



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)
«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και
Κλινική Βιοπληροφορική»

Διπλωματική εργασία

«Εκτίμηση της ποιότητας αναφορών Τυχαιοποιημένων
Κλινικών Μελετών Ελέγχου, στην θεραπεία της Χρόνιας
Μυελογενούς Λευχαιμίας, χρησιμοποιώντας την δήλωση
CONSORT»

“Assess the reporting quality of RCTs of treatments in CML using the
CONSORT statement (you may restrict the search in the last 10 or 5
years)”

ΣΑΡΑΒΑΝΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Α.Μ: 00085

Τριμελής επιτροπή:

Χρυσούλα Δοξάνη

Ηλίας Ζιντζαράς

Ιωάννης Στεφανίδης

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι αιματολογική κακοήθεια, στην οποία διαταράσσεται η διαφοροποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων και εμφανίζεται αυξημένος αριθμός ανώριμων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΧΜΛ παρουσιάζουν χρωμοσωμική ανωμαλία, γνωστή ως χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια. Το χρωμόσωμα Ph, δίνει την εντολή για τη σύνθεση ενός ελαττωματικού ενζύμου γνωστό ως τυροσινική κινάση Bcr-Abl. Οι αναστολείς που χρησιμοποιούνται για την απενεργοποίηση του ενζύμου είναι οι Dasatinib και Nilotinib.

Μια ομάδα επιστημόνων και εκδοτών ανέπτυξε τη δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, Ενισχυμένα Πρότυπα Αναφοράς Δοκιμών) για να βελτιώσει την ποιότητα καταγραφής των ΤΚΔ. Η δήλωση αποτελείται από έναν κατάλογο και ένα διάγραμμα ροής που μπορούν να χρησιμοποιήσουν οι συγγραφείς για την καταγραφή των αποτελεσμάτων μιας ΤΚΔ.

Στόχοι: Ο σκοπός είναι ο έλεγχος των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στην ΧΜΛ, που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία, σύμφωνα με το CONSORT STATEMENT 2010.

Μέθοδοι: Αρχικά καταγράψαμε τα ποσοστά των μελετών που συμμορφώνονται με τους κανόνες. Στην συνέχεια τα ποσοστά των κανόνων που παρουσιάζει η κάθε μελέτη. Τέλος έγινε στατιστικός έλεγχος των μελετών σύμφωνα με το Impact Factor του κάθε άρθρου.

Αποτελέσματα: Το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών που ελέγχθηκαν παρουσιάζουν συμμόρφωση στο σύνολο των «βασικών κανόνων» της δήλωσης CONSORT, ωστόσο υπάρχουν κανόνες και μελέτες που δεν παρουσιάζουν μεγάλα ποσοστά εμφάνισης. Η στατιστική ανάλυση έδειξε πως στο σύνολο των κανόνων δεν υπάρχει διαφορά στην εμφάνιση αυτών στις μελέτες, μεταξύ χαμηλού και υψηλού Impact Factor.

Συμπέρασμα: Το σύνολο των μελετών εφαρμόζει σε μεγάλο βαθμό τους κανόνες της δήλωσης. Παρ' όλα αυτά υπάρχει και μέρος των μελετών που δεν εμφανίζει. Τα αποτελέσματα δεν μπορούν να γενικευθούν καθώς αφορούν μια και μόνο συγκεκριμένη νόσο.

B. Εισαγωγή

B.1 Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ)

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) είναι μια αιματολογική κακοήθεια, στην οποία διαταράσσεται η διαφοροποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται αυξημένος αριθμός ανώριμων λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Αντιπροσωπεύει παγκοσμίως, το 10-15% του συνόλου των περιστατικών Λευχαιμίας στους ενήλικες. Κάθε χρόνο, διαγιγνώσκονται ένα με δύο περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Η ΧΜΛ συνήθως εμφανίζεται στη μέση ηλικία - στα 45 με 55 έτη κατά μέσο όρο - ενώ περίπου το 2% των περιστατικών είναι παιδιά. Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1200 ασθενείς με ΧΜΛ^[1].

Οι περισσότεροι ασθενείς με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία διαγιγνώσκονται στην αρχική, χρόνια φάση και πολλοί παραμένουν στην φάση αυτή για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, χωρίς η ασθένεια να εξελιχθεί σε πιο προχωρημένο στάδιο. Σ' αυτό διαφέρει από την Οξεία Λευχαιμία η οποία παρουσιάζει πολύ μικρότερα ποσοστά επιβίωσης.

Συχνότητα εμφάνισης της νόσου:

- Παγκόσμια, η συχνότητα εμφάνισης της ΧΜΛ ανέρχεται στα ένα έως δύο περιστατικά ανά 100,000 άτομα το χρόνο
- Η ΧΜΛ είναι υπεύθυνη για το 10% έως 15% του συνολικού αριθμού περιστατικών λευχαιμίας στους ενήλικες
- Μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 65 έτη.
- Η ΧΜΛ είναι ελαφρώς πιο συχνή στους άνδρες; οι λόγοι γι' αυτό είναι άγνωστοι
- Η ΧΜΛ σπάνια εμφανίζεται στα παιδιά^[2].

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με ΧΜΛ παρουσιάζουν χρωμοσωμική ανωμαλία, γνωστή ως χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια και αυτή η γενετική ανωμαλία παρουσιάζεται στο 95% των ασθενών με ΧΜΛ. Πιο συγκεκριμένα, ένα αποσπασμένο μέρος του χρωμοσώματος 22 μετατίθεται στο χρωμόσωμα 9 και ένα μέρος του χρωμοσώματος 9 μετατίθεται στο χρωμόσωμα 22, ένα φαινόμενο το οποίο ονομάζεται "αντιμετάθεση". Μέσω αυτού του φαινομένου της αντιμετάθεσης προκύπτει το βραχύ χρωμόσωμα Ph. Το χρωμόσωμα Ph, το οποίο εντοπίζεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς με ΧΜΛ, δίνει την εντολή για τη σύνθεση ενός ελαττωματικού ενζύμου γνωστό ως τυροσινική κινάση Bcr-Abl. Το ένζυμο αυτό διαταράσσει τους μηχανισμούς σηματοδότησης που σχετίζονται με την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων. Με αυτόν τον τρόπο, οδηγούμαστε στην ανεξέλεγκτη παραγωγή των τελευταίων^[5].

