



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ(ΠΜΣ)

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

**Θέμα:**

***Assessment of the reporting quality of RCTs for Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer published from 2009 to 2018***

**«Ποιοτική αξιολόγηση Τυχαιοποιημένων Κλινικών Μελετών για αντι-αγγειογενετικές θεραπείες για μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο από το 2009 έως το 2018»**

**Σιούρας Αθανάσιος**

Τριμελής επιτροπή:

*Επιβλέπων: Χρυσούλα Δοζάνη*

*Στεφανίδης Ιωάννης  
Ηλίας Ζιντζαράς*

Λάρισα, 2018

## Περιεχόμενα

Περίληψη.....	3
Εισαγωγή.....	4
Μέθοδοι.....	10
Αποτελέσματα.....	11
Συμπεράσματα.....	15
Αναφορές.....	16

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Μεγάλος όγκος ερευνών ετησίως διεξάγεται για τον αριθμό των αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων, που έδειξαν δραστηριότητα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τη βέλτιστη χρήση αυτής της κατηγορίας παραγόντων, με ιδιαίτερη έμφαση να δίνεται στο είδος της παρεχόμενης θεραπείας και στον τρόπο που αυτή δίνεται.

**Στόχοι:** Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) των αγγειογενετικών θεραπειών για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με βάση τη δήλωση του CONSORT.

**Μέθοδοι:** Επιλέχθηκαν 5 άρθρα από την ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PubMed από το έτος 2009 έως το 2018 που πληρούσαν τα κριτήρια του ελέγχου. Η αξιολόγηση των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών έγινε χρησιμοποιώντας το CONSORT checklist.

**Αποτελέσματα:** Οι συνολικές βαθμολογίες στο εργαλείο του CONSORT κυμαίνονται από 70% έως 84% θετικές απαντήσεις με μέσο όρο 77.2% ανά άρθρο.

**Συμπεράσματα:** Η συνολική ποιότητα αναφοράς των δημοσιευμένων RCT σε αυτόν τον τομέα ήταν ικανοποιητική.

## Abstract

**Introduction:** Every year a large volume of investigations are taking place in order to examine the number of angiogenic medicines that have shown a relation in patients with metastatic colorectal cancer. Based on the researches there is still a lot of discussion and emphasis has to be given on the type of the treatment and particularly on the type of methods that doctors are using for the patients with that symptoms.

**Aim:**

The main purpose of the current research is to evaluate the quality of the randomized controlled trial (RCTs) that took place for the patients with metastatic cancer of the large intestine. The information that have been used for this trial are based on the statement of CONSORT.

**Methods:** Five articles have been chosen from the e-library of PubMed from the year 2009 until 2018. The selection of the papers based on the factor that met the control requirements. The CONSORT checklist has been used for the evaluation of the randomized clinical studies.

**Results:** The total range of ranking in CONSORT platform was from 70% until 84%. The majority of the results were positive responses with a total average of 77.2%.

**Conclusions:** The overall reporting quality of published RCTs in this field was satisfactory.

## Εισαγωγή

Στις μέρες μας είναι ιδιαίτερα σημαντικό, να γίνεται η σωστή επιλογή της καλύτερης θεραπείας, γι' αυτό το λόγο, λοιπόν, πρέπει να αξιολογούνται τα νέα φάρμακα και οι θεραπείες.

Την υψηλότερη αξιοπιστία για την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας την έχουν οι καλά διεξαγόμενες και σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs), οι οποίες οδηγούν στη βελτίωση της πρόληψης ή της θεραπείας των ασθενειών με τα πιο αξιόπιστα στοιχεία στις παρεμβάσεις στον τομέα της υγείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αναφορά των RCTs είναι η μόνη πηγή για τους κλινικούς ιατρούς, τους υπεύθυνους ανάπτυξης και άλλους ερευνητές, μέσω της οποίας μπορούν να κρίνουν την εγκυρότητα και γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων, έτσι ώστε η ποιότητα της αναφοράς των δοκιμών να είναι όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστη. Στην περίπτωση μη επαρκούς αναφοράς των αποδεικτικών στοιχείων επηρεάζονται τα αποτελέσματα ως προς τη χρήση τους για μελλοντική έρευνα.

