



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,  
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

**Assess the quality of reporting of observational  
studies in Stomach cancer published from 1/1/2014.**

**Αξιολόγηση της ποιότητας αναφοράς των μελετών  
παρατήρησης για τον καρκίνο του στομάχου, που  
δημοσιεύθηκαν από 1/1/2014.**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Καθηγητής Ι. Στεφανίδης**

**Χρ. Δοξάνη**

**Καθηγητής Ηλ. Ζιντζαράς**

**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: Ευαγγελία Σημοπούλου**

**Λάρισα, 2018**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι μελέτες παρατήρησης αποτελούν ένα μεγάλο φάσμα των κλινικών μελετών για τον καρκίνο του στομάχου. Η μη σωστή αναφορά αυτών μπορεί να περιορίσει την αξιοπιστία και τη γενικευσιμότητα της μελέτης.

Στόχοι: Η ανάλυση της ποιότητας παρουσίασης των μελετών παρατήρησης για τον καρκίνο του στομάχου που δημοσιεύθηκαν από 1/1/2014 έως 31/12/2017.

Μέθοδοι: Από το PubMed και Cochrane ανεβρέθηκαν μελέτες παρατήρησης για τη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου, από το 2014 έως και το 2017. Η ποιότητα αναφοράς τους αξιολογήθηκε με βάση τις ερωτήσεις του STROBE. Σύμφωνα με το αποτέλεσμα χωρίστηκαν σε 3 ομάδες: 0-17 χαμηλή ποιότητα αναφοράς, 18-22 μέτρια ποιότητα αναφοράς και 23-34 καλή ποιότητα αναφοράς. Επίσης αξιολογήθηκαν με βάση τον παράγοντα επιρροής του περιοδικού που δημοσιεύθηκαν.

Αποτελέσματα: Το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών (61,5%) αξιολογήθηκαν με μέτρια ποιότητα αναφοράς ενώ το 30,8% με καλή ποιότητα αναφοράς. Οι μελέτες που δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με υψηλότερο παράγοντα απήχησης (impact factor IF) πέτυχαν υψηλότερο σκορ στο ερωτηματολόγιο (M.O. 22,67). Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά την περίληψη, την εισαγωγή και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν μαζί με την στατιστική ανάλυση. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 75% αναφέρονται τα αποτελέσματα και η συζήτηση, ενώ η ύπαρξη διαγράμματος ροής για τους συμμετέχοντες, η αιτιολόγηση του υπολογισμού του δείγματος και οι αναλύσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται σε λίγες μελέτες.

Συμπέρασμα: Το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών παρατήρησης εμφανίζουν μέτρια και καλή ποιότητα αναφοράς. Αυτό φαίνεται να βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου και προτρέπει τους συγγραφείς να χρησιμοποιούν συχνότερα τη μέθοδο STROBE.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του στομάχου, γαστρικός καρκίνος, μελέτες παρατήρησης, STROBE, κοορτής, ασθενών - μαρτύρων, συγχρονική.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Observational studies are a majority in clinical studies about stomach cancer. Inadequate reporting of them could restrict the credibility and generalizability of the study.

**PURPOSE:** The aim of this study is to evaluate the quality of reporting of observational studies about stomach cancer which were published from 1/1/2014 to 31/12/2017.

**METHODS:** We searched PubMed and Cochrane Library for observational studies about stomach cancer published from 2014 to 2017. Their reporting quality evaluated using the STROBE report. Depending on the results there were three categories: 0-17 low quality report, 18-22 medium quality and 23-34 good quality report. The studies evaluated depending on the impact factor of the magazine they were published.

**RESULTS:** The vast majority of the studies (61,5%) presented medium quality report while 30,8% presented with good quality. The studies that were published to magazines with higher impact factor showed greater score on STROBE questionnaire (median 22, 67). The abstract, introduction and methods were reported in a satisfactory quality including the statistical analysis, while the results and conclusion are reported at the majority (> 75%) of the studies. On the contrary a flow diagram, a justification about the estimation of the study size and the reporting of sensitivity analysis were mentioned at only a few studies.

**CONCLUSION:** The majority of observational studies show medium and good quality report which is presenting with an increase over the years, so the authors are recommended to use the STROBE evaluation in the studies.

**KEYWORDS:** stomach cancer, gastric cancer, observational studies, STROBE , cohort, cross sectional, case control.

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελείται από όγκους που σχηματίζονται από τους ιστούς του τοιχώματος του στομάχου. Οι πιο συχνοί όγκοι αποτελούν τα αδενοκαρκινώματα (περίπου 90% των καρκίνων του στομάχου) και σχηματίζονται από τον βλεννογόνο του στομάχου.

Άλλοι λιγότερο συχνοί όγκοι αποτελούν:

- τα λεμφώματα, που προέρχονται από τον λεμφικό ιστό του τοιχώματος και είναι συνήθως non - Hodgkin λεμφώματα.
- οι στρωματικοί όγκοι (GIST), που προέρχονται από τα διάμεσα κύτταρα του cajal του τοιχώματος του στομάχου,
- οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NET), όγκοι που προέρχονται από τα κύτταρα του νευρικού ή νευροενδοκρινικού συστήματος.

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί έναν από τους πιο συχνούς καρκίνους και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Είναι ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος παγκοσμίως και η συχνότητα του αλλάζει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή.

Είναι πιο συχνός στην ανατολική Ασία, την κεντρική και ανατολική Ευρώπη από ότι στην Δυτική Ευρώπη και την Αφρική. Προσβάλλει συχνότερα άντρες από ότι γυναίκες και διαγιγνώσκεται συνήθως μεταξύ 60 - 80 ετών. Οι γεωγραφικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης του οφείλονται κυρίως σε διαιτητικούς και γενετικούς παράγοντες.

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του στομάχου όπως περιβαλλοντικοί, διατροφικοί και γενετικοί. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ο σημαντικότερος είναι η μόλυνση με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ( *Helicobacter pylori*). Πρόκειται για ένα μικρόβιο που προσβάλλει περίπου το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού και οδηγεί σε γαστρίτιδα, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε προκαρκινικές καταστάσεις ή και καρκίνωμα. Σήμερα η αντιβιοτική αγωγή αποτελεί τη θεραπεία της γαστρίτιδας. Από τους ασθενείς που δεν θα ακολουθήσουν θεραπεία, το 1% έχει πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του στομάχου.

Άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου αποτελεί ο τρόπος ζωής των ασθενών, όπως π.χ. η διατροφή. Τροφές πλούσιες σε αλάτι και νιτρικά άλατα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου, ενώ τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες A και C δρουν προστατευτικά απέναντι στην εμφάνιση του. Το κάπνισμα θεωρείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ενώ η συστηματική άσκηση φαίνεται να δρα προστατευτικά.

