



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

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

**Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**  
**ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ ΜΕ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

**ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΤΖΙΟΡΑΣ**  
**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006**



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



Ημερομηνία αίτησης του κ. Τζιόρα Σπουρίδωνα: 8-9-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 515<sup>α</sup>/11-11-2003

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Παυλίδης Νικόλαος Καθηγητής Παθολογίας- Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωαννίδης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 21-11-2003

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 596<sup>α</sup>/12-12-2006

Ιωαννίδης Ιωάννης,	Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παρασκευαΐδης Ευάγγελος	Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Παυλίδης Νικόλαος,	Καθηγητής Παθολογίας- Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ντούσιας Βασίλειος ,	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας με έμφαση στην Γυναικολογική Ογκολογία, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Πασχόπουλος Μηνάς ,	Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσέκερης Περικλής,	Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπείας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ναυρόζογλου Ιορδάνης	Λέκτορας Μαιευτικής -Γυναικολογίας με ειδικές γνώσεις Γυναικολογικής Ογκολογίας Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-12-2006

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Επαμεινώνδας Τσιάνος**

Καθηγητής Παθολογίας



# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη εξετάζει την επίδραση της αλλαγής στην οικογένεια μου...

Ο σκοπός της έρευνας είναι να διερευνήσει τον αντίκτυπο της αλλαγής στην οικογένεια μου...

Η μελέτη βασίζεται σε δεδομένα που συλλέχθηκαν από την οικογένεια μου...

## Στην οικογένεια μου

Η μελέτη δείχνει ότι η αλλαγή στην οικογένεια μου έχει επηρεάσει...



## ΠΡΩΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι η έκτη πιο συχνή κακοήθεια των γυναικών παγκοσμίως.

Ο κύριος επιδημιολογικός παράγοντας που σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (human papillomavirus ή HPV). Περίπου 75% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας είναι πλακώδους τύπου. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας επεκτείνεται κυρίως κατά συνέχεια ιστού και λεμφογενώς, με αποτέλεσμα η θεραπευτική στρατηγική να στοχεύει στην περιοχή με τον πρωτογενή όγκο και στους γειτονικούς ιστούς και λεμφαδένες.

Ο όρος προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αναφέρεται στα στάδια IIB και άνω (>IIB) για την αντιμετώπιση του οποίου χορηγείται σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση για τους ασθενείς των προχωρημένων σταδίων είναι φτωχή με συνέπεια η ακριβής αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας να είναι ασαφής. Έως τώρα καμία συστηματική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση δεν έχει εστιάσει σε άμεσες συγκρίσεις διαφορετικών χημειοθεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους στον προχωρημένο καρκίνο προκειμένου να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την αβεβαιότητα πραγματοποιήσαμε την παρούσα μελέτη ανασκοπώντας όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που μελετούν τη χορήγηση χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίων >IIB.



Η μελέτη χωρίζεται σε δύο μέρη, γενικό και ειδικό.

Στο γενικό μέρος περιγράφονται ο προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας όσον αφορά την κλινική του εικόνα, την παθογένεια του και τον τρόπο αντιμετώπισης του, δίνοντας έμφαση στα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του. Στη συνέχεια περιγράφεται η χημειοθεραπεία ως μέσο αντιμετώπισης της ανάπτυξης των όγκων, τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, ο τρόπος δράσης τους και οι παρενέργειες τους. Ακολούθως περιγράφεται η μετα-ανάλυση ως μέθοδος έρευνας στην επιδημιολογία, και το γενικό μέρος τελειώνει με την περιγραφή του σκοπού της εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

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

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε με την συνεργασία της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής, της Ογκολογικής Κλινικής και του Εργαστηρίου Υγιεινής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

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

Ιδιαίτερα υποβάλλω τις θερμές μου ευχαριστίες και τα ευγνώμονα αισθήματα μου στον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευάγγελο Παρασκευαΐδη, κύριο επιβλέποντα της διατριβής μου, για την ανάθεση του ενδιαφέροντος αυτού θέματος και την καθοδήγηση του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μελέτης. Επίσης, τον ευχαριστώ θερμά για την ακαταπόνητη



συνδρομή του κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου και τη συμβολή του στην επιστημονική μου κατάρτιση και σταδιοδρομία.

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

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες απευθύνω στον Καθηγητή Υγιεινής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μέλος της τριμελούς επιτροπής, κ. Ιωάννη Ιωαννίδη, για την ανεκτίμητα πολύτιμη βοήθεια του στην διδασχή, οργάνωση, διάρθρωση και εφαρμογή της μεθοδολογίας, στην επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων καθώς και για τη συμβολή του στην κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω τα μέλη της Επταμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: κ. Βασίλειο Ντούσια, Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, κ. Περικλή Τσέκερη, Επίκουρο Καθηγητή Ακτινοθεραπείας, κ. Μηνά Πασχόπουλος, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας, και κ. Ιορδάνη Ναυρόζογλου, Λέκτορα Μαιευτικής-Γυναικολογίας, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

1.1. Εισαγωγή	3
1.2. Πρόγνωση	4
1.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση	4
1.3. Επιδημιολογία και φυσική ιστορία	5
1.4. Ιστολογία	7
1.4.1. Επιδερμοειδές καρκίνωμα ή εκ πλακωδών κυττάρων	7
1.4.2. Αδενοκαρκίνωμα	8
1.4.3. Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	8
1.4.4. Νευροενδοκρινή καρκινώματα	8
1.4.5. Σπάνιοι τύποι	9
1.5. Κλινική εικόνα	9
1.6. Διάγνωση	10
1.6.1. Βιοψία	10
1.6.2. Ακτινολογικά ευρήματα	10
1.7. Κλινική σταδιοποίηση	10
1.7.1. Σταδιοποίηση (TNM-AJCC σταδιοποίηση-FIGO σταδιοποίηση)	10
* Ταξινόμηση TNM	11
Ορισμοί	11
Σταδιοποίηση κατά AJCC	13
Σταδιοποίηση κατά FIGO	14
1.8. Προχωρημένα στάδια	16





1.9. Θεραπεία προχωρημένων σταδίων	16
1.9.1. Στάδιο IIB	17
1.9.2 Στάδιο III	18
1.9.3. Στάδιο IVA	20
1.9.4. Στάδιο IVB	20
1.9.5. Υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	21
1.10. Επιβίωση	22
<b>2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>	
2.1. Εισαγωγή	25
2.2. Κυτταρικός κύκλος	26
2.3. Μοντέλα αύξησης των όγκων	28
2.4. Κυτταροτοξική χημειοθεραπεία	30
2.4.1. Γενετικά πρότυπα αντίστασης των φαρμάκων	31
2.4.2.. Βιοχημικοί μηχανισμοί της αντίστασης φαρμάκων	32
2.5. Κλινική ανάπτυξη χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών αγωγών	33
2.6. Ανάπτυξη νέων φαρμάκων και κλινικές δοκιμές	34
2.6.1. Φάση I	34
2.6.2. Φάση II	34
2.6.3. Φάση III	35
2.7. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες	35
2.7.1. Αλκυλιούντες παράγοντες (alkylating agents)	36
<i>Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)</i>	36
<i>Ιφωσφαμίδη (ifosfamide)</i>	37
2.7.2. Πλατίνες (platinum compounds)	37



• Σισπλατίνη [ <i>Cisplatin (KAK-diamminedichloroplatinum II)</i> ]	38
Καρβοπλατίνη [ <i>Carboplatin (diamminecyclobutatedicarboxylatoplatinum (II))</i> ]	39
2.7.3. Ταξάνες (taxanes)	39
Πακλιταξέλη ( <i>Paclitaxel</i> )	39
2.7.4. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης ή ποδοφυλλοτοξίνες (topoisomerase inhibitors)	40
2.7.5. Αντιμεταβολίτες (antimetabolites)	40
Μεθοτρεξάτη ( <i>methotrexate</i> ), <i>mtx</i>	40
2.7.6. Ανάλογα των πυριμιδινών (pyrimidine analogs)	41
5- φθοριουρακίλη ( <i>5-fu</i> ), <i>floxuridine (5-fudr)</i> , <i>cytarabine and gemcitabine</i>	41
2.7.7. Ανάλογα των πουρινών (purine analogs)	42
<i>Thioguanine (6-tg)</i> , <i>mercaptopurine (6-mp)</i> , <i>pentostatin</i> , <i>fludarabine phosphate and cladribine (2-cda)</i>	42
2.7.8. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά (Antitumor antibiotics)	42
Ανθρακυκλίνες ( <i>anthracyclines</i> )	43
Δοξορουβικίνη ή Αδριαμυκίνη ( <i>Doxorubicin ή adriamycin</i> )	43
Επιρουβικίνη ( <i>Epirubicin</i> )	44
2.7.9. Άλλα αντιβιοτικά με κυτταροτοξική δράση (miscellaneous antitumor antibiotics)	44
Ακτινομυκίνη D ( <i>Actinomycin D</i> )	44
Βλεομυκίνη ( <i>bleomycin</i> )	44
Μιτομυκίνη C ( <i>Mitomycin C</i> )	45
2.7.10. Φυτικά αλκαλοειδή (plant alkaloids)	45



<i>Αλκαλοειδή της vinca (vinca alkaloids)</i>	46
<i>Βινβλαστίνη</i>	46
<i>Βινκριστίνη</i>	46
2.7.11. Αμιφοστίνη (Amifostine)	46
2.7.12. Υδροξουρία (hydroxyurea)	47
2.8. Βελτίωση έκβασης με τη συστηματική θεραπεία	47
2.8.1. Επικουρική θεραπεία (Adjuvant)	48
2.8.2. Νέο-επικουρική θεραπεία (Neo-adjuvant)	48
<b>3. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	
3.1. Ορισμός	51
3.2. Αναδρομική και προοπτική μετα-ανάλυση	52
3.3. Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης	53
3.3.1. Στόχοι και κύρια ερωτήματα	53
3.3.2. Πηγές των δεδομένων	54
3.3.3. Εξαγωγή δεδομένων	54
3.4. Ανάλυση δεδομένων	55
3.4.1. Σταθερά αποτελέσματα	55
3.4.2. Μέγεθος Peto	56
3.4.3. Ετερογένεια	57
3.4.4. Τυχαία αποτελέσματα	57
3.5. Τυπικά σφάλματα μετα-αναλύσεων	59
3.5.1. Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης	59
3.5.2. Σφάλμα του πύργου της Βαβέλ	59
3.5.3. Ποιότητα δεδομένων	60



<b>4. ΣΚΟΠΟΣ</b>	61
<b>II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	
<b>1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ</b>	
1.1. Κριτήρια σχεδιασμού, επιλογής και αναζήτησης	67
1.2. Εξαγωγή στοιχείων	70
1.3. Στατιστική ανάλυση	71
<b>2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	
2.1. Επιλέξιμες δοκιμές	75
2.2. Μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα	88
2.3 Μετα-ανάλυση: χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία έναντι μόνο ακτινοβολίας	90
2.4. Αναλύσεις υποομάδων	91
2.4.1. Πρόσφατες μελέτες	91
2.4.2. Τύπος χημειοθεραπείας	91
2.4.3. Κύκλος θεραπείας	92
2.4.4. Χρόνος χορήγησης της χημειοθεραπείας σε σχέση με την ακτινοθεραπεία	92
2.5. Μετα-ανάλυση για τις άμεσες συγκρίσεις των διάφορων μορφών χημειοθεραπείας	93
<b>3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	
<b>4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	



5.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	105
6.	SUMMARY	107
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121
8.	ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	139



# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

### L1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι μια από τις πιο συχνές κακοήθειες των γυναικών παγκοσμίως και η πρόγνωση για τα προχωρημένα στάδια είναι φτωχή.<sup>1</sup> Η ακτινοβολία παραμένει η βασική μορφή θεραπείας για πολλές δεκαετίες ενώ η χορήγηση χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται πλέον συχνά τα τελευταία χρόνια. Οι τρέχουσες οδηγίες (guidelines) συστήνουν ως μέσο θεραπείας τον συνδυασμό ακτινοβολίας με χημειοθεραπεία και τα σχήματα που βασίζονται στη σισπλατίνη (cisplatin) αποτελούν τη δημοφιλέστερη θεραπευτική αγωγή.<sup>2-4</sup> Οι οδηγίες (guidelines) βασίζονται σε τυχαίες κλινικές δοκιμές (randomized controlled trials), οι οποίες όμως αφορούν κυρίως ασθενείς σταδίου I ή II και λιγότερο ασθενείς προχωρημένων σταδίων. Δύο μετααναλύσεις<sup>5,6</sup> που εξετάζουν στοιχεία από κλινικές δοκιμές που δημοσιεύθηκαν έως το 2000 παρουσίασαν σαφές όφελος επιβίωσης από την ταυτόχρονη χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία, αλλά το όφελος ήταν μεγαλύτερο στις μελέτες των ασθενών με καρκίνο πρώιμων σταδίων. Για τα στάδια IIB-IIIIB, το όφελος φάνηκε σε δύο μελέτες με σχήματα που βασίζονταν στην σισπλατίνη (cisplatin) και το συγκρινόμενο σχήμα ήταν η υδροξουρία.<sup>7,8</sup> Μια μετα-ανάλυση ατομικών δεδομένων συμπεριλαμβανομένων στοιχείων μέχρι το 2000 πρότεινε ότι το μήκος των κύκλων θεραπείας μπορεί να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την έκβαση στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου.<sup>9</sup> Πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις που περιέχουν και τις πιο πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μόνο μια μικρή σχετική μείωση της θνησιμότητας κατά 10% και το όφελος ήταν πάλι μεγαλύτερο στις μελέτες με υπεροχή των γυναικών με καρκίνο τραχήλου πρώιμων σταδίων.<sup>10,11</sup>



## 1.2. Πρόγνωση

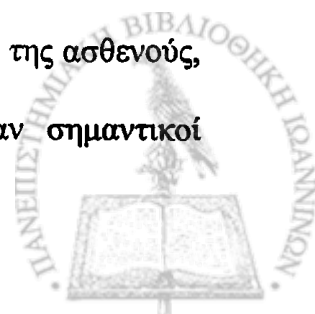
Η πρόγνωση για τους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας καθορίζεται από την έκταση της ασθένειας κατά τη διάγνωση της νόσου. Επειδή ένα μεγάλο ποσοστό (μεγαλύτερο από 90%) αυτών των περιπτώσεων θα μπορούσε να είχε ανιχνευθεί πρώιμα με τη λήψη του τεστ Pap,<sup>12</sup> και με δεδομένη τη μεγάλη θνησιμότητα από καρκίνο του τραχήλου παγκοσμίως, είναι φανερό ότι ακόμα και σήμερα, το τεστ Pap δεν γίνεται σε μεγάλο ποσοστό (περίπου στο ένα τρίτο των γυναικών).

### 1.2.1. Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση

Οι σημαντικότεροι παραγόντες που επηρεάζουν την πρόγνωση είναι:

- το στάδιο,
- το μέγεθος του όγκου
- ο βαθμός κακοήθειας,
- ο ιστολογικός τύπος,
- η διήθηση των λεμφαγγείων και
- η διήθηση των αγγείων.<sup>13,14,15</sup>

Μια πολυπαραγοντική ανάλυση προγνωστικών μεταβλητών σε 626 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (στάδια II, III, και IV) που μελετήθηκε από την GOG (Gynaecology Oncology Group) αναφέρει ότι η πνευλική και παρααορτική διήθηση λεμφαδένων, το μέγεθος του όγκου, η ηλικία της ασθενούς, και η φυσική κατάσταση της ασθενούς (performance status) ήταν σημαντικοί





παράγοντες για την επιβίωση.<sup>16</sup> Σε μια μεγάλη σειρά ασθενών με καρκίνο του τραχήλου που αντιμετωπίστηκε με ακτινοβολία, η επίπτωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων (πνεύμονας, περιτοναϊκή κοιλότητα, ήπαρ,) αποδείχθηκε ότι αυξάνεται με το κλινικό στάδιο της νόσου από 3% στο στάδιο IA σε 75% στο στάδιο IVA. Μια πολυπαραγοντική ανάλυση μεταβλητών παραγόντων που επηρεάζουν την επίπτωση των απόμακρων μεταστάσεων έδειξε ότι το στάδιο, η επέκταση του όγκου στο ενδομήτριο και στην πύελο αποτελούν σημαντικούς δείκτες για την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.<sup>17</sup>

Διχογνωμία υπάρχει για το εάν το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου έχει ή όχι σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από το πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου.<sup>18</sup> Υπάρχουν επίσης, αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την επίδραση του αδενοπλακώδους τύπου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στον τρόπο έκβασης νόσου.<sup>19,20</sup> Μια μελέτη κατέδειξε ότι περίπου 25% των όγκων από πλακώδη κύτταρα παράγουν βλέννη και συμπεριφέρονται επιθετικότερα από τους όγκους από πλακώδη κύτταρα χωρίς αδενική διαφοροποίηση, με αποτέλεσμα να φαίνεται ότι οποιαδήποτε αδενωματώδης διαφοροποίηση συνεισφέρει αρνητικά στη πρόγνωση.<sup>21</sup> Άλλη μελέτη αναφέρει ότι η ελαττωμένη επιβίωση οφείλεται κυρίως στα περισσότερα προχωρημένα στάδια της νόσου και την διήθηση των λεμφαδένων παρά στον τύπο των κυττάρων που αποτελούν τον όγκο. Οι γυναίκες με το σύνδρομο του ιού της ανοσοανεπάρκειας (HIV) παρουσιάζουν την επιθετικότερη μορφή της νόσου και φτωχή πρόγνωση.<sup>22</sup> Μια μελέτη ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου διαπίστωσε ότι η υπερέκφραση του c-myc ογκογονιδίου συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση.<sup>23</sup>



### 1.3. Επιδημιολογία και φυσική ιστορία

Οι επιδημιολογικές μελέτες πειστικά πλέον καταδεικνύουν ότι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη προδιηθητικού ή διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι η μόλυνση με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), η οποία μακρά ξεπερνά άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως η πολυτοκία, ο αυξημένος αριθμός σεξουαλικών συντρόφων, η νεαρή ηλικία έναρξης σεξουαλικών επαφών, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση, και το κάπνισμα.<sup>24,25</sup> Μερικοί ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό HPV εμφανίζονται να διατρέχουν ελάχιστο κίνδυνο για την ανάπτυξη προδιηθητικών μορφών καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ άλλοι εμφανίζονται να έχουν σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης και είναι υποψήφιοι για εντατικά προγράμματα επιλογής (screening) ή/και για πρόωμη αντιμετώπιση.

Οι μοριακές τεχνικές για την ανίχνευση του DNA του ιού του HPV είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες και ειδικές. Διαχωρίζουν τα στελέχη σε υψηλού (high risk) και χαμηλού (low risk) κινδύνου οσοναφορά την ανάπτυξη ενδοτραχηλικής νεοπλασίας με αποτέλεσμα να παρέχεται η δυνατότητα πιο ενδεδειγμένης παρακολούθησης σε γυναίκες που εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης προδιηθητικών βλαβών οι οποίες μπορούν να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.<sup>26</sup>

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας έχει την προέλευσή του στη ζώνη μετασχηματισμού, στο σημείο δηλαδή που το κυβικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου μεταπίπτει στο κυλινδρικό του ενδομητρίου. Η πρόδρομος αλλοίωση είναι η δυσπλασία (CIN) ή το καρκίνωμα *in situ*, το οποίο μπορεί στη συνέχεια να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο. Αυτή η διαδικασία μπορεί να είναι αρκετά αργή. Οι μελέτες (longitudinal studies) έχουν δείξει ότι στους μη υποβληθέντες σε θεραπεία ασθενείς



με *in situ* καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, 30% έως 70% θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο σε μία περίοδο 10 έως 12 ετών. Εντούτοις, σε περίπου 10% των ασθενών, η βλάβη μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο σε χρόνο λιγότερο από 1 έτος. Όταν ο όγκος γίνει διηθητικός διαπερνά την βασική μεμβράνη και διηθεί το στρώμα. Η επέκταση του όγκου στον τράχηλο μπορεί τελικά να εκδηλωθεί ως έλκος, εξωφυτικός όγκος, ή εκτενή διήθηση του γειτονικών ιστών συμπεριλαμβανομένου της ουροδόχου κύστης ή του ορθού εντέρου.

Εκτός από την τοπική διήθηση, το καρκίνωμα του τραχήλου μπορεί να επεκταθεί μέσω της λεμφικής ή αγγειακής οδού. Αν και γενικά ο καρκίνος του τραχήλου επεκτείνεται τοπικά, οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν. Για αυτόν τον λόγο, οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για την ύπαρξη μεταστατικής νόσου.

#### 1.4. Ιστολογία

Το επιδερμοειδές (πλακώδες) καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας αποτελεί περίπου το 90%, και το αδenoκαρκίνωμα περίπου 10% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας.<sup>27,28</sup> Το αδenoπλακώδες και τα καρκινώματα από μικρά κύτταρα είναι σχετικά σπάνια. Σαρκώματα στον τραχήλου έχουν περιγραφεί σποραδικά, ενώ κακοήθη λεμφώματα του τραχήλου, τόσο πρωτοπαθή όσο και δευτεροπαθή είναι σπάνια.



#### 1.4.1 Επιδερμοειδές καρκίνωμα ή εκ πλακωδών κυττάρων

Έχει ταξινομηθεί σύμφωνα με τον κυρίαρχο τύπο των κυττάρων που τον αποτελούν: από μεγάλα κύτταρα χωρίς παραγωγή κερατίνης, μεγάλα κύτταρα με παραγωγή κερατίνης, και μικρά κύτταρα. Ο τύπος του όγκου με τα μεγάλα κύτταρα και την μη παραγωγή κερατίνης αποτελεί την πλειοψηφία των όγκων. Ο τύπος με τα μικρά κύτταρα έχει την χειρότερη πρόγνωση συγκρινόμενος με τους άλλους τύπους κυττάρων.

#### 1.4.2. Αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου

Προέρχεται από τα αδενικά στοιχεία του τραχήλου. Το αποκαλούμενο διαυγοκύτταρο μπορεί να συσχετίζεται με την ενδομήτρια έκθεση σε DES. Έχει πρόγνωση συγκρίσιμη με αυτήν των άλλων αδενοκαρκινωμάτων του τραχήλου. Η λαχνοαδενοθηλώδης ποικιλία του αδενοκαρκινώματος του τραχήλου εμφανίζεται στις νεώτερες γυναίκες και έχει καλύτερη πρόγνωση.

#### 1.4.3. Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

Περιέχουν τόσο κακοήθη πλακώδη όσο και αδενικά κύτταρα. Στις περισσότερες μελέτες, τα αδενοπλακώδη καρκινώματα φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση. Το καρκίνωμα εκ διαυγοκυττάρων είναι μια κακής διαφοροποίησης μορφή καρκινώματος και θεωρείται να έχει εξαιρετικά επιθετική μορφή.



#### 1.4.4. Νευροενδοκρινή καρκινώματα

Περίπου το ένα τρίτο των καρκινωμάτων από μικρά κύτταρα του τραχήλου εμφανίζει ανοσοϊστοχημική θετικότητα σε νευροενδοκρινικούς δείκτες. Αυτοί οι όγκοι πρέπει να διακρίνονται από τις μορφές με μικρά κύτταρα των πλακωδών όγκων. Εμφανίζουν υψηλή συχνότητα διήθησης των λεμφαγγείων, μεταστάσεων στους λεμφαδένες, υποτροπής και φτωχής επιβίωσης.

#### 1.4.5 Σπάνιοι τύποι

Σαρκώματα, λεμφώματα, χοριοκαρκινώματα και μελανώματα συναντώνται σπάνια στον τράχηλο.

#### 1.5. Κλινική εικόνα

Η ανώμαλη κολπική αιμόρροια είναι το πιο κοινό σύμπτωμα του διηθητικού καρκίνου και μπορεί να λάβει τη μορφή της λευκωπής έκκρισης, σταγονοειδής αιμόρροιας ή της αιμορραγίας. Η μετασυνουσιακή αιμορραγία αποτελεί μια κλινική έκφραση της νόσου.

Ο πυελικός πόνος, συχνά ετερόπλευρος, μπορεί να ακτινοβολεί στο ισχίο ή το μηρό, και αποτελεί έκφραση του προχωρημένου καρκίνου, όπως και η ακούσια απώλεια ούρων ή κοπράνων μέσω του κόλπου (ένδειξη σχηματισμού συριγγίων). Η αδυναμία, η απώλεια βάρους, και η αναιμία είναι κυρίως χαρακτηριστικά των προχωρημένων σταδίων της νόσου.



Η φυσική εξέταση στην προχωρημένο καρκίνο δείχνει πάχυνση, σκληρή σύσταση του τραχήλου και των γειτονικών παραμετρίων, με επακόλουθη απώλεια της κινητικότητας του τραχήλου .

Η μορφή ανάπτυξης του όγκου μπορεί να είναι ενδοφυτική οδηγώντας σε βαρελοειδή διεύρυνση του τραχήλου ή εξωφυτική, όπου η βλάβη εμφανίζεται εύθρυπτη και αιμορραγική.

## 1.6. Διάγνωση

### 1.6.1. Βιοψία

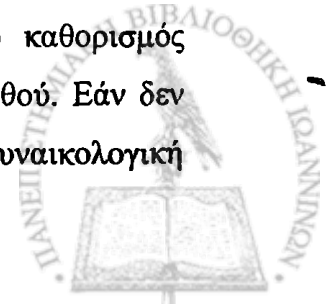
Η βιοψία του τραχήλου, η διαγνωστική απόξεση του ενδοτραχήλου και η κωνοειδής εκτομή είναι οι απαραίτητες δοκιμασίες για τη διάγνωση. Ακόμη και με θετική κυτταρολογία τραχήλου (Pap- τεστ), η διάγνωση δεν τίθεται χωρίς βιοψία.

### 1.6.2. Ακτινολογικά ευρήματα

Η ακτινογραφία θώρακα είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και η ενδοφλέβια πνευμογραφία (IVP) ή η υπολογιστική τομογραφία (CT) είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της παρουσίας διάτασης του ουρητήρα ή υδρονέφρωσης.

## 1.7. Κλινική σταδιοποίηση

Είναι σημαντικό να προσδιορισθεί η έκταση της ασθένειας όχι μόνο για προγνωστικούς λόγους αλλά για τον προγραμματισμό της θεραπείας. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας σταδιοποιείται κλινικά. Απαραίτητος είναι ο καθορισμός πιθανής διήθησης της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων, και του ορθού. Εάν δεν είναι δυνατό να αξιολογηθεί η διήθηση των παραμετρίων με απλή γυναικολογική



εξέταση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρού, τότε πρέπει να γίνει κάτω από γενική αναισθησία και πιθανά με ταυτόχρονη κυστεοσκόπηση και πρωκτοσκόπηση.

### 1.7.1. Σταδιοποίηση (TNM-AJCC σταδιοποίηση-FIGO σταδιοποίηση)

- Τα στάδια της νόσου έχουν καθοριστεί από την Διεθνή Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας [Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique (FIGO)] ή την Αμερικανική Επιτροπή κατά του Καρκίνου [American Committee on Cancer's (AJCC)]

#### *Ταξινόμηση TNM*<sup>29,30,31</sup>

#### Ορισμοί TNM

Οι ορισμοί των κατηγοριών T αντιστοιχούν στα διάφορα στάδια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας όπως αυτά γίνονται αποδεκτά από τη FIGO.

#### Αρχικός όγκος (T)

- TX: Ο αρχικός όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
  - T0: Χωρίς στοιχεία ύπαρξης όγκου
  - Tis: Καρκίνωμα in situ
  - T1/I: Καρκίνωμα που περιορίζεται στη μήτρα (χωρίς επέκταση στο σώμα)
  - T1a/IA: Καρκίνωμα που διαπιστώνεται μόνο μικροσκοπικά. Όλα τα μακροσκοπικά καρκινώματα -ακόμη και με επιφανειακή διήθηση- είναι T1b/IB.
- Διήθηση του στρώματος σε μέγιστο βάθος 5 χιλ. από τη βάση του επιθηλίου και με



οριζόντια επέκταση 7 χιλ. ή λιγότερο. Η διήθηση αγγείων, φλεβών ή λεμφαγγείων δεν έχει επιπτώσεις στην ταξινόμηση

- T1a1/IA1: Διήθηση του στρώματος 3 χιλ. ή λιγότερα σε βάθος και 7 χιλ. ή λιγότερα σε οριζόντια επέκταση.
- T1a2/IA2: Στρωματική διήθηση μεγαλύτερη από 3 χιλ. και όχι περισσότερη από 5 χιλ. με οριζόντια επέκταση 7 χιλ. ή λιγότερο.
- T1b/IB: Κλινικά ορατή αλλοίωση που περιορίζεται στον τράχηλο ή μικροσκοπικά ορατή αλλοίωση μεγαλύτερη από T1a2/IA2.
- T1b1/IB1: Κλινικά ορατό καρκίνωμα 4 εκατ. ή λιγότερο στη μέγιστη διάμετρο.
- T1b2/IB2: Κλινικά ορατό καρκίνωμα μεγαλύτερο από 4 εκατ. στη μέγιστη διάμετρο.
- T2/II: Το καρκίνωμα επεκτείνεται πέρα από τη μήτρα αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ή στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου.
- T2a/IIa: Το καρκίνωμα δεν διηθεί το παραμήτριο.
- T2b/IIb: Το καρκίνωμα διηθεί το παραμήτριο.
- T3/III: Το καρκίνωμα επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα ή/και στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, ή/και προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργούντα νεφρό
- T3a/IIIA: Το καρκίνωμα επεκτείνεται στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, χωρίς να επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα.
- T3b/IIIB: Το καρκίνωμα επεκτείνεται στο πυελικό τοίχωμα ή/και προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργούντα νεφρό
- T4/IVA: Το καρκίνωμα διηθεί το βλεννογόνο της κύστης ή/και του ορθού εντέρου, ή/και επεκτείνεται πέρα από την ελάσσονα πύελο (το φυσαλιδώδες οίδημα δεν είναι επαρκές για να ταξινομήσει έναν όγκο ως T4)





- • M1/IVB: Μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα

#### Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

- NX: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν
- NO: Δεν διηθούνται οι επιχώριοι λεμφαδένες
- N1: Διήθηση επιχώριων λεμφαδένων
- 

#### Απομακρυσμένη μετάσταση (M)

- MX: Η απομακρυσμένη μετάσταση δεν μπορεί να αξιολογηθεί
- M0: Δεν υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση
- M1: Απομακρυσμένη μετάσταση

#### Σταδιοποίηση κατά AJCC

##### Στάδιο 0

- Tis, NO, M0

Το στάδιο 0 είναι το καρκίνωμα *in situ*, ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα. Χωρίς διήθηση του στρώματος.