Γι αυτόν, λοιπόν, τον λόγο έχουν δημιουργηθεί εργαλεία για να βοηθήσουν τους ερευνητές για την πλήρη αναφορά των RCTs.

Το CONSORT checklist είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο βασισμένο σε αποδεικτικά στοιχεία, το οποίο δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1996 και η πρόσφατη αναθεώρησή του έγινε το 2010. Παρέχει δομημένη καθοδήγηση, ώστε οι ερευνητές να καταφέρουν με τις αναφορές για πορίσματα δοκιμών, να διευκολύνουν την ολοκληρωμένη και άρτια αναφορά και να βοηθήσουν στην κριτική αξιολόγηση και ερμηνεία. Η πιο πρόσφατη έκδοση του εργαλείου περιλαμβάνει μια λίστα ελέγχου 37 στοιχείων (Πίνακας 1) και ένα διάγραμμα ροής (Σχήμα 1) . Ο πίνακας ελέγχου παρέχει τυποποιημένες προσεγγίσεις για την αναφορά του σχεδιασμού της δοκιμής, της ανάλυσης και της διερμηνείας και το διάγραμμα δίνει οδηγίες για την εμφάνιση της προόδου όλων των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

Για κάποια περιοδικά είναι απαραίτητο τα χειρόγραφα που αναφέρουν τα αποτελέσματα των RCTs να περιλαμβάνουν το διάγραμμα ροής CONSORT, το οποίο δείχνει την πρόοδο των ασθενών καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί, ότι ακόμη και σε εκείνα τα περιοδικά που απαιτούν αναφορά συμμόρφωσης της CONSORT στις υποβληθείσες δοκιμές, τα δημοσιευμένα RCTs δεν είναι πάντα εξ' ολοκλήρου συμβατά με το CONSORT.

Επιπλέον, έχουμε μεγάλη βελτίωση στην ποιότητα των εκθέσεων των κλινικών δοκιμών σε σχέση με την αρχική, με το πέρασμα του χρόνου, σε αρκετές ιατρικές ειδικότητες. Παρόλα αυτά, η ανακριβής αναφορά των αποτελεσμάτων των δοκιμών, σε συνδυασμό με την κακή μεθοδολογική αυστηρότητα συνεχίζουν να είναι ανησυχητικό θέμα για τους ερευνητές.

Μεγάλος όγκος ερευνών ετησίως διεξάγεται για τον αριθμό των αντι-αγγειογενετικών φαρμάκων, που έδειξαν δραστηριότητα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος

εντέρου, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλη συζήτηση σχετικά με τη βέλτιστη χρήση αυτής της κατηγορίας παραγόντων, με ιδιαίτερη έμφαση να δίνεται στο είδος της παρεχόμενης θεραπείας και στον τρόπο που αυτή δίνεται.

Από την πρώτη εργασία του Folkman που υπογράμμισε το ρόλο της αγγειογένεσης ως καθοριστικού παράγοντα για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου, πολλά φάρμακα έχουν αναπτυχθεί, ακολουθώντας παρόμοιο τρόπο, σε διαφορετικούς τύπους όγκων. Προκλινικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα αντι-αγγειογόνα φάρμακα «δουλεύουν διαφορετικά» από την τυποποιημένη χημειοθεραπεία και ότι εκτός από την πολύ γνωστή αλληλεπίδραση VEGF / VEGF-R, υπάρχει μια σειρά διαφορετικών παραγόντων, που είναι υπεύθυνες για νεο-αγγειογενετική διεργασία συντήρησης.

Έχουν εξεταστεί τα δεδομένα των RCTs που χρησιμοποιούν ορισμένους τύπους φαρμάκων. Η αγγειογένεση είναι ένα κρίσιμο σημείο στο πολύπλοκο και ακόμα ατελείωτα κατανοητό δίκτυο διαδικασιών, που διέπουν την εξέλιξη του όγκου και τις μεταστάσεις έτσι ώστε να μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αναστολή της αγγειογένεσης μπορεί να διαδραματίσει θεμελιώδη ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs) των αγγειογενετικών θεραπειών για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με βάση τη δήλωση του CONSORT.