Υπάρχουν όμως και γενετικοί παράγοντες οι οποίοι προάγουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου. Τέτοιοι αφορούν σε άτομα με μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη E-Cadherin, ή με μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου. Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του στομάχου σε συγγενείς πρώτου βαθμού επίσης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του, όπως και άτομα με ομάδα αίματος A. Τέλος όπως ήδη αναφέρθηκε το φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου με τους άντρες να εμφανίζουν καρκίνο συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες.

Ακόμη μια άλλη κατηγορία με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αποτελούν ασθενείς που έχουν υποστεί άλλες ιατρικές πράξεις όπως: ασθενείς που έχουν θεραπευθεί για MALT λέμφωμα (το οποίο οφείλεται σε λοίμωξη από *H.pylori*), ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στη γαστροοισοφαγική συμβολή, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο στομάχι (πχ. αφαίρεση κάποιου έλκους) ή ασθενείς με πολύποδες στο στομάχι (αδενώματα). Τέλος η κακοήθης αναιμία είναι μία κατάσταση που οφείλεται σε αδυναμία απορρόφησης βιταμίνης B12 και η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου, μαζί με την παχυσαρκία και την μόλυνση με τον ιό Epstein- Barr.

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον καρκίνο του στομάχου καθορίζεται από διάφορες παραμέτρους και αποφασίζεται από μια ομάδα ιατρών στην οποία

συμμετέχουν διάφορες ειδικότητες, όπως είναι παθολόγοι - ογκολόγοι, χειρουργοί - ογκολόγοι, γαστρεντερολόγοι, ακτινολόγοι και παθολογοανατόμοι. Ανάλογα με το στάδιο της νόσου αποφασίζεται ποια είναι η βέλτιστη θεραπεία για τον κάθε ασθενή.

Η χειρουργική επέμβαση είναι η μόνη θεραπεία που αποσκοπεί στην ίαση του καρκίνου. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, οι υπόλοιπες θεραπείες χορηγούνται με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη παράταση της επιβίωσης.

Οι σημαντικότερες θεραπευτικές μέθοδοι αποτελούν:

1. Την ενδοσκοπική αφαίρεση του καρκίνου. Αφορά συνήθως σε ενδοβλεννογονικούς καρκίνους του στομάχου, με διάμετρο < 2εκ. χωρίς εξέλκωση.
2. Χειρουργική θεραπεία (υφολική ή ολική γαστρεκτομή). Αφαίρεση του όγκου με ένα τμήμα ή ολόκληρο το στομάχι και τους σύστοιχους λεμφαδένες. Ακόμη μπορεί να πραγματοποιηθεί αφαίρεση και άλλων οργάνων (πχ σπλήνας, πάγκρεας) τα οποία βρίσκονται κοντά ή διηθούνται από το όγκο.
3. Συστηματική θεραπεία (ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία). Μπορεί να είναι συμπληρωματική χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία μετά το χειρουργείο ή προεγχειρητικά, ή ακόμη και ανεξάρτητα σαν μονήρης θεραπευτική μέθοδος ανάλογα με το στάδιο της νόσου.
4. Στοχευμένη θεραπεία. Αυτή αφορά σε θεραπευτικά φάρμακα που δρουν σε συγκεκριμένους στόχους στα καρκινικά κύτταρα και αναστέλλουν την ανάπτυξή τους. Τέτοιο φάρμακο είναι η τραστουζουμάμπη, η οποία δίδεται σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη και μία φλουοροπυριμιδίνη, και στοχεύει την πρωτεΐνη HER2 η οποία υπερεκφράζεται στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων.

## ΠΡΟΤΑΣΗ STROBE

Η πρόταση STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) αποτελεί έναν κατάλογο ελέγχου θεματικών ενοτήτων που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στα άρθρα αναφοράς που αφορούν στους τρεις κύριους τύπους σχεδιασμού μελέτης στην αναλυτική επιδημιολογία: μελέτες προοπτικής (κοορτής), ασθενών - μαρτύρων και συγχρονικές. Η πρόθεση είναι να υπάρχει μια καθοδήγηση όσων αφορά τον σωστό τρόπο αναφοράς των μελετών παρατήρησης. Οι συστάσεις δεν έχουν σχέση με το σχεδιασμό και την εξαγωγή των μελετών. Επίσης ενώ η σαφήνεια της αναφοράς αποτελεί προϋπόθεση για την αξιολόγηση μιας μελέτης, ο κατάλογος ελέγχου δεν αποτελεί εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας της μελέτης.

Η πρόταση STROBE αποτελεί έναν κατάλογο ελέγχου 22 θεματικών ενοτήτων, τις οποίες θεωρούμε θεμελιώδεις για την έγκυρη αναφορά μελετών παρατήρησης (Πίνακας 1). Αυτές οι θεματικές ενότητες σχετίζονται με τον τίτλο του άρθρου και την περίληψη (θεματική ενότητα 1), την εισαγωγή (2 και 3), τις μεθόδους (4-12), τα

αποτελέσματα (13-17), τα μέρη συζήτησης (18-21) και άλλες πληροφορίες (22, σχετικά με τη χρηματοδότηση). Δεκαοχτώ (18) θεματικές ενότητες είναι κοινές και στους τρεις τύπους σχεδιασμού μελέτης, ενώ τέσσερις (6, 12, 14 και 15) εξειδικεύονται ανά τύπο σχεδιασμού, με διαφορετικές εκδοχές για ολόκληρη ή μέρος της θεματικής ενότητας. Για κάποιες θεματικές ενότητες οι πληροφορίες θα πρέπει να δίνονται χωριστά για τους ασθενείς και τους μάρτυρες στις μελέτες ασθενών - μαρτύρων, ή για τις ομάδες εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων, σε προοπτικές (κοορτής) και σε συγχρονικές μελέτες.