Για το νόσημα αυτό έχει συντελεσθεί μία πραγματική θεραπευτική επανάσταση. Αυτό που έγινε την τελευταία δεκαετία ήταν η προσπάθεια

χρησιμοποίησης αναστολέων του ενζύμου. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Ο πρώτος αναστολέας που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Imatinib. Η θεραπεία ήταν πολύ καλά ανεκτή και ο ουσιαστικός έλεγχος του νοσήματος επιτεύχθηκε στην πλειονότητα των ασθενών και κατά κανόνα διαρκούσε για όσο διάστημα λαμβανόταν η θεραπεία. Υπενθυμίζεται ότι μέχρι τότε το νόσημα μπορούσε να αντιμετωπισθεί ουσιαστικά μόνο με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, θεραπεία, όμως, που είχε θνητότητα από 10% έως 40%. Πιο πρόσφατα χρησιμοποιούνται οι αναστολείς Dasatinib και Nilotinib. Οι αναστολείς αυτοί είναι δραστικότεροι, το αποτέλεσμα επιτυγχάνεται ταχύτερα και οι παρενέργειες από τη χρήση τους διαφέρουν από τις παρενέργειες του Imatinib και κατά συνέπεια χρησιμοποιούνται με επιτυχία, όταν η θεραπεία με το Imatinib δεν μπορεί να δοθεί λόγω παρενεργειών. Η θεραπεία με nilotinib εξασφάλισε υψηλότερα ποσοστά πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, το nilotinib εξασφαλίζει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μείζονος μοριακής ανταπόκρισης αλλά και ακόμη βαθύτερης μοριακής ανταπόκρισης, η οποία ορίζεται ως το επίπεδο μεταγράφων bcr-abl (τα μόρια-εκμαγεία που καθοδηγούν τη σύνθεση της τυροσινικής κινάσης Bcr-Abl) σε ποσοστό 0,0032% ή ακόμη λιγότερο, στη διεθνή κλίμακα μέτρησης («πλήρης» μοριακή ανταπόκριση). Σήμερα, η μοριακή παρακολούθηση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της τακτικής παρακολούθησης των ασθενών, δεδομένου ότι επιτρέπει τον καλύτερο δυνατό προσδιορισμό των επιπέδων ελάχιστης υπολειμματικής νόσου^[3].

Στο 20 – 40% των περιπτώσεων, η διάγνωση γίνεται επί ασυμπτωματικών ασθενών. Οι υπόλοιποι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν κόπωση, κακουχία, απώλεια βάρους, αναιμία, αυξημένα βασεόφιλα και αυξημένο αριθμό αιμοπεταλίων. Χαρακτηριστική, στις περισσότερες περιπτώσεις, είναι η ελαφριά έως μέτρια σπληνομεγαλία. Η φυσική εξέλιξη της νόσου τυπικά περιλαμβάνει 3 φάσεις: τη χρόνια, την επιταχυνόμενη και τη βλαστική, που χαρακτηρίζονται από αντίστοιχη αύξηση του αριθμού ανώριμων μορφών των ουδετερόφιλων κυττάρων («βλάστες»). Η μετάβαση από τη χρόνια στη βλαστική φάση μπορεί να συμβεί απ' ευθείας, χωρίς τη μεσολάβηση σημείων που υποδηλώνουν επιτάχυνση της εξέλιξης της νόσου. Σε κάθε περίπτωση όμως, η εκτροπή σε προχωρημένο στάδιο, συνοδεύεται από σημαντική μείωση στη διάμεση επιβίωση. Αν δε χορηγηθεί θεραπεία, η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στη βλαστική εκτροπή ολοκληρώνεται σε μέσο χρονικό διάστημα 4 ετών^[4].

Οι θεραπευτικές εξελίξεις της τελευταίας δεκαετίας αφορούσαν την ανάπτυξη σκευασμάτων, τα οποία στοχεύουν εκλεκτικά την Bcr-Abl, αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την παραγωγή των καρκινικών κυττάρων. Η εμφάνιση του imatinib (Glivec) το 2001 μείωσε ραγδαία τη θνησιμότητα της θετικής για το χρωμόσωμα Ph ΧΜΛ: η μείωση της θνησιμότητας από το 2001 έως το 2006 ήταν της τάξης του 75%. Την επανάσταση που έφερε το imatinib ακολούθησε η ανάπτυξη του nilotinib (Tasigna). Η κλινική μελέτη φάσης III ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients) κατέδειξε τη θεραπευτική ανωτερότητα του nilotinib, στην επίτευξη μοριακής και κυτταρογενετικής

ανταπόκρισης, καθώς και στην προστασία των ασθενών από την εκτροπή της νόσου με αποτέλεσμα λιγότερους θανάτους από ΧΜΛ^[3].

Σήμερα, η μοριακή παρακολούθηση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της τακτικής παρακολούθησης των ασθενών, δεδομένου ότι επιτρέπει τον καλύτερο δυνατό προσδιορισμό των επιπέδων ελάχιστης υπολειμματικής νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται στο αρχικό στάδιο της νόσου, δηλαδή στην χρόνια φάση, η οποία συχνά δεν συνοδεύεται από εμφανή συμπτώματα. Οι ασθενείς είναι πιθανό να παραμείνουν για μήνες ή χρόνια σε αυτή την φάση της νόσου. Όμως, εάν δεν λάβουν θεραπεία, παρουσιάζουν εκτροπή της νόσου στην επιταχυνόμενη ή τη βλαστική φάση. Κατά την τελευταία, η οποία ονομάζεται και βλαστική κρίση, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν όγκοι εκτός του μυελού των οστών, απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, σοβαρή αναιμία και αιμορραγικές εκδηλώσεις, που εν τέλει οδηγούν στο θάνατο του ασθενούς. Το nilotinib (Tasigna®) είναι εγκεκριμένο σε περισσότερες από 110 χώρες για τη θεραπεία της χρόνιας και της επιταχυνόμενης φάσης της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας, θετικής στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΧΜΛ), σε ενήλικες ασθενείς με αντοχή ή δυσανεξία σε τουλάχιστον μία προγενέστερη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του imatinib (Glivec®), καθώς και σε περισσότερες από 85 χώρες για τη θεραπεία των ενηλίκων νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με Ph+ ΧΜΛ σε χρόνια φάση^[5].