##### Στάδιο IA1

- T1a1, NO, M0

##### Στάδιο IA2

- T1a2, NO, M0



## Στάδιο IB1

- T1b1, NO, M0

## Στάδιο IB2

- T1b2, NO, M0

## Στάδιο IIA

- T2a, NO, M0

## Στάδιο IIB

T2b, NO, M0

## Στάδιο IIIA

- T3a, NO, M0

## Στάδιο IIIB

- T1, N1, M0
- T2, N1, M0
- T3a, N1, M0
- T3b, οποιοδήποτε N, M0

## Στάδιο IVA

- T4, οποιοδήποτε N, M0



## Στάδιο IVB

- Οποιοδήποτε T, οποιοδήποτε N, M1

## Σταδιοποίηση κατά FIGO

### Στάδιο I

• Το καρκίνωμα εντοπίζεται αυστηρά στον τράχηλο (η επέκταση στο σώμα πρέπει να αγνοηθεί).

- Στάδιο IA: Προκλινικό καρκίνωμα που προσδιορίζεται μόνο μικροσκοπικά.
  - Στάδιο IA1: Ελάχιστη μικροσκοπικά διαπιστωμένη στρωματική διήθηση (όχι μεγαλύτερη από 3 χιλ. σε βάθος και όχι ευρύτερη από διάμετρο 7 χιλ.)
  - Στάδιο IA2: Βλάβες διαπιστωμένες μικροσκοπικά με μετρητές διαστάσεις. Το βάθος της διήθησης πρέπει να είναι μεγαλύτερο από 3 χιλ. αλλά όχι μεγαλύτερο από 5 χιλ. και όχι ευρύτερο από 7 χιλ. στη διάμετρο.
- Στάδιο IB: Αναγνωρίσιμες κλινικά βλάβες που περιορίζονται στον τράχηλο ή μικροσκοπικές βλάβες μεγαλύτερες από το στάδιο IA.
  - Στάδιο IB1: Κλινικά αναγνωρίσιμες βλάβες όχι μεγαλύτερες από 4 εκατ. στη μέγιστη διάμετρο.
  - Στάδιο IB2: Κλινικά αναγνωρίσιμες βλάβες μεγαλύτερες από 4 εκατ. στη μέγιστη διάμετρο.

### Στάδιο II

• Το καρκίνωμα επεκτείνεται πέρα από τον τράχηλο αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα. Το καρκίνωμα επεκτείνεται στον κόλπο, χωρίς να καταλαμβάνει το κατώτερο τριτημόριο.



- Στάδιο ΙΙΑ: Χωρίς επέκταση στο παραμήτριο.
- Στάδιο ΙΙΒ: Εμφανής επέκταση στο παραμήτριο

### Στάδιο ΙΙΙ

Το καρκίνωμα επεκτείνεται έως το πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Στην δακτυλική από το ορθό εξέταση, δεν υπάρχει ελεύθερο διάστημα μεταξύ του όγκου και του πυελικού τοιχώματος. Ο όγκος επεκτείνεται στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου. Επίσης όλες οι περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή μη λειτουργούντος νεφρού, εκτός αν οφείλονται σε άλλες αιτίες.

- Στάδιο ΙΙΙΑ: Χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα, αλλά με συμμετοχή του κατώτερου τριτημορίου του κόλπου.
- Στάδιο ΙΙΙΒ: Επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή υδρονέφρωση ή μη λειτουργών νεφρός.

### Στάδιο ΙV

Το καρκίνωμα επεκτείνεται πέρα από την μικρή πύελο ή έχει κλινικά διηθήσει το βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή/και του ορθού εντέρου.

- Στάδιο ΙVΑ: Επέκταση στα παρακείμενα πυελικά όργανα.
- Στάδιο ΙVΒ: Επέκταση σε απομακρυσμένα όργανα.

## 1.8. Προχωρημένα στάδια

Καλούμε τα στάδια ΙΙΒ, ΙΙΙ και ΙV.



## 1.9. Θεραπεία προχωρημένων σταδίων

Πέντε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες φάσης III έχουν παρουσιάσει πλεονέκτημα επιβίωσης για την θεραπεία που βασίζεται στη σισπλατίνη (cisplatin) χορηγούμενη ταυτόχρονα με ακτινοβολία,<sup>7,8,32-35</sup> ενώ μία κλινική δοκιμή που μελέτησε την ίδια θεραπευτική αγωγή δεν κατέδειξε κανένα όφελος.<sup>36</sup> Οι μελέτες αυτές περιλάμβαναν ασθενείς με στάδια IB2-IVA κατά FIGO στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοθεραπεία και ασθενείς με στάδια I-IIA κατά FIGO που είχαν φτωχούς προγνωστικούς παράγοντες (μεταστατική νόσο στους πνευλικούς λεμφαδένες, διηθημένα παραμήτρια ή διηθημένα χειρουργικά όρια εκτομής) στο χρόνο της αρχικής χειρουργικής επέμβασης. Αν και οι θετικές υπέρ της σισπλατίνης μελέτες ποικίλλουν όσον αφορά το στάδιο της νόσου, τη δόση της ακτινοβολίας που χορηγήθηκε, το σχήμα χορήγησης της σισπλατίνης (cisplatin) και της ακτινοβολίας, καταδεικνύουν το σημαντικό όφελος επιβίωσης για αυτήν την συνδυασμένη προσέγγιση. Ο κίνδυνος θανάτου από τον καρκίνο του τραχήλου μειώθηκε κατά 30% έως 50% από την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας.<sup>7,8,32-37</sup>

### 1.9.1. Στάδιο IIB

Το μέγεθος του όγκου είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.<sup>38</sup> Η επιβίωση είναι καλύτερη σε ετερόπλευρη από αμφοτερόπλευρη διήθηση των παραμητρίων.<sup>39</sup> Οι ασθενείς που σταδιοποιούνται χειρουργικά και λαμβάνουν μέρος σε κλινική δοκιμή ενώ έχουν αορτικούς διηθημένους λεμφαδένες και τοπικά



περιορισμένη νόσο μπορούν να θεραπευθούν με τη χορήγηση πυελικής και παρααορτικής ακτινοβολίας.<sup>40</sup> Εάν η μετεγχειρητική θεραπεία με ακτινοβολία προγραμματίζεται μετά τη χειρουργική επέμβαση, η εξωπεριτοναϊκή λήψη παρααορτικών λεμφαδένων συνδέεται με λιγότερες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας από τη διαπεριτοναϊκή προσέγγιση.<sup>41,43,45</sup> Η αφαίρεση των μακροσκοπικά διηθημένων πυελικών λεμφαδένων φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά ελέγχου της νόσου τοπικά μετά από τη μετεγχειρητική ακτινοβολία.<sup>42</sup> Η χορήγηση ακτινοβολίας σε ασθενείς με διηθημένους παρα-αορτικούς λεμφαδένες που δεν έχουν αφαιρεθεί χειρουργικά, φαίνεται να ελέγχει τη νόσο όταν οι λεμφαδένες έχουν διάμετρο <2 εκατ. και βρίσκονται κάτω από το επίπεδο του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου (L3).<sup>43</sup> Μια μελέτη παρουσίασε πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε ακτινοβολία στους παρά-αορτικούς λεμφαδένες χωρίς ιστολογική απόδειξη της νόσου.<sup>44</sup> Η τοξικότητα της παρα-αορτικής ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη από την πυελική, αλλά κυρίως σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση.<sup>7</sup> Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωπεριτοναϊκή λήψη λεμφαδένων είχαν λιγότερες επιπλοκές από εκείνους που είχαν υποβληθεί σε διαπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή.<sup>41,43,45</sup>

Συμπέρασμα:

- Ακτινοβολία με χημειοθεραπεία: Βραχυθεραπεία και πυελική ακτινοβολία που συνδυάζονται με τη χορήγηση σισπλατίνης ή σισπλατίνης/φθοριοουρακίλης.<sup>7,8,32-</sup>



### 1.9.2. Στάδιο III

Το μέγεθος του όγκου αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα και πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά κατά την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.<sup>38</sup> Οι μελέτες στους ασθενείς με στάδια IIIA/IIIB δείχνουν ότι η επιβίωση εξαρτάται από την έκταση της ασθένειας, με την ετερόπλευρη διήθηση του πυελικού τοιχώματος να έχει καλύτερη έκβαση τόσο από την αμφοτερόπλευρη διήθηση όσο και από τη διήθηση του κατώτερου τριτημόριου του κόλπου.<sup>39</sup> Αυτές οι μελέτες αποκαλύπτουν επίσης μια προοδευτική αύξηση στον τοπικό έλεγχο και την επιβίωση παράλληλη με την προοδευτική αύξηση της δόσης ακτινοβολίας (σημείο A) και τη χορήγηση βραχυθεραπείας. Το υψηλότερο ποσοστό ελέγχου της νόσου είναι με δόση ακτινοβολίας (σημείο A) μεγαλύτερο από 8.500 cGy.<sup>46</sup> Οι ασθενείς που σταδιοποιούνται χειρουργικά και έχουν αορτικούς διηθημένους λεμφαδένες και τοπικά περιορισμένη νόσο μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη χορήγηση πυελικής και παρααορτικής ακτινοβολίας.<sup>46</sup> Εάν η μετεγχειρητική θεραπεία με ακτινοβολία προγραμματίζεται μετά από τη χειρουργική επέμβαση, η εξωπεριτοναϊκή λήψη παρααορτικών λεμφαδένων συνδέεται με λιγότερες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας από τη διαπεριτοναϊκή προσέγγιση.<sup>47</sup> Η αφαίρεση των μακροσκοπικά διηθημένων πυελικών λεμφαδένων φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά ελέγχου της νόσου τοπικά μετά από μετεγχειρητική ακτινοβολία.<sup>48</sup> Η χορήγηση ακτινοβολίας σε ασθενείς με διηθημένους παρααορτικούς λεμφαδένες που δεν έχουν αφαιρεθεί φαίνεται να ελέγχει τη νόσο σε ασθενείς με διάμετρο λεμφαδένων μικρότερη από 2 εκατ. και κάτω από το επίπεδο του τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου (L3).<sup>49</sup> Μια μελέτη παρουσίασε πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς που τους χορηγήθηκε ακτινοβολία στους παρααορτικούς λεμφαδένες χωρίς ιστολογική απόδειξη της νόσου. [7] Η τοξικότητα της



παρα-αορτικής ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη από την πυελική, αλλά περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χειρουργική επέμβαση.<sup>7</sup> Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωπεριτοναϊκή λήψη λεμφαδένων είχαν λιγότερες επιπλοκές από εκείνους που είχαν υποβληθεί σε διαπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή.<sup>32,47,49</sup>

Συμπέρασμα:

- Ακτινοβολία με χημειοθεραπεία: Βραχυθεραπεία και πυελική ακτινοβολία που συνδυάζονται με τη χορήγηση σισπλατίνης ή σισπλατίνης/φθοριοουρακίλης.<sup>7,8,32-</sup>

35

### 1.9.3. Στάδιο IVA

Το μέγεθος του όγκου είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας.<sup>38</sup> Στους ασθενείς με μικρούς αορτικούς διηθημένους λεμφαδένες και τοπικά περιορισμένη νόσο (μετά από χειρουργική σταδιοποίηση), μπορεί να χορηγηθεί πυελική και παρααορτική ακτινοβολία.<sup>32</sup>

Συμπέρασμα:

- Ακτινοβολία με χημειοθεραπεία: Βραχυθεραπεία και πυελική ακτινοβολία που συνδυάζονται με τη χορήγηση σισπλατίνης ή σισπλατίνης/φθοριοουρακίλης.<sup>7,8,32-</sup>

35





#### 1.9.4. Στάδιο IVB

Δεν υπάρχει κανένα σχήμα χημειοθεραπείας για τους ασθενείς με στάδιο IVB του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας που να παρέχει ουσιαστική παρηγορητική θεραπεία. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είναι υποψήφιοι για κλινικές δοκιμές που εξετάζουν διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σκευάσματα είτε σαν μονοθεραπεία είτε σαν συνδυαστική θεραπεία.<sup>50</sup>

#### Συμπέρασμα:

1. Η χορήγηση ακτινοβολίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση από την κεντρική νόσο ή τις απομακρυσμένες μεταστάσεις.
2. Χημειοθεραπεία. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι :
  - Σισπλατίνη (Cisplatin) (ποσοστό ανταπόκρισης 15%-25%).<sup>50,51</sup>
  - Ιφωσφαμίδη (Ifosfamide) (ποσοστό ανταπόκρισης 31%).<sup>52</sup>
  - Πακλιταξέλη (Paclitaxel) (ποσοστό ανταπόκρισης 17%).<sup>53-55</sup>
  - Ιφωσφαμίδη- Σισπλατίνη (Ifosfamide-Cisplatin).<sup>56-57</sup>
  - Ιρινοτεκάνη (Irinotecan) (ποσοστό ανταπόκρισης 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν προηγουμένως με χημειοθεραπεία).<sup>58</sup>
  - Πακλιταξέλη/Σισπλατίνη (Paclitaxel/cisplatin) (ποσοστό ανταπόκρισης 46%).<sup>59</sup>
  - Σισπλατίνη/Γεμκιταβίνη (Cisplatin/gemcitabine) (ποσοστό ανταπόκρισης 41%).<sup>60</sup>



### 1.9.5. Υποτροπιάζων καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Οι ασθενείς αυτοί είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για κλινικές δοκιμές που εξετάζουν συνδυασμούς φαρμάκων ή νέους αντικαρκινικούς παράγοντες. Για την τοπικά υποτροπιάζουσα νόσο, η πυελική εξεντέρωση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα 5ετή επιβίωση σε ένα ποσοστό 32% ως 62% σε επιλεγμένους ασθενείς.<sup>50,61</sup>

Συμπέρασμα:

1. Για την υποτροπή στην πύελο μετά από ριζική χειρουργική επέμβαση, η ακτινοβολία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (φθοριουρακίλη με ή χωρίς μιτομυκίνη) μπορεί να θεραπεύσουν 40% -50% των ασθενών.<sup>62</sup>
2. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για παρηγορητική θεραπεία. Τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι:
  - Σιπλατίνη (Cisplatin) (ποσοστό ανταπόκρισης 15%-25%).<sup>63</sup>
  - Ιφωσφαμίδη (Ifosfamide) (ποσοστό ανταπόκρισης 15%-30%).<sup>52,64</sup>
  - Ιφωσφαμίδη- Σιπλατίνη (Ifosfamide-Cisplatin).<sup>56,57</sup>
  - Πακλιταξέλη (Paclitaxel) (ποσοστό ανταπόκρισης 17%).<sup>55</sup>
  - Ιρινοτεκάνη (Irinotecan) (ποσοστό ανταπόκρισης 21% στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν προηγουμένως με χημειοθεραπεία).<sup>58</sup>
  - Πακλιταξέλη/ Σισπλατίνη (Paclitaxel/Cisplatin) (ποσοστό ανταπόκρισης 46%).<sup>59</sup>
  - Σισπλατίνη/Γεμκιταβίνη (Cisplatin/Gemcitabine) (ποσοστό ανταπόκρισης 41%).<sup>60</sup>



## 1.10. Επιβίωση

Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ανά στάδιο καθώς και η κατανομή τους κατά στάδιο σύμφωνα με τα στοιχεία της FIGO είναι η εξής (πίνακας 1):<sup>65</sup>

**Πίνακας 1:** Επιβίωση ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σύμφωνα με τα στοιχεία της FIGO

ΣΤΑΔΙΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΕΠΙΒΙΩΣΗ		
		1 ΈΤΟΣ(%)	2 ΈΤΗ(%)	5 ΈΤΗ(%)
IIIB	2551(21.4%)	92.1	78.9	63.5
IIIA	180(1.5%)	79.4	57.4	33.3
IIB	2350(19.7%)	76.7	55.3	38.7
IVA	294(2.5%)	52.2	30.9	17.1
IVB	198(1.7%)	35.1	23.4	9.4



## 2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 2.1. Εισαγωγή

Η χρήση των κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων στη θεραπεία των νεοπλασιών είναι σχετικά καινούργια στην ιατρική, και έχει παρουσιάσει ταχεία πρόοδο από την πρώτη εφαρμογή της το 1942 με τη χρήση του αζωθυπερίτη στη θεραπεία ασθενή με λέμφωμα.<sup>66</sup> Αυτό το ιστορικό γεγονός κατέδειξε τη δυνατότητα των κυτταροτοξικών παραγόντων στη θεραπεία των κακοηθειών και εγκαινίασε τη εποχή της χρήσης χημειοθεραπείας έναντι του καρκίνου. Σύντομα κατόπιν ο Farber κατέδειξε τη δραστηριότητα των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος στην αντιμετώπιση παιδιών με λευχαιμία.<sup>67</sup> Αυτό ακολουθήθηκε από τη σύνθεση της μεθοτρεξάτης το 1949, η οποία αποδείχθηκε το πρώτο φάρμακο ικανό να θεραπεύσει κακοήθεια όπως το χοριοκαρκίνωμα της κύησης.<sup>68</sup> Μέχρι το 1970 υπήρξαν περισσότεροι από 20 χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διαθέσιμοι για τη θεραπεία του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των αλκυλιούντων παραγόντων, αντιμεταβολιτών, αντιβιοτικών, φυτικών αλκαλοειδών και ορμονών. Η ανάπτυξη των πολυάριθμων χημειοθεραπευτικών παραγόντων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης προετοίμασε το έδαφος για μια άλλη επανάσταση στην ογκολογία -από τον DeVita- ότι ένας συνδυασμός φαρμάκων (αζωθυπερίτης, βινκριστίνη, προκαρβαζίνη και πρεδνιζολόνη, MOPP) χρησιμοποιημένος ταυτόχρονα ήταν σε θέση να θεραπεύσει την πλειοψηφία ασθενών με προχωρημένη νόσο του Hodgkin.<sup>69</sup> Επίσης εκτός από την σημαντική πρόοδο στη θεραπεία της νόσου του Hodgkin, η επιτυχία της θεραπευτικής αγωγής MOPP κατέδειξε πώς ένας συνδυασμός χημειοθεραπευτικών παραγόντων θα μπορούσε να επηρεάσει τη θεραπεία, όταν ένας οποιοσδήποτε

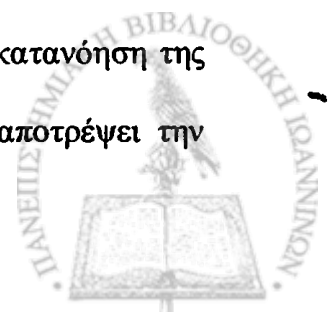


χημειοθεραπευτικός παράγοντας θα μπορούσε να κάνει μόνο σπάνια. Έκτοτε, οι συνδυαστικές θεραπευτικές αγωγές δοκιμάστηκαν και σε άλλες κακοήθειες, και το αποτέλεσμα ήταν θετικό και σε άλλες νόσους (όπως non-Hodgkin λεμφώματα, οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία παιδικής ηλικίας, όγκο Wilms και το καρκίνωμα του όρχη). Μια άλλη σημαντική βελτίωση στη θεραπεία του καρκίνου προήλθε από την υπόθεση ότι χορηγώντας χημειοθεραπευτικούς ή ορμονικούς παράγοντες ως επικουρική χημειοθεραπεία (μετά τη χειρουργική επέμβαση και αφαίρεση της νεοπλασίας), θα μπορούσαν να θεραπεύσουν μερικούς ασθενείς που ειδιάλλως θα υποτροπίαζαν. Αυτή η ιδέα δοκιμάστηκε αρχικά στην αντιμετώπιση των γυναικών με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες κατά την διάρκεια της μαστεκτομής βρέθηκε να έχουν μασχαλιαίους διηθημένους λεμφαδένες, και θεωρήθηκαν επομένως υψηλού κινδύνου για υποτροπή.<sup>70</sup>

Στη συνέχεια οι πρόοδοι στη συστηματική θεραπεία καρκίνου είναι μέτριοι. Οι προσπάθειες όμως συνεχίζονται στην αναζήτηση κυρίως νέων κυτταροτοξικών παραγόντων, με τις ταξάνες και τους ανασταλτικούς παράγοντες της τοποϊσομεράσης I να είναι παραδείγματα των σχετικά πρόσφατων επιτυχιών σε αυτόν τον τομέα. Εντούτοις, υπάρχει μια γενική πεποίθηση ότι τα επόμενα κύρια σημεία στη θεραπεία του καρκίνου θα προκύψουν από την εφαρμογή της θεραπείας που θα βασίζεται σε γενετικούς και βιοχημικούς παράγοντες οι οποίοι ενέχονται στην παθογένεση του καρκίνου.

## 2.2. Κυτταρικός κύκλος

Η γνώση της του κυτταρικού κύκλου είναι σημαντική για την κατανόηση της αύξησης των όγκων και για το πως η χημειοθεραπεία μπορεί να αποτρέψει την



αύξηση των κακοηθών νεοπλασμάτων. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί επίσης να βοηθήσει στο να εξηγήσει γιατί η θεραπεία τόσο συχνά αποτυγχάνει.<sup>71</sup>

Τόσο στα κακοήθη όσο και στα φυσιολογικά κύτταρα η σύνθεση DNA δεν είναι μια συνεχής διαδικασία από την μία μίτωση στην επόμενη, αλλά λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου μεταξύ των μιτώσεων, γνωστής ως φάση S. Ο χρόνος μεταξύ των μιτώσεων έχει διαιρεθεί σε τέσσερις φάσεις. **G1**, ο χρόνος ή το διάστημα μεταξύ μίτωσης και φάσης S, η οποία αντιπροσωπεύει την περίοδο που πραγματοποιούνται οι εξειδικευμένες λειτουργίες ενός δεδομένου τύπου κυττάρων. Είναι επίσης το στάδιο που προετοιμάζονται τα οργανίδια του κυττάρου για τη σύνθεση DNA. **G2** φάση καλείται το διάστημα μεταξύ του τέλους της φάσης S και της μίτωσης, και αντιπροσωπεύει τη συνήθως συνοπτική χρονική περίοδο που απαιτείται για να οργανωθεί ο πυρήνας για τη μίτωση. Η εκκίνηση της μίτωσης (**M**) χαρακτηρίζεται από τη συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων, και ακολουθείται από το διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων, την κυτταροδιαίρεση με την επακόλουθη παραγωγή δύο θυγατρικών κυττάρων. Η φάση G1 είναι γενικά η πιο μακροχρόνια φάση του κυτταρικού κύκλου και είναι ιδιαίτερα μεταβλητή σε διάρκεια. Η φάση S απαιτεί χαρακτηριστικά μια περίοδο περίπου 10-20 ώρες και η φάση G2 διαρκεί 2-10 ώρες. Η μίτωση ολοκληρώνεται σε 30 λεπτά έως 1 ώρα. Τα κύτταρα της φάσης G0, αντιμετωπίζονται σαν να μην ανήκουν στον κυτταρικό κύκλο επειδή δεν ανταποκρίνονται στα σήματα που προτρέπουν την έναρξη της σύνθεσης DNA, σε αντίθεση με τα κύτταρα της φάσης G1. Εντούτοις, τα κύτταρα στη φάση G0 δεν είναι «νεκρά». Συνεχίζουν να συνθέτουν RNA και πρωτεΐνες και μπορούν έτσι να πραγματοποιήσουν μερικές από τις εξειδικευμένες λειτουργίες ενός ιδιαίτερου τύπου κυττάρων.



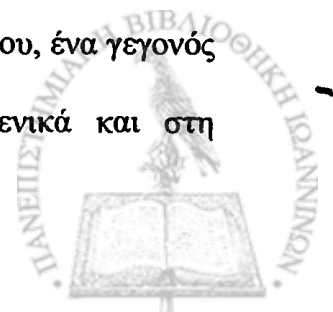
### 2.3. Μοντέλα αύξησης των όγκων

Όταν οι όγκοι εξετάζονται ως ολόκληροι ιστοί, είναι σαφές ότι δεν πολλαπλασιάζονται όλα τα κύτταρα το ίδιο χρονικό διάστημα, δηλ. δεν είναι όλα στον κυτταρικό κύκλο. Τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα είναι μειονότητα, και η πλειοψηφία των κυττάρων του όγκου είναι στη φάση G<sub>0</sub> και δεν έχουν πλέον τη δυνατότητα να διπλασιαστούν ή είναι νεκρά. Μόνο 1-8% των κυττάρων συνθέτουν DNA σε οποιαδήποτε δεδομένη χρονική στιγμή.<sup>72</sup> Ως εκ τούτου το κλάσμα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων σε έναν όγκο, αποκαλούμενο κλάσμα αύξησης του όγκου (Growth Fraction), είναι σχετικά χαμηλό.

Εκτός από ένα χαμηλό κλάσμα αύξησης, οι περισσότεροι όγκοι έχουν ένα υψηλό ποσοστό απώλειας κυττάρων που περιορίζει περαιτέρω το ποσοστό αύξησής τους.<sup>73</sup> Ένα υψηλό ποσοστό των νέων θυγατρικών κυττάρων πεθαίνει εν μέρει λόγω της έμφυτης γενετικής αστάθειας των κακοηθών κυττάρων. Οι όγκοι τείνουν επίσης να μην έχουν επαρκείς αγγειακές προμήθειες και αναπτύσσουν περιοχές ισχαιμικής νέκρωσης.

Ακόμα η φύση της αύξησης των όγκων είναι προοδευτική, και σαφώς το ποσοστό απώλειας κυττάρων καθυστερεί τελικά περισσότερο από αυτό της παραγωγής κυττάρων. Αυτή η δυσαναλογία μεταξύ της παραγωγής και της απώλειας κυττάρων - το γεγονός δηλαδή ότι οι όγκοι δεν ελέγχονται κατάλληλα από ομοιοστατικούς μηχανισμούς που να διατηρούν έναν προκαθορισμένο αριθμό κυττάρων όπως στους φυσιολογικούς ιστούς - αποτελεί το μοντέλο αύξησης των όγκων.

Η αύξηση ενός όγκου αλλάζει δραστικά με την πάροδο του χρόνου, ένα γεγονός που έχει σημαντικές επιπτώσεις στη θεραπεία του καρκίνου γενικά και στη



χημειοθεραπεία του καρκίνου ειδικότερα. Κατά τη διάρκεια των αρχικών φάσεων της διάρκειας ζωής ενός όγκου, το ποσοστό παράγωγής κυττάρων και το ποσοστό του κυτταρικού θανάτου είναι ανάλογο προς τον αριθμό των κυττάρων του όγκου κάθε χρονική στιγμή. Κατά συνέπεια, κατά τη διάρκεια των αρχικών φάσεων της διάρκειας ζωής του όγκου, ο όγκος αυξάνεται εκθετικά. Αλλά, ώσπου να αυξηθεί ένας όγκος σε έναν ικανοποιητικό μέγεθος για να είναι κλινικά ανιχνεύσιμος - περίπου  $10^9$  κύτταρα (1 gr ιστού) - η αύξησή του έχει επιβραδυνθεί αρκετά.

Ένα άλλο στοιχείο πολυπλοκότητας που προστίθεται σε αυτές τις αρχές της αύξησης των όγκων προκύπτει από το γεγονός ότι μόνο ένας μικρός αριθμός (μειοψηφία) των κυττάρων σε έναν όγκο είναι απαραίτητος για να στηρίξει την αύξησή του. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την «παρουσία» ενός όγκου περιγράφονται ως αρχέγονα κύτταρα και είναι ανάλογα με τα αρχέγονα κύτταρα των φυσιολογικών ιστών, π.χ. του μυελού των οστών. Το γεγονός ότι οι όγκοι, όπως και οι κανονικοί ιστοί, αναγενούνται από τα αρχέγονα κύτταρα επιβάλλει σημαντικούς θεωρητικούς τουλάχιστον περιορισμούς στο τι η χημειοθεραπεία μπορεί να επιτύχει για τη θεραπεία του καρκίνου. Κατ' αρχάς, γίνεται προφανές ότι τα κύτταρα ενός όγκου - ίσως τα κύτταρα που ανταποκρίνονται πιο εντυπωσιακά στην χορήγηση χημειοθεραπείας και προκαλούν υποστρόφη του όγκου - δεν είναι απαραίτητα τά κύτταρα που πρέπει να καταστραφούν προκειμένου να κάνουν αποτελεσματική τη θεραπεία. Αφετέρου, δεδομένου ότι στους μικρότερους όγκους τα αρχέγονα κύτταρα είναι πιθανότερο να είναι αυτά που πολλαπλασιάζονται, η χημειοθεραπεία πρέπει να είναι πιο έντονη στους ασθενείς με μικρότερα φορτία όγκων. Επίσης αυτή η έννοια συμβάλλει στη χορήγηση βοηθητικής χημειοθεραπείας (adjuvant chemotherapy), δηλ. χημειοθεραπεία που δίνεται στους ασθενείς που δεν έχουν κανένα προφανές στοιχείο

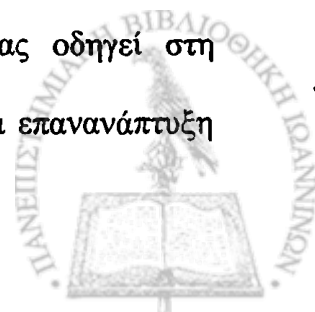




υπολειπόμενης νόσου μετά από τοπική θεραπεία και υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής από την παρουσία μη ανιχνεύσιμης μικρομεταστατικής νόσου.

