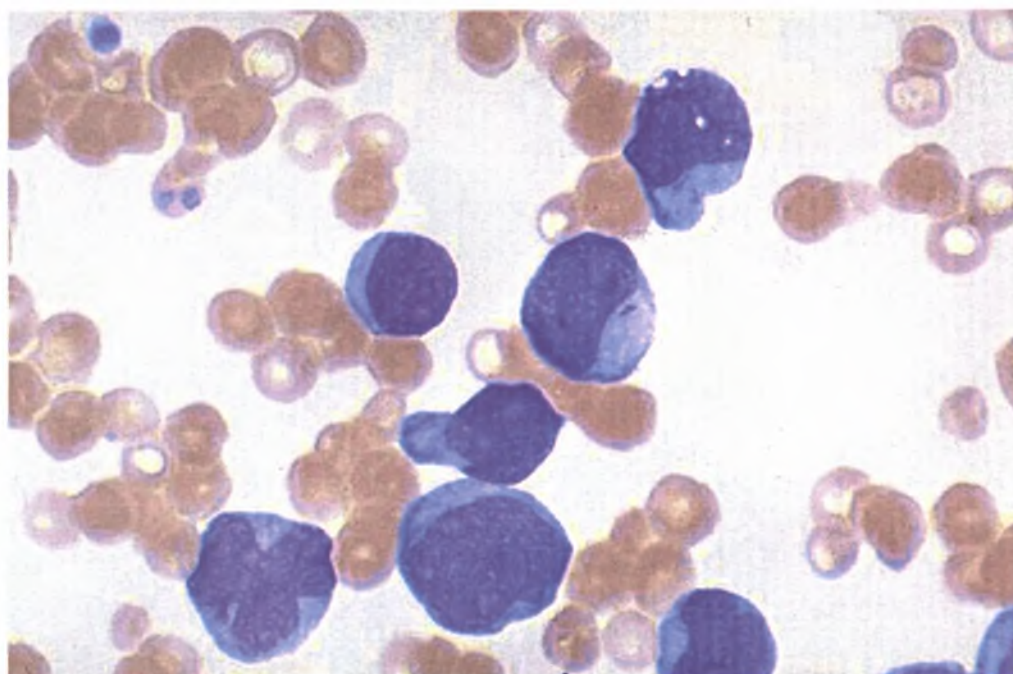




**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ-ΒΙΟΜΕΤΡΙΑΣ**



**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ**  
**ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ:**  
**ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

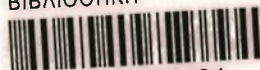
**Ζιώγας Χ. Δημήτριος**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ  
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 9575/1  
Ημερ. Εισ.: 20/06/2011  
Δωρεά: ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ  
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ  
616.994 190 6  
ΖΙΩ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ



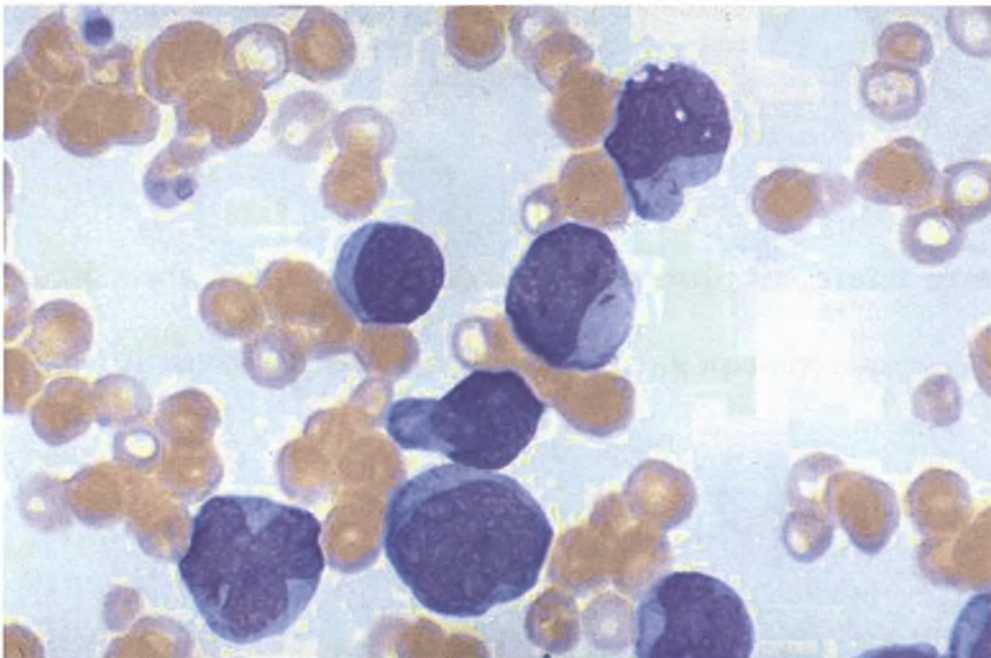
004000103424



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ-ΒΙΟΜΕΤΡΙΑΣ**



**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΘΞΕΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ  
ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ:  
ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