B.2Ενισχυμένα Πρότυπα Αναφοράς Δοκιμών CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι η ανεπαρκής καταγραφή και ο μη επαρκής σχεδιασμός συνδέονται με τις εσφαλμένες εκτιμήσεις των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Τέτοιο συστηματικό σφάλμα βλάπτει σοβαρά τις ΤΚΔ, οι οποίες θεωρούνται χρυσός κανόνας για την αξιολόγηση των παρεμβάσεων λόγω της δυνατότητάς τους να ελαχιστοποιούν ή να αποφεύγουν το σφάλμα. Μια ομάδα επιστημόνων και εκδοτών ανέπτυξε τη δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials, Ενισχυμένα Πρότυπα Αναφοράς Δοκιμών) για να βελτιώσει την ποιότητα καταγραφής των ΤΚΔ. Αρχικά, δημοσιεύτηκε το 1996 και αναθεωρήθηκε το 2001. Η δήλωση αποτελείται από έναν κατάλογο και ένα διάγραμμα ροής που μπορούν να χρησιμοποιήσουν οι συγγραφείς για την καταγραφή των αποτελεσμάτων μιας ΤΚΔ. Πολλά κορυφαία ιατρικά περιοδικά και σημαντικές διεθνείς εκδοτικές ομάδες έχουν επιδοκιμάσει τη δήλωση CONSORT. Η δήλωση διευκολύνει την κριτική αξιολόγηση και την ερμηνεία των ΤΚΔ. Κατά τη διάρκεια της αναθεώρησης του CONSORT το 2001, έγινε σαφές ότι η επεξήγηση και η επεξεργασία των αρχών που υπογραμμίζει η δήλωση CONSORT θα βοηθούσαν τους ερευνητές και άλλους να γράψουν ή να αξιολογήσουν τις δημοσιεύσεις των μελετών. Ένα άρθρο επεξήγησης και επεξεργασίας της δήλωσης CONSORT δημοσιεύτηκε το 2001, παράλληλα με την έκδοση της δήλωσης CONSORT του 2001. Μετά από μια συνεδρίαση ειδικών τον Ιανουάριο του 2007, η δήλωση CONSORT έχει αναθεωρηθεί

περαιτέρω και δημοσιεύεται ως δήλωση CONSORT 2010. Η εν λόγω αναθεώρηση βελτιώνει τη διατύπωση και τη σαφήνεια του προηγούμενου καταλόγου και ενσωματώνει συστάσεις σχετικές με θέματα που μόνο πρόσφατα έχουν λάβει αναγνώριση, όπως το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς έκβασης (selective out-come reporting bias). Αυτό το έγγραφο επεξήγησης και επεξεργασίας που επιδιώκει να ενισχύσει τη χρήση, την κατανόηση και τη διάδοση της δήλωσης του CONSORT– έχει επίσης αναθεωρηθεί εκτενώς. Παρουσιάζει το νόημα και τη λογική για κάθε νέο και ενημερωμένο στοιχείο του καταλόγου, παρέχοντας παραδείγματα καλής καταγραφής και, όπου είναι δυνατόν, αναφορές σε σχετικές εμπειρικές μελέτες. Συμπεριλαμβάνονται διάφορα παραδείγματα διαγραμμάτων ροής. Η δήλωση CONSORT 2010, το παρόν αναθεωρημένο έγγραφο επεξήγησης και επεξεργασίας, καθώς και η σχετική ιστοσελίδα (www.consort-statement.org) αποτελούν χρήσιμες πηγές για τη βελτίωση της καταγραφής των τυχαιοποιημένων δοκιμών^[6].

Γ. Μέθοδοι

Ο σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι ο έλεγχος των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία, που έχουν δημοσιευθεί την τελευταία πενταετία, ως προς την τήρηση των 25 κανόνων της CONSORT STATEMENT 2010.

Γ1.Αναζήτηση Άρθρων

Αρχικά κάναμε αναζήτηση των άρθρων στην PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) με την φράση “randomized controlled trial in chronic myeloid leukaemia”. Έπειτα από τις επιλογές της σελίδας επιλέξαμε τον τύπο “Clinical Trials” των άρθρων που θέλουμε από την κατηγορία Article Types ούτως ώστε να εξασφαλίσουμε πως θα μας εμφανίσει μόνο τις κλινικές μελέτες που μας ενδιαφέρουν. Στην συνέχεια προσθέσαμε την επιλογή “5 years” από την κατηγορία Publication Dates και μας παρουσιάστηκαν 70 μελέτες εκ των οποίων απορρίφθηκαν οι 20 μελέτες, για διάφορους λόγους η καθεμία, καθώς δεν αφορούσαν την έρευνα μας.

Στο σύνολο των 70 άρθρων έγινε έλεγχος για να κατηγοριοποιήσουμε τις μελέτες που μας ενδιαφέρουν και να απορρίψουμε αυτές που δεν πληρούσαν τα κριτήρια. Οι Τυχαιοποιημένες Κλινικές μελέτες που αναφέρονται στην Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με ένα Διάγραμμα Ροής που δημιουργήσαμε για τις μελέτες (διάγραμμα 1). Το διάγραμμα συμπεριλαμβάνει και τις μελέτες που αποκλείστηκαν και τους λόγους που αυτό συνέβη. Το διάγραμμα ξεκινά με συνολικά 70 μελέτες και καταλήγει στην χρησιμοποίηση και στην ανάλυση των 50 από αυτές.

Γ2.Έλεγχος Άρθρων

Στην συνέχεια καταγράψαμε τα στοιχεία της κάθε μελέτης που εγκρίναμε για έλεγχο (όπως έτος δημοσίευσης, όνομα πρώτου ερευνητή, περιοδικό όπου έγινε η δημοσίευση, Impact Factor) και δημιουργήσαμε ένα πίνακα (πίνακας 1) με τα συγκεκριμένα στοιχεία. Επιπλέον σε αυτό τον πίνακα προσθέσαμε τον αριθμό των κανόνων που παρουσιάζει η κάθε μελέτη και το ποσοστό αυτών.

