



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

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

**Τεκμήρια από τυχαιοποιημένες
κλινικές δοκιμές στον προχωρημένο
καρκίνο του παχέος εντέρου**

Βασίλειος Γκολφινόπουλος

Διδακτορική Διατριβή

Ιωάννινα, Ιανουάριος 2009



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000304438



ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ



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



Ημερομηνία αίτησης του κ. Γκολφινόπουλου Βασιλείου : 19-1-2004

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 529^α/29-3-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παυλίδης Νικόλαος Καθηγητής Παθολογίας -Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ίωαννίδης Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπριασούλη Ευάγγελο Επίκουρο Καθηγητή Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 2-4-2004

«Τεκμήρια από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές στον καρκίνο του παχέος εντέρου σε προχωρημένα στάδια της νόσου»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 653^α/3-2-2009

Ιωαννίδης Ιωάννης Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μαρσέλος Μάριος –Αθανάσιος Καθηγητής Φαρμακολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Παυλίδης Νικόλαος Καθηγητής Παθολογίας -Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπριασούλης Ευάγγελος Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ρούκος Δημήτριος Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής με ιδιαίτερη έμφαση στην ερευνητική πειραματική χειρουργική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δημολιάτης Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σαλαντή Γεωργία Λέκτορας Επιδημιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΛΡΙΣΤΓΑ» στις 13-3-2009

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ -ΖΩΗ



Ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή κ. Ν. Παυλίδη για τις ευκαιρίες και την εμπιστοσύνη που μου προσέφερε εντός και εκτός των πλαισίων της διδακτορικής μου διατριβής και της ειδικότητάς μου.

Τον καθηγητή κ. Ι. Ιωαννίδη για την καθοδήγηση στην επιστημονική έρευνα, τόσο με την διδασκαλία όσο και με το παράδειγμά του.

Τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Ε. Μπριασούλη που ήταν πάντα προσιτός και διαθέσιμος για γόνιμη συζήτηση.

Την λέκτορα κ. Γ. Σαλαντή για την ανεξάντλητη υπομονή και διάθεση για βοήθεια.

Όλους όσους βοήθησαν ώστε να ολοκληρωθεί επιτυχώς η παρούσα διδακτορική διατριβή.



Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων.....	11
Εισαγωγή	13
Μέθοδοι.....	23
Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής μελετών	23
Εξαγωγή των δεδομένων	25
Στατιστική ανάλυση	27
Αποτελέσματα	31
Συζήτηση	49
Συμπεράσματα.....	55
Περίληψη.....	57
Εισαγωγή.....	57
Μέθοδοι	57
Αποτελέσματα	59
Συμπεράσματα.....	61
Synopsis.....	63
Introduction	63
Methods.....	63
Results.....	66
Discussion.....	70
Βιβλιογραφία	73
Παράρτημα.....	81
Παράρτημα 1.....	81
Παράρτημα 2	114
Παράρτημα 3	118



Εισαγωγή

Doctors are men who pour drugs of which they know little, to cure diseases of which they know less, into human beings of whom they know nothing.

—François-Marie Arouet (Voltaire)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Η νόσος αυτή κατατάσσεται τρίτη τόσο σε επίπτωση όσο σε θανάτους από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής στους άντρες και στις γυναίκες. (1) Η επίπτωση είναι 50,6 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος και η διορθωμένη για την ηλικία θνητότητα είναι 18,8 ασθενείς ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος, σύμφωνα με τα στοιχεία της βάσης δεδομένων του SEER Cancer Statistics Review για τα έτη 2001–2005. Για τα έτη αυτά, η διάμεση ηλικία της διάγνωσης ήταν 71 έτη και η διάμεση ηλικία θανάτου από την νόσο ήταν 75 έτη. Η κατανομή της επίπτωσης και της θνητότητας ανά ηλικιακή ομάδα φαίνεται στον Πίνακα 1. Σύμφωνα με την ίδια πηγή, που αναλύει στατιστικά στοιχεία από 13 πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών που παρέχουν πλήρη και αξιόπιστα δεδομένα, η επίπτωση και η θνητότητα της νόσου μειώνονται σταθερά κατά την τελευταία δεκαετία, κατά 2,4% από το 1998 ως το 2005, και κατά 4,4% από το 2002 ως το 2005 αντίστοιχα. Η ολική πενταετής επιβίωση για τους ασθενείς που διεγνώσθησαν μεταξύ των ετών 1996 και 2004, ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου κατά την διάγνωση, ήταν 64,4%. (2)

Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή της επίπτωσης και της θνητότητας του καρκίνου του παχέος εντέρου (στοιχεία SEER Cancer Statistics Review 2001–2005).

Ηλικιακή ομάδα (έτη)	Επίπτωση (%)	Θνητότητα (%)
< 20	0,1	0,0
20–34	1,0	0,6
35–44	3,7	2,4
45–54	11,6	7,9
55–64	18,3	14,8
65–74	25,1	23,1
75–84	28,2	31,0
> 85	12,2	20,2



Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τους συμπαγείς όγκους που προσφέρεται για λεπτομερή μελέτη καθώς είναι σχετικά εύκολα προσβάσιμος για επισκόπηση και βιοψία με την ενδοσκοπική μέθοδο της κολονοσκόπησης. Με τον τρόπο αυτόν, και λαμβάνοντας σειριακές βιοψίες που επέτρεψαν λεπτομερή μορφολογική, ανοσοϊστοχημική και μοριακή μελέτη, διευκρινίστηκαν τα στάδια της καρκινογένεσης από το αρχικό στάδιο της αδενωματώδους υπερπλασίας προς το ενδοεπιθηλιακό (*in situ*) καρκίνωμα και ακολούθως το διηθητικό αδenoκαρκίνωμα. Τα στάδια αυτά χαρακτηρίζονται από αντίστοιχες μορφολογικές και γενετικές κυτταρικές αλλαγές που, αν και δεν αντιπροσωπεύουν μία απaráβατη αλληλουχία μοριακών συμβάντων, εντούτοις παρουσιάζουν σχετική κανονικότητα και επαναληψιμότητα σε διαφορετικούς ασθενείς. Η διάρκεια της μετάβασης από την αδενωματώδη υπερπλασία σε διηθητικό καρκίνωμα είναι της τάξης των 10–20 ετών.

Όπως συμβαίνει στο σύνολο σχεδόν των συμπαγών όγκων, η πρόγνωση των ασθενών με την διάγνωση του κολο-ορθικού καρκίνου εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από το στάδιο της νόσου στην διάγνωση. Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται σύμφωνα με το σύστημα TNM (Tumor, Node, Metastasis), βασίζεται δηλαδή στην τοπική επέκταση του όγκου, τον αριθμό των διηθημένων από καρκινικά κύτταρα λεμφαδένων και την ανίχνευση μεταστάσεων. Η τελευταία αναθεώρηση του συστήματος σταδιοποίησης κατά AJCC(3) έγινε το 2002 (Πίνακας 2, Πίνακας 3). Παραθέτονται και το σύστημα σταδιοποίησης κατά Dukes και η τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Astler-Coller, που έχουν συνεχώς μειούμενη αξία στην κλινική πρακτική.

Στο στάδιο I και πρώιμο στάδιο II (T₃, N₀) της νόσου η ριζική εξαίρεση του πάσχοντος τμήματος του εντέρου και των περιοχικών λεμφαδένων οδηγεί στη ίαση του 85% των ασθενών. Για ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο σταδίου II (T₄, N₀), η χειρουργική αντιμετώπιση οδηγεί σε ολική πενταετή επιβίωση 70–75%. Η αντιμετώπιση των ασθενών αποκλειστικά με χειρουργική εκτομή οδηγεί σε ολική πενταετή επιβίωση 30–50% για τους ασθενείς με κολο-ορθικό καρκίνο σταδίου III. (4) Στα παραπάνω δεδομένα βασίζεται η πρακτική για έλεγχο του γενικού πληθυσμού (screening) με ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και σιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση, καθώς το όφελος από την έγκαιρη διάγνωση της νόσου σε αρχικά στάδια είναι σαφές. Ο γενικευμένος προληπτικός έλεγχος του πληθυσμού (δευτερογενής πρόληψη) αποδεδειγμένα έχει συμβάλει στην μείωση των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου στις χώρες που έχει εφαρμοστεί ευρέως και με συνέπεια. (5)



Πίνακας 2. Ορισμός του συστήματος σταδιοποίησης TNM κατά AJCC.

Πρωτοπαθής όγκος (T)

- TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
 T₀ Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
 T_{is} Καρκίνωμα *in situ*: ενδοεπιθηλιακό ή διήθηση της βασικής μεμβράνης
 T₁ Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα
 T₂ Ο όγκος διηθεί τον ιδίως μυϊκό χιτώνα
 T₃ Ο όγκος διηθεί πέρα από τον ορογόνο χιτώνα, ή στο εκτός του περιτοναίου περικολικό ή περιορθικό λίπος
 T₄ Ο όγκος διηθεί γειτονικά όργανα ή δομές ή διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο

Περιοχικοί λεμφαδένες (N)

- NX Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
 N₀ Χωρίς μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
 N₁ Μετάσταση σε έναν ως τρεις περιοχικούς λεμφαδένες
 N₂ Μετάσταση σε τέσσερις ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις

- MX Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν
 M₀ Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
 M₁ Με απομακρυσμένες μεταστάσεις
-

Πίνακας 3. Ομαδοποίηση των σταδίων κατά AJCC και σύγκριση με τα συστήματα σταδιοποίησης κατά Dukes και τροποποιημένο κατά Astler-Coller (MAC).

Στάδιο	T	N	M	Dukes	MAC
0	T _{is}	N ₀	M ₀	-	-
I	T ₁	N ₀	M ₀	A	A
	T ₂	N ₀	M ₀	A	B ₁
IIA	T ₃	N ₀	M ₀	B	B ₂
IIB	T ₄	N ₀	M ₀	B	B ₃
IIIA	T ₁ -T ₂	N ₁	M ₀	C	C ₁
IIIB	T ₃ -T ₄	N ₁	M ₀	C	C ₂ /C ₃
IIIC	Any T	N ₂	M ₀	C	C ₁ /C ₂ /C ₃
IV	Any T	Any N	M ₁	-	D



Για τα στάδια II και III, η θεραπεία εκλογής είναι η ριζική χειρουργική εξαίρεση του όγκου και των περιοχικών λεμφαδένων. Σημαντικές βελτιώσεις στην χειρουργική τεχνική, έχουν βελτιώσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και τον αριθμό των ασθενών που απολαμβάνουν ίαση της νόσου τους με την χειρουργική επέμβαση μόνο.

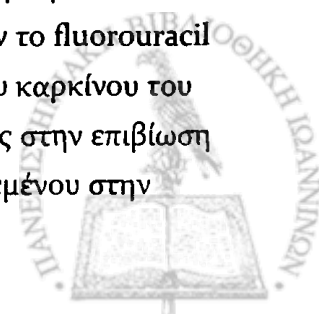
(6) Ειδικά για τον καρκίνο του ορθού (οριζόμενος ως το αδενοκαρκίνωμα που αναπτύσσεται στον βλεννογόνο του τμήματος του παχέος εντέρου από τον πρωκτό ως 12-15 εκατοστά κεντρικότερα) που χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής από τα αντίστοιχα στάδια καρκίνου του υπολοίπου παχέος εντέρου, η τεχνική της ολικής εκτομής του μεσο-ορθού, έχει περαιτέρω βελτιώσει το ποσοστό των τοπικών υποτροπών μετά την αρχική εκτομή.

Η μετεγχειρητική (adjuvant) χημειοθεραπεία ή η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία στον κολο-ορθικό καρκίνο αντιπροσωπεύει μία από τις επιτυχίες της ογκολογίας στην αντιμετώπιση των συμπαγών όγκων. Το απόλυτο όφελος στην τριετή ελεύθερη νόσου επιβίωση (που έχει αντικαταστήσει τον στόχο της ολικής επιβίωσης για τις μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας στον κολο-ορθικό καρκίνο) με την χρήση σχημάτων βασισμένων σε *fluorouracil* (5-fluorouracil, 5-FU) και *oxaliplatin* είναι 8-10% για το στάδιο III και 3,5-5% για το στάδιο II της νόσου μετά από επιτυχή χειρουργική εκτομή.

(7) Παρομοίως, η χρήση της προεγχειρητικής (neoadjuvant) ή μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας μειώνει το ποσοστό τοπικών υποτροπών στον καρκίνο του ορθού σταδίου II ή III. (8,9)

Η αντιμετώπιση της μεταστατικής ή υποτροπιάζουσας νόσου βασίζεται στην χορήγηση χημειοθεραπείας. Κατά τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί η δυνητική επιτυχία της χειρουργικής εκτομής των μεταστάσεων να παράσχει μακροχρόνια ελεύθερη νόσου επιβίωση σε επιλεγμένους ασθενείς. (10) Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας είναι παρηγορικός σε αυτό το στάδιο της πορείας της νόσου. (11) Παρ' όλα αυτά, για το 19% περίπου των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που διαγιγνώσκονται εξ αρχής με μεταστατική νόσο, η ολική πενταετής επιβίωση παραμένει φτωχή, της τάξης του 10%. (2)

Αν και υπάρχει γενική συμφωνία ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο, το ακριβές όφελος που προσδίδουν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι λιγότερο σαφές. Μετά από πολλές δοκιμές, το πρώτο κυτταροστατικό φάρμακο που χορηγήθηκε με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της νόσου ήταν το *fluorouracil* (12) και παρέμεινε το βασικό φάρμακο συστηματικής χημειοθεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου για τρεις περίπου δεκαετίες, αν και το συνολικό όφελος στην επιβίωση ήταν μικρό. (13) Το μόριο προκύπτει με την αντικατάσταση του συνδεδεμένου στην



- θέση 5 του δακτυλίου της ουρακίλης υδρογόνου (H) με ένα άτομο φθορίου (F). Οι συνολικές διαστάσεις του μορίου δεν αλλάζουν σημαντικά και του επιτρέπουν να μιμείται την βιοχημική συμπεριφορά της ουρακίλης. Εντούτοις, ο θεσμός φθορίου-άνθρακα της 5-φθοριοουρακίλης είναι πολύ ισχυρότερος από τον δεσμό υδρογόνου και άνθρακα της ουρακίλης και δεν επιτρέπει την μεθυλίωση της 5 θέσης της φθοριοουρακίλης από την θυμιδυλική συνθάση (thymidylate synthase). Συνεπώς, η αντικατάσταση του υδρογόνου από το φθόριο παράγει ένα μόριο που μοιάζει αρκετά με πυριμιδίνη ώστε να αλληλεπιδρά με τα ένζυμα του μεταβολισμού των πυριμιδινών αλλά συγχρόνως διαταράσσει άλλες δράσεις των πυριμιδινών. Τελικά, η δράση του *flucytosine* διαμεσολαβείται μέσω των παραγώγων νουκλεοτιδίων της (κυρίως φθοριοδεοξυμονοφωσφορική ουριδίνη, FdUMP) και συνίσταται στην αναστολή της θυμιδυλικής συνθάσης, στην αναστολή της επεξεργασίας του RNA, και στην ενσωμάτωση των παραγώγων της στο DNA. Η κλινική τοξικότητά του είναι γενικά ήπια για την πλειονότητα των ασθενών και συνίσταται σε ναυτία, βλεννογονίτιδα (κυρίως στοματίτιδα) και διάρροια. (14)

Οι προσπάθειες που έγιναν για την βελτίωση της επιβίωσης οδήγησαν στην προσθήκη τροποποιητικών της δράσης του *flucytosine* φαρμάκων που προσέφεραν ένα μικρό επιπλέον όφελος. Συχνότερα χρησιμοποιείται εξωγενές φυλικό οξύ, με την μορφή του 5-φορμυλο-τετραυδροφολικού οξέος (*leucovorin*). Η παρουσία επαρκούς συγκέντρωσης φυλικού οξέος αυξάνει το σχηματισμό του ανασταλτικού συμπλόκου με την θυμιδυλική συνθάση και επιτρέπει την υπερνίκηση μέρους της αντίστασης στο *flucytosine*. Η ενίσχυση της δράσης του *flucytosine* από το *leucovorin* έχει όντως αποδειχθεί στην κλινική πράξη. (15)

Ένας αριθμός αναλόγων του *flucytosine* φαρμάκων έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την βελτίωση της δραστηριότητας και της ευκολίας χρήσης του φαρμάκου. Το σημαντικότερο είναι το *capecitabine* (N₄-πεντοξυκαρμπονυλ-5'-δεοξυ-5-φθοριοκυτιδίνη) που παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι είναι διαθέσιμο για από του στόματος χορήγηση. Πρόκειται για πρόδρομο φάρμακο του *flucytosine* που μετατρέπεται σε αυτό ενδοκυτταρίως, με ένζυμα του ήπατος αλλά και άλλων φυσιολογικών και νεοπλασματικών ιστών. Ηπατική δυσλειτουργία καθυστερεί την μετατροπή του φαρμάκου στους δραστικούς μεταβολίτες του αλλά δεν έχει σταθερή επίδραση στην τοξικότητα. Αν και ο χρόνος ημίσειας ζωής του στο πλάσμα είναι μικρός (1-1,5 ώρα), η χορήγησή του ανά δωδεκάωρο μιμείται τελικά την συνεχή ενδοφλέβια έγχυση *flucytosine*. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές του είναι παρόμοιες με του *flucytosine*, αλλά επιπλέον περιλαμβάνουν το σύνδρομο παλαμών και πελμάτων (ερύθημα, απολέπιση, άλγος και ευαισθησία του δέρματος των παλαμών και των πελμάτων). (14)



Οι *camptothecins* είναι μια τάξη αντινεοπλασματικών φαρμάκων που στοχεύουν στο ένζυμο τοποϊσομεράση I. Το πρωτότυπο σκεύασμα της τάξης, το *camptothecin*, απομονώθηκε από το κινέζικο φυτό *Camptotheca acuminata* το 1966. Η κλινική του εξέλιξη δεν απέδωσε άμεσα τα αναμενόμενα με βάση την δραστικότητά του σε προκλινικές μελέτες λόγω σημαντικής τοξικότητας, κυρίως μυελοκαταστολή και αιμορραγική κυστίτιδα. Το *irinotecan* (CPT-11) αποτελεί εξέλιξη της πρωτότυπης ουσίας, με μικρότερη τοξικότητα και με σημαντική δράση στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Πρόκειται για πρόδρομο φάρμακο που μετατρέπεται ενζυματικά στον βιολογικά δραστικό μεταβολίτη SN-38. Το SN-38 είναι 1.000 φορές πιο δραστικό από το *irinotecan* στην αναστολή της τοποϊσομεράσης I. Οι DNA τοποϊσομεράσες είναι πυρηνικά ένζυμα που επιτρέπουν σε περιοχές του DNA να «ξεδιπλώσουν», ώστε να επιτρέψουν την αντιγραφή, ανασυνδυασμό, επιδιόρθωση και μεταγραφή τους. Η δράση του SN-38 συνίσταται στην αλληλεπίδρασή του με το σύμπλοκο τοποϊσομεράσης I και DNA, μη επιτρέποντας την αποσύνδεσή του και οδηγώντας σε θραύσματα αρχικά μονής και ακολούθως διπλής αλύσου του DNA κατά την αντιγραφή του. Καθώς η μη αναστρέψιμη βλάβη του DNA συμβαίνει κατά την αντιγραφή του, το *irinotecan* είναι ειδικό φάρμακο της S φάσης του κυτταρικού κύκλου, γεγονός που καθορίζει εν μέρει και τον τρόπο χορήγησής του. Η τοξικότητά του μπορεί να είναι σοβαρή και συνίσταται σε μυελοκαταστολή (κυρίως ουδετεροπενία, συχνά εμπύρετος), καθυστερημένη διάρροια που συχνά απαιτεί χορήγηση loperamide ή νοσηλεία, και χολινεργικό σύνδρομο κατά την διάρκεια της έγχυσης του ενδοφλεβίου διαλύματος. (14) Έχει ένδειξη για την χρήση σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με φλουοροπυριμιδίνες. (16,17)

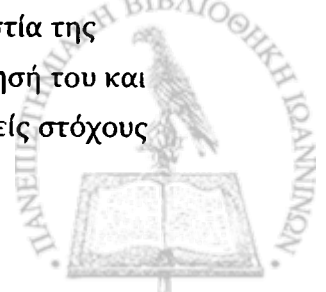
Τα σύμπλοκα της πλατίνης είναι από τα παλαιότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα, καθώς η εργαστηριακή ανακάλυψη της δραστικότητάς τους χρονολογείται από το 1965 και η *in vivo* απόδειξή της σε ανθρώπους από το 1973. Το *cisplatin* (*cis*-διαμινο-διχλωρο-πλατίνη) είναι το πρωτότυπο φάρμακο της κατηγορίας αυτής που σαν ομάδα όμως δεν είχε δράση εναντίον του καρκίνου του παχέος εντέρου. Δραστικότερο αποδείχτηκε το νεώτερο παράγωγο *oxaliplatin*. Η δράση του, όπως και των υπολοίπων φαρμάκων της κατηγορίας, συνίσταται στην σύναψη γεφυρών σύνδεσης των αλύσων του DNA που οδηγούν σε τυχαία θραύσματα και ανώμαλη αναδίπλωση του μορίου. Το χαρακτηριστικό που το διακρίνει από τα υπόλοιπα πλατινούχα φάρμακα είναι ότι είναι εξίσου δραστικό σε κύτταρα με φυσιολογική ή διαταραγμένη ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA (*mismatch repair*, MMR). Η δοσοπεριοριστική του τοξικότητα είναι η περιφερική, αισθητικού κυρίως τύπου, νευροπάθεια, που εμφανίζεται με αθροιστικό τρόπο καθώς 75% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν συνολική δόση 1560 mg/m² θα προσβληθούν σε κάποιο βαθμό. Προκαλεί επίσης μυελοκαταστολή (κυρίως ουδετεροπενία), διάρροια, εμέτους και αντιδράσεις άναφυλαξίας κατά την έγχυση του ενδοφλεβίου διαλύματος. (14) Έχει ένδειξη για την χρήση σε ασθενείς με μεταστατικό ή

υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς και ως συμπληρωματική μετεγχειρητική θεραπεία σε αρχικά στάδια της νόσου σε συνδυασμό με φλουοροπυριμιδίνες. (18,7)

Το *bevacizumab* είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο αντίσωμα τάξης IgG1 που δεσμεύει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF). Έχει αντιαγγειογενετική δράση που συνίσταται σε ελάττωση της αγγειακής παροχής προς τον όγκο, ελάττωση της μικροαγγειακής πυκνότητας και αλλαγές στο ενδοθήλιο των αγγείων που επηρεάζουν την διαπερατότητά τους. Η τοξικότητά του συνίσταται κυρίως σε αιμορραγικά και θρομβοεμβολικά επεισόδια που μπορεί να είναι σε βαθμό απειλητικό για την ζωή, αναστρέψιμη υπέρταση και πρωτεϊνουρία. (19) Έχει ένδειξη για χρήση στον μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. (11)

Το *cetuximab* είναι ένα χημειοθεραπευτικό αντίσωμα τάξης IgG1 που δεσμεύει τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα τάξης 2 (epidermal growth factor receptor 2, EGFR2). Η φυσιολογική λειτουργία του EGFR συνίσταται στον ομοδιμερισμό ή ετεροδιμερισμό του μετά την σύνδεσή του με τους συνδέτες του και την ακόλουθη διαμεταγωγή σήματος προς το εσωτερικό του κυττάρου με σκοπό κυρίως την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την αποφυγή της απόπτωσης. Η σύνδεση του *cetuximab* στο εξωκυττάριο τμήμα III του υποδοχέα αναστέλλει την φυσιολογική λειτουργία του εμποδίζοντας την δράση περαιτέρω συνδετών και τον διμερισμό του, στερώντας το κύτταρο από τα σχετικά αυξητικά σήματα. Επιπλέον, πιθανόν είναι να προκαλεί κυτταροτοξική δράση μέσω αντισωμάτων (antibody dependent cellular cytotoxicity). Η τοξικότητά του συνίσταται κυρίως σε δερματικές βλάβες, υπομαγνησισαιμία και διάρροια. (20) Έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ή υποτροπιάζοντος καρκίνου του παχέος εντέρου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. (21)

Κάθε χημειοθεραπευτικό σχήμα, όπως και το σύνολο σχεδόν των ιατρικών πράξεων, πρέπει να αποδείξει την αποτελεσματικότητά του έναντι καθιερωμένης προηγούμενης αγωγής, ή έναντι καμίας ειδικής αντινεοπλασματικής αγωγής, σε τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή με τελικό μετρούμενο στόχο την ολική επιβίωση των ασθενών. Η τυχαίοποίηση, η τυχαία δηλαδή κατανομή των συμμετεχόντων ασθενών στα δύο ή περισσότερα σκέλη της μελέτης, εξασφαλίζει την ισόρροπη κατανομή τους όσον αφορά γνωστούς ή άγνωστους προγνωστικούς ή προβλεπτικούς παράγοντες και συνεπώς την αποφυγή εισαγωγής συστηματικού σφάλματος στο αποτέλεσμα της μελέτης. Η επιλογή της επιβίωσης ως τελικό μετρούμενο στόχο εξασφαλίζει την κλινική αξιοπιστία της μελέτης, καθώς αποτελεί ένα μέγεθος μη αμφισβητήσιμο ως προς την μέτρησή του και σαφώς σχετικό με τους κοινά αποδεκτούς από τους ιατρούς και τους ασθενείς στόχους



της αντινεοπλασματικής αγωγής. Τα τελευταία χρόνια προτείνεται η χρήση του χρονικού διαστήματος χωρίς επιδείνωση της νόσου μετά την χορηγηθείσα αγωγή, ως υποκατάστατος δείκτης της επιβίωσης και ως αντιπροσωπευτικότερο μέγεθος της αντινεοπλασματικής δράσης κάθε υπό δοκιμή φαρμάκου. Το βασικό πλεονέκτημα του στόχου αυτού σε σχέση με την ολική επιβίωση είναι το μικρότερο απαιτούμενο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών εντός της μελέτης, που επιτρέπει την ταχύτερη εισαγωγή στην κλινική πράξη αποτελεσματικών σχημάτων και την ταχύτερη διακοπή δοκιμών μη αποτελεσματικών φαρμάκων. Ένα επιπλέον πλεονέκτημα είναι η ακριβέστερη εκτίμηση της αντινεοπλασματικής δράσης της υπό δοκιμή αγωγής, καθώς τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονται από τα χορηγούμενα φάρμακα μετά το τέλος της κλινικής μελέτης στους ασθενείς που αποτελούν τον πληθυσμό της μελέτης. Παρά τα σαφή αυτά πλεονεκτήματα, το διάστημα ως την επιδείνωση της νόσου παραμένει υποκατάστατος δείκτης της ολικής επιβίωσης και η μεμονωμένη χρήση του θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Χρήσιμος είναι ο υπολογισμός και των δύο κύριων στόχων στις ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, πρακτική που είναι πλέον συνηθισμένη για τις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες.

Περισσότερες από 200 τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δημοσιευτεί που συγκρίνουν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα για την θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του παχέος εντέρου. Καθώς νεώτερα ή πιο εντατικά σχήματα έχουν επίσης αυξημένη τοξικότητα, είναι χρήσιμη η ποσοτικοποίηση του οφέλους από κάθε νέο φάρμακο συγκρινόμενο με παλαιότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμεύει στην συλλογή και την αποδοτική ενοποίηση του συνόλου των δημοσιευμένων πληροφοριών για σαφώς οριζόμενο ερώτημα με σκοπό να δοθεί η δυνατότητα για την ορθολογική λήψη διαγνωστικών ή θεραπευτικών αποφάσεων. Προϋπόθεση εξ ορισμού της συστηματικής ανασκόπησης είναι η εύρεση όσο το δυνατόν περισσότερων πληροφοριών, ώστε να ελαχιστοποιηθεί κατά το δυνατόν το σφάλμα επιλογής στην τελική ανάλυση. Αυτό αντανακλάται στην μεθοδολογία της που είναι εκτεταμένη με έμφαση προς την αυξημένη ευαισθησία εις βάρος της ειδικότητας της έρευνας των πηγών. Οι λέξεις-κλειδιά της αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων είναι γενικές και επιτρέπουν παραλλαγές των αναζητούμενων όρων. Επιπλέον, η αξιοποίηση των βιβλιογραφικών αναφορών σχετικών δημοσιευμένων άρθρων και η μη ηλεκτρονική αναζήτηση σε τεύχη σημαντικών ιατρικών επιθεωρήσεων διευρύνει τις διαθέσιμες πηγές πληροφορίας. Η εξαγωγή της σχετικής πληροφορίας από το πλήθος των αποτελεσμάτων της αναζήτησης που έχει γίνει με αυτόν τον τρόπο γίνεται από τον ερευνητή με έλεγχο μίας προς μίας των πηγών και τρόπο που δεν επιδέχεται προς το παρόν αυτοματισμό και για τούτο αποτελεί το πιο χρονοβόρο και επίπονο στάδιο της διενέργειας μιας συστηματικής ανασκόπησης.



-Την συλλογή των διαθέσιμων σχετικών πληροφοριών ακολουθεί η εξαγωγή των μετρούμενων μεγεθών από το δημοσιευμένο πλήρες κείμενο των μελετών. Είναι συνηθισμένη πρακτική η ανάσυρση και καταγραφή των στοιχείων να γίνεται από περισσότερους του ενός ανεξάρτητους ερευνητές, με σκοπό την διασφάλιση της ακρίβειας της διαδικασίας. Πολλές φορές η δημοσιευμένη πληροφορία είναι ασαφής ή ελλιπής για τους σκοπούς της συστηματικής ανασκόπησης και είναι απαραίτητη η επικοινωνία με τους ερευνητές για την αναζήτηση διευκρινίσεων.

Η μετα-ανάλυση είναι ο συνδυασμός με στατιστικές μεθόδους των αποτελεσμάτων δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων μελετών. (22) Χρησιμεύει στην ποσοτική απόδοση του αποτελέσματος της συστηματικής ανασκόπησης, κατά τρόπο που να μπορεί να αξιοποιηθεί για την εξαγωγή κλινικών συμπερασμάτων. Η αξία της έγκειται στο ότι μπορεί να αυξήσει την στατιστική ισχύ των μετα-αναλυόμενων μελετών, να αυξήσει την ακρίβεια του αποτελέσματος μειώνοντας το εύρος του διαστήματος εμπιστοσύνης, να απαντήσει σε ερωτήματα που δεν είχαν τεθεί κατά την διεξαγωγή των αρχικών μελετών και να διευκρινίσει αντικρουόμενα αποτελέσματα παρελθόντων κλινικών μελετών.

Σε αυτήν την μετα-ανάλυση, πραγματοποιήσαμε μία ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όλων των τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν σχήματα συστηματικής θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου. Σκοπός ήταν η παρουσίαση της προόδου στην τεκμηρίωση της χρήσης αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών σκευασμάτων σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές καθώς νέα σκευάσματα δοκιμάζονταν. Μελετήσαμε επίσης κατά πόσον συγκεκριμένα σχήματα σχετίζονταν με καλύτερη επιβίωση και καθυστερημένη επιδείνωση της νόσου των ασθενών και εκτιμήσαμε το μέγεθος αυτού του οφέλους. Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των σχετικών συγκρίσεων, χρησιμοποιήσαμε την μεθοδολογία μετα-ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων (multiple treatments meta-analysis). (23,24) Η μέθοδος αυτή μας επέτρεψε να συνεκτιμήσουμε δεδομένα από άμεσες συγκρίσεις (δηλαδή θεραπείες που συγκρίνονταν άμεσα μεταξύ τους στα πλαίσια τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής) και έμμεσες συγκρίσεις (δηλαδή θεραπείες που συγκρίνονταν εμμέσως μέσω διαφορετικών μελετών συνδυάζοντας τα αποτελέσματα της σύγκρισής τους με μία κοινή συγκρινόμενη θεραπεία) που περιελάμβαναν διαφορετικά σχήματα και να εκτιμήσουμε την ισχύ και την συνέπεια των στοιχείων.



Μέθοδοι

Medical statistics will be our standard of measurement: we will weigh life for life and see where the dead lie thicker, among the workers or among the privileged.