**Πίνακας 1.** 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

Τίτλος και περίληψη			Αναφέρεται στη σελίδα Νο
	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)	
<b>Εισαγωγή</b>			
Υπόβαθρο και στόχοι	2α	Επιστημονικό υπόβαθρο και η εξήγηση της λογικής	
	2β	Ειδικοί στόχοι ή υποθέσεις	
<b>Μέθοδοι</b>			
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 πώς και πότε πραγματικά χορηγήθηκαν	
Εκβάσεις	6α	Ολοκληρωμένος προσδιορισμός των προκαθορισμένων κύριων και δευτερευόντων μέτρων έκβασης, συμπεριλαμβανομένου του πώς και πότε αξιολογήθηκαν	
	6β	Οποιοσδήποτε αλλαγές στις εκβάσεις της δοκιμής ύστερα από το ξεκίνημα της δοκιμής, με αιτίες	
Μέγεθος δείγματος	7α	Πώς 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 πώς 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	

<b>Αποτελέσματα</b>			
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)	
<b>Συζήτηση</b>			
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	

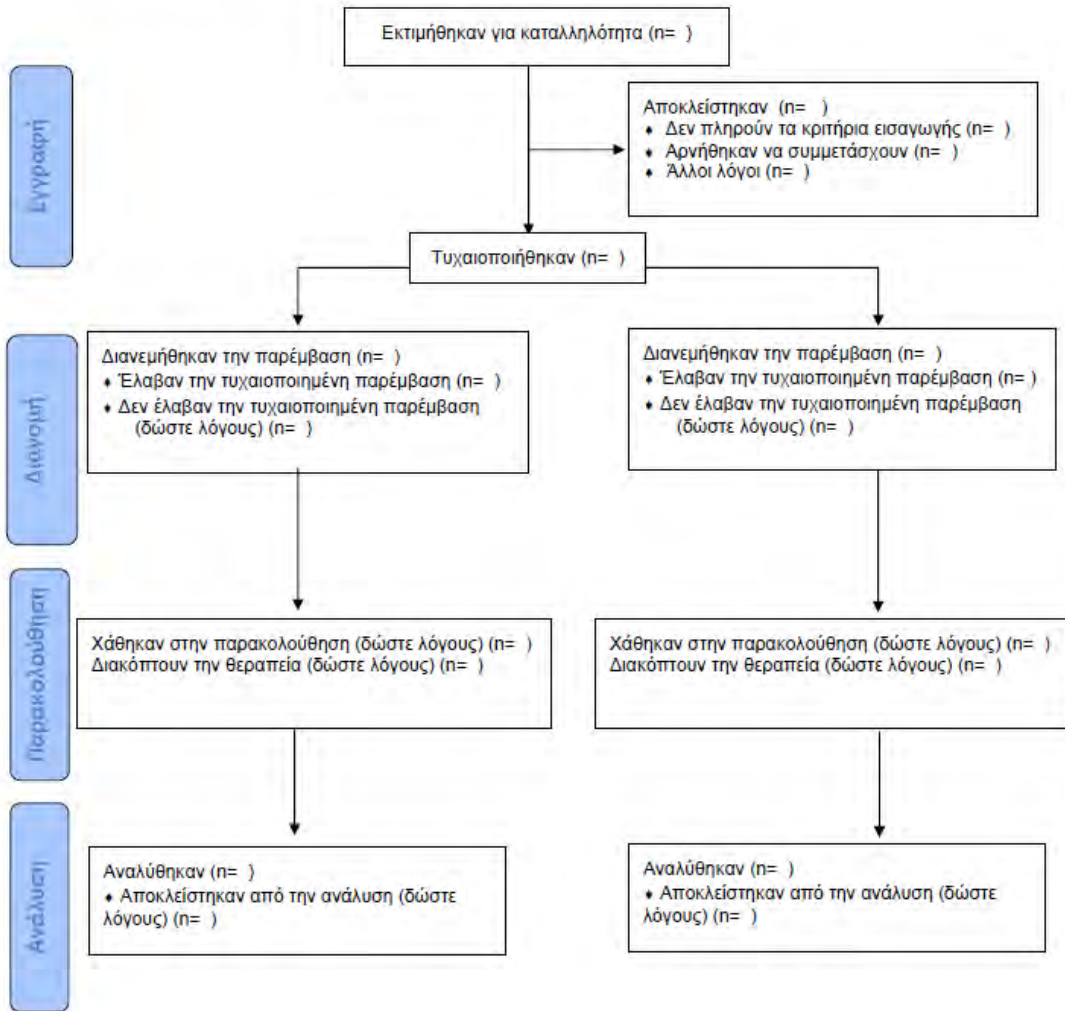
Ερμηνεία	22	Ερμηνεία συνεπής με τα αποτελέσματα, ισορροπώντας τα οφέλη και τις βλαβερές συνέπειες, και λαμβάνοντας υπόψη άλλες σχετικές αποδείξεις	
Άλλες πληροφορίες			
Καταχώρηση	23	Αριθμός καταχώρησης και όνομα του μητρώου δοκιμών	
Πρωτόκολλο	24	Που μπορεί να είναι προσβάσιμο το συνολικό πρωτόκολλο της δοκιμής, εάν είναι διαθέσιμο	
Χρηματοδότηση	25	Πηγές χρηματοδότησης και άλλη υποστήριξη (όπως η προμήθεια φαρμάκων), ρόλος των χρηματοδοτών	