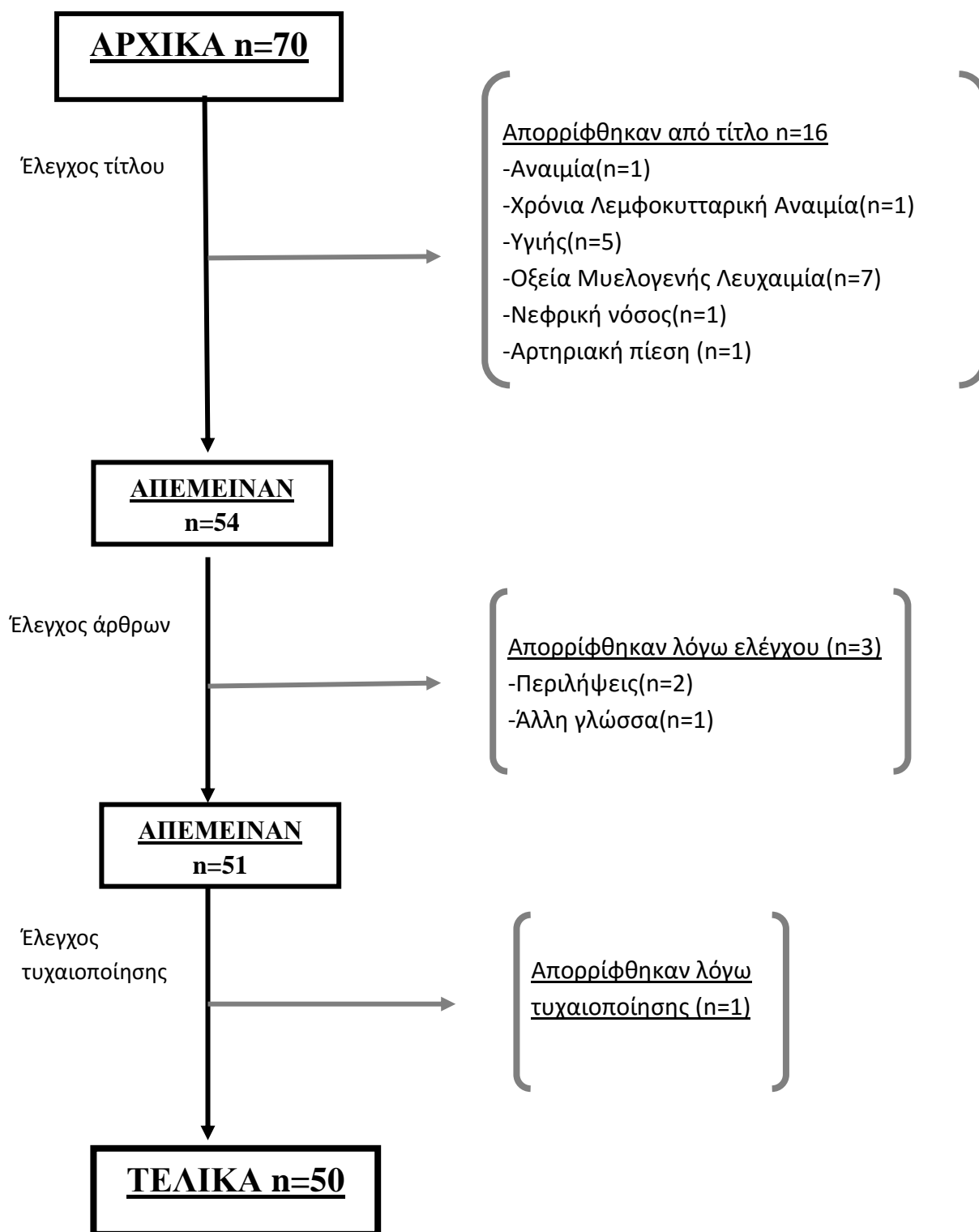
Το επόμενο βήμα είναι να ελέγξουμε το κάθε άρθρο ξεχωριστά και αν εφαρμόζαν τους 25 κανόνες της δήλωσης CONSORT 2010 (πίνακας 4), εξασφαλίζοντας την ποιότητα τους. Ο τρόπος με τον οποίο ενεργήσαμε στην συγκεκριμένη περίπτωση ήταν να σημειώσουμε με την λέξη “yes” τον κάθε κανόνα της δήλωσης CONSORT 2010, για το κάθε άρθρο ξεχωριστά, στην περίπτωση που το άρθρο συνταυτιζόταν με αυτόν. Αντίστοιχα, στην περίπτωση που δεν ταυτιζόταν κάποιος κανόνας με το άρθρο σημειώναμε την λέξη “no” για τον συγκεκριμένο κανόνα. Σκοπός ήταν να παρουσιάσουμε με κάποιο τρόπο, το ποσοστό του σύνολο των άρθρων που ταυτίζονταν με τον κάθε κανόνα ξεχωριστά. Αυτός ήταν και ο λόγος που αποκλίναμε από το να σημειώνουμε την σελίδα που εμφανίζεται ο κάθε κανόνας της δήλωσης στο κάθε άρθρο ξεχωριστά. Με τα στοιχεία αυτά δημιουργήσαμε ένα πίνακα αποτελεσμάτων (πίνακας 2) όπου παρουσιάζονται οι 25 κανόνες της δήλωσης, ο αριθμός και το ποσοστό των μελετών που ταυτίζονται με αυτούς.

Γ3.Στατιστική ανάλυση

Στο τέλος της έρευνας μας δημιουργήσαμε ένα πίνακα όπου αναφέρονται οι κανόνες της δήλωσης Consort και χωρίσαμε σε δύο ομάδες τις μελέτες μας ($IF < 7,079$ και $IF > 7,079$), σύμφωνα με το Impact Factor των περιοδικών που έχουν δημοσιευθεί. Οι τιμές των IF των περιοδικών κυμαίνονταν από 1.679 έως 18.428 και ως σημείο αναφοράς ορίσαμε τον μέσο όρο όλων των τιμών που είναι το 7,079. Αξίζει να σημειωθεί ότι χρησιμοποιήσαμε το IF κάθε περιοδικού κατά την χρονολογία που δημοσιεύθηκε το κάθε άρθρο σε αυτό. Στην συνέχεια με στατιστική ανάλυση παρουσιάσαμε το χ^2 και το p value του κάθε κανόνα της δήλωσης, ως προς το Impact Factor των δύο ομάδων (πίνακας 3). Σκοπός αυτού ήταν να εξετάσουμε κατά πόσο υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων και κατ'επέκταση, κατά πόσο επηρεάζεται η συμμόρφωση των κανόνων της δήλωσης CONSORT όταν δημοσιεύονται σε καλύτερο περιοδικό.

Δ. Αποτελέσματα

Δ1. Διάγραμμα ροής και πίνακας στοιχείων



1. Διάγραμμα ροής των μελετών.