—Rudolf Ludwig Karl Virchow

Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής μελετών

Η βάση κάθε συστηματικής ανασκόπησης συνίσταται στην έρευνα σχετικών πηγών για την αναζητούμενη πληροφορία, στην περίπτωσή μας, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές συστηματικώς χορηγούμενης αγωγής για τον μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου. Ερευνήσαμε, χωρίς να θέσουμε γλωσσικούς περιορισμούς, τις σημαντικότερες βάσεις ιατρικής πληροφορίας, δηλαδή τις βάσεις δεδομένων PubMed (<http://www.pubmed.gov/>), Embase (<http://www.embase.com/>) και το Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>). Η τελευταία ανανέωση των αποτελεσμάτων έγινε στις 20 Δεκεμβρίου 2006 για την Embase και στις 17 Ιουλίου 2007 για την PubMed και την Cochrane Library. Η αναζήτηση δεν συνεχίστηκε για το 2007 στην Embase, καθώς το περιεχόμενο της βάσης αυτής αρχειοθετείται πλέον και στην Cochrane Library από το έτος 2007. Η στρατηγική αναζήτησης χρησιμοποιούσε τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά σε συνδυασμό: λέξεις που αντιπροσωπεύουν καρκίνο (δηλαδή «cancer», «carcinom*», «neoplas*» ή «malignan*»), λέξεις που αντιπροσωπεύουν παχύ έντερο ή ορθό (δηλαδή «colon», «colonic», «color*», «bowel», «rectal», «rectum» ή «recto*»), λέξεις που αντιπροσωπεύουν τυχαιοποιημένες μελέτες (δηλαδή «random*», «controlled trial», «clinical trial», «randomized controlled trial», «placebo» ή «double-blind»). (25) Το ακριβές κλειδί αναζήτησης ήταν «(cancer OR carcinom* OR neoplas* OR malignan*) AND (colon OR colonic OR color* OR bowel OR rectal OR rectum OR recto*) AND (random* OR controlled trial OR clinical trial OR randomized controlled trial OR placebo OR double-blind)» για την PubMed και την Embase, και «(cancer OR carcinom* OR neoplas* OR malignan*) AND (colon OR colonic OR color* OR bowel OR rectal OR rectum OR recto*)» για την Cochrane Library, καθώς το Central Registry of Controlled Trials της τελευταίας περιέχει μόνο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και δεν απαιτεί την εισαγωγή των κλειδιών που σκοπεύουν να ανακαλύψουν την τυχαιοποίηση.



Στα πλαίσια της προσπάθειας για μεγιστοποίηση της ευαισθησίας της αναζήτησης ερευνήσαμε επίσης τις λίστες αναφορών κάθε μελέτης και συστηματικής ανασκόπησης ή μετα-ανάλυσης για επιπρόσθετες δημοσιεύσεις. Επιπλέον αναζητήσεις έγιναν στην βάση PubMed χρησιμοποιώντας τα ονόματα των ερευνητών που ήταν πρώτοι συγγραφείς σε τουλάχιστον μία επιλέξιμη μελέτη. Επιπροσθέτως, ερευνήσαμε τα περιεχόμενα των τυχών των τελευταίων ετών από τα περιοδικά με τον μεγαλύτερο αριθμό μελετών στην ηλεκτρονική αναζήτηση. Τα παραπάνω αποτελούν διεθνώς παραδεκτές τεχνικές για την ελαχιστοποίηση του σφάλματος σε μια συστηματική ανασκόπηση. (26)

Συλλέξαμε όλες τις δημοσιευμένες ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τουλάχιστον δύο σκέλη διαφορετικών φαρμάκων ή σχημάτων συστηματικής θεραπείας με τουλάχιστον πέντε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ανά σκέλος. Έγινε προσπάθεια να εξασφαλιστεί κατά το δυνατόν η αξιοπιστία των μελετών, επιλέγοντας δημοσιεύσεις αξιολογημένες από ομότιμους (peer-reviewed) και διευκρινίζοντας την ακριβή διαδικασία τυχαιοποίησης. Οι μελέτες συμπεριλαμβάνονταν ανεξάρτητα από την γραμμή θεραπείας που αντιπροσώπευαν. Οι μελέτες με τρία ή περισσότερα σκέλη συμπεριλαμβάνονταν αν τουλάχιστον δύο σκέλη αναφέρονταν σε επιλέξιμη σύγκριση και τα μη επιλέξιμα σκέλη αποκλείονταν. Αποκλείσαμε επίσης μη τυχαιοποιημένες και ψευδο-τυχαιοποιημένες μελέτες με προκαθορισμένο διαχωρισμό των ασθενών, δεδομένα που αναφέρονταν σε άλλες κακοήθειες νόσους ή σε μη επιθηλιακό κολο-ορθικό καρκίνο ή σε πλακώδη καρκινώματα (ορμώμενα από τον πρωκτό), μελέτες που συνέκριναν ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία ή γονιδιακή θεραπεία (εκτός αν αυτές οι θεραπευτικές μέθοδοι ήταν οι ίδιες σε όλα τα συγκρινόμενα σκέλη και η διαφορά ανάμεσα στα σκέλη αναφερόταν στα χημειοθεραπευτικά σχήματα μόνο), μελέτες που συνέκριναν τοπική χορήγηση αγωγής μόνο (για παράδειγμα ενδοαρτηριακή) και συγκρίσεις συστηματικής αντινεοπλασματικής αγωγής έναντι καθόλου αντινεοπλασματικής αγωγής (υποστηρικτικής αγωγής μόνο). Καθώς η τμηματική δημοσίευση ή η αναδημοσίευση αποτελεσμάτων τυχαιοποιημένων μελετών είναι συχνή, για τις επικαλυπτόμενες ή διπλές αναφορές της ίδιας μελέτης, διατηρήσαμε τα δεδομένα με το μακρύτερο διάστημα παρακολούθησης.

Με σκοπό να συμπεριλάβουμε πρόσφατα σημαντικά αποτελέσματα που δεν έχουν ολοκληρώσει την διαδικασία δημοσίευσής τους, ερευνήσαμε επίσης βιβλία ελεύθερων ανακοινώσεων από μεγάλα διεθνή συνέδρια (δηλαδή των Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology [ASCO] και Annual Congress of European Society of Medical Oncology [ESMO]) των ετών 2006-07 για να εντοπίσουμε μελέτες που παρουσίαζαν ώριμα αποτελέσματα σε σχήματα που-ήδη αντιπροσωπεύονταν στις προηγουμένως ανευρεθείσες δημοσιευμένες μελέτες και συγκρίσεις που ήταν επιλέξιμες για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων.



- Εξαγωγή των δεδομένων

Τα δεδομένα εξήχθησαν από τις μελέτες από τον Β. Γκολφινόπουλο και τον καθ. Ι. Ιωαννίδη. Οι μεταξύ τους διαφορές συζητούνταν μέχρι να επιτευχθεί συμφωνία. Από κάθε επιλέξιμη μελέτη καταγράψαμε σε σχετικό πίνακα τον πρώτο σε σειρά δημοσίευσης συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, την ιατρική επιθεώρηση, την χώρα ή χώρες προέλευσης των συγγραφέων (όπως είχαν δηλώσει στο δημοσιευμένο άρθρο), το μέγεθος του δείγματος των ασθενών (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν και ασθενείς που θεωρήθηκαν από τους συγγραφείς επιλέξιμοι για την ανάλυση επιβίωσης [συνολικό και ανά σκέλος]), τα συγκρινόμενα θεραπευτικά σχήματα, τη γραμμή χημειοθεραπείας (πρώτη ή μεγαλύτερη) και το ποσοστό ασθενών με κατάσταση ικανότητας (performance status, PS) 2 ή χειρότερο (βαθμός κλίμακας Karnofsky ≤ 70) για κάθε σκέλος.

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το εάν περιελάμβαναν fluouracil ή ανάλογα fluouracil (με ή χωρίς βιοχημική τροποποίηση με leucovorin), irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab. Τα σχήματα που περιελάμβαναν fluouracil ή ανάλογα fluouracil κατηγοριοποιούνταν μαζί ανεξάρτητα από την διάρκεια της έγχυσης (ταχεία ή συνεχής στάγδην έγχυση διαρκείας ωρών ή ημερών) ή την οδό συστηματικής χορήγησης (από του στόματος ή ενδοφλεβίως) καθώς ελάχιστα αξιόπιστα στοιχεία υπάρχουν για διαφορές που μπορεί να προκύψουν στην επιβίωση των ασθενών από τέτοιες τροποποιήσεις. Ένα σημείο που απαιτούσε προσοχή είναι ότι η ταχεία ενδοφλέβια έγχυση του fluouracil έχει σταδιακά εγκαταλειφθεί στην διεθνή κλινική πράξη λόγω ενστάσεων που αφορούν αυξημένη τοξικότητα με αυτόν τον τρόπο χορήγησής του. Συνεπώς, σε αναλύσεις ευαισθησίας, επανεξετάσαμε τα αποτελέσματα από τις άμεσες συγκρίσεις και τις μετα-αναλύσεις πολλαπλών παρεμβάσεων, εξαιρώντας μελέτες που ένα ή περισσότερα σκέλη χρησιμοποιούσαν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluouracil. Επίσης, για όλα τα υπόλοιπα φάρμακα της μετα-ανάλυσης, τα συνηθισμένα σχήματα χορήγησής τους είναι τυποποιημένα καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία για δόσο-εξαρτώμενες ή χρονο-εξαρτώμενες διαφορές στην επιβίωση. Φάρμακα εκτός των προαναφερθέντων χορηγούμενα είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό δεν περιελήφθησαν στην κατηγοριοποίηση της μετα-ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων καθώς δεν έχουν δείξει αξιοσημείωτη δραστηριότητα στον κολο-ορθικό καρκίνο σε παλαιότερες μελέτες και έχουν κατά το πλείστον εγκαταλειφθεί στην τρέχουσα διεθνή κλινική πρακτική.

Προσπαθήσαμε να αποφύγουμε την επανάληψη αποτελεσμάτων που έχουν ήδη δειχθεί με αξιόπιστο τρόπο. Τέτοια σχετικά αποτελέσματα περιέχονται σε μία μετα-ανάλυση που ανέλυσε 19 μελέτες που αντιπροσώπευαν 21 συγκρίσεις με συνολικό δείγμα 3.300 ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίοι έλαβαν fluouracil με ή χωρίς βιοχημική τροποποίηση με leucovorin. (15) Το



αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης επιβεβαίωσε το όφελος στην επιβίωση που προκύπτει από την προσθήκη leucovorin στο fluouracil. Το σχετικό όφελος ήταν 10% (σχετικός κίνδυνος 0,9 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,87-0,94). Ως εκ τούτου, δεν περιλάβαμε σχήματα με fluouracil χωρίς leucovorin στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων. Σημειώνεται ότι το capecitabine, το οποίο είναι από του στόματος χορηγούμενο ανάλογο του fluouracil και ομαδοποιείται με το fluouracil στην μετα-ανάλυσή μας, δεν εμφανίζει βελτίωση της δραστηριότητάς του συγχρηγούμενο με leucovorin και συνεπώς περιλαμβάνεται στις επιλέξιμες κλινικές δοκιμές ως μονοθεραπεία.

Για κάθε μελέτη, καταγράψαμε την διάμεση επιβίωση των συμμετεχόντων ασθενών και τον αριθμό των θανάτων ανά σκέλος, όταν τα στοιχεία αυτά ήταν διαθέσιμα, και εάν η μελέτη κατέληγε σε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα στα συγκρινόμενα σκέλη (two-tailed $p < 0,05$). Επίσης καταγράψαμε την διάμεσο χρόνο ως την επιδείνωση της νόσου και τον αριθμό των μετρούμενων συμβάντων επιδείνωσης σε κάθε σκέλος. Για τις μελέτες με περισσότερα από δύο σκέλη, η στατιστική σημαντικότητα εκτιμήθηκε χωριστά για κάθε ζεύγος συγκρίσεων. Οι παραπάνω πληροφορίες εξήχθησαν από το πλήρες κείμενο της δημοσιευμένης μελέτης ή, αν υπήρχε η δυνατότητα, από μέτρηση στις Kaplan-Meier καμπύλες επιβίωσης και προόδου νόσου αντίστοιχα.

Για μελέτες που συνέκριναν σχήματα τουλάχιστον δύο διαφορετικών κατηγοριών, καταγράψαμε ή υπολογίσαμε τον φυσικό λογάριθμο του σχετικού κινδύνου ($\log[HR]$) και την διακύμανση (variance) για τον θάνατο, και τα αντίστοιχα στοιχεία για την επιδείνωση της νόσου. Χρησιμοποιήσαμε τους αναγραφόμενους στην δημοσιευμένη μελέτη σχετικούς κινδύνους (hazard ratios [HR]) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης από Cox παλινδρομήσεις. Οι μη διορθωμένοι (unadjusted) σχετικοί κίνδυνοι προτιμήθηκαν από τους πολυμεταβλητούς (multivariate)-βασισμένοι στο ότι σε μία ορθά τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, η στατιστική διόρθωση για συγκεκριμένα χαρακτηριστικά δεν είναι απαραίτητη, καθώς η τυχαιοποίηση θα πρέπει να εξισορροπεί τα μετρούμενα και μη μετρούμενα χαρακτηριστικά στα σκέλη της μελέτης. Για μελέτες που δεν ανέφεραν τους μη διορθωμένους σχετικούς κινδύνους και την αβεβαιότητά τους για την επιβίωση, αναζητήσαμε από τους ερευνητές τις αντίστοιχες πληροφορίες. Όταν δεν ήταν δυνατή η ανεύρεσή τους, υπολογίζαμε τον σχετικό κίνδυνο και τη διακύμανση χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμβάντων (E_1, E_2) και των τυχαιοποιημένων ασθενών (T_1, T_2) σε κάθε σκέλος, καθώς και την αναφερόμενη τιμή p . Υπολογίσαμε τη διακύμανση και το $\log(HR)$ από τον τύπο $(T_1 + T_2)^2 / [(E_1 + E_2)T_1T_2]$ και υπολογίσαμε τον φυσικό λογάριθμο του σχετικού κινδύνου έτσι ώστε να είχε την τιμή p που εξάγεται από το log-rank test. (26) Όταν οι τιμές p δεν ήταν διαθέσιμες, ο σχετικός κίνδυνος προσεγγιζόταν από τον λόγο των διαμέσων ολικών ή ελεύθερων συμβάντων επιβιώσεων.

-Στατιστική ανάλυση

Υπολογίσαμε περιγραφικά στατιστικά για τα χαρακτηριστικά των μελετών και του πληθυσμού των ασθενών τους για όλες τις επιλέξιμες μελέτες. Συγκεκριμένα, περιγράψαμε τον διάμεσο αριθμό των τυχαιοποιημένων ασθενών (με διαστήματα εμπιστοσύνης) ανά μελέτη, τις χώρες διεξαγωγής των μελετών, την μεταβολή των χορηγούμενων φαρμάκων στο χρόνο (ανά δεκαετία), την μεταβολή της κατάστασης ικανότητας (performance status) των συμμετεχόντων στις μελέτες ασθενών στο χρόνο.

Η επιβίωση των ασθενών ήταν το κύριο μετρούμενο μέγεθος και ο χρόνος ως την επιδείνωση της κακοήθους νόσου το δευτερεύον μετρούμενο μέγεθος. Για όλες τις αναλύσεις των μετρούμενων μεγεθών, η κύρια ανάλυση περιελάμβανε όλες τις επιλέξιμες μελέτες και οι αναλύσεις ευαισθησίας απέκλειαν μελέτες που χρησιμοποιούσαν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluouracil. Για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων, διενεργήσαμε επίσης αναλύσεις υπο-ομάδων για πρώτης γραμμής και μη πρώτης γραμμής θεραπείες ώστε να διευκρινιστεί πιθανό σφάλμα λόγω του συνυπολογισμού όλων των γραμμών θεραπείας.

Διενεργήσαμε μια σειρά κλασικών μετα-αναλύσεων ανά ζεύγη ομάδων χημειοθεραπευτικών σχημάτων που συνόψισαν το $\log(\text{HR})$ υποθέτοντας ένα random effects μοντέλο. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών υπολογίστηκε με την χρήση του I^2 στατιστικού test: γενικά, τιμές μεγαλύτερες του 50% υποδεικνύουν υψηλή ετερογένεια μεταξύ μελετών, τιμές μεταξύ 25% και 50% υποδεικνύουν ενδιάμεση ετερογένεια και τιμές μικρότερες του 25% υποδεικνύουν χαμηλή ετερογένεια. Αυτά τα μεγέθη πάντως είναι δυνατόν να διέπονται από μεγάλη αβεβαιότητα, ιδιαίτερα κατά την ανάλυση μικρού αριθμού μελετών, και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. (27)

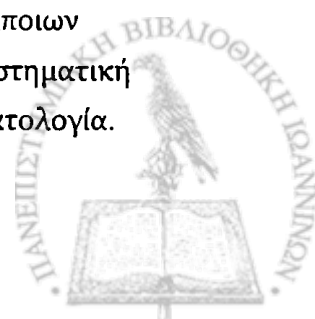
Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων είναι μία μέθοδος εξαγωγής πληροφορίας από ένα δίκτυο κλινικών δοκιμών. (23,28) Δοκιμές που συγκρίνουν τα σχήματα «Α» και «Β» παρέχουν άμεσα στοιχεία για το σχετικό μέγεθος του οφέλους q_{AB}^D (στην περίπτωση μας το $\log(\text{HR})$). Σε μερικές περιπτώσεις έμμεσα στοιχεία μπορεί να είναι διαθέσιμα μέσω ενός κοινού συγκρινόμενου σχήματος «Γ». Οι κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το σχήμα «Α» έναντι «Β», το σχήμα «Β» έναντι «Γ» και το σχήμα «Γ» έναντι «Α» σχηματίζουν ένα απλό δίκτυο. Έμμεσα στοιχεία για την δραστηριότητα του «Α» έναντι του «Β» δίδεται από τον τύπο $q_{AB}^I = q_{AG}^D + q_{GB}^D$. Ο συνυπολογισμός των άμεσων και έμμεσων εκτιμήσεων q_{AB}^D και q_{AB}^I σε ένα μέγεθος οφέλους μπορεί να αυξήσει την ακρίβεια, εφόσον τηρείται η αρχική τυχαιοποίηση. Ο συνδυασμός των άμεσων και έμμεσων στοιχείων για κάθε δεδομένη σύγκριση παρεμβάσεων μπορεί να επεκταθεί σε ένα πολύπλοκο δίκτυο όταν ενδιαφερόμαστε να ταξινομήσουμε περισσότερες από τρεις παρεμβάσεις ανάλογα με την αποτελεσματικότητά τους. Για αυτόν το σκοπό, μία μικρή ομάδα παρεμβάσεων επιλέγονται ως «βασικές παράμετροι», και ακολούθως όλες οι υπόλοιπες αναφερόμενες παρεμβάσεις αναφέρονται ως γραμμικοί συνδυασμοί αυτών

των βασικών παραμέτρων. Υποθέσαμε μια κοινή παράμετρο ετερογένειας τ^2 για όλες τις συγκρίσεις.

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ελέγχοντας εξονυχιστικά τις προϋποθέσεις για «εναλλαξιμότητα» των μελετών σε ολόκληρο το δίκτυο. (24,29,30,31) Η εναλλαξιμότητα ελέγχτηκε κατ' αρχήν μελετώντας την ετερογένεια για κάθε συγκρινόμενο ζεύγος και την ετερογένεια για κάθε κλειστό βρόγχο του δικτύου, δηλαδή εάν κάποια άμεσα (καταγραμμένα από τις μελέτες) στοιχεία διαφωνούν με τα έμμεσα (υπολογιζόμενα) στοιχεία για σχήματα των οποίων οι συγκρίσεις δημιουργούν κλειστό βρόγχο· ένας βρόγχος αποτελείται από μια ομάδα τυχαιοποιημένων συγκρίσεων που, αν αναλυθούν συνολικά, δημιουργούν έναν κλειστό κύκλο (για παράδειγμα A-B, B-Γ, Γ-Δ, Δ-A).

Διενεργήσαμε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων με ένα ιεραρχικό μπεϋζιανό μοντέλο (hierarchical Bayesian model). (23) Τα μεγέθη του οφέλους παρουσιάζονται με 95% διαστήματα αξιοπιστίας (credibility intervals, Crls) (ο όρος «αξιοπιστία» είναι πιο σωστός από τον όρο «εμπιστοσύνη» στο Bayesian framework). Ένα διακριτικό χαρακτηριστικό της μπεϋζιανής προσέγγισης είναι ότι όταν απαιτείται να επικαλεστούν αδιευκρίνιστες παράμετροι σε ένα πρόβλημα, δεν επιχειρείται να εκτιμηθούν αυθαίρετα αυτές οι παράμετροι· αντιθέτως η αβεβαιότητα αντιμετωπίζεται με πιο συστηματικό τρόπο, ολοκληρώνοντας όλες τις πιθανές τιμές που μπορεί να λάβει μία παράμετρος. Σημαντικό πλεονέκτημα της ανάλυσης δεδομένων στα μπεϋζιανά πλαίσια, είναι ότι αποδίδει την πιθανότητα μία παράμετρος να έχει κάποια συγκεκριμένη τιμή, για παράδειγμα μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα κάθε θεραπευτικό σχήμα να είναι το καλύτερο. Η πιθανότητα ενός θεραπευτικού σχήματος T_i να είναι το καλύτερο από N θεραπευτικά σχήματα μπορεί να υπολογιστεί με βάση την προ της ανάλυσης πιθανότητα $P(\text{Rank}(T_i) = N)$.

Καμία βεβαίως αναλυτική μέθοδος δεν είναι απαλλαγμένη από κάποιους περιορισμούς. Μία δυσκολία πηγάζει από το γεγονός ότι οι μπεϋζιανοί υπολογισμοί σχεδόν πάντα απαιτούν ολοκληρώματα αβέβαιων παραμέτρων. Τα ολοκληρώματα αυτά συχνά δεν είναι δυνατόν να επιλυθούν αναλυτικά και απαιτούν υπολογιστικές αναλύσεις, όπως Markov-Chain Monte Carlo μεθόδους. Επιπλέον, η μέθοδος απαιτεί τον καθορισμό μιας προηγούμενης (προ της ανάλυσης) κατανομής πιθανοτήτων, στοιχείο που είναι συχνά άγνωστο και κάποιες σχετικές παραδοχές θα πρέπει να ληφθούν ως σημείο εκκίνησης. Το γεγονός αυτό πάντως αποτελεί περιορισμό και της κλασικής στατιστικής μεθόδου, καθώς και εκεί γίνονται εν μέρει αυθαίρετες παραδοχές για τις τιμές κάποιων παραμέτρων. Παρ' όλα αυτά, η μπεϋσιανή ανάλυση είναι ελκυστική συστηματική μέθοδος διαχείρισης της αβεβαιότητας στην επιστημονική συμπερασματολογία.



-Οι αναλύσεις έγιναν με το πρόγραμμα WinBUGS, έκδοση 1.4 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK, <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/winbugs/contents.shtml>) και με το πρόγραμμα S-PLUS (έκδοση 8, 2007, Insightful Corporation, Seattle, WA, USA, <http://www.insightful.com>).



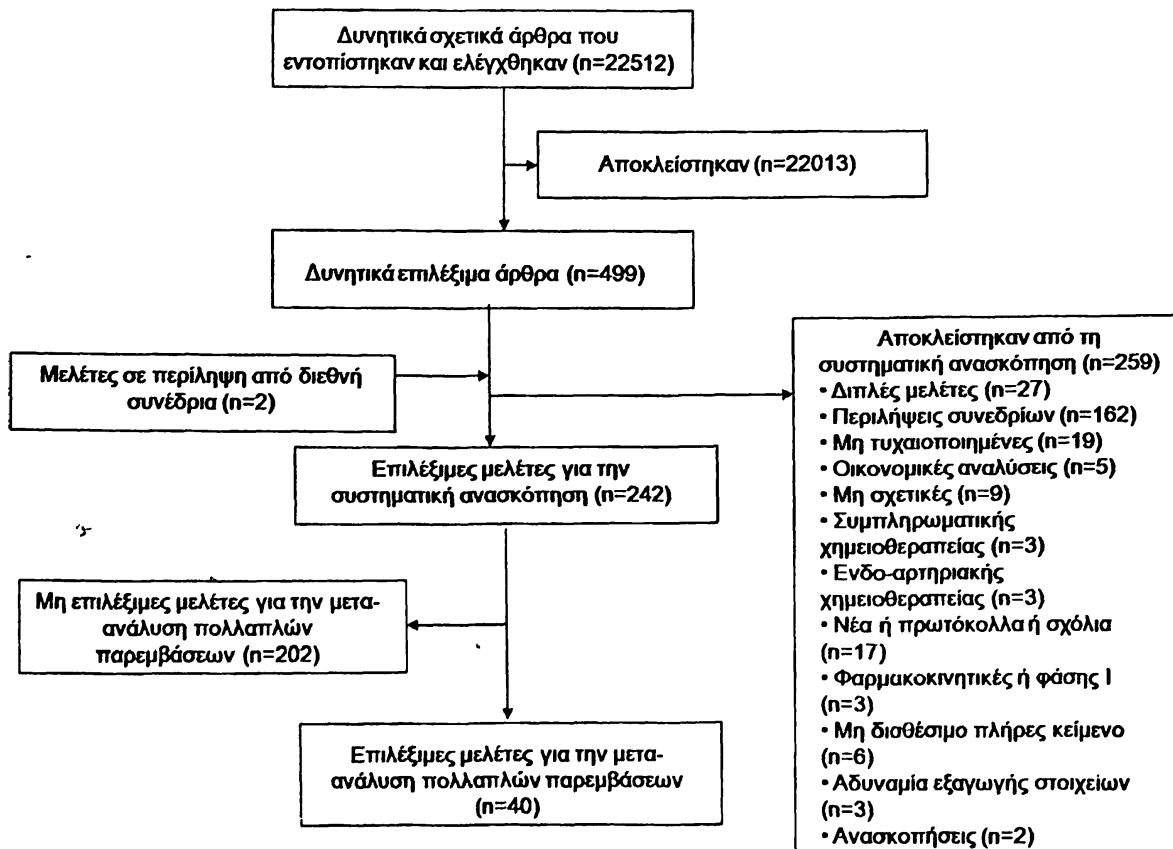
Αποτελέσματα

Scientific knowledge is a body of statements of varying degrees of certainty —

- some most unsure, some nearly sure, but none absolutely certain.*

—Richard Phillips Feynman

Η ηλεκτρονική αναζήτηση ανέσυρε 15.418 αποτελέσματα από το PubMed, 2.502 αποτελέσματα από την Embase και 4.592 αποτελέσματα από το Cochrane Central Register of Controlled Trials. Από αυτά, 499 δυνητικά επιλέξιμα άρθρα αναλύθηκαν. Αποκλείσαμε 259 αναφορές που δεν τηρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Δύο επιπλέον σχετικές μελέτες με ώριμα αποτελέσματα που ήταν επιλέξιμες για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων εντοπίστηκαν από πρόσφατα διεθνή συνέδρια. Τελικά, 242 μελέτες ήταν επιλέξιμες για περιγραφική ανάλυση (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διαδικασία επιλογής μελετών.



Οι 242 μελέτες (βλ. Παράρτημα 1) είχαν δημοσιευτεί μεταξύ του Μαρτίου 1967 και του Ιουλίου 2007. Το διάμεσο μέγεθος δείγματος ήταν 152 ασθενείς (διατεταρτημοριακό διάστημα [IQR] 81–283). Είκοσι μελέτες είχαν περισσότερους από 500 ασθενείς. 56.677 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί σε 580 σκέλη και 51.230 είχαν περιληφθεί σε αναλύσεις επιβίωσης. Στους ασθενείς των περισσότερων αναφορών δεν είχε χορηγηθεί προηγουμένως χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο, επρόκειτο δηλαδή για κλινικές δοκιμές πρώτης γραμμής συστηματικής αντινεοπλασματικής αγωγής) αν και η συμπληρωματική (μετεχειρητική) χημειοθεραπεία επιτρεπόταν σε πολλές από αυτές. Διαπιστώσαμε σημαντική μεταβλητότητα στο ποσοστό των ασθενών με πτωχή κατάσταση ικανότητας (performance status), οριζόμενη ως κατάσταση ικανότητας 2 ή χειρότερη ή βαθμολογία Karnofsky 70 ή μικρότερη, αν και παρουσίαζε στατιστικά σημαντική μείωση στην διάρκεια του χρόνου, κατά 6,2% ανά δεκαετία ($p < 0,0001$). Επιπλέον, το διάμεσο ποσοστό ήταν μόνο 6,2% (IQR 3,8–11,0) για τις μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το έτος 2000. Οι περισσότερες μελέτες είχαν διεξαχθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη. Από τις 242 μελέτες οι 40 συνέκριναν διαφορετικής κατηγορίας χημειοθεραπευτικά σχήματα σύμφωνα με την αρχική κατηγοριοποίησή μας (Πίνακας 4).

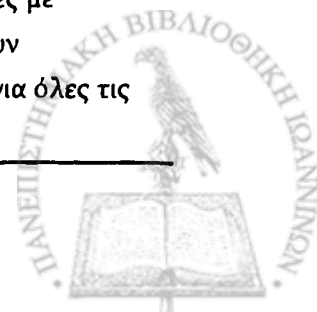
Στις 242 μελέτες δοκιμάστηκαν 137 διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Μόνο έξι μονοθεραπείες (σχήματα που αποτελούνται από ένα χημειοθεραπευτικό σκεύασμα) και 19 συνδυασμοί φαρμάκων είχαν δοκιμαστεί σε τέσσερα ή περισσότερα σκέλη (περισσότερες λεπτομέρειες για τα σκέλη των 242 μελετών είναι διαθέσιμες στο Παράρτημα 2). Επιπλέον, οι δόσεις και ο τρόπος χορήγησης του ίδιου συνδυασμού φαρμάκων συχνά διέφεραν μεταξύ μελετών. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος συνδυασμός ήταν fluouracil με leucovorin (118 σκέλη) ακολουθούμενος από μονοθεραπεία με fluouracil (98 σκέλη), fluouracil με leucovorin και irinotecan (28 σκέλη), fluouracil με leucovorin και oxaliplatin (24 σκέλη) και fluouracil με leucovorin και methotrexate (21 σκέλη). Σχήματα βασισμένα σε fluouracil ήταν συχνά σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν τις δεκαετίες του 1970 και 1980, συνδυασμοί βασισμένοι σε irinotecan ή oxaliplatin εμφανίστηκαν στην δεκαετία του 1990 και έγιναν συχνοί την περασμένη δεκαετία και συνδυασμοί που χρησιμοποιούσαν μοριακά στοχεύοντα φάρμακα χρησιμοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια (Πίνακας 5).



Πίνακας 4. Βασικά χαρακτηριστικά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

	Όλες οι κλινικές δοκιμές (n=242)	Επιλέξιμες δοκιμές για μετα-ανάλυση (n=40)
Έτος δημοσίευσης		
1967-1970	1	0
1971-1980	26	0
1981-1990	44	0
1991-2000	79	34
2001-2007	92	34
Διάμεσο συνολικό δείγμα ασθενών (IQR)	152 (81-283)	256 (137-423)
Διάμεσο δείγμα επιλέξιμων ασθενών (IQR)*	169 (100-306)	250 (136-423)
Αριθμός επιλέξιμων σκελών†		
2	201	32
3	32	9
≥ 4	17	0
Προηγούμενη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο, n (%)	63 (26)	9 (23)
Δοκιμές που συμπεριέλαβαν ασθενείς με διαφορετικές κακοήθειες, n (%)	14 (6)	0
Δοκιμές με μη επιλέξιμα σκέλη, n (%)	5 (2)	0
Performance status ≥ 2 ή δείκτης Karnofsky ≤ 70 σε ≥ 50% του δείγματος, n (%)	5 (2)‡	0‡
Χώρες προέλευσης των ερευνητών		
Πολλαπλές χώρες	64	17
Η.Π.Α.	63	4
Ιταλία	34	6
Ηνωμένο Βασίλειο	11	1
Γερμανία	10	1
Ελλάδα	9	4
Γαλλία	8	2
Άλλες	43	5

IQR: διατεταρτημοριακό διάστημα. * Μόνο ασθενείς που περιλαμβάνονται σε δοκιμές με δεδομένα επιβίωσης. † Ανά τυχαιοποιημένη σύγκριση· μερικές μελέτες περιλαμβάνουν περισσότερες της μίας τυχαιοποιημένες συγκρίσεις. ‡ Δεδομένα δεν ήταν διαθέσιμα για όλες τις δοκιμές.



Πίνακας 5. Αριθμός σκελών σε κάθε χρονική περίοδο που χρησιμοποιούσαν κάθε ομάδα σχημάτων (σε παρένθεση το ποσοστό σε κάθε χρονική περίοδο).

	≤ 1980	1981– 1990	1991– 2000	2001– 2007
Άλλα φάρμακα* χωρίς 5-fluorouracil	22 (27)	22 (20)	9 (5)	7 (4)
Fluorouracil ή ανάλογο fluorouracil	25 (30)	29 (26)	45 (24)	11 (6)
Fluorouracil ή ανάλογο fluorouracil με leucovorin	0	12 (11)	76 (40)	43 (23)
Fluorouracil ή ανάλογο fluorouracil με άλλα φάρμακα*	36 (43)	39 (35)	23 (12)	13 (7)
Fluorouracil ή ανάλογο fluorouracil με leucovorin και άλλα φάρμακα*	0	9 (8)	26 (14)	7 (4)
Σχήματα με irinotecan [†]	0	0	5 (3)	50 (27)
Σχήματα με oxaliplatin [†]	0	0	6 (3)	35 (19)
Σχήματα με irinotecan και oxaliplatin [‡]	0	0	0	7 (4)
Σχήματα με bevacizumab ή cetuximab	0	0	0	13 (7)

*Φάρμακα άλλα από irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab. [†]Χωρίς bevacizumab ή cetuximab. [‡]Δεν περιλαμβάνονται στα σχήματα με irinotecan ή oxaliplatin που απαριθμούνται παραπάνω.

Από τις 242 μελέτες οι 202 αποκλείστηκαν από την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια επιλογής. Οι 76 από αυτές συνέκριναν εναλλακτικές δόσεις ή τρόπους χορήγησης του ίδιου σχήματος σύμφωνα με την κατηγοριοποίησή μας και οι 126 συνέκριναν παλαιότερα σχήματα που δεν ήταν επιλέξιμα για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων, δεν χρησιμοποιούσαν δηλαδή τουλάχιστον ένα από τα φάρμακα fluorouracil με leucovorin ή ανάλογο fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab σε κάθε σκέλος της μελέτης.