\*Προτείνουμε έντονα να διαβάζεται αυτή η δήλωση σε συνδυασμό με το CONSORT 2010 Εξήγηση και Επεξεργασία (CONSORT 2010 Explanation and Elaboration) για σημαντικές διευκρινίσεις σε όλα τα στοιχεία. Επίσης, αν είναι σχετικό προτείνουμε την ανάγνωση των επεκτάσεων του CONSORT για τυχαιοποιημένες δοκιμές συρροής,<sup>40</sup> δοκιμές μη-υπεροχής και ισοδυναμίας,<sup>39</sup> μη-φαρμακολογικές θεραπείες,<sup>43</sup> βοτανικές παρεμβάσεις<sup>44</sup> και πραγματικές δοκιμές (pragmatic trials).<sup>41</sup> Πρόσθετες επεκτάσεις θα είναι διαθέσιμες: γι αυτές και για άλλες επίκαιρες αναφορές σχετικές με αυτόν τον κατάλογο, βλέπε [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).



**Σχήμα 1:** Διάγραμμα ροής της προόδου των φάσεων μιας παράλληλης τυχαιοποιημένης δοκιμής δύο ομάδων (δηλαδή, εγγραφή, διανομή παρέμβασης, παρακολούθηση και ανάλυση δεδομένων)<sup>52-54</sup>

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



## Μέθοδοι

### Επιλογή μελέτης

Για τον σκοπό της εν λόγω έρευνας, διερευνήθηκαν δημοσιεύσεις που αξιολογούν την ποιότητα αναφοράς RCTs στη συστηματική βιβλιογραφική αναζήτηση των βάσεων δεδομένων PubMed για αντι-αγγειογενετικές θεραπείες για μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου δημοσιευμένες από το 2009 έως το 2018.

Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι οι ακόλουθες : “ *Anti-angiogenic* ”, “ *randomized* ”, “ *metastatic* ”, “ *colorectal* ”, “ *cancer* ”. Οι αναφορές όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση υποβλήθηκαν σε έλεγχο για ενδεχόμενες πρόσθετες επιλέξιμες μελέτες. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν τα εξής κριτήρια επιλογής : 1) ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III με τουλάχιστον μια παρέμβαση με φάρμακο με αντιογενετικές ιδιότητες, 2) ο πληθυσμός που μας ενδιαφέρει ήταν άνθρωποι που έχουν ανεγχείρητο μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, 3) δημοσιεύθηκαν στην αγγλική γλώσσα, 4) μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους και όχι σε ζώα, 5) δεν ήταν μεταanalύσεις και ούτε μελέτες αναφοράς.