## ΣΚΟΠΟΣ

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που αφορούν την θεραπεία του καρκίνου του στομάχου και οι οποίες αφορούν σε θεραπευτικά πρωτόκολλα. Η ανάγνωση των μελετών αυτών και η εφαρμογή τους στην πρακτική κλινική ιατρική αποτελεί μια καθημερινότητα. Η αξιολόγηση μιας μελέτης εκτός από την ποιότητα των αποτελεσμάτων, περιλαμβάνει και την ορθή παρουσίαση της. Σκοπός της ανάλυσης είναι η αξιολόγηση της παρουσίασης των μελετών για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα για τον καρκίνο του στομάχου χρησιμοποιώντας τον κατάλογο της πρότασης STROBE.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Κάναμε αναζήτηση στη βιβλιογραφία μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed και Cochrane, για μελέτες παρατήρησης για τον καρκίνο του στομάχου. Τα κριτήρια αναζήτησης ήταν να είναι μελέτες παρατήρησης που αφορούν τον καρκίνο του στομάχου (observational studies AND gastric cancer), έχουν δημοσιευθεί από τον Ιανουάριο του 2014 έως και τον Δεκέμβριο του 2017, σε πλήρη μορφή, στην αγγλική γλώσσα και αφορούν ανθρώπινες μελέτες. Τα κριτήρια εισαγωγής μιας μελέτης στην έρευνα αποτελούν: α) να είναι αποκλειστικά μελέτη παρατήρησης (προοπτική, πασχόντων μαρτύρων ή συγχρονική), β) να είναι στην αγγλική γλώσσα και γ) να αφορά σε φαρμακευτικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

Κριτήρια αποκλεισμού στην έρευνα αποτελούν μελέτες που αναφέρονται σε μη καρκινώματα (όπως λεμφώματα, στρωματικούς όγκους ή νευροενδοκρινείς όγκους), παρηγορητικές μελέτες, μελέτες που αφορούν μη φαρμακευτικές θεραπείες (χειρουργικές, ακτινοθεραπείες, ενδοσκοπικές) και μελέτες που έχουν σχέση με διατροφικούς και προγνωστικούς δείκτες.

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε το ερωτηματολόγιο του STROBE στις μελέτες που συγκεντρώθηκαν. Το ερωτηματολόγιο αφορά σε 22 ερωτήματα με υποερωτήματα δηλαδή συνολικά αφορά σε 34 ερωτήματα/υποερωτήματα (πίνακας 3). Η ανάλυση του ερωτηματολογίου βασίστηκε στο Strengthening the Reporting of Observational

Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Τα ερωτήματα απαντήθηκαν με ναι ή όχι ανάλογα με το αν αναφέρονται επαρκώς τα στοιχεία στη μελέτη και όχι αν εννοούνται απλώς.

Συγκεκριμένα σε ερωτήσεις που υπήρχαν περισσότερες από μία παραμέτρους, τέθηκαν κάποια κριτήρια για την επιλογή της απάντησης. Αν τηρούνται τα κριτήρια η απάντηση είναι θετική (ναι), σε αντίθετη περίπτωση η απάντηση θεωρούνταν αρνητική (όχι). Ακόμη σε ερωτήματα που η απάντηση δεν ήταν σαφής ή ήταν ελλιπής θεωρούνται σαν «όχι».

Συγκεκριμένα στην ερώτηση 5 που αφορά την χρονική και τοπική τοποθέτηση της μελέτης, θεωρήθηκε θετική απάντηση «ναι» αν υπάρχουν τουλάχιστον τα δύο από τα τρία στοιχεία (τοποθεσία, χρονική περίοδος, σύνθεση μελέτης). Στην ερώτηση 14α στα χαρακτηριστικά των συμμετοχόντων (δημογραφικά, κλινικά, κοινωνικά) αν μία από τις τρεις κατηγορίες αναφέρεται θεωρείται σαν «ναι» στην απάντηση. Στην ερώτηση 22 που αφορά την πηγή της χρηματοδότησης της μελέτης και τον ρόλο της, αναφορά του ενός από τα δύο θεωρείται σαν «ναι».

Σύμφωνα με τις απαντήσεις της κάθε μελέτης η βαθμολογία κυμαίνεται από «0» (καμία θετική απάντηση) έως «34» (θετική απάντηση και στις 34 ερωτήσεις).

Οι μελέτες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Βαθμολογία 0 - 17: χαμηλή ποιότητα αναφοράς

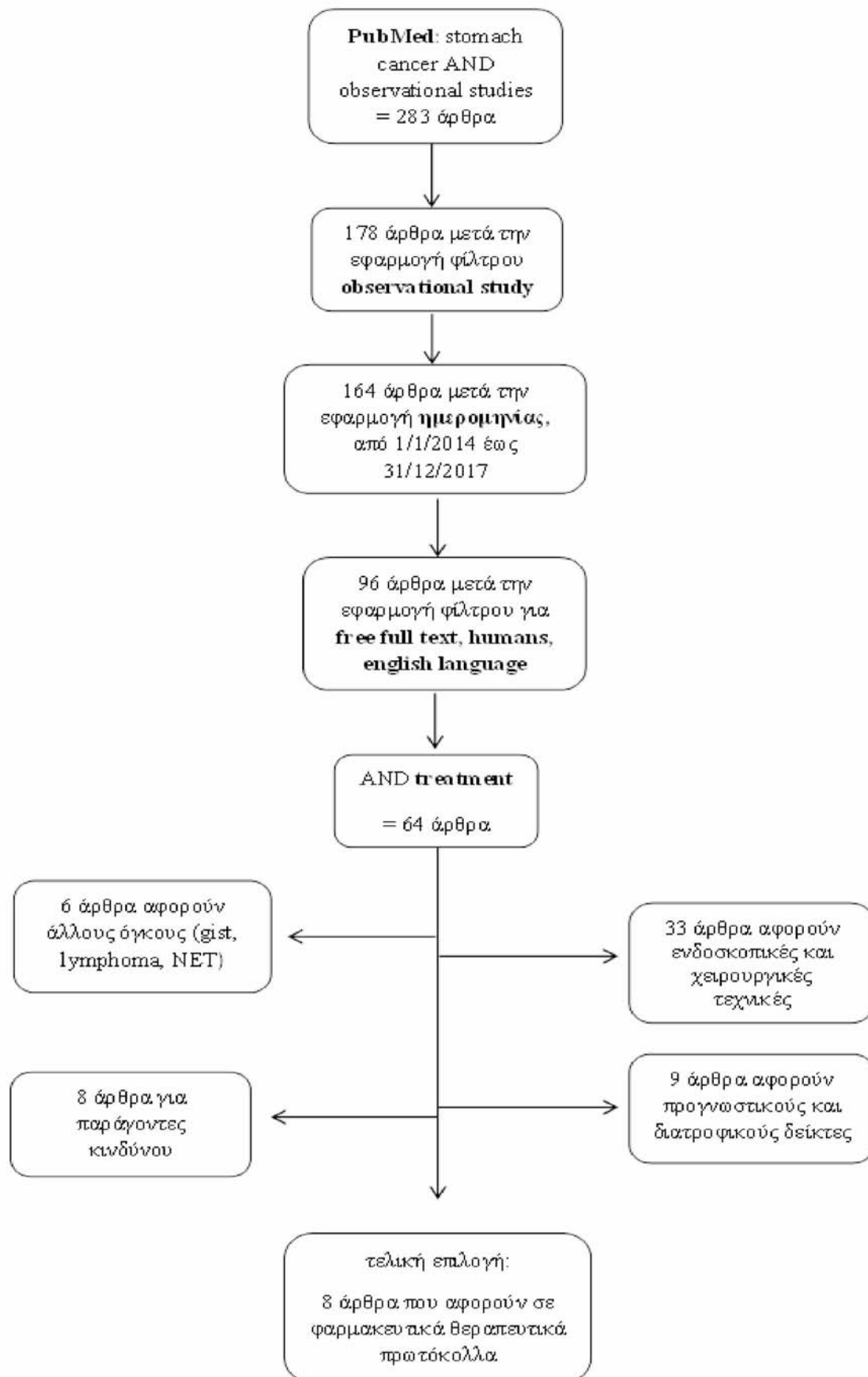
Βαθμολογία 18 - 22: μέτρια ποιότητα αναφοράς