Για 20 από τις 202 τυχαιοποιημένες μελέτες αναφερόταν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση (περισσότερες λεπτομέρειες για τις 20 μελέτες είναι διαθέσιμες στο Παράρτημα 3). Οκτώ από τις 20 αυτές μελέτες συνέκριναν χορήγηση fluorouracil με leucovorin έναντι μονοθεραπείας με fluorouracil. Επιπλέον, πέντε από τις 20 μελέτες με στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση συνέκριναν σχήματα συναφών φαρμάκων σύμφωνα με την κατηγοριοποίησή μας. Το ποσοστό (7%, πέντε από τις 76) των μελετών που συνέκριναν σχήματα συναφών φαρμάκων είναι στα πλαίσια που θα αναμέναμε με βάση το τυχαίο σφάλμα. Δύο μελέτες έδειξαν όφελος επιβίωσης για τον συνδυασμό fluorouracil με leucovorin και methotrexate έναντι μονοθεραπείας με fluorouracil, αν και μία άλλη μελέτη έδειξε μειονέκτημα του συνδυασμού fluorouracil

με leucovorin και methotrexate έναντι του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin. Είναι αρκετά πιθανό το αποτέλεσμα των δύο μελετών που ευνοούν την χορήγηση methotrexate να οφείλεται στην έλλειψη leucovorin από το συγκρινόμενο σχήμα. Οι υπόλοιπες τέσσερις μελέτες συνέκριναν φάρμακα που έχουν ιστορική πλέον αξία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (cyclophosphamide, ifosfamide, interferon) και δεν χρησιμοποιούνται στην καθιερωμένη διεθνή κλινική πρακτική.

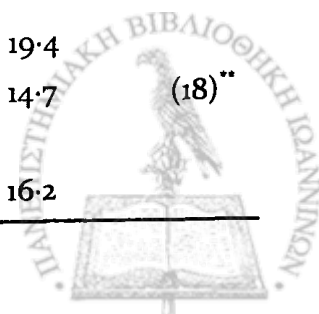
- Οι 40 μελέτες που συνέκριναν διαφορετικού τύπου επιλέξιμους συνδυασμούς περιελάμβαναν 15.802 ασθενείς στην τυχαιοποίηση (Πίνακας 6). Πέντε κλινικές δοκιμές αναφέρονταν σε περισσότερα από δύο σκέλη η καθεμία. (32,33,34,35,36) Για αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήσαμε όλα τα επιλέξιμα ζεύγη συγκρίσεων στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων. Λάβαμε πρόσθετες πληροφορίες για αποτελέσματα επιβίωσης από τους ερευνητές οκτώ μελετών. (17,18,37,38,39,40,41,42) Ακόμη και μετά την προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς, για πέντε μελέτες που περιελάμβαναν 101, 73, 64, 143 και 1.217 ασθενείς η καθεμία δεν κατορθώσαμε να συλλέξουμε επαρκή δεδομένα επιβίωσης. (43,44,45,46,47) Σε μία κλινική δοκιμή με πληθυσμό 329 τυχαιοποιημένους ασθενείς τα συγκρινόμενα σχήματα δεν είχαν συγκριθεί σε καμία άλλη μελέτη. (21) Συνεπώς η δοκιμή αυτή χρησιμοποιήθηκε μόνο ως άμεση σύγκριση καθώς λόγω της απουσίας εμμέσων συγκρίσεων δεν μπορούσε να περιληφθεί στους υπολογισμούς της ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων. Τελικά, 34 μελέτες που αναφέρονταν σε 47 τυχαιοποιημένες συγκρίσεις ήταν διαθέσιμες και χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων όσον αφορά την επιβίωση (13.875 τυχαιοποιημένοι ασθενείς).

Τρεις από τις 40 μελέτες, με 64, 108 και 143 ασθενείς η κάθε μία, δεν είχαν επαρκή δεδομένα για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση. (37) (45)(46) Συνεπώς, μετά τον αποκλεισμό και της προαναφερθείσας μελέτης των 329 ασθενών (21) λόγω της απουσίας σχετικών εμμέσων συγκρίσεων, 36 μελέτες που αναφέρονταν σε 48 τυχαιοποιημένες συγκρίσεις ήταν διαθέσιμες και χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων όσον αφορά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (15.158 τυχαιοποιημένοι ασθενείς).

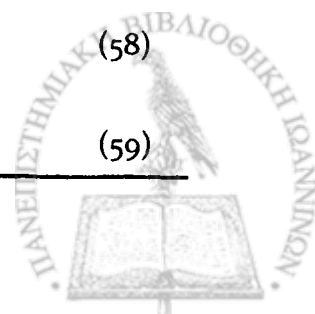


Πίνακας 6. Επιλέξιμες κλινικές δοκιμές για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων.

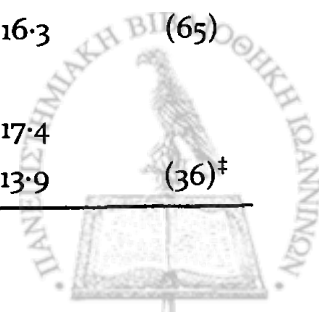
Σχήμα θεραπείας	L	PS (%)	N	N ανά σκέλος	MS (μήνες)*	Ref.
FU/LV (b) + irinotecan	2	9.0	101 (101)	35 (35)	12.2	(43)†
FU/LV (b) + oxaliplatin		3.0		33 (33)	11.5	
Irinotecan + oxaliplatin		9.0		33 (33)	11.0	
FU/LV (b) + irinotecan	1	3.4	238 (234)	- (118)	14.7	(48)
FU/LV (b) + methotrexate		6.9		- (116)	14.8	
FU/LV (inf)	1	-	102 (102)	34 (34)	15.0	(49)
FU/LV (inf) + irinotecan		-		68 (68)	14.0	
Irinotecan + mitomycin-C	2/3	19.4	64 (64)	31 (31)	12.0	(50)
Oxaliplatin + mitomycin-C		18.2		33 (33)	11.2	
Oxaliplatin	1	3.0	73 (73)	35 (-)	-	(44)†
FU/LV (b) + oxaliplatin		6.0		38 (-)	-	
FU/LV (inf) + irinotecan	1	16.5	226 (220)	113 (109)	21.5	(51)
FU/LV (inf) + oxaliplatin		6.3		113 (111)	20.6	
FU/LV (inf) + oxaliplatin	1	5.6	795 (795)	267 (267)	19.5	(32)‡
FU/LV (b) + irinotecan		4.5		264 (264)	15.0	
Irinotecan + oxaliplatin		4.9		264 (264)	17.4	
FU/LV (inf)	2	16.6	463 (459)	- (151)	-	(33)‡§
Oxaliplatin		14.1		- (156)	-	
FU/LV (inf) + oxaliplatin		15.1		- (152)	-	
FU/LV (b)	1	0.0	104 (104)	36 (36)	13.8	(52)¶
FU/LV (b) + bevacizumab¶		3.0		33 (33)	16.1	
FU/LV (b) + bevacizumab¶		0.0		35 (35)	21.5	
FU/LV (inf) + irinotecan + oxaliplatin	2	6.3	64 (62)	32 (32)	9.8	(45)¶¶
Irinotecan + oxaliplatin		3.3		32 (30)	12.3	
FU/LV (inf)	1	7.0	200 (200)	100 (100)	19.9	(53)
FU/LV (inf) + oxaliplatin		11.0		100 (100)	19.4	
FU/LV (inf)	1	9.5	420 (420)†	210 (210)	14.7	(18)**
FU/LV (inf) + oxaliplatin		10.5		210 (210)	16.2	



-Σχήμα θεραπείας	L	PS (%)	N	N ανά σκέλος	MS (μήνες)*	Ref.
FU/LV (inf)	1	7.5	387 (385)	188 (187)	14.1	(17)**
FU/LV (inf) + irinotecan		6.6		199 (198)	17.4	
FU/LV (inf)	2	3.1	267 (256)	134 (129)	8.5	(54)
Irinotecan		7.9		133 (127)	10.8	
FU/LV (b) + irinotecan	1	1.0	813 (813)	411 (411)	15.6	(11)††
FU/LV (b) + irinotecan + bevacizumab		1.0		402 (402)	20.3	
Cetuximab	2/3	13.5	329 (329)	111 (111)	6.9	(21)††
Irinotecan + cetuximab		11.5		218 (218)	8.6	
FU/LV (b)	1	13.0	683 (683)	226 (226)	12.6	(34)‡
Irinotecan		8.0		226 (226)	12.0	
FU/LV (b) + irinotecan		15.0		231 (231)	14.8	
FU/LV (b) + irinotecan	1	8.2	108 (108)	61 (61)	15.9	(37)**
FU/LV (b) + oxaliplatin		6.4		47 (47)	13.7	
FU/LV (inf)	3	2.9	214 (214)	104 (104)	11.4	(55)
FU/LV (inf) + oxaliplatin		3.6		110 (110)	9.9	
FU/LV (b)	1	6.0	209 (209)	105 (105)	12.9	(56)
FU/LV (b) + bevacizumab		8.0		104 (104)	16.6	
FU/LV (b) + irinotecan§§	1	6.5	149 (149)	46 (46)	22.2	(57)
FU/LV (b) + irinotecan§§		11.3		53 (53)	17.0	
FU/LV (b)		4.0		50 (50)	18.2	
FU/LV (b) + irinotecan	1	2.9	276 (276)	136 (136)	15.6	(38)**
FU/LV (b) + oxaliplatin		2.9		140 (140)	18.9	
FU/LV (b) + irinotecan	1	5.4	295 (289)	147 (147)	17.6	(39)**
FU/LV (b) + oxaliplatin		4.1		148 (142)	17.4	
FU/LV (b) + irinotecan	1	0.0	210 (210)	100 (100)	15.1	(58)
FU/LV (b) + bevacizumab		0.9		110 (110)	18.3	
FU/LV (inf) + irinotecan	1	1.7	360	178 (178)	14.0	(59)



Σχήμα Θεραπείας	L	PS (%)	N	N ανά σκέλος	MS (μήνες)*	Ref.
			(360)			
FU/LV (inf) + oxaliplatin		4.4		182 (182)	15.0	
FU/LV (inf)	1	4.2	430	216 (216)	16.9	(60)
			(430)			
FU/LV (inf) + irinotecan		4.7		214 (214)	20.1	
Oxaliplatin + raltitrexed	1	8.3	94 (94)	48 (48)	-	(61)
Irinotecan + raltitrexed		0.0		46 (46)	-	
FU/LV (b)	1	6.0	302	151 (151)	13.3	(41)**
			(302)			
FU/LV (inf) + oxaliplatin		5.3		151 (151)	13.8	
FU/LV (inf) + irinotecan	1	11.6	285	147 (146)	19.5	(40)**
			(283)			
FU/LV (inf) + irinotecan + oxaliplatin		10.9		138 (137)	21.5	
FU/LV (b) + irinotecan	1	2.6	305	151 (151)	16.4	(62)
			(305)			
FU/LV (inf) + oxaliplatin		3.9		154 (154)	19.0	
FU/LV (b)	1	17.5	160	80 (80)	14.0	(42)**
			(160)			
FU/LV (b) + irinotecan		20.0		80 (80)	15.0	
FU/LV (inf) + irinotecan	1	5.7	244	122 (122)	16.7	(63)
			(244)			
FU/LV (inf) + irinotecan + oxaliplatin		2.5		122 (122)	22.6	
FU/LV (inf) + oxaliplatin + bevacizumab	2	4.2	829	-(286)	12.9	(35)‡
			(820)			
FU/LV (inf) + oxaliplatin		5.8		- (291)	10.8	
Bevacizumab		7.8		- (243)	10.2	
FU/LV (inf) + irinotecan	2	7.1	57 (55)	- (28)	9.5	(64)
Irinotecan		7.4		- (27)	10.7	
Ftorafur + irinotecan	1	0.0	143 (141)	- (68)	20.0	(46)††
Ftorafur + oxaliplatin		2.7		- (73)	19.0	
Capecitabine	1	5.0	820	410 (401)	16.3	(65)
			(803)			
Irinotecan + oxaliplatin		4.0		410 (402)	17.4	
FU/LV (inf) then irinotecan	1	8.6	2135	710 (710)	13.9	(36)‡



Σχήμα θεραπείας	L	PS (%)	N	N ανά σκέλος	MS (μήνες)*	Ref.
			(2135)			¶
FU/LV (inf) then FU/LV + irinotecan		7.9		356 (356)	15.0	
FU/LV (inf) then FU/LV + oxaliplatin		8.7		356 (356)	15.2	
FU/LV (inf) + irinotecan		8.4		356 (356)	16.7	
FU/LV (inf) + oxaliplatin		8.4		357 (357)	15.4	
FU/LV (b)	1	20.0	120 (120)	60 (60)	9.7	(66)
Irinotecan		25.0		60 (60)	7.4	
FU/LV (inf) + irinotecan + cetuximab	1	4.0	1217 (1198)	- (599)	-	(47) [†]
FU/LV (inf) + irinotecan		4.0		- (599)	-	
FU/LV (inf) + irinotecan or capecitabine + oxaliplatin	1	0.0	1401 (1400)	- (701)	19.9	(67)
FU/LV (inf) + irinotecan or capecitabine + oxaliplatin, plus bevacizumab		0.0		- (699)	21.3	

L: γραμμή θεραπείας, N: δείγμα ασθενών (επιλέξιμοι), MS: διάμεση επιβίωση, Ref: αναφορά, FU: fluorouracil, LV: leucovorin, PS: κατάσταση ικανότητας. * Η διάμεση επιβίωση δεν ήταν διαθέσιμη για όλες τις μελέτες. [†] Η μελέτη δεν περιελήφθη στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων για την επιβίωση λόγω ανεπαρκών δεδομένων. [‡] Περισσότερες από μία τυχαίοποιημένες συγκρίσεις. [§] Δεδομένα θνητότητας 60 ημερών χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση. [¶] Τα δύο παρόμοια σκέλη συγχωνεύτηκαν για την ανάλυση. ^{||} Η μελέτη δεν περιελήφθη στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων για την πρόοδο νόσου λόγω ανεπαρκών δεδομένων. ^{**} Πρόσθετα δεδομένα ζητήθηκαν από τους ερευνητές. ^{††} Η μελέτη περιελάμβανε και τρίτο σκέλος (fluorouracil με leucovorin + bevacizumab) που δεν περιελήφθη στην δημοσιευμένη ανάλυση. ^{‡‡} Η μελέτη δεν περιελήφθη στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων καθώς οι συγκρίσεις δεν επαναλήφθηκαν σε άλλες μελέτες. ^{§§} Η πρώτη σειρά αναφέρεται σε συνδυασμένη αγωγή και η δεύτερη σε εναλλασσόμενη αγωγή. ^{¶¶} Για την ανάλυση των συγκρίσεων πρώτης γραμμής, τα σκέλη που εκκινούσαν με μονοθεραπεία fluorouracil με leucovorin ενώθηκαν και συγκρίθηκαν με fluorouracil με leucovorin και irinotecan, καθώς και με fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin ως χωριστές συγκρίσεις. Στην μελέτη έγινε και ανάλυση των συγκρίσεων δεύτερης γραμμής, δηλαδή fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin.



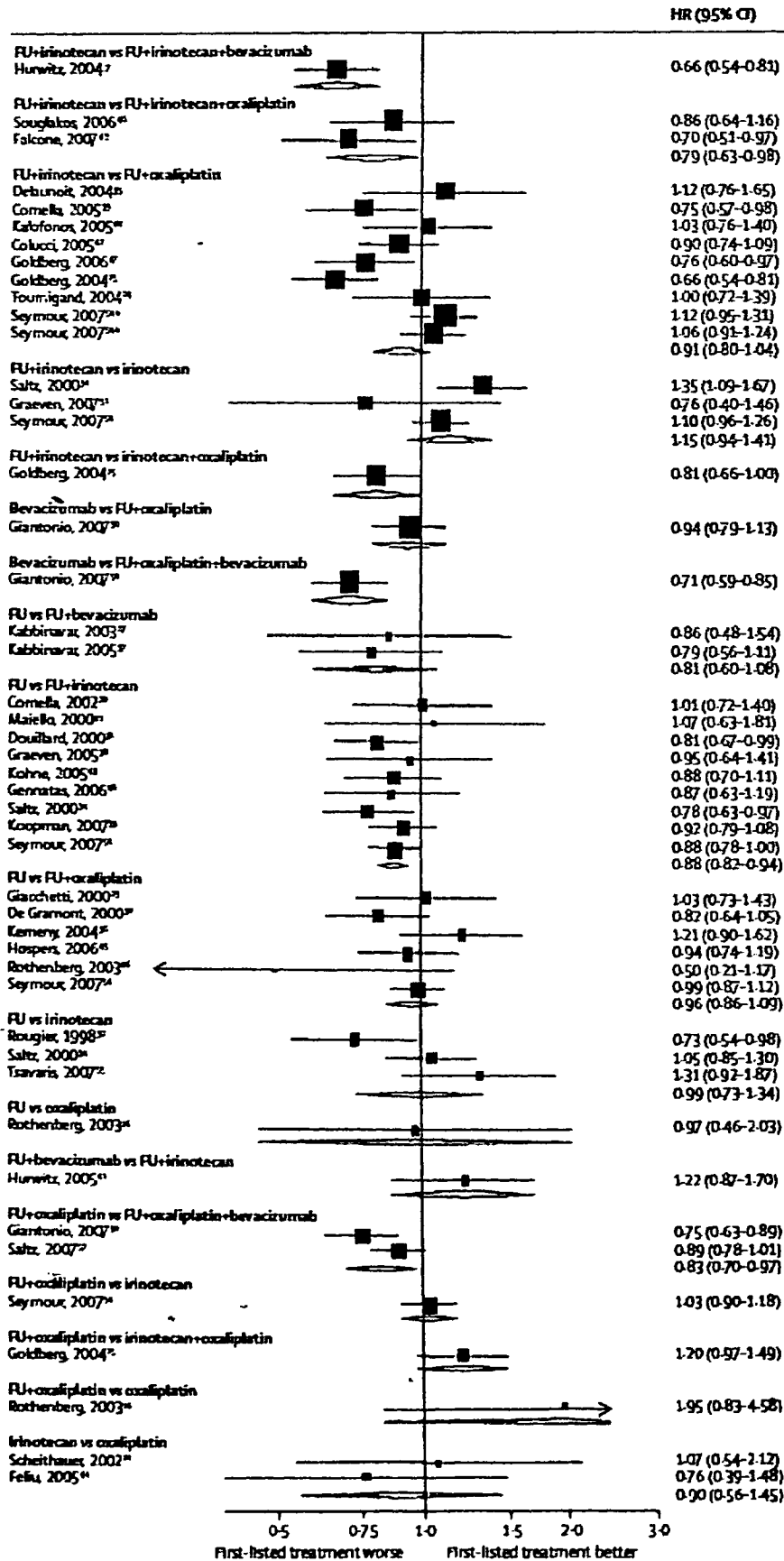
Στην μετα-ανάλυση των άμεσων συγκρίσεων επιβίωσης παρατηρήθηκε σχετικά αυξημένη ετερογένεια μεταξύ των αναλυθέντων κλινικών δοκιμών. Υπενθυμίζεται ότι η ετερογένεια ελέγχεται με το I^2 στατιστικό test, με τιμή άνω του 50% να υποδεικνύει αυξημένη ετερογένεια. Μη μηδενικές τιμές I^2 παρατηρήθηκαν για την σύγκριση του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin ($I^2 = 67%$), την σύγκριση fluorouracil με leucovorin έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin ($I^2 = 25%$), την σύγκριση fluorouracil με leucovorin έναντι μονοθεραπείας με irinotecan ($I^2 = 71%$), την σύγκριση fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι irinotecan ($I^2 = 50%$) και την σύγκριση fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab.

Οι άμεσες συγκρίσεις έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση με την προσθήκη bevacizumab σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR* 0,66 [95% CI 0,54–0,81]), την προσθήκη bevacizumab σε oxaliplatin (HR 0,83 [95% CI 0,70–0,97]), την προσθήκη oxaliplatin σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR 0,79 [95% CI 0,63–0,98]), την προσθήκη irinotecan σε fluorouracil (και leucovorin) (HR 0,88 [95% CI 0,82–0,94]), τον συνδυασμό irinotecan με oxaliplatin έναντι του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin (HR 0,81 [95% CI 0,66–1,00]) και την προσθήκη fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin σε μονοθεραπεία με bevacizumab (HR 0,71 [95% CI 0,59–0,85]) (Εικόνα 2).

Τα ευρήματα όσον αφορά την θεραπεία πρώτης γραμμής ήταν κατά το πλείστον παρόμοια με τα ευρήματα της πλήρους ανάλυσης. Ο αποκλεισμός των μελετών που σε οποιοδήποτε σκέλος χρησιμοποιούνταν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluorouracil επίσης επέδωσε παρόμοια αποτελέσματα με την κύρια ανάλυση, εκτός από το ότι η προσθήκη oxaliplatin σε συνδυασμό fluorouracil με leucovorin δεν έδειχνε πλέον στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης (HR 0,97 [95% CI 0,83–1,13]). Η ετερογένεια μειωνόταν στις επιμέρους αναλύσεις.

* HR: hazard ratio, σχετικός κίνδυνος· CI: confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης.





Εικόνα 2. Συνολικές εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου (HR), με διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI), για τον θάνατο στην μετα-ανάλυση άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των διαφορετικών σχημάτων συστηματικής θεραπείας.

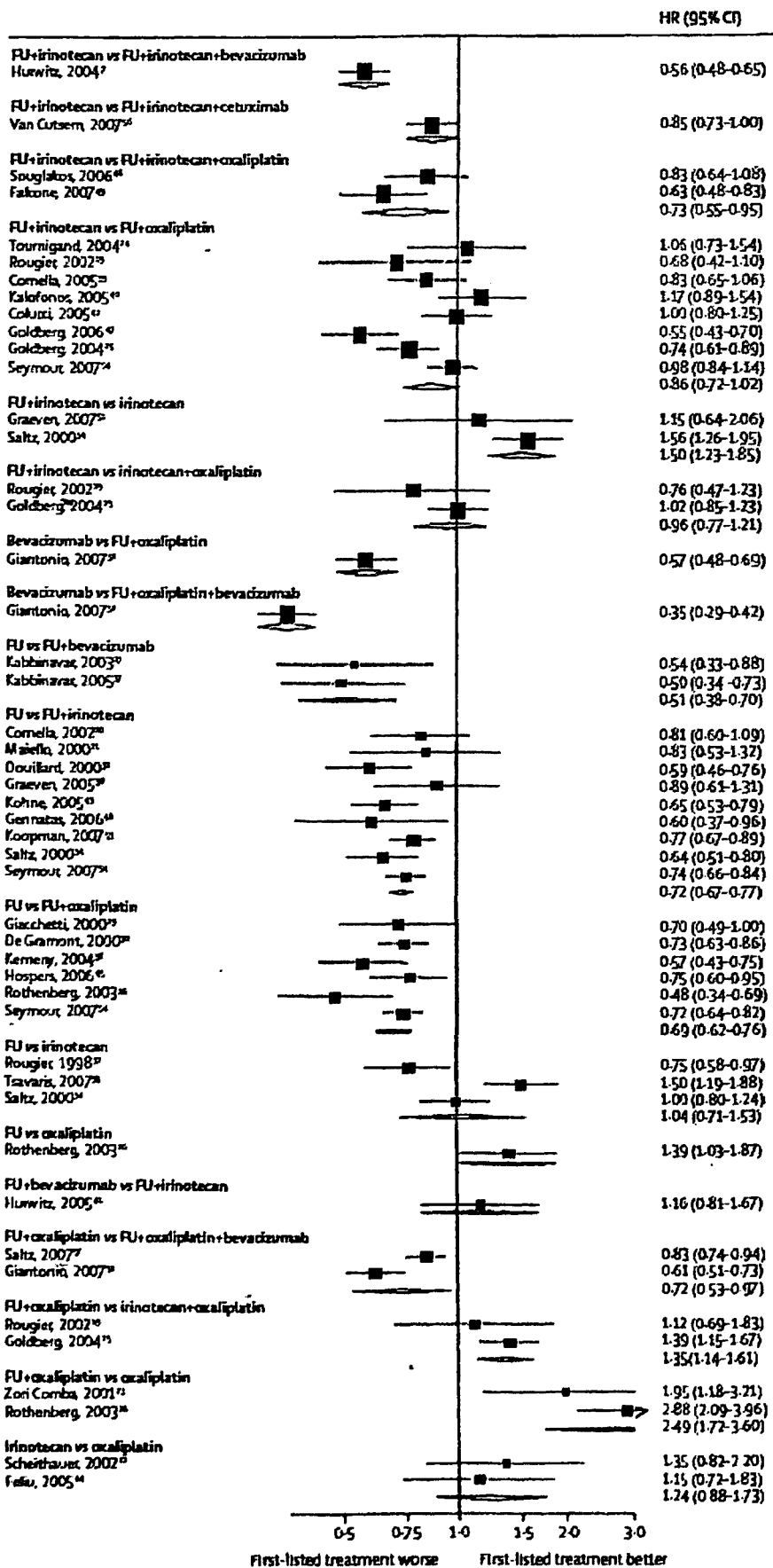


Στην μετα-ανάλυση των άμεσων συγκρίσεων για το ελεύθερο προόδου νόσου επιβίωση, μη μηδενικές τιμές I^2 παρατηρήθηκαν για την σύγκριση του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin ($I^2 = 33\%$), την σύγκριση fluorouracil με leucovorin έναντι μονοθεραπείας με irinotecan ($I^2 = 87\%$), την σύγκριση fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin ($I^2 = 74\%$) και για τέσσερις συγκρίσεις δύο μελετών η καθεμία (fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι fluorouracil με leucovorin και irinotecan και oxaliplatin, fluorouracil με leucovorin και irinotecan έναντι irinotecan με oxaliplatin, fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin έναντι fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab, και fluorouracil με oxaliplatin έναντι oxaliplatin).

Οι άμεσες συγκρίσεις έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερο προόδου νόσου επιβίωση με την προσθήκη bevacizumab σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR 0,56 [95% CI 0,48–0,65]), την προσθήκη bevacizumab σε oxaliplatin (HR 0,72 [95% CI 0,53–0,97]), την προσθήκη cetuximab σε irinotecan και fluorouracil (HR 0,85 [95% CI 0,73–1,00]), την προσθήκη oxaliplatin σε irinotecan και fluorouracil (HR 0,73 [95% CI 0,55–0,95]), την προσθήκη irinotecan σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,72 [95% CI 0,67–0,77]), την προσθήκη oxaliplatin σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,69 [95% CI 0,62–0,76]) και την προσθήκη bevacizumab σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,51 [95% CI 0,38–0,70]) (Εικόνα 3).

Η ανάλυση μόνο των μελετών που αφορούσαν σε πρώτη γραμμής θεραπεία καθώς και η ανάλυση μετά των αποκλεισμό των μελετών που σε οποιοδήποτε σκέλος χρησιμοποιούσαν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluorouracil έδωσε παρόμοια αποτελέσματα με την κύρια ανάλυση. Η ετερογένεια γενικά ελαττώθηκε σε αυτές τις αναλύσεις.

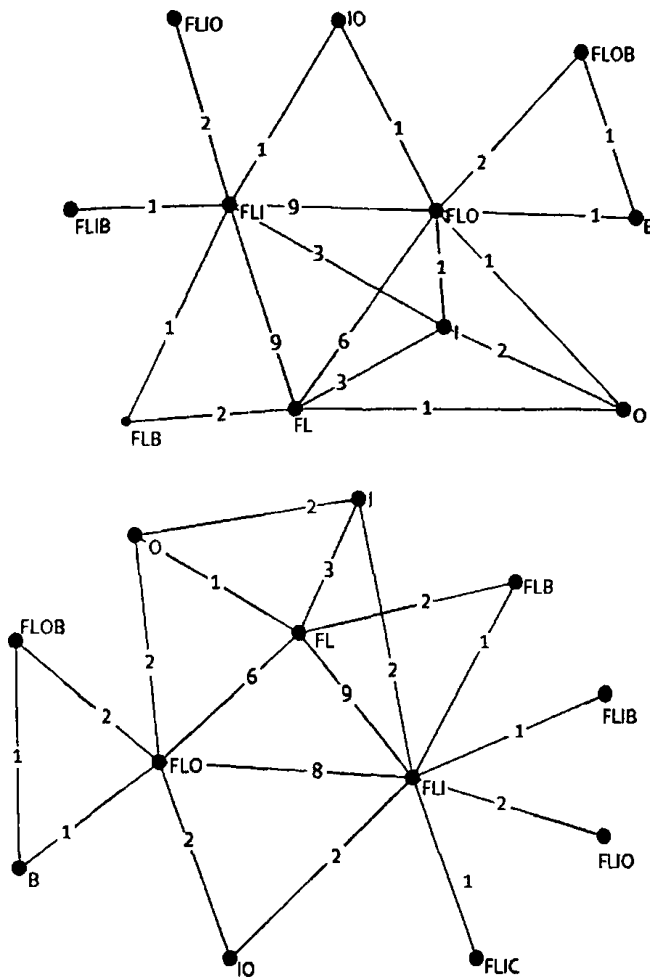




Εικόνα 3. Συνολικές εκτιμήσεις του σχετικού κινδύνου (HR), με διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI), για την πρόοδο νόσου στην μετα-ανάλυση άμεσων συγκρίσεων μεταξύ των διαφορετικών σχημάτων συστηματικής θεραπείας.



Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων των 47 επιλέξιμων συγκρίσεων όσον αφορά την επιβίωση (Πίνακας 7 και Εικόνα 4) έδειξε ότι σε σύγκριση με το συνδυασμό *fluorouracil* με *leucovorin*, η προσθήκη *irinotecan* με *bevacizumab* προσέφερε την μεγαλύτερη μείωση στον κίνδυνο θανάτου (HR 0,60 [95% CrI 0,44–0,84]). Όφελος στην επιβίωση προσφέρει επίσης η προσθήκη *irinotecan* με *oxaliplatin* (HR 0,72 [95% CrI 0,54–0,97]), *oxaliplatin* με *bevacizumab* (HR 0,72 [(95% CrI 0,57–0,90)] και *oxaliplatin* (HR 0,87 [95% CrI 0,78–0,98]). Λιγότερο σαφές όφελος προσφέρει η προσθήκη *bevacizumab* (HR 0,78 [95% CrI 0,60–1,03]), *irinotecan* (HR 0,92 [95% CrI 0,84–1,01]) και *irinotecan* με *oxaliplatin* (HR 0,89 [95% CrI 0,67–1,19]). Τα αποτελέσματα ανάλογα με την γραμμή θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά της κύριας ανάλυσης, αν και τα δεδομένα για δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία δεν ήταν επαρκή και συνεπώς τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής ήταν λιγότερο βέβαια. Αναλύσεις ευαισθησίας μετά το αποκλεισμό των μελετών που περιείχαν σε οποιοδήποτε σκέλος ταχεία ενδοφλέβια έγχυση *fluorouracil* επίσης έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της κύριας ανάλυσης (Πίνακας 7).



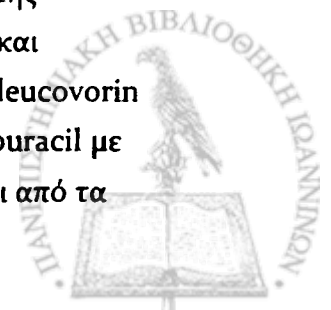
Εικόνα 4. Δίκτυο επιλέξιμων συγκρίσεων για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων για την επιβίωση. F = 5-*fluorouracil*, L = *leucovorin*, I = *irinotecan*, O = *oxaliplatin*, B = *bevacizumab*. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν τον αριθμό των διαθέσιμων συγκρίσεων.

Πίνακας 7. Μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων στην επιβίωση.