#### 2.4. Κυτταροτοξική χημειοθεραπεία

Σε πολλά πειραματικά πρότυπα χορήγησης χημειοθεραπείας η σχέση μεταξύ της επιβίωσης των κυττάρων του όγκου και της δόσης των φαρμάκων είναι εκθετική. Η επίπτωση αυτής της μαθηματικής σχέσης είναι ότι για οποιαδήποτε δεδομένη δόση του φαρμάκου, ένα σταθερό μέρος των κυττάρων του όγκου θανατώνεται. Αυτή η σχέση προτείνει ότι εάν η χημειοθεραπεία πρόκειται να είναι επιτυχής στην εκρίζωση των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου στην κλινική πράξη, διαδοχικοί και πολλαπλοί κύκλοι χορήγησης χημειοθεραπείας θα απαιτηθούν. Οι περισσότεροι όγκοι δεν είναι ανιχνεύσιμοι μέσω της φυσικής εξέτασης ή από τις ακτινογραφικές απεικονιστικές μεθόδους έως ότου η διάμετρος τους είναι 1 εκατ. ή περίπου  $10^9$  κύτταρα. Εάν ένας κύκλος της χημειοθεραπείας οδηγεί στο θάνατο 99.9% των κυττάρων του όγκου, ο ασθενής αφήνεται με  $10^6$  καρκινικά κύτταρα. Εξαιτίας της τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στους φυσιολογικούς ιστούς όπως του μυελού των οστών και του γαστρεντερικού επιθηλίου, επιπλέον χημειοθεραπεία δεν μπορεί να δοθεί άμεσα. Περίπου 3 έως 4 εβδομάδες απαιτούνται για την υποχώρηση των τοξικών παρενεργειών της χημειοθεραπείας, διάστημα στο οποίο μπορεί να υπάρξει νέα ανάπτυξη του όγκου. Ωσπου λοιπόν ο ασθενής να είναι κατάλληλος για πρόσθετη θεραπεία, ο όγκος μπορεί να έχει πολλαπλασιασθεί μερικώς, έτσι ώστε περιέχει τώρα  $10^7$  κύτταρα. Υποθέτοντας ότι κάθε κύκλος της χημειοθεραπείας οδηγεί στη καταστροφή 99.9% ( $10^3$ ) των κυττάρων του όγκου, και ότι υπάρχει επανανάπτυξη



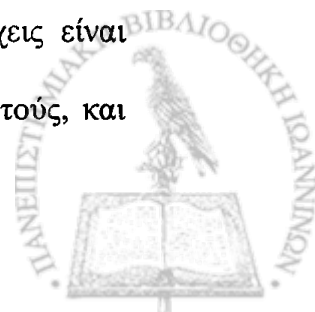
10<sup>1</sup> κυττάρων μεταξύ των κύκλων της χημειοθεραπείας, συνολικά πέντε κύκλοι θεραπείας θα έπρεπε να δοθούν προκειμένου να ξεριζωθούν όλα τα κύτταρα του όγκου.

Η δυνατότητα των ογκολόγων για εντατικότερη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία έχει ενισχυθεί από τη διαθεσιμότητα καλύτερης αντιβιοτικής θεραπείας, δυνατότητας μεταγγίσεων και από την προφυλακτική χρήση αιματοποιητικών παραγόντων.

#### 2.4.1. Γενετικά πρότυπα της αντίστασης φαρμάκων

Δεδομένου ότι οι περισσότεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι τοξικότεροι στους γρήγορα πολλαπλασιαζόμενους όγκους και δεδομένου ότι η ικανότητα πολλαπλασιασμού ενός όγκου αυξάνεται καθώς το μέγεθός του μειώνεται, ένας όγκος θα έπρεπε να γινόταν όλο και περισσότερο ευαίσθητος στη θεραπεία κατά τη διάρκεια των επόμενων συνεδριών. Δυστυχώς αυτό το σενάριο σπάνια αν όχι ποτέ, πραγματοποιείται. Πιο χαρακτηριστικά, οι όγκοι παλινδρομούν και μπορούν να γίνουν κλινικά μη ανιχνεύσιμοι κατά τη διάρκεια των αρχικών συνεδριών χορήγησης χημειοθεραπείας, αλλά αργότερα επανακάμπτουν παρά τη συνεχή χορήγηση της ίδιας θεραπείας. Τα μοντέλα αύξησης των όγκων αποτυγχάνουν σαφώς να εξηγήσουν αυτήν την ακολουθία γεγονότων.

Μηχανισμοί άλλοι εκτός από το κλάσμα αύξησης ενός όγκου ή τη θέση ενός κυττάρου στον κυτταρικό κύκλο, συχνότερα εξηγούν γιατί οι κακοήθεις όγκοι είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία. Κατ' αρχάς, τα κύτταρα των όγκων μπορούν να κατοικήσουν στις αποκαλούμενες «περιοχές άδυτων» που είναι απρόσιτες στα περισσότερα φάρμακα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και οι όρχεις είναι συχνά αδιαπέραστα στα φάρμακα που διανέμονται ελεύθερα σε άλλους ιστούς, και



αυτές είναι συχνές περιοχές υποτροπής παρά την επιτυχή ανταπόκριση σε άλλες περιοχές. Μια σημαντική πρόοδος στην θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας της παιδικής ηλικίας ήρθε με την αναγνώριση ότι οι μήνιγγες ήταν συχνή περιοχή υποτροπής της νόσου και ότι η προφυλακτική ακτινοθεραπεία του ΚΝΣ θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα θεραπείας σε εκείνα τα παιδιά που είχαν επιτύχει πλήρη υποστροφή με τη συστηματική θεραπεία. Αφετέρου, η αντίσταση στα φάρμακα μπορεί να είναι μεγαλύτερη από αυτή που νομίζεται, π.χ. όταν απορροφάται ημιτελώς ένα φάρμακο, μεταβολίζεται γρήγορα και απεκκρίνεται, ή όταν αποτυγχάνει να μετατραπεί στην ενεργό μορφή του.

Οι σημαντικότερες μορφές αντίστασης φαρμάκων - και οι πιο χαρακτηριστικές εξηγήσεις για την αποτυχία της θεραπείας - βρίσκονται στη γενετική και βιοχημική σύνθεση των κακοηθών κυττάρων.<sup>74,75</sup>

Το πρόβλημα της αντίστασης στα φάρμακα από τους όγκους ενισχύεται περαιτέρω από την έμφυτη γενετική αστάθεια των κακοηθών νεοπλασμάτων. Η γενετική αστάθεια των όγκων εκδηλώνεται συνολικά από τις πολλαπλές χρωμοσωμικές βλάβες - ελλείματα, μετατοπίσεις, μεταθέσεις, αναστροφές - που τείνουν να αυξηθούν σε αριθμό και πολυπλοκότητα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να προσθέσουν σε αυτήν την γενετική αστάθεια με τη δράση ως μεταλλαξιογόνοι και οι ίδιοι. Ως εκ τούτου νέοι κλώνοι κακοηθών κυττάρων συνήθως εμφανίζονται.

#### 2.4.2. Βιοχημικοί μηχανισμοί της αντίστασης φαρμάκων

Ενώ μια σημαντική στρατηγική για την αντίσταση των όγκων στη χημειοθεραπεία περιλαμβάνει τη θεραπεία του ασθενή με διάφορους παράγοντες που



έχουν μη-επικαλυπτόμενες τοξικότητες και διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, το φαινόμενο της αντίστασης σε πολλαπλούς παράγοντες μπορεί να ανατρέψει αυτήν την στρατηγική. Σε αυτό το σενάριο, τα κύτταρα που εκτίθενται στις συγκεντρώσεις ενός κυτταροτοξικού χημειοθεραπευτικού πράκτορα μέσω των διαδοχικών γενεών γίνονται ανθεκτικά όχι μόνο στο φάρμακο στο οποίο έχουν εκτεθεί αλλά και σε άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης και διαφορετικές δομές.<sup>76</sup> Προσπάθειες έχουν γίνει να χρησιμοποιηθούν αυτοί οι παράγοντες στην κλινική πράξη για την ενίσχυση της ευαισθησίας των κυττάρων των όγκων στις κυτταροτοξικές ουσίες, αλλά η κλινική χρησιμότητά τους δεν έχει αποδειχθεί ακόμα.

## 2.5. Κλινική ανάπτυξη χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών αγωγών

Λαμβάνοντας υπόψη τον μεγάλο αριθμό αντινεοπλασματικών παραγόντων διαθέσιμων για τη χρήση στην αντιμετώπιση των κακοηθειών και τους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, είναι δύσκολο για εκείνους που δεν είναι εξοικειωμένοι με τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων να κατανοήσουν τον τρόπο χρήσης των χημειοθεραπευτικών θεραπευτικών αγωγών. Ενώ μερικές θεραπευτικές αγωγές έχουν μια φαρμακολογική λογική που κρύβεται κάτω από τη χρήση τους, οι πιο πολλές έχουν αναπτυχθεί βασιζόμενες στην κλινική εμπειρία.

Παρά την εμπειριοκρατία των συνδυαστικών θεραπευτικών αγωγών χημειοθεραπείας, υπάρχουν μερικές αρχές που δικαιολογούν την ύπαρξη τους. Χαρακτηριστικά η χορήγηση αρχίζει με τις ενώσεις που έχουν αποδείξει τη δραστηριότητα τους στην ασθένεια που στοχεύει το φάρμακο να θεραπεύσει. Εναλλακτικά κάποιος μπορεί να χρησιμοποιήσει δύο φάρμακα επειδή ένα από τα



φάρμακα είναι γνωστό ότι τροποποιεί τον τρόπο δράσης του άλλου. Είναι επίσης σημαντικό να υπάρχει γνώση της τοξικότητας των φαρμάκων που συνδυάζονται, έτσι ώστε να αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων με τις ίδιες παρενέργειες και η πιθανότητα εμφάνισης αθροιστικών φαινομένων.

## 2.6. Ανάπτυξη νέων φαρμάκων και κλινικές δοκιμές

Υπάρχει μια συνεχής αναζήτηση νέων κυτταροτοξικών παραγόντων για τη θεραπεία των κακοηθειών. Υπάρχει επίσης μεγάλο ενδιαφέρον για το γενετικό υπόστρωμα των όγκων, αν και υπάρχουν εμπόδια στην πρακτική εφαρμογή αυτής της θεωρητικά ελκυστικής προσέγγισης στη θεραπεία καρκίνου.

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

### 2.6.1. Φάση I

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



### 2.6.2. Φάση II

Μόλις καθοριστεί μια αποδεκτή δόση ενός φαρμάκου από τη φάση I της κλινικής μελέτης, το επόμενο βήμα είναι να αξιολογηθεί η πιθανή αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας. Η φάση-II προσπαθεί να αξιολογήσει την κατά του όγκου δραστηριότητα του φαρμάκου με τη χορήγηση μιας βέλτιστης δόσης σε μια ομάδα ασθενών με το ίδιο στάδιο και τύπο όγκου.

### 2.6.3. Φάση III

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

## 2.7. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα ταξινομούνται ανάλογα με τους συγγραφείς σε διαφορετικές κατηγορίες είτε με βάση τον μηχανισμό δράσης τους ή τη φάση του κυτταρικού κύκλου (ειδικά ή μη ειδικά του κυτταρικού κύκλου) στον οποίο δρουν.<sup>77,78,79,80, 81</sup>

Το ιδανικό θα ήταν ένα σχέδιο ταξινόμησης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων βασιζόμενο στο μηχανισμό δράσης τους, αλλά σε πολλές περιπτώσεις



ένα φάρμακο καταστρέφει τα κύτταρα του όγκου με διαφορετικούς τρόπους ή είναι αποτελεσματικό για λόγους που ακόμα δεν είναι καλά κατανοητοί.

Επομένως ένα αυθαίρετο σχέδιο ταξινόμησης θα χρησιμοποιηθεί, ταξινομώντας τα φάρμακα ως (α) αλκυλιούντες παράγοντες, (β) Πλατινούχες ενώσεις, (γ) Ταξάνες, (δ) Αναστολείς της Τοποϊσομεράσης, (ε) Αντιμεταβολίτες (antimetabolites), (ζ) Αντιβιοτικά, και (στ) Φυτικά αλκαλοειδή.<sup>71,30,31,32</sup>

### 2.7.1. Αλκυλιούντες παράγοντες (alkylating agents)

Υδροχλωρική μεχλωροαιθαμίνη

Χλωραμβουκίλη

Κυκλοφωσφαμίδη

Ιφωσφαμίδη

Βουσουλφάνη

Καρμουστίνη

Λομουστίνη

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

Η mechlorethamine, ήταν το πρώτο μη-ορμονικό κυτταροτοξικό φάρμακο που βρέθηκε να είναι χρήσιμο στη θεραπεία των κακοηθειών.



### *Κυκλοφωσφαμίδη (Cyclophosphamide)*

Ενεργοποιείται στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής είναι 6-7 ώρες. Έχει ευρύ αντινεοπλασματικό φάσμα. Χρησιμοποιείται σε λεμφώματα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καρκίνο του μαστού και ωοθηκών. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει την επάρκεια της στον καρκίνο του ενδομητρίου και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

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

Άλλες παρενέργειες είναι αλωπεκία, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, πνευμονίτιδα, ατροφία των όρχεων, αμηνόρροια, κνίδωση καθώς και καρκίνος της ουροδόχου κύστης, και κυτταρικές δυσπλασίες.<sup>32</sup>

### *Ιφωσφαμίδη (ifosfamide)*

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





### 2.7.2. Πλατίνες (platinum compounds)

Η ανακάλυψη της σισπλατίνης ήταν τυχαία. Κατά τη διάρκεια πειραμάτων για την επίδραση των ηλεκτρικών ρευμάτων στη αύξηση των βακτηρίων, η παρεμπόδιση αύξησης παρατηρήθηκε σε μια ζώνη δίπλα στα ηλεκτρόδια λευκόχρυσου. Από τις πολυάριθμες ενώσεις λευκόχρυσου, η ενεργός ουσία αποδείχθηκε να είναι η σισπλατίνη. Οι επόμενες μελέτες κατέδειξαν την ουσιαστική αποτελεσματικότητα της ενάντια σε ποικίλους όγκους.<sup>33</sup>

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

Είναι διαμινο-διχλωροπλατίνη με ευρύ αντικαρκινικό φάσμα. Σχηματίζει διασταυρούμενους δεσμούς στο DNA. Είναι νεφροτοξική αλλά χορηγούμενη με αναγκαστική διούρηση είναι σχετικά ασφαλής.

Η σισπλατίνη χορηγείται ενδοφλεβίως και στην περίπτωση του ωοθηκικού καρκινώματος χορηγείται επίσης ενδοπεριτοναϊκά. Σε IV έγχυση το 90% του φαρμάκου γρήγορα συνδέεται με πρωτεΐνες και παραμένει στο πλάσμα για μακρό χρονικό διάστημα.

Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών, όρχεων, κεφαλής τραχήλου και μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Αν και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υποτροπής στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου, η χρησιμότητα της μονοθεραπείας με σισπλατίνη σε αυτές τις νόσους δεν είναι ξεκάθαρη.



Ο συνδυασμός με βινβλαστίνη και βλεομυκίνη ή ετοποσίδη σε ασθενείς με καρκίνο των όρχεων έχει υψηλή αποτελεσματικότητα. Ο συνδυασμός με κυκλοφωσφαμίδη είναι θεραπεία εκλογής στον καρκίνο των ωοθηκών.

Οι κύριες παρενέργειες του φαρμάκου είναι νεφρική σωληναριακή βλάβη, ναυτία και έμετοι, ανορεξία, υπομαγνησαιμία. Επίσης εμβοές και βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες, σπάνια περιφερική νευροπάθεια, απώλεια γεύσης και σπασμοί.

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

Όπως υπονοείται από το όνομά της, είναι μια ουσία της κατηγορίας του λευκόχρυσου. Είναι παρόμοια με την σισπλατίνη αλλά με λιγότερη νεφροτοξικότητα. Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι μυελοτοξικότητα, ναυτία και έμετοι.

### 2.7.3. Ταξάνες (taxanes)

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



### Πακλιταξέλη (Paclitaxel)

Η κύρια τοξικότητα είναι η ουδετεροπενία. Παρουσιάζει σχετικά μέτριες μη-αιματολογικές τοξικότητες, ίσως ο πιο συχνή είναι η ασυμπτωματική βραδυκαρδία κατά τη διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου. Σοβαρότερες βραδυαρρυθμίες έχουν παρατηρηθεί, συμπεριλαμβανομένου δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου I και II Mobitz και κολποκοιλιακού αποκλεισμού τρίτου-βαθμού, αλλά η αναφερόμενη επίπτωση είναι μόνο της τάξης του 0.1%. Επίσης μπορεί να προκαλέσει βλεννογονίτιδα, κυρίως με τις παρατεταμένες θεραπευτικές αγωγές έγχυσης. Μπορεί να προκαλέσει νευρολογική τοξικότητα που συνήθως εκφράζεται ως αισθητήρια περιφερειακή νευροπάθεια. Αλωπεκία εμφανίζεται σχεδόν σε όλους στους ασθενείς που λαμβάνουν τις συμβατικές δόσεις της πακλιταξέλης και σε αντίθεση με πολλούς άλλους κυτταροτοξικούς παράγοντες περιλαμβάνει όλες τις περιοχές του σώματος, έτσι ώστε οι ασθενείς χάνουν φρύδια, βλέφαρα, ηβικό και μασχάλιαίο τρίχωμα. Η πακλιταξέλη εμφανίζει μικρή τάση να προκαλεί ναυτία ή έμετο.

#### 2.7.4. Αναστολείς της τοποϊσομεράσης ή ποδοφυλλοτοξίνες - (topoisomerase inhibitors)

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

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



Οι ενδείξεις είναι η οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία, μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, νόσος του Hodgkin και μη Hodgkin λέμφωμα, καρκίνωμα των όρχεων, όγκος του Wilms, σάρκωμα Kaposi.

### 2.7.5. Αντιμεταβολίτες (antimetabolites)

#### Μεθοτρεξάτη (*methotrexate*), *mtx*

Είναι ανάλογο του φυλλικού οξέος. Αναστέλει την αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος και συνακόλουθα τη σύνθεση του DNA. Μεταβολίζεται σε 7-OH MTX<sup>+</sup> και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Χορηγείται στο χοριοκαρκίνωμα και σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά στο λέμφωμα, καρκίνωμα του μαστού, κεφαλής και τραχήλου.

Αντενδείκνεται στην κύηση, σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια και σε παρουσία μεγάλης ποσότητας πλευριτικού υγρού ή ασκίτη (αθροίζεται και επιστρέφει αργότερα στη κυκλοφορία αυξάνοντας της τοξικότητα της).

Οι κυριότερες παρενέργειες της είναι η καταστολή του μυελού, βλεννογονίτιδα και γαστρεντερικές διαταραχές. Επίσης ανορεξία, έμετοι, διάρροια που αποτελεί ένδειξη διακοπής του φαρμάκου. Η στοματίτιδα είναι πρώιμο εύρημα τοξικότητας και συνιστά επίσης αιτία διακοπής του φαρμάκου. Λιγότερο συχνά είναι το δερματικό εξάνθημα, η πλευρίτιδα και η χημική ηπατίτιδα. Επίσης λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, αιματουρία, κυστίτιδα, σωληναριακή νέκρωση, διάφορες νευρολογικές διαταραχές όπως κεφαλαλγία, υπνηλία ή διαταραχές της όρασης.

Το φάρμακο αποβάλλεται από του νεφρούς και προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη οδηγεί σε άθροιση και πρόσθετη τοξικότητα.



### 2.7.6. Ανάλογα των πυριμιδινών (pyrimidine analogs)

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

Μόνο η 4-φθοριουρακίλη φαίνεται να έχει δράση στον γυναικολογικό καρκίνο.

Αναστέλλει τη σύνθεση του DNA ή/και ενσωματώνεται στο RNA. Χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει χρόνο ημιζωής 10-15 λεπτά. Κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι το 5- φθοριοδεοξυθριδιλομονοφωσφορικό (5-FdUMP).

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

### 2.7.7. Ανάλογα των πουρινών (purine analogs)

*Thioguanine (6-tg), mercaptopurine (6-mp), pentostatin, fludarabine phosphate and cladribine (2-cda)*

Τα ανάλογα των πουρινών αν και είναι ισχυρά δραστικά σε μορφές λευχαιμίας, δεν έχουν θέση στη θεραπεία του γυναικολογικού καρκίνου.

### 2.7.8. Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά (Antitumor antibiotics)

Αποτελούν δομικές ουσίες διαφορετικές μεταξύ τους. Όλες όμως προέρχονται από τη ζύμωση μικροβίων. Η κυτταροτοξικότητα τους τα αποκλείει από τη χρήση



τους ως αντιβιοτικά αλλά έχουν αποδειχθεί σημαντικά στη αντιμετώπιση διάφορων όγκων.

Περιλαμβάνονται οι ανθρακυκλίνες- δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), δαουνομυκίνη, επιβουβικίνη. Επίσης τα αντιβιοτικά βλεομυκίνη, ακτινομυκίνη D, μιτομυκίνη.

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

### *Ανθρακυκλίνες (anthracyclines)*

Η πιο συχνά χορηγούμενη είναι η δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη).

#### *Δοξορουβικίνη ή Αδριαμυκίνη (Doxorubicin ή adriamycin)*

Χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά στη θεραπεία της οξείας λευχαιμίας.

Δρα συνδεδεμένη στο DNA. Χορηγείται ενδοφλεβίως και απομακρύνεται σε τρεις φάσεις: μια ταχεία φάση που αφορά την κατανομή στους ιστούς διάρκειας 15 λεπτών, μια δεύτερη φάση (μεταβολισμός και απομάκρυνση) διάρκειας αρκετών ωρών και μία τρίτη διάρκειας 24-48 ωρών που αφορά απελευθέρωση του φαρμάκου από τις θέσεις σύνδεσης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και η δόση πρέπει να μειώνεται σε ηπατική βλάβη.

Η κύρια τοξικότητα της δοξορουβικίνης είναι η μυελοτοξικότητα. Άλλες παρενέργειες είναι ναυτία, έμετοι, διάρροια, αλωπεκία και πυρετός. Προκαλεί βλάβες στους βλεννογόνους ειδικά όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή όταν συνδυάζεται με φάρμακα που προκαλούν παρόμοια βλάβη και αντίδραση ιστών όταν χορηγούνται πριν ή μετά από ακτινοβολία. Μια άλλη σημαντική παρενέργεια είναι η



καρδιοτοξικότητα που εκδηλώνεται με καρδιακές αρρυθμίες, διαταραχές αγωγιμότητας και σύνδρομο περικαρδίτιδας-μυοκαρδίτιδας. Η καρδιακή βλάβη είναι ανάλογη της δόσης του φαρμάκου.

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή γιατί η εξαγγείωση του προκαλεί ιστική νέκρωση που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε απώλεια μέλους.

Επίσης προκαλεί ερυθρά χρώση των ούρων χωρίς όμως αυτό να αποτελεί σημαντικό εύρημα.

#### *Επιρουβικίνη (Epirubicin)*

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

#### 2.7.9. Άλλα αντιβιοτικά με κυτταροτοξική δράση (miscellaneous antitumor antibiotics)

##### *Ακτινομυκίνη D (Actinomycin D)*

Δρα κυρίως στις φάσεις G και S του κυτταρικού κύκλου. Συνδέεται στο DNA καθώς και στο RNA και παρεμβαίνει στη σύνθεση τους. Απεκκρίνεται σχεδόν αναλλοίωτη στη χολή και στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 36 ώρες.

Η κύρια παρενέργεια είναι η μυελοτοξικότητα η οποία συμβαίνει 1-2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και φτάνει στα χαμηλότερα επίπεδα στις 3 εβδομάδες. Επίσης ναυτία, έμετοι, βλεννογονίτιδα, αλωπεκία και εξάνθημα του τύπου της ακμής.

Χορηγείται κυρίως στη θεραπεία του όγκου του Wilms, στο χοριοκαρκίνωμα, στο οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing, ραβδομυοσάρκωμα.



*Βλεομυκίνη (bleomycin)*

Δρα κυρίως στη φάση GZ και M του κυτταρικού κύκλου και παρεμβαίνει στη σύνθεση τόσο του DNA όσο και του RNA. Χορηγείται ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς και εγχύεται εντός κοιλοτήτων σε ασθενείς με καρκινικές συλλογές. Μεταβολίζεται σε όλους του ιστούς εκτός από το δέρμα και τον πνεύμονα που αποτελούν τα όργανα τα οποία ενέχονται κυρίως σε τοξικές αντιδράσεις από τη δράση του φαρμάκου. Πρέπει να σημειωθεί ότι 20-40% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα σε χρόνο περισσότερο από 24 ώρες και τροποποίηση της δόσης συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού μείωση της νεφρικής λειτουργίας.

Συνήθεις παρενέργειες είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας με πυρετό και ρίγος (σπάνια και καρδιακή καταπληξία), δερματική αντίδραση (αρχικά στην κεφαλή, δάκτυλα και αρθρώσεις) με υπέρχρωση και υποδόριες σκληρωτικές πλάκες ή και έλκη, βλάβες βλεννογόνων και σπάνια φαινόμενο Raynaud. Η σημαντικότερη τοξικότητα είναι η προοδευτικά εξελισσόμενη πνευμονική ίνωση η οποία είναι πιο συχνή σε ασθενείς μεγαλύτερους των 70 χρόνων με ιστορικό προηγούμενης ακτινοθεραπείας στον θώρακα ή στο μεσοθωράκιο ή σε ασθενείς που τους χορηγήθηκαν περισσότερο από 500 mg φαρμάκου.

Χορηγείται κυρίως σε λεμφώματα Hodgkin και μη καθώς και στην αντιμετώπιση συμπαγών όγκων.

*Μιτομυκίνη C (Mitomycin C)*

Προκαλεί διασταυρούμενο δεσμό με το DNA αφού αναχθεί σε δραστικό μεταβολίτη. Δεν αποτελεί ειδικό φάρμακο του κυτταρικού κύκλου αλλά φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό στις φάσεις G1 και S. Χορηγείται ενδοφλεβίως και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ αν και ένα μικρό μέρος απεκκρίνεται στα ούρα.





Η κυριότερη παρενέργεια είναι η μυελοτοξικότητα που είναι αθροιστική και εμφανίζεται καθυστερημένα (3-5 εβδομάδες). Ναυτία, έμετοι και στοματίτιδα δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρές. Μπορεί να προκαλέσει πνευμονική ίνωση καθώς και σοβαρή νεφρική βλάβη. Σε εξαγγείωση του φαρμάκου μπορεί να προκληθεί σοβαρή ιστική βλάβη και για αυτό τον λόγο απαιτεί πολύ προσοχή κατά την χορήγηση.

Χορηγείται κυρίως σε νεοπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος.

#### 2.7.10. Φυτικά αλκαλοειδή (plant alkaloids)

##### *Αλκαλοειδή της vinca (vinca alkaloids)*

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το σχηματισμό της μιτωτικής ατράκτου συνδεδεμένα στην πρωτεΐνη τουμπουλίνη. Έτσι τα κύτταρα σταματούν στο στάδιο της μετάφασης. Το αποτέλεσμα είναι (α) κυτταροτοξικότητα που συσχετίζεται με την καθήλωση των κυττάρων στη φάση GZ και M του κυτταρικού κύκλου και, (β) νευροτοξικότητα που χαρακτηρίζεται από ελάττωση των εν τω βάθει ανατανακλαστικών και ήπιας παραισθησίας. Χορηγούνται ενδοφλεβίως. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται στη χολή.

Η βινκριστίνη χορηγείται σε λεμφώματα Hodgkin και μη. Η βινβλαστίνη στη νόσο του Hodgkin.

##### *Βινβλαστίνη θειϊκή (Vinblastine)*

Χορηγείται ενδοφλεβίως. Η κυριότερη παρενέργεια είναι καταστολή του μυελού. Άλλες παρενέργειες είναι αλωπεκία, απώλεια των τενόντιων ανατανακλαστικών, ναυτία, έμετοι, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, κοιλιακοί πόνοι, ειλεός,



αιμορραγίες από το ορθό, στοματίτιδα, αιμωδίες, περιφερική παραισθησία, νευρίτιδα, αδυναμία και κακουχία.

### *Βινκριστίνη θειϊκή (Vincristine)*

Αν και διαφέρει ελάχιστη από τη βινβλαστίνη στη δομή, παρουσιάζει διαφορετικό φάσμα αντινεοπλασματικής δράσης. Χορηγείται ενδοφλεβίως. Οι παρενέργειες είναι ίδιες με της βινβλαστίνης.