Βαθμολογία 23 - 34: καλή ποιότητα αναφοράς

Επιπλέον οι μελέτες αξιολογήθηκαν με βάση τον παράγοντα απήχησης (impact factor, IF) του περιοδικού που δημοσιεύθηκαν. Χρησιμοποιήθηκε η τιμή του παράγοντα για κάθε ένα από τα περιοδικά για το 2016. Στη συνέχεια τα περιοδικά χωρίστηκαν σε δυο ομάδες, σε όσα έχουν impact factor μικρότερο από 5 και όσα έχουν μεγαλύτερο από 5.

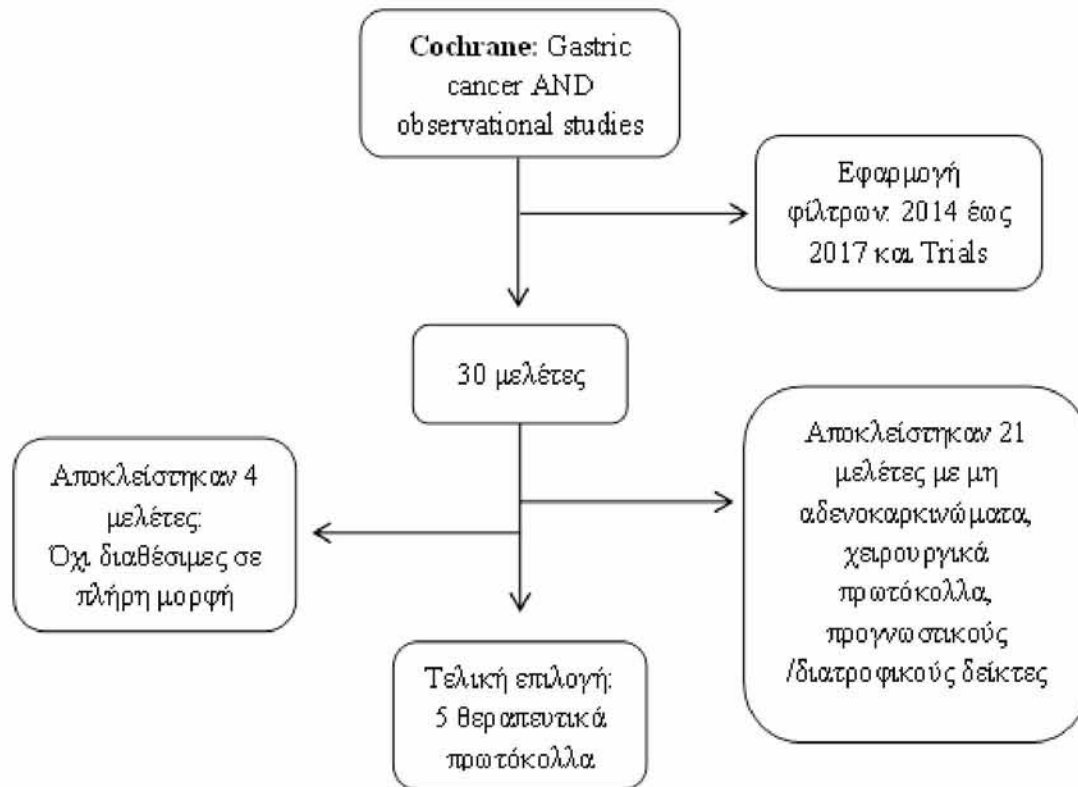
## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Η αναζήτηση μας απέδωσε συνολικά 13 άρθρα. Στις εικόνες 1 και 2 φαίνονται τα διαγράμματα ροής που δείχνουν την επιλογή των μελετών.



- Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών από PubMed





- Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών από Cochrane

Σύμφωνα με τη βαθμολογία που συγκέντρωσε το κάθε άρθρο, προέκυψε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των άρθρων (12 από τα 13) εμφανίζουν καλή και μέτρια ποιότητα αναφοράς (ποσοστά 30,8% και 61,5% αντίστοιχα) (Πιν.1) με απαντημένες περισσότερες από 18 στις 34 ερωτήσεις, ενώ μόνο ένα άρθρο (7,7%) παρουσιάζει χαμηλή ποιότητα. Σε κάθε μία από τις μελέτες υπήρχαν από 16 έως 26 θετικές απαντήσεις (mean 21,31) και από 8 έως 18 αρνητικές (mean 12,69).

Τα άρθρα που δημοσιεύθηκαν το 2016 έχουν καλύτερη ποιότητα αναφοράς με μέση τιμή στο STROBE 23 ενώ χειρότερη ποιότητα αναφοράς έχουν τα άρθρα που δημοσιεύθηκαν το 2014 με μέση τιμή 19. (Πιν.2).

	Αριθμός άρθρων	% ποσοστό
Ποιότητα <u>Κακή</u> αναφοράς	1	7,7
<u>Μέτρια</u>	8	61,5
<u>Καλή</u>	4	30,8
Total	13	100,0

- Πίνακας 1. Ταξινόμηση μελετών με βάση την ποιότητα αναφοράς.

year	strobe_score		N άρθρων	% άρθρων
	Mean	Std. Deviation		
2014	19,67	,577	3	23,1
2015	20,00	2,708	4	30,8
2016	23,33	,577	3	23,1
2017	22,67	3,055	3	23,1
Total	21,31	2,496	13	100,0

- Πίνακας 2. Ανάλυση του σκορ στο ερωτηματολόγιο ανά έτος δημοσίευσης των μελετών

Στη συνέχεια αναλύθηκαν οι θετικές απαντήσεις που δόθηκαν από όλες τις μελέτες ανά θεματική ενότητα/ερώτηση. Τα δεδομένα φαίνονται συγκεντρωτικά στον παρακάτω πίνακα