	Όλες οι συγκρίσεις (N=47)	Συγκρίσεις πρώτης γραμμής (N=31)	Συγκρίσεις μη-πρώτης γραμμής (N=10)	Συγκρίσεις βραδείας έγχυσης σχημάτων [†] (N=25)
FU/LV [‡] + irinotecan + bevacizumab	0,60 (0,44-0,84)	0,60 (0,44-0,81)	-	-
• FU/LV [‡] + irinotecan + oxaliplatin	0,72 (0,54-0,97)	0,72 (0,54-0,93)	-	0,70 (0,53-0,89)
FU/LV [‡] + oxaliplatin + bevacizumab	0,72 (0,57-0,90)	0,74 (0,57-0,97)	0,68 (0,20-1,89)	0,76 (0,62-0,92)
FU/LV [‡] + bevacizumab	0,78 (0,60-1,03)	0,78 (0,61-1,00)	-	-
FU/LV [‡] + oxaliplatin	0,87 (0,78-0,98)	0,84 (0,74-0,94)	0,90 (0,44-1,57)	0,91 (0,81-1,02)
Irinotecan + oxaliplatin	0,89 (0,67-1,19)	0,87 (0,67-1,13)	-	1,10 (0,83-1,45)
FU/LV [‡] + irinotecan	0,92 (0,84-1,01)	0,91 (0,83-1,00)	0,86 (0,37-2,03)	0,89 (0,80-0,97)
Bevacizumab	0,92 (0,66-1,25)	-	0,96 (0,29-2,68)	1,00 (0,75-1,28)
Irinotecan	1,00 (0,86-1,17)	1,17 (0,95-1,46)	0,84 (0,42-1,60)	0,92 (0,77-1,06)
Oxaliplatin	1,00 (0,67-1,54)	0,88 (0,43-1,83)	1,08 (0,47-2,46)	0,96 (0,64-1,45)

Αριθμός διαφορετικών συγκρίσεων σχημάτων (κλινικές δοκιμές πολλαπλών σκελών συνεισφέρουν περισσότερες από μία συγκρίσεις). [†]Από του στόματος χορηγούμενα ανάλογα φλουοροπυριμιδίνης κατατάσσονται στα σχήματα βραδείας έγχυσης. [‡]FU/LV: φλουοουρασίλ με leucovorin, ή από του στόματος χορηγούμενο ανάλογο φλουοροπυριμιδίνης. Τα δεδομένα είναι σχετικοί κίνδυνοι θανάτου (HRs) (με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) για κάθε σχήμα συγκρινόμενο με φλουοουρασίλ με leucovorin (χωρίς irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab). Τα δεδομένα παρουσιάζονται για την ανάλυση όλων των επιλέξιμων κλινικών δοκιμών, δοκιμών που συγκρίνουν μόνο πρώτης γραμμής χορήγηση, δοκιμών που συγκρίνουν μόνο δεύτερης ή τρίτης γραμμής χορήγηση και δοκιμών που δεν περιλαμβάνουν σκέλος ταχείας ενδοφλέβιας χορήγησης φλουοουρασίλ με leucovorin σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό.

Υπολογίσαμε πιθανότητα 68% ότι ο συνδυασμός φλουοουρασίλ με leucovorin και irinotecan και bevacizumab ήταν ο πιο αποτελεσματικός στο να παρατείνει την επιβίωση, εκτιμώντας το σύνολο των επιλέξιμων μελετών. Το σχήμα αυτό έχει 95% πιθανότητα να είναι ανάμεσα στην πρώτη και την τέταρτη θέση από τα 11 σχήματα που ήταν διαθέσιμα για ανάλυση στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων. Άλλα σχήματα που μπορεί να είναι στην πρώτη θέση όσον αφορά την παράταση της επιβίωσης που προσφέρουν είναι ο συνδυασμός φλουοουρασίλ με leucovorin και irinotecan και oxaliplatin (πιθανότητα 14%), ο συνδυασμός φλουοουρασίλ με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab (πιθανότητα 10%) και ο συνδυασμός φλουοουρασίλ με leucovorin και bevacizumab (πιθανότητα 5%). Ο βρόγχος που σχηματίζεται από τα



σχήματα με irinotecan βασισμένα σε fluoouracil (πρώτος κόμβος), τα σχήματα με oxaliplatin βασισμένα στο fluoouracil (δεύτερος κόμβος) και τα σχήματα με irinotecan και oxaliplatin (τρίτος κόμβος) έδειξε στατιστικά σημαντική ασυνέπεια (incoherence), δηλαδή σημαντική ασυμφωνία ανάμεσα στα αποτελέσματα των άμεσων και έμμεσων συγκρίσεων. Η ασυμφωνία αυτή μειώθηκε σε οριακό επίπεδο όταν η ανάλυση περιορίστηκε στις μελέτες που αναφέρονταν σε πρώτης γραμμής θεραπεία.

Για την ανάλυση της θεραπείας πρώτης γραμμής, ο συνδυασμός fluoouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab ήταν ο πιο αποτελεσματικός στην παράταση της επιβίωσης με πιθανότητα 64% (95% CrI: πρώτη ως τρίτη θέση από 10 συνδυασμούς). Ο συνδυασμός αυτός δεν ήταν διαθέσιμος στην ανάλυση των δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής μελετών και στην ανάλυση των μελετών χωρίς σκέλος με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluoouracil. Για δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία, ο συνδυασμός fluoouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab ήταν ο πιο αποτελεσματικός με πιθανότητα 57% (95% CrI πρώτος ως έβδομος από 7 συνδυασμούς) και για θεραπεία χωρίς ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluoouracil, ο πιο αποτελεσματικός συνδυασμός ήταν fluoouracil με leucovorin και oxaliplatin και irinotecan με πιθανότητα 70% (95% CrI: πρώτος ως τρίτος).

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων των 48 επιλέξιμων συνδυασμών για τον χρόνο ως την πρόοδο της νόσου (Πίνακας 8) έδειξε ακόμα πιο σαφή μείωση του σχετικού κινδύνου σε σχέση με την μετα-ανάλυση της επιβίωσης. Συγκρινόμενη με τον συνδυασμό fluoouracil με leucovorin, η προσθήκη irinotecan με bevacizumab ανέδειξε το μεγαλύτερο όφελος στον σχετικό κίνδυνο πρόοδου νόσου (HR 0,41 [95% CrI 0,28–0,60]). Όφελος επίσης αναδείχτηκε με την προσθήκη oxaliplatin και bevacizumab (HR 0,46 [95% CrI 0,34–0,61]), irinotecan και oxaliplatin (HR 0,53 [95% CrI 0,38–0,73]), bevacizumab (HR 0,56 [95% CrI 0,41–0,76]), irinotecan και cetuximab (HR 0,62 [0,42–0,92]), oxaliplatin (HR 0,64 [95% CrI 0,56–0,73]) και irinotecan (HR 0,73 [95% CrI 0,65–0,82]). Τα αποτελέσματα από την ανάλυση των μελετών που αναφέρονται σε θεραπεία πρώτης γραμμής μόνο και αυτών χωρίς σκέλος με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluoouracil είναι συμβατά με αυτά της κύριας ανάλυσης (Πίνακας 8), ενώ τα ευρήματα για δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία είναι πιο αναξιόπιστα λόγω του περιορισμένου αριθμού σχετικών μελετών.



Πίνακας 8. Μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων στην πρόοδο νόσου.

	Όλες οι συγκρίσεις (N=42)	Συγκρίσεις πρώτης γραμμής (N=32)	Συγκρίσεις μη-πρώτης γραμμής (N=10)	Συγκρίσεις βραδείας έγχυσης σχημάτων [†] (N=26)
FU/LV [‡] + irinotecan + bevacizumab	0,41 (0,28–0,60)	0,41 (0,29–0,59)	-	-
FU/LV [‡] + oxaliplatin + bevacizumab	0,46 (0,34–0,61)	0,56 (0,39–0,80)	0,32 (0,15–0,65)	0,47 (0,36–0,60)
FU/LV [‡] + irinotecan + oxaliplatin	0,53 (0,38–0,73)	0,54 (0,40–0,73)	-	0,51 (0,38–0,69)
FU/LV [‡] + bevacizumab	0,56 (0,41–0,76)	0,56 (0,42–0,75)	-	-
FU/LV [‡] + irinotecan + cetuximab	0,62 (0,42–0,92)	0,63 (0,44–0,91)	-	0,60 (0,43–0,84)
FU/L [‡] + oxaliplatin	0,64 (0,56–0,73)	0,68 (0,59–0,77)	0,52 (0,33–0,78)	0,65 (0,56–0,74)
FU/LV [‡] + irinotecan	0,73 (0,65–0,82)	0,74 (0,66–0,83)	0,74 (0,38–1,43)	0,70 (0,61–0,80)
Irinotecan + oxaliplatin	0,76 (0,56–1,01)	0,84 (0,61–1,16)	0,57 (0,26–1,25)	0,82 (0,59–1,08)
Irinotecan	1,07 (0,88–1,30)	1,23 (0,97–1,56)	0,82 (0,52–1,37)	0,88 (0,67–1,16)
Bevacizumab	1,08 (0,72–1,58)	-	0,90 (0,42–1,87)	1,13 (0,76–1,55)
Oxaliplatin	1,42 (1,08–1,86)	1,37 (0,89–2,09)	1,34 (0,79–2,18)	1,35 (1,00–1,79)

Αριθμός διαφορετικών συγκρίσεων σχημάτων (κλινικές δοκιμές πολλαπλών σκελών συνεισφέρουν περισσότερες από μία συγκρίσεις). [†] Από του στόματος χορηγούμενα ανάλογα φλουοροπυριμιδίνης κατατάσσονται στα σχήματα βραδείας έγχυσης. [‡] FU/LV: fluouracil με leucovorin, ή από του στόματος χορηγούμενο ανάλογο φλουοροπυριμιδίνης. Τα δεδομένα είναι σχετικοί κίνδυνοι θανάτου (HRs) (με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης) για κάθε σχήμα συγκρινόμενο με fluouracil με leucovorin (χωρίς irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab). Τα δεδομένα παρουσιάζονται για την ανάλυση όλων των επιλέξιμων κλινικών δοκιμών, δοκιμών που συγκρίνουν μόνο πρώτης γραμμής χορήγηση, δοκιμών που συγκρίνουν μόνο δεύτερης ή τρίτης γραμμής χορήγηση και δοκιμών που δεν περιλαμβάνουν σκέλος ταχείας-ενδοφλέβιας χορήγησης fluouracil με leucovorin σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό.



Υπολογίσαμε πιθανότητα 65% ότι ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab ήταν ο καλύτερος στην παράταση του διαστήματος ως την επιδείνωση της νόσου, με δεύτερο τον συνδυασμό fluouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab με πιθανότητα 24%. Και οι δύο όμως αυτοί συνδυασμοί έχουν 95% πιθανότητα να είναι ανάμεσα στον πρώτο και τον τέταρτο καλύτερο από τους 12 διαθέσιμους για ανάλυση συνδυασμούς. Άλλα σχήματα που θα μπορούσαν με μικρότερη πιθανότητα να είναι τα καλύτερα είναι ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και irinotecan και oxaliplatin (πιθανότητα 6%) και ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και bevacizumab (πιθανότητα 4%).

Για την θεραπεία πρώτης γραμμής, ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab είχε 79% πιθανότητα να είναι ο καλύτερος στην παράταση του διαστήματος ως την πρόοδο νόσου (95% CrI: πρώτος ως τρίτος από 11 συνδυασμούς). Για δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία, ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab ήταν καλύτερος με πιθανότητα 91% (95% CrI: πρώτος ή δεύτερος από 8 συνδυασμούς) και για θεραπεία χωρίς ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluouracil ο ίδιος συνδυασμός ήταν καλύτερος με πιθανότητα 62% (95% CrI: πρώτος ως τρίτος από 10 συνδυασμούς).

Υπολογίσαμε επίσης την απόλυτη παράταση της επιβίωσης σε σύγκριση με έναν ασθενή με προβλεπόμενη επιβίωση ενός έτους με fluouracil και leucovorin (απόλυτη παράταση = $[12/HR]-12$ μήνες). Το όφελος υπολογίστηκε σε 8 μήνες με την προσθήκη irinotecan και bevacizumab· 4,7 μήνες με την προσθήκη oxaliplatin και bevacizumab· 4,7 μήνες με την προσθήκη irinotecan και oxaliplatin· 1,8 μήνες με την προσθήκη oxaliplatin και ένας μήνας με την προσθήκη irinotecan.



Συζήτηση

When the terrain disagrees with the map, trust the terrain.

—Swiss army proverb

Η αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου όπως παρουσιάζεται σε κάθε σύγχρονο σύγγραμμα αναφοράς ή ανασκοπικό άρθρο, χαρακτηρίζεται πλέον από μιὰ πληθώρα επιλογών όσον αφορά την δυνητική φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να χορηγηθεί αλλά και τις δυνατότητες συνεργατικής παρέμβασης από ιατρούς διαφορετικών ειδικοτήτων (παθολόγοι-ογκολόγοι, χειρουργοί, ακτινοθεραπευτές-ογκολόγοι, γαστρεντερολόγοι, ακτινολόγοι). Επιπλέον, πρόκειται για έναν όγκο που χαρακτηρίζεται ως πεδίο επιτυχούς εφαρμογής νεώτερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (irinotecan, oxaliplatin), αλλά και μοριακά στοχευόντων φαρμάκων (bevacizumab, cetuximab, ranitumumab). Είναι χαρακτηριστικό ότι μετά από πολλά χρόνια στασιμότητας, με το συνδυασμό fluorouracil/leucovorin να αποτελεί την μοναδική τεκμηριωμένη παρέμβαση στους ασθενείς με μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο, τα καινούρια φάρμακα εισήλθαν στην κλινική πράξη ως συνέπεια σταδιακής ανταμοιβής πολυετών προσπαθειών: η έγκριση για την χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου από το Federal Drug Administration (FDA) των Ηνωμένων Πολιτειών, που συνήθως – αν και όχι πάντα – προηγείται των υπολοίπων κανονιστικών υπηρεσιών υγείας παγκοσμίως, ανακοινώθηκε για το irinotecan τον Ιούνιο 1996, για το oxaliplatin τον Αύγουστο 2002, για το bevacizumab τον Φεβρουάριο 2004, για το cetuximab τον Φεβρουάριο 2004 και για το ranitumumab τον Σεπτέμβριο 2006.

Ο σταδιακός εμπλουτισμός της θεραπευτικής φαρέτρας με νέα φάρμακα προβάλλει τον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ως ένα ελκυστικό μοντέλο για την μελέτη της πραγματικής συμβολής τους στην βελτίωση της διάρκειας και της ποιότητας της ζωής των πασχόντων από την κακοήθη νόσο ασθενών. Είναι σαφές ότι η κανονιστική έγκριση των σκευασμάτων για χρήση στην κλινική πρακτική προϋποθέτει την επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας όσον αφορά την επιβίωση (για τον μεταστατικό καρκίνο) των ασθενών σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. Η πορεία της ανάπτυξης ενός φαρμάκου περιλαμβάνει την διενέργεια πολλαπλών κλινικών δοκιμών, ενώ συγκριτικές μελέτες της δραστηρότητάς του με παλαιά και νέα σκευάσματα συνεχίζουν να διενεργούνται και μετά την κανονιστική έγκρισή του. Το σύνολο των δοκιμών αυτών αποτελεί πληροφορία που αν δεν καταγραφεί με πλήρη και συστηματικό τρόπο είναι



δύσκολο να γίνει κατανοητή και πλήρως εκμεταλλεύσιμη στο πλαίσιο της συνολικής σχετικής γνώσης.

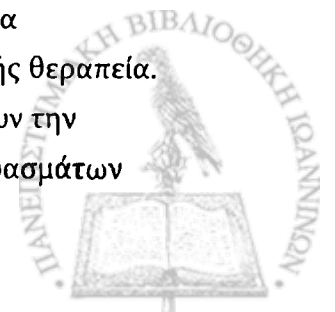
Η μέθοδος της μετα-ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων αναπτύχθηκε για να καταστεί δυνατή η εξαγωγή όσο το δυνατόν περισσότερης πληροφορίας από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, μέσω αξιοποίησης και της έμμεσης πληροφορίας που δημιουργείται όταν διαφορετικά σχήματα συγκρίνονται με κοινό τρίτο σχήμα, και ενοποίησης της πληροφορίας αυτής με τα αποτελέσματα των διαθέσιμων άμεσων συγκρίσεων. Για την περίπτωση της συστηματικής θεραπείας στον μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ιδανική ώστε να ποσοτικοποιηθεί το μέγεθος του οφέλους από τα σταδιακά εφαρμοζόμενα νέα θεραπευτικά σχήματα. Η ποσοτικοποίηση αυτή επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων όσον αφορά την πραγματική κλινική αξία των αλλαγών που επήλθαν στην θεραπευτική πρακτική.

Η στατιστική σημαντικότητα του οφέλους ενός νέου σχήματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την κλινική εφαρμογή του, δεν αρκεί όμως να περιγράψει το μέγεθος του οφέλους. Για την κατανόηση και την κάλυψη αυτής της αναντιστοιχίας, μία νέα ταξινόμηση έχει προταθεί που επιτρέπει την αυστηρή έκφραση του απόλυτου κλινικού οφέλους στους ασθενείς. (68) Η ακριβής γνώση του κλινικού οφέλους, όπως εκφράζεται από την παράταση της ολικής ή της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης, αποσκοπεί στην συν-αξιολόγησή του με δεδομένα τοξικότητας, διαχειριστικού, κοινωνικού και ψυχολογικού κόστους. Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των εκτιμήσεων μπορεί να βοηθήσει σημαντικά την διαδικασία λήψης θεραπευτικής απόφασης τόσο από τον θεράποντα ιατρό όσο και από τον ασθενή.

Η εφαρμογή των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών σε κάθε ασθενή αποτελεί μία από τις προκλήσεις της κλινικής ιατρικής και της ογκολογίας ειδικότερα. Το επιστημονικό, ηθικό και οικονομικό πλαίσιο διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών μεταβάλλεται σταδιακά. Αυτό οφείλεται σε αλλαγές στους όρους διεξαγωγής της επιστημονικής έρευνας, στην συμμετοχή των οργανώσεων των ασθενών στην λήψη αποφάσεων και στο μεταβαλλόμενο νομικό περιβάλλον στο οποίο διεξάγονται διεθνώς οι δοκιμές. Απαιτείται προσοχή στα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετέχουν στα σκέλη κάθε δοκιμής, καθώς αυτά δεν είναι σταθερά στην διάρκεια του χρόνου. Κατά μέσο όρο, συνεχώς λιγότεροι ασθενείς με κακή κατάσταση ικανότητας (performance status) εγγράφονται σε πρόσφατες μελέτες. Οι λιγότερο συμπτωματικοί ασθενείς προσφέρουν περισσότερες πιθανότητες να ακολουθήσουν πιστά τις απαιτητικές διαδικασίες μίας κλινικής δοκιμής, να εμφανίσουν περιορισμένη τοξικότητα και να ολοκληρώσουν την δοκιμή χωρίς σημαντικά προβλήματα. Επιπλέον, το άνω ηλικιακό όριο για την συμμετοχή σε μία κλινική δοκιμή ορίζεται συχνά στα 75 έτη για τους ίδιους λόγους. Εντούτοις, τα αυστηρά κριτήρια επιλογής των ασθενών επηρεάζουν δυσμενώς την δυνατότητα εφαρμογής των συμπερασμάτων των κλινικών δοκιμών στην κλινική

πράξη, καθώς ο πληθυσμός μίας μελέτης είναι δυνατόν να διαφέρει σημαντικά από τον πληθυσμό στον οποίο καλείται ο ιατρός να εφαρμόσει τα αποτελέσματά της. Οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου υπερβαίνουν συχνά τα 75 έτη ηλικίας. Συχνά επίσης εκδηλώνουν έντονα συμπτώματα ως απόρροια της μεταστατικής νόσου, όπως κακουχία, υποθρεψία, ναυτία, δυσκοιλιότητα, ειλεό, πόνο, λοιμώξεις, τα οποία μπορεί να τους κατατάξουν σε κατάσταση ικανότητας βαθμού 2 ή χειρότερου, εκτός δηλαδή κριτηρίων εισαγωγής σε σύγχρονη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Η τάση για αυστηρή επιλογή του πληθυσμού των κλινικών δοκιμών φαίνεται να συνεχίζεται για διαχειριστικούς κυρίως λόγους, αν και η διεθνής αναγνώριση του φαινομένου παρέχει ελπίδες για την αντιμετώπισή του στο μέλλον.

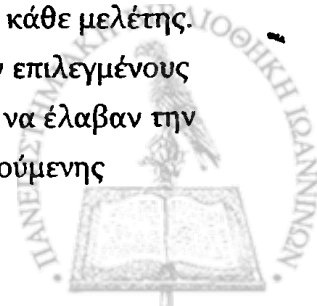
Είναι αυτονόητο ότι η δραστηριότητα, όπως εκφράζεται από το απόλυτο όφελος στην ολική ή ελεύθερη κλινικής επιδείνωσης επιβίωση, πρέπει να εκτιμάται με βάση την αναμενόμενη τοξικότητα σε κάθε ασθενή ξεχωριστά. Όλα τα αντινεοπλασματικά σκευάσματα εμφανίζουν ποικίλου βαθμού τοξικές εκδηλώσεις. Οι συνδυασμοί πολλαπλών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab έχουν δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν σημαντική αιματολογική τοξικότητα, διάρροια, θρομβωτικά επεισόδια και νευροαισθητηριακές διαταραχές. (11,40) Κάποιες από τις εκδηλώσεις αυτές είναι μικρής διάρκειας και πλήρως αναστρέψιμες, με χαρακτηριστικά παραδείγματα την βλεννογονίτιδα από fluouracil, την διάρροια από irinotecan, την ναυτία και τους εμέτους από oxaliplatin. Άλλες εκδηλώνονται με αθροιστικό τρόπο κατά την συνέχιση χορήγησης του τοξικού παράγοντα και είναι μεγαλύτερης διάρκειας, με χαρακτηριστικότερο εκπρόσωπο την περιφερική αισθητική νευροπάθεια από το oxaliplatin. Ο συνδυασμός fluouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab, που έχει την μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ο καλύτερος στην παράταση της επιβίωσης σύμφωνα με την ανάλυσή μας, μπορεί να επιπλακεί με βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό ως 84,9%, συμπεριλαμβανομένης πιθανότητας 8,9% για εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, 3,6% για πνευμονική εμβολή, 3,1% για αιμορραγία βαθμού 3 ή 4 και 1,5% για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. (11) Ο κίνδυνος αιμορραγίας εξηγείται από τον μηχανισμό δράσης του bevacizumab και έχει αναφερθεί και σε μελέτες για άλλους τύπους καρκίνου. (69) Κάποιοι από τους συνδυασμούς φαρμάκων διαφοροποιούνται ως προς την τοξικότητά τους ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης. Για παράδειγμα συνδυασμοί irinotecan με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluouracil εμφανίζουν συχνά θρομβοεμβολικές επιπλοκές που δεν παρατηρούνται στον ίδιο βαθμό με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση του fluouracil στα πλαίσια του ίδιου σχήματος. Παρομοίως, αύξηση στην τοξικότητα μπορεί να παρατηρείται σε προθεραπευμένους ασθενείς, σε δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία. Οι διαφορές αυτές στην τοξικότητα, στο βαθμό που μπορούν να επηρεάσουν την συμμόρφωση των ασθενών και την συνολική δόση των χορηγηθέντων σκευασμάτων



μπορεί να συμβάλει στην ετερογένεια (heterogeneity) και ασυνέπεια (inconsistency) μεταξύ μελετών. Στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή μας δεν έγινε προσπάθεια να συγκεντρωθούν δεδομένα τοξικότητας. Εκτός από το μέγεθος της προσπάθειας που θα απαιτούταν, αναγνωρίστηκε επίσης η σχετική ανεπάρκεια πολλών δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών στην παρουσίαση των σχετικών παραμέτρων. Περισσότερα και με μακρύτερο διάστημα παρακολούθησης δεδομένα για την τοξικότητα σε διαφορετικές περιπτώσεις είναι χρήσιμο να συγκεντρωθούν.

Τα τελευταία χρόνια, και ειδικά για ορισμένους όγκους μεταξύ των οποίων είναι και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, εκφράζεται συχνά η άποψη ότι η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση θα πρέπει να μετράται και να αξιολογείται τουλάχιστον εξίσου με την ολική επιβίωση. Η άποψη υποστηρίζεται από το γεγονός ότι στον υπό μελέτη όγκο, φαίνεται πως η συστηματική θεραπεία προσφέρει όφελος και κατά την χορήγησή της στα πλαίσια της δεύτερης και τρίτης γραμμής αγωγής. Συνεπώς, η ολική επιβίωση των ασθενών δεν εξαρτάται μόνο από την αγωγή που θα λάβουν στα πλαίσια μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, αλλά και από τα φάρμακα που θα λάβουν ακολούθως, επηρεάζοντας τους υπολογισμούς της ολικής επιβίωσης. Στην ανάλυσή μας, παρατηρήθηκε συμφωνία όσον αφορά τα αποτελέσματα για την ολική και την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, με τις διαφορές να περιορίζονται στο ακριβές μέγεθος του υπολογιζόμενου οφέλους. Γενικά, τα αποτελέσματα της θεραπείας ως προς αυτόν τον μετρούμενο στόχο είναι πιο έντονα από ότι για την επιβίωση. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να υπάρχει κάποια επιφύλαξη για την χρήση οποιουδήποτε υποκατάστατου δείκτη και συνεπώς και για την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση όταν χρησιμοποιείται ως υποκατάστατος δείκτης της ολικής επιβίωσης. (70)

Για μερικούς συνδυασμούς που περιλαμβάνονταν στο δίκτυό μας, δεν υπήρχαν άμεσες συγκρίσεις διαθέσιμες και η αξιολόγηση της ασυνέπειας ήταν συνεπώς αδύνατη. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων πρέπει να είναι προσεκτική, ιδιαίτερα για συνδυασμούς που αντιπροσωπεύονται σε λίγες μόνο μελέτες. Οι εκτιμήσεις ετερογένειας μπορεί να είναι αβέβαιες όταν κάθε σύγκριση αντιπροσωπεύεται από μικρό αριθμό μελετών. (71) Για κάποιου βαθμού ετερογένεια μπορεί να μην είναι τόσο ακριβείς οι εκτιμήσεις του I^2 ή η μετρούμενη ετερογένεια μπορεί να αντιπροσωπεύει τον συνυπολογισμό αποτελεσμάτων ανομοιογενών μελετών, δηλαδή μελετών με διαφορετικό τρόπο χορήγησης των ίδιων φαρμάκων (ταχεία ή βραδεία ενδοφλέβια έγχυση ή από του στόματος χορήγηση), διαφορετικές γραμμές θεραπείας ή χρήση διαφόρων σχημάτων μετά την πρόοδο της νόσου των ασθενών που συμμετείχαν στα σκέλη κάθε μελέτης. Πρώιμες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης II μπορεί να περιελάμβαναν επιλεγμένους ασθενείς καλής κατάστασης ικανότητας που ενδέχεται στην συνέχεια να έλαβαν την πειραματική δραστική θεραπεία, με αποτέλεσμα την αύξηση της μετρούμενης επιβίωσης στο σκέλος ελέγχου.



Ένας εγγενής περιορισμός της ανάλυσής μας είναι ότι βασίζεται σε δημοσιευμένα αποτελέσματα ομάδων ασθενών, αντί για δεδομένα μεμονωμένων ασθενών. Δεδομένου ότι ο συνολικός αριθμός των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στις μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης υπερβαίνει τους 50.000, η ανάλυση και στατιστική αξιοποίηση τόσο μεγάλου αριθμού στοιχείων θα απαιτούσε πολλαπλάσιους πόρους και χρόνο, χωρίς να εξασφαλίζεται η μεγαλύτερη ακρίβεια στο τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Εντούτοις, καθώς το σύνολο των ασθενών έπασχαν από μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, η πρόγνωσή τους εκτείνεται σε σχετικά μικρό εύρος και είναι απίθανο να υπεισέρχεται σημαντικό σφάλμα στα συμπεράσματα της ανάλυσής μας. Δεδομένα μεμονωμένων ασθενών ίσως επέτρεπαν πιο λεπτομερή εκτίμηση των αποτελεσμάτων για διαφορετικές ομάδες κινδύνου σε επιμέρους αναλύσεις. (72) Βεβαίως, η δυνατότητα να μετρηθεί παράταση της επιβίωσης μπορεί να είναι περιορισμένη ακόμη και με την χρήση δεδομένων μεμονωμένων ασθενών σε ένα τόσο πολύπλοκο δίκτυο πολλαπλών παρεμβάσεων. Τα διαθέσιμα δεδομένα για κάθε θεραπευτικό σχήμα είναι σχετικά περιορισμένα και συνεπώς ισχυροί ισχυρισμοί για την αξία ορισμένων σχημάτων έναντι άλλων πρέπει να αποφεύγονται. Η μετα-ανάλυσή μας συμπεραίνει ότι πρόοδος έχει οπωσδήποτε επιτευχθεί σε αυτό το ερευνητικό πεδίο, αλλά η αβεβαιότητα σε κάποια αποτελέσματα φανερώνει ότι περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα, ιδιαίτερα για τα νεώτερα σκευάσματα.

Νέα φάρμακα συνεχίζουν να δοκιμάζονται σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Ένας από τους περιορισμούς της ανάλυσής μας είναι ότι αν και περιλαμβάνει ικανοποιητικά στοιχεία για το bevacizumab, πολύ λιγότερα ήταν διαθέσιμα για το cetuximab· εντούτοις, περισσότερα στοιχεία θα γίνουν πιθανότατα διαθέσιμα στα επόμενα χρόνια για την χρήση νεώτερων φαρμάκων σε διάφορους συνδυασμούς, συμπεριλαμβανομένων στοιχείων για την βέλτιστη διάρκεια χορήγησής τους. Από το πέρας της μελέτης μας ως σήμερα, σημαντικά στοιχεία έχουν γνωστοποιηθεί για την επιλογή των ασθενών που αναμένεται να ωφεληθούν από την προσθήκη cetuximab στην θεραπευτική τους αγωγή. Συγκεκριμένα, με βάση τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, την σύνδεσή του με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και την αναστολή της ενδοκυττάριας σηματοδότησης που συνεπάγεται η φυσιολογική ενεργοποίηση του EGFR, είναι λογική η υπόθεση ότι αλλαγές στην ενδοκυττάρια οδό σηματοδότησης που προκαλούν την ενεργοποίησή της ίσως την καθιστούν ανεξάρτητη από την λειτουργία του διαμεμβρανικού υποδοχέα. Πραγματικά, έχει αποδειχθεί ότι ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του μορίου K-RAS που συμμετέχει στην οδό αυτή δεν ωφελούνται από την χορήγηση cetuximab, περιορισμός που ήταν άγνωστος κατά τον χρόνο διενέργειας της σχετικής κλινικής δοκιμής που περιλαμβάνεται στην συστηματική μας ανασκόπηση. Τουλάχιστον δύο άλλες μελέτες έχουν παρουσιαστεί με πρώιμα στοιχεία για την χρήση του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin και cetuximab σε ελεύθερες ανακοινώσεις αλλά ώριμα



αποτελέσματα επιβίωσης δεν είναι ακόμη διαθέσιμα. (73,74) Μία μελέτη φάσης III με την χρήση panitumumab, ενός νέου μονοκλωνικού αντισώματος εναντίον του EGFR, έχει παρουσιαστεί παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0,54· 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,44–0,66) συγκρινόμενη με υποστηρικτική αγωγή στην δεύτερης γραμμής θεραπεία και περισσότερα στοιχεία για το φάρμακό αυτό θα παρουσιαστούν πιθανότατα μελλοντικά. (75) Και για το panitumumab απαιτείται έλεγχος των ασθενών για μεταλλάξεις του EGFR, καθώς η ενδοκυττάρια οδός σηματοδότησης στην αναστολή της οποίας στοχεύει είναι η ίδια με το cetuximab. Σημειώνεται ότι η μελέτη αυτή δεν ήταν επιλέξιμη για την συστηματική ανασκόπηση, καθώς περιλάμβανε σκέλος χωρίς χορήγηση ειδικής αντινεοπλασματικής αγωγής.

Αν και τα μοριακά στοχεύοντα φάρμακα έχουν ένα συνεχώς αυξανόμενο εύρος ενδείξεων σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου, μελέτες με λιγότερο εντυπωσιακά αποτελέσματα, οι οποίες προφανώς δεν έχουν διακοπεί στο επίπεδο της ενδιάμεσης ανάλυσης, μπορεί ακόμη να συνεχίζονται και μία πληρέστερη συνολική εκτίμηση να μην είναι ακόμη δυνατή. (76,77) Μελλοντικές μελέτες που να εστιάζουν στην απάντηση ερωτήσεων για τις οποίες υπάρχουν λίγες ή καθόλου πληροφορίες είναι προφανώς χρήσιμες. (31) Αντιστοίχως, είναι φανερό ότι η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυσή μας παρουσιάζουν την εικόνα όπως έχει διαμορφωθεί μέχρι το πέρας της φάσης της αναζήτησης των μελετών. Χρήσιμη είναι συνεπώς η επικαιροποίηση των στοιχείων, όταν καινούρια δεδομένα δημοσιευθούν, τα οποία θα είναι ικανά να μεταβάλουν σημαντικά την γνώση για την συστηματική θεραπεία στον υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου.



Συμπεράσματα

*For a successful technology, reality must take precedence over public relations,
for nature cannot be fooled.*

—Richard Phillips Feynman

Μελετήσαμε 242 τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου κατά την διάρκεια των 40 τελευταίων ετών. Τα αποτελέσματα της ανάλυσής μας φανερώνουν την πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην παράταση της επιβίωσης των ασθενών αυτών και ποσοτικοποιούν το μέγεθος του οφέλους. Η ανάλυσή μας επίσης δείχνει ότι σε σύγκριση με λίγα χρόνια παλαιότερα, όταν το irinotecan, το oxaliplatin και τα μοριακά στοχεύοντα μόρια δεν ήταν διαθέσιμα, η διάμεση επιβίωση μπορεί τώρα να παραταθεί για αρκετούς μήνες με την προσθήκη αυτών των φαρμάκων στην αντινεοπλασματική αγωγή.