### 2.7.11. Αμιφοστίνη (Amifostine)

Η αμιφοστίνη είναι γνωστή από πολλά χρόνια, μιας και έχει αναπτυχθεί και χρησιμοποιηθεί από τον αμερικανικό στρατό για προστασία έναντι στον τραυματισμό από ακτινοβολία. Υπάρχει αρκετά εκτεταμένη βιβλιογραφία η οποία καταγράφει την ικανότητα της αμιφοστίνης να προστατεύει τους φυσιολογικούς ιστούς, αλλά όχι τους νεοπλασματικούς από τη ακτινοβολία, τους αλκυλιούντες παράγοντες και τα οργανοπλατινούχα σύμπλοκα.

Τυπικά χορηγείται 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε περίπτωση συγχορήγησης με φάρμακα με μακρύ χρόνο ημιζωής, ίσως να είναι απαραίτητη η χορήγηση επιπλέον δόσης αμιφοστίνης μετά τη χορήγηση του χημειοθεραπευτικού για μέγιστη προστασία.

Γενικά η αμιφοστίνη είναι καλά ανεκτό φάρμακο, εμφανίζει παρενέργειες οι οποίες όμως δεν έχουν μεγάλη διάρκεια. Η χορήγηση της σχετίζεται με ναυτία, εμέτους, υπόταση, πταρμό, αίσθημα έξαψης, μεταλλική γεύση. Η πιο σημαντική παρενέργεια είναι η παροδική υπόταση.



### 2.7.12. Υδροξουρία (hydroxyurea)

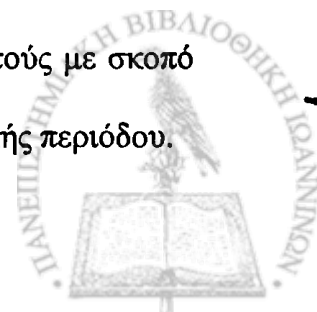
Αναστέλλει την αναγωγή των ριβονουκλεοτιδίων. Δρα στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Δίνεται μόνη ή με ιντερφερόνη. Χορηγείται στη χρόνια μυελοκυτταρική λευχαιμία και στην αληθή πολυκυτταραιμία. Οι παρενέργειες είναι καταστολή του μυελού, ναυτία και εξάνθημα.

## 2.8. Βελτίωση έκβασης με τη συστηματική θεραπεία

### 2.8.1. Επικουρική θεραπεία (Adjuvant)

Όταν μια χημική ουσία ή ο συνδυασμός διαφόρων φαρμάκων είναι αποτελεσματικός στη μεταστατική νόσο, γίνονται προσπάθειες για τη χορήγηση των ίδιων σχημάτων σε πιο πρώιμα στάδια του όγκου, κυρίως με τη μορφή της επικουρικής θεραπείας.<sup>71</sup> Η υπολειπόμενη μικρομεταστατική νόσος που υπάρχει μετά από τοπική θεραπεία (π.χ. χειρουργική θεραπεία ή/και ακτινοβολία) είναι πιο ευαίσθητη στη συστηματική θεραπεία από ότι ο κλινικά ανιχνεύσιμος όγκος για διάφορους λόγους. Η μικρομεταστατική νόσος έχει καλύτερη αιμάτωση που διευκολύνει τη διείσδυση των φαρμάκων. Εμφανίζει μεγαλύτερο κλάσμα πολλαπλασιασμού των κυττάρων και μικρότερο κλάσμα ανθιστάμενων στη θεραπεία κυττάρων.

Η στρατηγική είναι να επιλεγούν πληθυσμοί που είναι σε αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και στη συνέχεια να θεραπευθούν μεγάλοι αριθμοί από αυτούς με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης και την αύξηση της ελεύθερης νόσου χρονικής περιόδου.



### 2.8.2. Νέο-επικουρική θεραπεία (Neo-adjuvant)

Υπάρχει επίσης μεγάλο ενδιαφέρον στη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων πριν τη χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία (νέο-επικουρική θεραπεία). Η χημειοθεραπεία πριν την ακτινοβολία ή τη χειρουργική επέμβαση έχει πολλά πλεονεκτήματα. Πρώτον, η αγγείωση του όγκου δεν έχει διαταραχθεί από την επέμβαση ή την ακτινοθεραπεία. Δεύτερον, ο ασθενής έχει συνήθως καλή φυσική κατάσταση (performance status) και δεν είναι σε ανάρρωση από τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας. Τρίτον, ο θεράπων μπορεί να εκτιμήσει την θεραπεία in vivo, χρησιμοποιώντας τον πρωταρχικό όγκο του ασθενή ως δείκτη της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Και τέλος, με τη συρρίκνωση του τοπικά επεκτεινόμενου όγκου, η νέο-επικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να την μεταβάλλει σε περισσότερο ευαίσθητη στην αντιμετώπιση με χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Ο ρόλος της νέο-επικουρικής θεραπείας πρέπει να εκτιμηθεί στο μέλλον, αλλά τουλάχιστον θεωρητικά ως στρατηγική έχει μεγάλη δυναμική.



## ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

### 3.1 Ορισμός

Η Μετα-ανάλυση (meta-analysis) αναφέρεται σε ερευνητικούς σχεδιασμούς που έχουν σκοπό την ποσοτική σύνθεση δεδομένων από μελέτες που ασχολούνται με το ίδιο θέμα. Στόχος είναι ο υπολογισμός ενός συνολικού αποτελέσματος (pooled effect) και η ανάλυση των παραμέτρων στις οποίες οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους, είτε γιατί υπάρχουν πραγματικές διαφορές, είτε λόγω τυχαίων ή συστηματικών σφαλμάτων.<sup>85</sup>

Η διαφορά της μετα-ανάλυσης από τη συστηματική ανασκόπηση είναι ότι η συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται στη συνολική παρουσίαση δεδομένων συνήθως αναδρομικά, ενώ η μετα-ανάλυση αναφέρεται σε μελέτες που επιπλέον χρησιμοποιούν ποσοτικές μαθηματικές μεθόδους για τη σύνθεση και ανάλυση των αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών.

Η συγκέντρωση πολλών δεδομένων μπορεί να αυξήσει τη στατιστική ισχύ για τη διερεύνηση υποθέσεων που επιμέρους μελέτες από μόνες τους δεν έχουν την απαραίτητη ισχύ να τεκμηριώσουν. Επίσης μπορεί να μειώσει την αβεβαιότητα για το μέγεθος ενός αποτελέσματος, και να απαντήσει σε ερωτήματα που δεν είχαν αρχικά προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες. Επιπλέον, εάν οι διάφορες μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια ακόμα και αν ασχολούνται με το ίδιο πρόβλημα, η μετα-ανάλυση μπορεί να ανιχνεύσει την ετερογένεια, να την εκτιμήσει ποσοτικά, να τη συνυπολογίσει και να δείξει με τρόπο ποσοτικό αν τα τεκμήρια που έχουν συγκεντρωθεί είναι επαρκή και δεν χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε ένα θέμα, ή



αν χρειάζονται και άλλες μελέτες, και συγκεκριμένα τι ακριβώς μελέτες και σε ποιους πληθυσμούς πρέπει να γίνουν.<sup>86</sup>

Η μετα-ανάλυση δεν είναι χρήσιμη μέθοδος μόνο όταν σε ένα θέμα υπάρχουν πολλές και μικρές μελέτες. Αντίθετα σε αυτές τις περιπτώσεις η πιθανότητα συστηματικών σφαλμάτων είναι μεγαλύτερη. Η μετα-ανάλυση είναι ίσως ακόμα πιο χρήσιμη όταν υπάρχουν μεγάλες επιμέρους μελέτες.

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

### 3.2. Αναδρομική και Προοπτική μετα-ανάλυση

Η μετα-ανάλυση περιγράφεται συχνά ως μορφή αναδρομικής έρευνας λόγω του πρώτου συνθετικού της λέξης που ανάγει σε αυτό τον αναδρομικό χαρακτήρα. Στην πραγματικότητα μια μετα-ανάλυση μπορεί να γίνει είτε προοπτικά είτε αναδρομικά, είτε να αποτελεί ένα συνδυασμό αναδρομικής και προοπτικής έρευνας.<sup>87</sup> Στην προοπτική μετα-ανάλυση, ένα σύνολο μελετών σχεδιάζεται εκ των προτέρων και αναμένεται ότι τα αποτελέσματά τους θα αναλυθούν στο μέλλον μαζί ως μία μετα-ανάλυση. Ο σχεδιασμός αυτός επιτρέπει την εκ των προτέρων δόμηση υποθέσεων για την έκταση και τους παράγοντες της ετερογένειας.



Ακόμα και στις αναδρομικές μετα-αναλύσεις, υπάρχει η δυνατότητα της προοπτικής ενημέρωσης (updating) των αποτελεσμάτων με τα δεδομένα από καινούργιες μελέτες που γίνονται για το ίδιο θέμα.<sup>88</sup> Ο όρος αθροιστική μετα-ανάλυση (cumulative meta-analysis) αναφέρεται στη διαδικασία όπου το συνολικό αποτέλεσμα μιας μετα-ανάλυσης υπολογίζεται με τη διαδοχική προσθήκη νέων δεδομένων σύμφωνα με μια ορισμένη σειρά.

### 3.3 Πρωτόκολλο μετα-ανάλυσης

Ο σαφής προσδιορισμός του πρωτοκόλλου είναι απαραίτητος λόγω της πολλαπλότητας των δεδομένων και της δυνατότητας υποκειμενικής εκτροπής από προκαταλήψεις του ερευνητή.

#### 3.3.1 Στόχοι

Οι στόχοι μιας μετα-ανάλυσης πρέπει να είναι σαφείς και να μην αφήνουν περιθώρια παρερμηνειών. Οι στόχοι πρέπει να έχουν κλινική σπουδαιότητα και στατιστική σαφήνεια. Αυτό απαιτεί τη συνύπαρξη στην ερευνητική ομάδα τόσο εμπειρογνομόνων όσο και μεθοδολόγων.

#### 3.3.2. Πηγές δεδομένων

Σε μια προοπτική μετα-ανάλυση τα δεδομένα συγκεντρώνονται προοπτικά από τις επιμέρους μελέτες. Αντίθετα μια αναδρομική μετα-ανάλυση πρέπει να εντοπίσει και να ανασύρει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που είναι κατάλληλα για το πρωτόκολλο



της. Κατά συνέπεια η μετα-ανάλυση πρέπει να αναζητήσει στοιχεία από βάσεις πληροφοριών όπου καταχωρούνται δημοσιεύσεις πρωτότυπων εργασιών, και να συμπληρώσει τα πιθανά ελλειπή δεδομένα από άλλες πηγές πληροφοριών.

Οι κυριότερες ηλεκτρονικές βάσεις πληροφορίας (electronic databases) στην ιατρική είναι η αμερικανική MEDLINE και η ευρωπαϊκή EMBASE. Η αλληλοκάλυψη των δύο βάσεων δεδομένων είναι μεγάλη, αλλά αρκετά περιοδικά που καλύπτονται από τη μια δεν καλύπτονται από την άλλη. Και οι δυο βάσεις μαζί καλύπτουν ένα μικρό σχετικό ποσοστό του συνόλου των ιατρικών περιοδικών που δημοσιεύονται παγκοσμίως, αλλά έχουν πολύ ικανοποιητικό ποσοστό κάλυψης της βιβλιογραφίας των έγκυρων περιοδικών των προοδευμένων χωρών. Η απώλεια της υπόλοιπης βιβλιογραφίας είναι αμφιλεγόμενης σημασίας λόγω της αμφίβολης ποιότητάς της. Μελέτες που δημοσιεύονται σε μη αγγλόφωνα περιοδικά είναι πιθανό να δημοσιεύουν αρνητικά αποτελέσματα ή θετικά αποτελέσματα ανάλογα με το θέμα που διαπραγματεύονται.<sup>89,90</sup> Άλλες συμπληρωματικές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων καλύπτουν συγκεκριμένους τομείς των επιστημών υγείας (π.χ. AIDSLINE, CANCERLIT, TOXLINE).

Η πληρότητα της ανάσυρσης πληροφοριών από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον αλγόριθμο αναζήτησης (search algorithm) πληροφοριών που χρησιμοποιείται.<sup>91</sup> Μετά την πρώτη επιλογή των σχετικών άρθρων πρέπει να ακολουθήσει συστηματική επιλογή εκείνων που πληρούν τα κριτήρια τον πρωτοκόλλου.





### 3.3.3. Εξαγωγή δεδομένων

Η συμμετοχή δυο τουλάχιστον ανεξάρτητων ερευνητών είναι σημαντική στο στάδιο της εξαγωγής των δεδομένων (data extraction) από τις δημοσιεύσεις και τις άλλες πηγές που έχουν συγκεντρωθεί ώστε να αποφευχθούν υποκειμενικές επιλογές και σφάλματα από απροσεξία. Η πρακτική της απρόκρυψης των ονομάτων των ερευνητών από τους συγγραφείς είναι αμφιλεγόμενης αξίας, αν και από ότι φαίνεται από τελευταίες εργασίες δεν είναι καθόλου απαραίτητη.<sup>92</sup> Οι καταχωρήσεις των δεδομένων πρέπει μετά να ελεγχθούν από έναν τρίτο ανεξάρτητο ερευνητή (ή από κοινού από τους δυο πρώτους) ώστε να επιλυθούν αντικειμενικά οι τυχόν διαφωνίες.

### 3.4. Ανάλυση δεδομένων

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

#### 3.4.1. Σταθερά αποτελέσματα

Στις προσεγγίσεις σταθερών αποτελεσμάτων ή σταθερών επιδράσεων (fixed effects), η σημαντική παραδοχή είναι ότι τα αποτελέσματα των διαφορετικών μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση διαφέρουν μεταξύ τους μόνο από τυχαίο σφάλμα. Συμφωνα με αυτή την παραδοχή, αν ο αριθμός των ατόμων σε κάθε μελέτη ήταν πολύ μεγάλος, τότε θεωρητικά το μέγεθος του αποτελέσματος θα ήταν το ίδιο σε όλες τις μελέτες. Η παραδοχή αυτή δεν είναι ρεαλιστική σε πολλές



περιπτώσεις, δεδομένου ότι εκ των πραγμάτων οι πρωτοταγείς μελέτες που συμπεριλαμβάνονται σε μια μεταανάλυση έχουν σχεδιαστεί διαφορετικά και συχνά έχουν χρησιμοποιήσει δείγματα ατόμων από διαφορετικούς πληθυσμούς. Παρά αυτή την επιφύλαξη, η παραδοχή των σταθερών αποτελεσμάτων χρησιμοποιείται πολύ συχνά και πολλοί ερευνητές τη θεωρούν αν όχι τέλεια, τουλάχιστον ανεκτή, εκτός και αν υπάρχει έκδηλη ετερογένεια στα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών. Ο υπολογισμός των σταθερών αποτελεσμάτων γίνεται με τη χρήση των μεθόδων Mantel-Haenszel<sup>93</sup> ή της μεθόδου Peto.<sup>94</sup>

### 3.4.2. Μέθοδος Peto

Μια χρήσιμη παραλλαγή της μεθόδου Mantel-Haenszel είναι η μέθοδος Mantel-Haenszel-Peto που δίνει ευκολία στον υπολογισμό του συνοπτικού λόγου αναλογιών. Συγκεκριμένα το συνοπτικό αποτέλεσμα (φυσικός λογάριθμος του συνοπτικού λόγου αναλογιών δίνεται από τον τύπο:

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

όπου

$O_i$  είναι ο παρατηρούμενος αριθμός συμβάντων στην πειραματική ομάδα

και

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

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

Η διακύμανση  $V_i$  υπολογίζεται ως:



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

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

### 3.4.3. Ετερογένεια

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

Η συνηθέστερη δοκιμασία στηρίζεται στην κατανομή  $\chi^2$ ,

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

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



### 3.4.4. Τυχαία αποτελέσματα

Οι προσεγγίσεις τυχαίων αποτελεσμάτων (τυχαίων επιδράσεων) ξεκινούν από την αρχή ότι δεν υπάρχει κάποιο κοινό αποτέλεσμα το οποίο μελετούν όλες οι επιμέρους μελέτες, αλλά αναπόφευκτα τα αποτελέσματα της κάθε μιας αναμένεται να είναι διαφορετικά και απλά προέρχονται από κάποιο πληθυσμό αποτελεσμάτων (population of effects). Σκοπός είναι να υπολογίσουμε τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού των αποτελεσμάτων (μέσος όρος, διακύμανση, μορφή κατανομής). Τα μοντέλα αυτά κάνουν παραδοχές για τη μορφή αυτού του πληθυσμού από όπου υπολογίζουν παραμέτρους σχετικές με την κατανομή του.

Το κλασικό μοντέλο κατά DerSimonian και Laird<sup>95</sup> προτείνει έναν εμπειρικό υπολογισμό της διακύμανσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαφορετικών μελετών μέσω υπολογισμού μιας παραμέτρου  $D$  ως εξής:

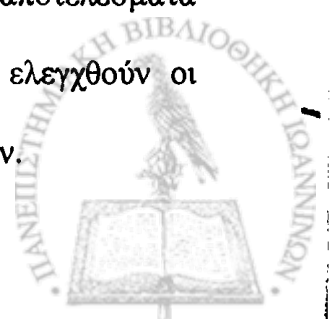
$$D = [Q - (v-1)] \sum w_i / (\sum w_i)^2 - \sum w_i^{-2}$$

όπου:

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

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

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



### 3.5. Τυπικά σφάλματα μετα-αναλύσεων

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

#### 3.5.1 Συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (publication bias) θεωρείται το σημαντικότερο σφάλμα επιλογής.<sup>96,97,98</sup> Ορίζεται ως η συστηματική επιλογή μελετών προς δημοσίευση ανάλογα με το τι λένε τα αποτελέσματά τους. Εμπειρικές μελέτες έχουν δείξει ότι μελέτες που δε φτάνουν σε συμβατικά επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ( $p < 0,05$ ) έχουν πολύ μικρότερη πιθανότητα δημοσίευσης μέσα σε συγκεκριμένο διάστημα από την έναρξή τους. Το φαινόμενο αφορά όλες τις κλινικές μελέτες, ανεξαρτήτως σχεδιασμού.

Οι συνέπειες του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης και της χρονικής καθυστέρησης δημοσίευσης είναι η δημιουργία μιας πλαστής εικόνας δήθεν σημαντικών ευρημάτων στην ιατρική βιβλιογραφία. Πολλές φορές αυτά καταρρίπτονται με τη συγκέντρωση περισσότερων δεδομένων. Άλλες φορές η παρερμηνεία αυτή μπορεί να οριστικοποιήσει την άνωφελη χρήση ουσιαστικά άχρηστων τεχνολογιών.

#### 3.5.2. Σφάλμα του πύργου της Βαβέλ<sup>89</sup>

Το συστηματικό σφάλμα αυτό προκύπτει από τον αποκλεισμό δεδομένων που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία σε γλώσσες άλλες από την αγγλική. Αρκετοί ερευνητές που η μητρική τους γλώσσα δεν είναι η αγγλική δημοσιεύουν σε αγγλόφωνα



περιοδικά επιλεκτικά τις μελέτες τους που φτάνουν σε εντυπωσιακά, στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, ενώ αναφέρουν σε πιο δυσεύρετα τοπικά περιοδικά στη μητρική τους γλώσσα όλα τα μη στατιστικά σημαντικά τους ευρήματα. Αν αυτό το φαινόμενο συμβαίνει σε ευρεία κλίμακα, τότε η εικόνα της βιβλιογραφίας των αγγλόφωνων περιοδικών είναι πιθανόν να είναι σοβαρά παραμορφωμένη έστω και αν τα περιοδικά αυτά είναι τα πλέον έγκυρα στην παγκόσμια βιβλιογραφία. Η πρόταση για την αντιμετώπιση του είναι η επίμονη προσπάθεια να συγκεντρώνονται προοπτικά ή αναδρομικά όλα τα δεδομένα για ένα θέμα, ανεξάρτητα από τη γλώσσα του πρωτοκόλλου και των δημοσιεύσεων των αποτελεσμάτων. Η πρόταση αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή. Συγκεκριμένα υπάρχει σοβαρή αντιλογία κατά πόσο είναι απαραίτητη η ανάσυρση δεδομένων από περιοδικά τρίτης ποιότητας.

Έχει περιγραφεί επίσης και το ανάστροφο σφάλμα του πυργου της Βαβέλ. Συμφωνα με αυτό, η βιβλιογραφία ορισμένων γλωσσών για συγκεκριμένα θέματα μπορεί να απαρτίζεται αποκλειστικά από στατιστικά σημαντικά ευρήματα.<sup>91</sup> Για παράδειγμα, όλη η κινεζική και ρωσική βιβλιογραφία για το βελονισμό περιέχει μόνο εργασίες που δείχνουν ότι η μέθοδος είναι στατιστικά σημαντικά αποτελεσματική. Πιθανότατα οι τοπικές μελέτες που δεν έδειξαν αποτελεσματικότητα δεν κατάφεραν να γίνουν δεκτές ούτε στην τοπική βιβλιογραφία. Ο συνυπολογισμός λοιπόν της κινεζικής και ρωσικής βιβλιογραφίας θα προκαλούσε σοβαρό συστηματικό σφάλμα σε μια μεταανάλυση για την αποτελεσματικότητα του βελονισμού.

### 3.5.3. Ποιότητα των δεδομένων

Ως συνθετική μέθοδος, η μετα-ανάλυση αντιμετωπίζει το πρόβλημα της ποιότητας των δεδομένων που συναρμολογεί. Στην πραγματικότητα, ένας κυριος



κλάδος της μετα-ανάλυσης ασχολείται με την εκτίμηση της ποιότητας των δεδομένων.

Ήδη πολλά επιστημονικά περιοδικά έχουν υιοθετήσει τη δήλωση CONSORT<sup>96</sup> (CONSORT Statement για την ανάπτυξη των στοιχείων της δήλωσης). Η δήλωση CONSORT περιγράφει διεξοδικά τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να παρουσιάζονται και να δημοσιεύονται τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Η δομημένη παρουσίαση μειώνει την πιθανότητα υποκειμενικών εκτροπών και εγγυάται στοιχειώδη πληρότητα για την παρουσίαση των κυρίων δεδομένων.

Η πρακτική της χρήσης βαρών από τη βαθμολόγηση της ποιότητας δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή για δυο κυρίως λόγους. Πρώτον, στην εκτίμηση της ποιότητας ελλοχεύει πάντα ένας κίνδυνος υποκειμενικότητας. Δεύτερον, η απόδοση μικρότερου βάρους σε μια κακή μελέτη ουτε αναιρεί, ουτε διορθώνει τα σφάλματα της, απλά τη θέτει σε δεύτερη μοίρα.



#### 4. ΣΚΟΠΟΣ

Συνολικά, η ακριβής αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών με τη χορήγηση χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ασαφής. Η αποτελεσματικότητα των διάφορων χημειοθεραπευτικών αγωγών έναντι άλλης χημειοθεραπευτικής αγωγής είναι αβέβαια και καμία προηγούμενη συστηματική αναθεώρηση και μετα-ανάλυση δεν έχει εστιάσει σε άμεσες συγκρίσεις διαφορετικών χημειοθεραπευτικών αγωγών μεταξύ τους.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την αβεβαιότητα και ότι αρκετές νέες κλινικές δοκιμές έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα, πραγματοποιήσαμε μια ανασκόπηση όλων των τυχαιοποιημένων κλινικές δοκιμών που αφορούν τη χορήγηση χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σταδίων >IIB. Εξετάσαμε τις συγκρίσεις των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων ενάντια στη μη χορήγηση χημειοθεραπευτικού σκευάσματος καθώς επίσης και τις συγκρίσεις των διαφορετικών θεραπευτικών αγωγών χημειοθεραπείας μεταξύ τους. Συστηματοποιήσαμε τις διαθέσιμες πληροφορίες και εξετάσαμε εάν υπάρχουν στοιχεία για οφέλη επιβίωσης με τη χημειοθεραπεία, εάν υπάρχει μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων των διαφορετικών δοκιμών, και, σε αυτή την περίπτωση, εάν αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να απεικονίσει τις ικανές διαφορές μεταξύ των συγκεκριμένης θεραπευτικών αγωγών ή συστηματικά λάθη δημοσίευσης.





## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## 1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

### 1.1 Κριτήρια σχεδιασμού, επιλογής και αναζήτησης

Το πρωτόκολλο σχεδιάστηκε ως τμήμα μιας μεγαλύτερης μελέτης να αξιολογηθούν τα μέχρι τώρα στοιχεία για την επιβίωση μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με κακοήθειες προχωρημένων σταδίων.

Το υλικό αποτελούν οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που αφορούν τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οποιουδήποτε ιστολογικού τύπου (πλακώδους ή αδενοκαρκινώματος), σταδίων >IIB κατά FIGO (δηλαδή των μη χειρουργήσιμων σταδίων), για την αντιμετώπιση των οποίων χορηγήθηκε χημειοθεραπεία (εικόνα 1).

#### Εικόνα 1: Υλικό μελέτης

**TKΔ (RCTs)**

**Ca τραχήλου**

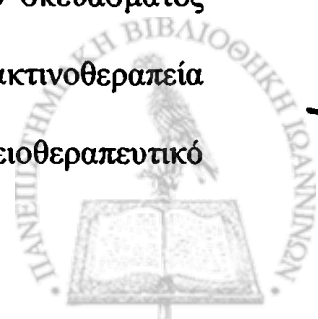
- Ιστολογικού τύπου (επιδερμοειδές καρκίνωμα/  
αδενοκαρκίνωμα)
- Σταδίων ( **IIb – III – IV**) κατά FIGO
- Τρόπος θεραπείας: **Χημειοθεραπεία**



Αναζητήθηκαν σε τρεις βάσεις δεδομένων (MEDLINE, EMBASE, COCHRANE) δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα. Συμπεριλήφθησαν μελέτες δημοσιευμένες σε οποιαδήποτε γλώσσα από το 1960 έως σήμερα. Στην αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν όροι όπως «καρκίνος τραχήλου» και «χημειοθεραπεία» μαζί με άλλους όρους ενδεικτικούς των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Επιπλέον αναζητήθηκαν όλες οι προηγούμενες ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και εξετάσθηκαν οι βιβλιογραφικές τους αναφορές. Επίσης πραγματοποιήθηκαν διασταυρούμενες αναζητήσεις στη MEDLINE χρησιμοποιώντας τα ονόματα των ερευνητών οι οποίοι είχαν δημοσιεύσει τουλάχιστον μία κατάλληλη κλινική μελέτη.

Επίσης ξεφυλλίσθηκαν τόμοι περιοδικών που έχουν το μεγαλύτερο αριθμό ηλεκτρονικά αναγνωρίσιμων κλινικών μελετών.

Τα κριτήρια καταλληλότητας αφορούν όλες τις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν τουλάχιστον δύο διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (στάδια IIB-III-IV), σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία Μαιευτικής και Γυναικολογίας (εικόνα 2). Κατάλληλες είναι και οι μελέτες που περιέχουν και κάποιους ασθενείς με μη προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (στάδιο < IIB) ή και με άλλες κακοήθειες. Οποιοσδήποτε όμως παρεκκλίσεις από το αρχικό πρωτόκολλο καταγράφονται και οι αριθμός των κατάλληλων ασθενών που θα χρησιμοποιηθεί στην ανάλυση σημειώνεται. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα και τρόπους χορήγησης του ίδιου σκευάσματος είναι αποδεκτές. Επίσης μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η ίδια ακτινοθεραπεία στα μελετούμενα σκέλη και η διαφορά ήταν στο χορηγούμενο χημειοθεραπευτικό



σκεύασμα, είναι κατάλληλες. Επίσης τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τρία (3) ή περισσότερα σκέλη είναι κατάλληλες εφ' όσον το λιγότερο δύο από τα σκέλη περιέχουν συγκρίσεις χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων.

**Εικόνα 2: Βασικά κριτήρια καταλληλότητας μελετών**

**Κριτήρια καταλληλότητας**

• Προχωρημένος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

• Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (RCT)

• Χημειοθεραπευτικό έναντι χημειοθεραπευτικού σκεύασματος

Δεν συμπεριλήφθησαν στην μελέτη: μη τυχαιοποιημένες μελέτες, ψευδοτυχαιοποιημένες μελέτες, κλινικές μελέτες που συγκρίνουν ακτινοθεραπευτικά σχήματα και κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν το ίδιο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα αλλά διαφέρουν στο μη χημειοθεραπευτικό (π.χ. ανοσοτροποποιητές, αυξητικοί παράγοντες, ρετινοειδή). Οι περιλήψεις συνεδρίων αποκλείονται, όπως και οι αλληπάλληλα καταχωρημένες μελέτες. Από τις τελευταίες χρησιμοποιείται η μελέτη με τη μέγιστη πληροφορία (εικόνα 3).