Κατηγορία	Υποκατηγορία	Θεματική ενότητα	Σύσταση	Άρθρα που ικανοποιούν την κάθε ερώτηση της πρότασης STROBE n (%)
Τίτλος / Περίληψη		1α	Επισήμανση του σχεδιασμού μελέτης με έναν κοινώς χρησιμοποιούμενο όρο στον τίτλο ή την περίληψη.	11 (84%)
		1β	Η περίληψη θα πρέπει να αποτελεί μία κατατοπιστική και ισορροπημένη σύνοψη σχετικά με τα πεπραγμένα και τα ευρήματα.	13 (100%)
Εισαγωγή	Υπόβαθρο / σκεπτικό	2	Επεξήγηση του επιστημονικού υπόβαθρου και του σκεπτικού επιχειρηματολογίας για την έρευνα για την οποία γίνεται αναφορά.	13 (100%)

	Αντικειμενικοί στόχοι	3	Παράθεση συγκεκριμένων στόχων, συμπεριλαμβανομένων οιονδήποτε προκαθορισμένων υποθέσεων.	13 (100%)
Μέθοδοι	Σχεδιασμός μελέτης	4	Παρουσίαση των στοιχείων - κλειδιών του σχεδιασμού μελέτης στην αρχή του επιστημονικού άρθρου.	9 (69%)
	Χώρος διεξαγωγής	5	Περιγραφή χώρου διεξαγωγής, τοποθεσιών, σχετικών ημερομηνιών, συμπεριλαμβανομένων των περιόδων εύρεσης και εγγραφής συμμετεχόντων, έκθεσης, μετέπειτα παρακολούθησης (follow up) και συλλογής δεδομένων.	11 (84%)
	Συμμετέχοντες	6α	Προοπτική μελέτη (κοορτή) - Παράθεση των κριτηρίων επιλεξιμότητας όπως και τις πηγές και τις μεθόδους επιλογής των συμμετεχόντων. Περιγραφή της μεθόδου μετέπειτα παρακολούθησης (follow up). Έρευνα ασθενών/μαρτύρων - Παράθεση των κριτηρίων επιλεξιμότητας, όπως και των πηγών και των μεθόδων εύρεσης ασθενών και επιλογής των μαρτύρων. Παράθεση επιχειρημάτων για την επιλογή των ασθενών και των μαρτύρων. Συγχρονική μελέτη - Παράθεση των κριτηρίων επιλεξιμότητας, καθώς και των πηγών και των μεθόδων επιλογής των συμμετεχόντων.	13 (100%)

		6β	Προοπτική μελέτη (κοορτή) - Για μελέτες αντιστοίχισης (matching studies), παράθεση των κριτηρίων και του αριθμού των εκτεθειμένων και των μη εκτεθειμένων ατόμων. Έρευνα ασθενών/μαρτύρων - Για μελέτες αντιστοίχισης (matching studies), καταγραφή των κριτηρίων και του αριθμού των μαρτύρων ανά ασθενή.	0 (0%)
	Μεταβλητές	7	Σαφής προσδιορισμός όλων των εκβάσεων, εκθέσεων, συντελεστών πρόβλεψης, δυνητικών συγχυτικών παραγόντων και παραγόντων τροποποίησης της επίδρασης των. Παράθεση των διαγνωστικών κριτηρίων, στην περίπτωση που αυτά χρησιμοποιήθηκαν.	13 (100%)
	Πηγές δεδομένων/ Μέτρηση	8	Για κάθε μεταβλητή ενδιαφέροντος, παράθεση των πηγών δεδομένων και των λεπτομερειών των μεθόδων αξιολόγησης (μέτρηση). Περιγραφή της συγκρισιμότητας των μεθόδων αξιολόγησης, αν υφίστανται περισσότερες από μία ομάδες.	13 (100%)
	Συστηματικά σφάλματα	9	Περιγραφή κάθε προσπάθειας αντιμετώπισης πιθανών πηγών συστηματικών σφαλμάτων.	2 (15%)
	Μέγεθος μελέτης	10	Επεξήγηση σχετικά με τον προσδιορισμό του μεγέθους της μελέτης.	1 (7,7%)
	Ποσοτικές μεταβλητές	11	Επεξήγηση σχετικά με τον χειρισμό των ποσοτικών μεταβλητών κατά τις αναλύσεις. Περιγραφή των	11 (84%)

			ομαδοποιήσεων που επιλέχθηκαν και του τρόπου ομαδοποίησης, στην περίπτωση που πραγματοποιήθηκε ομαδοποίηση.	
	Στατιστικές μέθοδοι	12α	Περιγραφή όλων των στατιστικών μεθόδων, περιλαμβανόμενων όσων χρησιμοποιήθηκαν για να αποτραπούν πλασματικές συσχετίσεις ως αποτέλεσμα συγχυτικών παραγόντων.	12 (92%)
		12β	Περιγραφή όλων των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για την εξέταση υποομάδων και αλληλεπιδράσεων	12 (92%)
		12γ	Επεξήγηση διευθέτησης σε περίπτωση ελλειπόν δεδομένων.	1 (7,7%)
		12δ	Προοπτική μελέτη (κοορτή) - Επεξήγηση αντιμετώπισης τυχόν ελλειπών συνεχιζόμενης παρακολούθησης. Μελέτη ασθενών - μαρτύρων - Επεξήγηση της αντιμετώπισης αντιστοίχισης ασθενών και μαρτύρων, αν πραγματοποιήθηκε. Συγχρονική μελέτη - Περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων λαμβάνοντας υπόψη τη στρατηγική δειγματοληψίας, αν πραγματοποιήθηκε.	1 (7,7%)
		12ε	Περιγραφή οποιονδήποτε αναλύσεων ευαισθησίας.	0 (0%)
Αποτελέσματα	Συμμετέχοντες	13α	Αναφορά του αριθμού των ατόμων σε κάθε στάδιο της μελέτης - π.χ. του αριθμού των δυνάμει επιλεγόμενων, των εξετασθέντων ως προς την επιλεξιμότητα, όσων κρίθηκαν τελικά	6 (46%)

			κατάλληλοι, όσων συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, όσων ολοκλήρωσαν τη διαδικασία της μετέπειτα παρακολούθησης, και αυτών που αναλύθηκαν.	
		13β	Αιτιολόγηση της μη συμμετοχής σε κάθε στάδιο.	3 (23%)
		13γ	Εξέταση ενδεχόμενης χρήσης διαγράμματος ροής.	2 (15%)
	Περιγραφικά δεδομένα	14α	Παράθεση των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στη μελέτη (π.χ. δημογραφικά, κλινικά, κοινωνικά) και των πληροφοριών σχετικά με τις εκθέσεις και τους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες.	13 (100%)
		14β	Υπόδειξη του αριθμού συμμετεχόντων με ελλιπή δεδομένα ως προς κάθε μεταβλητή ενδιαφέροντος.	0 (0%)
		14γ	Προοπτική μελέτη (κοορτή) - Συνοπτική καταγραφή του χρόνου μετέπειτα παρακολούθησης (π.χ. μέσος όρος και συνολικό μέγεθος).	4 (30%)
	Δεδομένα έκβασης	15	Προοπτική μελέτη (κοορτή) - Αναφορά των αριθμών των εκβάσεων ή συνοπτικών μέτρων σε σχέση με το χρόνο. Μελέτη ασθενών - μαρτύρων - Αναφορά των αριθμών σε κάθε κατηγορία έκθεσης ή συνοπτικών μέτρων έκθεσης. Συγχρονική μελέτη - Αναφορά των αριθμών των εκβάσεων ή συνοπτικών μέτρων έκθεσης.	13 (100%)