Εκτός από τις διπλές τυφλές μελέτες (double-blinded), οι ανοικτές μελέτες (open-label) συμπεριλήφθηκαν, επίσης, λόγω της ανάγκης για συχνή παρακολούθηση των φαρμάκων. Επίσης, για όλες τις μελέτες που περιελήφθησαν, το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση όλων των περιπτώσεων που αναλύθηκαν με πρόθεση να θεραπευτούν.

### Εργαλείο αξιολόγησης δεδομένων εξαγωγής και αναφοράς

Ως εργαλείο αξιολόγησης για την ποιότητα αναφοράς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (RCTs), χρησιμοποιήσαμε τη λίστα ελέγχου CONSORT, αναθεωρημένη το 2010, η οποία περιλαμβάνει ερωτηματολόγιο 25 στοιχείων (<http://www.consort-statement.org>). Κάθε στοιχείο υποδιαιρέθηκε όπως περιγράφεται στη δήλωση CONSORT: 12 αντικείμενα χωρίστηκαν σε τμήματα α και β δίνοντας συνολικά 37 βαθμούς ανά χαρτί. Ως εκ τούτου, με βάση τα στοιχεία αναφοράς της CONSORT, αναπτύξαμε ένα φύλλο εξαγωγής δεδομένων 37 στοιχείων. Εξετάσαμε κάθε άρθρο και καθορίσαμε αν έχει αναφερθεί το έγγραφο RCT για καθένα από τα 37 στοιχεία της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT.

Όλα τα αντικείμενα ερευνήθηκαν ως προς το κατά πόσον έχουν αναφερθεί. Κάθε στοιχείο χαρακτηρίστηκε ως «αναφέρθηκε» εάν είχε αναφερθεί σαφώς και επαρκώς στη δοκιμή ή «δεν αναφέρθηκε» αν δεν είχε αναφερθεί καθόλου ή «άσχετο από τη μελέτη» αν είχε αναφερθεί εν μέρει ή ασαφές. Κάθε απάντηση «αναφέρθηκε» έλαβε βαθμολογία 1 και κάθε απάντηση «δεν αναφέρθηκε» βαθμολογήθηκε ως 0 και κάθε απάντηση «άσχετο από τη μελέτη» βαθμολογήθηκε ως 3. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Microsoft Excel 2016.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η τήρηση των στοιχείων της λίστας ελέγχου CONSORT, υπολογίσαμε τον αριθμό και την αναλογία των δοκιμαστικών άρθρων, τα οποία αναφέρουν σαφώς και επαρκώς καθένα από τα 37 είδη CONSORT.

## Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed επιλέχθηκαν 5 μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια που περιλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Ο αριθμός των δοκιμών που εξετάζαν κάθε φάρμακο ή θεραπεία ήταν, δύο για Bevacizumab, μια για χημιοθεραπεία, μια για Cediranib και μια για Fluorouracil, Leucovorin και Irinotecan.