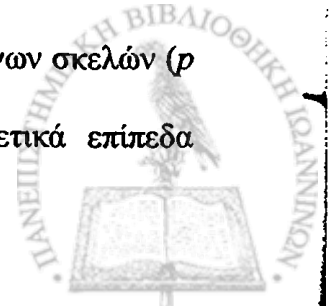
**Εικόνα 3: Κριτήρια αποκλεισμού μη σχετικών με το θέμα**

- ✓ Πρώιμος καρκίνος του τραχήλου της μήτρας
- ✓ Μη τυχαιοποιημένες μελέτες
- ✓ Ψευδοτυχαιοποιημένες μελέτες
- ✓ Περιλήψεις συνεδρίων
- ✓ Τεχνικές αναφορές
- ✓ Μελέτη ενός σκέλους
- ✓ Μελέτες με αυξανόμενες δόσεις χορηγούμενων φαρμάκων
- ✓ Αλληπάλληλες καταχωρημένες μελέτες

**1.2. Εξαγωγή στοιχείων**

Από κάθε επιλέξιμη μελέτη καταγράφηκε ο συντάκτης, το έτος δημοσίευσης, το περιοδικό που δημοσιεύθηκε, το μέγεθος του δείγματος (συνολικό, ανά σκέλος), τα θεραπευτικά σχήματα που συγκρίνονται, ο τύπος της χημειοθεραπείας (πλατίνες, ταξάνες, άλλα), η χώρα προέλευσης των ερευνητών, η φάση της μελέτης (I/II/III) και η μέση επιβίωση ανά σκέλος.

Επίσης εάν οποιοδήποτε ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε μορφής θεραπεία (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική θεραπεία) καθώς και τα κριτήρια επιλεξιμότητας του πληθυσμού των μελετών. Επίσης καταγράφηκε εάν η χημειοθεραπεία ήταν νεοεπικουρική (neoadjuvant, δηλ. δόθηκε πριν την ακτινοθεραπεία) ή δόθηκε ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, καταγράψαμε τη μέση επιβίωση ανά σκέλος της μελέτης και εάν υπήρξε οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών ( $p < .05$ ). Όταν διάφορες αναλύσεις αναφερόντουσαν με τα διαφορετικά επίπεδα



στατιστικής σημαντικότητας, προτιμήσαμε τη χρήση του log-rank τεστ από άλλες στατιστικές μεθόδους. Στις κλινικές μελέτες με >2 σκέλη όπου υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, υπολογίσαμε εάν η στατιστική διαφορά θα υπήρχε ακόμα σε ένα log-rank τεστ που θα συνέκρινε όλα τα σκέλη, χρησιμοποιώντας πληροφορίες από τις καμπύλες Kaplan-Meier, από τους πίνακες, το κείμενο και τις pair-wise συγκρίσεις.

Εκτός από τη μέση επιβίωση, τα λεπτομερή στοιχεία επιβίωσης εξήχθησαν από τις κλινικές μελέτες που σύγκριναν οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή χημειοθεραπείας εναντίον καμίας άλλης χημειοθεραπευτικής αγωγής, συνδυασμού πλατίνας και μη πλατινούχων σχημάτων έναντι μονοθεραπείας με πλατίνα, μη πλατινούχα έναντι συνδυασμού πλατίνας και μη πλατινούχων σκευασμάτων, και μονοθεραπεία με πλατίνα έναντι χημειοθεραπείας με μη πλατινούχα σκευάσματα. Για τις κλινικές μελέτες που περιελάμβαναν επίσης ασθενείς με καρκίνο αρχικών σταδίων, εξαγάγαμε τα λεπτομερή στοιχεία επιβίωσης μόνο στους ασθενείς με προχωρημένα στάδια όποτε ήταν διαθέσιμα. Όταν τέτοια στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα, εξαγάγαμε τα στοιχεία επιβίωσης από ολόκληρη τη κλινική μελέτη, μόνο εάν το ποσοστό των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ήταν μεγαλύτερο του 60%.

Για τις κλινικές μελέτες με τη λεπτομερή εξαγωγή στοιχείων επιβίωσης, αρχικά εξασφαλίσαμε ότι οι καμπύλες Kaplan-Meier δεν παραβίαζαν τις ανάλογες υποθέσεις κινδύνων. Κατόπιν, εξαγάγαμε τις απαραίτητες πληροφορίες για να υπολογιστεί ο φυσικός λογάριθμος του σχετικού κινδύνου και της διακύμανση. Χρησιμοποιήσαμε επίσης τα πρότυπα COX, όποτε αυτά ήταν διαθέσιμα. Διαφορετικά, εξαγάγαμε τους υπολογισμούς από τον αριθμό θανάτων (E1, E2) και ασθενών (T1, T2) σε κάθε σκέλος και την παρουσιαζόμενη log rank p-value. Υπολογίσαμε τη διακύμανση από τον τύπο  $(T1+T2)^2 [(E1+E2) T1T2]$  και υπολογίσαμε έπειτα το φυσικό λογάριθμο



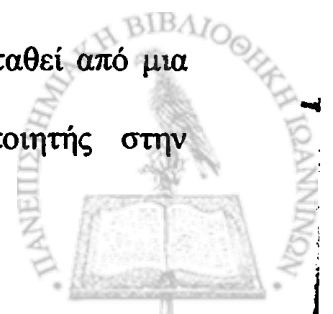
της αναλογίας κινδύνου έτσι ώστε η P-value να ορίζεται από το log rank τεστ. Σε 4 κλινικές μελέτες όπου η p-value δεν ήταν διαθέσιμη, υπολογίσαμε τον σχετικό κίνδυνο από τις καμπύλες Kaplan-Meier υποθέτοντας τις εκθετικές καμπύλες θνησιμότητας ή/και από τους διαθέσιμους 2 x 2 πίνακες για το θάνατο.<sup>97</sup>

Όλα τα στοιχεία εξήχθησαν από δύο ερευνητές και η συναίνεση επιτεύχθηκε μέσω της συζήτησης οποιοδήποτε αποκλίσεων.

### 1.3. Στατιστική ανάλυση

Οι περιγραφικές αναλύσεις των χαρακτηριστικών των κλινικών δοκιμών χρησιμοποιούν αναλογίες, μέσους όρους και (IQRs). Εξετάσαμε επίσης προσεκτικά όλες τις κλινικές μελέτες που υποστήριζαν ότι είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση για να προσδιορίσουμε τις πιθανές αποκλίσεις από άλλες κλινικές μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Επίσης σημειώσαμε εάν οποιεσδήποτε από τις σημαντικές διαφορές στην επιβίωση είχαν προέλθει από τις προσωρινές αναλύσεις πριν ολοκληρωθεί η μελέτη.

Κατ' αρχάς, εκτελέσαμε μια μετα-ανάλυση που συνέθετε τα στοιχεία επιβίωσης για τη σύγκριση οποιασδήποτε χημειοθεραπείας εναντίον καμίας χημειοθεραπείας. Έπειτα επίσης εξετάσαμε εάν τα συνοπτικά αποτελέσματα ήταν διαφορετικά όταν περιορίζονται στις πρόσφατες μελέτες (που δημοσιεύονται στην τελευταία δεκαετία 1997-2006), και εάν ποίκιλαν σύμφωνα με τον τύπο θεραπευτικής αγωγής χημειοθεραπείας. Επίσης εξετάσαμε εάν τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά για τις βασισμένες στη σισπλατίνη θεραπευτικές αγωγές, ανάλογα με το αν ο κύκλος χορήγησης ήταν βραχύς-(ημέρες  $\leq 14$ )- ή όχι, μιας και αυτό είχε προταθεί από μια προηγούμενη μετα-ανάλυση ως ενδεχομένως σημαντικός τροποποιητής στην



επίδραση των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων<sup>9</sup> και ανάλογα με εάν η χημειοθεραπεία ήταν νεο-επικουρική ή ταυτόχρονη με την ακτινοθεραπεία.

Δεύτερον, οι μετα-αναλύσεις εξέτασαν εάν υπήρξαν διαφορές επιβίωσης στις συγκρίσεις της μονοθεραπείας βασιζόμενης στην πλατίνα έναντι της χημειοθεραπείας χωρίς τη χορήγηση πλατινούχου σκευάσματος, στο συνδυασμό πλατινούχων και μη φαρμάκων έναντι της μονοθεραπείας με πλατίνα και στο συνδυασμό πλατινούχων και μη φαρμάκων εναντίον της χημειοθεραπείας με μη πλατινούχα σκευάσματα.

Όλες οι μετα-αναλύσεις αξιολόγησαν την ετερογένεια μεταξύ των μελετών χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$ -τεστ βασισμένο στο στατιστικό  $Q$  για τη στατιστική σημαντικότητα και το  $I^2$  για το υπολογισμό της ετερογένειας. Η ετερογένεια θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για  $P < .10$  και μεγάλη για  $I^2 > 50\%$ .<sup>86,98</sup> Τα στοιχεία συντέθηκαν με τα σταθερά (fixed) και τα τυχαία (random) πρότυπα αποτελεσμάτων.<sup>86</sup> Τα σταθερά αποτελέσματα (fixed effects) υποθέτουν ότι δεν υπάρχει καμία ετερογένεια μεταξύ των μελετών, ενώ τα τυχαία αποτελέσματα (random effects) ενσωματώνουν επίσης μια εκτίμηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών βασισμένη στον εκτιμητή DerSimonian και Laird.<sup>95</sup> Με  $I^2=0$ , τα δύο πρότυπα συμπίπτουν, ενώ παρουσία μέτριου ή μεγάλου  $I^2$ , τα τυχαία αποτελέσματα είναι προτιμητέα. Συνυπολογίσαμε μόνο τις κλινικές μελέτες με περισσότερους από 3 θανάτους-ο συνυπολογισμός των κλινικών μελετών με 0-3 θανάτους δεν θα άλλαζε τις συνοπτικές εκτιμήσεις καθόλου στο δεύτερο δεκαδικό ψηφίο δεδομένου ότι αυτές οι μελέτες φέρνουν αμελητέο βάρος, αλλά η δύναμη της ετερογένειας είναι θα ήταν μειωμένη, επειδή αυτές οι μελέτες θα αύξαναν τους βαθμούς ελευθερίας. Τέλος, επίσης αξιολογήσαμε εάν υπήρξαν οποιαδήποτε στοιχεία για τα αποτελέσματα των μικρών μελετών, δηλ. εάν οι μικρότερες μελέτες διέφεραν στα αποτελέσματά τους





από τις μεγαλύτερες, χρησιμοποιώντας το συντελεστή πυκνού συσχετισμού που προτάθηκε από Begg και Mazumdar.<sup>99</sup>

Οι αναλύσεις έγιναν σε SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Οι p-αξίες είναι με δύο σκέλη.

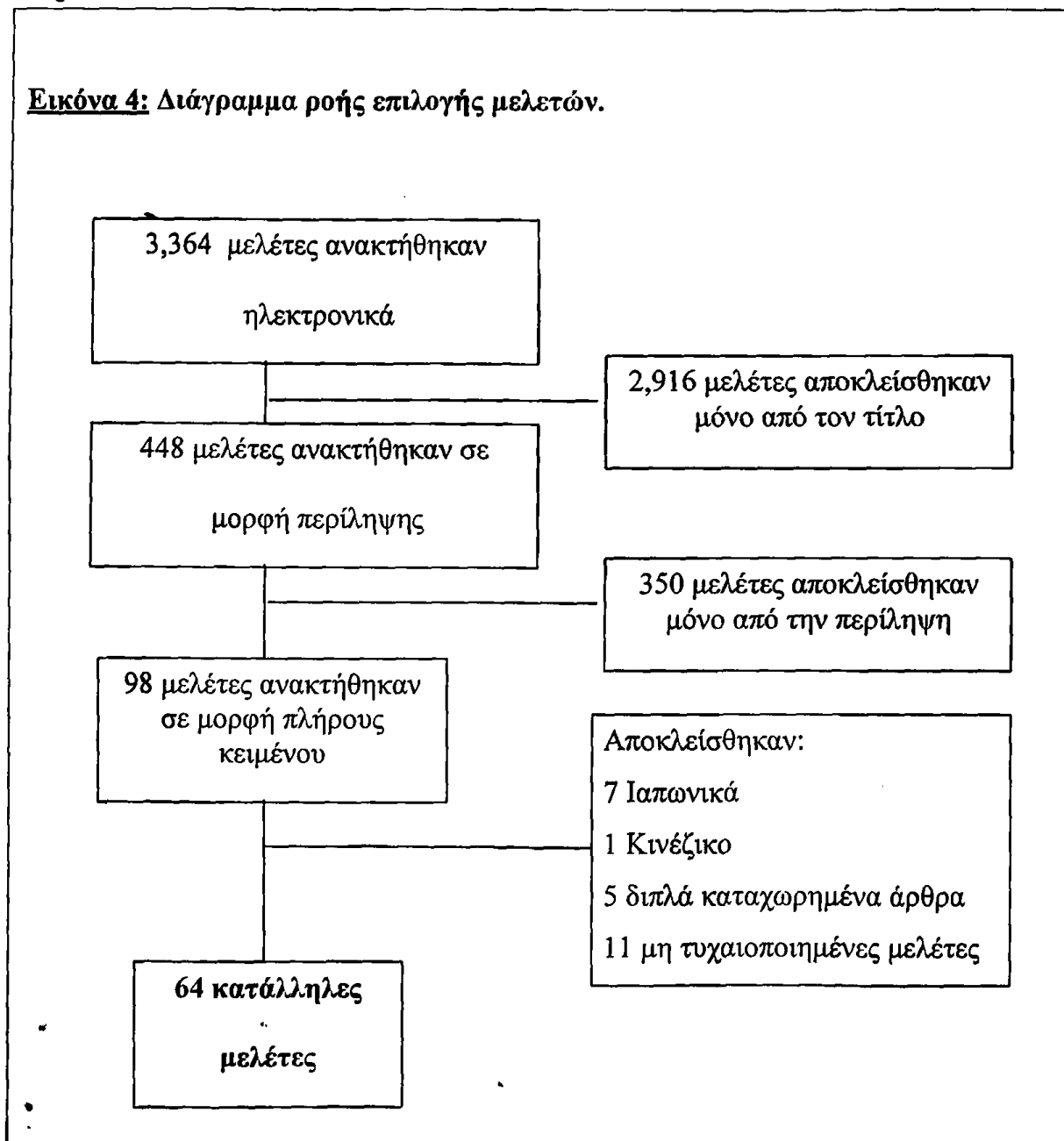


## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 2.1 Επιλέξιμες δοκιμές

Συνολικά 3.364 μελέτες ανακτήθηκαν ηλεκτρονικά σε μορφή περίληψης και 98 άρθρα ανακτήθηκαν στη μορφή του πλήρους κειμένου (εικόνα 4).

**Εικόνα 4:** Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

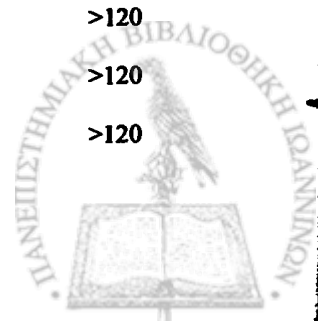


Μετά από αποκλεισμούς μελετών μη σχετικών με την παρούσα μελέτη, 64 άρθρα<sup>7,8,100-161</sup> θεωρήθηκαν σχετικά με τα κριτήρια αναζήτησης για τη συστηματική

ανασκόπηση και ένα από αυτά περιελάμβανε δύο διαφορετικές εκτιμήσεις της επιβίωσης από δύο διαφορετικές δοκιμές (πίνακας 2).

**Πίνακας 2: Κατάλληλες μελέτες για τη σύγκριση χημειοθεραπευτικών σχημάτων**

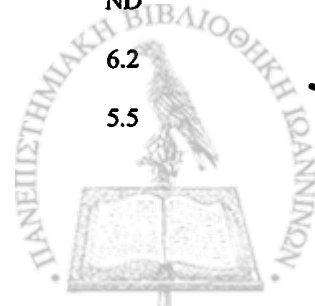
Συγγραφέας, έτος	Συγκρινόμενα σχήματα	Μέγεθος δείγματος (αναλυθέν)	S <sub>med</sub> (μήνες)
Ikeda, 2005	cisplatin	15	ND
	cisplatin+adriamycin+5-FU+mitomycin	13	ND
Gonzalez, 2005	cisplatin	40	29
	cisplatin+gemcitabine	40	29
Buda, 2005	cisplatin+ifosfamide	108	>50
	cisplatin+ifosfamide+paclitaxel	96	>50
Long, 2005	cisplatin	146	6.5
	cisplatin+topotecan	147	9.4
Lanciano, 2005	cisplatin	159	>48
	5-FU	157	>48
Cadron, 2005	cisplatin	11	13
	ciplatin+ifosfamide+5-FU	10	12.3
Moore, 2004	cisplatin	134	8.8
	cisplatin+paclitaxel	130	9.7
Garipagaoglou, 2004	nothing	22	>60
	cisplatin	22	44
Yamamoto, 2004 -A	5-FU	307	ND
	nothing	316	ND
Yamamoto, 2004 -B	5-FU	462	>60
	nothing	457	>60
Lorvidhaya, 2003	5-FU	221	>120
	mitomycin+5-FU (schedule A)	233	>120
	mitomycin+5-FU (schedule B)	230	>120
	nothing	242	>120



Tabata, 2003	cisplatin+bleomycin+vincristine+mitomycin	32	34
	nothing	29	>60
Bloss, 2002	cisplatin+ifosfamide	146	8.5
	bleomycin+cisplatin+ifosfamide	141	8.4
Pearcey, 2002	cisplatin	127	>119
	nothing	126	>117
Yakamoto, 2001	doxifluridine (schedule A)	19	ND
	doxifluridine (schedule B)	18	ND
Nagai, 2001	cisplatin	32	63
	5-FU	28	54
Vermorken, 2001	cisplatin+bleomycin+vindesine+mitomycin	140	10.1
	cisplatin	141	9.3
Herod, 2000	cisplatin+bleomycin+ifosfamide	86	30
	nothing	86	24
Symonds, 2000	cisplatin+methotrexate	104	28,7
	nothing	100	25,5
Roberts, 2000	mitomycin	78	>72
	nothing	82	>72
Whitney, 1999	hydroxyurea	191	59.8
	cisplatin+5-FU	177	116
Rose, 1999	cisplatin	176	>48
	cisplatin+5-FU+hydroxyurea	173	>48
	hydroxyurea	177	36
Gallardo, 1999	cisplatin+amifostine	10	ND
	cisplatin	10	ND
Wong, 1999	epirubicin	110	>132
	nothing	110	>118
Thomsen, 1998	carboplatin	12	9.2
	teniposide	14	9.4
Thomas, 1998	nothing	49	ND
	5-FU	50	ND
	nothing	50	ND
	5-FU	55	ND



Sardi, 1998	cisplatin+vincristine+bleomycin	72	>86
	nothing	73	80
Omura, 1997	cisplatin	140	8
	cisplatin+mitolactol	147	7.3
	cisplatin+ifosfamide	151	8.3
Leborgne, 1997	cisplatin+vincristine+bleomycin	48	ND
	nothing	49	ND
Tseng, 1997	cisplatin+vincristine+bleomycin	60	>60
	nothing	62	>60
Sundfor, 1996	cisplatin+5-FU	47	26
	nothing	47	22
Sardi, 1996	cisplatin+vincristine+bleomycin	54	>48
	nothing	54	16
Tattersall, 1995	cisplatin+epirubicin	129	33
	nothing	131	>43
Husseinzadeh, 1994	cisplatin	ND	ND
	cisplatin+fluorouracil	ND	ND
Kumar, 1994	cisplatin+bleomycin+ifosfamide	94	30
	nothing	90	22
Chiara, 1994	cisplatin	ND	ND
	nothing	ND	ND
Chauvergne, 1993	cisplatin+methotrexate+chlorambucil+vincristine	75	45
	nothing	76	42
Tattersall, 1992	cisplatin+vinblastin+bleomycin	34	33
	nothing	37	>43
Lira-Puerto, 1991	carboplatin	47	7.5
	iproplatin	41	7.6
Souhami, 1991	cisplatin+bleomycin+vincristine+mitomycin	39	10.5
	nothing	52	25
Tobias, 1990	cisplatin+bleomycin+ifosfamide	150	ND
	nothing	150	ND
Mcguire, 1989	carboplatin	175	6.2
	iproplatin	177	5.5



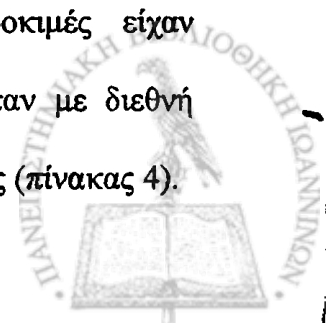
Wong, 1989	cisplatin (schedule A)	22	ND
	cisplatin (schedule B)	17	ND
	nothing	25	ND
Piver, 1989	hydroxyurea	14	>200
	placebo	11	11
Thipgen, 1989	cisplatin (schhedule A)	165	6.2
	cisplatin (schedule B)	159	6.4
Edmonson, 1988	cisplatin+bleomycin+cyclophospamide+adriamycin	45	7.76
	cisplatin+bleomycin	45	5.17
Alberts, 1987	vincristine+cisplatin+mitomycin-C+bleomycin	54	6.9
	mitomycin-C+cisplatin	51	7
Bezwoda, 1986	hydroxyurea	13	4
	cisplatin+methotrexate	12	9
Choo, 1986	cisplatin	20	ND
	nothing	25	ND
Bonomi, 1985	cisplatin (schedule A)	167	7.1
	cisplatin (schedule B)	185	7
	cisplatin (schedule C)	145	6.1
Singh, 1985	bleomycin+mitomycin	105	ND
	nothing	133	ND
Piver, 1983	hydroxyurea	20	>110
	placebo	20	>108
Omura, 1981	adriamycin+vincristine + 5-FU	31	7
	cyclophosphamide	30	6
Malkasian, 1981	adriamycin	19	9
	vincristine+5-FU	20	6
Freedman, 1980	hexamethylmelamine	20	4
	adriamycin	19	5
	cyclophosphamide	20	8
Hreshchyshyn, 1979	hydroxyurea	51	19.5
	placebo	46	10.7
Omura, 1978*	CCNU (schedule A)	74	ND
	methyl-CCNU (schedule B)	69	ND



Wallace, 1978	adriamycin	61	5.9
	adriamycin+vincristine	61	5.5
	adriamycin+cyclophosphamide	52	7.3
Baker, 1978	vincristine+bleomycin+mitomycin C (schedule A)	24	ND
	vincristine+bleomycin+mitomycin C (schedule B)	24	ND
Greenberg, 1977	adriamycin	9	4
	adriamycin + bleomycin	11	4.3
Moseley, 1976*	CCNU+bleomycin	2	ND
	CCNU+bleomycin+methotrexate+vinblastine	2	ND
Bond, 1976	adriamycin+vincristine+methotrexate	21	5
	adriamycin+vincristine+methotrexate+bleomycin	20	4
Palo, 1976	adriamycin+bleomycin	15	ND
	cyclophosphamide+vincristine	19	ND
Barlow, 1973	adriamycin	8	ND
	adriamycin+bleomycin	15	ND
	bleomycin	6	ND
Palo, 1973	methotrexate	23	ND
	bleomycin	23	ND

Σημ.: AOCOA: Asian Oceanian Clinical Oncology Association; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FNCLCC: Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; GOG: Gynecologic Oncology Group; JGOG: Japanese Gynecologic Oncology Group; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; NCIC: National Cancer Institute of Canada; NCI: National Institute for Cancer Research; PAHO: Panamerican Health Organization; SECSG: Southeastern Cancer Study Group; SWOG: Southwest Oncology Group; WCSG: Western Cancer Study Group. S<sub>med</sub>: μέση επιβίωση; ND: δεν υπάρχουν πληροφορίες

Σαράντα από τις δοκιμές ήταν δημοσιευμένες το 1991 ή αργότερα και 17 ήταν δημοσιευμένες μεταξύ 2001-2005(πίνακας 3). Εικοσιτέσσερις δοκιμές είχαν πραγματοποιηθεί αποκλειστικά από αμερικανικούς ερευνητές, 10 ήταν με διεθνή συμμετοχή, ενώ οι υπόλοιπες 31 πραγματοποιήθηκαν σε 17 άλλες χώρες (πίνακας 4).



**Πίνακας 3:** Δεκαετία δημοσίευσης μελέτης/ αριθμός μελετών

1971-1980	11
1981-1990	14
1991-2000	23
2001-2005	17

**Πίνακας 4.** Χώρες στις οποίες διεξάγησαν οι κλινικές μελέτες

ΗΠΑ	24
Ιαπωνία	6
Ιταλία	3
Κίνα	3
Μεξικό	2
Αργεντινή	2
Μεγάλη Βρετανία	2
Αυστραλία	1
Δανία	1
Νότιος Αφρική	1
Καναδάς	1
Γαλλία	1
Ταϊλάνδη	1
Τουρκία	1
Βραζιλία	1
Ουρουγουάη	1
Ινδία	1
Μαλαισία	1
ΗΠΑ, Μεξικό, Αργεντινή	1
ΗΠΑ, Χονγκ-Κονγκ	1
ΗΠΑ, Πουέρτο Ρίκο	1
ΗΠΑ, Μεγάλη Βρετανία	1
ΗΠΑ, Βενεζουέλα	1
Βέλγιο, Δανία	1
Καναδάς, Σαουδ. Αραβία	1
Ολλανδία, Ιταλία, Ισπανία, Πορτογαλία, Βέλγιο	1
Νορβηγία, Δανία, Σουηδία	1
Αυστραλία, Ταϊλάνδη, Μαλαισία, Σιγκαπούρη, Φιλιππίνες, Χονγκ-Κονγκ, Κορέα, Ταϊβάν, Ινδονησία	1

Ενώ οι λεπτομέρειες για τον τρόπο της τυχαιοποίησης αναφέρθηκαν σπάνια, η πλειοψηφία των δοκιμών ήταν πραγματοποιημένη από έμπειρες ομάδες κλινικών



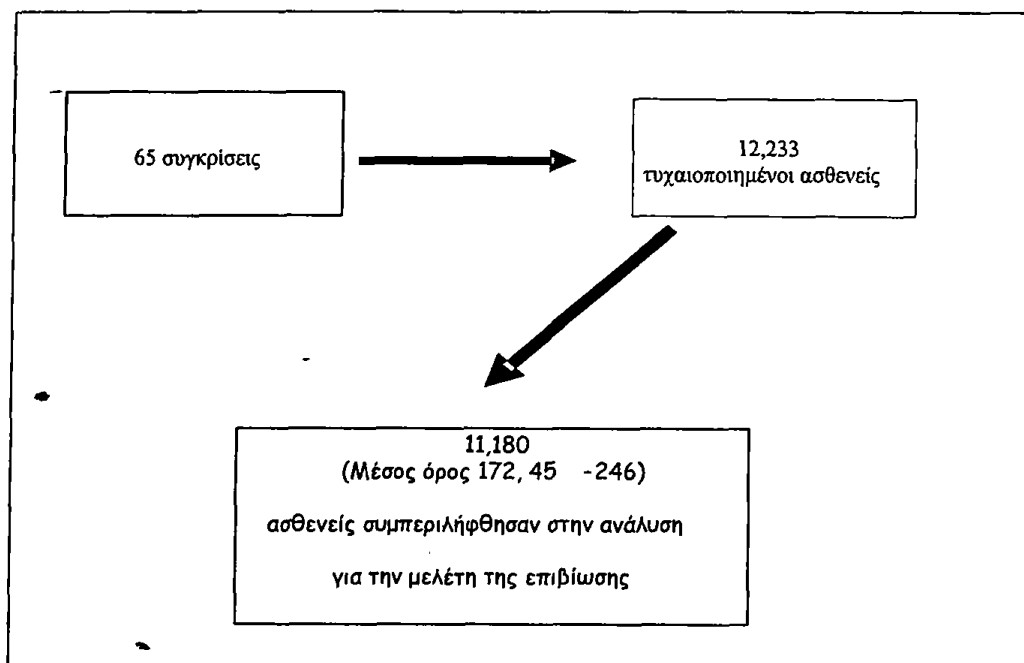


ερευνητών [συμπεριλαμβανομένων 13 από την Ομάδα Γυναικολογικής Ογκολογίας (GOG)] (πίνακας 2) με συνέπεια να θεωρείται πιθανό να έχουν ακολουθήσει τις κατάλληλες διαδικασίες τυχαιοποίησης. Τουλάχιστον 52 διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές χημειοθεραπείας έχουν εξετασθεί σε αυτές τις 65 δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων και θεραπευτικών αγωγών που περιλαμβάνουν τα ίδια φάρμακα αλλά σε διαφορετικές δόσεις. Η πιο συνηθισμένη θεραπευτική αγωγή ήταν η μονοθεραπεία με σισπλατίνη (cisplatin) που χρησιμοποιήθηκε σε 23 σκέλη, η μονοθεραπεία με φθοριουρακίλη (fluorouracil) χρησιμοποιήθηκε σε επτά, η μονοθεραπεία με υδροξουρία (hydroxyurea) χρησιμοποιήθηκε σε 6 και η μονοθεραπεία με αδριαμυκίνη (adriamycin) σε 5 (πίνακας 5). Οι 65 συγκρίσεις περιέλαβαν συνολικά 12.233 τυχαιοποιημένους ασθενείς, από τους οποίους οι 11.180 εξετάστηκαν στις αναλύσεις επιβίωσης (μέσος όρος, IQR: 172, 45-246) (εικόνα 5). Δεκατέσσερις δοκιμές περιέλαβαν επίσης ποσοστά γυναικών με μη-προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου (πίνακας 6). Προηγούμενα χημειοθεραπεία ήταν ασυνήθιστη (πίνακας 7).