	Κύρια αποτελέσματα	16α	Παράθεση των μη σταθμισμένων εκτιμήσεων και εφόσον ενδείκνυται, τις σταθμισμένες ως προς τους συγκριτικούς παράγοντες προκαταρκτικές εκτιμήσεις και την ακρίβειά τους (π.χ. διάστημα εμπιστοσύνης της τάξης του 95%). Σαφής προσδιορισμός των συγκριτικών παραγόντων που σταθμίστηκαν και επεξήγηση των λόγων συμπερίληψης.	13 (100%)
		16β	Αναφορά των ορίων ταξινόμησης, σύμφωνα με τα οποία οι συνεχείς μεταβλητές κατηγοριοποιήθηκαν	8 (61%)
		16γ	Εξέταση της ερμηνείας των προκαταρκτικών εκτιμήσεων του σχετικού κινδύνου σε απόλυτο κίνδυνο για εύλογη χρονική περίοδο.	0 (0%)
	Άλλες αναλύσεις	17	Αναφορά άλλων αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν - π.χ. των αναλύσεων υποομάδων και αλληλεπιδράσεων και την ανάλυση ευαισθησίας.	10 (77%)
Συζήτηση	Αποτελέσματα - κλειδιά	18	Σύνοψη των αποτελεσμάτων - κλειδί σε συνάρτηση με τους αντικειμενικούς στόχους της μελέτης.	13 (100%)
	Περιορισμοί	19	Συζήτηση των περιορισμών της μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη πιθανές πηγές των συστηματικών σφαλμάτων ή ανακριβών δεδομένων. Συζήτηση αμφότερων των κατευθύνσεων και των διαστάσεων οποιουδήποτε δυνητικού συστηματικού	13 (100%)

			σφάλματος.	
	Ερμηνεία	20	Παράθεση προσεκτικής συνολικής ερμηνείας των αποτελεσμάτων, λαμβάνοντας υπόψη τους αντικειμενικούς στόχους, τους περιορισμούς, την πολλαπλότητα των αναλύσεων, τα αποτελέσματα από παρόμοιες μελέτες και άλλες σχετικές ενδείξεις.	13 (100%)
	Γενικευσιμότητα	21	Συζήτηση της δυνατότητας γενικευσιμότητας (εξωτερική εγκυρότητα) των αποτελεσμάτων της μελέτης.	11 (84%)
	Άλλες πληροφορίες Χρηματοδότηση	22	Παράθεση της πηγής χρηματοδότησης και αναφορά του ρόλου των χρηματοδοτών στην παρούσα μελέτη και εφόσον ισχύει και στην πρωτότυπη μελέτη στην οποία βασίστηκε το παρόν άρθρο.	6 (46%)

- Πίνακας 3. Ποσοστό άρθρων που ικανοποιούν την κάθε ερώτηση του STROBE.

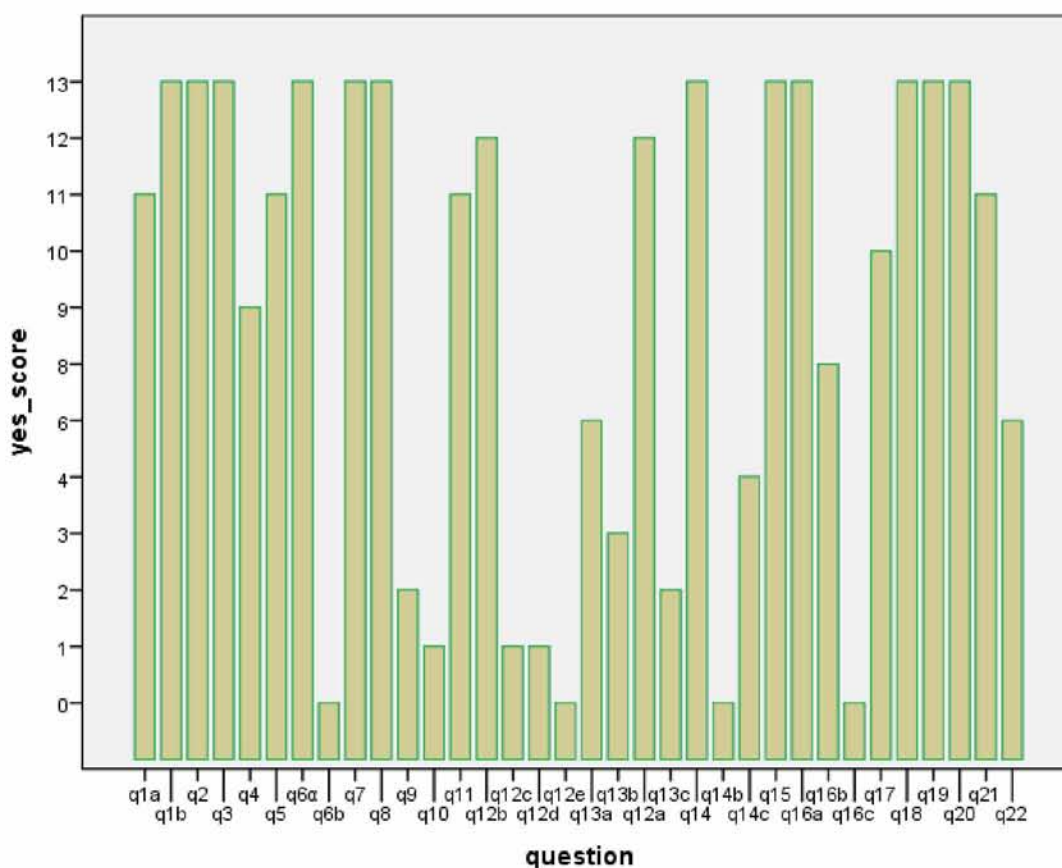
Από την παραπάνω ανάλυση προέκυψε ότι οι ενότητες με θετικές απαντήσεις σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 75% των μελετών είναι αυτές που αφορούν τον τίτλο/περίληψη, την εισαγωγή και τις μεθόδους όπως τον χώρο διεξαγωγής, τους συμμετέχοντες και την παρουσίαση των μεταβλητών. Όσον αφορά τη στατιστική ανάλυση, έχουμε πολύ υψηλό ποσοστό αναφοράς (92%) στην περιγραφή όλων των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν ακόμη και για την ανάλυση υποομάδων, ενώ αντίθετα το ποσοστό είναι χαμηλό στην αναφορά διευθέτησης ελλιπών δεδομένων και αναλύσεων ευαισθησίας. Στην ομάδα των αποτελεσμάτων, τα περιγραφικά δεδομένα των συμμετοχόντων (δημογραφικά στοιχεία) και η αναφορά των δεδομένων έκβασης και των κύριων αποτελεσμάτων (μη σταθμισμένων εκτιμήσεων) αναφέρονται σε όλες τις μελέτες που αναλύθηκαν (100%). Επίσης σε πολύ καλό βαθμό (77%) αναφέρονται και οι άλλες αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν. Στην κατηγορία της συζήτησης παρατηρείται μεγάλο ποσοστό αναφοράς των ερωτήσεων (από 85-100%) εκτός από την κατηγορία που σχετίζεται με την αναφορά στη χρηματοδότηση, η οποία παρουσιάζεται με σαφήνεια στις μισές περίπου μελέτες (46%).