Για τους ασθενείς που αναμένονταν να ζήσουν περίπου ένα έτος με την χορήγηση fluouracil με leucovorin, όπως απέδειξε ήδη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση, (15) η απόλυτη παράταση της επιβίωσης με την προσθήκη irinotecan και bevacizumab υπολογίζεται στους οκτώ μήνες. Το όφελος αυτό είναι κλινικά σημαντικό. (78) Σημαντικό όφελος αποκομίζεται επίσης από την προσθήκη oxaliplatin και bevacizumab, ή irinotecan και oxaliplatin (4,7 μήνες παράταση επιβίωσης για τον κάθε συνδυασμό). Λιγότερο σημαντικό και σαφές όφελος αποκομίζεται από την προσθήκη irinotecan ή oxaliplatin (1-1,8 μήνες παράταση επιβίωσης). Πρέπει πάντως να αναγνωρίσουμε ότι η ανάλυσή μας δεν αποτελεί άμεση σύγκριση της δραστηριότητας διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Συνεπώς κάποιου βαθμού αβεβαιότητα παραμένει για την ακριβή ταξινόμηση των σχημάτων με βάση την δραστηριότητά τους.

Τα αποτελέσματά μας για την παράταση του διαστήματος ως την πρόοδο νόσου ενισχύουν περαιτέρω τα αποτελέσματα της επιβίωσης, καθώς δείχνουν παρόμοια ταξινόμηση της δραστηριότητας των σχημάτων, με τις διαφορές να περιορίζονται στο μέγεθος του οφέλους. Τα αποτελέσματά μας για την θεραπεία δεύτερης ή μεγαλύτερης γραμμής είναι παρόμοια με αυτά της θεραπείας πρώτης γραμμής, αλλά τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σε αυτές τις αναλύσεις ευαισθησίας.



Συμπερασματικά, η πρόοδος στον αριθμό των διαθέσιμων αντινεοπλασματικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του μεταστατικού ή υποτροπιάζοντος καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται πως πραγματικά μεταφράζεται σε παράταση της ελεύθερης προόδου νόσου και της ολικής επιβίωσης των ασθενών με τη νόσο. Η παράταση αυτή είναι κλινικά σημαντική, βελτιώνοντας την προοπτική των ασθενών που διαγιγνώσκονται με προχωρημένο κολο-ορθικό καρκίνο, και δίνοντας ερείσματα στην κλινική έρευνα για περαιτέρω ενίσχυση της διαδικασίας ανακάλυψης και εισαγωγής νέων αντινεοπλασματικών παραγόντων στην κλινική πρακτική.



Περίληψη

Εισαγωγή

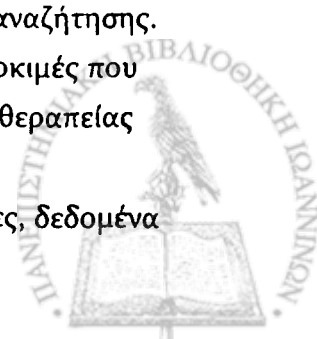
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου κατατάσσεται τρίτος τόσο σε επίπτωση όσο σε θανάτους από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η επίπτωση και η θνητότητα της νόσου μειώνονται σταθερά κατά την τελευταία δεκαετία με την ολική πενταετή επιβίωση για τους ασθενείς που διεγνώσθησαν κατά τα έτη 1996–2004, να είναι 64,4%. Εντούτοις, για το 19% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με μεταστατική νόσο η ολική πενταετής επιβίωση παραμένει φτωχή, της τάξης του 10%.

Αν και είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, το ακριβές μέγεθος του οφέλους με συγκεκριμένα σχήματα είναι λιγότερο σαφές. Για πολλά χρόνια το 5-φλουουρακίλ ήταν το βασικό φάρμακο της συστηματικής θεραπείας, αν και το όφελος στην επιβίωση ήταν μικρό. Η βιοχημική τροποποίησή του, κυρίως με leucovorin, προσέφερε ένα μικρό επιπλέον όφελος στην επιβίωση. Νεώτερα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, όπως το irinotecan και το oxaliplatin, και μοριακά στοχεύοντα φάρμακα, όπως το bevacizumab και το cetuximab, έχουν επίσης αποδειχθεί δραστικά στον προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου. Περισσότερες από 200 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δημοσιευθεί με συγκρίσεις σχημάτων για τον μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο. Καθώς νεώτερα ή εντατικότερα σχήματα παρουσιάζουν επίσης αυξημένη τοξικότητα, είναι σημαντικό να ποσοτικοποιηθεί το όφελος που προσφέρουν σε σύγκριση με παλαιότερα σχήματα ή σκευάσματα.

Μέθοδοι

Προσπαθήσαμε να παρουσιάσουμε την εξέλιξη της πληροφορίας από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές στο χρόνο και να ποσοτικοποιήσουμε το μέγεθος του οφέλους. Δεδομένου του μεγάλου φάσματος των διαθέσιμων συγκρίσεων, υιοθετήσαμε την μεθοδολογία της μετα-ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων που μας επέτρεψε να ενοποιήσουμε δεδομένα από άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις και να εξετάσουμε την ισχύ και την αξιοπιστία των πληροφοριών.

Ερευνήσαμε τις βάσεις δεδομένων PubMed, Embase και το Central Registry of Controlled Trials της Cochrane Library χρησιμοποιώντας σχετικούς όρους αναζήτησης. Συλλέξαμε όλες τις δημοσιευμένες ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τουλάχιστον δύο σκέλη διαφορετικών σχημάτων συστηματικής θεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Αποκλείσαμε επίσης μη τυχαίοποιημένες και ψευδο-τυχαίοποιημένες μελέτες, δεδομένα



που αναφέρονταν σε άλλες κακοήθεις νόσους ή σε μη επιθηλιακό κολο-ορθικό καρκίνο ή σε πλακώδη καρκινώματα (ορμώμενα από τον πρωκτό), μελέτες που συνέκριναν ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία ή γονιδιακή θεραπεία, μελέτες που συνέκριναν τοπική χορήγηση αγωγής μόνο και συγκρίσεις συστηματικής αντινεοπλασματικής αγωγής έναντι καθόλου αντινεοπλασματικής αγωγής. Ερευνήσαμε επίσης βιβλία ελεύθερων ανακοινώσεων από μεγάλα διεθνή συνέδρια (ASCO και ESMO) των ετών 2006-07 για να εντοπίσουμε μελέτες που παρουσίαζαν τελικά αποτελέσματα σε σχήματα που ήδη αντιπροσωπεύονταν στις προηγούμενες ανευρεθείσες δημοσιευμένες μελέτες και συγκρίσεις που ήταν επιλέξιμες για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων.

Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το εάν περιελάμβαναν fluogouacil ή ανάλογα fluogouacil με ή χωρίς βιοχημική τροποποίηση με leucovorin, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab. Τα σχήματα που περιελάμβαναν fluogouacil ή ανάλογα fluogouacil κατηγοριοποιούνταν μαζί ανεξάρτητα από την διάρκεια της έγχυσης ή την οδό συστηματικής χορήγησης. Σε αναλύσεις ευαισθησίας, επανεξετάσαμε τα αποτελέσματα από τις άμεσες συγκρίσεις και τις μετα-αναλύσεις πολλαπλών παρεμβάσεων, εξαιρώντας μελέτες που ένα ή περισσότερα σκέλη χρησιμοποιούσαν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση fluogouacil, η οποία εγκαταλείπεται ταχέως στην κλινική πρακτική. Φάρμακα εκτός των προαναφερθέντων δεν περιελήφθησαν στην κατηγοριοποίηση της μετα-ανάλυσης πολλαπλών παρεμβάσεων.

Για τις επιλέξιμες μελέτες, καταγράψαμε ή υπολογίσαμε τον φυσικό λογάριθμο του σχετικού κινδύνου ($\log[HR]$) και την διακύμανση για τον θάνατο, και τα αντίστοιχα στοιχεία για την επιδείνωση της νόσου. Χρησιμοποιήσαμε τους αναγραφόμενους στην δημοσιευμένη μελέτη σχετικούς κινδύνους (hazard ratios [HR]) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης από Cox παλινδρομήσεις. Οι μη διορθωμένοι σχετικοί κίνδυνοι προτιμήθηκαν από τους πολυμεταβλητούς. Όταν δεν ήταν δυνατή η ανεύρεσή τους, υπολογίζαμε τον σχετικό κίνδυνο και τη διακύμανση χρησιμοποιώντας τον αριθμό των συμβάντων (E_1 , E_2) και των τυχαιοποιημένων ασθενών (T_1 , T_2) σε κάθε σκέλος, καθώς και την αναφερόμενη τιμή p . Όταν οι τιμές p δεν ήταν διαθέσιμες, ο σχετικός κίνδυνος προσεγγιζόταν από τον λόγο των διαμέσων ολικών ή ελεύθερων συμβάντων επιβιώσεων.

Υπολογίσαμε περιγραφικά στατιστικά για τα χαρακτηριστικά των μελετών και του πληθυσμού των ασθενών τους για όλες τις επιλέξιμες μελέτες. Η επιβίωση των ασθενών ήταν το κύριο μετρούμενο μέγεθος και ο χρόνος ως την επιδείνωση της κακοήθους νόσου το δευτερεύον μετρούμενο μέγεθος. Για όλες τις αναλύσεις των μετρούμενων μεγεθών, η κύρια ανάλυση περιελάμβανε όλες τις επιλέξιμες μελέτες και οι αναλύσεις ευαισθησίας απέκλειαν μελέτες που χρησιμοποιούσαν ταχεία ενδοφλέβια έγχυση

- fluorouracil. Για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων, διενεργήσαμε επίσης αναλύσεις υπο-ομάδων για πρώτης γραμμής και μη πρώτης γραμμής θεραπείες.

Διενεργήσαμε μια σειρά κλασσικών μετα-αναλύσεων ανά ζεύγη ομάδων χημειοθεραπευτικών σχημάτων που συνόψισαν το $\log(HR)$ υποθέτοντας ένα μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών υπολογίστηκε με την χρήση του I^2 στατιστικού τεστ. Ακολούθως διενεργήσαμε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων με ένα ιεραρχικό μπεϋζιανό μοντέλο (hierarchical Bayesian model). Τα μεγέθη του οφέλους παρουσιάζονται με 95% διαστήματα αξιοπιστίας (Cris). Σημαντικό πλεονέκτημα της ανάλυσης δεδομένων στα μπεϋζιανά πλαίσια, είναι ότι αποδίδει την πιθανότητα μία παράμετρος να έχει κάποια συγκεκριμένη τιμή, για παράδειγμα μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα κάθε θεραπευτικό σχήμα να είναι το καλύτερο.

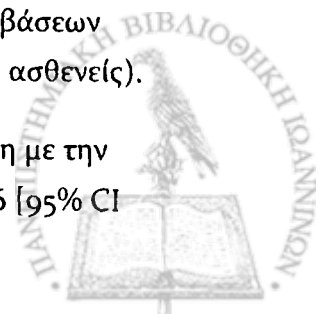
Αποτελέσματα

Η ηλεκτρονική αναζήτηση ανέσυρε 15.418 αποτελέσματα από το PubMed, 2.502 αποτελέσματα από την Embase και 4.592 αποτελέσματα από το Cochrane Central Register of Controlled Trials. Από αυτά, 499 δυνητικά επιλέξιμα άρθρα αναλύθηκαν. Αποκλείσαμε 259 αναφορές που δεν τηρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής. Δύο επιπλέον μελέτες με ώριμα αποτελέσματα που ήταν επιλέξιμες για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων εντοπίστηκαν από πρόσφατα διεθνή συνέδρια. Τελικά, 242 μελέτες ήταν επιλέξιμες για περιγραφική ανάλυση.

Στις 242 μελέτες είχαν τυχαιοποιηθεί 56.677 ασθενείς σε 580 σκέλη και 51.230 περιελήφθησαν στις αναλύσεις επιβίωσης. Διαπιστώσαμε σημαντική μεταβλητότητα στο ποσοστό των ασθενών με πτωχή κατάσταση ικανότητας, αν και παρουσίαζε στατιστικά σημαντική μείωση στην διάρκεια του χρόνου, κατά 6,2% ανά δεκαετία ($p < 0,0001$) και το διάμεσο ποσοστό ήταν μόνο 6,2% (IQR 3,8–11,0) για τις μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το έτος 2000. Από τις 242 μελέτες οι 40 συνέκριναν διαφορετικής κατηγορίας χημειοθεραπευτικά σχήματα σύμφωνα με την αρχική κατηγοριοποίησή μας. Στις 242 μελέτες δοκιμάστηκαν 137 διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Οι 40 μελέτες που συνέκριναν διαφορετικού τύπου επιλέξιμους συνδυασμούς περιελάμβαναν 15.802 ασθενείς στην τυχαιοποίηση. 34 μελέτες που αναφέρονταν σε 47 τυχαιοποιημένες συγκρίσεις ήταν διαθέσιμες και χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων όσον αφορά την επιβίωση (13.875 τυχαιοποιημένοι ασθενείς). 36 μελέτες που αναφέρονταν σε 48 τυχαιοποιημένες συγκρίσεις ήταν διαθέσιμες και χρησιμοποιήθηκαν για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων όσον αφορά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (15.158 τυχαιοποιημένοι ασθενείς).

Οι άμεσες συγκρίσεις έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση με την προσθήκη bevacizumab σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR 0,66 [95% CI



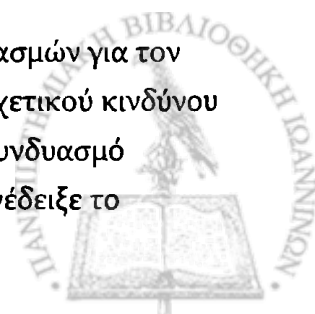
0,54-0,81]), την προσθήκη bevacizumab σε oxaliplatin (HR 0,83 [95% CI 0,70-0,97]), την προσθήκη oxaliplatin σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR 0,79 [95% CI 0,63-0,98]), την προσθήκη irinotecan σε fluorouracil (και leucovorin) (HR 0,88 [95% CI 0,82-0,94]), τον συνδυασμό irinotecan με oxaliplatin έναντι του συνδυασμού fluorouracil με leucovorin (HR 0,81 [95% CI 0,66-1,00]) και την προσθήκη fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin σε μονοθεραπεία με bevacizumab (HR 0,71 [95% CI 0,59-0,85]).

Οι άμεσες συγκρίσεις έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στο διάστημα ως την επιδείνωση της νόσου με την προσθήκη bevacizumab σε σχήματα με irinotecan και fluorouracil (HR 0,56 [95% CI 0,48-0,65]), την προσθήκη bevacizumab σε oxaliplatin (HR 0,72 [95% CI 0,53-0,97]), την προσθήκη cetuximab σε irinotecan και fluorouracil (HR 0,85 [95% CI 0,73-1,00]), την προσθήκη oxaliplatin σε irinotecan και fluorouracil (HR 0,73 [95% CI 0,55-0,95]), την προσθήκη irinotecan σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,72 [95% CI 0,67-0,77]), την προσθήκη oxaliplatin σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,69 [95% CI 0,62-0,76]) και την προσθήκη bevacizumab σε fluorouracil και leucovorin (HR 0,51 [95% CI 0,38-0,70]).

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων των 47 επιλέξιμων συγκρίσεων όσον αφορά την επιβίωση έδειξε ότι σε σύγκριση με το συνδυασμό fluorouracil με leucovorin, η προσθήκη irinotecan με bevacizumab προσέφερε την μεγαλύτερη μείωση στον κίνδυνο θανάτου (HR 0,60 [95% CrI 0,44-0,84]). Όφελος στην επιβίωση προσφέρει επίσης η προσθήκη irinotecan με oxaliplatin (HR 0,72 [95% CrI 0,54-0,97]), oxaliplatin με bevacizumab (HR 0,72 [(95% CrI 0,57-0,90]) και oxaliplatin (HR 0,87 [95% CrI 0,78-0,98]).

Υπολογίσαμε πιθανότητα 68% ότι ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab ήταν ο πιο αποτελεσματικός στο να παρατείνει την επιβίωση, εκτιμώντας το σύνολο των επιλέξιμων μελετών. Το σχήμα αυτό έχει 95% πιθανότητα να είναι ανάμεσα στην πρώτη και την τέταρτη θέση από τα 11 σχήματα που ήταν διαθέσιμα για ανάλυση στην μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων. Άλλα σχήματα που μπορεί να είναι στην πρώτη θέση όσον αφορά την παράταση της επιβίωσης που προσφέρουν είναι ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και irinotecan και oxaliplatin (πιθανότητα 14%), ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab (πιθανότητα 10%) και ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και bevacizumab (πιθανότητα 5%).

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων των 48 επιλέξιμων συνδυασμών για τον χρόνο ως την πρόοδο της νόσου έδειξε ακόμα πιο σαφή μείωση του σχετικού κινδύνου σε σχέση με την μετα-ανάλυση της επιβίωσης. Συγκρινόμενη με τον συνδυασμό fluorouracil με leucovorin, η προσθήκη irinotecan με bevacizumab ανέδειξε το



-μεγαλύτερο όφελος στον σχετικό κίνδυνο προόδου νόσου (HR 0,41 [95% CrI 0,28-0,60]). Όφελος επίσης αναδείχτηκε με την προσθήκη oxaliplatin και bevacizumab (HR 0,46 [95% CrI 0,34-0,61]), irinotecan και oxaliplatin (HR 0,53 [95% CrI 0,38-0,73]), bevacizumab (HR 0,56 [95% CrI 0,41-0,76]), irinotecan και cetuximab (HR 0,62 [0,42-0,92]), oxaliplatin (HR 0,64 [95% CrI 0,56-0,73]) και irinotecan (HR 0,73 [95% CrI 0,65-0,82]).

- Υπολογίσαμε πιθανότητα 65% ότι ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab ήταν ο καλύτερος στην παράταση του διαστήματος ως την επιδείνωση της νόσου, με δεύτερο τον συνδυασμό fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin και bevacizumab με πιθανότητα 24%. Και οι δύο όμως αυτοί συνδυασμοί έχουν 95% πιθανότητα να είναι ανάμεσα στον πρώτο και τον τέταρτο καλύτερο από τους 12 διαθέσιμους για ανάλυση συνδυασμούς. Άλλα σχήματα που θα μπορούσαν να είναι τα καλύτερα είναι ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και irinotecan και oxaliplatin (πιθανότητα 6%) και ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και bevacizumab (πιθανότητα 4%).

Υπολογίσαμε επίσης την απόλυτη παράταση της επιβίωσης σε σύγκριση με έναν ασθενή με προβλεπόμενη επιβίωση ενός έτους με fluorouracil και leucovorin (απόλυτη παράταση = $(12/HR) \cdot 12$ μήνες): το όφελος υπολογίστηκε σε 8 μήνες με την προσθήκη irinotecan και bevacizumab· 4,7 μήνες με την προσθήκη oxaliplatin και bevacizumab· 4,7 μήνες με την προσθήκη irinotecan και oxaliplatin· 1,8 μήνες με την προσθήκη oxaliplatin· ένας μήνας με την προσθήκη irinotecan.

Συμπεράσματα

Η ανάλυσή μας επίσης δείχνει ότι σε σύγκριση με λίγα χρόνια παλαιότερα, όταν το irinotecan, το oxaliplatin και τα μοριακά στοχεύοντα μόρια δεν ήταν διαθέσιμα, η διάμεση επιβίωση μπορεί τώρα να παραταθεί για αρκετούς μήνες με την προσθήκη αυτών των φαρμάκων στην αντινεοπλασματική αγωγή. Αναγνωρίζουμε ότι λίγες άμεσες συγκρίσεις είναι διαθέσιμες μεταξύ των σχημάτων που κατατάσσονται υψηλότερα στην ανάλυσή μας, και συνεπώς κάποιου βαθμού αβεβαιότητα παραμένει όσον αφορά την τελική κατάταξη.

- Τα αποτελέσματά μας για την παράταση του διαστήματος ως την πρόοδο νόσου ενισχύουν περαιτέρω τα αποτελέσματα της επιβίωσης, καθώς δείχνουν παρόμοια ταξινόμηση της δραστηριότητας των σχημάτων, με τις διαφορές να περιορίζονται στο μέγεθος του οφέλους. Εντούτοις, απαιτείται προσοχή στην κλινική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτών όταν η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση χρησιμοποιείται ως υποκατάστατος δείκτης της ολικής επιβίωσης.

Κατά μέσο όρο, συνεχώς λιγότεροι ασθενείς με κακή κατάσταση ικανότητας (performance status) εγγράφονται σε πρόσφατες μελέτες. Επιπλέον, οι συνδυασμοί



πολλαπλών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab ή cetuximab έχουν δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν σημαντική αιματολογική τοξικότητα, διάρροια, θρομβωτικά επεισόδια και νευροαισθητηριακές διαταραχές. Ο συνδυασμός fluorouracil με leucovorin και irinotecan και bevacizumab, που έχει την μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ο καλύτερος στην παράταση της επιβίωσης σύμφωνα με την ανάλυσή μας, μπορεί να επιπλακεί με βαθμού 3 ή 4 ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό ως 84,9%.

Ένας εγγενής περιορισμός της ανάλυσής μας είναι ότι βασίζεται σε δημοσιευμένα αποτελέσματα ομάδων ασθενών, αντί για δεδομένα μεμονωμένων ασθενών. Εντούτοις, καθώς το σύνολο των ασθενών έπασχαν από μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του παχέος εντέρου, η πρόγνωσή τους εκτείνεται σε σχετικά μικρό εύρος και είναι απίθανο να υπεισέρχεται σημαντικό σφάλμα στα συμπεράσματα της ανάλυσής μας. Τα διαθέσιμα δεδομένα για κάθε θεραπευτικό σχήμα είναι σχετικά περιορισμένα και συνεπώς ισχυροί ισχυρισμοί για την αξία ορισμένων σχημάτων έναντι άλλων πρέπει να αποφεύγονται. Η μετα-ανάλυσή μας συμπεραίνει ότι πρόοδος έχει οπωσδήποτε επιτευχθεί σε αυτό το ερευνητικό πεδίο, αλλά η αβεβαιότητα σε κάποια αποτελέσματα φανερώνει ότι περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα, ιδιαίτερα για τα νεώτερα σκευάσματα.



Synopsis

Survival and disease progression benefits with diverse systemic treatment regimens for advanced colorectal cancer: meta-analysis of multiple treatments

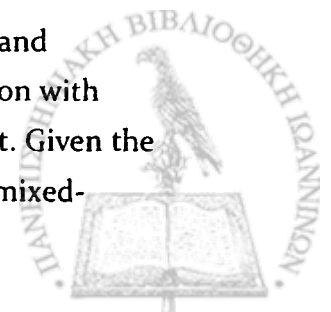
Introduction

Colorectal cancer is ranked third in both incidence and deaths from cancer in the United States for both males and females. Incidence and mortality rates have been steadily decreasing during the last decades, with the year survival rate for patients diagnosed in years 1996–2002 being about 65%. The decrease may be attributed to increased screening detection rates; improved surgery for localized disease; postoperative chemotherapy for colon cancers; or combined postoperative chemoradiotherapy for rectal cancers; and advances in chemotherapy for advanced disease. However, for the 19% of patients who are diagnosed with metastatic colorectal cancer the overall five-year survival remains poor, at about 10%.

While there is wide consensus that chemotherapy prolongs survival in patients with recurrent or metastatic colorectal cancer, the exact magnitude of the survival benefits with various regimens is less clear. For many years, fluorouracil had been the mainstay of systemic treatment of colorectal cancer, although the overall benefit in survival was small. Attempts to improve on these results led to the biochemical modulation of fluorouracil, mainly by leucovorin, which offered an added modest advantage on survival. Newer chemotherapy agents, such as irinotecan and oxaliplatin, and molecularly targeted agents, such as bevacizumab and cetuximab, have also shown effectiveness in several trials of patients with advanced colorectal cancer. More than 200 randomized trials have been published comparing chemotherapy regimens for advanced colorectal cancer. Since newer or more intensive regimens also have higher toxicity rates, it is important to quantify the incremental survival benefits, if any, conferred by each type of chemotherapy as compared with older regimens.

Methods

We aimed to present the evolution of the randomized evidence over time and examined whether there is superior survival and delayed disease progression with specific regimens versus others and evaluated the magnitude of the benefit. Given the wide spectrum of comparisons available, we adopted the methodology of mixed-



treatment comparisons meta-analysis. This allowed us to integrate data from both direct and indirect comparisons involving diverse regimens and to examine the strength and consistency of the evidence.

We searched PubMed, EMBASE and the Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library, using relevant search terms and perused the references of retrieved articles and previous meta-analyses. We considered all randomized controlled trials published as articles in any language that compared at least two arms of different chemotherapy regimens (different agents or schedules) in at least five patients with recurrent or metastatic colorectal cancer. Trials were included regardless of line of treatment. Trials with three or more arms were retained if at least two arms addressed an eligible comparison; non-eligible arms were excluded. We excluded non-randomized trials and pseudo-randomized trials with alternate allocation of subjects; data on other malignancies or non-epithelial colorectal cancer or squamous (anal) cancer; trials comparing radiotherapy, hormonal and gene therapy (unless the above regimens were the same in all compared arms and the difference between arms pertained to the chemotherapeutic regimens only); arms comparing local routes of administration (e.g. intra-arterial); and comparisons of chemotherapy against no treatment (best supportive care). In cases of overlap or duplicate reports, we retained the data with the longest follow-up. We also screened the abstracts and presentations of major meetings in 2006-2007 (ASCO and ESMO) to identify any other trials that had presented final mature data on drugs that were already represented in the published trials and comparisons that would be eligible for consideration in the multiple treatment meta-analysis.

From each eligible trial we recorded the first author, publication year, journal, country(ies) of the investigators, sample size, regimens compared, the line of chemotherapy, and the percentage of patients with performance status 2 or worse (Karnofsky score ≤ 70) per arm. The type of chemotherapy regimen was categorized according to whether it involved fluorouracil or fluorouracil analogues with or without leucovorin modulation; irinotecan; oxaliplatin; bevacizumab; or cetuximab. Fluorouracil and fluorouracil analogue regimens were grouped together regardless of the duration of infusion or the route of systemic administration, as there is little evidence for consistent differences in survival. One caveat is that bolus administration of fluorouracil is gradually abandoned in clinical practice, due to concerns about increased toxicity. Therefore, in sensitivity analyses, we have re-examined the results of both direct comparisons and multiple treatment meta-analyses, excluding trials where one or two arms used bolus administration of fluorouracil. Other regimens seem unable to improve on these drugs and have mostly been abandoned; they were grouped together and were not included in the meta-analysis categorization. Moreover, it is well established by a previous meta-analysis that the fluorouracil-based

–regimens without leucovorin modulation result in suboptimal survival. Therefore, we did not consider in the multiple-treatment meta-analysis regimens of fluorouracil without leucovorin.

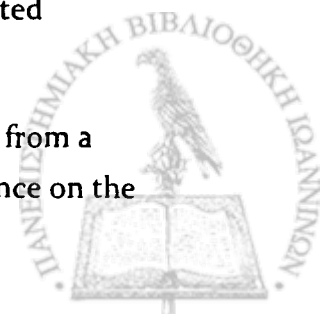
For each trial, we recorded the median survival and the number of deaths per arm wherever available, and whether there was a statistically significant difference in survival between the compared arms (two-tailed $P < 0.05$). We also recorded the median progression-free survival and the number of progression events per arm. For trials including more than two arms, statistical significance was assessed for each pairwise comparison separately.

For trials that compared at least two different types of chemotherapy regimens, we also extracted or estimated the logarithm of the hazard ratio ($\log(\text{HR})$) and its variance for death and the respective metrics for disease progression. We used the reported hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) from Cox regressions. Unadjusted hazard ratios were preferred over multivariate ones. For trials that did not provide this information on HRs and their uncertainty for survival, we communicated with the trial investigators to obtain this information. Whenever the information was not possible to retrieve, we imputed HRs and their variance by using the number of events (E_1, E_2) and randomized patients (T_1, T_2) in each arm and the presented log-rank P value. We estimated the variance of the $\log(\text{HR})$ by the formula $(T_1 + T_2)^2 / [(E_1 + E_2)T_1T_2]$ and then estimated the natural logarithm of the hazard ratio such that it would have the P value denoted by the log-rank test. When P values were not available, HRs were approximated by the ratio of the median event-free survivals.

We generated descriptive statistics for trial and study population characteristics across all eligible trials. Death was the primary endpoint of interest and disease progression was the secondary endpoint. For all analyses of effect sizes, the main analysis included all the eligible trials and sensitivity analyses excluded trials using bolus administration of fluorouracil. In the multiple treatment meta-analyses, we also performed subgroup analyses for first line treatment and non-first line treatment.

We conducted a series of “head-to-head” meta-analyses summarizing the log-hazard ratios assuming a random effects model. Between-study heterogeneity was estimated using the I^2 statistic; typically, values above 50% are considered large between-study heterogeneity, values of 25–50% are considered modest heterogeneity, and values below 25% are considered low heterogeneity. However, these estimates can have large uncertainty, especially in the presence of few trials, and should be interpreted cautiously.

Multiple-treatment meta-analysis is a method of synthesizing information from a network of trials. Trials comparing treatments A vs. B provide direct evidence on the



relative effect size q_{AB}^D (here the log-hazard ratio). However, indirect information may also be available through a common comparator, treatment C. Studies comparing A vs. B, B vs. C, and C vs. A, form a simple network. Indirect evidence about the effectiveness of A vs. B is given by $q_{AB}^I = q_{AC}^D + q_{CB}^D$. The combination of the direct and indirect estimates q_{AB}^D and q_{AB}^I into a single effect size can increase precision, while randomisation is respected. The combination of direct and indirect evidence for any given treatment comparison can be extended over a complex treatments network when ranking of more than three treatments according to their effectiveness is of interest. For this purpose, a minimum set of comparisons is selected as 'basic parameters', and then all remaining reported comparisons are written as linear combinations of these basic parameters. We assume a common heterogeneity parameter τ^2 across all comparisons.

Mixed-treatment comparison meta-analysis should be used with caution, scrutinizing the underlying assumptions of the 'exchangeability' of studies across the entire network. Exchangeability was first assessed by examining heterogeneity for each head-to-head comparison and incoherence in each closed loop in the network, i.e. whether some pieces of indirect evidence disagree with direct evidence for regimens whose comparisons constitute a closed loop.

We performed multiple-treatment meta-analysis with a hierarchical Bayesian model. Effect sizes are presented along with 95% credibility intervals (CrIs) (the term "credibility" is more appropriate than "confidence" in the Bayesian framework). A major advantage of working within a Bayesian framework is that probabilistic statements about the effectiveness of the different treatments can be made, e.g. the probability that each treatment is the best can be calculated.

Results

The electronic searches yielded 15,418 items from PubMed, 2,502 from EMBASE and 4,592 from the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Of those, 499 potentially eligible articles were scrutinized. We excluded 259 reports that did not meet eligibility criteria. Another two pertinent trials with mature results that would be eligible for the multiple treatment meta-analyses were identified from recent major meetings leaving 242 trials that qualified for the overview.

The 242 trials had been published from 1967 to July 2007. Median sample size was 152 (interquartile range, 81–283 patients). 56,677 subjects were randomly assigned across 580 arms and 51,230 were included in survival analyses. In most reports, no previous chemotherapy had been given for metastatic disease. There was considerable variability in the percentage of patients with poor performance status, but the percentage of such enrolled patients decreased significantly over time, by 6.2% per

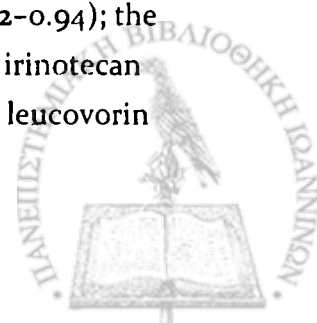
-decade ($p < 0.0001$) and the median was only 6.2% (interquartile range 3.8–11.0) for trials published after 2000. Forty of the 242 trials compared different types of regimens according to our a priori categorization. A total of 137 different regimens were tested in the 242 trials.

Of 202 studies excluded from the multiple-treatment meta-analysis, 76 compared different doses or schedules of the same regimen according to our categorization and 126 compared older regimens that were not eligible for the multiple-treatment meta-analysis. Twenty randomized comparisons found nominally statistically significant differences in survival. Eight of these compared fluorouracil plus leucovorin to fluorouracil monotherapy. Five trials with statistically significant differences in survival compared arms of the same type according to our a priori categorization. The percentage (7% of trials comparing regimens of the same type) may be largely attributed to chance.

The 40 trials comparing different types of eligible regimens included 15,802 randomized patients. Five trials did not have sufficient survival data. Another trial of 329 patients compared regimens that were not tested in any other trial. Therefore, this trial was considered only as a direct comparison and could not be included in multiple-treatment calculations. There were five trials involving more than two arms each. As a result, 34 trials referring to 47 randomized comparisons were available and were used for the multiple-treatment meta-analysis of survival (13,875 patients randomized). Three trials did not have sufficient data on disease progression. Therefore, after excluding also the previously mentioned trial of 329 patients, 36 trials (48 randomized comparisons including 15,158 patients) were used for the multiple-treatment meta-analysis of disease progression.

In the meta-analyses of direct comparisons of survival, non-zero I^2 values of note were seen for the fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan combination vs. the fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin combination ($I^2 = 67\%$), the fluorouracil plus leucovorin combination vs. irinotecan ($I^2 = 71\%$), and the fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan combination vs. irinotecan ($I^2 = 50\%$) combination.

