοξικότητα αυτών των θεραπευτικών αγωγών, οποιαδήποτε θετικά αποτελέσματα στα ποσοστά απάντησης και στο διάστημα ελεύθερης νόσου απλά θα προλείαναν το έδαφος για έγκριση των θεραπειών αυτών στην κλινική πράξη.

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης μας εξετάσαμε εάν οι διάφορες γυναικολογικές ή ογκολογικές εταιρίες παρέχουν κατευθυντήριες οδηγίες βασιζόμενες σε ουσιαστικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη χημειοθεραπεία στον καρκίνο του ενδομητρίου και άλλων γυναικολογικών καρκίνων. Η αξιολόγησή μας κατέληξε σε πάνω από 200 γυναικολογικές και ογκολογικές εταιρίες που λειτουργούν σε διεθνές ή εθνικό επίπεδο. Αυτός είναι ένας εντυπωσιακός αριθμός και προσφέρει μια εικόνα ακμάζουσας επαγγελματικής δραστηριότητας. Πολλές από αυτές τις οργανώσεις έχουν πολυάριθμα μέλη, οργανώνουν μεγάλα συνέδρια, και έχουν ουσιαστική επιρροή επάνω στα μέλη, τους

συνδρομητές, και τους επισκέπτες των ιστοχώρων τους.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰ Δυστυχώς, μόνο το ένα τρίτο αυτών των οργανισμών παρείχε οποιοδήποτε είδος κατευθυντήριων οδηγιών μέσα στους ιστοχώρους τους. Σε ότι αφορά τη χρήση της χημειοθεραπείας στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο, που αναλύσαμε εδώ, μόνο το ένα δέκατο των εταιριών προσέφερε τέτοιες οδηγίες, και ένας ακόμα μικρότερος αριθμός οργανισμών είχε από μόνος του αναπτύξει κατευθυντήριες οδηγίες. Συνεπώς, λίγες μόνο επαγγελματικές οντότητες φαίνεται να κατακλύζουν την υπάρχουσα βιβλιογραφία σε σχέση με την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών, μερικοί άλλοι υιοθετούν ότι παράγεται από αυτούς, ενώ η πλειοψηφία των οργανισμών δεν φαίνεται να ασχολείται ουσιαστικά με τη δημιουργία οδηγιών. Ο αριθμός διαθέσιμων οδηγιών δε φάνηκε να εξαρτάται ούτε από τον όγκο των διαθέσιμων στοιχείων, ούτε από την ισχύ των στοιχείων σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας. Παρόμοιος αριθμός οδηγιών ήταν διαθέσιμος για τον προχωρημένο καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών καρκίνο, όπου εκατοντάδες τυχαιοποιημένων δοκιμών έχουν δημοσιευθεί^{181,182}, όπως επίσης και για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου που όπως φάνηκε από το πρώτο μέρος της μελέτης μας είναι περιορισμένα.

Οι αναλυθείσες οδηγίες δεν διέφεραν μεταξύ των διαφόρων μορφών καρκίνου σε σχέση με τη βαθμολόγηση για το επίπεδο των στοιχείων των μελετών (level of evidence), τη βαθμολόγηση των συστάσεων (grading of recommendation), ή τη χρονολογία δημοσίευσης τους. Τα στοιχεία αυτά δε διαφέρουν σε σχέση με κατευθυντήριες οδηγίες σε άλλους τομείς¹⁸³⁻¹⁹⁰ και φαίνεται να υπάρχει ουσιαστικό περιθώριο για βελτίωση. Η χρήση των συστήματος αξιολόγησης για το επίπεδο των στοιχείων των μελετών (level of evidence) και τη βαθμολόγηση των συστάσεων (grading of recommendation) μπορεί να ενισχυθεί εάν αυτή η προσέγγιση υιοθετείται κεντρικά για όλες τις οδηγίες που παράγονται από μια οργάνωση, π.χ. στην καρδιολογική εταιρία ACC/AHA οι οδηγίες χρησιμοποιούν πάντα αυτήν την προσέγγιση.¹⁹¹ Το χρονοδιάγραμμα αναπροσαρμογής των οδηγιών αποτελεί επίσης ένα

σοβαρό ζήτημα¹⁹² και μπορεί να έχει επιπτώσεις στην αξιοπιστία αυτών των εγγράφων, ειδικά για τους τομείς όπου τα στοιχεία αλλάζουν γρήγορα. Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στους ιατρικούς τομείς και στα κλινικά θέματα ενδιαφέροντος για το ποσοστό με το οποίο τα νέα στοιχεία συσσωρεύονται και αλλάζουν τη γενική εικόνα.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Για όλους τους καρκίνους που αναλύθηκαν εδώ, οι περισσότερες οδηγίες είχαν ενημερωθεί μέσα στα τελευταία 5 έτη. Αυτό είναι πιθανώς ένα αποδεκτό πλαίσιο για αυτούς τους τομείς, αν και είναι ακόμα πιθανό ότι ένα χρονικό παράθυρο 5 ετών να ευθύνεται για την απώλεια σημαντικών πρόσφατων στοιχείων στις συγκεκριμένες θεραπευτικές αγωγές. Ίσως τελικά το αποδεκτό χρονικό πλαίσιο αναθεώρησης των κατευθυντήριων οδηγιών να πρέπει να αναθεωρηθεί καθώς νέα στοιχεία συνεχώς γίνονται διαθέσιμα. Ωστόσο, οι περισσότερες επιστημονικές εταιρίες στερούνται τις επίσημες διαδικασίες για την αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών τους.¹⁹⁷

Οι οδηγίες που αναλύσαμε διέφεραν ουσιαστικά μεταξύ των διαφορών νεοπλασιών στο βαθμό χρησιμοποίησης στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Αυτό είναι μάλλον αναμενόμενο, δεδομένου ότι υπάρχουν πολύ περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις για τους καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών σε σχέση με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ή του ενδομητρίου. Η διενέργεια τέτοιων μελετών είναι σαφώς πιο συχνή στους τομείς όπου τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας είναι ευεργετικά για τους ασθενείς (καρκίνο του μαστού και ωοθηκών), ενώ οι ερευνητές ίσως είναι λιγότερο ενθουσιώδεις για να εκτελέσουν περισσότερες κλινικές δοκιμές στους τομείς όπου η χημειοθεραπεία δεν παρουσιάζει σαφή οφέλη (καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και ενδομητρίου). Οι περισσότερες από τις αναλυθείσες οδηγίες είχαν εντός των αναφορών τους τουλάχιστον μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Έχει παρατηρηθεί στους διαφορετικούς τομείς ότι η χρησιμοποίηση των στοιχείων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές αυξάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες με την πάροδο του χρόνου.¹⁹⁸ Εντούτοις, οι περισσότερες από

τις αναλυθείσες οδηγίες ανέφεραν λίγες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε σχέση με αυτές που υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Συνεπώς η χρήση αυτών των στοιχείων φαίνεται να παραμένει εκλεκτική εντός των συστάσεων που παρέχονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Παρόλο που τα οφέλη της χημειοθεραπείας ποικίλλουν πολύ μεταξύ των νεοπλασιών που αναλύσαμε, όλες οι οδηγίες άμεσα ή έμμεσα υποστήριζαν τη χρήση της χημειοθεραπείας σε όλες τις περιπτώσεις. Αυτό δικαιολογείται πλήρως για τους καρκίνους μαστού, ωοθηκών και τραχήλου στάδιο III-IVa, όπου τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η χημειοθεραπεία έχει ουσιαστικά οφέλη.^{138,139,181,182} Αντιθέτως, η χημειοθεραπεία δεν έχει παρουσιάσει κανένα πειστικό όφελος, ειδικά σε εκβάσεις όπως η επιβίωση, για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομήτριου (όπως φάνηκε από το πρώτο μέρος της μελέτης μας) ή τον καρκίνο του τραχήλου στο στάδιο IVb.¹⁹⁹ Εντούτοις, μόνο 3 από τις 8 οδηγίες για κάθε έναν από τους δυο τελευταίους τύπους όγκων είχαν μερικές επιφυλάξεις και δεν ήταν ανοιχτά υπέρ της διαδεδομένης χρήσης της χημειοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Επιπλέον, σχόλια για τις επιμέρους εκβάσεις αποτελεσματικότητας και για την τοξικότητα των χορηγούμενων φαρμάκων ήταν διαθέσιμα συχνότερα για τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας παρέλειψαν οποιεσδήποτε δηλώσεις σχετικά με την επίδραση των θεραπευτικών σχημάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών οι στο κόστος της χημειοθεραπείας και ήταν λιγότερο συχνά τα σχόλια για τις άλλες εκβάσεις. Η παράθεση στοιχείων για αυτές τις παραμέτρους είναι πολλές φορές σημαντική για να υιοθετηθεί ή να απορριφθεί η χρήση των συγκεκριμένων θεραπειών. Ειδικά στις νεοπλασίες εκείνες στις οποίες η χημειοθεραπεία δεν φαίνεται να προσφέρει το σαφές όφελος στη συνολική επιβίωση, οι δευτερογενείς εκβάσεις αποτελεσματικότητας, η τοξικότητα, η ποιότητα της ζωής και το κόστος ενδέχεται να είναι τα μόνα στοιχεία διαθέσιμα για να δικαιολογήσουν ή όχι η χρήση της. Η παράλειψη των στοιχείων σχετικά με αυτές τις εκβάσεις γι αυτού του

είδους τις νεοπλασίες ενδέχεται να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα και μπορεί να ο λόγος για τη θετική στάση των οδηγιών ως προς τη χημειοθεραπεία ακόμη και για τον προχωρημένο καρκίνο του ενδομητρίου ή του τραχήλου της μήτρας.