Οι ερωτήσεις που δεν αναφέρονται σε αρκετό αριθμό μελετών (λιγότερο από το 25% των μελετών) είναι αυτές που σχετίζονται με την περιγραφή των προσπαθειών αντιμετώπισης συστηματικών σφαλμάτων και την επεξήγηση για τον προσδιορισμό του μεγέθους της μελέτης. Στη στατιστική ανάλυση η επεξήγηση διευθέτησης σε περίπτωση ελλিপών δεδομένων αναφέρεται σε μικρό ποσοστό μελετών, ενώ στην κατηγορία των συμμετεχόντων δεν αναφέρεται η αιτιολόγηση για τη μη συμμετοχή σε κάθε στάδιο ούτε η ύπαρξη κάποιου διαγράμματος ροής.

Τέλος υπάρχουν κάποιες ερωτήσεις οι οποίες πέτυχαν μηδενικό score αναφοράς στις μελέτες. Αυτές είναι όσες αναφέρουν στοιχεία για το matching των συμμετεχόντων (6β), την αναφορά πληροφοριών για την υπόδειξη των συμμετεχόντων με ελλιπή δεδομένα (14β), την ερμηνεία των εκτιμήσεων σχετικού κινδύνου σε απόλυτο κίνδυνο (στον τομέα των αποτελεσμάτων, 16γ) και τέλος στη στατιστική περιγραφή αναλύσεων ευαισθησίας (12ε).

Η κατανομή των θετικών απαντήσεων ανά ερώτηση στο σύνολο των μελετών φαίνεται συνολικά στο παρακάτω διάγραμμα.



-Εικόνα 3. Μελέτες με θετικές απαντήσεις ανά ερώτηση

Στη συνέχεια συγκρίναμε τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο της STROBE με τον δείκτη απήχησης (IF) του περιοδικού. Τα περιοδικά στα οποία δημοσιεύθηκαν οι μελέτες έχουν IF από 2,3 έως 6,07. Από την ανάλυση, 6 μελέτες έχουν IF μεγαλύτερο του 5 με μέσο όρο score 22,67 και SD 2,33 (απόλυτες τιμές από 16 έως 23) και 7 μελέτες δημοσιεύθηκαν σε περιοδικά με IF μικρότερο του 5 με μέσο όρο score 20,14 και SD 2,11 (απόλυτη τιμή από 18,19 έως 22,10). Άρα οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά με μεγαλύτερο δείκτη απήχησης επιτυγχάνουν καλύτερο σκορ στο ερωτηματολόγιο. Ελέγχοντας τη διαφορά ανάμεσα στις δύο κατηγορίες, βρίσκουμε ότι αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,07$ ) και άρα οι δύο ομάδες δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί μια αρκετά συχνή μορφή καρκίνου, με συχνότερη εμφάνιση στις ασιατικές χώρες και την κεντρική και ανατολική Ευρώπη. Πολλά θεραπευτικά πρωτόκολλα εφαρμόζονται για την θεραπεία του και γι'αυτό το λόγο πραγματοποιούνται αρκετές μελέτες παρατήρησης για την εφαρμογή τους.

Το ερωτηματολόγιο STROBE παρέχει τις ερωτήσεις που πρέπει να απαντώνται κατά την παρουσίαση μια μελέτης παρατήρησης. Η συγκεκριμένη ανάλυση είχε ως σκοπό τον έλεγχο της ποιότητας παρουσίασης των μελετών παρατήρησης για την φαρμακευτική θεραπεία στον καρκίνο του στομάχου, που δημοσιεύθηκαν από το 2014 έως το 2017.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών εκφράζουν σε ικανοποιητικό βαθμό τα στοιχεία του ερωτηματολογίου STROBE (συνολικά τα 12 από τα 13 άρθρα). Το 61,5% έχουν μέτρια ποιότητα αναφοράς και το 30,8% καλή ποιότητα αναφοράς ενώ μόλις το 7,7% έχει κακή ποιότητα αναφοράς. Εκτός από τη συνολική ποιότητα αναφοράς της μελέτης, σημαντικό στοιχείο αποτελεί και σε ποιες ερωτήσεις είχαμε θετικές απαντήσεις. Αναλύοντας τα αποτελέσματα σε κάθε ερώτηση για το σύνολο των άρθρων προκύπτει ότι ο τίτλος/περίληψη και η εισαγωγή αναφέρονται σχεδόν σε όλα τα άρθρα. Στις μεθόδους, οι πηγές των δεδομένων και των συμμετέχοντων, καθώς και η στατιστική ανάλυση εκφράζεται σε πολύ καλό βαθμό, ενώ ελλείψεις παρατηρούνται στην αναφορά της αντιμετώπισης συστηματικών σφαλμάτων και την εξήγηση επιλογής του μεγέθους της μελέτης. Όσον αφορά τα αποτελέσματα, τα περιγραφικά δεδομένα των συμμετέχοντων και η περιγραφή των κύριων αποτελεσμάτων και των δεδομένων έκβασης πετυχαίνουν καλό σκορ αναφοράς, ενώ η παρουσίαση του αριθμού των συμμετοχόντων σε κάθε στάδιο επιλογής δεν παρουσιάζεται σε ικανοποιητικό βαθμό. Τέλος η ενότητα της συζήτησης εμφανίζεται σε πολύ καλό βαθμό στην πλειοψηφία των μελετών. Όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν την ανάγκη περαιτέρω συμμόρφωσης των συγγραφέων στις οδηγίες του ερωτηματολογίου, καθώς η μη ικανοποιητική αναφορά τους σε ενότητες όπως η επιλογή του αριθμού των συμμετοχόντων και ο αποκλεισμός τους σε κάθε

στάδιο της μελέτης, καθώς και η αντιμετώπιση πιθανών σφαλμάτων περιορίζει τη δυναμικότητα αναφοράς των μελετών