No	Year	Journal	Impact Factor	First Author	Consort rules n/37	Consort
1	2015	Blood Journal	11.841	Susanne Sauße	33	89%
2	2015	Blood Journal	11.841	Jianxiang Wang	33	89%
3	2015	Haematologica	6.671	Gabriele Gugliotta	29	78%
4	2015	Leukemia	12.104	L Kalmanti	25	68%
5	2015	Leukemia	12.104	TP Hughes	28	76%
6	2016	Leukemia	12.104	A Gratwohl	32	86%
7	2015	British Journal of Haematology	5.401	Tim H. Brummendorf	24	65%
8	2014	Annals of Hematology	2.634	Ulrike Proetel	34	92%
9	2014	Blood Journal	10.452	Elias Jabbour	33	89%
10	2014	Blood Journal	10.452	Susan Branford	25	68%
11	2014	Blood Journal	10.452	TP Hughes	31	84%
12	2012	Blood Journal	9.060	Hagop M. Kantarjian	31	84%
13	2014	Blood Journal	10.452	TP Hughes	26	70%
14	2014	Blood Journal	10.452	Neil P. Shah	28	76%
15	2014	Blood Journal	10.452	Michael Lauseker	24	65%
16	2011	Blood Journal	9.898	Bengt Simonsson	28	76%
17	2013	Blood Journal	9.775	Andreas Hochhaus	26	70%
18	2012	Blood Journal	9.060	Jerald P. Radich	34	92%
19	2011	Haematologica	6.424	Amr R. Ibrahim	23	62%
20	2012	Haematologica	5.935	Deborah L. White	26	70%
21	2012	Haematologica	5.935	Andreas L. Petzer	28	76%
22	2014	Haematologica	5.814	TP Hughes	29	78%
23	2014	Haematologica	5.814	Benjamin Hanfstein	25	68%
24	2014	American Journal of Haematology	3.798	Carlo Gambacorti-Passerini	31	84%
25	2013	Cancer Journal	4.901	Hyacinthe Johnson-Ansah	21	57%
26	2014	European Journal of Hematology	2.066	Henrik Hjorth-Hansen	32	86%
27	2013	International Journal of Haematology	1.679	Shin Fujisawa	30	81%
28	2013	British Journal of Haematology	4.959	Paolo Gallipoli	9	24%
29	2011	Journal of Oncology Pharmacy Practice	2.400	Veena S Ghalaut	11	30%
30	2014	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	2.769	Ali-Akbar Golabchifar	22	59%
31	2014	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	2.769	V. Gotta	32	86%
32	2014	Current Medical Research and Opinion	2.653	Annie Guérin	31	84%
33	2012	Leukemia	10.164	B Hanfstein	24	65%
34	2014	Journal of Clinical Oncology	18.428	Rudiger Hehlmann	31	84%
35	2014	Leukemia and Lymphoma	2.891	Charles T. Chuah	28	76%
36	2011	European Journal of Clinical Pharmacology	2.845	RA Larson	25	68%
37	2012	Leukemia	10.164	RA Larson	31	84%
38	2014	Annals of Hematology	2.634	Michael Lauseker	16	43%

39	2014	Leukemia Research	2.351	L. Legros	13	35%
40	2014	Leukemia	10.431	B Hanfstein	23	62%
41	2013	Leukemia	9.379	S Mustjoki	31	84%
42	2014	British Journal of Haematology	4.711	Michael W. Deininger	32	86%
43	2013	Oncotarget	6.627	Marc Delord	25	68%
44	2013	European Journal of Cancer	4.819	Noortje Thielen	29	78%
45	2014	Current Medical Research and Opinion	2.653	James E. Signorovitch	24	65%
46	2013	Annals of Hematology	2.396	Noortje Thielen	31	84%
47	2014	American Journal of Haematology	3.798	Ilaria Vigan	22	59%
48	2012	Journal of Clinical Oncology	18.038	Jorge E. Cortes	31	84%
49	2012	Haematologica	5.935	François Guilhot	27	73%
50	2014	The Journal of Clinical Pharmacology	2.555	Hefei Zhang	24	65%

Πίνακας 1. στοιχείων των μελετών, αριθμός και ποσοστό των κανόνων της δήλωσης CONSORT που αυτές παρουσιάζουν.

Παραπάνω στο διάγραμμα 1 διακρίνεται ο αριθμός των μελετών που απορρίφθηκαν και συμπεριλήφθηκαν, αντίστοιχα, στην έρευνά μας. Ξεκινήσαμε με 70 μελέτες. Κατά τον έλεγχο των τίτλων απορρίφθηκαν οι 16 γιατί αφορούσαν άλλες ασθένειες. Από τις 54 μελέτες που απέμειναν, κατά την αναζήτησή τους, απορρίφθηκαν οι 3 είτε γιατί υπήρχαν διαθέσιμες μόνο σε περιλήψεις είτε γιατί εντοπίστηκαν σε άλλη γλώσσα (Ιαπωνικά).

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα στοιχεία της κάθε μελέτης όπως: το έτος δημοσίευσης, το περιοδικό που αυτή δημοσιεύθηκε, το Impact Factor (IF) του περιοδικού, ο πρώτος ερευνητής που συμμετείχε στην μελέτη καθώς και ο αριθμός και το ποσοστό των κανόνων της δήλωσης CONSORT που εμφανίζονταν στην κάθε μελέτη. Αξίζει να σημειωθεί πως το IF των περιοδικών που δημοσιεύθηκε η κάθε μελέτη είναι κατά το έτος που έγινε η δημοσίευση. Οι 46 μελέτες από τις 50 εμφανίζουν παραπάνω από 50% ποσοστό συμμόρφωσης στους κανόνες της δήλωσης και μόνο μια μελέτη από τις 4, εμφανίζει ποσοστό χαμηλότερο του 25% και αυτό οριακά. Οι 27 μελέτες από τις 46 εμφανίζουν ποσοστό μεγαλύτερο του 75% των κανόνων και οι υπόλοιπες 19 μεταξύ του 50% και του 75%. Τέλος 2 από τις μελέτες παρουσιάζουν ποσοστό εμφάνισης κανόνων πάνω από 90%.

Να σημειωθεί ότι κάποιοι από τους κανόνες που δεν εμφανίζονταν στις μελέτες δεν ήταν απαραίτητο να εμφανιστούν καθώς μπορεί να μην χρησιμοποιήθηκαν παράμετροι που αυτοί όριζαν(π.χ δευτερεύουσες εκβάσεις). Σε συνδυασμό με αυτό που μόλις αναφέραμε, συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι το δείγμα μας παρουσιάζει ικανοποιητικά ποσοστά καθώς σχεδόν όλες οι μελέτες εμφανίζουν συμμόρφωση με τους κανόνες πάνω από 50%.

Δ2. Πίνακας κανόνων δήλωσης Consort

		STUDIES	STUDIES %
1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο	16	32%
1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού.	46	92%
2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	49	98%
2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	46	92%
3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής	48	96%
3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους	20	40%
4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες	46	92%
4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα	36	72%
5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια	43	86%
6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης	46	92%
6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	32	64%
7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος	40	80%
7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος	42	84%
8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής	34	68%
8β	Τύπος τυχαιοποίησης λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών	31	62%
9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής	31	62%
10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες	14	28%
11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων	2	4%
11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων	1	2%
12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων	48	96%
12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις	39	78%
13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία	49	98%
13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες	44	88%
14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης	31	62%
14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη	1	2%
15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά για κάθε ομάδα	27	54%
16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση .	49	98%
17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα	47	94%
17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων	38	76%
18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων	40	80%
19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα	48	96%
20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων	48	96%
21	Γενικευσιμότητα των ευρημάτων της δοκιμής	43	86%
22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα	49	98%
23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	30	60%
24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής	47	94%
25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη ρόλος των χρηματοδοτών	40	80%

Πίνακας 2. αριθμών και ποσοστών μελετών που εμφανίζουν την κάθε αναφορά της δήλωσης CONSORT.