**Πίνακας 5: Πιο συχνά χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα για μονοθεραπεία**

Σισπλατίνη	23
5-φθοριουρακίλη	7
Υδροξουρία	6
Αδριαμυκίνη	5



**Εικόνα 5:** Αριθμός ασθενών που μελετήθηκε**Πίνακας 6:** Μελέτες που περιέχουν ασθενείς και με μη προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Συγγραφέας, έτος	Συγκρινόμενα σχήματα	Ποσοστό ασθενών με προχωρημένο στάδιο (%)
Gonzalez, 2005	cisplatin	63
	cisplatin+gemcitabine	60
Cadron, 2005	cisplatin	63**
	ciplatin+ifosfamide+5-FU	90**
Yamamoto, 2004 –A	5-FU	19
	nothing	17
Yamamoto, 2004 –B	5-FU	51
	nothing	51
Pearcey, 2002	cisplatin	78
	nothing	76
Yakamoto, 2001	doxifluridine (schedule A)	89
	doxifluridine (schedule B)	83
Herod, 2000	cisplatin+bleomycin+ifosfamide	93
	nothing	92
Roberts, 2000	mitomycin	84
	nothing	87



Wong, 1999	epirubicin	63
	nothing	57
Thomsen, 1998	carboplatin	67**
	teniposide	79**
Thomas, 1998	nothing	71
	5-FU	80
	nothing	80
	5-FU	60
Leborgne, 1997	cisplatin+vincristine+bleomycin	71
	nothing	67
Husseinzadeh, 1994	cisplatin	ND
	cisplatin+fluorouracil	ND
Lira-Puerto, 1991	carboplatin	71
	iproplatin	68

\*\* περιλαμβάνει και ασθενείς με άγνωστο αριθμό ασθενών με στάδιο ΙΙΑ στην παρουσιαζόμενη αναλογία.

ND. Δεν υπάρχουν στοιχεία

### **Πίνακας 7: Προηγούμενα χορηγούμενα χημειοθεραπεία και χρόνος χορήγησης της ακτινοθεραπείας**

Συγγραφέας, έτος	Προηγούμενα χημειοθεραπεία (%)	Χρόνος ακτινοθεραπείας
Ikeda, 2005	0	
	0	
Gonzalez, 2005	0	C
	0	C
Buda, 2005	0	Neo
	0	Neo
Long, 2005	56	
	58	
Lanciano, 2005	0	C
	0	C
Cadron, 2005	0	
	0	
Moore, 2004	30	



	24	
Garipagaoglou, 2004	0	C
-	0	C
Yamamoto, 2004 - A	0	C
Yamamoto, 2004 -B	0	C
	0	C
Lorvidhaya, 2003	0	C
	0	C
	0	C
	0	C
Tabata, 2003	0	Neo
	0	Neo
Bloss, 2002	NED	
	NED	
Pearcey, 2002	0	C
	0	C
Yakamoto, 2001	0	C
	0	C
Nagai, 2001	0	C
	0	C
Vermorken, 2001	2	
	0	
Herod, 2000	0	Neo
	0	Neo
Symonds, 2000	0	Neo
	0	Neo
Roberts, 2000	0	C
	0	C
Whitney, 1999	0	C
	0	C
Rose, 1999	0	C
	0	C
	0	C
Gallardo, 1999	0	C
	0	C
Wong, 1999	0	C
	0	C



Thomsen, 1998	0	
	0	
Thomas, 1998	ND	C
	ND	C
	ND	C
	ND	C
Sardi, 1998	0	Neo
	0	Neo
Omura, 1997	26	
	31	
	25	
Leborgne, 1997	0	C
	0	C
Tseng, 1997	0	C
	0	C
Sundfor, 1996	0	Neo
	0	Neo
Sardi, 1996	0	Neo
	0	Neo
Tattersall, 1995	0	Neo
	0	Neo
Husseinzadeh, 1994	0	Neo
	0	Neo
Kumar, 1994	0	Neo
	0	Neo
Chiara, 1994	ND	Neo
	ND	Neo
Chauvergne, 1993	0	Neo
	0	Neo
Tattersall, 1992	0	Neo
	0	Neo
Lira-Puerto, 1991	5	
	11	
Souhami, 1991	0	Neo
	0	Neo
Tobias, 1990	ND	Neo
	ND	Neo
Mcguire, 1989	0	
	0	
Wong, 1989	0	C



	0	C
	0	C
Piver, 1989	0	C
-	0	C
Thipgen, 1989	0	
	0	
Edmonson, 1988	2	
	4	
Alberts, 1987	ND	
	ND	
Bezwoda, 1986	0	
	0	
Choo, 1986	0	C
	0	C
Bonomi, 1985	NED	
	NED	
	NED	
Singh, 1985	ND	C
	ND	C
Piver, 1983	0	C
	0	C
Omura, 1981	0	
	0	
Malkasian, 1981	NED	
	NED	
Freedman, 1980	0	
	0	
	0	
Hreshchyshyn, 1979	0	C
	0	C
Omura, 1978*	NED	
	NED	
Wallace, 1978	NED	
	NED	
	NED	
Baker, 1978	0	
	0	
Greenberg, 1977	11	
	18	



Moseley, 1976*	0
	0
Bond, 1976	0
	0
Palo, 1976	NED
	NED
Barlow, 1973	NED
	NED
	NED
Palo, 1973	NED
	NED

NEO: νέο-επικουρική χημειοθεραπεία

C: σύγχρονη ακτινο-χημειοθεραπεία

ND: Δεν υπάρχουν στοιχεία

NED: δεν υπάρχουν ακριβή δεδομένα

Κενά κελιά: δεν χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία

Η χρήση της ακτινοθεραπείας ποίκιλε στις δοκιμές: 15 δοκιμές χρησιμοποίησαν την νέο-επικουρική χημειοθεραπεία (πριν από την ακτινοθεραπεία) (πίνακας 7), 23 την χημειοθεραπεία χορηγούμενη ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία (πίνακας 7), και οι υπόλοιπες 27 δοκιμές δεν χρησιμοποίησαν καμία από αυτές τις δύο στρατηγικές και περιέλαβαν κυρίως ασθενείς που είχαν ακτινοβοληθεί στο παρελθόν, κυρίως δηλαδή περιπτώσεις υποτροπής της νόσου. Μερικές παλαιές δοκιμές δεν χρησιμοποίησαν ακτινοθεραπεία καθόλου.

## 2.2 Μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα

Συνολικά 9 κλινικές μελέτες<sup>8,103,113,120,128,129, 136,144,152</sup> είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των συγκρινόμενων σκελών (πίνακας 7). Εντούτοις, δύο από αυτές<sup>113, 120</sup> περιέλαβαν επίσης γυναίκες με καρκίνο σταδίου <IIb, και τα στοιχεία όταν περιορίστηκαν σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν στατιστικά σημαντικά μόνο σε 8 δοκιμές.



**Πίνακας 7. Μελέτες με στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση**

Συγγραφέας, έτος	Συγκριθέντα χημειοθεραπευτικά σχήματα	Μέγεθος δείγματος (αναλυθέν)	Smed (μέση)
Long, 2005	cisplatin	146	6.5
	cisplatin+topotecan	147	9.4
Yamamoto, 2004-B	5-FU	462	>60
	nothing	457	>60
Whitney, 1999	hydroxyurea	191	59.8
	cisplatin+5-FU	177	116
Rose, 1999	cisplatin	176	>48
	cisplatin+5-FU+hydroxyurea	173	>48
	hydroxyurea	177	36
Wong, 1999	epirubicin	110	>132
	nothing	110	>118
Sardi, 1996	cisplatin+vincristine+bleomycin	54	>48
	nothing	54	16
Souhami, 1991	cisplatin+bleomycin+vincristine+mitomycin	39	10.5
	nothing	52	25
Bezвода, 1986	hydroxyurea	13	4
	cisplatin+methotrexate	12	9
Hreshchyshyn, 1979	hydroxyurea	51	19.5
	placebo	46	10.7

Neo: νέο-επικουρική χημειοθεραπεία

C: ταυτόχρονη ακτινο-χημειοθεραπεία

Κενά κελιά: δεν χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία

Υπήρξαν μερικές αντιφάσεις σε αυτές τις δοκιμές. Μια πρόωρη κλινική δοκιμή μέτριου-μεγέθους (n=97) που πραγματοποιήθηκε στη δεκαετία του '70 είχε παρουσιάσει στατιστικά σημαντικά οφέλη επιβίωσης με την υδροξουρία (hydroxyurea).<sup>152</sup> Εντούτοις, τρεις άλλες δοκιμές παρουσίασαν στη συνέχεια στατιστικά σημαντικά κατώτερη επιβίωση με την υδροξουρία (hydroxyurea) όταν συγκρίνεται με θεραπευτικές αγωγές που περιέχουν σισπλατίνη (cisplatin) είτε ως μονοθεραπεία<sup>8</sup> είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες,<sup>8,11,164</sup> ενώ καμία από αυτές





τις θεραπευτικές αγωγές δεν είχε παρουσιάσει καλύτερη επιβίωση όταν συγκρίνονται με καμία θεραπεία.

Άλλες δοκιμές έχουν αντιφατικά αποτελέσματα για την ίδια ή παρόμοια θεραπευτική αγωγή. Μια δοκιμή είχε παρουσιάσει στατιστικά σημαντική κατωτερότητα του συνδυασμού σισπλατίνης (cisplatin) με επιρουμπικίνη (epirubicin) σε σύγκριση με τη μη χορήγηση χημειοθεραπείας,<sup>129</sup> ενώ μια άλλη δοκιμή που περιέλαβε και ασθενείς προχωρημένων και μη σταδίων είχε παρουσιάσει σημαντική ανωτερότητα της επιρουμπικίνης (epirubicin) ενάντια στη χορήγηση χημειοθεραπείας.<sup>120</sup> Μια δοκιμή παρουσίασε στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης του συνδυασμού σισπλατίνης (cisplatin) με βινκριστίνη (vincristine) και βλεομυκίνη (bleomycin) έναντι σε καμιά χημειοθεραπεία,<sup>128</sup> ενώ μια άλλη δοκιμή που χρησιμοποιεί μια παρόμοια θεραπευτική αγωγή συν τη μιτομυκίνη (mitomycin) παρουσίασε στατιστικά σημαντική επιδείνωση στην επιβίωση.<sup>136</sup>

Τέλος, μια πρόσφατη δοκιμή<sup>103</sup> βρήκε μια οριακή σημαντική βελτίωση της επιβίωσης με την προσθήκη τοποτεκάμης (topotecan) στην σισπλατίνη (cisplatin) εναντία στην μονοθεραπεία με σισπλατίνη (cisplatin) στους ασθενείς με καρκίνο σταδίου IVB. Εντούτοις, η μέση επιβίωση με τη σισπλατίνη (cisplatin) ήταν μόνο 6.5 μήνες, παρά τη γενική πολύ καλής φυσική κατάσταση (performance status) της ομάδας μελέτης, και η διαφορά στη μέση επιβίωση ήταν μόνο 2.9 μήνες.

Δύο από τις στατιστικά σημαντικές διαφορές<sup>128,144</sup> βασίστηκαν στα αποτελέσματα από τις προκαταρκτικές αναλύσεις μελετών που ήταν σε εξέλιξη. Μια δοκιμαστική μελέτη<sup>144</sup> σταμάτησε μετά την προκαταρκτική ανάλυση, ενώ η άλλη δοκιμή<sup>128</sup> δεν έχει εκθέσει τα πλήρη στοιχεία, 10 έτη μετά από τη δημοσίευση της πρώιμων αποτελεσμάτων της ανάλυσης.

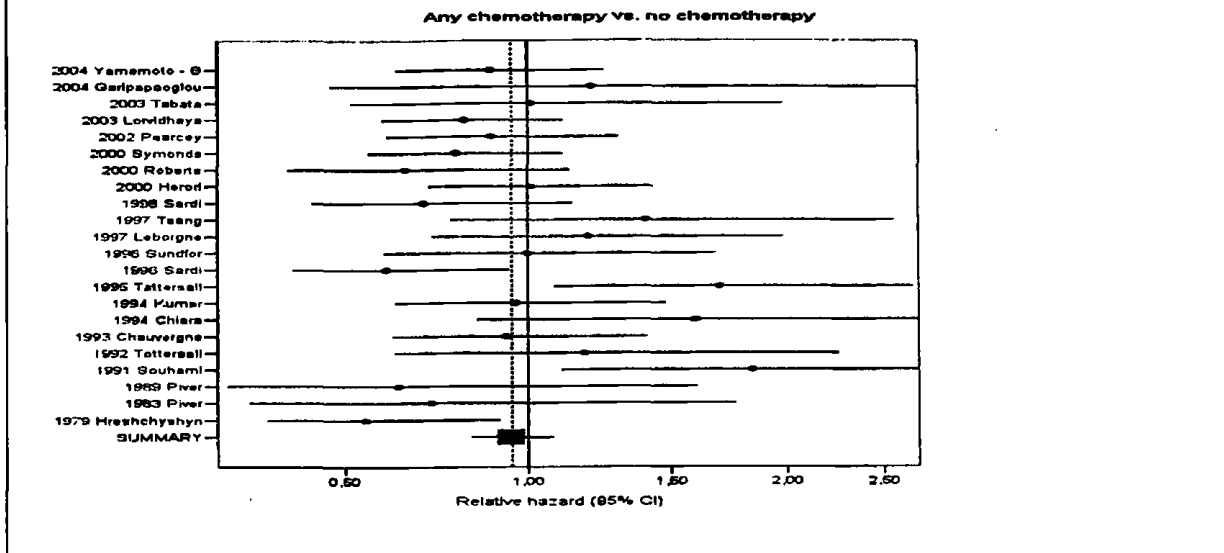


### 2.3 Μετα-ανάλυση: χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία έναντι μόνο ακτινοβολίας

Υπήρξαν συνολικά 28 τυχαιοποιημένες συγκρίσεις χημειοθεραπευτικού σκευάσματος έναντι στη μη χορήγηση χημειοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο. Στοιχεία επιβίωσης δεν ήταν διαθέσιμα σε 5 μελέτες για 617 γυναίκες συνολικά και μια άλλη μικρή μελέτη είχε μόνο 3 θανάτους και επίσης δεν περιλήφθηκε στην ποσοτική σύνθεση. Επομένως, τα στοιχεία από 22 συγκρίσεις με τα στοιχεία επιβίωσης για 3.837 γυναίκες περιλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Δεν υπήρξε κανένα στατιστικά σημαντικό γενικό όφελος από τη χημειοθεραπεία (εικόνα 6). Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0.94 (95% CI, 0.85-1.03) από τα σταθερά αποτελέσματα (fixed effects) και 0.95 (95% CI, 0.83-1.08) από τα τυχαία αποτελέσματα (random effects). Η τελευταία εκτίμηση μπορεί να είναι πιο αξιόπιστη, δεδομένου ότι υπήρξε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ( $Q = 34.03$  με 21 βαθμούς ελευθερίας,  $P = .04$ ,  $I^2 = 38\%$ ). Τα αποτελέσματα των μικρών δοκιμών συνολικά δεν διέφεραν από τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων δοκιμών (συντελεστής συσχέτισης (tau) μεταξύ της διακύμανσης και του μεγέθους επίδρασης = .12,  $P = .45$ ).



## Εικόνα 6: Σύγκριση χημειοθεραπευτικών σχημάτων έναντι στη μη χορήγηση χημειοθεραπείας



## 2.4 Αναλύσεις υποομάδων

### 2.4.1. Πρόσφατες μελέτες

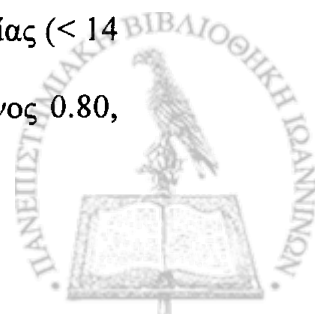
Η ετερογένεια φάνηκε να οφείλεται σε μερικές παλιές κλινικές δοκιμές που τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα τους ήταν αντιφατικά μεταξύ τους, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα. Όταν περιοριστήκαμε στις δοκιμές που δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία (1997-2006), οι 11 διαθέσιμες συγκρίσεις δεν είχαν απολύτως καμία ετερογένεια ( $I^2 = 0\%$ ). Ο σχετικός κίνδυνος δεν παρουσίασε πάλι κανένα τυπικά σημαντικό όφελος, αν και ένα μέτριο όφελος δεν θα μπορούσε να αποκλειστεί (σχετικός κίνδυνος 0.89, 95% CI, 0.78-1.02).

### 2.4.2. Τύπος χημειοθεραπείας

Οι αναλύσεις σύμφωνα με τον τύπο της θεραπευτικής αγωγής παρουσίασαν παράδοξα σημαντικό όφελος μόνο για τις θεραπευτικές αγωγές που δεν περιείχαν πλατίνη. Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για οποιοδήποτε όφελος στην επιβίωση στις δοκιμές μονοθεραπείας με πλατίνη έναντι της θεραπείας με ακτινοβολία χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας (3 κλινικές δοκιμές, σχετικός κίνδυνος 1.06, 95% CI, 0.77-1.44 και 1.10, 95% CI, 0.75-1.60, τόσο από τους σταθερούς (fixed effects) και τυχαίους (random effects) υπολογισμούς αποτελεσμάτων, αντίστοιχα,  $I^2 = 25\%$ ) και στις δοκιμές των συνδυασμών πλατίνας με μη πλατινούχα σχήματα και ακτινοβολία εναντίον ακτινοβολίας χωρίς χημειοθεραπεία (12 δοκιμές, συνοπτικός σχετικός κίνδυνος 1.04, 95% CI, 0.91-1.18 και 1.03, 95% CI, 0.86-1.23 τόσο από τους σταθερούς (fixed effects) και τυχαίους (random effects) υπολογισμούς αποτελεσμάτων, αντίστοιχα,  $I^2 = 46\%$ ). Ένα στατιστικά σημαντικό όφελος υπήρχε για τις κλινικές δοκιμές που χρησιμοποίησαν μη πλατινούχα σκευάσματα και ακτινοβολία έναντι στη χορήγηση ακτινοβολίας χωρίς χημειοθεραπεία (συνοπτικός σχετικός κίνδυνος 0.73, 95% CI, 0.57-0.95,  $I^2 = 0\%$ ). Όμως, αυτό οφείλεται στην πλαστά μεγάλη, στατιστικά σημαντική επίδραση της πολύ παλιάς κλινικής δοκιμής με την υδροξουρία (hydroxyurea).

### 2.4.3 Κύκλος θεραπείας

Οι 5 κλινικές δοκιμές<sup>112,117,123,125, 128</sup> που χρησιμοποιούν θεραπευτικά σχήματα βασισμένα στη χορήγηση σισπλατίνης (cisplatin) σε βραχείς κύκλους θεραπείας (< 14 ημέρες) βρήκαν ένα οριακά σημαντικό όφελος επιβίωσης (σχετικός κίνδυνος 0.80,



95% CI, 0.66-0.97 και 0.66-0.99) από τους σταθερούς(fixed effects) και τυχαίους(random effects) υπολογισμούς αποτελεσμάτων, αντίστοιχα,  $I^2 = 13\%$ ), ενώ οι 11 κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούν θεραπευτικές αγωγές που βασίζονται στην πλατίνα με τους πιο μακρούς κύκλους βρήκαν μια οριακά σημαντική επιδείνωση της επιβίωσης (συνολτικός σχετικός κίνδυνος 1.18, 95% CI, 1.02-1.38,  $I^2 = 2\%$ ). Εντούτοις, το όφελος επιβίωσης με τους βραχείς κύκλους χορήγησης της σισπλατίνης (cisplatin) οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος σε μια μελέτη που έχε εκθέσει μόνο τα προκαταρκτικά αποτελέσματα ανάλυσης το 1996 χωρίς ακόλουθα τελικά στοιχεία κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας.<sup>128</sup>

#### 2.4.4. Χρόνος χορήγησης της χημειοθεραπείας σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία

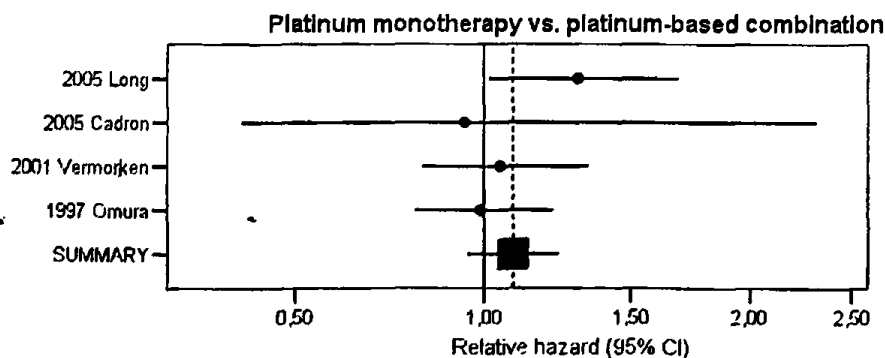
Όλες οι δοκιμές χρησιμοποίησαν είτε νεοεπικουρική (neo-adjuvant) (n=12) είτε ταυτόχρονη χορήγηση (n=10) χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Δεν υπήρξε κανένα όφελος επιβίωσης στις κλινικές δοκιμές με χορήγηση νεοεπικουρικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας (συνολτικός σχετικός κίνδυνος 1.02, 95% CI, 0.84-1.24) από τους τυχαίους υπολογισμούς(random effects) αποτελεσμάτων( $I^2 = 51\%$ ). Μια μικρή τάση για όφελος στις δοκιμές με ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (συνολτικός σχετικός κίνδυνος 0.85, 95% CI, 0.73-1.00,  $I^2 = 5\%$ ) οδηγήθηκε εξ ολοκλήρου από τις δοκιμές της υδροξουρίας (hydroxyurea).



## 2.5 Μετα-ανάλυση για τις άμεσες συγκρίσεις των διάφορων θεραπευτικών αγωγών χημειοθεραπείας

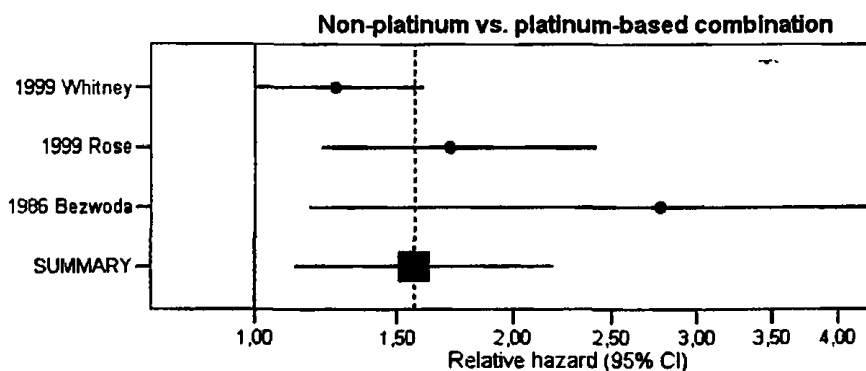
Τέσσερις κλινικές δοκιμές<sup>103,104,115,126</sup> με στοιχεία επιβίωσης για 1.033 ασθενείς σύγκριναν την μονοθεραπεία με πλατίνα έναντι των συνδυασμών πλατίνας με άλλες θεραπευτικές αγωγές. Δύο άλλες μικρές δοκιμές με συνολικά 40 ασθενείς<sup>100,130</sup> δεν είχαν στοιχεία επιβίωσης και μια άλλη μικρή μελέτη με 83 ασθενείς<sup>101</sup> είχε μόνο δύο θανάτους και δεν περιλήφθηκε στην ποσοτική σύνθεση. Συνολικά, δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για οποιεσδήποτε διαφορές επιβίωσης και δεν υπήρξε καμία ετερογένεια μεταξύ των μελετών (συνοπτικός σχετικός κίνδυνος 1.09, 95% CI, 0.95-1.24,  $I^2 = 0\%$ , εικόνα 7). Καμία από αυτές τις δοκιμές δεν χρησιμοποίησε τους βραχείς κύκλους χημειοθεραπείας με πλατίνα. Όλες δημοσιεύθηκαν την τελευταία δεκαετία και αφορούν γυναίκες που δεν τους χορηγήθηκε ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.

**Εικόνα 7: Σύγκριση μονοθεραπείας με πλατινούχα χημειοθεραπευτικά σχήματα έναντι στη χορήγηση πλατινούχων συνδυαστικών σχημάτων**



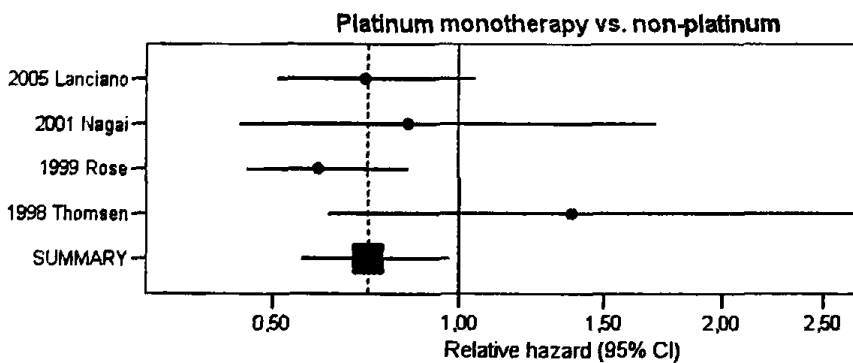
Τρεις μελέτες<sup>7,8,144</sup> συγκρίνανε θεραπευτικές αγωγές βασιζόμενες σε χορήγηση αγωγής με μη πλατινούχα σκευάσματα έναντι στο συνδυασμό πλατίνας με μη πλατινούχα σκευάσματα με στοιχεία επιβίωσης για 743 ασθενείς. Βρέθηκε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ αυτών των τριών δοκιμών. Τελικά φάνηκε μια ανωτερότητα του συνδυασμού (τυχαίος σχετικός κίνδυνος αποτελεσμάτων 1.57, 95% CI, 1.13-2.19,  $I^2 = 54\%$ ), εντούτοις σε όλες αυτές τις δοκιμές η θεραπευτική αγωγή με μη πλατινούχο σκευάσμα αφορούσε την υδροξυουρία (hydroxyurea) (εικόνα 8). Κατά τρόπο ενδιαφέροντα, αυτά τα οφέλη επιβίωσης υπήρχαν αν και καμία από αυτές τις δοκιμές δεν χρησιμοποίησε τους βραχείς κύκλους θεραπείας με σισπλατίνη (cisplatin). Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε απόλυτους αριθμούς αφορούσε την πιο πρόωμη μικρότερη δοκιμή (n=25) που είχε διακοπεί πολύ νωρίς μετά από ενδιάμεση ανάλυση και δεν είχε χρησιμοποιήσει ακτινοθεραπεία καθόλου.<sup>144</sup> Οι άλλες δύο δοκιμές χρησιμοποίησαν την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία.

**Εικόνα 8:** Σύγκριση μη πλατινούχων χημειοθεραπευτικών σχημάτων έναντι στη χορήγηση πλατινούχων συνδυαστικών σχημάτων



Τέσσερις δοκιμές<sup>8,104,114,121</sup> εξέτασαν την επιβίωση σε 755 ασθενείς συγκρίνοντας τη μονοθεραπεία με πλατίνη ενάντια στις θεραπευτικές αγωγές χωρίς πλατίνα. Πάλι, η μονοθεραπεία με πλατίνα είχε σημαντικά καλύτερη επιβίωση από τις θεραπευτικές αγωγές χωρίς σισπλατίνη (cisplatin) με μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών (τυχαίος σχετικός κίνδυνος αποτελεσμάτων 0.74, 95% CI, 0.57-0.97,  $I^2 = 23\%$ ). Εντούτοις, πάλι, οι λιγότερο αποτελεσματικές θεραπευτικές αγωγές ήταν είτε η υδροξουρία (hydroxyurea), είτε η μονοθεραπεία με φθοριουρακίλη (fluorouracil 5) (εικόνα 9). Όλες οι δοκιμές ήταν δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιώντας ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία και οι δύο δοκιμές που παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα με τη μονοθεραπεία με σισπλατίνη (cisplatin)<sup>8, 114</sup> είχαν χρησιμοποιήσει τους βραχείς κύκλους θεραπείας.

**Εικόνα 9:** Σύγκριση χορήγησης μονοθεραπείας με πλατίνα έναντι στη χορήγηση μη πλατινούχων σκευασμάτων





### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

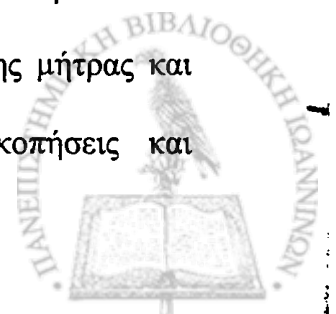
Η παρούσα ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μας δείχνει ότι δεν υπάρχει αξιόλογη μαρτυρία που να υποστηρίζει ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζει όφελος στην επιβίωση του ασθενή. Αρκετές μελέτες ανάμεσα στις 65 που έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα έχουν βρει οριακά στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση. Για τις περισσότερες από αυτές υπάρχουν άλλες μελέτες με ακριβώς τα αντίθετα αποτελέσματα. Αυτό εκδηλώνεται με σημαντικό βαθμό ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Παρόλα αυτά η ετερογένεια μειώνεται σημαντικά όταν δεν συμπεριλαμβάνονται στην ανάλυση οι πρώιμες μελέτες. Οι μελέτες της τελευταίας δεκαετίας δεν δείχνουν καμία σημαντική διαφορά στην επιβίωση με την χορήγηση χημειοθεραπείας. Πρέπει βέβαια να παραδεχτούμε ότι μικρού μεγέθους μείωση του σχετικού κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Ειδικά όσον αφορά τη χορήγηση χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνα με τη χορήγηση βραχέων κύκλων, παρατηρήσαμε μια οριακή στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης με 20% μείωση του σχετικού κινδύνου. Το αποτέλεσμα αυτό θα πρέπει να αναλυθεί με σκεπτικισμό γιατί αποτελεί ανάλυση υποομάδας (subgroup analysis).