Μερικοί περιορισμοί της μελέτης μας πρέπει να σαφέστατα να συζητηθούν. Κατ' αρχήν, για 32 εταιρίες δεν ήταν δυνατόν να έχουμε πρόσβαση στην ιστοσελίδα τους. Εντούτοις, δεν είναι πολύ πιθανό αυτές οι εταιρίες θα είχαν αναπτύξει κατευθυντήριες οδηγίες, πόσο μάλλον εάν είχαν να ήταν υψηλής ποιότητας. Δεύτερον, είναι πιθανό μερικοί οργανισμοί να μην είχαν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση χημειοθεραπείας, εάν έκριναν ότι η χημειοθεραπεία είναι ατελέσφορη και δεν έχει ουσιαστική αξία. Εντούτοις, βρήκαμε έναν παρόμοιο αριθμό οδηγιών για τους όγκους όπου η χημειοθεραπεία είναι πολύ αποτελεσματική και για εκείνους όπου είναι η αποτελεσματικότητά της είναι αμφισβητήσιμη. Τρίτον, δεν υπάρχει κάποιος ουσιαστικός τρόπος αναζήτησης επαγγελματικών εταιριών για την παροχή κατευθυντήριων οδηγιών και δεν αποκλείεται μερικές από αυτές να μην συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας. Παρα ταύτα, λαμβάνοντας υπόψη τα πολλαπλά στρώματα της αναζήτησής μας, είναι απίθανο να παραλείφθηκαν κάποιες μεγάλες εταιρίες.

Εν κατακλείδι, η αξιολόγησή μας προτείνει ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες από επαγγελματικές γυναικολογικές και ογκολογικές εταιρίες έχουν ουσιαστικό περιθώριο για βελτίωση. Οι συστάσεις που παρέχονται πρέπει να βασιστούν σε ουσιαστικά επιστημονικά στοιχεία με μια ισορροπημένη συζήτηση όλων των πιθανών οφελών, των κινδύνων και του κόστους των προτεινόμενων χημειοθεραπευτικών σχημάτων

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Τα χημειοθεραπευτικά και ορμονοθεραπευτικά σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του ενδομητρίου δε φάνηκε από τη μελέτη μας να προσφέρουν σημαντικά στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης. Όποια αύξηση στην επιβίωση διαπιστώθηκε με την πάροδο του χρόνου, φάνηκε να οφείλεται αποκλειστικά στην επιλογή ασθενών με καλύτερη γενική κατάσταση (performance status) στις νεότερες σε σχέση με τις παλαιότερες μελέτες.

2. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται από τις επιστημονικές γυναικολογικές εταιρίες για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο είναι ελάχιστες. Δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στον αριθμό των οδηγιών μεταξύ των οδηγιών για τον καρκίνο του ενδομητρίου και τους καρκίνους μαστού, ωοθηκών και τραχήλου της μήτρας. Παρά το γεγονός ωστόσο ότι η χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του ενδομητρίου δε φαίνεται να αυξάνει την ολική επιβίωση, οι κατευθυντήριες οδηγίες από τις επιστημονικές εταιρίες συστήνουν ανεπιφύλακτα τη χρήση της. Δεν παρουσιάζουν στοιχεία για δευτερογενείς εκβάσεις αποτελεσματικότητας, όπως η τοξικότητα, η ποιότητα της ζωής και το κόστος της θεραπείας ενώ συνήθως βασίζονται σε λίγα και αμφιλεγόμενης ποιότητας επιστημονικά στοιχεία.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρώτο μέρος:

Η θεραπεία των αρχικών σταδίων του αδενοκαρκινώματος του ενδομητρίου βασίζεται κατεξοχήν στο συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χειρουργικής αντιμετώπισης. Το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου προχωρημένου σταδίου ωστόσο φαίνεται να ανταποκρίνεται μόνο στη χρήση χημειοθεραπείας και ορμονοθεραπείας και αρκετά σχήματα έχουν κατά καιρούς προταθεί για την αντιμετώπιση του

Στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE και COHRANE Library αναζητήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές που να συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά ή ορμονοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου. Η μελέτη επικεντρώθηκε στην ανάλυση των αποτελεσμάτων σχετικά με την επιβίωση των ασθενών, ενώ εξετάστηκαν και τα χαρακτηριστικά των μελετών και η πιθανότητα ύπαρξης σφαλμάτων κατά τον σχεδιασμό τους.

Από τις 17 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριλήφθησαν στη ανασκόπηση (2964 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε 34 θεραπευτικά σκέλη), μόνο 4 θεραπευτικά σχήματα χρησιμοποιήθηκαν σε περισσότερες από μία μελέτη και μόνο δύο σύγκριναν τα ίδια θεραπευτικά σχήματα.

Στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των συγκρινόμενων θεραπευτικών σχημάτων βρέθηκε μόνο σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, που όμως ήταν οριακά σημαντική ($p=0.032$) και η διαφορά στην επιβίωση ανέρχονταν μόλις στους 3 μήνες. Τρεις επιπλέον μελέτες παρουσίασαν μερικά οφέλη επιβίωσης, αλλά αυτά προέκυψαν μόνο μετά από τις συγκεκριμένες ρυθμίσεις, και η διαφορά ήταν ενάντια στο υπό έλεγχο θεραπευτικό σχήμα σε μια από αυτές. Μόνο 4 δοκιμές (24%) ανέλυσαν όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, ενώ καμία από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές δεν ήταν διπλή-τυφλή.

Η μέση επιβίωση ήταν φαινομενικά μεγαλύτερη στις πιο πρόσφατες σε σχέση με τις παλαιότερες μελέτες, αλλά το αποτέλεσμα αυτό προκύπτει από το συνυπολογισμό σημαντικά λιγότερων ασθενών με χειρότερο performance status (PS) στις πιο πρόσφατες δοκιμές ($p < 0.01$).

Συνολικά, τα στοιχεία που προκύπτουν από τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του ενδομητρίου είναι περιορισμένα. Το θεραπευτικό όφελος των συγκεκριμένων σχημάτων είναι αμφισβητήσιμο και η αποτελεσματικότητά τους, τουλάχιστον σε σχέση με την ολική επιβίωση των ασθενών, μάλλον όχι ξεκάθαρη.

Δεύτερο μέρος:

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται από τις διάφορες επιστημονικές εταιρίες είναι σημαντικές για την καθοδήγηση της κλινικής πράξης, αλλά είναι ασαφές εάν πάντοτε βασίζονται σε ισχυρά επιστημονικά δεδομένα.

Εξετάσαμε τις οδηγίες που παρήχθησαν από ογκολογικές και γυναικολογικές επιστημονικές εταιρίες και αξιολογήσαμε την κάλυψη και τη θέση τους προς τη χημειοθεραπεία σε νόσο προχωρημένου σταδίου μεταξύ 4 γυναικολογικών καρκίνων (μαστού, ωοθηκών, τραχήλου της μήτρας και ενδομητρίου) όπου τα στοιχεία για τη χρήση της χημειοθεραπείας είναι πολύ διαφορετικά. Οι επιλέξιμες εταιρίες προσδιορίστηκαν μέσω των συστηματικών αναζητήσεων Διαδικτύου. Οι σχετικοί ιστοχώροι διερευνήθηκαν για την παρουσία κατευθυντήριων κλινικών οδηγιών πρακτικής, και οι σχετικές οδηγίες αναλύθηκαν.