Όπως διακρίνουμε στον πίνακα από τα 37 ερωτήματα και υπο-ερωτήματα, τα 31 εμφανίζουν ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των μελετών. Δηλαδή πάνω από τις μισές μελέτες μας συμμορφώνονται σχεδόν πλήρως με τους κανόνες της δήλωσης CONSORT. Η σημασία αυτού του συνόλου ενισχύεται αν συμπεριλάβουμε το γεγονός ότι κάποιες ερωτήσεις αποκλείονται καθώς δεν εμφανίζονται συχνά γιατί έχουν αρνητική σημασία (όπως π.χ γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη). Ποσοστό μελετών κάτω από 25% εμφανίζουν οι 3 κανόνες εκ των οποίων οι 2 αναφέρονται στο αν υπήρξε τυφλοποίηση στις μελέτες και ο 3ος στο γιατί η μελέτη τερματίστηκε, που τον συναντήσαμε σε 1 μελέτη. Μεταξύ 25% και 50% του συνόλου των μελετών εμφανίζουν 3 κανόνες και συνολικά 6 κανόνες εμφανίζονται σε ποσοστό μικρότερο του 50% του δείγματός μας, αριθμός πολύ μικρός. Ποσοστό μελετών πάνω από 75% εμφανίζεται στους 23 κανόνες από τους 37 και στους 14 από αυτούς εμφανίζεται ποσοστό μελετών πάνω από 90%. Δηλαδή το σύνολο των μελετών καλύπτει του 14 από τους 37 κανόνες γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι «βασικοί» κανόνες της δήλωσης (όπως π.χ επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής ή για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν) σε κάθε ανάλυση παρουσιάζονται στο σύνολο των μελετών μας. Πάνω από 75% των μελετών και κάτω από 90% εμφανίζουν οι 9 κανόνες.

Συμπερασματικά μεγάλο ποσοστό των μελετών εμφανίζουν τους «βασικούς» κανόνες της δήλωσης πράγμα που δηλώνει πως οι μελέτες μπορούν να «σταθούν» στην επιστημονική κοινότητα και να προσφέρουν στην επιστημονική κοινότητα. Επίσης μπορούμε να συμπεράνουμε πως η δήλωση CONSORT βοηθά πολύ στο να βελτιώνονται οι δημοσιευμένες μελέτες και το σύνολο αυτών συμμορφώνεται με αυτήν. Αντίθετα κάποιοι κανόνες εμφανίζονται σε πολύ λίγες μελέτες γεγονός που σημαίνει πως είτε δεν θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνονται καθώς εμφανίζονται σε πολύ ειδικές περιπτώσεις, είτε οι μελέτες παρόλο που συμμορφώνονται χρίζουν βελτίωσης. Τέλος είναι γεγονός πως σημαντικό ποσοστό μελετών έχει ελλείψεις και χρήζει βελτίωσης.

Δ3. Πίνακας κανόνων δήλωσης Consort

Αρχικά να αναφέρουμε πως για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων μας χρησιμοποιήσαμε το IBM SPSS Statistics v22.

	IF<7.079		IF>7079			
	N yes	N no	N yes	N no	χ^2	Pvalue
1α	8	21	8	13	0,618	0,432
1β	25	4	21	0	3,148	0,076
2α	28	1	21	0	0,739	0,39
2β	25	4	21	0	3,148	0,076
3α	27	2	21	0	1,509	0,219
3β	6	23	14	7	10,728	0,001
4α	26	3	20	1	0,516	0,473
4β	19	10	17	4	1,439	0,23
5	24	5	19	2	0,603	0,438
6α	26	3	20	1	0,516	0,473
6β	15	14	17	4	4,516	0,034
7α	20	9	20	1	5,255	0,022
7β	23	6	19	2	1,13	0,288
8α	18	11	16	5	1,116	0,291
8β	17	12	14	7	0,335	0,563
9	17	12	14	7	0,335	0,563
10	6	23	8	13	1,83	0,176
11α	1	28	1	20	0,055	0,815
11β	1	28	0	21	0,739	0,39
12α	28	1	20	1	0,055	0,815
12β	21	8	18	3	1,256	0,262
13α	29	0	20	1	1,409	0,235
13β	24	5	20	1	1,796	0,18
14α	16	13	15	6	1,366	0,242
14β	0	29	1	20	1,409	0,235
15	16	13	11	10	0,038	0,845
16	28	1	21	0	0,739	0,39
17α	26	3	21	0	2,311	0,128
17β	21	8	17	4	0,487	0,485
18	19	10	21	0	9,052	0,003
19	27	2	21	0	1,509	0,219
20	28	1	20	1	0,055	0,815
21	23	6	20	1	2,566	0,109
22	29	0	20	1	1,409	0,235
23	19	10	11	10	0,876	0,349
24	26	3	21	0	2,311	0,128
25	21	8	19	2	2,484	0,115

Πίνακας 3. χ^2 και p value σε ομάδες μελετών ανά κανόνα δήλωσης CONSORT.

Για τον υπολογισμό του χ^2 και του p value χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο Ανάλυση Πολλαπλών Απαντήσεων. Ορίσαμε ως πρώτη ομάδα τις μελέτες που είχαν $IF < 7,079$ και καταγράψαμε τον αριθμό των μελετών που εμφανίζουν τους κανόνες της δήλωσης ως “yes” και τον αριθμό των μελετών που δεν την εμφανίζουν ως “no”. Το σύνολο των μελετών της συγκεκριμένης ομάδας είναι 29. Αντίστοιχα για $IF > 7,079$ ορίσαμε το ίδιο και πραγματοποιήσαμε την ανάλυση για κάθε κανόνα της δήλωσης ξεχωριστά στο σύνολο των μελετών. Στην δεύτερη ομάδα παρουσιάζονται 21 μελέτες. Ο σκοπός αυτής της ανάλυσης είναι να ελέγξουμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά και κατά συνέπεια αν ο IF της κάθε μελέτης, επηρεάζει την συμμόρφωση ή μη στους κανόνες της δήλωσης. Το p value $< 0,05$ σημαίνει πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ενώ το p value $> 0,05$ σημαίνει πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων. Στο σύνολο των κανόνων εντοπίζεται πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων και κατ’ επέκταση ότι ο IF δεν επηρεάζει την συμμόρφωση της μελέτης στους κανόνες. Εντοπίσαμε 2 κανόνες που εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά, τον κανόνα 7α που αναφέρεται στο πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος και τον κανόνα 18 που αναφέρεται στο αν εμφανίζονται αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική. Αυτό σημαίνει ότι στους δύο συγκεκριμένους κανόνες επηρεάζει το IF την συμμόρφωση των μελετών ή μη, ωστόσο δεν επηρεάζει πολύ στο σύνολο των κανόνων και για αυτό δεν θα επεκταθούμε περαιτέρω.