**Ζιώγας Χ. Δημήτριος**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**  
**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ-ΒΙΟΜΕΤΡΙΑΣ**

**«Θεραπευτική αντιμετώπιση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας στους  
ηλικιωμένους: Θεωρητική και κλινική προσέγγιση»**

Υποψήφιος Διδάκτωρ

**Ζιώγας Χ. Δημήτριος**

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Αναπλ. Καθηγ. **Η. Ζιντζαράς**, Επιβλέπων
2. Επικ. Καθηγ. **Μ. Βουλγαρέλης**,
3. Επικ. Καθηγ. **Μ. Σπελέτας**.

**Απρίλιος 2011**

## Περιεχόμενα:

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5-11
II. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:	12-14
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ:	
• Ειδικός σκοπός 1	
B. ΚΛΙΝΙΚΟΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ:	
• Ειδικός σκοπός 2:	
III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15-47
α. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΜΛ	15-16
β. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΜΛ	16-27
γ. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΜΛ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	28-32
δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΛ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ	33-47
IV. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ-ΤΕΧΝΙΚΕΣ	48-73
A. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	48-65
B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ	65-66
Γ. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	67-71
Δ. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ	71-73
V. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	
Ειδικός σκοπός 1:	74-93
VI. ΚΛΙΝΙΚΟΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	
Ειδικός σκοπός 2:	94-132

VII. ΕΠΙΛΟΓΟΣ:	133-135
VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ	136-138
IX. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	139
X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	140-162

## I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι η πιο κοινή οξεία λευχαιμία στους ενήλικους ασθενείς και η συχνότητά της αυξάνεται με την ηλικία. Η διαφορετική βιολογία και κλινική συμπεριφορά των ηλικιωμένων ασθενών, ωστόσο, θέτει μερικά σοβαρά ερωτήματα σχετικά με το ποια είναι η πιο κατάλληλη και σωστή κλινική διαχείριση της νόσου στη συγκεκριμένη ηλικία. Πρέπει όλοι οι ηλικιωμένοι με ΟΜΛ να αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία εφόδου; Αν ναι, ποιο είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα εκλογής με τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα; Πρέπει η νόσος να αντιμετωπίζεται με εντατική, λιγότερο εντατική ή χωρίς καθόλου χημειοθεραπεία εφόδου; Η υποστηρικτική ή ανακουφιστική αντιμετώπιση επηρεάζει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης; Μπορούν κάποια από τα νεώτερα φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες, οι ρυθμιστές της MDR, τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, να δράσουν συνεργατικά με την συμβατική χημειοθεραπεία εφόδου, να ελαττώσουν τη δοσολογία και τις παρενέργειές της και να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητάς της; Η παρούσα διατριβή αποτελεί μια προσπάθεια απάντησης των ερωτημάτων αυτών με τη βοήθεια μεθόδων της αποδεικτικής ιατρικής (evidence-based medicine).

Πριν αναπτύξουμε ένα σύνθετο δίκτυο συγκρίσεων που να συμπεριλαμβάνει όλα τα καταγεγραμμένα σχήματα εφόδου που χρησιμοποιήθηκαν στους ηλικιωμένους με ΟΜΛ, προτιμήσαμε να αξιολογήσουμε όλες τις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες και να στηριχτούμε σε

δεδομένα προερχόμενα από σωστά διενεργούμενες και καταγεγραμμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials, RCTs). Απο το 1957 κιόλας, ο Bertrand Russell είχε επισημάνει την τεράστια σημασία της αποδεικτικής ιατρικής, σχολιάζοντας: «Αν γενικευόταν η συνήθεια να βασίζονται οι ενέργειες πάνω σε αποδείξεις και να ασκούνται αυτές, μόνο όταν ο βαθμός της βεβαιότητας της απόδειξης, πάνω στην οποία στηρίζονται, το δικαιολογεί, τότε θα θεραπευόταν οι περισσότερες από τις αρρώστιες που ταλαιπωρούν τον κόσμο.»