Σε γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και μέση επιβίωση 10 μήνες, ένας σχετικός κίνδυνος της τάξης του 0,9 σημαίνει περίπου ένα μήνα παράταση της επιβίωσης.<sup>162</sup> Έτσι πρέπει κάποιος να σταθμίσει τα οφέλη από την χημειοθεραπεία, την επιθυμία της ασθενούς και για την τελική απόφαση θα πρέπει να αναλογισθεί την σημαντική τοξικότητα των σχημάτων χημειοθεραπείας, ειδικά των συνδυαστικών.<sup>105,136</sup> Οι ασθενείς προχωρημένων σταδίων είναι κυρίως ευαίσθητοι στην χορήγηση συνδυαστικών σχημάτων όπως φάνηκε με την



ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης, βινβλαστίνης, δοξορουβικίνης, και σισπλατίνης που σχετίστηκε με θανάτους και σταμάτησε πρόωρα.<sup>103</sup> Αντίθετα σε γυναίκες με πρώιμα στάδια (έως και ΠΑ) φαίνεται ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας έχει καλύτερα αποτελέσματα στην επιβίωση και υποστηρίζεται από προηγούμενες μετα-αναλύσεις.<sup>6,10,11</sup> Τα αποτελέσματα από την παρούσα μετα-ανάλυση δεν πρέπει να αποτελέσουν βάση για τη χορήγηση ή όχι χημειοθεραπείας σε ασθενείς σταδίων I – ΠΑ. Σε μερικές από τις μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, υπήρχαν ασθενείς με πρώιμα στάδια και το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν σαφώς καλύτερο σε αυτούς τους ασθενείς σε σύγκριση με αυτούς με προχωρημένο καρκίνο, όταν η υποομάδα εξετάστηκε όσον αφορά την επιβίωση. Είναι πολύ πιθανό τα οφέλη όσον αφορά την επιβίωση να είναι καλύτερα, όταν η θεραπεία γίνεται σε πρώιμα στάδια.<sup>5,6,10,11</sup> Το ίδιο αποτέλεσμα φαίνεται σε μελέτες που χορηγήθηκε χημειοθεραπεία και η χορήγηση ακτινοβολίας ήταν διαφορετική στις συγκρινόμενες ομάδες (χημειοθεραπεία έναντι πνευμονικής ακτινοβολίας έναντι εκτεταμένης ακτινοβολίας).<sup>163</sup> Πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι, δεν πραγματοποιήσαμε διαφορετικούς και ξεχωριστούς υπολογισμούς για κάθε στάδιο της νόσου χωριστά μιας και οι περισσότερες μελέτες δεν ανέφεραν στοιχεία επιβίωσης για κάθε στάδιο. Παρόλα αυτά το κυρίαρχο στάδιο σε κάθε μελέτη σχετιζόταν σε μεγάλο ποσοστό με τον τρόπο θεραπείας που λάβαμε υπόψη στην ανάλυση. Έτσι οι μελέτες με εκτεταμένη (διάσπαρτη) νόσο και υποτροπιάζοντα νόσο δεν χρησιμοποίησαν ακτινοθεραπεία ενώ μελέτες που περιείχαν ασθενείς με πιο πρώιμα στάδια χρησιμοποίησαν ακτινοβολία.

Η σισπλατίνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και είναι το σκεύασμα που προτείνεται από τις σύγχρονες ανασκοπήσεις και

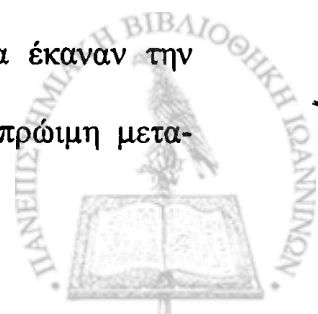


κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines).<sup>2-4</sup> Στις άμεσες συγκρίσεις δεν φάνηκε η χορήγηση ακτινοθεραπείας με πλατίνη είτε μόνης της είτε σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα να βελτιώνει την επιβίωση έναντι στη θεραπεία μόνο με ακτινοβολία.. Παρόλα αυτά σε μερικές μελέτες που χρησιμοποίησαν χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνη έναντι υδροξουρίας, η θεραπεία με σισπλατίνη ήταν καλύτερη από την υδροξουρία<sup>7,8,144</sup> η οποία ως θεραπεία αποτελούσε τη βασική θεραπεία στις δεκαετίες του 70, 80, και στις αρχές του 90 και έχει δείξει σημαντικό όφελος στην επιβίωση σε μικρές μελέτες.<sup>140,148,152</sup> Αυτό δείχνει και την αδυναμία να αποδείξεις το όφελος μια θεραπευτικής αγωγής σε έμμεσες συγκρίσεις.<sup>164,165</sup> Πιθανώς η υδροξουρία είχε υπερτιμηθεί στο παρελθόν- ενώ φαίνεται να είναι αναποτελεσματικό φάρμακο-, έτσι στα τέλη τις δεκαετίας του 90 τα προφανή οφέλη των σχημάτων που βασίζονταν στην σισπλατίνη (ακόμη και με μακρούς κύκλους θεραπείας) βασιζόταν στη σύγκριση με ένα λιγότερο αποτελεσματικό σκεύασμα. Οι μελέτες της υδροξουρίας παρουσίαζαν συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης.<sup>166</sup> Ο Hreschyshyn και οι συνεργάτες παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης, αλλά μόνο οι μισοί (97/190) από τους τυχαιοποιημένους ασθενείς συμπεριλήφθησαν στην ανάλυση για την επιβίωση.<sup>152</sup> Ο River<sup>148</sup> και οι συνεργάτες ανέφεραν μεγάλη μείωση στη θνησιμότητα των ασθενών από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με τη χορήγηση υδροξουρίας έναντι εικονικού φαρμάκου (1 έναντι 9) ενώ όταν συνυπολογιζόταν συνολικά οι θάνατοι συνολικά τότε η διαφορά γινόταν 8 έναντι 11. Μια τρίτη μελέτη ισχυριζόταν μεγάλη βελτίωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease free survival), αλλά δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση και ακόμη η ελεύθερη νόσου επιβίωση(disease free survival) δεν ήταν στατιστικά σημαντική.<sup>140</sup>



Τα θεραπευτικά σχήματα που βασίζονται στη σισπλατίνη μπορεί να έχουν κάποια αποτελεσματικότητα στη επιβίωση. Βρήκαμε μια σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20% στην θνησιμότητα όταν εξετάσαμε μελέτες που χρησιμοποίησαν βραχείς κύκλους θεραπείας με σισπλατίνη μόνο ή σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα. Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση είχε καταλήξει στα ίδια συμπεράσματα.<sup>9</sup> Όμως αυτό το όφελος όπως και η στατιστικά σημαντική επιβλαβή αποτελεσματικότητα των μακρών κύκλων θεραπείας με σισπλατίνη έναντι σε καμιά χημειοθεραπεία πρέπει να αντιμετωπίζονται με σκεπτικισμό γιατί αποτελούν ανάλυση υποομάδας.<sup>167,168</sup> Ακόμη το όφελος οφείλεται σε μία μελέτη από την Αργεντινή της οποίας δεν έχουν δημοσιευθεί τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης και οι εκθέσεις προόδου ανέφεραν αυξημένη αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών αγωγών.<sup>169</sup> Παρόλα αυτά σε συμφωνία με τα πιθανά οφέλη από τη χρησιμοποίηση βραχέων κύκλων χημειοθεραπείας, οι δύο μελέτες που παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση με τη μονοθεραπεία με πλατίνα σε άμεση σύγκριση με την μονοθεραπεία χωρίς πλατίνα χρησιμοποίησαν επίσης βραχείς κύκλους χορήγησης χημειοθεραπείας. Καμιά προηγούμενη μελέτη δεν συνέκρινε βραχείς με μακρούς κύκλους χημειοθεραπείας βασιζόμενους στην σισπλατίνη στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τρεις μελέτες που συνέκριναν διαφορετικά σχήματα σισπλατίνης δεν βρήκαν απολύτως καμία διαφορά στην επιβίωση<sup>139,141,146</sup> αλλά καμία από αυτές δεν συνέκρινε βραχύ έναντι μακρού μήκους θεραπευτικού κύκλου όπως αυτό ορίζεται εδώ.

Κάποιες διευκρινίσεις είναι όμως απαραίτητες. Πρώτο, είναι πιθανό να έχουμε χάσει κάποια μη δημοσιευμένα αποτελέσματα. Εάν συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης υπάρχουν στην βιβλιογραφία, αληθή σφάλματα δημοσίευσης μπορεί να συμβαίνουν.<sup>170,171</sup> Αν και "αρνητικές" μη δημοσιευμένες μελέτες θα έκαναν την σύνθετη εικόνα ακόμη λιγότερο υπέρ της χημειοθεραπείας. Σε μια πρώιμη μετα-



ανάλυση με προσωπικά δεδομένα που συμπεριλάμβανε και μη δημοσιευμένα για τη σύγκριση σχημάτων σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία,<sup>9</sup> αυτά τα μη δημοσιευμένα στοιχεία ήταν ελάχιστα.

Στην παρούσα μελέτη αποφασίσαμε να μη χρησιμοποιήσουμε στοιχεία από περιλήψεις μιας και δεν έχουν την ανάλογη βαρύτητα από μία μελέτη που έχει κριθεί και στη συνέχεια έχει δημοσιευθεί. Υπάρχει μια μετα-ανάλυση προσωπικών δεδομένων σε εξέλιξη η οποία αποτελείται από κλινικές δοκιμές με χημειοθεραπευτικά σχήματα και ακτινοβολία έναντι μόνο ακτινοβολίας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.<sup>9,10</sup> Αυτή η πραγματικά έξοχη προσπάθεια πρέπει να επεκταθεί και στην συλλογή πληροφορίας που αφορά τη σύγκριση διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων έναντι καμίας χημειοθεραπείας, μιας και αυτή η σύγκριση θα βοηθήσει να ξεκαθαρίσει η ασυναρτησία στον τομέα αυτό. Η συλλογή προσωπικών στοιχείων-δεδομένων θα βοηθήσει στο να ξεκαθαριστεί εάν υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης για οποιαδήποτε υποομάδα ασθενών όπως π.χ. για κάποιο συγκεκριμένο στάδιο της νόσου.

Δεύτερο, η επιλεγμένη παρουσίαση της πληροφορίας είναι ένα σημαντικό θέμα και υπάρχει ως πιθανό ενδεχόμενο αλλά και ένα ακόμη υπάρχει μεροληψία θα λειτουργούσε πιθανά στην ίδια κατεύθυνση. Για μερικές μελέτες, έπρεπε να εξάγουμε τον σχετικό κίνδυνο έμμεσα από τις παρουσιαζόμενες πληροφορίες, και για αυτό οι υπολογισμοί μπορεί να έχουν κάποιο μικρό λάθος. Παρόλα αυτά, τέτοιο μικρό λάθος δεν θα άλλαζε τα αποτελέσματα προς οποιαδήποτε κατεύθυνση. Ακόμη και σε αυτή την περίπτωση μία σύγχρονη και εκτεταμένη ανάλυση των προσωπικών δεδομένων θα ήταν πολύ χρήσιμη.



Προσπαθήσαμε με προσοχή να περιορίσουμε την ετερογένεια και βρήκαμε κάποια υπεροχή για διαφορές στις υποομάδες που συγκρινόταν και πρέπει να επαληθευθούν σε άμεσες συγκρίσεις σε μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες.

Τελικά, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα νέων πειραματικών φαρμάκων που μπορεί να κατορθώσουν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα στον προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από αυτά που έχουν επιτευχθεί μέχρι σήμερα.



#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Δεν υπάρχει αξιόλογη μαρτυρία που να υποστηρίζει ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζει όφελος στην επιβίωση του ασθενή. Φαίνεται ότι όλες οι ως τώρα κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) στηρίχθηκαν σε μελέτες με συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης.

Παρόλα αυτά πρέπει να τονιστεί ότι δεν μπορεί να αποκλεισθεί πιθανή μικρού μεγέθους μείωση του σχετικού κινδύνου ειδικά στις μελέτες που χρησιμοποιείται σισπλατίνη με βραχείς κύκλους χορήγησης.

2. Λόγω της μη σημαντικής και ενθαρρυντικής αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στην καθ'ήμερα πράξη, η μετα-ανάλυση προτείνει την ενίσχυση της προσπάθειας για ανεύρεση νέων θεραπευτικών σχημάτων και τονίζει την προτεραιότητα που πρέπει να δοθεί στον τομέα αυτό.



## 5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών δοκιμών έχει μελετήσει την επίδραση διαφόρων χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων στην θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Υπάρχει όμως αβεβαιότητα εάν η χορήγηση χημειοθεραπείας συνεισφέρει τελικά στην επιβίωση και εάν ναι, πόσο σημαντική αυτή μπορεί να είναι. Πραγματοποιήσαμε μια μετα-ανάλυση κλινικά τυχαιοποιημένων δοκιμών (τελευταία αναζήτηση έγινε τον Ιανουάριο του 2006) που συγκρίνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα έναντι άλλων ή χημειοθεραπευτικά σχήματα έναντι στη μη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Τα αποτελέσματα της επιβίωσης προσεγγίσθηκαν με τα σταθερά (fixed effects) και τυχαία (random effects) μοντέλα επιδράσεων και υπολογίσθηκε η μεταξύ των μελετών ετερογένεια. Συνολικά 11,180 γυναίκες χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση για την εκτίμηση της επιβίωσης και συνολικά 52 χημειοθεραπευτικά σχήματα συγκρίθηκαν. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση με τη χορήγηση χημειοθεραπείας έναντι στη μη χορήγηση χημειοθεραπείας ( σχετικός κίνδυνος τυχαίων επιδράσεων 0.95, 95% CI, 0.83-1.08 βασισμένος σε 22 συγκρίσεις σε 3,837 γυναίκες). Υπήρχε μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών που οφειλόταν πιθανά στα αντικρουόμενα αποτελέσματα των πρώιμων μελετών. Οι μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έχουν σχετικό κίνδυνο 0.89 (95% CI, 0.78-1.02) για τη σύγκριση χημειοθεραπευτικού σκευάσματος έναντι χορήγησης χημειοθεραπείας και δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών ( $I^2 = 0\%$ ). Η σισπλατίνη ή οι συνδυασμοί που βασίζονται στη χορήγηση σισπλατίνης δεν είχαν σημαντικό όφελος επιβίωσης συγκρινόμενοι με τη μη χορήγηση χημειοθεραπείας. Παραδόξως, τα σχήματα που δεν περιείχαν πλατίνα είχαν οριακά στατιστικά





σημαντικά όφελος στην επιβίωση και αυτό οφείλεται στην προφανώς πλαστή επίδραση μια μικρής πρώιμης μελέτης που χρησιμοποίησε την υδροξουρία, ενώ μεγαλύτερες μελέτες έδειξαν ότι τα σχήματα που βασίζονται στη σισπλατίνη είναι στατιστικά σημαντικά καλύτερα από την υδροξουρία όσον αφορά την επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 1.57, 95% CI, 1.13-2.19). Όταν έγινε ανάλυση υποομάδων φάνηκε ότι η χορήγηση σισπλατίνης σε βραχείς κύκλους θεραπείας ( $\leq 14$  μέρες) εμφανίζει οριακά στατιστικά όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με τη χορήγηση μακρών κύκλων θεραπείας (σχετικός κίνδυνος 0.80, 95% CI, 0.66-0.99 and 1.18, 95% CI, 1.02-1.38, αντίστοιχα).

Η χημειοθεραπεία δεν φαίνεται να προσφέρει σημαντικά στην επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Μικρά οφέλη δεν μπορεί να αποκλεισθούν, ειδικά με τους βραχείς κύκλους χορήγησης χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων που βασίζονται στην σισπλατίνη. Εσφαλμένες αναλύσεις μελετών- κυρίως πρώιμων, έχουν δημιουργήσει φρούδες ελπίδες για την θετική επίδραση της χημειοθεραπείας στην επιβίωση.



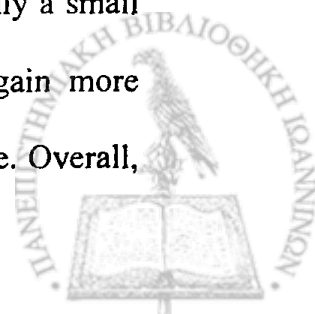
## 6. SUMMARY

**Doctoral Thesis**

**Spyridon Tzioras, M.D.**

**EFFECTS OF DIFFERENT CHEMOTHERAPY REGIMENS ON SURVIVAL  
FOR ADVANCED CERVICAL CANCER: SYSTEMATIC REVIEW AND  
META-ANALYSIS**

Carcinoma of the uterine cervix is one of the most common malignancies in women worldwide and prognosis for advanced stage disease is poor. Radiation therapy has been the gold standard of therapy for many decades. Moreover, chemotherapy is often used in these patients. Current guidelines recommend radiation therapy plus chemotherapy and cisplatin-based treatments are the most popular regimens. These recommendations are based on randomized clinical trials, but much of the therapeutic success has been derived in patients with stage I or II disease. Two meta-analyses considering data from trials published until 2000 showed a clear survival benefit from concomitant chemotherapy and radiotherapy, but the benefit was most prominent in trials of patients with early stage malignancies. For stage IIB-IIIB disease, the benefit was seen mostly in two trials of cisplatin-based regimens where the comparator was hydroxyurea. A meta-analysis of individual level data including data up to 2000 also suggested that cycle length may be an important determinant for outcomes in locally advanced disease. An update found only a small 10% relative risk reduction in mortality overall and the benefit was again more prominent in trials with a preponderance of women with early stage disease. Overall,



the exact effectiveness of chemotherapy regimens in advanced cervical cancer is unclear. The relative merits of various regimens compared with each other are even more uncertain and no previous systematic review and meta-analysis has focused on direct comparisons of different chemotherapy regimens.

Given this uncertainty and that several new trials have recently been published, we performed an updated overview of all randomized clinical trials on chemotherapy for advanced cervical cancer, including stages IIB and higher. We addressed comparisons of chemotherapy against no chemotherapy as well as comparisons of different chemotherapy regimens among themselves. We systematized the available information and examined whether there is evidence for survival benefits with chemotherapy, whether there is variability of the results of different trials, and, if so, whether this variability may reflect genuine differences between specific regimens or bias.

The protocol was designed as part of an overarching effort to appraise the evidence on the treatment of advanced stage malignancies on survival. MEDLINE, EMBASE and the Central Library of Controlled Trials of the Cochrane Library was searched until January of 2006. The search strategy used “cancer or neoplasia” and “cervical or cervix” with an array of terms suggestive of randomized controlled trials, as recommended by the Cochrane Reviewer Handbook. In addition, all previous systematic reviews and meta-analyses of randomized trials were identified and references of the retrieved articles were perused. Cross-searches were performed in MEDLINE using the names of lead authors in at least one eligible trial. Finally, I hand-searched several years of the volumes of journals that had the highest number of electronically identified trials.



All randomized controlled trials that compared at least two arms of different chemotherapy regimens or chemotherapy versus no chemotherapy in patients with advanced cervical cancer were considered; this was defined as stage IIB, III, IV, unresectable or recurrent according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. For trials including also some patients with non-advanced disease, we considered them in the initial evaluation and then recorded also outcomes strictly on the subgroup of women with advanced cervical cancer, whenever possible. Randomized controlled trials comparing different dosing schemes and schedules of the same agent or combination of agents were accepted. Comparisons of a chemotherapy agent against placebo or no chemotherapy treatment were included only if any additional modality of treatment (e.g. radiotherapy) used was not systematically different in the compared arms.

Randomized controlled trials with 3 or more arms were retained if at least two arms addressed an eligible comparison. In case of overlap or duplicate reports, only the main report with the maximal information was retained. Only studies published in journals were considered. Results published only in meeting abstracts without full journal peer-review were excluded. Accepted studies were published in English, German, French, or Italian language.

Non-randomized trials and pseudo-randomized trials with alternate allocation of subjects were excluded. Trials limited to early stage cervical cancer, trials that compared different radiotherapy regimens or surgical approaches, and trials where the compared arms used the same chemotherapy regimen, but differed in non-chemotherapeutic agents (e.g. immunomodulators, growth factors, retinoids) were also excluded.



From each eligible trial report, authors, publication year, journal, sample size (total, eligible, per arm), regimens compared, type of chemotherapy (based on whether platinum, other agents, both platinum and other agents, or no chemotherapy at all was used), country (ies) of the investigators, location of coordination and design features, whether any patients had previously received chemotherapy, and study population eligibility criteria were reported. It was also determined whether chemotherapy was neoadjuvant (i.e. it started before the administration of radiotherapy) or concurrent to radiotherapy. Furthermore, median survival per arm was recorded, and whether there was any statistically significant difference in survival between compared arms ( $P < .05$ ). When the several different analyses were reported with different levels of statistical significance, the log-rank test results was preferred over other statistics. In trials with  $>2$  arms where statistically significant differences were reported, it was then estimated whether statistical significance would still be claimed in a log-rank test comparing all arms, using the presented information from Kaplan-Meier curves, tables, text and pair-wise comparisons.

Besides median survival, detailed survival data were extracted from trials that compared any chemotherapy regimen versus no chemotherapy; combination of both platinum and non-platinum drugs versus platinum monotherapy; non-platinum drugs versus combination of platinum and non-platinum drugs; and platinum monotherapy versus non-platinum drugs. For trials that included also some patients with earlier stage disease, detailed survival data were extracted only on the patients with advanced stage disease, whenever available; when such data were not available, we extracted survival data from the whole trial, only if the proportion of advanced stage patients exceeded 60%.



For trials with detailed survival data extraction, we first ensured that Kaplan-Meier curves did not clearly violate proportional hazards assumptions. Then, information necessary to calculate the natural logarithm of the relative hazard and its variance was extracted. Estimates from Cox models were used, whenever these were available. Otherwise, these estimates were imputed from the number of deaths ( $E_1$ ,  $E_2$ ) and patients ( $T_1$ ,  $T_2$ ) in each arm and the presented log-rank p-value. The variance was estimated 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. In 4 trials where the log-rank p-value was not available, the hazard ratio was estimated from the Kaplan-Meier plots assuming exponential mortality curves and/or from the available 2 by 2 tables for death. The descriptive analyses of trial characteristics use proportions, medians and interquartile ranges (IQRs). We also examined carefully all trials that claimed formally statistically significant differences in survival on their own to identify potential discrepancies against other such trials with significant results. We also noted whether any of the significant differences in survival had been derived from interim analyses.

First, we performed a meta-analysis that synthesized the survival data for the comparison of any chemotherapy versus no chemotherapy. We then also examined whether the summary results were different when limited to recent studies (published in the last decade 1997-2006), and whether they varied according to the type of chemotherapy regimen. We also examined whether results were different for cisplatin-based regimens, depending on whether a short-length cycle ( $\leq 14$  days) was used or not, as this had been suggested by an earlier meta-analysis to be a potentially important effect modifier; and depending on whether chemotherapy was neo-adjuvant or concurrent to radiotherapy.

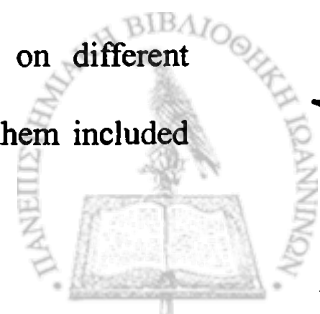


Second, meta-analyses examined whether there were survival differences in the comparisons of platinum monotherapy versus non-platinum-based chemotherapy; combination of both platinum and non-platinum drugs versus platinum monotherapy; and combination of platinum and non-platinum drugs versus non-platinum chemotherapy.

All meta-analyses appraised between-study heterogeneity using the chi-squared-based  $Q$  statistic for statistical significance and the  $I^2$  statistic for the amount of heterogeneity. Heterogeneity was considered statistically significant for  $P < .10$  and large for  $I^2 > 50\%$ . Data were synthesized with both fixed and random effects models. Fixed effects assume there is no between-study heterogeneity, while random effects incorporate also an estimate of the between-study heterogeneity based on the DerSimonian and Laird estimator. With  $I^2=0$ , the two models coincide, while in the presence of modest or large  $I^2$ , random effects are preferable. Calculations considered only the trials with more than 3 deaths; inclusion of trials with 0-3 deaths would not change the summary estimates at all to the second decimal point, since these studies carry negligible weight, but the heterogeneity might be spuriously deflated, because these studies would increase the degrees of freedom. Finally, we also evaluated whether there was any evidence for small-study effects, i.e. whether smaller studies differed in their results from larger studies, using the rank correlation coefficient proposed by Begg and Mazumdar.

Analyses were conducted in SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).  $P$ -values are two-tailed.

A total of 3,364 items were retrieved electronically and 130 articles were screened in full text for eligibility. After exclusions, 64 articles on different randomized trials were eligible for the systematic review and one of them included



two different estimates of survival from different trials. Forty of the trials had been published in 1991 or later and 17 of them had been published in 2001-2005. Twenty-four trials had been conducted exclusively by US investigators, and 10 were international, while the other 31 were conducted in 17 other countries. While details on generation randomization sequence and allocation concealment were rarely reported, the majority of the trials had been conducted by experienced multicenter trialist groups (including 13 trials by the Gynecologic Oncology Group) that are likely to have followed appropriate procedures in this regard. As many as 52 different chemotherapy regimens had been tested in these 65 trials, even when regimens involving the same drugs but different doses were grouped together. The most common regimen was cisplatin monotherapy that was used in 23 arms, while 5-fluorouracil monotherapy was used in seven, hydroxyurea monotherapy was used in 6 and adriamycin in 5. The 65 comparisons included a total of 12,233 randomized patients, of which 11,180 had been considered in survival analyses (median, IQR: 172, 45-246). Fourteen trials included also variable proportions of women with non-advanced disease. Previous chemotherapy was uncommon (table 1). Use of radiotherapy varied across trials: 15 trials used neo-adjuvant chemotherapy (starting before radiotherapy), 23 trials started chemotherapy at the same time as radiotherapy, and the remaining 27 trials used neither of these two strategies and typically involved mostly patients who had radiotherapy in the past or (in some early trials) no radiotherapy at all.

A total of 10 trials had formally statistically significant differences in survival between the compared arms. However, two of them included also women with early stage disease, and data restricted to advanced disease patients were formally significant only in 8 trials.





There were some potential contradictions in these trials. An early moderate-size (n=97) placebo-controlled trial conducted in the 1970s had shown statistically significant survival benefits with hydroxurea. However, three other trials subsequently showed statistically significantly inferior survival with hydroxyurea as compared with regimens containing cisplatin either alone or in combination with other agents, while none of these regimens had ever shown superiority in direct comparison against no treatment.

Other trials had seemingly contradictory results for the same or very similar regimen. One trial had shown a statistically significant inferiority of cisplatin+epirubicin over no chemotherapy; another trial that included both advanced and non-advanced disease patients had shown significant superiority of epirubicin against no chemotherapy. One trial showed a statistically significant survival benefit with cisplatin+vincristine+bleomycin over no chemotherapy, while another trial using a similar regimen plus mitomycin showed a statistically significant deterioration in survival.

Finally, one recent trial found a marginally significant prolongation of survival with the addition of topotecan to cisplatin vs. cisplatin monotherapy in stage IVB patients. However, the median survival with cisplatin was only 6.5 months, despite the overall very good performance status of the study cohort, and the difference in median survival was only 2.9 months.

Two of the statistically significant differences were based on results from preliminary interim analyses. One trial stopped randomized accrual after this preliminary analysis, while the other trial has not reported the full follow-up data 10 years after the publication of the interim analysis.



There were a total of 28 randomized comparisons of chemotherapy versus no chemotherapy in advanced cervical cancer. No survival data were available in 5 of them for a total of 617 women and another small trial had only 3 deaths and was also not included in the quantitative synthesis. Therefore, data from 22 comparisons with survival data on 3,837 women were included in the meta-analysis. There was no statistically significant overall benefit from chemotherapy. The summary relative risk was 0.94 (95% CI, 0.85-1.03) by fixed effects and 0.95 (95% CI, 0.83-1.08) by random effects. The latter estimate may be more reliable, since there was significant between-study heterogeneity ( $Q = 34.03$  with 21 degrees of freedom,  $P = .04$ ,  $I^2 = 38\%$ ). The results of small trials overall did not differ from the results of larger trials (tau correlation coefficient between variance and effect size = .12,  $P = .45$ ).

The heterogeneity seemed to be due to some early trials with statistically significant results that were contradictory among themselves, as described above. When limited to trials published in the last decade (1997-2006), the 11 available comparisons had absolutely no heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ). The summary relative risk again showed no formally significant benefit, although a modest benefit could not be excluded (summary relative hazard 0.89, 95% CI, 0.78-1.02).

Analyses according to type of regimen paradoxically showed a significant benefit only for non-platinum regimens. There was no evidence for any survival benefit in trials of platinum monotherapy vs. no chemotherapy (3 trials, summary relative hazard 1.06, 95% CI, 0.77-1.44 and 1.10, 95% CI, 0.75-1.60, by fixed and random effects calculations, respectively,  $I^2 = 25\%$ ) and in trials of combinations of platinum plus non-platinum agents versus no chemotherapy (12 trials, summary relative hazard 1.04, 95% CI, 0.91-1.18 and 1.03, 95% CI, 0.86-1.23 by fixed and random effects calculations, respectively,  $I^2 = 46\%$ ). A nominal statistically

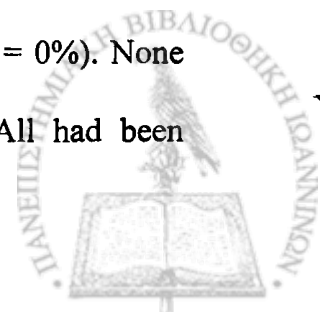


significant benefit was seen for trials of non-platinum regimens versus no treatment (summary relative hazard 0.73, 95% CI, 0.57-0.95,  $I^2 = 0\%$ ). However, the latter benefit was driven by the spuriously large, statistically significant effect of the very early hydroxyurea trial.