Λόγω της ανάγκης για αποτελεσματικές θεραπείες στον καρκίνο γενικά και ειδικότερα στον καρκίνο του στομάχου απαιτείται και ικανοποιητική παρουσίαση των μελετών παρατήρησης. Παρόλο που τα περισσότερα άρθρα πετυχαίνουν καλή αξιολόγηση, είναι αναγκαία η υποστήριξη της πρότασης STROBE από τα περιοδικά και η προτροπή της χρήσης της, για την καλύτερη οργάνωση της παρουσίασης των μελετών παρατήρησης και τη διατήρηση μια υψηλής ποιότητας αναφοράς αυτών. Σε καμία περίπτωση όμως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται η πρόταση STROBE για το σχεδιασμό και την οργάνωση της μεθοδολογίας της μελέτης. Ακόμη όσον αφορά τα άρθρα που έχουν δημοσιευθεί σε περιοδικά με υψηλότερο IF, αυτά πετυχαίνουν μεγαλύτερο σκορ στο ερωτηματολόγιο STROBE. Άρα μελέτες με καλύτερη ποιότητα αναφοράς, φαίνεται να προτιμώνται στη βιβλιογραφία γιατί παρέχουν ορθότερη παρουσίαση της μελέτης και επομένως σωστότερη αξιολόγηση της. Επίσης τα τελευταία χρόνια πολλά περιοδικά φαίνεται να προσυπογράφουν την χρήση της πρότασης STROBE στην παρουσίαση των μελετών παρατήρησης, κάτι το οποίο τα κάνει ακόμη πιο δημοφιλή στους αναγνώστες. Ακόμη άρθρα που έχουν δημοσιευθεί το 2016-2017 έχουν καλύτερο σκορ από αυτά που δημοσιεύθηκαν το 2014-2015, γεγονός που δείχνει ότι με την πάροδο των χρόνων ακολουθείται πιο πιστά το ερωτηματολόγιο.

Συμπερασματικά, οι περισσότερες μελέτες για τον καρκίνο του στομάχου που δημοσιεύθηκαν από το 2014 έως το 2017 και αφορούν σε μελέτες παρατήρησης, έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο της STROBE. Βέβαια υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην παραπάνω μελέτη, καθώς αφορά σε μικρό αριθμό άρθρων (13) και σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (2014-2017), αρκετά χρόνια μετά την εισαγωγή της πρότασης STROBE οπότε περιμένουμε να έχουμε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Θα ήταν σκόπιμο να συγκριθούν τα αποτελέσματα με μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν από τη δημοσίευση του STROBE (πριν το 2007) για να εκτιμήσουμε τη βελτίωση στην ποιότητα αναφοράς. Ακόμη παρόλο που η αξιολόγηση υπόκειται σε απάντηση σαφών ερωτημάτων, η εκτίμηση της αναφοράς τους στα άρθρα είναι η υποκειμενική άποψη του εκτιμητή, που μπορεί να προκαλέσει σφάλματα.

Επομένως είναι αναγκαία η υιοθέτηση του ερωτηματολογίου σε όλες τις μελέτες παρατήρησης, κάτι το οποίο φαίνεται πως ήδη είναι αρκετά διαδεδομένο από την πολύ καλή ποιότητα αναφοράς στο μεγαλύτερο ποσοστό αυτών. Παρόλα αυτά υπάρχει η ανάγκη για βελτίωση και οργάνωση των μελετών παρατήρησης για τον καρκίνο του στομάχου στον τρόπο παρουσίασης τους στην βιβλιογραφία, ώστε να καλύπτονται επαρκώς όλα τα στοιχεία μιας μελέτης και να αποφεύγονται πιθανά σφάλματα κατά την αξιολόγηση τους.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Ang et al, Clinical epidemiology of gastric cancer, Singapore Med J 2014; 55(12): 621-628
2. X. Liu et al, Impact of intra-operative intraperitoneal chemotherapy on organ/space surgical site infection in patients with gastric cancer., Journal of Hospital Infection 91 (2015) 237-243
3. E K Saglam et al, Adjuvant chemoradiotherapy after D2 resection in gastric cancer: a single- center observational study, J Cancer Res Clin Oncol (2015) 141:361–367
4. Ewa Kalinka-Warzocha et al, Chemotherapy treatment patterns and neutropenia management in gastric cancer, Gastric Cancer (2015) 18:360–367
5. N. Martinez-Lago et al, Adjuvant treatment with infusional 5-fluorouracil in high risk adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction, Clin Transl Oncol (2015) 17:856–861
6. Li Q et al, Efficacy of trastuzumab beyond progression in HER2 positive advanced gastric cancer: a multicenter prospective observational cohort study, Oncotarget 2016 Aug 2;7(31):50656-50665
7. Saito H et al, Potential of extravasated platelet aggregation as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced gastric cancer treated with preoperative docetaxel, cisplatin and S-1: a retrospective observational study, BMC Cancer. 2017 Apr 27;17(1):294.
8. Ahn HS et al, Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer, Br J Surg. 2014 Nov;101(12):1560-5.
9. Chong-De Xu, Clinical Study of Nimotuzumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Late Stage Gastric Cancer, Asian Pac J Cancer Prev, 15 (23), 10273-10276
10. Wang Y et al, Adjuvant treatment combining cellular immunotherapy with chemotherapy improves the clinical outcome of patients with stage II/III gastric cancer, Cancer Med. 2017 Jan;6(1):45-53.
11. Fitzgerald et al, Perioperative Chemotherapy Versus Postoperative Chemoradiotherapy in Patients With Resectable Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas: A Survival Analysis of 5058 Patients, Cancer 2017;123:2909-17.
12. Stessin et al, Does Adjuvant Radiotherapy Benefit Patients With Diffuse-Type Gastric Cancer? Results From the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database , Cancer 2014;120:3562-8.

13. Zhang et al, Prolonged overall survival in gastric cancer patients after adoptive immunotherapy, *World J Gastroenterol* 2015 March 7; 21(9): 2777-2785
14. Καρκίνος του Στομάχου: Ένας οδηγός για τους ασθενείς, ESMO.
15. Da Costa, Bruno R et al. “Uses and Misuses of the STROBE Statement: Bibliographic Study.” *BMJ Open* 1.1 (2011): e000048. *PMC*. Web. 31 Jan. 2018.
16. Wang Y et al, Efficacy of preoperative chemotherapy regimens in patients with initially unresectable locally advanced gastric adenocarcinoma: capecitabine and oxaliplatin (XELOX) or with epirubicin (EOX), *Oncotarget* 2016 Nov 15;7(46):76298-76307
17. Jan P. Vandembroucke et al, Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration *Ann Intern Med*. 2007;147:W-163–W-194.