Μεταξύ 224 προσδιορισμένων επιλέξιμων εταιριών, 69 (31%) παρείχαν οποιοδήποτε είδος των οδηγιών, ενώ οι συστάσεις για τη χημειοθεραπεία στον προχωρημένο γυναικολογικό καρκίνο γυναικολογικές ήταν διαθέσιμες σε 20 από αυτές. Μόνο 14 είχαν

αναπτύξει δικές τους οδηγίες, και μόνο 5 είχαν αναπτύξει οδηγίες και για τους 4 καρκίνους. Η χρήση των επιπέδων στοιχείων (level of evidence) και των βαθμών συστάσεων (grade of recommendations), και το χρονικό διάστημα ανανέωσης των οδηγιών δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 4 νεοπλασιών. Οι οδηγίες ωστόσο για τους καρκίνους μαστού και ωοθηκών χρησιμοποίησαν σημαντικά περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις. Οι οδηγίες διέφεραν επίσης στην παράθεση στοιχείων για δευτερογενή αποτελέσματα της χημειοθεραπείας όπως επιβίωση-ελεύθερη-νόσου ($p=0.033$), ποσοστό απάντησης στη χημειοθεραπεία ($p=0.024$), την ανακούφιση συμπτωμάτων των ασθενών ($p=0.005$), την ποιότητα της ζωής ($p=0.001$) και τοξικότητας ($p=0.039$), με τους καρκίνους του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας να αναφέρονται σπανιότερα σε αυτές τις παραμέτρους. Όλες οι οδηγίες άμεσα ή έμμεσα υποστήριζαν τη χρήση της χημειοθεραπείας. Συνεπώς, οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής παρέχονται από τη μειονότητα των επαγγελματικών εταιριών. Οι διαθέσιμες οδηγίες τείνουν να συστήσουν τη χρήση χημειοθεραπείας ακόμη και για τις νόσους όπου η επίδραση της χημειοθεραπείας είναι αμφισβητούμενη και οι συστάσεις τους είναι συχνά βασισμένες στα πενιχρά στοιχεία.

6. SUMMARY

Doctoral Thesis

Nikolaos P. Polyzos, M.D.

6.1. Part 1: Randomized evidence on chemotherapy and hormonal therapy regimens for advanced endometrial cancer: An overview of survival data

Treatment of advanced stage endometrial cancer is challenging. Radiation, the standard modality along with surgery, for treatment of early disease and local or regional recurrences has no clear benefit in advanced stage patients or patients with non-localized recurrent disease. Chemotherapy and/or hormonal therapy are often considered to be the only active treatments in advanced disease.

Many different chemotherapy and hormonal therapy agents have been tested in this setting. The most common regimens in clinical practice include doxorubicin, cisplatin and paclitaxel (either as single agents or in combination), and medroxyprogesterone acetate. The activity of hormonal regimens, mainly progestins, is thought to be influenced by certain prognostic factors, such as receptor content. However, response rates are unlikely to be high and the exact impact on survival is uncertain. It is also unclear if chemotherapy offers any survival benefit. Several phase I or II uncontrolled trials have been conducted to evaluate the efficacy of the most commonly used regimens either as single agents or as combinations in an effort to identify better treatments. However, what is the current evidence on the efficacy of available systemic therapies? Do they prolong survival? There is concern that for some advanced stage cancers, progress has been limited, and randomized clinical trials literature may be subject to biases. Is there evidence that biases may also be operating in the literature on advanced endometrial cancer treatment?

In order to address these questions, we performed an overview of all randomized trials of systemic therapies in patients with advanced endometrial cancer. We analyzed the available data and examined whether there is evidence for superior survival outcomes with specific chemotherapeutic or hormonal regimens against others. This overview aims to provide insights for helping guide future clinical research in this field.

The protocol was designed as part of an overarching effort to appraise the evidence on the treatment of advanced stage malignancies on survival. It follows the same principles, as that used for an overview of trials in advanced lung cancer. We searched MEDLINE, EMBASE and the Central Library of Controlled Trials of the Cochrane Library. The search strategy used “cancer or carcinoma or neoplasia or neoplasm” and “endometrial or uterine” with an array of terms suggestive of randomized controlled trials, as recommended by the Cochrane Collaboration Reviewer Handbook. The full strategy is available upon request. In addition, we identified all previous reviews of randomized trials in this field and perused their references. Finally, cross-searches were performed in MEDLINE using the names of investigators who were lead authors in at least one eligible trial.

We considered all randomized controlled trials that compared at least two arms of different chemotherapy or hormonal therapy regimens in patients with advanced endometrial cancer (stage IIIB or IV, unresectable, or recurrent) with at least 5 patients per arm. We excluded non-randomized trials or pseudo-randomized trials with alternate allocation of subjects, trials limited to non-advanced disease and those limited to cancer of the uterine cervix. For trials that had included also some patients with non-advanced disease or other malignancies, we focused on the eligible patient subgroups. We accepted randomized trials comparing different dosing schemes and schedules of the same agent or combination of agents. For completeness, we also recorded trials comparing chemotherapy or hormone therapy against best supportive care without any systemic treatment.

Trial reports were scrutinized to identify potential duplication and overlap, in which case only the latest report with the most complete information was retained. Meeting abstracts were excluded as they provide insufficient information for appraisal of a study and its results. We set no language restriction.

From each eligible trial report we recorded authors, publication year, journal, sample size (total randomized, considered eligible, per arm), regimens compared, type of chemotherapy or hormone therapy, country(ies) of the investigators, study population eligibility criteria, the percentage of patients with performance status 2 or worse and stage IV disease per arm, and information on prior treatment.

Furthermore, we recorded the median survival per arm, and whether there was any statistically significant difference in median survival between compared arms ($P < 0.05$ on two-tailed inference). When several different analyses were reported, we preferred the log-rank test results over other statistics and unadjusted analyses over adjusted analyses, since the main principle of randomization is that it should generate similar compared groups and remove the need for adjustments for measured or unmeasured confounders. All claimed survival differences were scrutinized to evaluate on what analyses they had been based.

We also recorded qualitative parameters including blinding, adequate reporting of the mode of randomization (generation of randomization sequence), allocation concealment, and whether all patients randomized were included in the survival analysis according to a strict intention-to-treat principle. We also recorded any mention of planned interim analyses. All data were extracted by two investigators and consensus was reached through discussion.

We classified regimens and comparisons according to the exact chemotherapy or hormone therapy being used; according to broad categories defined by the use of taxanes (paclitaxel), doxorubicin and/or cisplatin, and/or hormonal agents; and according to whether monotherapy or at least two agents were involved. Using Spearman correlation analyses, we evaluated

whether the publication year was related with sample size, proportion of patients with performance status 2 or worse, and proportion of patients with stage IV; data on proportion of patients with previous chemotherapy, hormonal therapy, or radiotherapy were too sparse or disparate to allow similar meaningful analysis.

We also probed whether the reported median survival improved over time, and if so, whether this was potentially related to selection biases. The median survival in each arm was regressed against the year of publication, sample size of the study arm, and proportion of patients with poor performance status. Multivariate regression models were also evaluated considering all variables. Results should be interpreted cautiously for this analysis since the randomization contrasts are not maintained and there are relatively few observations (study arms).

Analyses were conducted in statistical package for social sciences (SPSS) 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). *P*-values are two-tailed, unless specified otherwise.

Fifteen trials qualified and another two were identified through cross-referencing for a total of 17 eligible trials. In the search for additional trials comparing systemic therapy against best supportive care or no therapy at all, we found only one randomized trial. This trial compared progestins against no therapy and included patients with various disease stages (total $n = 429$, of which 47 had advanced disease, but only 26 were analyzed after various exclusions). The study found no overall difference in mortality rates ($P = 0.71$) and 5-year survival was 73.4% in the progestin group vs. 79.9% in the control group; no separate data were provided for advanced stage patients.

The 17 eligible trials had been published over a period of 27 years. The median sample size was 131 (interquartile range, 47–312). One early trial included patients with non-advanced disease. The median eligible sample size was 114 (interquartile range, 42–290). A total of 2964 subjects were randomized and 2771 were considered eligible for survival

analyses. Thirteen trials involved USA investigators, 1 was performed in Canada and 3 were conducted in Europe. Highly experienced trial groups were typically involved in the conduct of these trials, including the Gynecologic Oncology Group (GOG, $n = 8$ trials), the Eastern Collaborative Oncology Group (ECOG, $n = 3$ trials), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynaecological Cancer Group ($n = 2$ trials), and 4 other teams (one trial each). There was considerable variability in the percentage of patients with poor performance status and stage IV disease. Inclusion of patients with previous chemotherapy use was uncommon, while inclusion of patients with previous hormonal therapy was common (9/14 trials had included variable percentages of such patients), while typically half or more of the randomized patients had received radiotherapy previously, in all trials that provided this information.