Direct comparisons showed statistically significant improvements in survival with the addition of bevacizumab to fluorouracil-based irinotecan or oxaliplatin regimens (HR 0.66, 95% CI 0.54–0.81 and 0.83, 95% CI 0.70–0.97, respectively); the addition of oxaliplatin to fluorouracil-based irinotecan regimens (HR 0.79, 95% CI 0.63–0.98); the addition of irinotecan to fluorouracil-based regimens (HR 0.88, 95% CI 0.82–0.94); the combination of irinotecan with oxaliplatin compared to fluorouracil-based irinotecan regimens (HR 0.81, 95% CI 0.66–1.00); and the addition of fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin to bevacizumab monotherapy (HR 0.71, 95% CI 0.59–0.85).



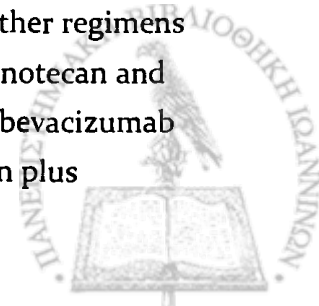
First-line results were largely similar. Exclusion of trials with any bolus fluorouracil-containing arms also yielded similar results, except that the addition of oxaliplatin to fluorouracil plus leucovorin had no longer significant survival benefit (HR 0.97, 95% CI 0.83–1.13). Heterogeneity decreased in the first-line and sensitivity analyses.

In the meta-analyses of direct comparisons of progression-free survival, non-zero I^2 values of note were seen for the fluorouracil plus leucovorin combination vs. irinotecan ($I^2 = 87\%$) and the fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan vs. fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin combination ($I^2 = 74\%$).

Direct comparisons showed statistically significant improvements in progression-free survival for several comparisons, including the addition of bevacizumab to fluorouracil-based irinotecan or oxaliplatin regimens (HR 0.56, 95% CI 0.48–0.65, and 0.72, 95% CI 0.53–0.97, respectively); the addition of cetuximab to fluorouracil-based irinotecan regimens (HR 0.85, 95% CI 0.73–1.00); the addition of oxaliplatin to fluorouracil-based irinotecan regimens (HR 0.73, 95% CI 0.55–0.95); the addition of irinotecan or oxaliplatin to fluorouracil-based regimens (HR 0.72, 95% CI 0.67–0.77, and 0.69, 95% CI 0.62–0.76, respectively); and the addition of bevacizumab to fluorouracil and leucovorin (HR 0.51, 95% CI 0.38–0.70). First-line results and analyses excluding trials with any bolus fluorouracil-containing arms were similar; heterogeneity generally decreased.

The multiple-treatment meta-analysis of the 47 eligible comparisons for survival showed that compared with fluorouracil plus leucovorin, the addition of irinotecan plus bevacizumab was associated with the largest decrease in mortality risk (HR 0.60, 95% credibility interval [CrI] 0.44–0.84). Considerable survival benefits were conferred also by the addition of irinotecan plus oxaliplatin (HR 0.72, 95% CrI 0.54–0.97), oxaliplatin plus bevacizumab (HR 0.72, 95% CrI 0.57–0.90) and oxaliplatin (HR 0.87, 95% CrI 0.78–0.98). Line-specific effect estimates were similar to the main analysis, but non-first line data were relatively sparse and thus more inconclusive. Sensitivity analyses excluding trials with any bolus fluorouracil-containing arm also showed largely similar effects to the main analysis.

We calculated a 68% probability that the fluorouracil-based irinotecan and bevacizumab combination was the most effective regimen in extending survival, when trials including all lines of chemotherapy were evaluated. However, this regimen has a 95% probability to be anywhere between the best and the fourth best of the nine available regimens tested in the multiple-treatment meta-analysis. Other regimens that might be best included the fluorouracil-based combination of irinotecan and oxaliplatin (probability of 14%), the fluorouracil plus oxaliplatin plus bevacizumab combination (probability of 10%), and the fluorouracil plus leucovorin plus



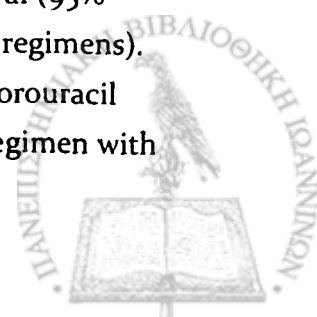
bevacizumab combination (probability of 5%). The loop formed by fluorouracil-based irinotecan regimens with fluorouracil-based oxaliplatin regimens and the oxaliplatin plus irinotecan regimens showed statistically significant incoherence, which became marginal after limiting the analysis to first-line comparisons.

For first-line treatment, fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan plus bevacizumab combination was the most effective regimen in extending survival, with a probability of 64% (95% CrI: best to third best of nine regimens). For non-first-line treatment, the fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin plus bevacizumab combination was the most effective regimen with a probability of 57% (95% CrI best to seventh-best of seven regimens), and for non-bolus fluorouracil treatment the most effective regimen was fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan plus oxaliplatin with a probability of 70% (95% CrI best to third-best).

The multiple-treatment meta-analysis of the 48 eligible comparisons for progression-free survival showed even more prominent relative risk reductions for disease progression than for survival. Compared with fluorouracil plus leucovorin, the addition of irinotecan plus bevacizumab was associated with the largest decrease in disease progression risk (HR 0.41, 95% CrI 0.28–0.60). Large benefits were also seen with the addition of oxaliplatin plus bevacizumab (HR 0.46, 95% CrI 0.34–0.61), irinotecan plus oxaliplatin (HR 0.53, 95% CrI 0.38–0.73), bevacizumab (HR 0.56, 95% CrI 0.41–0.76), irinotecan plus cetuximab (HR 0.62, 95% CrI 0.42–0.92), oxaliplatin (HR 0.64, 95% CrI 0.56–0.73), or irinotecan (HR 0.73, 95% CrI 0.65–0.82). The results of the analysis of the first-line comparisons and the non-bolus comparisons are consistent with the results of the main analysis, while inferences are more inconclusive for non-first line treatments due to limited data.

We calculated a 65% probability that the fluorouracil-based irinotecan plus bevacizumab combination was the most effective regimen in postponing disease progression, and the fluorouracil-based oxaliplatin plus bevacizumab combination had 24% probability to be the best. However, both these regimens have a 95% probability to be anywhere between the best and fourth best of 12 available regimens. Other regimens that might be best included fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan plus oxaliplatin (probability 6%) and fluorouracil plus leucovorin plus bevacizumab (probability 4%).

For first-line treatment, fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan plus bevacizumab had 79% probability of being the best in prolonging progression-free survival (95% probability to be ranked somewhere between the best to third best of nine regimens). For non-first-line treatment and excluding bolus fluorouracil regimens, fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin plus bevacizumab was the most effective regimen with



a probability of 91% (95% CrI best to second-best) and 62% (95% CrI best to third-best) respectively.

We calculated also the absolute prolongation of survival with various regimens for a patient with an anticipated one-year survival on fluorouracil and leucovorin of one year (absolute prolongation = $[12/HR]-12$ months); the absolute survival benefit is estimated at 8.0 months with addition of irinotecan plus bevacizumab, 4.7 months with addition of oxaliplatin plus bevacizumab, 4.7 months with addition of irinotecan plus oxaliplatin, 1.8 months with addition of oxaliplatin and 1.0 month with addition of irinotecan.

Discussion

We examined 242 randomized trials that compared various chemotherapy regimens in patients with advanced colorectal cancer during the last 40 years. Our analysis shows that, compared with a few years ago, when irinotecan, oxaliplatin, or molecular targeted therapies were not available, the median survival can now be prolonged by several months with the currently available regimens.

For a patient with an anticipated one-year survival on fluorouracil and leucovorin, the absolute survival benefit with addition of irinotecan plus bevacizumab is about eight months. Benefits are also significant with the addition of oxaliplatin plus bevacizumab or irinotecan plus oxaliplatin (4-5 months prolongation of survival). Survival gains are more modest and less definitive with addition of either irinotecan or oxaliplatin (1-2 months' prolongation of survival). We acknowledge that few direct comparisons exist between the different regimens that are the most highly ranked in effectiveness. Thus, there remains still considerable uncertainty for the exact ranking of specific regimens.

The analyzed disease progression data further reinforce the survival results, since they show a quite similar ranking of effectiveness for the different regimens. In general, treatment effects seem larger for disease progression than for survival. Many patients switch regimens upon progression and thus survival differences are diluted.

Nevertheless, some caution should be advised when progression-free survival is used as a surrogate marker of survival. Data on non-first line treatments give similar results as the first-line analyses, but the evidence is quite sparse.

The characteristics of enrolled patients have changed over time. On average, very few patients with poor performance status have been enrolled in trials that are more recent. Moreover, multi-drug combinations including irinotecan, oxaliplatin or bevacizumab can cause serious toxicities, mainly severe hematological toxicity, diarrhea, thrombotic events, and neurosensory disorders. The fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan plus bevacizumab regimen in particular, which has the highest probability to be the best in improving survival according to our analysis, may

be complicated with up to 84.9% of grade 3 or 4 adverse events. Finally, for some regimens, toxicity in particular doses (e.g. bolus fluoropyrimidine plus irinotecan combinations) or settings (e.g. third-line treatment) may contribute to between-study heterogeneity and inconsistency.

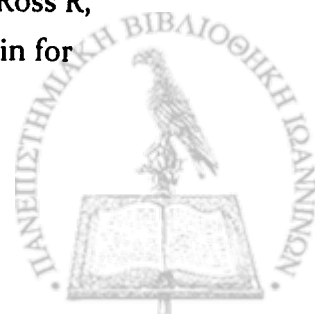
For some treatment comparisons in our network, no direct evidence was available and evaluation of incoherence was impossible. Heterogeneity estimates are uncertain, given the small number of studies for each comparison. Some of the observed between-study heterogeneity may not be as large as the point estimates of I^2 suggest, or it may reflect the consideration of trials with different modes of administration, different lines of treatment, and the differential use of other effective regimens upon treatment failure in each trial.

Another possible limitation is that the current analysis is based on published group data, rather than individual-patient information. However, we have included patients across a rather narrow range of prognoses, namely recurrent or metastatic (stage IV) colorectal cancer. The available data for each regimen are relatively limited and thus strong inferences about the specific superiority of one particular regimen should be avoided. Our meta-analysis concludes that progress has been definitely made in this field, but the existing uncertainties suggest that more data are needed for the newest regimens.



Βιβλιογραφία

- (1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
- (2) Ries L, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review. [Online]. 1975-2005 [cited 2008. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/.
- (3) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Chicago, Illinois: Springer Science and Business Media; 2002.
- (4) Grothey A. Gastrointestinal cancers. In ASCO-SEP. American Society of Clinical Oncology; 2007. p. 195.
- (5) Nelson R, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:741-52.
- (6) Chen S, Bilchik A. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg.* 2006;244:602-10.
- (7) André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-51.
- (8) Krook J, Moertel C, Gunderson L, Wieand H, Collins R, Beart R, Kubista T, Poon M, Meyers W, Mailliard J. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:709-15.
- (9) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
- (10) Shah S, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202:468-75.
- (11) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Hein W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.



- (12) Moertel CG, Reitemeier RJ, Hahn RJ. A controlled comparison of 5-fluoro-2'-deoxyuridine therapy administered by rapid intravenous injection and by continuous intravenous infusion. *Cancer Res.* 1967;27:549-52.
- (13) Simmonds P. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 2000;321:531-35.
- (14) Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, editors. Chemotherapy of neoplastic diseases. In Goodman & Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics.* Mc-Graw-Hill; 2001. p. 1389-445.
- (15) Thirion P, Michiels S, Pignon J, Buyse M, Braud A, Carlson R, O'Connell M, Sargent P, Piedbois P, Cancer M-AG i. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:3766-75.
- (16) Cunningham D, Pyrhonen S, James R, al e. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1413-8.
- (17) Douillard J, Cunningham D, Roth A, al e. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355:1041-47.
- (18) De Gramont A, Figer A, Seymour M, al e. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2938-47.
- (19) DeVita VJ, Lawrence T, Rosenberg S, editors. Pharmacology of cancer chemotherapy. In *Cancer: principles and practice of oncology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 474.
- (20) DeVita VJ, Lawrence T, Rosenberg S, al e, editors. Pharmacology of cancer chemotherapy. In *Cancer: principles and practice of oncology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 471.
- (21) Cunningham D, Humblet Y, Siena S, al e. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:337-45.

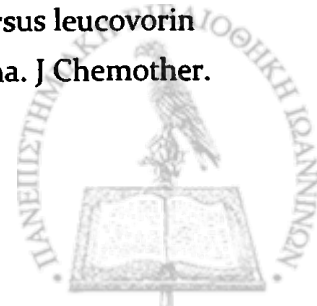


- (22) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. [Online]. 2008 [Updated September 2008]. Available from: www.cochrane-handbook.org.
- (23) Salanti G, Higgins P, Ades E, Ioannidis P. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res.* 2008;17:279-301.
- (24) Caldwell D, Ades A, Higgins J. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ.* 2005;331:897-900.
- (25) Hopewell S, Clarke M, Lusher A, Lefebvre C, Westby M. A comparison of handsearching versus MEDLINE searching to identify reports of randomised controlled trials. *Stat Med.* 2002;21:1625-34.
- (26) Parmar M, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 1998;17:2815-34.
- (27) Higgins J, Thompson S. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21:1539-58.
- (28) Glenny A, Altman D, Song F, al e. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-134, iii-iv.
- (29) Baker S, Kramer B. The transitive fallacy for randomised trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? *BMC Med Res Methodol.* 2002;2:13.
- (30) Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21:2313-24.
- (31) Ioannidis J. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet.* 2006;368:1470-72.
- (32) Goldberg R, Sargent D, Morton R, al e. A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:23-30.
- (33) Rothenberg M, Oza A, Bigelow R, al e. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:2059-69.
- (34) Saltz L, Cox J, Blanke C, al e. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for

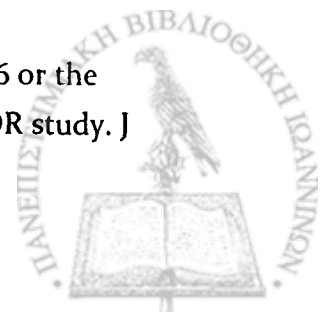


metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:905-14.

- (35) Giantonio J, Catalano J, Meropol J, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX₄) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-44.
- (36) Seymour M, Maughan T, Ledermann J, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:143-52.
- (37) Delaunoy T, Goldberg R, Sargent D, et al. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer.* 2004;101:2170-76.
- (38) Comella P, Massidda B, Filippelli G, et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a SICOG phase III trial. *Ann Oncol.* 2005;16:878-86.
- (39) Kalofonos H, Aravantinos G, Kosmidis P, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomised, phase II study. *Ann Oncol.* 2005;16:869-77.
- (40) Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the HORG. *Br J Cancer.* 2006;94:798-805.
- (41) Hospers G, Schaapveld M, Nortier J, et al. Randomised phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2006;17:443-49.
- (42) Gennatas C, Papaxoinis G, Michalaki V, et al. A prospective randomised study of irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) versus leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Chemother.* 2006;18:538-44.

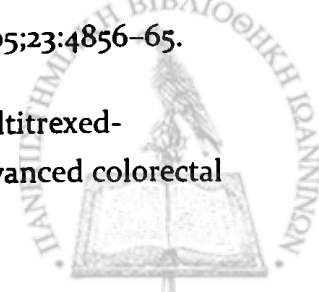


- (43) Rougier P, Lepille D, Bennouna J, et al. Antitumor activity of three second-line treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: a randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol.* 2002;13:1558-67.
- (44) Zori Comba A, Blajman C, Richardet E, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin alone versus oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in previously untreated metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2001;37:10006-13.
- (45) Becouarn Y, Gamelin E, Coudert B, et al. Randomised multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001;19:4195-201.
- (46) Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer.* 2007;96:439-44.
- (47) Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomised phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(18S suppl):abstr 4000.
- (48) Comella P, Crucitta E, De Vita F, et al. Addition of either irinotecan or methotrexate to bolus 5-fluorouracil and high-dose folinic every 2 weeks in advanced colorectal carcinoma: a randomised study by the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 2002;13:866-73.
- (49) Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, et al. 5-Fluorouracil and folinic acid with or without CPT-11 in advanced colorectal cancer patients: a multicenter randomised phase II study of the Southern Italy Oncology Group. *Ann Oncol.* 2000;11:1045-51.
- (50) Scheithauer W, Kornek G, Brugger S, et al. Randomised phase II study of irinotecan plus mitomycin C vs. oxaliplatin plus mitomycin C in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *Cancer Invest.* 2002;20:60-8.
- (51) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomised GERCOR study. *J*



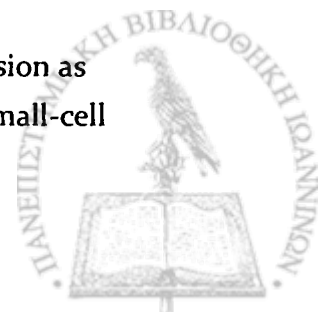
Clin Oncol. 2004;22:229-37.

- (52) Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomised trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:60-5.
- (53) Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:136-47.
- (54) Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998;352:1407-12.
- (55) Kemeny N, Garay C, Gurtler J, et al. Randomised multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4753-61.
- (56) Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomised phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3697-705.
- (57) Graeven U, Ridwelski K, Artandi M, et al. Irinotecan combined or alternated with bolus 5-fluorouracil and folinic acid versus the Mayo Clinic regimen in the first-line therapy of advanced colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2005;13:681-8.
- (58) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3502-8.
- (59) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomised trial of FOLFIRI versus FOLFOX₄ in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23:4866-75.
- (60) Kohne C, Van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol.* 2005;23:4856-65.
- (61) Feliu J, Castanon C, Salud A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal



cancer. *Br J Cancer*. 2005;93:1230-35.

- (62) Goldberg R, Sargent D, Morton R, al e. Randomised controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2006;24:3347-53.
- (63) Falcone A, Ricci S, Brunetti I, al e. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the GONO. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670-6.
- (64) Graeven U, Arnold D, Reinacher-Schick A, al e. A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie*. 2007;30:169.
- (65) Koopman M, Antonini N, Douma J, al e. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:135-42.
- (66) Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, al e. Sequential administration of 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) followed by irinotecan (CPT-11) at relapse versus CPT-11 followed by 5-FU/LV in advanced colorectal carcinoma. A phase III randomised study. *Chemotherapy*. 2007;53:282-91.
- (67) Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, al e. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX₄: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomised phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(170S suppl):abstr 4028.
- (68) 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.
- (69) Sandler A, Gray R, Perry M, al e. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:476-87.
- (70) Johnson R, Ringland C, Stokes J, al e. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell



lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7:741-6.

- (71) Ioannidis J, Patsopoulos N, Evangelou E. Uncertainty of heterogeneity estimates in meta-analysis. *BMJ.* (in press).
- (72) Trikalinos T, Ioannidis J. Predictive modeling and heterogeneity of baseline risk in meta-analysis of individual patient data. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:245-52.
- (73) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxalipatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomised phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(172 suppl):abstr 4035.
- (74) Maughan T. Cetuximab (C), oxaliplatin (Ox), and fluoropyrimidine (Fp): toxicity during the first 12 weeks of treatment for the first 804 patients entered into the MRC COIN (CR10) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(181 suppl):abstr 4070.
- (75) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
- (76) Montori V, Devereaux P, Adhikari N, et al. Randomised trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA.* 2005;294:2203-9.
- (77) Ioannidis J. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomised efficacy trials. *JAMA.* 1998;279:281-6.
- (78) Meyerhardt J, Mayer R. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:476-87.
- (79) Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham D, Bear H, Atkins J, Dimitrov N, Glass A, Fisher E, Fisher B. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from the NSABP project C-04. *J Clin Oncol.* 1999;17:3553-59.
- (80) Eddy S. What is Bayesian statistics? *Nat biotechnol.* 2004;22:1177-8.



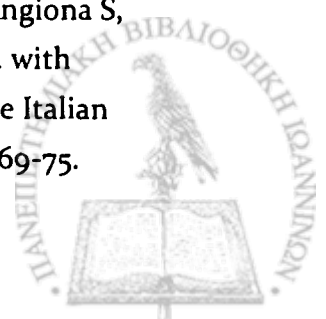
Παράρτημα

Παράρτημα 1

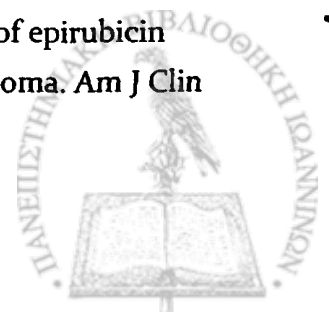
Αναφορές των 242 επιλέξιμων για την συστηματική ανασκόπηση κλινικών δοκιμών.

Κάποιες από τις αναφορές περιγράφουν περισσότερες της μίας συγκρίσεις.

1. Jakobsen A, Berglund A, Glimelius B, Frodin JE, Hansen F, Kjaer M, Madsen EL, Sandberg E, Poulsen JP, Carlsson G, Gustavsson B; Nordic Gastrointestinal Tumour Therapy Group, NO, SE and DK. Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2002;41(6):525-31.
2. Andersen E, Pedersen H. Oral ftorafur versus intravenous 5-fluorouracil. A comparative study in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol* 1987;26(6):433-6.
3. Ahn JH, Kim TW, Lee JH, Min YJ, Kim JG, Kim JC, Yu CS, Kim WK, Kang YK, Lee JS. Oral doxifluridine plus leucovorin in metastatic colorectal cancer: randomized phase II trial with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin. *Am J Clin Oncol* 2003;26(1):98-102.
4. Kalofonos HP, Nicolaidis C, Samantas E, Mylonakis N, Aravantinos G, Dimopoulos MA, Gennatas C, Kouvatseas G, Giannoulis E, Dervenis C, Basdanis G, Pavlidis N, Androulakis I, Fountzilias G, Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). A phase III study of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil plus interferon alpha 2b versus 5-fluorouracil plus leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):23-30.
5. Ychou M, Fabbro-Peray P, Perney P, Marcais O, Gouze C, Ribard D, Bons-Rosset F, Heran B, Veyrac M, Blanc F. A prospective randomized study comparing high- and low-dose leucovorin combined with same-dose 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):233-6.
6. Di Costanzo F, Gasperoni S, Malacarne P, Belsanti V, Luppi G, Marzola M, Corgna E, Sdrobolini A, Passalacqua R, Figoli F, Algeri R, Zironi S, Angiona S, Boni C. High-dose folinic acid and 5-fluorouracil alone or combined with hydroxyurea in advanced colorectal cancer: a randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *Am J Clin Oncol* 1998;21(4):369-75.



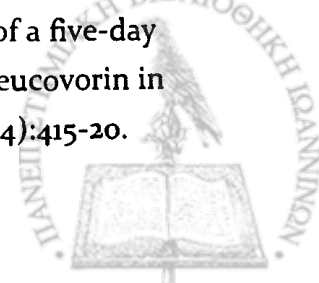
7. Recchia F, Nuzzo A, Lalli A, Lombardo M, Di Lullo L, Fabiani F, Fanini R, Venturoni L, Torchio P, Peretti G. Randomized trial of 5-fluorouracil and high-dose folinic acid with or without alpha-2B interferon in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1996;19(3):301-4.
8. Caudry M, Bonnel C, Floquet A, Marsault C, Quetin P, Pujol J, Maton O, Dujols JP, Caudry Y, Skawinski P, Carenco J, Mokhtari F, Célérier D, Quinton A, Demeaux H, Maire JP. A randomized study of bolus fluorouracil plus folinic acid versus 21-day fluorouracil infusion alone or in association with cyclophosphamide and mitomycin C in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995;18(2):118-25.
9. Diaz-Rubio E, Jimeno J, Anton A, Aranda E, Sanchez J, Massuti B, Cruz-Hernandez J, Carrato A, Martin M, Belon J, et al. A prospective randomized trial of continuous infusion 5-fluorouracil (5-FU) versus 5-FU plus cisplatin in patients with advanced colorectal cancer. A trial of the Spanish Cooperative Group for Digestive Tract Tumor Therapy (T.T.D.). *Am J Clin Oncol* 1992;15(1):56-60.
10. Weirnerman B, Shah A, Fields A, Cripps IC, Wilson K, McCormick R, Temple W, Maroun J, Bogues W, Pater J, Zee B. Systemic infusion versus bolus chemotherapy with 5-fluorouracil in measurable metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1992;15(6):518-23.
11. Machiavelli M, Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Perez JE, Rodriguez R, Cuevas MA, Alvarez LA, et al. Advanced colorectal carcinoma. A prospective randomized trial of sequential methotrexate, 5-fluorouracil, and leucovorin versus 5-fluorouracil alone. *Am J Clin Oncol* 1991;14(3):211-7.
12. Asbury RF, Kramer A, Green M, Qazi R, Skeel RT, Haller DG. A phase II study of carboplatin and CHIP in patients with metastatic colon carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12(5):416-9.
13. Ajani JA, Kanojia MD, Bedikian AY. High-dose methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. A randomized study of two pretreatment intervals. *Am J Clin Oncol* 1989;12(4):335-8.
14. Molinaro P, Lafleur F, Blum RH. A phase III randomized trial of epirubicin versus 5-fluorouracil in metastatic rectal/sigmoid adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12(4):332-4.



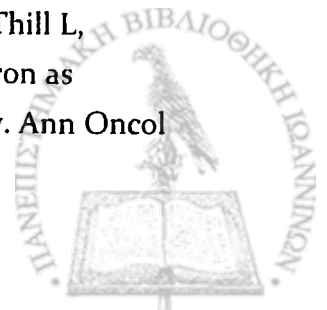
15. Kemeny N, Reichman B, Geller N, Hollander P. Implementation of the group sequential methodology in a randomized trial in metastatic colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988;11(1):66-72.
16. Mackintosh J, Coates A, Swanson C, Raghavan D, Tattersall MH. Chemotherapy of advanced colorectal cancer. A randomized trial of sequential methotrexate and 5-fluorouracil. *Am J Clin Oncol* 1987;10(3):210-2.
17. O'Connell MJ, Schutt AJ, Moertel CG, Rubin J, Hahn RG, Scott M. A randomized clinical trial of combination chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1987;10(4):320-4.
18. Ajani JA, Hortobagyi GN, Frye D, Levin B, Boman BM, Faintuch JS. A randomized study of two schedules of copovithane in patients with advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1987;10(2):139-40.
19. Engstrom PF, MacIntyre JM, Schutt AJ, Douglass HO Jr. Chemotherapy of large bowel carcinoma--fluorouracil (FU) + hydroxyurea (HU) vs. methyl-CCNU, oncovin, fluorouracil, and streptozotocin (MOF-Strep). An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1985;8(5):358-61.
20. Engstrom PF, MacIntyre JM, Mittelman A, Klaassen DJ. Chemotherapy of advanced colorectal carcinoma: Fluorouracil alone vs. two drug combinations using fluorouracil, hydroxyurea, semustine, dacarbazine, razoxane, and mitomycin. A phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (EST: 1278) *Am J Clin Oncol* 1984;7(4):313-8.
21. Bedikian AY, Stroehlein J, Korinek J, Karlin D, Bodey GP. A comparative study of oral tegafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1983;6(2):181-6.
22. Engstrom PF, MacIntyre JM, Douglass HO Jr, Muggia F, Mittelman A. Combination chemotherapy containing semustine (MeCCNU) in patients with advanced colorectal cancer previously treated with 5-fluorouracil (5-Fu). *Am J Clin Oncol* 1983;6(2):175-80.
23. Bouzid K, Khalfallah S, Tujakowski J, Piko B, Purkalne G, Plate S, Padrik P, Serafy M, Pshevloutsky EM, Boussard B, Irinotecan Study Group. A randomized phase II trial of irinotecan in combination with infusional or two different bolus 5-fluorouracil and folinic acid regimens as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14(7):1106-14.
24. Rougier P, Lepille D, Bennouna J, Marre A, Ducreux M, Mignot L, Hua A, Mery-Mignard D. Antitumor activity of three second-line treatment



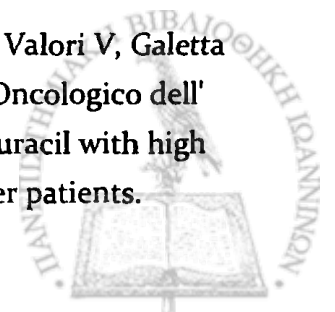
- combinations in patients with metastatic colorectal cancer after optimal 5-FU regimen failure: A randomised, multicentre phase II study. *Ann Oncol* 2002;13(10):1558-67.
25. Comella P, Crucitta E, De Vita F, De Lucia L, Farris A, Del Gaizo F, Palmeri S, Lannelli A, Mancarella S, Tafuto S, Maiorino L, Buzzi F, De Cataldis G, Associated Institutions of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. Addition of either irinotecan or methotrexate to bolus 5-fluorouracil and high-dose folinic acid every 2 weeks in advanced colorectal carcinoma: a randomised study by the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2002;13(6):866-73.
 26. Blanke CD, Shultz J, Cox J, Modiano M, Isaacs R, Kasimis B, Schilsky R, Fleagle J, Moore M, Kemeny N, Carlin D, Hammershaimb L, Haller D. A double-blind placebo-controlled randomized phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin, plus or minus trimetrexate, in previously untreated patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002;13(1):87-91.
 27. Punt CJ, Keizer HJ, Douma J, Skovsgaard T, Schuller J, Muller EW, Ten Napel CH, Croles JJ, Lochs H, Zhang J, Hammershaimb L. Trimetrexate as biochemical modulator of 5-fluorouracil/leucovorin in advanced colorectal cancer: final results of a randomised European study. *Ann Oncol* 2002;13(1):81-6.
 28. Sobrero A, Zaniboni A, Frassinetti GL, Aschele C, Guglielmi A, Giuliani R, Ravaioli A, Lanfranco C, Caroti C, Arnoldi E, Barni S, Gallo L, Pessi MA, Turci D, Cortesi E, Grossi F, Frontini L, Piazza E, Bruzzi P, Labianca R. Schedule specific biochemical modulation of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized study. GISCAD, IOR and collaborating centers. *Ann Oncol* 2000;11(11):1413-20.
 29. Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Paoletti G, Gebbia N, Cigolari S, Fortunato S, Pedicini T, Borsellino N, Lopez M, Colucci G. 5-Fluorouracil and folinic acid with or without CPT-11 in advanced colorectal cancer patients: a multicenter randomised phase II study of the Southern Italy Oncology Group. *Ann Oncol* 2000;11(8):1045-51.
 30. Schilsky RL, Bukowski R, Burris H 3rd, Hochster H, O'Rourke M, Wall JG, Mani S, Bonny T, Levin J, Hohnaker J. A multicenter phase II study of a five-day regimen of oral 5-fluorouracil plus eniluracil with or without leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11(4):415-20.



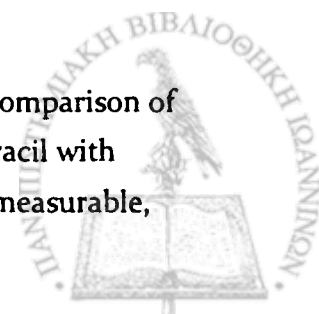
31. Hejna M, Kornek GV, Raderer M, Valencak J, Weinlander G, Fiebiger W, Miholic J, Scheithauer W. 5-methyltetrahydrofolate for biochemical modulation of fluorouracil (FU) in patients with advanced colorectal cancer: A randomized phase I-II study of two different FU administration schedules *Ann Oncol* 1998;9(12):1309-14.
32. Borner MM, Castiglione M, Bacchi M, Weber W, Herrmann R, Fey MF, Pagani O, Leyvraz S, Morant R, Pestalozzi B, Hanselmann S, Goldhirsch A. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). The impact of adding low-dose leucovorin to monthly 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: results of a phase III trial. *Ann Oncol* 1998;9(5):535-41.
33. Aranda E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Anton-Torres A, Carrato A, Massuti T, Tabernero JM, Sastre J, Tres A, Aparicio J, Lopez-Vega JM, Barneto I, Garcia-Conde J. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998;9(7):727-31.
34. Ross P, Norman A, Cunningham D, Webb A, Iveson T, Padhani A, Prendiville J, Watson M, Massey A, Popescu R, Oates J. A prospective randomised trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1997;8(10):995-1001.
35. Labianca R, Cascinu S, Frontini L, Barni S, Fiorentini G, Comella G, Zaniboni A, Gottardi O, Arnoldi E, Oliani C, Duro M, Pavanato G, Martignoni G, Raina A, Piazza E, Dallavalle G, Valsecchi R, Pancera G, Luporini G on behalf of GISCAD. High-versus low-dose levo-leucovorin as a modulator of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: a 'GISCAD' phase III study. *Ann Oncol* 1997;8(2):169-74.
36. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, Oliver I, van Cutsem E, Svensson C, Seitz JF, Harpèr P, Kerr D, Perez-Manga G and the "Tomudex" Colorectal Cancer Study Group. Final results of a randomised trial comparing 'Tomudex' (raltitrexed) with 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7(9):961-5.
37. Dufour P, Hussein F, Dreyfus B, Cure H, Martin C, Prevost G, Olivier JP, Dumas F, Duclos B, Olivares R, Leszler A, Bergerat JP, Audhuy B, Thill L, Oberling F. 5-Fluorouracil versus 5-fluorouracil plus alpha-interferon as treatment of metastatic colorectal carcinoma. A randomized study. *Ann Oncol* 1996;7(6):575-9.