Διευρύνοντας την προσπάθεια αξιολόγησης της καταγεγραμμένης πληροφορίας σε όλο το πεδίο των μυελοειδών αιματολογικών κακοηθειών, ανασκοπήσαμε και αξιολογήσαμε όλες τις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που συνέκριναν θεραπείες σε ασθενείς με ΟΜΛ καθώς επίσης και όλες τις δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν θεραπείες σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) και με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ). Από αυτές τις δημοσιευμένες αναφορές, στην τελική μας ανάλυση συμπεριλήφθηκαν οι RCTs που συνέκριναν χημειοθεραπευτικά σχήματα εφόδου σε ηλικιωμένους ασθενείς με οξεία μυελογενή μη-προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Τα ποσοστά πλήρους ύφεσης (complete remission, CR), τα ελεύθερα διαστήματα από τη νόσο (disease free survival, DFS), οι θάνατοι κατά τη διάρκεια της εφόδου (induction deaths, ID) και η μέση συνολική τους επιβίωση (overall survival, OS) καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν ανάμεσα στα διαφορετικά σχήματα εφόδου, λαμβάνοντας υπόψη όλες εκείνες τις παραμέτρους που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της νόσου, όπως η ηλικία των ασθενών, το φύλο, η κλινική κατάσταση, οι



κυτταρογενετικές διαταραχές, το είδος της ΟΜΛ (de novo, δευτεροπαθής) και κυρίως η ακολουθούμενη χημειοθεραπεία εφόδου.

Με δεδομένα τα περιθώρια εφαρμογής σύγχρονων στατιστικών μεθόδων αποδεικτικής ιατρικής στο χώρο των αιματολογικών μυελοειδών κακοηθειών και την ανάγκη στοχοποίησης του ιδανικού χημειοθεραπευτικού σχήματος εφόδου ανάμεσα στα διάφορα σχήματα που έχουν εφαρμοστεί στον ιδιαίτερα ευαίσθητο και ετερογενή πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, η παρούσα διατριβή αποτέλεσε μια πρωτοποριακή σφαιρική ερευνητική προσπάθεια διεκπεραίωσης των παρακάτω δύο ειδικών σκοπών:

**Ειδικός σκοπός 1-Θεωρητική αξιολόγηση ποιότητας:** Να αναλύσουμε την ποιότητα της αναφερόμενης πληροφορίας από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) που ερευνούν την οξεία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία καθώς και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα όπως ορίζουν τα CONSORT κριτήρια

**Περίληψη μελέτης:** Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized controlled trials, RCTs) είναι τα καλύτερα εργαλεία για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των κλινικών παρεμβάσεων. Η δήλωση CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) είναι μια προσπάθεια της αποδεικτικής ιατρικής για να βελτιώσει την ποιότητα των RCTs. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η ποιότητα αναφοράς των δημοσιευμένων RCTs που αφορούν μυελοειδείς αιματολογικές κακοήθειες σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT. Η πιο κοινά χρησιμοποιούμενη βάση ιατρικών δεδομένων, το PubMed, ερευνήθηκε για όλες τις δημοσιευμένες

στην αγγλική γλώσσα RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ). Οι μελέτες που θεωρήθηκαν κατάλληλες, περιείχαν ασθενείς με ΟΜΛ, ΧΜΛ και ΜΔΣ, που είχαν τοποθετηθεί τυχαία σε τουλάχιστον 2 θεραπευτικές ομάδες. Η ποιότητα αναφοράς προσδιορίστηκε με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου 24 κριτηρίων που βασίζεται στην λίστα του CONSORT. Η αναφορά προσδιορίστηκε σε μια προ-CONSORT (1988–1995) και μια μετα-CONSORT (1996–2008) περίοδο. Η επίδραση της δήλωσης CONSORT στα υψηλά και χαμηλά βαθμολογούμενα περιοδικά, σύμφωνα με το δείκτη impact factor (IF), επίσης εκτιμήθηκε. Η ερευνά μας αναγνώρισε 261 επιλεγμένα άρθρα κατάλληλα να συμπεριληφθούν στην τελική μας ανάλυση. Μόνο 13 από τα 24 κριτήρια του CONSORT απαντήθηκαν από το 75% ή περισσότερο των μελετών. Τα περισσότερα από τα κριτήρια που αφορούσαν μεθοδολογικά ζητήματα αναφέρονταν από λιγότερες από το 50% των μελετών. Σημαντικές βελτιώσεις κατά τη διάρκεια του χρόνου παρατηρήθηκαν για κριτήρια που προσδιόριζαν τη μεθοδολογική ποιότητα, ενώ RCTs δημοσιευμένες σε υψηλά βαθμολογούμενα περιοδικά έδειξαν καλύτερη ποιότητα αναφοράς. Συνοψίζοντας, η ποιότητα αναφοράς των RCTs που εστιάζουν στις μυελοειδείς κακοήθειες παραμένει μη-ικανοποιητική. Περαιτέρω βελτίωση της αναφοράς είναι αναγκαία για να προσδιοριστεί η εγκυρότητα της κλινικής έρευνας.