Overall, 7 monotherapies and 14 combinations of different agents had been tested. The most commonly assessed hormonal regimen, medroxyprogesterone acetate, was tested in 3 trials (5 arms), two of which compared different schedules and doses thereof. The most commonly assessed chemotherapeutic regimen, cisplatin + doxorubicin, was utilized in 5 trials (6 arms), one of which compared different schedules of the regimen. Four arms used doxorubicin monotherapy and 2 arms used cyclophosphamide monotherapy, otherwise all other 17 regimens had been involved only once in a single arm of a single published randomized trial. The only comparison that was evaluated in more than 1 published randomized trial was doxorubicin versus the combination of doxorubicin + cisplatin: two trials were published for this comparison, but still the total sample size amounted to only 458 patients.

Five trials involved comparison of monotherapy against combinations, 5 compared monotherapies only and 7 compared at least two different combinations of agents. Twenty-one arms used only chemotherapeutic regimens (containing paclitaxel $n = 2$;

doxorubicin $n = 6$; doxorubicin + cisplatin $n = 7$; other $n = 6$), 8 arms used only hormonal regimens, and 5 arms used both hormonal and chemotherapeutic regimens. Paclitaxel-containing regimens had been used only in the most recent trials published in 2004, and the doxorubicin + cisplatin combination regimen had also been used mainly after 2000 (only one arm in a trial prior to 2000).

Of the 17 trials, 3 (17%) described in sufficient detail an appropriate mode of randomization and 8 (47%) described in sufficient detail an appropriate mode of allocation concealment. Only 4 trials (23%) were reported where a strict “intention-to-treat” analysis seemed to have been performed, including all patients randomized in the analysis of survival. Planned interim analyses were mentioned in 3 (17%) trials. None of the 17 trials could be blinded.

Median survival data could be retrieved for 13 trials. The other 4 trials had small sample sizes and apparently there had been no statistically significant difference between the compared arms regarding survival, but no exact data were provided.

The only trial with statistically significant difference in survival in adjusted analyses compared doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + cisplatin + paclitaxel + G-CSF. The compared arms did not differ only in regards to the chemotherapy regimen, but also regarding the receipt or not of a haemopoietic growth factor which was deemed necessary to control the risk of neutropenia in the triple chemotherapy arm. The difference in median survival amounted to 3 months, and it was of borderline statistical significance (12.3 months vs. 15.3 months, $P = 0.032$). The trial had performed a planned interim analysis and the investigators mentioned that they did consider alpha-spending correction in interpreting the significance level.

Three more trials claimed survival differences in various secondary analyses. Aapro et al. found no difference between doxorubicin and cisplatin vs. doxorubicin alone in the main

analysis ($P = 0.11$ for log-rank test), but claimed significance after adjusting for performance status ($P = 0.024$). Thigpen found that median survival was worse by 4.1 months in the experimental arm of a trial comparing high-dose oral medroxyprogesterone against the traditional lower dose. No comment was made on the statistical significance of this difference, but it was stated that the risk of death was significantly greater (relative risk increase 31%, $P = 0.026$) after adjusting for performance status, progesterone-receptor level, tumor grade, and age. Finally, Thigpen found no difference in the main unadjusted analysis comparing doxorubicin + cyclophosphamide against doxorubicin (difference in median survival 0.4 months, $P = 0.24$ one-tailed), but a significant benefit was observed after adjusting for performance status, grade, liver metastasis, and other intra-abdominal metastasis. The adjusted 17% relative risk reduction was of borderline significance and it was based on a one-tailed P -value ($P = 0.048$ one-tailed).

In terms of the absolute impact on median survival, differences between arms were very small and typically did not exceed 3.5 months, with the exception of the one trial mentioned above, where a difference of 4.1 months was observed, but this was in fact deleterious (against the experimental arm).

There was strong evidence that more recent trials were including a smaller percentage of patients with poor performance status (correlation coefficient between year of publication and proportion of subjects with performance status 2 or worse -0.83 , $P = 0.001$) and there was also evidence that more recent trials were getting larger than earlier published trials (correlation coefficient between year of publication and sample size 0.56 , $P = 0.019$ for all randomized patients and 0.61 , $P = 0.009$ for patients considered eligible). There was no clear selection difference over time for the proportion of patients with stage IV disease (correlation coefficient 0.06 , $P = 0.91$), but many data were missing.

In univariate analyses, the observed median survival was borderline related to the sample size (regression coefficient 1.8 months per 100 patients' increase in the eligible sample size, $P = 0.060$), it was clearly affected by the proportion of patients with poor performance status (-2.3 months per 10% increase, $P < 0.001$), and median survival also significantly improved over time (1.6 months increase per decade, $P = 0.016$). However, this was entirely explained by the greater proportion of patients with worse disease in earlier trials. In a multivariate model, there was absolutely no effect of improved survival in more recent trials (0.0 months per decade, $P = 0.99$), and no effect of sample size on survival (0.2 months per 100 patients' increase, $P = 0.89$), while the effect of performance status remained unaltered (-2.3 months per 10% increase in the proportion of patients with performance status 2 or worse, $P < 0.001$). Performance status accounted for over two-thirds of the observed variability in median survival in these data (coefficient of determination $R^2 = 0.72$).

This overview suggests that the evidence for the use of hormonal and chemotherapeutic regimens in women with advanced endometrial cancer remains fragmented and relatively weak. A considerable randomized literature on systemic therapy for these patients has emerged in the last 3 decades and these trials have been conducted by experienced investigators. Nevertheless, strictly speaking, neither hormonal treatment nor chemotherapy has ever been explicitly proven to offer any clear survival benefit against best supportive care in these patients. Leaving this important proof of concept aside, new regimens seem to have been tested following the current mode of treatment for other cancers and the potentially promising results of small phase I/II uncontrolled studies on tumor response. Regimens are then tested against even newer regimens, typically with an expanding number of drugs. This has led to combination treatments that may be quite toxic (causing significant neutropenia, cardiac toxicity, and neurotoxicity) with unclear survival benefits.

The only trial that has found a modest survival benefit in unadjusted analyses had borderline statistical significance, and the observed benefit is small in terms of the absolute survival improvement. The accompanying high levels of incremental neurotoxicity in that trial make such a benefit even more debatable. Moreover, one borderline statistically significant finding may be expected simply by chance among 17 trials. It is interesting that several other trials have claimed potential survival differences, not all of them in favor of the experimental regimens. However, these are based on adjusted analyses that may not be the most appropriate approach for properly randomized trials. Selective adjustments and flexibility in outcome analyses may yield formally significant results of questionable validity. The considerable variability in the regimens being used (21 different regimens in 17 trials) further testifies to the difficulty in identifying effective treatments. Despite approximately 3000 randomized patients, only two regimens have been directly compared for their impact on survival in more than one trial and even for this comparison fewer than 500 patients have been assessed. Trials conducted to date are probably underpowered to detect plausible survival differences given the anticipated effectiveness of the currently available regimens. Running very large trials may pose considerable challenges to the field.

Lack of double-blinding, reporting on the mode of randomization, and allocation concealment has been associated with spuriously inflated treatment effects in other medical domains. Several trials analyzed here did not score high on reporting of these quality aspects. Nevertheless, blinding is not convenient for chemotherapy trials and perhaps comparative survival may not be as easily affected by methodological shortcomings, unless accompanied by additional biases such as lack of intention-to-treat analysis, and lack of pre-specified stopping rules. Moreover, reporting does not always reflect the actual study design. For example, some trials not reporting adequately on the generation and concealment of the randomized sequence may still have generated and concealed the randomization sequence

appropriately. This is very likely for several trials analyzed here that were conducted by experienced multicenter teams. Finally, methodological shortcomings such as those noted here have not been associated with inflated outcomes in all medical domains.

Regardless of these caveats, meticulous study design and reporting would be useful in this field, as in any medical field. The large majority of trials on advanced endometrial cancer excluded some randomized patients from the survival analyses due to various ineligibility criteria. The extent to which this may introduce bias is unknown, but ideally these patients should have been analyzed, for survival at least, according to a strict intention-to-treat respecting their original randomization. Of greater concern is the use of several adjusted secondary analyses that were employed to make sporadic survival benefit claims. Selective reporting of outcomes is an increasingly recognized problem in clinical trials across medicine, and endometrial cancer trials are unlikely to be spared.

We also documented a strong selection trend over time in the composition of the study populations. There was a clear decrease in the proportion of enrolled patients with poor performance status in randomized trials over time. Performance status is a very strong predictor of survival and may account to a large extent for the observed improvement in survival over time. However, no true improvement in survival remains once the estimates are adjusted for the performance status. We should acknowledge that this is only an ecological adjustment, and thus should be interpreted cautiously. However, a similar selection bias has been previously described for randomized trials of advanced non-small cell lung cancer. While sophisticated methodologists and investigators are aware of the danger of comparing such data across trials, many clinicians often naively compare survival estimates across trials performed on different populations at different periods of time. Thus one may get a false sense that progress is made in this field or other similar fields of systemic treatment. The

available evidence suggests that no major advances in survival have been achieved in this field.