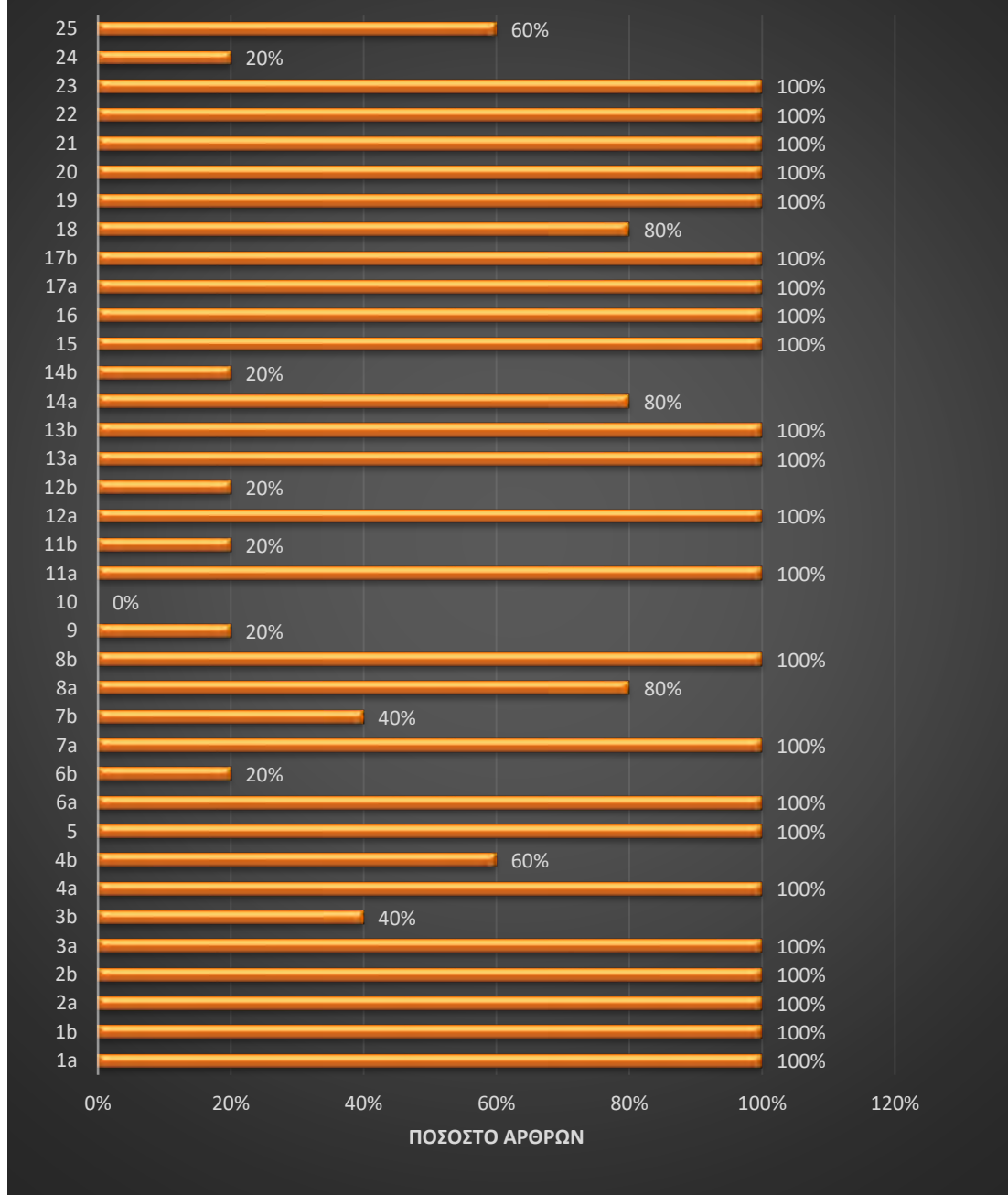
### Πρωτογενής ανάλυση

Στα άρθρα μας αναφέρονται τα περισσότερα από τα στοιχεία της δήλωσης CONSORT 2010, αλλά κανένα από τα 5 δεν ανέφερε και τα 37 στοιχεία. Οι συνολικές βαθμολογίες, όπως βλέπουμε στον πίνακα με τις θετικές απαντήσεις κυμαίνονται από 26 έως 31, με μέση βαθμολογία 28,6 από 37 στοιχεία.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ	ΘΕΤΙΚΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ
Cunnigham 2013	29	78%
Carrato 2013	28	76%
Hoff 2012	26	70%
Hecht 2011	29	78%
Bennouna 2012	31	84%

Ορισμένα μεθοδολογικά στοιχεία από τη λίστα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της τυχαιοποίησης, περιγράφηκαν ανεπαρκώς, ενώ αξιολογήσαμε τα περισσότερα άλλα στοιχεία όπως αναφέρθηκαν επαρκώς.

## Ποσοστό άρθρων που πληρούν τα μεμονωμένα κριτήρια του CONSORT



Όπως βλέπουμε στον πίνακα:

- Όλες οι δοκιμές αναφέρουν στον τίτλο του άρθρου ότι η δοκιμή τυχαιοποιήθηκε.
- Η δομημένη σύνοψη του σχεδιασμού, των μεθόδων, αποτελεσμάτων και συμπερασμάτων της δοκιμής αναφερόταν σε όλα τα άρθρα.