**Ειδικός σκοπός 2-Κλινικοθεωρητική εφαρμογή-Σύγκριση πολλαπλών θεραπευτικών σχημάτων:** Να συγκριθούν έμμεσα και άμεσα όλα τα

χημειοθεραπευτικά σχήματα εφόδου (induction treatments) που έχουν εφαρμοστεί σε ηλικιωμένους με ΟΜΛ, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία του δικτύου μετα-ανάλυσης ή μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (network meta-analysis/multiple-treatments meta-analysis).

**Περίληψη μελέτης:** Η ιδανική θεραπεία εφόδου (induction treatment) της ΟΜΛ στην κλινικά και βιολογικά ετερογενή ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών δεν είναι καλά καθορισμένη. Για να εκτιμηθεί η επίδραση των σχημάτων εφόδου στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ, εφαρμόσαμε ένα δίκτυο μετα-αναλύσεων ή αλλιώς μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (network multiple-treatments meta-analysis) χρησιμοποιώντας την πλήρη ύφεση (complete remission, CR) ως κύρια έκβαση.

Ερευνήσαμε συστηματικά όλες τις διαθέσιμες βάσεις ιατρικών άρθρων όπως PubMed, EMBASE και Cochrane Library μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου του 2010 για να προσδιοριστούν όλες οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) που συγκρίνουν διαφορετικές χημειοθεραπείες εφόδου στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα. Στοχοποιήσαμε σαν “ηλικιωμένους” τους ασθενείς 60 χρονών και μεγαλύτερους. Τα σχήματα κατηγοροποιήθηκαν προκαταβολικά σε 42 διαφορετικούς τύπους θεραπείας εφόδου. Προγνωστικοί παράμετροι όπως ηλικία, κλινική κατάσταση (performance status, PS), δυσμενές κυτταρογενετικό υπόβαθρο, υποκείμενη κακοήθεια, οι τελικές εκβάσεις της ΟΜΛ όπως μέσο διάστημα ελεύθερο νόσου, συνολική επιβίωση, πλήρη ύφεση, θάνατοι κατά τη διάρκεια εφόδου και οι παράμετροι μυελοτοξικότητας όπως μέση διάρκεια μέχρι την επαναφορά επιπέδων

ουδετεροφίλων ( $>1.0 \times 10^9/L$ ), μέχρι την επαναφορά επιπέδων αιμοπεταλίων ( $>100 \times 10^9/L$ ), και μέση διάρκεια νοσηλείας, εκτιμήθηκαν για κάθε τύπο θεραπείας εφόδου. Συνδυάζοντας την άμεση και έμμεση καταγεγραμμένη απόδειξη, υπολογίσαμε το σχετικό κίνδυνο (odds ratio, OR) για κάθε θεραπεία σε σχέση με τον πιο κοινά χρησιμοποιούμενο συνδυασμό κανονικής δόσης daunorubicin ( $30-60 \text{mg}/\text{m}^2$  για 3 μέρες) και κανονικής δόσης cytarabine ( $100 \text{mg}/\text{m}^2$  για 7-10 μέρες) που τέθηκε σαν θεραπεία αναφοράς.