38. Smyth JF, Hardcastle JD, Denton G, Alderson D, Grace RH, Mansi JL, Yosef HM, Nordle O, Lauri H, Wahlby S. Two phase III trials of tauromustine (TCNU) in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1995;6(9):948-9.
39. Glimelius B. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Biochemical modulation of 5-fluorouracil: a randomized comparison of sequential methotrexate, 5-fluorouracil and leucovorin versus sequential 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced symptomatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 1993;4(3):235-40.
40. Di Costanzo F, Bartolucci R, Calabresi F, Sofra M, Marzola M, Belsanti V, Boni C, Bacchi M. Fluorouracil-alone versus high-dose folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *Ann Oncol* 1992;3(5):371-6.
41. Herrmann R, Knuth A, Kleeberg U, Middeke H, Korsten FW, Trux FA, Schmieider A, Evers C. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil (FU) vs. FU alone in metastatic colorectal cancer. Results of a randomized multicenter trial *Ann Oncol* 1992;3(7):539-43.
42. Labianca R, Pancera G, Aitini E, Barni S, Beretta A, Beretta GD, Cesana B, Comella G, Cozzaglio L, Cristoni M, et al. Folinic acid + 5-fluorouracil (5-FU) versus equidose 5-FU in advanced colorectal cancer. Phase III study of 'GISCAD' (Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer). *Ann Oncol* 1991;2(9):673-9.
43. Brown TD, Fleming TR, Goodman PJ, Macdonald JS, Pugh RP, O'Rourke T. A randomized trial of two schedules of trimetrexate versus 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *Anticancer Drugs* 1995;6(2):219-23.
44. Cerea G, Vaghi M, Ardizzoia A, Villa S, Bucovec R, Mengo S, Gardani G, Tancini G, Lissoni P. Biomodulation of cancer chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomized study of weekly low-dose irinotecan alone versus irinotecan plus the oncostatic pineal hormone melatonin in metastatic colorectal cancer patients progressing on 5-fluorouracil-containing combinations. *Anticancer Res* 2003;23(2C):1951-4.
45. Colucci G, Maiello E, Leo S, Giuliani F, Pedicini A, Pezzella G, Valori V, Galetta D, Contillo A, Prete F and other participants in the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). Biochemical modulation of fluorouracil with high dose methotrexate or folinic acid in advanced colorectal cancer patients. *Anticancer Res* 1994;14(5B):2157-62.



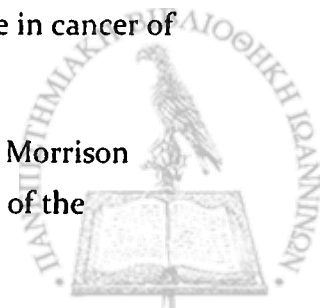
46. Mustacchi G, Pavesi L, Milani S, Iaffaioli V, Caraco A, Comella G, Contu A, Farris A, Attado-Parinello G, Narcisi M, et al. High-dose folinic acid (FA) and fluorouracil (FU) plus or minus thymostimulin (TS) for treatment of metastatic colorectal cancer: results of a randomized multicenter clinical trial. *Anticancer Res* 1994;14(2B):617-9.
47. Martoni A, Cricca A, Guaraldi M, Covizzi M, Farris A, Pannuti F. Weekly regimen of 5-FU vs 5-FU + intermediate dose folinic acid in the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 1992;12(3):607-12.
48. Unger C, Haring B, Kruse A, Thumann A, Schneider B, Clemm C, Weber B, Clevert HD, Hockertz S, Kalousek MB. Double-blind randomised placebo-controlled phase III study of an *E. coli* extract plus 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Arzneimittelforschung* 2001;51(4):332-8.
49. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90(6):1190-7.
50. Villar-Grimalt A, Candel MT, Massuti B, Lizon J, Sanchez B, Frau A, Gorostidi B, Goedkoop R. A randomized phase II trial of 5-fluorouracil, with or without human interferon-beta, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;80(5-6):786-91.
51. Piga A, Cascinu S, Latini L, Marcellini M, Bavosi M, Acito L, Bascioni R, Giustini L, Francini G, Pancotti A, Rossi G, Del Papa M, Carle F, Cellerino R. A phase II randomised trial of 5-fluorouracil with or without interferon alpha-2a in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;74(6):971-4.
52. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S, Pinotti G, Bonetti A, Carreca I, Biasco G, Bonaglia L, Marini G, Iannelli A, Cortinovis D, Ferrario E, Beretta E, Lambiase A, Buzzoni R; Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) . Randomized multicenter Phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004;100(2):279-87.
53. Witte RS, Cnaan A, Mansour EG, Barylak E, Harris JE, Schutt AJ. Comparison of 5-fluorouracil alone, 5-fluorouracil with levamisole, and 5-fluorouracil with hepatic irradiation in the treatment of patients with residual, nonmeasurable,



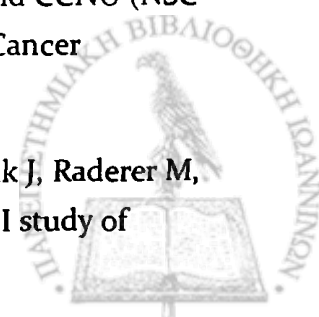
- intra-abdominal metastasis after undergoing resection for colorectal carcinoma. *Cancer* 2001;91(5):1020-8.
54. Colucci G, Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Serravezza G, Lelli G, Leo S, Filippelli G, Nicoletta G, Brandi M. 5-fluorouracil and levo-folinic acid with or without recombinant interferon-2b in patients with advanced colorectal carcinoma: a randomized multicenter study with stratification for tumor burden and liver involvement by the Southern Italy Oncology Group. *Cancer* 1999;85(3):535-45.
 55. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Somma L, Moreschi M, Comella G, Turci D, Gebbia V, Scanni A, Bordogna G, Stampino CG. Randomized phase II noncomparative trial of oral and intravenous doxifluridine plus levo-leucovorin in untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;78(10):2087-93.
 56. Jones DV Jr, Winn RJ, Brown BW, Levy LB, Pugh RP, Wade JL 3rd, Gross HM, Pendergrass KB, Levin B, Abbruzzese JL. Randomized phase III study of 5-fluorouracil plus high dose folinic acid versus 5-fluorouracil plus folinic acid plus methyl-lomustine for patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1995;76(10):1709-14.
 57. Abad A, Garcia P, Gravalos C, Tusquets I, Font A, Perez G, Cortes-Funes H, Fabregat X, Barnadas A, Rosell R. Sequential methotrexate, 5-fluorouracil (5-FU), and high dose leucovorin versus 5-FU and high dose leucovorin versus 5-FU alone for advanced colorectal cancer. A multi-institutional randomized trial. *Cancer* 1995;75(6):1238-44.
 58. Scheithauer W, Depisch D, Kornek G, Pidlich J, Rosen H, Karall M, Prochaska M, Ernst A, Sebesta C, Eckhardt S. Randomized comparison of fluorouracil and leucovorin therapy versus fluorouracil, leucovorin, and cisplatin therapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1994;73(6):1562-8.
 59. Lokich JJ, Ahlgren JD, Cantrell J, Heim WJ, Wampler GL, Gullo JJ, Fryer JG, Alt DE. A prospective randomized comparison of protracted infusional 5-fluorouracil with or without weekly bolus cisplatin in metastatic colorectal carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program study. *Cancer* 1991;67(1):14-9.
 60. Presant CA, Denes AE, Liu C, Bartolucci AA. Prospective randomized reappraisal of 5-fluorouracil in metastatic colorectal carcinoma. A comparative trial with 6-thioguanine. *Cancer* 1984;53(12):2610-4.



61. Kemeny N, Yagoda A, Braun D Jr. Metastatic colorectal carcinoma. A prospective randomized trial of Methyl-CCNU, 5-Fluorouracil (5-FU) and vincristine (MOF) versus MOF plus streptozotocin (MOF-Strep). *Cancer* 1983;51(1):20-4.
62. Engstrom PF, MacIntyre JM, Douglass HO Jr, Muggia F, Mittelman A. Combination chemotherapy of advanced colorectal cancer utilizing 5-fluorouracil, semustine, dacarbazine, vincristine, and hydroxyurea: a phase III trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (EST: 4275). *Cancer* 1982;49(8):1555-60.
63. Chlebowski RT, Silverberg I, Pajak T, Weiner J, Kardinal C, Bateman JR. Treatment of advanced colon cancer with 5-fluorouracil (NSC19893) versus cyclophosphamide (NSC26271) plus 5-fluorouracil: prognostic aspects of the differential white blood cell count. *Cancer* 1980;45(9):2240-4.
64. White DR, Richards F 2nd, Muss HB, Cooper MR, Spurr CL. Therapy of advanced colorectal carcinoma with 5-fluorouracil and cyclophosphamide in combination with either CCNU or methotrexate. *Cancer* 1980;45(4):662-5.
65. Richards F 2nd, Muss HB, Cooper R, White DR, Stuart JJ, Howard V, Barnes P, Rhyne L, Spurr CL. Chemotherapy versus chemoimmunotherapy in advanced adenocarcinoma of the colon and rectum: a prospective randomized study. *Cancer* 1979;43(1):91-6.
66. Kemeny N, Yagoda A, Braun D Jr, Golbey R. A randomized study of two different schedules of methyl CCNU, 5-FU and vincristine for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1979;43(1):78-82.
67. Buroker T, Kim PN, Groppe C, McCracken J, O'Bryan R, Panettiere F, Coltman C, Bottomley R, Wilson H, Bonnet J, Thigpen T, Vaitkevicius VK, Hoogstraten B, Heilbrun L. 5FU infusion with mitomycin-C versus 5 FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced colon cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1978;42(3):1228-33.
68. Ansfield F, Klotz J, Nealon T, Ramirez G, Minton J, Hill G, Wilson W, Davis H Jr, Cornell G. A phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-fluorouracil: a preliminary report. *Cancer* 1977;39(1):34-40.
69. Falkson G, Falkson HC. Fluorouracil, methyl-CCNU and vincristine in cancer of the colon. *Cancer* 1976;38(4):1468-70.
70. Baker LH, Talley RW, Matter R, Lehane DE, Ruffner BW, Jones SE, Morrison FS, Stephens RL, Gehan EA, Vaitkevicius VK. Phase III comparison of the



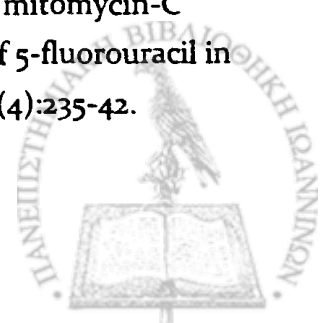
- treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5-FU vs. methyl-CCNU plus bolus weekly 5-FU. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1976;38(1):1-7.
71. Hahn RG, Moertel CG, Schutt AJ, Bruckner HW. A double-blind comparison of intensive course 5-fluorouracil by oral vs. intravenous route in the treatment of colorectal carcinoma. *Cancer* 1975;35(4):1031-5.
 72. Falkson G, van Eden EB, Falkson HC. Fluorouracil, imidazole carboxamide dimethyl triazeno, vincristine, and bis-chloroethyl nitrosourea in colon cancer. *Cancer* 1974;33(5):1207-9.
 73. Gailani S, Holland JF, Falkson G, Leone L, Burningham R, Larsen V. Comparison of treatment of metastatic gastrointestinal cancer with 5-fluorouracil (5-FU) to a combination of 5-FU with cytosine arabinoside. *Cancer* 1972;29(5):1308-13.
 74. Bateman JR, Pugh RP, Cassidy FR, Marshall GJ, Irwin LE. 5-fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. *Cancer* 1971;28(4):907-13.
 75. Tsavaris N, Ziras N, Kosmas C, Giannakakis T, Gouveris P, Vadiaka M, Dimitrakopoulos A, Karadima D, Rokana S, Papalámbros E, Papastratis G, Margaritis H, Tsiplas H, Polyzos A. Two different schedules of irinotecan (CPT-11) in patients with advanced colorectal carcinoma relapsing after a 5-fluorouracil and leucovorin combination. A randomized study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52(6):514-9..
 76. Polyzos A, Tsavaris N, Giannopoulos A, Bacoyiannis C, Papadimas V, Kalahanis N, Karatzas G, Kosmas C, Sakelaropoulos N, Archimandritis A, Papachristodoulou A, Kosmidis P. Biochemical modulation of fluorouracil: comparison of methotrexate, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil in advanced colorectal cancer: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;38(3):292-7.
 77. Horton J, Mittelman A, Taylor SG 3rd, Jurkowitz L, Bennett JM, Ezdinli E, Colsky J, Hanley JA. Phase II trials with procarbazine (NSC-77213), streptozotocin (NSC-85998), 6-THIOGUANINE (NSC-752), and CCNU (NSC-79037) in patients with metastatic cancer of the large bowel. *Cancer Chemother Rep* 1975;59(2 Pt 1):333-40.
 78. Scheithauer W, Kornek GV, Brugger S, Ullrich-Pur H, Valencak J, Raderer M, Fiebigger W, Kovats E, Lang F, Depisch D. Randomized phase II study of



- irinotecan plus mitomycin C vs. oxaliplatin plus mitomycin C in patients with advanced fluoropyrimidine/leucovorin-pretreated colorectal cancer. *Cancer Invest* 2002;20(1):60-8.
79. Bleiberg H, Vanderlinden B, Buyse M, Haeghele P, Paillot B, Tagnon A, Wils J, Cartei G, Fornasiero A, Duez N. Randomized phase II study of a combination of cisplatin (DDP), 5-fluorouracil (5-FU), and allopurinol (HPP) versus 5-FU in advanced colorectal carcinoma. An EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group study. *Cancer Invest* 1990;8(5):471-5.
80. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ, Hahn RG. A comparison of 5-fluorouracil administered by slow infusion and rapid injection. *Cancer Res* 1972;32(12):2717-9.
81. Moertel CG, Reitemeier RJ, Hahn RG. A controlled comparison of 5-fluoro-2'-deoxyuridine therapy administered by rapid intravenous injection and by continuous intravenous infusion. *Cancer Res* 1967;27(3):549-52.
82. Tsavaris N, Polyzos A, Kosmas C, Vadiaka M, Vrizedis N, Kontos A, Papalambros S, Macheras A, Papastratis G, Bramis J, Giannopoulos A, Fotiadis A, Zografos G, Koufos Ch. Chemotherapy with high and low doses of Leucovorin and 5-Fluorouracil in advanced colorectal cancer: A randomized study. *Cancer Research Therapy & Control* 2002;11(3-4):261-73.
83. Douglass HO Jr, MacIntyre JM, Kaufman J, Von Hoff D, Engstrom PF, Klaassen D. Eastern Cooperative Oncology Group phase II studies in advanced measurable colorectal cancer. I. Razoxane, Yoshi-864, piperazinedione, and lomustine. *Cancer Treat Rep* 1985;69(5):543-5.
84. Windschitl H, Scott M, Schutt A, McCormack G, Everson L, Cullinan S, Gerstner J, Krook J, Laurie J, Shreck R, et al. Randomized phase II studies in advanced colorectal carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer Treat Rep* 1983;67(11):1001-8.
85. Bedikian AY, Stroehlein JR, Karlin DA, Bennetts RW, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy for colorectal cancer with a combination of PALA and 5-FU. *Cancer Treat Rep* 1981;65(9-10):747-53.
86. Paul AR, Catalano RB, Engstrom PF. Phase III study of ICRF-159 versus 5-FU in the treatment of advanced metastatic colorectal carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1980;64(10-11):1047-9.
87. Douglass HO Jr, Lavin PT, Evans JT, Mittelman A, Carbone PP. Phase II evaluation of diglycoaldehyde, VP-16-213, and the combination of methyl-



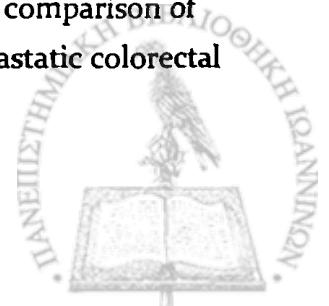
- CCNU and beta-2'-deoxythioguanosine in previously treated patients with colorectal cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (EST-1275). *Cancer Treat Rep* 1979;63(8):1355-7.
88. Buroker T, Wojtaszak B, Dindogru A, DeMattia M, Baker L, Groth C, Vaitkevicius VK. Phase II trial of ftorafur with mitomycin C versus ftorafur with methyl-CCNU in untreated colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(5):689-92.
 89. Berman R, Giles GR, Malhotra A, Bird GG, Gajjar PD, Bunch GA, Hall R. Randomized trial of melphalan plus 5-fluorouracil (5-FU) versus methyl-CCNU plus 5-FU in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(3):457-9.
 90. Posey LE, Morgan LR. Methyl-CCNU versus methyl-CCNU and 5-fluorouracil in carcinoma of the large bowel. *Cancer Treat Rep* 1977;61(8):1453-8.
 91. Bullen BR, Giles GR, Malhotra A, Bird GG, Hall R, Bunch GA, Brown GJ. Randomized comparison of melphalan and 5-fluorouracil in the treatment of advanced gastrointestinal cancer. *Cancer Treat Rep* 1976;60(9):1267-71.
 92. Barzi AM, Barzi A, Belsanti V, et al. A randomized study of two different schedules of immunochemotherapy for metastatic colorectal cancer: A comprehensive study by the Italian cooperative oncology group (ICOG) *Chemioter Oncol* 1980;4(1):56-60.
 93. Cripps MC, Figueredo AT, Oza AM, Taylor MJ, Fields AL, Holmlund JT, McIntosh LW, Geary RS, Eisenhauer EA. Phase II randomized study of ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: a National Cancer Institute of Canada clinical trials group study. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2188-92.
 94. Bandealy MT, Gonin R, Loehrer PJ, Monaco F, Einhorn LH. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil plus levamisole in the treatment of metastatic colorectal cancer: a Hoosier Oncology Group trial. *Clin Cancer Res* 1998;4(4):935-9.
 95. Price TJ, Ross PJ, Hickish T, Tait D, Norman AR, Ford HE, Middleton G, Sumpter K, Hill M, Oates J, Cunningham D. Phase III study of mitomycin-C with protracted venous infusion or circadian-timed infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2004;3(4):235-42.



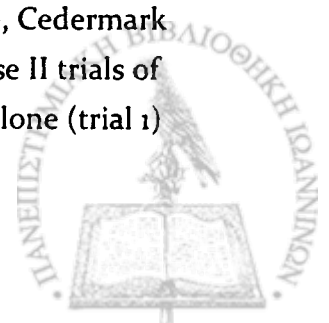
96. Ambus U, Falk RE, Landi S, Bugala R, Langer B. Randomized trial of chemoimmunotherapy for resectable and non-resectable gastrointestinal cancer. *Dev Biol Stand* 1977;38:541-5.
97. Gough IR, Clunie GJ, Bolton PM, Dury M, Burnett W. A trial of 5-fluorouracil and *Corynebacterium parvum* in advanced colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1979;22(4):223-7.
98. Falk RE, MacGregor AB, Ambus U, Landi S, Miller AB, Samuel ES, Langer B. Combined treatment with BCG and chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1977;20(3):215-22.
99. Loffler TM, Korsten FW, Reis HE, Planker M, Burghardt F, Aulbert E, Lindemann W, Schroder M, Hausamen TU, Strohmeyer G. Fluorouracil as monotherapy or combined with folic acid in metastatic colorectal carcinoma. <ORIGINAL> FLUOROURACIL ALS MONOTHERAPIE ODER IN KOMBINATION MIT FOLINSAURE IN DER BEHANDLUNG DES METASTASIERTEN KOLOREKTALLEN KARZINOMS *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117(26):1007-13.
100. Queisser W, Schaefer J, Arnold H, Drings P, Geldmacher J, Hartwich G, Kredel L, Mayer M, Neidhardt B, von Oldershausen HF, Rosch W, Wahrendorf J. [A prospective multi-centre study of the response of metastatic gastrointestinal tumours (author's transl)] [Article in German] *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104(35):1231.
101. Wils J, Blijham GH, Wagener T, De Greve J, Jansen RL, Kok TC, Nortier JW, Bleiberg H, Couvreur ML, Genicot B, Baron B, EORTC Gastrointestinal Group. High-dose 5-fluorouracil plus low dose methotrexate plus or minus low-dose PALA in advanced colorectal cancer: a randomised phase II-III trial of the EORTC Gastrointestinal Group. *Eur J Cancer* 2003;39(3):346-52.
102. Zori Comba A, Blajman C, Richardet E, Bella S, Vilanova M, Coppola F, Van Kooten M, Rodger J, Giglio R, Balbiani L, Perazzo F, Montiel M, Chacon M, Pujol F, Mickiewicz E, Cazap E, Recondo G, Lastiri F, Simon J, Wasserman E, Schmilovich A. A randomised phase II study of oxaliplatin alone versus oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in previously untreated metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37(8):1006-13.
103. Hausmaninger H, Moser R, Samonigg H, Mlineritsch B, Schmidt H, Pecherstorfer M, Fridrik M, Kopf C, Nitsche D, Kaider A, Ludwig H. Biochemical modulation of 5-fluorouracil by leucovorin with or without



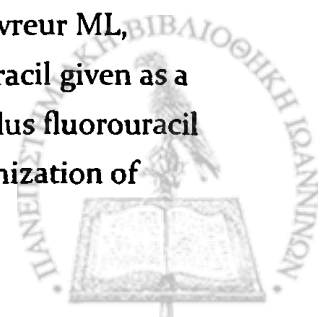
- interferon-alpha-2c in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised phase III study. *Eur J Cancer* 1999;35(3):380-5.
104. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P, Kjaer M, Brunsgaard N, Sandberg E, Lindberg B, Sellstrom H, Lorentz T, Pahlman L, Gustavsson B. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Eur J Cancer* 1998;34(5):674-8.
105. Rougier P, Paillot B, LaPlanche A, Morvan F, Seitz JF, Rekacewicz C, Laplaige P, Jacob J, Grandjouan S, Tigaud JM, Fabri MC, Luboinski M, Ducreux M. 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(11):1789-93.
106. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Somma L, Del Vecchio M, Artale S, Zunino F, Bignami P, Magnani E, Buzzoni R. Doxifluridine in colorectal cancer patients resistant to 5-fluorouracil (5-FU) containing regimens. *Eur J Cancer* 1997;33(4):687-90.
107. Heys SD, Eremin O, Ruggeri EM, Pein F, Rainer H, Oskam R, de Peuter RA, Palmer PA, Franks CR. A phase III study of recombinant interleukin-2, 5-fluorouracil and leucovorin versus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with unresectable or metastatic colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1995;31A(1):19-25.
108. Petrioli R, Lorenzi M, Aquino A, Marsili S, Frediani B, Palazzuoli V, Marzocca G, Botta G, Tani F, De Martino A, et al. Treatment of advanced colorectal cancer with high-dose intensity folinic acid and 5-fluorouracil plus supportive care. *Eur J Cancer* 1995;31A(12):2105-8.
109. Bajetta E, Colleoni M, Rosso R, Sobrero A, Amadori D, Comella G, Marangolo M, Scanni A, Lorusso V, Calabresi F, et al. Prospective randomised trial comparing fluorouracil versus doxifluridine for the treatment of advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A(12):1658-63.
110. Nobile MT, Rosso R, Sertoli MR, Rubagotti A, Vidili MG, Guglielmi A, Venturini M, Canobbio L, Fassio T, Gallo L, et al. Randomised comparison of weekly bolus 5-fluorouracil with or without leucovorin in metastatic colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1992;28A(11):1823-7.



111. Labianca R, Pancera G, Cesana B, Clerici M, Montinari F, Luporini G. Cisplatin + 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil alone in advanced colorectal cancer: a randomized study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(10):1579-81.
112. Alberto P, Mermillod B, Germano G, Kaplan S, Weber W, Joss R, Spati B, Martz G, Cavalli F. A randomized comparison of doxifluridine and fluorouracil in colorectal carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(3):559-63.
113. Villar A, Redon J, Delgado F, et al. Advanced colorectal carcinoma. A comparative study: 5-FU plus BCNU vs. 5-FU plus Mitomycin-C. *Folia Oncol* 1986;9(2):91-103.
114. Hasegawa S, Akaike M, Yamamoto Y, Shiraishi R, Ozawa Y, Suzuki H, Miyazaki T, Kasahara A, Makino T, Tamura I, Tanabe H, Rino Y.. [An institution-randomized trial of 5-fluorouracil and l-leucovorin therapy given monthly versus every two months to patients with advanced colorectal carcinoma] *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31(5):729-33.
115. Katsumata K, Yamamoto K, Ohno M, Shibata K, Yamashita S. [Evaluation of chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer--pilot study of 5-FU by biochemical modulation] [Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho* 1996;23(4):459-64.
116. Sugano K, Ota K, Taguchi T, Ogawa N, Kurihara M, Akazawa S, Ogawa M, Tominaga T, Sasaki T, Konishi T, et al. [Early phase II trial of l-leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. l-Leucovorin and 5-FU Study Group] [Article in Japanese] *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22(5):627-37.
117. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, Chen PM. Randomized trial comparing weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin versus monthly 5-day 5-fluorouracil plus leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1599-603.
118. Clark PI, Slevin ML, Reznik RH, Niederle N, Kurschel E, Lundell G, Cedermark B, Fallenius A, Blomgren H, Ohman U, et al. Two randomised phase II trials of intermittent intravenous versus subcutaneous alpha-2 interferon alone (trial 1) and in combination with 5-fluorouracil (trial 2) in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1987;2(1):26-9.
119. Clark PI, Slevin ML, Reznik RH, Niederle N, Kurschel E, Lundell G, Cedermark B, Fallenius A, Blomgren H, Ohman U, et al. Two randomised phase II trials of intermittent intravenous versus subcutaneous alpha-2 interferon alone (trial 1)

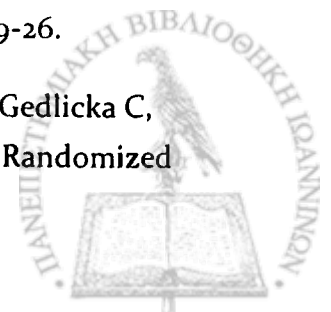


- and in combination with 5-fluorouracil (trial 2) in advanced colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1987;2(1):26-9.
120. Witte RS, Lipsitz S, Goodman TL, Asbury RF, Wilding G, Strnad CM, Smith TJ, Haller DG. A phase II trial of homoharringtonine and caracemide in the treatment of patients with advanced large bowel cancer *Invest New Drugs* 1999;17(2):173-7.
121. Palmeri S, Meli M, Danova M, Bernardo G, Leonardi V, Dastoli G, Rausa L, Russo A, Filippelli G, Palmieri G, Russo A, Della Vittoria Scarpati M, Lo Russo V, Di Lauro L, Colucci G, Bruni G, Piazzzi M, Gebbia N, Spada S. 5-Fluorouracil plus interferon alpha-2a compared to 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced colon carcinoma: a multicentric randomized study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124(3-4):191-8.
122. Norum J, Balteskard L, Edna TH, Laino R, Wahlby L, Ronning G. Raltitrexed (Tomudex) or Nordic-FLv regimen in metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study focusing on quality of life, patients' preferences and health economics. *J Chemother* 2002;14(3):301-8.
123. Bobbio-Pallavicini E, Porta C, Moroni M, Spaghi A, Casagrande I, Nastasi G. Folinic acid does improve 5-fluorouracil activity in vivo. Results of a phase III study comparing 5-fluorouracil to 5-fluorouracil and folinic acid in advanced colon cancer patients. *J Chemother* 1993;5(1):52-5.
124. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
125. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
126. Kohne CH, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg C, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Ruckle H, Lichnitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of

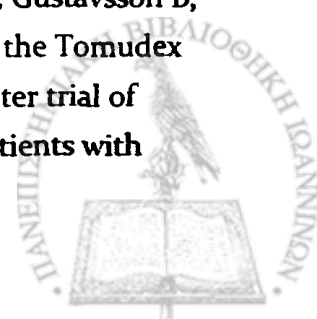


Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 J Clin Oncol 2003;21(20):3721-8..

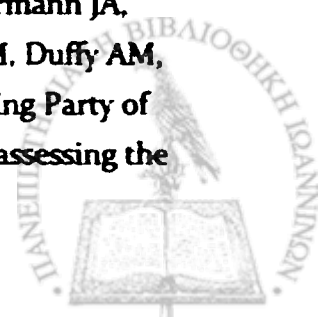
127. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer J Clin Oncol 2003;21(5):807-14.
128. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003;21(11):2059-69.
129. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21(1):60-5.
130. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schull B, Schmid K, Kovats E, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21(7):1307-12.
131. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002;20(17):3617-27.
132. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002;20(17):3605-16.
133. Schilsky RL, Levin J, West WH, Wong A, Colwell B, Thirlwell MP, Ansari RH, Bell WN, White RL, Yates BB, McGuirt PV, Pazdur R. Randomized, open-label, phase III study of a 28-day oral regimen of eniluracil plus fluorouracil versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line therapy in patients with metastatic/advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2002;20(6):1519-26.
134. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigger W, Gedlicka C, Schull B, Brugger S, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized



- multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(1):165-72.
135. Becouarn Y, Gamelin E, Coudert B, Negrier S, Pierga JY, Raoul JL, Provencal J, Rixe O, Krisch C, Germa C, Bekradda M, Mignard D, Mousseau M. Randomized multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4195-201.
136. O'Dwyer PJ, Manola J, Valone FH, Ryan LM, Hines JD, Wadler S, Haller DG, Arbuck SG, Weiner LM, Mayer RJ, Benson AB 3rd. Fluorouracil modulation in colorectal cancer: lack of improvement with N -phosphonoacetyl- l -aspartic acid or oral leucovorin or interferon, but enhanced therapeutic index with weekly 24-hour infusion schedule--an Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study *J Clin Oncol* 2001;19(9):2413-21.
137. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, Cassidy J, Dirix L, Twelves C, Allman D, Seitz J F, Scholmerich J, Burger HU, Verweij J. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study *J Clin Oncol* 2000;18(6):1337-45.
138. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-47.
139. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-47.
140. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, Francois E, Gustavsson B, van Hazel G, Kerr D, Possinger K, Hietschold SM on behalf of the Tomudex Colorectal Cancer Study Group.. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2943-52.



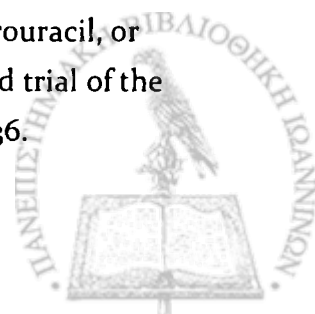
141. Kohne CH, Schoffski P, Wilke H, Kaufer C, Andreesen R, Ohl U, Klaasen U, Westerhausen M, Hiddemann W, Schott G, Harstick A, Bade J, Horster A, Schubert U, Hecker H, Dorken B, Schmoll HJ. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(2):418-26.
142. Goldberg RM, Hatfield AK, Kahn M, Sargent DJ, Knost JA, O'Connell MJ, Krook JE, Maillard JA, Wiesenfeld M, Schaefer PL, Tirona MT, Moertel CG. Prospectively randomized North Central Cancer Treatment Group trial of intensive-course fluorouracil combined with the l-isomer of intravenous leucovorin, oral leucovorin, or intravenous leucovorin for the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(11):3320-9.
143. Scheithauer W, Kornek G, Marczell A, Salem G, Karner J, Kovats E, Burger D, Greiner R, Pidlich J, Schneeweiss B, Raderer M, Rosen H, Depisch D. Fluorouracil plus racemic leucovorin versus fluorouracil combined with the pure l-isomer of leucovorin for the treatment of advanced colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):908-14.
144. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15(2):808-15.
145. Kosmidis PA, Tsavaris N, Skarlos D, Theocharis D, Samantas E, Pavlidis N, Briassoulis E, Fountzilias G for the Hellenic Cooperative Oncology Group. Fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2b in advanced colorectal cancer: Analysis of a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2682-7.
146. Greco FA, Figlin R, York M, Einhorn L, Schilsky R, Marshall EM, Buys SS, Froimtchuk MJ, Schuller J, Schuchter L, Buyse M, Ritter L, Man A, Yap AK. Phase III randomized study to compare interferon alfa-2a in combination with fluorouracil versus fluorouracil alone in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2674-81.
147. Seymour MT, Slevin ML, Kerr DJ, Cunningham D, James RD, Ledermann JA, Perren TJ, McAdam WA, Harper PG, Neoptolemos JP, Nicholson M, Duffy AM, Stephens RJ, Stenning SP, Taylor I for the Colorectal Cancer Working Party of the United Kingdom Medical Research Council. Randomized trial assessing the



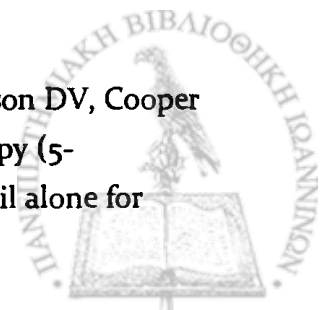
- addition of interferon alpha-2a to fluorouracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2280-8.
148. Jager E, Heike M, Bernhard H, Klein O, Bernhard G, Lautz D, Michaelis J, Meyer zum Buschenfelde KH, Knuth A for the Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2274-9.
149. Blijham G, Wagener T, Wils J, de Greve J, Buset M, Bleiberg H, Lacave A, Dalmark M, Selleslag J, Collette L, Sahmoud T. Modulation of high-dose infusional fluorouracil by low-dose methotrexate in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: final results of a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2266-73.
150. Hill M, Norman A, Cunningham D, Findlay M, Watson M, Nicolson V, Webb A, Middleton G, Ahmed F, Hickish T, and et al. Impact of protracted venous infusion fluorouracil with or without interferon alfa-2b on tumor response, survival, and quality of life in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2317-23.
151. Kohne CH, Hiddemann W, Schuller J, Weiss J, Lohrmann HP, Schmitz-Hubner U, Bodenstein H, Schober C, Wilke H, Grem J, et al. Failure of orally administered dipyridamole to enhance the antineoplastic activity of fluorouracil in combination with leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1201-8.
152. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, Tangen CM, Ardlan B, Doroshow JH, Meyers FJ, Holcombe RF, Weiss GR, Mangalik A, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1303-11.
153. Hill M, Norman A, Cunningham D, Findlay M, Nicolson V, Hill A, Iveson A, Evans C, Joffe J, Nicolson M, et al. Royal Marsden phase III trial of fluorouracil with or without interferon alfa-2b in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(6):1297-302.
154. Corfu-A Study Group. Phase III randomized study of two fluorouracil combinations with either interferon alfa-2a or leucovorin for advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(4):921-8.



155. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Mailliard JA, Schaefer PL, Levitt R, Kardinal CG, Gesme DH Jr. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(1):14-20.
156. Laufman LR, Bukowski RM, Collier MA, Sullivan BA, McKinnis RA, Clendennin NJ, Guaspari A, Brenckman WD Jr. A randomized, double-blind trial of fluorouracil plus placebo versus fluorouracil plus oral leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(10):1888-93.
157. Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK, Levitt R, Kardinal CG, Mailliard JA. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9(11):1967-72.
158. Marsh JC, Bertino JR, Katz KH, Davis CA, Durivage HJ, Rome LS, Richards F 2nd, Capizzi RL, Farber LR, Pasquale DN, et al. The influence of drug interval on the effect of methotrexate and fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9(3):371-80.
159. Doroshow JH, Multhauf P, Leong L, Margolin K, Litchfield T, Akman S, Carr B, Bertrand M, Goldberg D, Blayney D, et al. Prospective randomized comparison of fluorouracil versus fluorouracil and high-dose continuous infusion leucovorin calcium for the treatment of advanced measurable colorectal cancer in patients previously unexposed to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990;8(3):491-501.
160. Kemeny N, IL K, Niedzwiecki D, Chapman D, Botet J, Minsky B, Vinciguerra V, Rosenbluth R, Bosselli B, Cochran C, et al. Randomized study of continuous infusion fluorouracil versus fluorouracil plus cisplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(2):313-8.
161. The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1437-46.
162. Valone FH, Friedman MA, Wittlinger PS, Drakes T, Eisenberg PD, Malec M, Hannigan JF, Brown BW Jr. Treatment of patients with advanced colorectal carcinomas with fluorouracil alone, high-dose leucovorin plus fluorouracil, or sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin: a randomized trial of the Northern California Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1427-36.



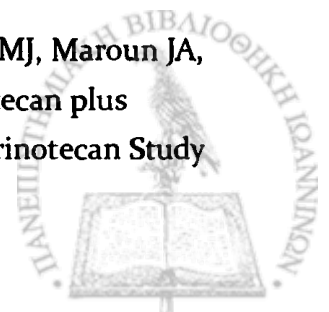
163. The Gastrointestinal Tumor Study Group. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1419-26.
164. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, Krook JE, Mailliard JA, Laurie JA, Tschetter LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1407-18.
165. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: a Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7(4):425-32.
166. Erlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6(3):469-75.
167. Ardalan B, Singh G, Silberman H. A randomized phase I and II study of short-term infusion of high-dose fluorouracil with or without N-(phosphonacetyl)-L-aspartic acid in patients with advanced pancreatic and colorectal cancers. *J Clin Oncol* 1988;6(6):1053-8.
168. Loehrer PJ Sr, Turner S, Kubilis P, Hui S, Correa J, Ansari R, Stephens D, Woodburn R, Meyer S. A prospective randomized trial of fluorouracil versus fluorouracil plus cisplatin in the treatment of metastatic colorectal cancer: a Hoosier Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1988;6(4):642-8.
169. Petrelli N, Herrera L, Rustum Y, Burke P, Creaven P, Stulc J, Emrich LJ, Mittelman A. A prospective randomized trial of 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5(10):1559-65.
170. Budd GT, Fleming TR, Bukowski RM, McCracken JD, Rivkin SE, O'Bryan RM, Balcerzak SP, Macdonald JS. 5-Fluorouracil and folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized comparison. A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5(2):272-7.
171. Richards F 2nd, Case LD, White DR, Muss HB, Spurr CL, Jackson DV, Cooper MR, Zekan P, Cruz J, Stuart JJ, et al. Combination chemotherapy (5-fluorouracil, methyl-CCNU, mitomycin C) versus 5-fluorouracil alone for



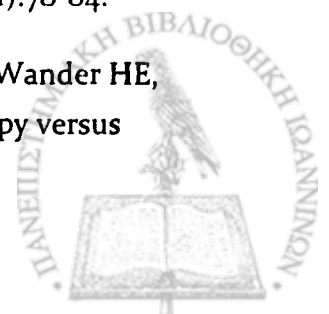
- advanced previously untreated colorectal carcinoma. A phase III study of the Piedmont Oncology Association. *J Clin Oncol* 1986;4(4):565-70.
172. Buroker TR, Moertel CG, Fleming TR, Everson LK, Cullinan SA, Krook JE, Mailliard JA, Marschke RF, Klaassen DJ, Laurie JA, et al. A controlled evaluation of recent approaches to biochemical modulation or enhancement of 5-fluorouracil therapy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1985;3(12):1624-31.
173. Samonigg H, Wilders-Truschnig M, Kuss I, Plot R, Stoger H, Schmid M, Bauernhofer T, Tiran A, Pieber T, Havelec L, Loibner H. A double-blind randomized-phase II trial comparing immunization with antiidiotype goat antibody vaccine SCV 106 versus unspecific goat antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. *J Immunother* 1999;22(6):481-8.
174. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A 3rd, Haller DG, Tormey DC. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(10):668-74.
175. Levi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, Chollet P, Garufi C, Itzhaki M, Dogliotti L, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1608-17.
176. Moertel CG, Schutt AJ, Hahn RG, Reitemeier RJ. Therapy of advanced colorectal cancer with a combination of 5-fluorouracil, methyl-1,3-cis(2-chlorethyl)-1-nitrosourea, and vincristine. *J Natl Cancer Inst* 1975;54(1):69-71.
177. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, McArdle C, Cain D, Stephens RJ, Medical Research Council Colorectal Cancer Group. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361(9356):457-64.
178. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, Cohen D, Hopwood P, Johnston C, Stephens RJ, British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359(9317):1555-63.
179. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P.



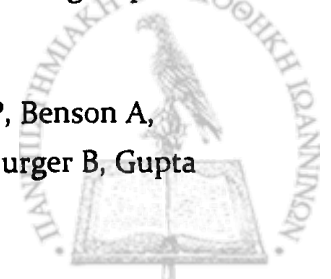
- Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
180. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, Navarro M, Morant R, Bleiberg H, Wils J, Awad L, Herait P, Jacques C. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1407-12.
181. Levi F, Zidani R, Misset JL for the International Organization for Cancer Chronotherapy. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997;350(9079):681-6.
182. Solan A, Vogl SE, Kaplan BH, Berenzweig M, Richard J, Lanham R. Sequential chemotherapy of advanced colorectal cancer with standard or high-dose methotrexate followed by 5-fluorouracil. *Med Pediatr Oncol* 1982;10(2):145-9.
183. Buroker TR, Kim PN, Baker LH, et al. Mitomycin C alone and in combination with infused 5 fluorouracil in the treatment of disseminated gastrointestinal carcinomas. *Med Pediatr Oncol* 1978;4(1):35-42.
184. Baker LH, Izbicki RM, Vaitkevicius VK. Phase II study of proflomycin vs mitomycin-C utilizing acute intermittent schedules. *Med Pediatr Oncol* 1976;2(2):207-13.
185. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F.. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
186. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.
187. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905-14.



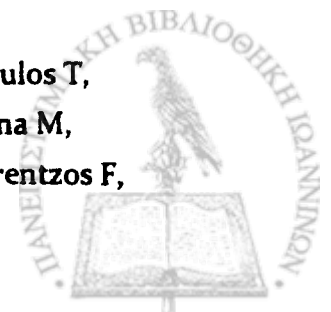
188. Valone FH, Kohler M, Fisher K, Hannigan J, Flam M, Gandara D, Hendrickson C, Richman E, Yu KP. A Northern California Oncology Group randomized trial of leucovorin plus 5-fluorouracil versus sequential methotrexate, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer who failed treatment with 5-fluorouracil or 5-fluorodeoxyuridine alone. *NCI Monogr* 1987;(5):175-7.
189. Pandya KJ, Lefkopoulou M, Petrelli NJ, Vaughn DJ, Smith TJ, Harris JE, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (PF) and mitomycin C, vincristine, cisplatin and 5-fluorouracil (MVPF) in patients with metastatic large bowel cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study (EST 1285). *Oncology* 2004;66(2):118-25.
190. Falcone A, Allegrini G, Masi G, Lencioni M, Pfanner E, Brunetti I, Danesi R, Bocci G, Del Tacca M, Conte P. 5-fluorouracil administered as a 48-hour chronomodulated infusion in combination with leucovorin and cisplatin: a randomized phase II study in metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2001;61(1):28-35.
191. Bjerkeset T, Fjosne HE. Comparison of oral ftorafur and intravenous 5-fluorouracil in patients with advanced cancer of the stomach, colon or rectum. *Oncology* 1986;43(4):212-5.
192. Kolaric K, Potrebica V, Stanovnik M. Controlled phase III clinical study of 4-epi-doxorubicin + 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil alone in metastatic gastric and rectosigmoid cancer. *Oncology* 1986;43(2):73-7.
193. Weh HJ, Zschaber R, Braumann D, Hoelzer P, Hoffmann R, Becker K, Kleeberg UR, Pompecki R, Hoffknecht M, Benner A, Hossfeld DK. A randomized phase III study comparing weekly folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) with monthly 5-FU/FA (days 1-5) in untreated patients with metastatic colorectal carcinoma *Onkologie* 1998;21(5):403-7.
194. Kreuser ED, Kuchler T, Zwingers T, Matthias M, Ridwelski K, Ehrich PM, Boewer C, Zillig D, Jakob K, David P, Kairies M, Reichel L, Pasold R, Reichert J, Stein W, Bothig R, Dreyer HW, Abenhardt W, Bach F, et al. A multicenter prospective randomized trial with assessment of quality of life in patients with metastatic colorectal carcinoma comparing interferon alpha-2b and folinic acid as modulators of 5-fluorouracil. *Onkologie* 1994;17(1):78-84.
195. Steinke B, Gunther E, Hirschmann W, Sondern W, Koniczeck KH, Wander HE, Natt F, Wagner T, Hinrichs HF, Roth W. 5-Fluorouracil monotherapy versus



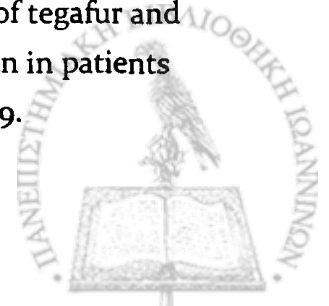
- folinic acid and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: Results of a randomized trial *Onkologie* 1993;16(4):252-9.
196. Holting T, Frohmuller S, Aulenbacher P, Peukert M, Schlag P. Locoregional versus systemic chemotherapy in metastatic colorectal cancer - Efficacy of an additive immunotherapy with rubratin. A prospective randomized pilot study *Onkologie* 1991;14(5):406-10.
197. Schuster D, Heim ME, Dombernowski P, Wood C, Queisser W. Prospective multicenter phase-III trial of doxifluridine (5'dFUR) versus 5-Fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *Onkologie* 1991;14(4):333-7.
198. Sdrobolini A, Contu A, Massidda B, Gasperoni S, Recchia F, Iannelli A, Tomao S, Romiti A, Raffaele M, Ortu S, Campisi C, Gebbia V, Olmeo N, Ionta MT, Angiona S, Di Costanzo F. 5-fluorouracil plus folinic acid with or without ifosfamide in advanced colorectal cancer: a phase II randomized trial. *Tumori* 2000;86(3):211-4.
199. Douglas HOJ, Lavin PT, Woll J, et al. Chemotherapy of advanced measurable colon and rectal carcinoma with oral 5-fluorouracil, alone or in combination with cyclophosphamide or 6-thioguanine, with intravenous 5-fluorouracil or beta-2'-deoxythioguanosine or with oral 3(4-methyl-cyclohexyl)-1(2-chlorethyl)-1-nitrosourea. *Cancer* 1978;42(6):2538-45.
200. Bedikian AY, Valdivieso M, Mavligit GM, Burgess MA, Rodriguez V, Bodey GP. Sequential chemoimmunotherapy of colorectal cancer: evaluation of methotrexate, Baker's Antifol and levamisole. *Cancer* 1978;42(5):2169-76.
201. Schoemaker NE, Kuppens IE, Moiseyenko V, Glimelius B, Kjaer M, Starkhammer H, Richel DJ, Smaaland R, Bertelsen K, Poulsen JP, Voznyi E, Norum J, Fennelly D, Tveit KM, Garin A, Gruia G, Mourier A, Sibaud D, Lefebvre P, Beijnen JH, Schellens JH, ten Bokkel Huinink WW. A randomised phase II multicentre trial of irinotecan (CPT-11) using four different schedules in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1434-41.
202. Delaunoit T, Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Findlay BP, Thomas SP, Salim M, Schaefer PL, Stella PJ, Green E, Mailliard JA. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer* 2004;101(10):2170-6.
203. Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benson A, Brandt DS, Polikoff J, Wertheim M, Shumaker G, Hallman D, Burger B, Gupta



- S. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4753-61.
204. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P, Rauch D, Herrmann R, Koeberle D, Honegger H, Brauchli P, Lanz D, Roth AD; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Berne, Switzerland. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005;16(2):282-8.
205. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-705.
206. Van Cutsem E, Dirix L, Van Laethem JL, Van Belle S, Borner M, Gonzalez Baron M, Roth A, Morant R, Joosens E, Gruia G, Sibaud D, Bleiberg H. Optimisation of irinotecan dose in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer after 5-FU failure: results from a multinational, randomised phase II study. *Br J Cancer* 2005;92(6):1055-62.
207. Graeven U, Ridwelski K, Artandi M, Espana P, Scholmerich J, Rosales AM, Carlsson G, Borner M, Boussard B, Schmiegel W. Irinotecan combined or alternated with bolus 5-fluorouracil and folinic acid versus the Mayo Clinic regimen in the first-line therapy of advanced colorectal cancer. *Oncol Rep* 2005;13(4):681-8.
208. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, De Vita F, Buzzi F, Tafuto S, Maiorino L, Mancarella S, Leo S, Lorusso V, De Lucia L, Roselli M. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol* 2005;16(6):878-86.
209. Lima AP, del Giglio A. Randomized crossover trial of intravenous 5-FU versus oral UFT both modulated by leucovorin: a one-centre experience. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14(2):151-4.
210. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, Skarlos D, Bamias A, Pectasides D, Chalkidou S, Karina M, Koutras A, Samantas E, Bacoyiannis C, Samelis GF, Basdanis G, Kalfarentzos F,



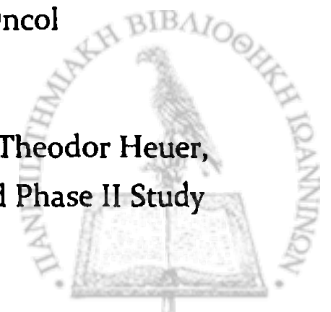
- Fountzilas G. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005;16(6):869-77.
211. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3502-8.
212. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C; Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX₄ in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866-75.
213. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Ruckle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Muller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4856-65.
214. Leichman CG, Benedetti JK, Zalupski MM, Hochster H, Shields AF, Lenz HJ, Wade III JL, Bearden III JD, Macdonald JS. Assessment of infusional 5-fluorouracil schedule and dose intensity: a Southwest Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(2):119-23.
215. Nogue M, Salud A, Batiste-Alentorn E, Saigi E, Losa F, Cirera L, Mendez M, Campos JM, Galan A, Escudero P, Arcusa A, Manzano H, de Mendizabal EV, de Olaguer JP, Boleda M, Guasch I, Vicente P. Randomised study of tegafur and oral leucovorin versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(15):2241-9.



216. Garufi C, Vanni B, Aschelter AM, Zappala AR, Bria E, Nistico C, Sperduti I, Cognetti F, Terzoli E. Randomised phase II study of standard versus chronomodulated CPT-11 plus chronomodulated 5-fluorouracil and folinic acid in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2006;42(5):608-16.
217. Feliu J, Castanon C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrin A, Lopez-Gomez L, Ruiz M, Gonzalez E, Juarez F, Lizon J, Castro J, Gonzalez-Baron M; Oncopaz Cooperative Group, Spain. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93(11):1230-5.
218. Ackland SP, Jones M, Tu D, Simes J, Yuen J, Sargeant AM, Dhillon H, Goldberg RM, Abdi E, Shepherd L, Moore MJ. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005;93(11):1236-43.
219. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, Di Fede G, Brera G. Enhancement of the efficacy of chemotherapy with oxaliplatin plus 5-fluorouracil by pretreatment with IL-2 subcutaneous immunotherapy in metastatic colorectal cancer patients with lymphocytopenia prior to therapy. *In Vivo* 2005;19(6):1077-80.
220. Chong G, Bhatnagar A, Cunningham D, Cosgriff TM, Harper PG, Steward W, Bridgewater J, Moore M, Cassidy J, Coleman R, Coxon F, Redfern CH, Jones JJ, Hawkins R, Northfelt D, Sreedharan S, Valone F, Carmichael J. Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin plus either 3H1 anti-idiotype monoclonal antibody or placebo in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(3):437-42.
221. Rothenberg ML, LaFleur B, Levy DE, Washington MK, Morgan-Meadows SL, Ramanathan RK, Berlin JD, Benson AB 3rd, Coffey RJ. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9265-74.
222. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400.
223. Hospers GA, Schaapveld M, Nortier JW, Wils J, van Bochove A, de Jong RS, Creemers GJ, Erjavec Z, de Gooyer DJ, Slee PH, Gerrits CJ, Smit JM, Mulder NH. Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU

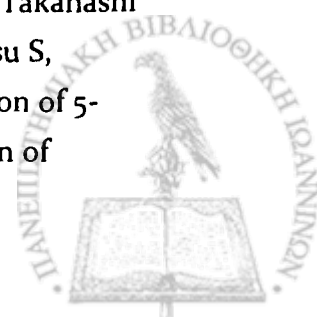


- with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(3):443-9.
224. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94(6):798-805.
225. Goldberg. Randomized Controlled Trial of Reduced-Dose Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin and Irinotecan or Infused Fluorouracil Plus Leucovorin and Oxaliplatin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A North American Intergroup Trial *J Clin Oncol* 2006;24(21):3347-53.
226. Gennatas. A prospective randomized study of irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) versus leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Chemother* 2006;18(5):538-44.
227. Alfredo Falcone, Sergio Ricci, Isa Brunetti, Elisabetta Pfanner, Giacomo Allegrini, Cecilia Barbara, Lucio Crino', Giovanni Benedetti, Walter Evangelista, Laura Fanchini, Enrico Cortesi, Vincenzo Picone, Stefano Vitello, Silvana Chiara, Cristina Granetto, Gianfranco Porcile, Luisa Fioretto, Cinzia Orlandini, Michele Andreuccetti, and Gianluca Masi. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6.
228. Bruce J. Giantonio, Paul J. Catalano, Neal J. Meropol, Peter J. O'Dwyer, Edith P. Mitchell, Steven R. Alberts, Michael A. Schwartz, and Al B. Benson III. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
229. Ullrich Graeven, Dirk Arnold, Anke Reinacher-Schick, Theodor Heuer, Arnd Nusch, Rainer Porschen, Wolff Schmiegel. A Randomised Phase II Study



of Irinotecan in Combination with 5-FU/FA Compared with Irinotecan Alone as Second-Line Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma *Onkologie* 2007;30(4):169.

230. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recaldin E, Pinotti G, Iop A. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer* 2007;96:439-444.
231. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-42.
232. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):143-52.
233. Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P, Leduc B, Berger C, Dunant A, Fournet J, Bedenne L; FFCD 9601 Collaborative Group. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology* 2006;70(3):222-30.
234. Maiello E, Giuliani F, Gebbia V, Di Renzo N, Pezzella G, Romito S, Mallamaci R, Lopez M, Colucci G. FOLFIRI with or without celecoxib in advanced colorectal cancer: a randomized phase II study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol* 2006;17(Suppl 7):vii55-9.
235. Nakata B, Sowa M, Tsuji A, Kamano T, Sasaki K, Fukunaga Y, Takahashi M, Tsujitani S, Mikami Y, Mitachi Y, Nishimura S, Araki H, Yamamitsu S, Hirakawa K, Tominaga S, Shirasaka T, Inokuchi K. Continuous infusion of 5-fluorouracil with versus without low-dose, consecutive administration of



- cisplatin in advanced colorectal cancer. A prospective randomized phase II study. *J Exp Clin Cancer Res* 2007;26(1):51-60.
236. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin: A Randomized Comparison in Metastatic Colorectal Cancer-- A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;Epub Jul 11.
237. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, José Reina J, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;Epub Jun 4.
238. Tsavaris N, Kosmas C, Skopelitis H, Papadoniou N, Polyzos A, Zografos G, Adoniou E, Gryniatsos J, Felekouras E, Zacharakis M, Sigala F, Bacoyiannis C, Papastratis G, Papalambros E. Sequential Administration of 5-Fluorouracil (5FU)/Leucovorin (LV) Followed by Irinotecan (CPT-11) at Relapse versus CPT-11 Followed by 5-FU/LV in Advanced Colorectal Carcinoma. A Phase III Randomized Study. *Chemotherapy* 2007;53(4):282-91.
239. Martoni AA, Pinto C, Di Fabio F, Lelli G, Rojas Llimpe FL, Gentile AL, Mutri V, Ballardini P, Giaquinta S, Piana E. Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a GOAM phase II randomised study (FOCA trial). *Eur J Cancer* 2006;42(18):3161-8.
240. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, Genet D, Iacobelli S, Tampellini M, Smaaland R, Focan C, Coudert B, Humblet Y, Canon JL, Adenis A, Lo Re G, Carvalho C, Schueller J, Anciaux N, Lentz MA, Baron B, Gorlia T, Livi F; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3562-9.



241. E. Van Cutsem, M. Nowacki, I. Lang, S. Cascinu, I. Shchepotin, J. Maurel, P. Rougier, D. Cunningham, J. Nippgen, C. Köhne. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I*. 2007;25:164s:Abs 4000.
242. L. Saltz, S. Clarke, E. Diaz-Rubio, W. Scheithauer, A. Figer, R. Wong, S. Koski, M. Lichinitser, T. Yang, J. Cassidy. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX₄: Updated efficacy results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I*. 2007;25:170s:Abs 4028.



Παράρτημα 2

Θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνονται στις 242 μελέτες της συστηματικής ανασκόπησης. Τα σχήματα ομαδοποιούνται αν αποτελούνται από τα ίδια φάρμακα ανεξαρτήτως διαφορών στην δοσολογία ή τον ακριβή τρόπο χορήγησης.

Θεραπευτικά σχήματα	Αριθμός σκελών
5-FU + leucovorin	118
5-FU	98
5-FU + leucovorin + irinotecan	28
5-FU + leucovorin + oxaliplatin	24
5-FU + leucovorin + methotrexate	21
Irinotecan	17
5-FU + interferon	14
5-FU + cisplatin	9
5-FU + methyl-lomustine + vincristine	7
5-FU + leucovorin + interferon	6
5-FU + methotrexate	6
5-FU + methyl-lomustine	6
5-FU + mitomycin-C	6
5-FU + PALA	6
5-FU + leucovorin + bevacizumab	5
5-FU + leucovorin + cisplatin	5
5-FU + leucovorin + irinotecan + oxaliplatin	5
Capecitabine + irinotecan	5
Doxifluridine	5
Doxifluridine + leucovorin	5
5-FU + levamisole	4
5-FU + methyl-lomustine + vincristine + streptozotocin	4
Capecitabine	4
Methyl-lomustine	4
Raltitrexed	4
5-FU + cyclophosphamide	3
5-FU + hydroxyurea	3
5-FU + methotrexate + beta-2-deoxythioguanosine + levamisole	3
Ftorafur + leucovorin	3
Irinotecan + oxaliplatin	3
5FU + leucovorin + oxaliplatin + bevacizumab	2
(5-FU + leucovorin) or raltitrexed	2
5-FU + 5-methyltetrahydrofolate	2



Θεραπευτικά σχήματα	Αριθμός σκελών
5-FU + 6-thioguanine	2
5-FU + Bacillus-Calmette Guérin extract	2
5-FU + leucovorin + irinotecan + bevacizumab	2
5-FU + leucovorin + trimetrexate	2
5-FU + mythyl-lomustine + Bacillus-Calmette Guérin extract	2
6-thioguanine	2
Beta-2-deoxythioguanosine	2
Capecitabine + oxaliplatin	2
Copovithane	2
Ftorafur	2
Gefitinib	2
Interferon	2
Lomustine	2
Methyl-lomustine + razoxane	2
Methyl-lomustine + beta-2-deoxythioguanosine	2
Methyl-lomustine + dacarbazine	2
Mitomycin-C	2
Oxaliplatin	2
Trimetrexate	2
5-FU + leucovorin + irinotecan + cetuximab	1
5-FU + Bis-chloroethyl nitrosurea	1
5-FU + carmustin	1
5-FU + cisplatin + allopurinol	1
5-FU + cisplatin + mitomycin-C + vincristine	1
5-FU + corynebacterium parvum	1
5-FU + cytosine arabinoside	1
5-FU + E. coli extract	1
5-FU + eniluracil	1
5-FU + epirubicin	1
5-FU + leucovorin + 3H1 anti-idiotypic monoclonal antibody	1
5-FU + leucovorin + dipyridamole	1
5-FU + leucovorin + eliluracil	1
5-FU + leucovorin + hydroxyurea	1
5-FU + leucovorin + ifosfamide	1
5-FU + leucovorin + interleukin-2	1
5-FU + leucovorin + methyl-lomustine	1
5-FU + leucovorin + oxaliplatin + interleukin-2	1



Θεραπευτικά σχήματα	Αριθμός σκελών
5-FU + leucovorin + raltitrexed	1
5-FU + leucovorin + thymostimulin	1
5-FU + melphalan	1
5-FU + methotrexate + cyclophosphamide	1
5-FU + methotrexate + PALA	1
5-FU + methotrexate ± levamisole	1
5-FU + methyl-lomustine + cyclophosphamide	1
5-FU + methyl-lomustine + dacarbazine	1
5-FU + methyl-lomustine + dacarbazine + hydroxyurea	1
5-FU + methyl-lomustine + ICRF159	1
5-FU + methyl-lomustine + mitomycin-C	1
5-FU + methyl-lomustine + triazinate	1
5-FU + methyl-lomustine + vincristine + dacarbazine	1
5-FU + mitomycin-C + cyclophosphamide	1
5-FU + razoxane	1
5-FU + rubratin	1
5-FU + thymidine	1
5-FU + triazinate	1
5-FU + vincristine + imidazole carboxamide dimethyl triazeno + bis-chloroethyl nitrosourea	1
Beta-2-deoxythioguanosine + levamisole	1
Beta-2-deoxythioguanosine + levamisole + methyl-lomustine + methotrexate	1
Beta-2-deoxythioguanosine ± levamisole	1
Bevacizumab	1
Capecitabine + leucovorin	1
Caracemide	1
Carboplatin	1
Cetuximab	1
CHIP	1
Diglycoaldehyde	1
Epirubicin	1
Etoposide	1
Ftorafur + carmustin	1
Ftorafur + irinotecan	1
Ftorafur + methyl-lomustine	1
Ftorafur + mitomycin-C	1



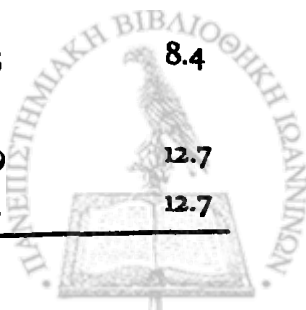
Θεραπευτικά σχήματα	Αριθμός σκελών
Ftorafur + oxaliplatin	1
Goat antibody vacine CSV 106	1
Homoharringtonine	1
Irinotecan + cetuximab	1
Irinotecan + melatonin	1
Irinotecan + mitomycin-C	1
Irinotecan + oxaliplatin	1
Irinotecan + raltitrexed	1
ISIS-3521	1
ISIS-5132	1
Melphalan	1
Methotrexate + methyl-lomustine + vincristine	1
Methotrexate + methyl-lomustine + vincristine + Bacillus-Calmette Guérin extract	1
Methyl-lomustine + methotrexate	1
Methyl-lomustine + triazinate	1
Methyl-lomustine + vincristine	1
Methyl-lomustine + vincristine + dacarbazine	1
Mitomycin-C + dacarbazin	1
Mitomycin-C + oxaliplatin	1
Piperazinedione	1
Porfiromycin	1
Procarbazine	1
Raltitrexed	1
Raltitrexed + oxaliplatin	1
Razoxane	1
Razoxane + triazinate	1
Streptozotocin	1
Tauromustine	1
Tegafur	1
Tegafur + leucovorin	1
Unspecific goat IgG	1
Yoshi-864	1
5-FU: fluorouracil	



Παράρτημα 3

Μελέτες που ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση των συμμετεχόντων ασθενών και περιλαμβάνονταν στην συστηματική ανασκόπηση αλλά δεν ήταν επιλέξιμες για την μετα-ανάλυση πολλαπλών παρεμβάσεων.

Αναφορά	Θεραπευτικό σχήμα	Δείγμα	Δείγμα ανά σκέλος*	MS
Caudry, 1995	5-FU	129 (129)	51	12.9
	5-FU + mitomycin-C + cyclophosphamide		25	9.3
	5-FU + leucovorin		53	9.6
Borner, 1998	5-FU	310 (309)	157	10.0
	5-FU + leucovorin		152	12.4
Smyth, 1995 [†]	5-FU	434 (232)	N/A [‡]	10.0
	Tauromustin		N/A [‡]	6.0
Villar-Grimalt, 1999	5-FU	51 (49)	24	7.2
	5-FU + interferon		25	15.9
Abad, 1995	5-FU	186 (178)	34	7.5
	5-FU + leucovorin		74	12.3
	5-FU + leucovorin + methotrexate		70	14.3
Chlebowski, 1980	5-FU	121 (113)	53	5.4
	5-FU + cyclophosphamide		60	5.6
Loffler, 1992	5-FU	149 (139)	70	7.2
	5-FU + leucovorin		69	15.0
Petrioli, 1995	5-FU	185 (185)	91	7.5
	5-FU + leucovorin		94	13.5
Bobbio-Pallavicini, 1993	5-FU	150 (150)	50	6.0
	5-FU + leucovorin		100	8.0
Kohne, 1998	5-FU + interferon	236 (230)	90	12.7
	5-FU + leucovorin		91	16.2
	5-FU + leucovorin + interferon		49	19.6
Kosmidis, 1996	5-FU + leucovorin	106 (106)	53	10.1
	5-FU + leucovorin + interferon		53	7.2
Poon, 1991	5-FU + leucovorin + methotrexate	473 (457)	155	8.4
	5-FU + leucovorin		149	12.7
	5-FU + leucovorin		153	12.7



Marsh, 1991	5-FU + leucovorin + methotrexate	168 (159)	76	15.3
	5-FU + leucovorin + methotrexate		83	11.4
Nordic Group, 1989 [§]	5-FU + leucovorin + methotrexate	249 (244)	119	8.5
	5-FU		125	6.0
Poon, 1989 [†]	5-FU	429 (419)	70	7.7
	5-FU + leucovorin		68	12.2
	5-FU + leucovorin		70	12.0
Erlichman, 1988	5-FU	130 (125)	61	9.6
	5-FU + leucovorin		64	12.6
Weh, 1998	5-FU + leucovorin	149 (149)	73	15.2
	5-FU + leucovorin		76	12.2
Sdrobolini, 2000	5-FU + leucovorin	48 (48)	22	13.5
	5-FU + leucovorin + ifosfamide		26	16.0
Bedikian, 1978 [†]	Methyl-lomustine + methotrexate	40 (40)	18	6.0
	Methyl-lomustine + Beta-2-deoxythioguanosine		22	4.0
Bedikian, 1978 [†]	5-FU + Beta-2-deoxythioguanosine + levamisole crossed over to methyl-lomustine + methotrexate	92 (92)	44	6.0
	5-FU + methotrexate + levamisole crossed over to methyl-lomustine + Beta-2-deoxythioguanosine		48	9.3

Δείγμα: αριθμός ασθενών (επιλέξιμοι), MS: διάμεση επιβίωση, 5-FU: fluorouracil

^{*} Επιλέξιμοι ασθενείς είναι αυτοί που αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές για τον υπολογισμό της επιβίωσης σε κάθε κλινική δοκιμή.

[†] Παρουσιάζονται μόνο τα σκέλη της μελέτης που ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση.

[‡] N/A: μη διαθέσιμη πληροφορία

[§] Nordic Group: The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group.