- Όλες οι αναφορές των RCTs εισήγαγαν ένα επιστημονικό υπόβαθρο και μια εξήγηση της λογικής.
- Όλα τα άρθρα ανέφεραν την υπόθεση και τους στόχους.
- Η περιγραφή του σχεδιασμού δοκιμής αναφέρθηκε από όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν.
- Δύο μελέτες ανέφεραν σημαντικές αλλαγές στις μεθόδους μετά την έναρξη της δοκιμής (40%).
- Το 100% των μελετών ανέφεραν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τα κριτήρια επιλεξιμότητας για τους συμμετέχοντες στη μελέτη.
- Το 40% των δοκιμών παρείχε τις τοποθεσίες της συλλογής δεδομένων δοκιμής.
- Παρουσιάστηκε 100% των λεπτομερειών της προβλεπόμενης παρέμβασης σε κάθε ομάδα.
- Όλες οι μελέτες (5/5) καθόρισαν τα μέτρα πρωτοβάθμιας και δευτερογενούς έκβασης.
- Μόνο μία από τις δοκιμές ανέφερε οποιεσδήποτε αλλαγές στις δοκιμαστικές εκβάσεις μετά την έναρξη της δοκιμής.
- Το 100% των δοκιμαστικών εγγράφων δήλωσε ότι έχει γίνει μια εκτίμηση του μεγέθους του δείγματος.
- Δύο μελέτες ανέφεραν ότι εφαρμόστηκαν ενδιάμεσες αναλύσεις.
- Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία της αλληλουχίας τυχαίας κατανομής στις RCTs αναφέρθηκε από τις 4 μελέτες (80%).
- Όλες οι μελέτες ανέφεραν τον τύπο τυχαιοποίησης.
- Ενώ σε όλες αυτές τις μελέτες αναφέρθηκαν ως RCTs, μόνο ένα από τα άρθρα περιγράφει τον μηχανισμό απόκρυψης κατανομής.
- Σε κανένα από τα άρθρα δεν γίνεται ξεκάθαρο ποιος δημιούργησε την ακολουθία τυχαίας διανομής, ποιος ενέγραψε τους συμμετέχοντες και ποιος ταξινόμησε τους συμμετέχοντες στις παρεμβάσεις .
- Όλα τα άρθρα ανέφεραν εάν υπήρξε τυχόν τυφλότητα.
- Ενώ σε όλα τα άρθρα υπήρξε τυφλότητα, μόνο σε ένα άρθρο (20%) αναφέρεται αν κρίνεται σχετικό για την περιγραφή της ομοιότητας των παρεμβάσεων.
- Όλα τα άρθρα του RCTs ανέφεραν στατιστικές μεθόδους.
- Μόνο μία μελέτη (20%) ανέφερε τις μεθόδους για πρόσθετες αναλύσεις.

- Όλα τα άρθρα αναφέρουν για κάθε ομάδα, τον αριθμό των συμμετεχόντων που ταξινομήθηκαν τυχαία, που έλαβαν την προορισμένη παρέμβαση και αναλύθηκαν για την κύρια έκβαση.
- Όλες οι δοκιμαστικές εκθέσεις έδωσαν πληροφορίες για τυχών απώλεια και αποκλεισμό μετά από τυχαιοποίηση, για κάθε ομάδα μελέτης.
- Τα 4 από τα 5 υποστηρίζουν πληροφορίες σχετικά με ημερομηνίες που καθορίζουν τις περιόδους στρατολόγησης και παρακολούθησης.
- Μόνο μια μελέτη αναφέρει γιατί η δοκιμή τερματίστηκε ή διεκόπη.
- Σε όλα τα άρθρα φαίνονται τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα.
- Σε όλα τα άρθρα αναφέρονται οι αριθμοί που αναλύθηκαν, πώς έγιναν οι εκβάσεις και πώς η εκτίμηση.
- Το 100% των μελετών αναφέρει τις βλαβερές συνέπειες.
- Όλες οι μελέτες ανέλυαν τους περιορισμούς της δοκιμής και όλες εξισορρόπησαν τα οφέλη και τις ζημιές των αποτελεσμάτων.
- Η γενικευσιμότητα των πορισμάτων της δοκιμής, αναφέρθηκε από το 100% των περιλαμβανομένων δοκιμών.
- Οι αριθμοί καταχώρισης ή τα ονόματα των δοκιμαστικών μητρώων αναφέρονται από όλες τις μελέτες.
- Μόνο μία μελέτη αναφέρει εάν είναι διαθέσιμο το πρωτόκολλο.
- Οι λεπτομέρειες των πηγών χρηματοδότησης παρασχέθηκαν σε τρεις (60%) από τις μελέτες.