We could not probe into the extent of potential publication bias and time lag bias in this field. There is considerable evidence from many clinical domains that trials with “negative” results, especially small ones, may have difficulty being published or may be published with considerable delays compared with trials who find significant benefits for the tested interventions. It would not be surprising if several trials on advanced endometrial cancer have not been published at all. Any publication bias would mean that the evidence is even more “negative” and definitively against the routine use of any of these regimens.

We did not examine other outcomes, such as response rates or progression-free survival. For such intermediate outcomes, several regimens may indeed show far more promise than they do for survival, and this has been clearly documented both in single-arm phase II studies as well as in randomized trials. However, given the potential toxicity of these regimens, any claimed effects on response rates and disease progression would offer soft ground for the adoption of these treatments in routine clinical practice.

6.2. Part 2: Guidelines on chemotherapy in advanced stage gynecological malignancies: an evaluation of 224 professional societies and organizations

Clinical practice guidelines are important for interpreting and translating research evidence for clinical practice and medical decision making. As stated by the Institute of Medicine “Guidelines are systematically defined and evidence-based statements that reduce undesirable practice variation by discouraging use of services of questionable value while encouraging use of services with proven efficacy”. However developing reliable, updated and uniform guidelines requires great care and commitment and professional organizations often do not offer detailed recommendations for certain diseases or groups of patients. Moreover, even when guidelines are available, it may be difficult to locate guidelines developed by diverse organizations. For some diseases and questions of interest, sufficient and/or good quality scientific evidence about what to recommend is lacking and subjective recommendations may sometimes be inconsistent across guidelines by different societies, or even harmful. Even when extensive, high-quality evidence exists, there is no assurance that different guidelines make similar recommendations and timely updates are also essential, especially when evidence is changing rapidly. When there are guidelines on the same question of interest produced by different organizations, discrepancies in recommendations may generate confusion.

Here we aimed to examine systematically guidelines produced by professional societies and organizations in the fields of cancer and gynecological oncology and evaluate in depth guidelines that address the use of chemotherapy in advanced stage gynecological malignancies, including breast, ovarian, cervical and endometrial cancer. All these malignancies are common. Importantly, they respond differently to chemotherapy, with extensive evidence and clear benefits demonstrated for breast and ovarian cancer and

questionable benefits, for advanced endometrial and cervical cancer. Moreover, these malignancies differ a lot in the number of randomized trials that have been conducted on chemotherapy: recent meta-analyses have identified 370, 198, 65, and 13 randomized trials on chemotherapy for advanced stage breast, ovarian, cervical, and endometrial cancer, respectively. We performed an extensive search to catalogue relevant societies and organizations worldwide and examined which of them provide any sort of clinical practice guidelines pertinent to chemotherapy for these malignancies. These guidelines were then scrutinized to assess and compare their features and concordance with the available evidence.

We constructed a database of gynecological and cancer societies and organizations that might provide guidelines for chemotherapy in advanced gynecological malignancies. We considered societies and organizations that were international (with global outlook), intercontinental (including two or more countries in a continent), or national belonging to one of the top 20 countries with the highest human development index. We did not consider private institutions, regional or local societies, regardless of whether they might have produced guidelines or not. Organizations could be either professional societies for specialists or other public not-for-profit organizations.

We performed internet searches in Google and Yahoo (completed in May 2009). Initially we made 624 different searches with each engine and the first 100 results for each search were scrutinized. The 624 searches pertain to all the possible combinations of 8 subject matter terms (“cancer”, “oncology”, “medical oncology”, “radiation oncology”, “surgical oncology”, “cancer research”, “gynecology”, “gynecologic oncology”), three terms for type of entity (“society”, “association”, “organization”), and 26 terms for geographic identifiers (“International”, “European”, “Asian”, “African”, “American”, “Australasian and “Oceanian” and other eligible countries’ names). Whenever we came across a URL referring to a potentially pertinent society or organization, we searched the entire directory. All the

links in these websites were further searched in order to reach any additional pertinent societies or organizations. We recorded both organizations with accessible webpages, as well as those whose presence was mentioned in some URL, but either their link was not functional (not working or under construction) or they did not have a webpage that we could identify.

Available websites from eligible societies and organizations were scrutinized for any sort of clinical practice guidelines on any subject matter (last update June 2009). Whenever there was availability to perform an electronic search within the website, we used the terms “guidelines” or “recommendations” or “position statements” in English. For non-English websites, we translated these terms into the language the website used. We could do this in all languages except for 4 Japanese, 1 Swedish, 1 Finnish, 1 Danish and 2 Dutch organizations.

Additionally, we perused some standard websites containing information and/or links to guideline-related information, including the National Guidelines Clearinghouse (NGC) (www.guideline.gov), Guidelines International Network (G-I-N) (www.g-i-n.net), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (www.nice.org.uk), National Library of Health (www.library.nhs.uk), New Zealand Guidelines Group (NZGG) (www.nzgg.org.nz), Guidelines Advisory Committee (GAC) (www.gacguidelines.ca), Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (www.nhmrc.gov.au) and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk) in order to identify additional potentially eligible guidelines. Finally, we also searched PubMed with the strategy (guidelines OR recommendations OR position statement) AND (breast OR mammary OR ovarian OR ovary OR endometrial OR endometrium OR uterine OR cervical OR cervix) AND (cancer OR carcinoma OR neoplasm OR neoplasia).

For each pertinent society or organization with an accessible website, we recorded its name, URL, continent and/or country(ies), specialty setting (medical oncology, radiation

oncology, surgical oncology, cancer research, or gynecology), and whether it provided any clinical practice guidelines on any topic, regardless of whether the guidelines had been developed by the specific society/organization or some other source and similarly whether they provided any eligible guideline addressing chemotherapy for one or more of the eligible malignancies. Whenever any eligible guidelines were available, we recorded whether recommendations were freely accessible through the website and whether they provided separate information developed by the society/organization itself or a link to another society/organization's guidelines.

We recorded the exact wording and documentation regarding the chemotherapy question from all the eligible guidelines that mentioned anything on chemotherapy of advanced or recurrent breast, ovarian, cervical and endometrial cancer. For cervical cancer we separately recorded statements for stages III-IVa and stage IVb since treatment and chemotherapy response differs between these stages.

For each eligible guideline we addressed whether it provided grading for the levels of evidence and the strength of recommendations. In addition, we recorded the date of publication of the guidelines and the date of publication of the most recent cited randomized trial or meta-analysis. We addressed the utilization of randomized evidence within the guidelines by recording whether guidelines cited within their reference list any randomized trials and meta-analyses pertinent to the chemotherapy question and, if so, how many; and whether they made a comment on the need for more randomized trials to provide sufficient guidance.

We also analyzed the outcomes discussed in the guidelines. We addressed whether the guidelines provided any statement regarding each of the following aspects of the effects of chemotherapy: overall survival, disease-free interval or progression-free survival, response rate, recurrence rate, symptoms relief, quality of life, toxicity profile and cost.

Finally, for each guideline and each type of advanced stage malignancy, we recorded the position on whether chemotherapy should be used or not. We classified guidelines as “in favor” or “against”, if they clearly supported or clearly opposed, respectively, the use of chemotherapy. We also recorded whether guidelines in favor of chemotherapy were unequivocal about its overall favorable benefit-risk ratio or offered any caveats.

We evaluated whether guidelines for the different malignancies differed among themselves in the use of grading, timeliness, utilization of randomized evidence, outcomes discussed, and stance towards use of chemotherapy. Group comparisons for categorical variables used Fisher’s exact test and group comparisons for continuous variables used Mann-Whitney U test and analysis of variance. All analyses were conducted in STATA SE version 10.0. P-values are two-tailed.

Internet searches identified 220 societies/organizations. Additional searches performed in Pubmed and standard guideline websites identified 4 more societies (1 and 3 respectively) that provided any sort of clinical practice guidelines. Of the 224 entities, 105 were named “society”, 51 “association”, 8 “organization” and 60 had other names (alliance, board, centers, coalition, college, consortium, council, federation, forum, foundation, fund, group, institute, league, network, school and union). There were 26 international, 77 intercontinental, and 153 national entities covering a diverse array of countries and a range of specialties. Nine of the 224 did not have an accessible webpage, 23 had no functional webpage at all, and 6 had restricted access, thus 192 entities could be accessed and evaluated for the presence of guidelines. Most of them (n=149) had a webpage in English.

Sixty-nine entities (31%) provided any sort of guidelines in their websites. For fifty-nine of them, at least one guideline had been developed by the society/organization itself and in the other 10 there were only links to other societies/organizations’ guidelines. Fifty two (75%) made their guidelines available in the English language. The other 17 (25%) provided

only guidelines in other languages (4 Italian, 3 German, 3 French, 1 French and German, 2 Dutch, 1 Norwegian, 1 Belgian and 1 Luxemburg). Availability of guidelines did not vary per geographic location and specialty setting.