The 5 trials using cisplatin-based regimens with short length cycles found a marginally significant survival benefit (summary relative risk 0.80, 95% CI, 0.66-0.97 and 0.66-0.99 by fixed and random effects calculations, respectively,  $I^2 = 13\%$ ), while the 11 trials using platinum-based regimens with longer cycles found a marginally significant deterioration of survival (summary relative risk 1.18, 95% CI, 1.02-1.38,  $I^2 = 2\%$ ). However, the survival benefit with short length cisplatin cycles was driven largely by a trial that had reported only preliminary interim analysis results in 1996 without follow-up data over the last decade.

All trials used either neo-adjuvant (n=12) or concurrent administration (n=10) of chemotherapy. There was no benefit in the neoadjuvant chemotherapy trials (summary relative risk 1.02, 95% CI, 0.84-1.24 by random effects calculations,  $I^2 = 51\%$ ). A trend for benefit in the concurrent chemotherapy trials (summary relative hazard 0.85, 95% CI, 0.73-1.00,  $I^2 = 5\%$ ) was driven entirely by the hydroxyurea trials.

Four trials with survival data on 1,033 subjects compared platinum monotherapy vs. platinum combinations with other regimens. Two other small trials with a total of 40 patients did not have survival data and another small trial of 83 patients only had two deaths and was not included in the quantitative synthesis. Overall, there was no evidence for any survival differences and there was no between-study heterogeneity (summary relative risk 1.09, 95% CI, 0.95-1.24,  $I^2 = 0\%$ ). None of these trials used short-length cycles of platinum chemotherapy. All had been



published in the last decade and pertained to women who were not candidates for concomitant radiotherapy.

Three trials compared non-platinum-based regimens against the combination of platinum and non-platinum agents with survival data on 743 patients. We found large between-study heterogeneity across these 3 trials. The summary estimate showed a superiority of the combination (random effects summary relative hazard 1.57, 95% CI, 1.13-2.19,  $I^2 = 54\%$ ), however in all these trials the non-platinum regimen was hydroxyurea. Interestingly, these survival benefits were seen even though none of these trials used short-length cycles of cisplatin. The largest treatment effect in absolute magnitude was seen in the earliest smallest trial ( $n=25$ ) that had been interrupted very early after an interim analysis and had used no radiotherapy at all. The other two trials used concurrent chemotherapy and radiotherapy.

Four trials addressed survival on 755 patients comparing platinum monotherapy against non-platinum regimens. Again, platinum monotherapy showed nominally significantly better survival than non-cisplatin regimens with modest between-study heterogeneity (random effects summary relative hazard 0.74, 95% CI, 0.57-0.97,  $I^2 = 23\%$ ). However, again, the inferior regimens were either hydroxyurea or 5-fluorouracil monotherapy. All trials had been published in the last decade using concurrent radiotherapy and the two trials showing better results with cisplatin monotherapy had used short-length cycles.

Data were too limited to examine small study effects for meta-analyses of comparisons between different chemotherapy regimens.

This overview and meta-analysis shows that there is little evidence to support that current chemotherapy in advanced cervical cancer can achieve clear cut survival benefits. Several trials among the 65 published to date have found nominally



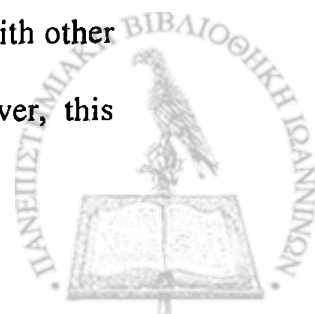
statistically significant survival benefits on their own; however, almost all of them have been contradicted by other trials in the opposite direction. This manifests with some considerable between-study heterogeneity in the meta-analysis. However, heterogeneity is dissipated when early trials are excluded. The trials of the latest decade overall show no significant survival benefit from chemotherapy in these women. We should acknowledge that small relative risk reductions cannot be excluded. In particular with short-length cycles of cisplatin-based regimens, we observed a marginally significant benefit with 20% relative risk reduction. This would need to be seen with caution as it represents a subgroup analysis.

In women with advanced disease and median expected survival of 10 months, a relative hazard of 0.9 would translate approximately to 1 month prolongation of median survival. One has to weight this against the wishes of the individual patient. Decision-making should consider also the considerable toxicity that current chemotherapy regimens, especially combinations of several drugs, may have in these women. Patients with advanced stage disease may particularly prone to the adverse toxic effects, as exemplified by the rapid abandonment of a combination of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin due to several treatment-related deaths. Conversely, for women with earlier stage disease, large, clinically meaningful survival benefits are more plausible and they also have considerable support from prior meta-analyses. Our results should certainly not be extrapolated to challenge the use of chemotherapy in stage I or IIA patients. In some of the trials that we considered here, also women with earlier stage disease had been enrolled and the therapeutic effect was typically more favorable in these patients than in patients with advanced disease, whenever this subgroup analysis was examined.



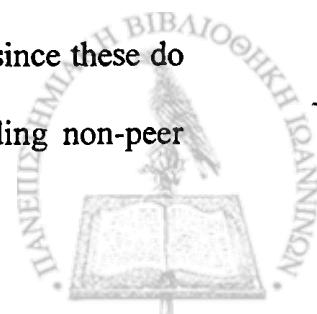
Cisplatin is the most commonly used agent in patients with advanced cervical cancer and it is also typically proposed by current reviews and guidelines. In direct comparisons, we found no overall evidence that platinum, either alone or in combination with other agents, improves survival against no chemotherapy. Nevertheless, in several trials these regimens have been shown to be far better than hydroxyurea and hydroxyurea, the mainstay of treatment in the 1970s, 1980s and early 1990s, had shown large benefits for survival or disease-free survival in small trials of 25 to 97 patients each. These hydroxyurea trials show clear hints of selection bias in their presentation. Hreschyshyn et al. presented significant survival benefits, but only 97 of the 190 randomized patients, a mere half, were included in their survival analysis. Piver et al. claimed major reduction in cervical cancer-related mortality with 1 vs. 9 deaths attributed to cervical cancer in hydroxyurea vs. placebo; yet, a closer examination showed that when all deaths were considered, there was hardly any difference (8 vs. 11). The same team several years later claimed major improvement in disease-free survival, but there was absolutely no difference in survival and even the disease-free survival difference was not tested for statistical significance and is apparently non-significant based on the presented Kaplan-Meier plots. Overall, it seems likely that hydroxyurea was overvalued, while it is an entirely ineffective or even detrimental regimen. Then, in the late 1990s, the apparent benefits of cisplatin-based regimens (even with lengthy cycles) were achieved against an inferior, potentially even detrimental regimen.

Cisplatin-based regimens may still have some effect on survival. We found a significant 20% relative risk reduction in mortality, when we examined trials that had used short-length cycles of cisplatin chemotherapy alone or in combination with other agents. A previous meta-analysis had made the same observation. However, this



benefit, as well as the statistically significant detrimental effect of longer-length cisplatin cycles vs. no chemotherapy should be seen with caution, as they represent subgroup analyses. Subgroup analyses have a poor replication record, even with relatively large –scale evidence. Moreover, the benefit is largely driven by a trial from Argentina that has not followed up on its preliminary interim analysis results since 1996 and interim analyses are expected to yield inflated estimates of treatment effects. Nevertheless, in agreement with the possibility of benefits with short-length cycles, the two trials that suggest better survival with cisplatin monotherapy in direct comparison against non-cisplatin monotherapy also used short-length platinum cycles. Conversely, the large superiority of cisplatin-based regimens against hydroxyurea has been seen with regimens using long-length cycles. This suggests that either the large difference between short- and long-length cisplatin cycles is spurious or/and hydroxyurea is indeed a detrimental regimen. No previous trials have directly compared short- versus long-cycles of cisplatin-based regimens in advanced cervical cancer. Three trials comparing different dosing schemes of cisplatin have found absolutely no differences in survival, but none of these trials addressed a long versus short cycle, as defined here.

Some caveats should be discussed. First, it is likely that we have missed some unpublished results. If selection bias exists in this literature, frank publication bias may also be operating. However, “negative” unpublished trials would make the composite picture even more unfavorable for chemotherapy. In an early meta-analysis of individual level data that considered also unpublished data for the comparison of neoadjuvant chemotherapy vs. no chemotherapy, these unpublished data were minimal anyhow. Here, we decided to avoid using data from abstracts, since these do not have the benefit of full peer-review and we worried about including non-peer



reviewed data in a field where bias already seemed prevalent, especially in small trials. There is an ongoing collaborative meta-analysis of individual level data collecting information on trials of chemotherapy versus no chemotherapy in cervical cancer; this excellent effort should be extended to collect also information on comparisons of different regimens against each other, since this may help clarify better the inconsistencies in this body of evidence. The individual-level approach should also allow to clarify better whether a survival benefit exists for a particular subgroup of patients (e.g. a particular stage of advanced disease).

Second, selective presentation of information is also a concern, but the bias, if any, would probably operate in the same direction. For some trials, we had to impute the relative hazard information indirectly from presented information, and thus these estimates may have a slight error. However, such error would not tilt results in one direction in particular and it is likely to be small anyhow. Again, an updated and extended analysis of individual-level data may be useful.

Third, cancer chemotherapy uses a large variety of regimens and advanced cervical cancer is no exception. Some analyses consider together regimens that are far from identical. We took meticulous caution to dissect this heterogeneity and we did identify some leads for subgroup differences that need to be verified in direct comparisons in large well-designed clinical trials. Finally, we cannot exclude the possibility that new experimental regimens may achieve better results in advanced stage cervical cancer than what has been achieved to-date. In fact, the meta-analysis suggests that given the relative ineffectiveness of current treatments, the development of new therapeutic modalities should be a priority in this field.





## 7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2006.
2. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol* 2005;16:1100-8.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:79-91.
4. Friedlander M, Grogan M; U.S. Preventative Services Task Force. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002;7:342-7.
5. Lukka H, Hirte H, Fyles A, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:203-12.
6. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:781-6.
7. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.



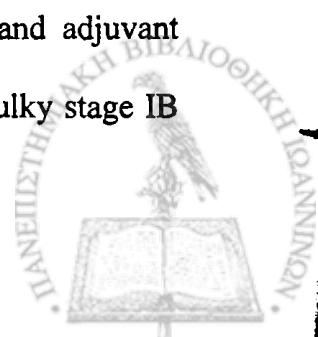
8. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al.: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
9. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2470-86.
10. Vale C, Tierney J, Stewart L. Concomitant chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol* 2006;100:442-3.
11. Green J, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002225.
12. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 262 (7): 931-4, 1989.
13. Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al.: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38 (3): 352-7, 1990.
14. Zaino RJ, Ward S, Delgado G, et al.: Histopathologic-predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 69 (7): 1750-8, 1992.
15. Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, et al.: Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70 (3): 648-55, 1992.



16. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al.: Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 67 (11): 2776-85, 1991.
17. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, et al.: Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (2): 197-204, 1992.
18. Steren A, Nguyen HN, Averette HE, et al.: Radical hysterectomy for stage IB adenocarcinoma of the cervix: the University of Miami experience. *Gynecol Oncol* 48 (3): 355-9, 1993.
19. Gallup DG, Harper RH, Stock RJ: Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 65 (3): 416-22, 1985.
20. Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, et al.: Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 75 (6): 1012-5, 1990.
21. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L, et al.: The prognosis of adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 99 (9): 745-50, 1992.
22. Maiman M, Fruchter RG, Guy L, et al.: Human immunodeficiency virus infection and invasive cervical carcinoma. *Cancer* 71 (2): 402-6, 1993.
23. Bourhis J, Le MG, Barrois M, et al.: Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 8 (11): 1789-96, 1990.
24. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 85 (12): 958-64, 1993.



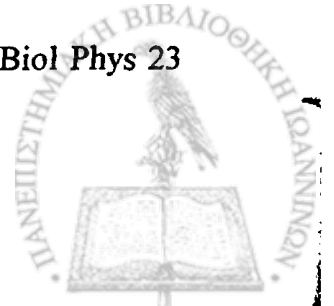
25. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al.: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 140 (8): 700-10, 1994.
26. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst* 92 (5): 397-402, 2000.
27. Παθήσεις Τραχήλου Μήτρας . Στο Κ. Παπαδημητρίου: Ειδική Παθολογική Ανατομική (Συστηματική Παθολογία): Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1990, σελ. 643-649)
28. Νεοπλάσματα Επιθηλιακής Προέλευσης. Στο Ν. Ι. Αγκάντη: Γενική Παθολογία και Παθολογική Ανατομική: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2001, σελ. 175-183
29. Shepherd JH: Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (5): 405-6, 1996.
30. Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 58 (2): 157-8, 1995.
31. Cervix uteri. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp 189-194.
32. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al.: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340 (15): 1137-43, 1999.
33. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al.: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340 (15): 1154-61, 1999.



34. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al.: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18 (8): 1606-13, 2000.
35. Thomas GM: Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340 (15): 1198-200, 1999.
36. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al.: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 20 (4): 966-72, 2002.
37. Rose PG, Bundy BN: Chemoradiation for locally advanced cervical cancer: does it help? *J Clin Oncol* 20 (4): 891-3, 2002.
38. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al.: Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 69 (11): 2796-806, 1992.
39. Lanciano RM, Won M, Hanks GE: A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. *Cancer* 69 (2): 482-7, 1992.
40. Cunningham MJ, Dunton CJ, Corn B, et al.: Extended-field radiation therapy in early-stage cervical carcinoma: survival and complications. *Gynecol Oncol* 43 (1): 51-4, 1991.
41. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al.: Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 33 (3): 283-9, 1989.



42. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, et al.: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 160 (5 Pt 1): 1055-61, 1989.
43. Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al.: Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (3): 501-9, 1992.
44. Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al.: Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 274 (5): 387-93, 1995.
45. Fine BA, Hempling RE, Piver MS, et al.: Severe radiation morbidity in carcinoma of the cervix: impact of pretherapy surgical staging and previous surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (4): 717-23, 1995.
46. Lanciano RM, Martz K, Coia LR, et al.: Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20 (1): 95-100, 1991.
47. Weiser EB, Bundy BN, Hoskins WJ, et al.: Extraperitoneal versus transperitoneal selective paraaortic lymphadenectomy in the pretreatment surgical staging of advanced cervical carcinoma (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 33 (3): 283-9, 1989.
48. Downey GO, Potish RA, Adcock LL, et al.: Pretreatment surgical staging in cervical carcinoma: therapeutic efficacy of pelvic lymph node resection. *Am J Obstet Gynecol* 160 (5 Pt 1): 1055-61, 1989.
49. Vigliotti AP, Wen BC, Hussey DH, et al.: Extended field irradiation for carcinoma of the uterine cervix with positive periaortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (3): 501-9, 1992.



50. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al.: Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 5 (11): 1791-5, 1987.
51. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 32 (2): 198-202, 1989.
52. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al.: A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol* 18 (3): 280-3, 1986.
53. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al.: Activity of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Clin Cancer Res* 2 (8): 1285-8, 1996.
54. Thigpen T, Vance RB, Khansur T: The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix. *Semin Oncol* 22 (5 Suppl 12): 67-75, 1995.
55. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, et al.: Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 14 (3): 792-5, 1996.
56. Buxton EJ, Meanwell CA, Hilton C, et al.: Combination bleomycin, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 81 (5): 359-61, 1989.
57. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al.: Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous



carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 15 (1): 165-71, 1997.

58. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 15 (2): 625-31, 1997.

59. Rose PG, Blessing JA, Gershenson DM, et al.: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 17 (9): 2676-80, 1999.

60. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al.: A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 76 (1): 63-6, 2000.

61. Tumors of the cervix. In: Morrow CP, Curtin JP: *Synopsis of Gynecologic Oncology*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998, pp 107-151.

62. Thomas GM, Dembo AJ, Black B, et al.: Concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after radical surgery. *Gynecol Oncol* 27 (3): 254-63, 1987.

63. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, et al.: A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 32 (2): 198-202, 1989.

64. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, et al.: Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 168 (3 Pt 1): 805-7, 1993.





65. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer (2004).
66. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science* 1946; 103: 409-36.
67. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wokff JA. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by the folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine* 1948; 238: 787-93.
68. Hertz R, Lewis J Jr, Lipsett MB. Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1961; 82: 631-40.
69. Devita VT Jr, Serpick A. Combination chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Proceedings of the American Association of Cancer Research* 1967; 8: 13.
70. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
71. Principles of Cancer chemotherapy: In: Gunter Deppe and Vicki V. Baker: *Gynecologic Oncology*: Oxford University Press, 1999, pp 1-46.
72. Howard A, Pele SR. Nuclear incorporation of P3Z as demonstrated by autoradiographs. *Experimental Cell Research* 1951; 2: 178-87.
73. Steel GG. Cell loss as a factor in the growth rate of human tumors. *European Journal of Cancer* 1967; 3: 381-7.



74. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treatment Report* 1979; 63: 1727-33.
75. Goldie JH, Cold man A). The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Research* 1984; 44: 3643-53.
76. Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin Din Chinese hamster cells in vitro: crossresistance, radioautographic and cytogenetic studies. *Cancer Research* 1970; 30:1174-84.
77. Chabner BA, Lo ngo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996.
78. Murphy GP, Lawrence W J r, Lenhard RE. *American CancerSociety textbook of clinical oncology*. Atlanta, 6A: American Cancer Society, 1995.
79. Dorr RT, Von Hoff DD. *Cancer chemotherapy handbook*. Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1994.
80. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997.
81. Μηχανισμοί Δράσης των Αντιμικροβιακών Χημειοθεραπευτικών. In: Andres Goth: *Medical Pharmacology. Principles and Concepts, Tenth Edition*, The C.V. Mosby Company, Medical Editions Litsas, 1987, σελ .638-640
82. *Cancer Chemotherapy, Antineoplastic Agents* . In: Cedric M. Smith and Alan M. Reynard: *Textbook of Pharmacology. A HBJ International Edition*, W.B. Saunders Company, 1992; σελ. 944-963.
83. Αντινεοπλασματικά . Στο: Μ. Μαρσέλος και Μ. Μάλαμας: *Ιατρική Φαρμακολογία, Εκδόσεις Πανεπιστημίου Ιωαννίνων*, 1993; σελ. 92-107.



84. Calvert H, Judson I, van der Vijgh WJ. Platinum complexes in cancer medicine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. *CancerSurveys* 1993;17:189.
85. Μετα-ανάλυση. Στο: Ι.Π.Α. Ιωαννίδης. Αρχές αποδεικτικής Ιατρικής. Επιδημιολογία – Δημόσια Υγιεινή και Μέθοδοι Έρευνας. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, σελ. 241-260.
86. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;127(9):820-6.
87. Meinert CL. Meta-analysis: science or religion? *Control Clin Trials.* 1989;10(4 Suppl):257S-263S.
88. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA.* 1995;274(24):1935-8.
89. Egger M, Zellweger T, Antes G. Randomised trials in German-language journals. *Lancet.* 1996;347(9007):1047-8.
90. Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Control Clin Trials.* 1998;19(2):159-66.
91. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309(6964):1286-91.
92. Berlin JA. Does blinding of readers affect the results of meta-analyses? University of Pennsylvania Meta-analysis Blinding Study Group. *Lancet.* 1997;350(9072):185-6.
93. Mantel n, Haenszel w. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22(4):719-48.



94. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res.* 1993;2(2):121-45.
95. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
96. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276:637-9.
97. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17:2815-34.
98. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
99. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
100. Ikeda O, Mizukami N, Murata Y, et al. Randomized comparison of intra-arterial chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy and gelfoam embolization for treatment of advanced cervical carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:736-43.
101. Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:817-23.
102. Buda A, Fossati R, Colombo N, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell



cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4137-45.

103. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4626-33.

104. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-95.

105. Cadron I, Jakobsen A, Vergote I. Report of an early stopped randomized trial comparing cisplatin vs. cisplatin/ifosfamide/ 5-fluorouracil in recurrent cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:126-9.

106. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3113-9.

107. Garipagaoglu M, Kayikcioglu F, Kose MF, et al. Adding concurrent low dose continuous infusion of cisplatin to radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a prospective randomized pilot study. *Br J Radiol* 2004;77:581-7.

108. Yamamoto K, Izumi R, Hasegawa K, et al. Adjuvant oral 5-fluorouracil for cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group report. *Int J Oncol* 2004;24:1175-9.

109. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1226-32.



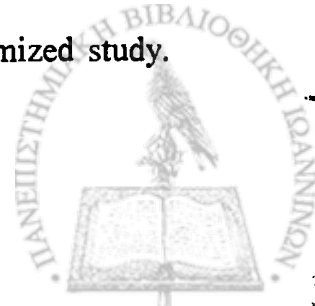
110. Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. A randomized study of primary bleomycin, vincristine, mitomycin and cisplatin (BOMP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IIIB and IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res* 2003;23:2885-90.
111. Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2002;20:1832-7.
112. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966-72.
113. Yamamoto K, Noda K, Hatae M, et al. Effects of concomitant use of doxifluridine, radiotherapy and immunotherapy in patients with advanced cervical cancer. *Oncol Rep* 2001;8:273-7.
114. Nagai N, Oshita T, Murakami J, Shigemasa K, Hirokawa Y, Ohama K. Radiotherapy combined with transcatheter arterial infusion of cisplatin versus oral fluoropyrimidine anticancer agent for locally advanced carcinoma of the uterine cervix: a prospective follow-up study. *Oncol Rep* 2001;8:119-25.
115. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, et al. Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Ann Oncol* 2001;12:967-74.
116. Herod J, Burton A, Buxton J, et al. A randomised, prospective, phase III clinical trial of primary bleomycin, ifosfamide and cisplatin (BIP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in inoperable cancer of the cervix. *Ann Oncol* 2000;11:1175-81.



117. Symonds RP, Habeshaw T, Reed NS, et al. The Scottish and Manchester randomised trial of neo-adjuvant chemotherapy for advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:994-1001.
118. Roberts KB, Urdaneta N, Vera R, et al. Interim results of a randomized trial of mitomycin C as an adjunct to radical radiotherapy in the treatment of locally advanced squamous-cell carcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2000;90:206-23.
119. Gallardo D, Mohar A, Calderillo G, et al. Cisplatin, radiation, and amifostine in carcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Cancer* 1999;9:225-230.
120. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2055-60.
121. Thomsen TK, Pfeiffer P, Bertelsen K. Teniposide or carboplatin in patients with recurrent or advanced cervical carcinoma: A randomized phase II trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 1998;8:310-314.
122. Thomas G, Dembo A, Ackerman I, et al. A randomized trial of standard versus partially hyperfractionated radiation with or without concurrent 5-fluorouracil in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;69:137-45.
123. Sardi JE, Sananes E, Giaroli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in cervical carcinoma stage IIB: a randomized trial. *Internat J Gynecol Oncol* 1998;8:441-450.
124. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997;15:165-71.



125. Leborgne F, Leborgne JH, Doldan R, et al. Induction chemotherapy and radiotherapy of advanced cancer of the cervix: a pilot study and phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:343-50.
126. Tseng CJ, Chang CT, Lai CH, et al. A randomized trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997;66:52-8.
127. Sundfor K, Trope CG, Hogberg T, et al. Radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy for cervical carcinoma. A randomized multicenter study of sequential cisplatin and 5-fluorouracil and radiotherapy in advanced cervical carcinoma stage 3B and 4A. *Cancer* 1996;77:2371-8.
128. Sardi J, Gairola A, Snanes C, et al. Randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIB squamous carcinoma cervix uteri: an unexpected therapeutic management. *International Journal of Gynecologic Oncology* 1996;6:85-93.
129. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol* 1995;13:444-51.
130. Husseinzadeh N, Shrake P, DeEulis T, Rowley K, Aron B. Chemotherapy and extended-field radiation therapy to para-aortic area in patients with histologically proven metastatic cervical cancer to para-aortic nodes: a phase II pilot study. *Gynecol Oncol* 1994;52:326-31.
131. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol* 1994;54:307-15.





132. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol* 1994;17:294-7.
133. Chauvergne J, Lhomme C, Rohart J, et al. Chimiotherapie neoadjuvante des cancer du col uterin aux stades Iib et III. *Bull Cancer*. 1993;80:1069-79..
134. Tatterall MHN, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial comparing platinum-based chemotherapy vs. radiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 1992;2:244-251.
135. Lira-Puerto V, Silva A, Morris M, et al. Phase II trial of carboplatin or iproplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:391-6.
136. Souhami L, Gil RA, Allan SE, et al. A randomized trial of chemotherapy followed by pelvic radiation therapy in stage IIIB carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1991;9:970-7.
137. Tobias J, Buxton EJ, Blackledge G, et al. Neoadjuvant bleomycin, ifosfamide and cisplatin in cervical cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26 Suppl:S59-62.
138. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989;7:1462-8.
139. Wong LC, Choo YC, Choy D, Sham JS, Ma HK. Long-term follow-up of potentiation of radiotherapy by cis-platinum in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989;35:159-63.



140. Piver M, Khalil M, Emrich LJ. Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. *J Surg Oncol* 1989;42:120-5.
141. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1408-14.
142. Edmonson JH, Johnson PS, Wieand HS, et al. Phase II studies of bleomycin, cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin, and bleomycin and cisplatin in advanced cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1988;11:149-51.
143. Alberts DS, Kronmal R, Baker LH, et al. Phase II randomized trial of cisplatin chemotherapy regimens in the treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the cervix: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1987;5:1791-5.
144. Bezwoda WR, Nissenbaum M, Derman DP. Treatment of metastatic and recurrent cervix cancer with chemotherapy: a randomised trial comparing hydroxyurea with cis-diamminedichloro-platinum plus methotrexate. *Med Pediatr Oncol* 1986;14:17-9.
145. Choo YC, Choy TK, Wong LC, Ma HK. Potentiation of radiotherapy by cis-dichlorodiammine platinum (II) in advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986;23:94-100.
146. Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, et al. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985;3:1079-85.



147. Singh P, Dharmalingam SK, Tan MK, Tan CK. Chemotherapy-radiotherapy combination in the treatment of carcinoma of the cervix. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1985;16:665-8.
148. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:803-808.
149. Omura GA, Velez-Garcia E, Birch R. Phase II randomized study of doxorubicin, vincristine, and 5-FU versus cyclophosphamide in advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Treat Rep* 1981;65:901-3.
150. Malkasian GD Jr, Decker DG, Green SJ, Edmonson JH, Jefferies JA, Webb MJ. Treatment of recurrent and metastatic carcinoma of the cervix: comparison of doxorubicin with a combination of vincristine and 5-fluorouracil. *Gynecol Oncol* 1981;11:235-9.
151. Freedman RS, Herson J, Wharton JT, Rutledge FN. Single-agent chemotherapy for recurrent carcinoma of the cervix. *Cancer Clin Trials* 1980;3:345-50.
152. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW 3rd, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages IIIB and IV cervical cancer confined to the pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:317-22.
153. Omura GA, Shingleton HM, Creasman WT, Blessing JA, Boronow RC. Chemotherapy of gynecologic cancer with nitrosoureas: a randomized trial of CCNU and methyl-CCNU in cancers of the cervix, corpus, vagina, and vulva. *Cancer Treat Rep* 1978;62:833-5.
154. Wallace HJ Jr, Hreshchyshyn MM, Wilbanks GD, Boronow RC, Fowler WC Jr, Blessing JA. Comparison of the therapeutic effects of adriamycin alone versus



adriamycin plus vincristine versus adriamycin plus cyclophosphamide in the treatment of advanced carcinoma of the cervix. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1435-41.

155. Baker LH, Opipari MI, Izbicki RM. Mitomycin C, vincristine, and bleomycin therapy for advanced cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1978;52:146-50.

156. Greenberg BR, Kardinal CG, Pajak TF, Bateman JR. Adriamycin versus adriamycin and bleomycin in advanced epidermoid carcinoma of the cervix. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1383-4.

157. Moseley HS, Sasaki T, McConnell DB, et al. A randomized pilot study comparing two regimens in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 1976;8:35-42.

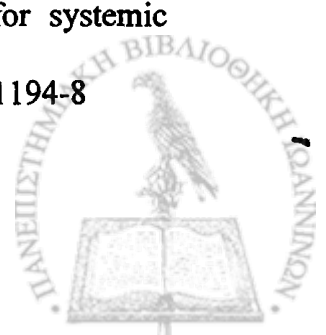
158. Bond WH, Arthur K, Banks AJ, et al. Combination chemotherapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Clin Oncol* 1976;2:173-8.

159. de Palo GM, Bajetta E, Luciani L, Musumeci R, Di Re F, Bonadonna G. Methotrexate (NSC-740) and bleomycin (NSC-125066) in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the uterine cervix. *Tumori* 1976;62:113-22.

160. de Palo GM, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G. Adriamycin plus bleomycin versus cyclophosphamide plus vincristine in advanced carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Chemother Rep* 1973;57:429-35.

161. Barlow JJ, Piver MS, Chuang JT, Cortes EP, Onuma T, Holland JF. Adriamycin and bleomycin, alone and in combination, in gynecologic cancers. *Cancer* 1973;32:735-43

162. 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



163. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
164. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet* (in press).
165. Glenny AM, Altman DG, Song F, et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005;9:1-134, iii-iv.
166. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
167. Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Issues in comparisons between meta-analyses and large trials. *JAMA* 1998;279:1089-93.
168. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116:78-84.
169. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA* 2005;294:2203-9.
170. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* 1998;279:281-6.
171. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991;337:867-72.



## 8. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JPA. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2006 Nov 15; [Epub ahead of print].