## Συμπεράσματα

Εαν η δημοσίευση μιας τυχαιοποιημένης μελέτης πληροί τα κριτήρια του CONSORT, οι αναγνώστες καταλαβαίνουν τι γίνεται σε ύψιστο βαθμό. Στην προκειμένη περίπτωση είχαμε ικανοποιητικό μέσο όρο και πολύ ικανοποιητική μεθοδολογία για το κάθε άρθρο.

Οι μελέτες συσχετίζουν το Impact factor με την πολύ καλή ποιότητα αναφοράς αφού τα περιοδικά που είναι δημοσιευμένα είναι από το JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, που είναι από τα υψηλότερα στην κατάταξη. Γι' αυτό το λόγο ενθαρρύνεται το εργαλείο CONSORT και επιφέρει πολύ καλά αποτελέσματα. Επίσης, άλλη μια πιθανή αιτία των καλών αποτελεσμάτων μας είναι ότι οι έρευνες έγιναν από μεγάλα πανεπιστήμια σε κατάταξη.

Πολλές μελέτες ελέγχουν παράγοντες που σχετίζονται με την ποιότητα του CONSORT, όπως η χώρα προέλευσης του άρθρου, ο αριθμός αναφορών του άρθρου η χρηματοδότηση και ο αριθμός των συγγραφέων.

Σε γενικές γραμμές είχαμε καλή ποιότητα αναφοράς. Τα θετικά ήταν ότι το CONSORT στο συγκεκριμένο τομέα δεν έχει ξαναγίνει και ότι διερευνήσαμε το αντικείμενο σε 37 τμήματα, άρα αυτό σημαίνει ότι είχαμε πιο ακριβή ανάλυση. Μερικά από τα μειονεκτήματα των μελετών είναι ότι εξετάστηκαν από έναν κριτή, το δείγμα ήταν μικρό, άρα τα συμπεράσματα ενδεχομένως να μην είναι αξιόπιστα και τέλος, οι έρευνες δεν αναφέρονταν σε όλο τον πληθυσμό, αλλά ήταν δείγμα μελετών.

## Αναφορές

Cunningham, D., Lang, I., Marcuello, E., Lorusso, V., Ocvirk, J., Shin, D. B. & Saunders, M. P. (2013). Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, *14*(11), 1077-1085.

Hecht, J. R., Trarbach, T., Hainsworth, J. D., Major, P., Jäger, E., Wolff, R. A. & Chen, B. L. (2011). Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(15), 1997-2003.

Bennouna, J., Sastre, J., Arnold, D., Österlund, P., Greil, R., Van Cutsem, E. & Steffens, C. C. (2013). Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, *14*(1), 29-37.

Carrato, A., Swieboda-Sadlej, A., Staszewska-Skurczynska, M., Lim, R., Roman, L., Shparyk, Y. & Williams, J. A. (2013). Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(10), 1341-1347.

Hoff, P. M., Hochhaus, A., Pestalozzi, B. C., Tebbutt, N. C., Li, J., Kim, T. W. & Van Eyll, B. (2012). Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *Journal of Clinical Oncology*, *30*(29), 3596-3603.

Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971;285:1182–6. Review.

Giampieri, R., Scartozzi, M., Del Prete, M., Fulli, A., Faloppi, L., Bianconi, M. & Cascinu, S. (2014). The “angiogenetic ladder”, step-wise angiogenesis inhibition in metastatic colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*, *40*(8), 934-941.