Twenty entities provided any sort of guideline for chemotherapy in advanced or recurrent gynecological cancer. Among them, 14 had developed at least one eligible guideline in English language on their own. This included 8 entities with eligible guidelines for breast cancer chemotherapy, 10 for ovarian cancer, 8 for cervical cancer, and 8 for endometrial cancer. Five had developed guidelines for chemotherapy for all these malignancies.

A little over half of the guidelines covering the use of chemotherapy in advanced gynecological malignancies addressed the level of evidence available for the recommendations and less than half provided a grading system for the recommendations with no significant differences across the examined malignancies. The timeliness of the guidelines was also comparable among the malignancies tested. About two-thirds of the guidelines had been published within the last 5 years and more than half within the last 2 years. No significant difference was observed across guidelines for the different malignancies neither for the date of publication of the most recent cited trial or meta-analysis nor for the number of cited trials or meta-analyses published within the last 5 years.

The number of randomized trials cited within the guidelines significantly differed among the malignancies tested ($p < 0.001$). Almost all the guidelines for breast and ovarian cancer cited at least one randomized trial within their statements compared to 50% or less of the guidelines for cervical and endometrial cancer. It was also significantly more likely for meta-analyses to be cited in the former than the latter group of malignancies. However, the number of guidelines suggesting the need for more trials to be conducted was comparable for the malignancies tested.

Statements regarding overall survival were provided in most guidelines with no significant difference for the discussion of this outcome for the different malignancies. Conversely, discussion of outcomes such as disease-free survival, response rate, symptoms relief, quality of life, and toxicity of medications significantly differed across malignancies with breast and ovarian cancer guidelines providing more frequently such statements compared to cervical and endometrial cancer. In particular, none of the guidelines on stage III-IVa cervical cancer or endometrial cancer touched on issues of costs related to chemotherapy, whereas less than 40% addressed issues regarding toxicity.

None of the analyzed guidelines for these advanced stage gynecological malignancies were against using chemotherapy in these patients. All guidelines seemed to endorse explicitly or implicitly the use of some chemotherapy, at least in some settings and patients. No major caveats were raised for breast, ovarian, and stage III-IVa cervical cancer. For stage IVb cervical cancer three guidelines had some caveats stating that treatment should be individualized (“Patients with stage 4 disease have their treatment very much individualized depending on the distribution of the disease”) or that no standard chemotherapy is available (“No standard chemotherapy treatment is available for patients with stage IVB cervical cancer that provides substantial palliation” and “There is no good single chemotherapy approach that can improve the length of survival in patients with metastatic cervical cancer. Unfortunately, these chemotherapies typically work for only a few months before the cervical cancer begins to grow again. Most patients ultimately succumb to cancer and better treatment strategies are clearly needed”). For endometrial cancer, 3 guidelines only presented data from trials without clear supportive statements that patients would benefit from chemotherapy. All guidelines, with the exception of 1 on endometrial cancer and 1 on cervical cancer, also presented information on and/or endorsement of specific chemotherapeutic agents.

Our evaluation identified over 200 cancer and gynecological societies and organizations that operate at international or national level. This is an impressive number and it offers a picture of flourishing professional activity. Many of these organizations have very extensive membership, organize large meetings, and have substantial influence upon their members, subscribers, and visitors to their websites. Yet only one third of these societies/organizations provided any sort of guidelines within their websites. When it comes to specific questions of interest, such as the use of chemotherapy in advanced stage gynecological malignancies that we analyzed here, only one in ten societies/organizations offered such guidelines, and an even smaller number of them had developed their own guidelines. Therefore, a few professional entities seem to dominate the literature of these influential documents; some others adopt what is produced by others, while the majority is unfamiliar with the guideline concept. The number of available guidelines did not depend on the bulk of available evidence or the strength of the evidence in favor of chemotherapy. A similar number was available for advanced breast and ovarian cancer where hundreds of trials have been published as well as for advanced endometrial and cervical cancer where the evidence is more limited.

The analyzed guidelines did not differ across malignancies in terms of their adoption of levels of evidence, grading of recommendations, and aspects of timeliness. Their performance in this regard on average is comparable to guidelines from other fields and there is substantial room for improvement. The use of levels of evidence and grades of recommendation may be enhanced if this approach is adopted centrally for all guidelines produced by an organization, e.g. in cardiology ACC/AHA guidelines always use this approach (9). Timeliness of guidelines updates also constitutes a serious issue and it can affect the reliability of these documents, especially for fields where evidence changes rapidly. There is large variability across medical fields and across clinical questions of interest in the

rate with which new evidence accumulates and changes the overall picture. For all the malignancies analyzed here, most guidelines were updated within the last 5 years. This is probably an acceptable frame for these fields, although it is still possible that a window of 5 years may miss some important recent randomized evidence on specific regimens. One may need to re-assess the acceptable time frame as new evidence arises, but most guidelines developers lack formal procedures for updating their guidelines.

The guidelines that we analyzed differed substantially across malignancies in the extent of utilization of randomized evidence (citation of randomized trials and meta-analyses). This is not surprising, given that there are far more randomized trials and meta-analyses performed for advanced breast and ovarian cancer than for cervical and endometrial cancer. The conduct of randomized trials may be encouraged in fields where results of chemotherapy have been favorable (breast and ovarian cancer), while investigators may feel less enthusiastic to perform more trials in fields where chemotherapy has shown equivocal results with no clear benefits (cervical and endometrial cancer). Most of the analyzed guidelines cited at least one randomized trial. It has been observed across diverse fields that utilization of randomized evidence has increased in guidelines over time. Nevertheless, most of the analyzed guidelines cited few randomized trials of those performed on the respective questions. Therefore use of randomized evidence seems to remain eclectic in these documents.

Even though the benefits of chemotherapy vary a lot among the malignancies that we analyzed, all of the guidelines explicitly or implicitly endorsed the use of chemotherapy for all malignancies. This is fully justified for breast, ovarian and stage III-IVa cervical cancer, where the available evidence shows that chemotherapy has substantial benefits. Conversely, chemotherapy has shown no convincing benefits, especially for hard outcomes such as survival, for stage IVb cervical and advanced endometrial cancer. However, only 3 of the 8

guidelines for each of the latter types of tumors had some caveats and were not openly committed to widespread use of chemotherapy in these patients.

Furthermore, outcomes such as secondary effectiveness measures and toxicity profile were addressed more frequently in breast and ovarian cancer, whereas cervical and endometrial cancer guidelines totally omitted statements regarding quality of life and costs of chemotherapy and were less likely to discuss also these other outcomes. Reporting of these issues is important for one to adopt or decline the use of specific treatments. Especially in tumors in which chemotherapy does not appear to offer clear benefit in terms of overall survival, secondary effectiveness outcomes, toxicity, quality of life and cost may be the only data available to justify or not its use. Omission of statements regarding these outcomes in these malignancies may mislead conclusions and may explain the generally favorable stance of the guidelines towards chemotherapy even for advanced cervical and endometrial cancer.

Some limitations of our work should be discussed. First, for 32 entities we could not find access to a website. However, it is not very likely that these entities would have guidelines of their own, let alone high-quality ones. Second, it is possible that some entities may not have published guidelines on chemotherapy, if they deemed that chemotherapy is ineffective and thus not worth addressing. However, we found a similar number of guidelines for tumors where chemotherapy is very effective and for those where it is more controversial. Third, there are no established validated searches for unearthing professional societies and organizations and some of them may have been missed by our searches. However, given the multiple layers of our search, it is unlikely that prominent entities were missed.

In conclusion, our evaluation suggests that guidelines from professional gynecological and cancer societies and organizations have substantial room for improvement. Recommendations should be based on solid scientific evidence with balanced discussion of all potential benefits, harms and costs of the proposed interventions

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009. Last accessed May 26, 2010.
2. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C, et al.: Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (3): 458-62
3. Larson DM, Johnson KK, Reyes CN Jr, et al.: Prognostic significance of malignant cervical cytology in patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1994; 84 (3): 399-403
4. Ziel HK, Finkle WD: Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293 (23): 1167-70
5. Jick SS, Walker AM, Jick H: Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology* 1993; 4 (1): 20-4
6. Jick SS: Combined estrogen and progesterone use and endometrial cancer. *Epidemiology* 1993; 4 (4): 384
7. Bilezikian JP: Major issues regarding estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *J Womens Health* 1994; 3(4): 273-282
8. van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al.: Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343 (8895): 448-52

9. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al.: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (7): 527-37
10. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
11. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-591.
12. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1531-1543.
13. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 pt 1):23-29.
14. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1127-1135.
15. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer*. 2001;84(7):975-981.
16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
17. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638.

18. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(21):1635-1638.
19. Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, et al. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J.* 1997;44(3):419-424.
20. Adesanya OO, Zhou J, Samathanam C, Powell-Braxton L, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 is required for G2 progression in the estradiolinduced mitotic cycle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(6):3287-3291.
21. Gielen SCJP, Hanekamp EE, Blok LJ, Huikeshoven FJ, Burger CW. Steroid-modulated proliferation of human endometrial carcinoma cell lines: any role for insulin-like growth factor signaling? *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(1):58-64.
22. Lacey JV Jr. Potischman N, Madigan MP, et al. Insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding proteins, and endometrial cancer in postmenopausal women: results from a US case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(4):607-612.
23. Suvanto-Luukkonen E, Sundstrom H, Penttinen J, Kauppila A, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1995;22(3):255-262.
24. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(6):611-616.
25. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma [published correction appears in *Lancet.* 2003; 362(93890):1082]. *Lancet.* 2003;361(9371):1810-1812.

26. Colbert LH, Lacey JV, Schairer C, Albert P, Schatzkin A, Albanes D. Physical activity and risk of endometrial cancer in a prospective cohort study (United States). *Cancer Causes Control*. 2003;14(6):559-567.
27. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort [published correction appears in *Int J Cancer*. 2003;104(6):799]. *Int J Cancer*. 2003;104(6):669-676.
28. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res*. 2004;64(8):2923-2928.
29. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer*. 2005;114(6):996-1001.
30. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med*. 1985;313(10):593-596.
31. Klip H, Burger CW, Kenemans P, Van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control*. 2000;11(4):319-344.
32. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer*. 2002;98(6):912-915.
33. Chubak J, Tworoger SS, Yasui Y, Ulrich CM, Stanczyk FZ, McTiernan A. Associations between reproductive and menstrual factors and postmenopausal sex hormone concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(8):1296-1301.
34. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:199-208.

35. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al, Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-1748.
36. Van Gorp T, Neven P. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. *Maturitas*. 2002;42(2):93-104.
37. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-1551.
38. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985;68:99-112.
39. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Van-Hooff I, Vanderick G. Longitudinal hysteroscopic follow-up during tamoxifen treatment [letter]. *Lancet*. 1998;351(9095):36.
40. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al, ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial [published correction appears in *Lancet*. 2002;360(9344): 1520]. *Lancet*. 2002;359(9324):2131-2139.
41. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2747-2757.
42. Pinol V, Castells A, Andreu M, et al, Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Accuracy of revised Bethesda guidelines,

- microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(16):1986-1994.
43. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(5):1488-1494.
 44. DuBeshter B, Warshal DP, Angel C, Dvoretzky PM, Lin JY, Raubertas RF. Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 1991;77(3):458-462.
 45. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. 2001;45(4):555-560.
 46. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002;287(16):2120-2129.
 47. Wu HH, Schuetz MJ III, Cramer H. Significance of benign endometrial cells in Pap smears from postmenopausal women. *J Reprod Med*. 2001;46(9): 795-798.
 48. Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al, Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions Trial. Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med*. 1997;337(25):1792-1798.
 49. Naim NM, Mahdy ZA, Ahmad S, Razi ZRM. The Vabra aspirator versus the Pipelle device for outpatient endometrial sampling. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(2):132-136.
 50. Del Priore G, Williams R, Harbatkin CB, Wan LS, Mittal K, Yang GC. Endometrial brush biopsy for the diagnosis of endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2001;46(5):439-443.

51. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-1772.
52. Epstein E, Skoog L, Valentin L. Comparison of Endorette and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obst Gynecol Scand*. 2001;80(10):959-964.
53. Dubinsky TJ. Value of sonography in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2004;32(7):348-353.
54. Minagawa Y, Sato S, Ito M, Onohara Y, Nakamoto S, Kigawa J. Transvaginal ultrasonography and endometrial cytology as a diagnostic schema for endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59(3):149-154. Epub 2005 Jan 3.
55. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound examination of the endometrium before and after Pipelle endometrial sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(3):283-286.
56. Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, et al.: The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985 ; 55 (8): 1753-7
57. Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, et al.: Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol* 1996; 88 (2): 280-2
58. Tornos C, Silva EG, el-Naggar A, et al.: Aggressive stage I grade 1 endometrial carcinoma. *Cancer* 1992; 70 (4): 790-8
59. Friberg LG, Norén H, Delle U: Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in endometrial cancer stage I and II: a prospective 5-year survival study. *Gynecol Oncol* 1994; 53 (1): 64-9

60. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al.: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40 (1): 55-65
61. Lanciano RM, Corn BW, Schultz DJ, et al.: The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 1993; 28 (3): 189-96
62. Ambros RA, Kurman RJ: Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992; 69 (6): 1424-31
63. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, et al.: The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74 (5): 775-80
64. Piver MS, Recio FO, Baker TR, et al.: A prospective trial of progesterone therapy for malignant peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; (3): 373-6
65. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH: Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 1992; 46 (2): 145-9
66. Lurain JR: The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46 (2): 143-4

67. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al.: Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78 (1): 63-9
68. Ingram SS, Rosenman J, Heath R, et al.: The predictive value of progesterone receptor levels in endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (1): 21-7
69. Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1467-70
70. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, et al.: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histologic correlations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94 (3): 247-54
71. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, et al.: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part II: Correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. *Am J Clin Pathol* 1990; 94 (3): 255-60
72. Garpide E: Endometrial cancer: biochemical and clinical correlates. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83 (6): 405-16
73. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, et al.: HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47 (2): 179-85
74. Homesley HD, Zaino R: Endometrial cancer: prognostic factors. *Semin Oncol* 1994; 21 (1): 71-8

75. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991; 68 (10): 2293-302
76. Gusberg SB: Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71 (4 Suppl): 1464-6
77. Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (8): 889-92
78. FIGO staging for corpus cancer [Erratum]. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 (5): 440
79. Corpus uteri. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 267-73
80. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 May;105(2):103-4.
81. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al.: Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000; 355 (9213): 1404-11
82. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al.: A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 (3): 744-51
83. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, et al.: Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63 (3): 834-8

84. Greven KM, Curran WJ Jr, Whittington R, et al.: Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (1): 35-9
85. Lentz SS: Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 1994; 21 (1): 100-6
86. Kauppila A: Oestrogen and progestin receptors as prognostic indicators in endometrial cancer. A review of the literature. *Acta Oncol* 1989; 28 (4): 561-6
87. Kauppila A, Friberg LG: Hormonal and cytotoxic chemotherapy for endometrial carcinoma. Steroid receptors in the selection of appropriate therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; Suppl 101: 59-64
88. Quinn MA, Campbell JJ: Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 32 (1): 1-3
89. Hancock KC, Freedman RS, Edwards CL, et al.: Use of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide to treat advanced and recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Treat Rep* 1986; 70 (6): 789-91
90. Seski JC, Edwards CL, Herson J, et al.: Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1982; 59 (2): 225-8,
91. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al.: A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62 (2): 278-81
92. Surveillance and Epidemiology End Results (SEER).
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
93. Mack TM, Pike MC, Henderson BE. Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. *N Engl J Med* 1976; 294, 1262–1267.

94. Meissner WA, Sommers SC, Sherman G. Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, and endometriosis produced experimentally by estrogen. *Cancer* 1957; 10, 500–509.
95. Sommers SC, Meissner WA. Host relationships in experimental endometrial carcinoma. *Cancer* 1956; 10, 510–514.
96. McGonicle KF, Karlan BY, Barbuto DA, et al. Development of endometrial cancer in women on estrogen and progestin hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol* 1994; 55, 126–132.
97. Kelley RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961; 264, 216–222.
98. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma: A review of clinical observations . *Acta Obstet Gynecol Scan* 1984; 63, 441–450.
99. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17, 1736–1744.
100. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 14, 357–361.
101. Fiorica J, Brunetto P, Hanjani S, et al. A phase II study (GOG)153 of recurrent and advanced endometrial carcinoma treated with alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen citrate. *Proc ASCO* 2000, 19, 379a.
102. Dai D, Wolf DM, Litman ES, et al. Progesterone inhibits human endometrial cancer cell growth and invasiveness: down-regulation of cellular adhesion molecules through progesterone. *Cancer Res* 2002; 62, 881–886.

103. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer Suppl* 1993; 71, 1467–1470.
104. Sall S, DiSaia P, Morrow CP, et al. A comparison of medroxyprogesterone serum concentrations by the oral or intramuscular route in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135, 647–650.
105. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86, 527–537.
106. Jordan VC, Assikis VJ. Endometrial carcinoma and tamoxifen: clearing up a controversy. *Clin Cancer Res* 1995; 1, 467–472.
107. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres_ ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen. *Lancet* 2000; 356, 881–887.
108. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19, 364–367.
109. Slavik M, Petty WM, Blessing JA, et al. Phase II clinical study of tamoxifen in advanced endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68, 809–811.
110. Carlson Jr JA, Allegra JC, Day Jr TG, et al. Tamoxifen and endometrial carcinoma: alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149, 149–153.