Τίτλος και περίληψη		
	1α	Αναγνώριση της δοκιμής ως τυχαιοποιημένη στον τίτλο
	1β	Δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής (για ειδική καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για περιλήψεις)
Εισαγωγή		
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις
Μέθοδοι		
Σχεδιασμός δοκιμής	3α	Περιγραφή του σχεδιασμού της δοκιμής (όπως παράλληλος,

		παραγοντικός) συμπεριλαμβανομένου της αναλογίας διανομής
	3β	Σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους ύστερα από την έναρξη της δοκιμής (όπως στα κριτήρια καταλληλότητας), με αιτιολόγηση
Συμμετέχοντες	4α	Κριτήρια καταλληλότητας για τους συμμετέχοντες
	4β	Συνθήκες και τόποι στους οποίους συλλέχθηκαν τα δεδομένα
Παρεμβάσεις	5	Οι παρεμβάσεις της κάθε ομάδας με αρκετή λεπτομέρεια έτσι ώστε να είναι εφικτή η επανάληψη, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πως και πότε αξιολογήθηκαν
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες
Μέγεθος δείγματος	7α	Πως καθορίστηκε το μέγεθος του δείγματος
	7β	Όπου είναι εφαρμόσιμο, εξήγηση των ενδιάμεσων αναλύσεων και οδηγιών σταματήματος
Τυχαιοποίηση:		
Δημιουργία ακολουθίας	8α	Μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της ακολουθίας τυχαίας διανομής
	8β	Τύπος τυχαιοποίησης/λεπτομέρειες τυχόν περιορισμών (όπως χρήση μπλοκ [blocking] και μέγεθος μπλοκ)

Μηχανισμός απόκρυψης διανομής	9	Μηχανισμός που χρησιμοποιήθηκε για την εφαρμογή της ακολουθίας τυχαίας διανομής (όπως διαδοχικά αριθμημένοι περιέκτες), περιγράφοντας οποιαδήποτε βήματα που τηρήθηκαν για την απόκρυψη της ακολουθίας μέχρι την εφαρμογή των παρεμβάσεων
Εφαρμογή	10	Ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις
Τυφλοποίηση	11α	Αν έγινε, ποιος ήταν τυφλοποιημένος μετά την ταξινόμηση των παρεμβάσεων (για παράδειγμα, οι συμμετέχοντες, προμηθευτές φροντίδας, αυτοί που αξιολογούν τις εκβάσεις) και πως εφαρμόστηκε
	11β	Αν κρίνεται σχετικό, περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων
Στατιστικές μέθοδοι	12α	Στατιστικές μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για την σύγκριση των ομάδων για τις κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις
	12β	Μέθοδοι για πρόσθετες αναλύσεις, όπως αναλύσεις υποομάδων και σταθμισμένες αναλύσεις
Αποτελέσματα		
Ροή συμμετεχόντων (ένα διάγραμμα συστήνεται έντονα)	13α	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων, που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση

	13β	Για κάθε ομάδα απώλειες και αποκλεισμοί μετά την τυχαιοποίηση, μαζί με αιτίες
Στρατολόγηση	14α	Ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης
	14β	Γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη
Βασικά αρχικά δεδομένα	15	Ένας πίνακας στον οποίο να φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα
Αριθμοί που αναλύθηκαν	16	Για κάθε ομάδα, ο αριθμός των συμμετεχόντων (παρονομαστής) που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση και κατά πόσο η ανάλυση έλαβε χώρα στις αρχικά ταξινομημένες ομάδες.
Εκβάσεις και εκτίμηση	17α	Για κάθε κύρια και δευτερεύουσα έκβαση, αποτελέσματα για κάθε ομάδα, και το εκτιμώμενο μέγεθος επίδρασης και η ακρίβειά του (όπως τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης)
	17β	Για διχότομες εκβάσεις, συστήνεται η παρουσίαση τόσο των απόλυτων, όσο και των σχετικών μεγεθών επίδρασης
Συμπληρωματικές αναλύσεις	18	Αποτελέσματα κάθε άλλης ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης υποομάδων και σταθμισμένης ανάλυσης, διακρίνοντας την προκαθορισμένη από την διερευνητική
Βλαβερές συνέπειες	19	Όλες οι σημαντικές βλαβερές συνέπειες ή οι ακούσιες επιδράσεις σε κάθε ομάδα (για εξειδικευμένη καθοδήγηση βλέπε το CONSORT για

		βλαβερές συνέπειες)
Συζήτηση		
Περιορισμοί	20	Περιορισμοί της δοκιμής, αντιμετωπίζοντας τις πηγές πιθανών σφαλμάτων, την ανακρίβεια, και αν σχετικό, την πολλαπλότητα των αναλύσεων
Γενικευσιμότητα	21	Γενικευσιμότητα (εξωτερική εγκυρότητα, εφαρμοσιμότητα) των ευρημάτων της δοκιμής
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις
Άλλες πληροφορίες		
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών

Πίνακας 4. Κατάλογος στοιχείων που θα πρέπει να περιληφθούν στην αναφορά μιας τυχαιοποιημένης δοκιμής σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT 2010 *

Ελληνική μετάφραση από: Σταματία Κόκκαλη, Χάρις Μπίρτσου, Άννα-Μπεττίνα Χάιδις

Ε. Συμπέρασμα

Το σύνολο των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας παρουσιάζει ικανοποιητικά ποσοστά συμμόρφωσης με την δήλωση CONSORT, γεγονός που δείχνει πως στον τομέα των κλινικών μελετών και στην επιστημονική τους κοινότητα έχει εισαχθεί ένα πολύ σημαντικό βοηθητικό εργαλείο για τον κάθε ερευνητή και μπορεί να τον βοηθήσει σημαντικά στην διευκόλυνση του έργου του. Ταυτόχρονα έχει διευκολυνθεί αρκετά και το έργο των αξιολογητών και των αναγνωστών καθώς παραλαμβάνουν πληρέστερες μελέτες προς αξιολόγηση ή προς ανάγνωση αντίστοιχα. Ωστόσο σε συγκεκριμένες μελέτες ή ερωτήσεις της δήλωσης παρουσιάζεται μια εντελώς διαφορετική εικόνα, δηλαδή χαμηλά ποσοστά συμμόρφωσης με τους κανόνες της δήλωσης CONSORT. Για το λόγο αυτό υποχρεούμαστε να αναφέρουμε πως ίσως κάποιες ερωτήσεις να πρέπει να είναι πιο γενικευμένες και όχι τόσο εξειδικευμένες ή το σύνολο της δήλωσης να διαχωρίζεται σε πρωτεύουσας και δευτερεύουσας σημασίας ερωτήσεις. Βέβαια το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται σε παραλήψεις που μπορεί να έγιναν κατά την κρίση των μελετών.

Σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία^[7] και πιο συγκεκριμένα με την δημοσίευση μιας παρόμοιας έρευνας που διενεργήθηκε στο παρελθόν από τους Ziozas and Zintzaras^[7], μπορούμε να συμπεράνουμε πως η παρούσα έρευνα παρουσιάζει στο σύνολό της παρόμοια ποσοστά συμμόρφωσης των μελετών, στους κανόνες της δήλωσης CONSORT. Να αναφέρουμε ενδεικτικά, στον κανόνα «ερμηνεία των αποτελεσμάτων» το ποσοστό των μελετών της παρούσας έρευνας είναι 98% και της δημοσιευμένης έρευνας 96%. Στον κανόνα «κριτήρια καταλληλότητας» το ποσοστό που βρήκαμε είναι 92% και της δημοσιευμένης έρευνας 96%. Στον κανόνα «περιλήψεις» το ποσοστό της έρευνάς μας είναι 92% και της δημοσιευμένης 90%. Στον κανόνα «ροή συμμετεχόντων» το ποσοστό της έρευνας είναι 98% και της δημοσιευμένης 92%. Στον κανόνα «στατιστικές μέθοδοι» το ποσοστό που βρήκαμε είναι 96% και της δημοσιευμένης έρευνας 93%. Στον κανόνα «συμπεράσματα» το ποσοστό που βρήκαμε είναι 94% και της δημοσιευμένης έρευνας 96%. Το ίδιο μοτίβο ακολουθείται σε όλους σχεδόν τους κανόνες της δήλωσης. Οι μικρές διαφορές των ποσοστών μπορεί να οφείλονται στο ότι η δημοσιευμένη έρευνα αναφέρεται σε όλους του τύπους των Λευχαιμιών ενώ εμείς ερευνήσαμε μόνο τον ένα τύπο.

Να σημειωθεί πως παρατηρείται μεγάλη απόκλιση ποσοστών σε τέσσερις κανόνες, γεγονός που μπορεί να οφείλεται είτε στην μη σωστή αξιολόγηση είτε στην απώλεια πληροφοριών. Ένας επιπλέον λόγος μπορεί να είναι ότι η δημοσιευμένη έρευνα αναφέρεται σε όλους του τύπους των Λευχαιμιών ενώ εμείς ερευνήσαμε μόνο τον ένα τύπο. Απόκλιση παρουσιάζεται στον κανόνα «μηχανισμός απόκρυψης διανομής» όπου το ποσοστό που βρήκαμε είναι 62% ενώ της δημοσιευμένης έρευνας είναι 27%. Το ποσοστό που βρήκαμε στον κανόνα «αριθμοί που αναλύθηκαν» είναι 36%, ενώ της έρευνας 98%. Στον κανόνα «εκτίμηση των εκβάσεων» βρήκαμε 76% ενώ το δημοσιευμένο ποσοστό είναι 47% και τέλος στον κανόνα «μέγεθος δείγματος» βρήκαμε ποσοστό 80% ενώ το δημοσιευμένο είναι 46%.

Ωστόσο το γεγονός ότι στο σύνολο τα ποσοστά δεν διαφέρουν πολύ, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ανάλυσή μας δεν ανέδειξε ιδιαίτερες αποκλίσεις από τις προηγούμενες ανάλογες δημοσιεύσεις. Αξίζει να επισημάνουμε πως η παρούσα έρευνα αναφέρεται σε συγκεκριμένο νόσημα και περιορίζεται σε συγκεκριμένο επιστημονικό τομέα, γι' αυτό και δεν μπορούμε να διεξάγουμε γενικευμένα συμπεράσματα. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα περιορίζονται μόνο για τον τομέα της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας και δεν γνωρίζουμε να και πόσο διαφέρουν σε άλλα αντικείμενα.

Τέλος να αναφέρουμε πως η παρούσα έρευνα θα μπορούσε να επεκταθεί για περαιτέρω μελέτη καθώς περιορίστηκε στα 5 τελευταία έτη δημοσιεύσεων συγκεκριμένου αντικειμένου. Θα μπορούσε επί παραδείγματι να γίνει για περισσότερα έτη και περισσότερα του ενός αντικειμένου. Με αυτό τον τρόπο θα μπορούσαμε να βγάλουμε πιο ασφαλή συμπεράσματα και να διεξάγουμε περισσότερες συγκρίσεις και στατιστικές αναλύσεις από όσες αναφέρονται στην παρούσα. Με τον τρόπο αυτό θα υπήρχαν περισσότερες πιθανότητες για μακροχρόνια έρευνα και μια πιθανή μελλοντική επιτυχημένη δημοσίευση των αποτελεσμάτων αυτών. Ωστόσο ο χρόνος ήταν περιορισμένος και η επιλογή της διεξαγωγής συγκεκριμένης.

Στ. Αναφορές(Άρθρα και ιστότοποι)

1. National Cancer Institute. General Information About Chronic Myelogenous Leukemia (PDQ). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/patient/>.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: chronic myeloid leukemia, V.1.2013. Available at:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
3. Central European Leukemia Study Group. About CML. Available at: <http://www.cml-info.com/de/healthcare-professionals/about-cml.html>.
4. American Cancer Society. Detailed Guide: CML. What are the key statistics about CML? (Jun 2012 revision) Available at: <http://www.cancer.org/Cancer/Leukemia-ChronicMyeloidCML/DetailedGuide/leukemia-chronic-myeloid-myelogenous-key-statistics>.
5. Pinilla-Ibarz J1, Sweet KL1, Corrales-Yepe GM1, Komrokji RS1 et al. Role of tyrosine-kinase inhibitors in myeloproliferative neoplasms: comparative lessons learned.
6. D. Moher, S. Hopewell, K.F. Schulz, V. Montori, P.C. Gotzsche, P.J. Devereaux, D. Elbourne, M. Egger, D.G. Altman et al. CONSORT 2010, explanation and elaboration Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials.
7. DIMITRIOS C. ZIOGAS, AND ELIAS ZINTZARAS et al. Analysis of the Quality of Reporting of Randomized Controlled Trials in Acute and Chronic Myeloid Leukemia, and Myelodysplastic Syndromes as Governed by the CONSORT Statement.