111. Imai A, Ohno T, Iida K, et al. Presence of gonadotropin-releasing hormone receptor and its messenger ribonucleic acid in endometrial carcinoma and endometrium. *Gynecol Oncol* 1994; 55, 144–148.
112. Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR, et al. Long-term followup of gonadotrophin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63, 47–52.
113. Covens A, Thomas G, Shaw P, et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64, 126–129.
114. Donovan JF: Nonhormonal chemotherapy of endometrial adenocarcinoma: A review. *Cancer* 1974; 34:1587-1592
115. DeVita VT, Wasserman TH, Young RC, et al: Perspectives on research in gynecologic oncology: Treatment protocols. *Cancer* 1976; 38:509-525
116. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al.: Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (19): 3902-8
117. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al.: Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006; 24 (1): 36-44
118. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al.: Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (11): 2159-66

119. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al.: Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; 15 (8): 1173-8
120. Μετα-ανάλυση. Στο: Ι.Π.Α. Ιωαννίδης. Αρχές αποδεικτικής Ιατρικής. Επιδημιολογία – Δημόσια Υγεινή και Μέθοδοι Έρευνας. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, σελ. 241-260.
121. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 1997; 127(9):820-6.
122. Meinert CL. Meta-analysis: science or religion? *Control Clin Trials*. 1989; 10(4 Suppl):257S-263S
123. 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.
124. Egger M, Zellweger T, Antes G. Randomised trials in German-language journals. *Lancet*. 1996; 347(9007):1047-8.
125. Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials*. 1998; 19(2):159-66.
126. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ*. 1994; 309(6964):1286-91.
127. 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.
128. 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.

129. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 1993; 2(2):121-45
130. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7(3):177-88.
131. 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.
132. 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.
133. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557-60.
134. 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.
135. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009; 151(4):W65-94.
136. Human Development Reports. Human development index 2008
http://hdr.undp.org/en/media/HDR_20072008_Table_1.pdf
137. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134, 663-94.
138. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2001; 358(9284):781-786

139. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (NACCCMA) Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001774
140. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22, 2159-66.
141. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; 15, 1173-8.
142. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22, 3902-8.
143. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14, 441-8.
144. Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, et al. Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21, 3808-13.
145. Pandya KJ, Yeap BY, Weiner LM, et al. Megestrol and tamoxifen in patients with advanced endometrial cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E4882). *Am J Clin Oncol* 2001; 24, 43-6.

146. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17, 1736-44.
147. Pawinski A, Tumolo S, Hoesel G, et al. Cyclophosphamide or ifosfamide in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: a randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86, 179-83.
148. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994 ; 12, 1408-14.
149. Ayoub J, Audet-Lapointe P, Methot Y, et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status. *Gynecol Oncol* 1988 ; 31, 327-37.
150. Edmonson JH, Krook JE, Hilton JF, et al. Randomized phase II studies of cisplatin and a combination of cyclophosphamide-doxorubicin-cisplatin (CAP) in patients with progestin-refractory advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 28, 20-4.
151. Piver MS, Lele SB, Patsner B, et al. 5-fluorouracil and medroxyprogesterone acetate in metastatic endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67, 261-4.
152. Cohen CJ, Bruckner HW, Deppe G, et al. Multidrug treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol* 1984; 63, 719-26.

153. Rendina GM, Donadio C, Fabri M, et al. Tamoxifen and medroxyprogesterone therapy for advanced endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17, 285-91.
154. Horton J, Elson P, Gordon P, et al. Combination chemotherapy for advanced endometrial cancer. An evaluation of three regimens. *Cancer* 1982; 49, 2441-5.
155. Sall S, DiSaia P, Morrow CP, et al. A comparison of medroxyprogesterone serum concentrations by the oral or intramuscular route in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135, 647-50.
156. Horton J, Begg CB, Arseneault J, et al. Comparison of adriamycin with cyclophosphamide in patients with advanced endometrial cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62, 159-61.
157. American Cancer Society, www.cancer.org
158. European Society of Medical Oncology, www.esmo.org
159. National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org
160. National Cancer Institute, www.cancer.gov
161. National Foundation for Cancer Research, www.nfcr.org
162. National Health and Medical Research Council, www.nhmrc.gov.au
163. National Institute of Health and Excellence, www.nice.org.uk
164. Scottish Intercollegiate Guidelines Net work, www.sign.ac.uk
165. International Federation of Gynecology and Obstetrics, www.figo.org
166. Australian Gynecological Cancer Society. www.gcsau.org
167. American College of Obstetricians and Gynecologists, www.acog.org

168. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004; 291, 2457-65.
169. Piantadosi S. *Clinical trials: Methodological Perspective*. New York, Wiley, 1997.
170. 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.
171. Ioannidis JP, Lau J. Can quality of clinical trials and meta-analyses be quantified? *Lancet* 1998; 352, 590-1
172. Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, et al. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA* 2002; 287, 2973-82.
173. Ioannidis JP, Polycarpou A, Ntais C, et al. Randomised trials comparing chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer: biases and evolution over time. *Eur J Cancer* 2003; 39, 2278-87.
174. Ioannidis JP, Pavlidis N. Levels of absolute survival benefit for systemic therapies of advanced cancer. a call for standards. *Eur J Cancer* 2003; 39, 1194-8.
175. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337, 867-72.
176. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998, **279**, 281-6.
177. Rothman DJ, McDonald WJ, Berkowitz CD et al. Professional medical associations and their relationships with industry: a proposal for controlling conflict of interest. *JAMA*. 2009; 301(13):1367-72

178. Kesselheim AS, Studdert DM. Role of professional organizations in regulating physician expert witness testimony. *JAMA*. 2007; 298(24):2907-2909
179. Coyle SL; Ethics and Human Rights Committee, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Physician-industry relations. Part 2: organizational issues. *Ann Intern Med*. 2002; 136(5):403-406
180. Relman AS. Medical professionalism in a commercialized health care market. *JAMA*. 2007; 298(22):2668-2670
181. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(24):1780-91
182. Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(22):1655-63
183. Shaneyfelt TM, Mayo-Smith MF, Rothwangl J. Are guidelines following guidelines? The methodological quality of clinical practice guidelines in the peer-reviewed medical literature. *JAMA*. 1999; 281(20):1900-1905
184. Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet*. 2000; 355(9198):103-106
185. Harpole LH, Kelley MJ, Schreiber G, Toloza EM, Kolimaga J, McCrory DC. Assessment of the scope and quality of clinical practice guidelines in lung cancer. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl):7S-20S
186. Graham ID, Beardall S, Carter AO et al. What is the quality of drug therapy clinical practice guidelines in Canada? *CMAJ*. 2001; 165(2):157-163.
187. Hasenfeld R, Shekelle PG. Is the methodological quality of guidelines declining in the US? Comparison of the quality of US Agency for Health Care Policy and

- Research (AHCPR) guidelines with those published subsequently. *Qual Saf Health Care*. 2003; 12(6):428-434.
188. Arnau JM, Vallano A, Lopez A, Pellisé F, Delgado MJ, Prat N. A critical review of guidelines for low back pain treatment. *Eur Spine J*. 2006; 15(5):543-553
 189. Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. Quality of evidence-based pediatric guidelines. *Pediatrics*. 2005; 115(5):1378-1391
 190. Nelen WL, van der Pluijm RW, Hermens RP et al. The methodological quality of clinical guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2008; 23(8):1786-1792
 191. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009; 301(8):831-41
 192. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated?. *BMJ*. 2001; 323(7305):155-157
 193. Patsopoulos NA, Ioannidis JP. The use of older studies in meta-analyses of medical interventions: a survey. *Open Medicine* 2009;3(2):62-68
 194. Poynard T, Munteanu M, Ratzu V et al. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002;136(12):888–895.
 195. Hall JC, Platell C. Half-life of truth in surgical literature. *Lancet* 1997;350(9093):1752.
 196. Ioannidis JPA. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA* 2005;294(2):218–228
 197. Shaneyfelt TM, Centor RM. Reassessment of clinical practice guidelines: go gently into that good night. *JAMA* 2009; 301(8):868-9
 198. Giannakakis IA, Haidich AB, Contopoulos-Ioannidis DG, Papanikolaou GN, Baltogianni MS, Ioannidis JP. Citation of randomized evidence in support of

guidelines of therapeutic and preventive interventions. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(6):545-55

199. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaïdis E, Ioannidis JP. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2007; 33(1):24-38