Αναγνωρίσαμε 65 RCTs (15,110 ασθενείς) που περιγράφουν 64 άμεσες συγκρίσεις των θεραπειών εφόδου αλλά μόνο 14 από αυτές έδειξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την πλήρη ύφεση (CR) μετά από random effects μετα-αναλύσεις. Η διάμεση ηλικία των συμπεριλαμβανομένων ασθενών ήταν 68, 18.0 % είχαν δευτεροπαθή ΟΜΛ, 21.0 % είχαν φτωχή κλινική κατάσταση (PS), 26.7% εμφανίζουν δυσμενείς κυτταρογενετικές μεταλλάξεις και 49.3% πέτυχαν τελικά πλήρη ύφεση. Καμιά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις καταγεγραμμένες παραμέτρους μυελοτοξικότητας ανάμεσα στα σχήματα εφόδου. Μέσω ενός δικτύου μετα-αναλύσεων, η προσθήκη all-trans retinoic acids ή lomustine στο συνδυασμό idarubicin και cytarabine, έδειξε σημαντικά υψηλότερο ρυθμό πλήρους ύφεσης [ORs: 1.93 (1.06-3.49) και 1.76 (1.08-2.88), αντιστοίχως] ενώ η μη-θεραπεία, η clofarabine, ο συνδυασμός daunorubicin και topotecan, και οι δυο διαφορετικές δοσολογίες για το gemtuzumab ozogamicin (σε 1,3&5 μέρες και σε 1&8 μέρες), έδειξαν σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό πλήρους ύφεσης [ORs: 0.01 (0.001-0.19), 0.15 (0.04-0.58), 0.03 (0.002-0.64), 0.06 (0.01-0.51) και 0.05 (0.01-0.32) αντιστοίχως] συγκρίνοντας τα σχήματα αυτά με την θεραπεία αναφοράς. Η

διάμεση συνολική επιβίωση δεν εμφάνισε διαφορές ανάμεσα στις θεραπείες ( $P=0.150$ ), αλλά ήταν σημαντικά αυξημένη κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 χρόνων ( $P<0.001$ ), αντικατοπτρίζοντας την πρόοδο στη διαχείριση της ΟΜΛ.

Σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς, βρέθηκαν σημαντικές διαφορές για κάποια συγκεκριμένα σχήματα αλλά τα περισσότερα συγκρινόμενα σχήματα εφόδου έδειξαν να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα. Αυτά τα αποτελέσματα, ωστόσο θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή γιατί το δίκτυο στηρίχτηκε κατα κύριο λόγο σε έμμεσες συγκρίσεις. Δεδομένα από μεγαλύτερες προοπτικές RCTs χρειάζονται για να εντοπιστεί η ιδανική θεραπεία εφόδου για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ. Με δεδομένο το εύρος των αποτελεσματικών σχημάτων εφόδου, και τις βελτιωμένες εκβάσεις της νόσου με την έγκαιρη διάγνωση και την υποστηρικτική φροντίδα, προτείνουμε ότι μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς θα μπορούσε να βελτιώσει περαιτέρω το ρυθμό πλήρους ύφεσης και την επιβίωση των ασθενών με ΟΜΛ.

## II. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Σκοπός αυτής της διατριβής είναι αρχικά να αναθεωρηθούν συστηματικά όλες οι διαθέσιμες ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες ιατρικών και επιστημονικών περιοδικών και να ανευρεθούν όλες οι δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) που μελετούν την οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), ώστε να αξιολογηθεί ο τρόπος καταγραφής και η ποιότητα της αναφερόμενης πληροφορίας από τις RCTs σύμφωνα με τη λίστα κριτηρίων του CONSORT. Η συγκεκριμένη ερευνητική προσπάθεια αξιολόγησης της καταγεγραμμένης ιατρικής πληροφορίας επεκτάθηκε επίσης σε RCTs που μελετούν την χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ).

Στη συνέχεια, η ερευνητική μας προσπάθεια εστιάστηκε περισσότερο στον ετερογενή πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ. Ανακτήσαμε τα διαθέσιμα δεδομένα από τις δημοσιευμένες RCTs και συγκρίναμε έμμεσα και άμεσα όλα τα καταγεγραμμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα εφόδου (induction treatments) που έχουν εφαρμοστεί σε ηλικιωμένους με ΟΜΛ, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία του δικτύου μετα-ανάλυσης ή μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (network meta-analysis/multiple-treatments meta-analysis). Με εξαίρεση αυτούς που πάσχουν από οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία, όλοι οι υπόλοιποι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΟΜΛ αθροίστηκαν σύμφωνα το ακολουθούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα εφόδου, και τελικά οι διαφορετικές αυτές χημειοθεραπευτικές ομάδες συγκρίθηκαν άμεσα και έμμεσα όσον αφορά κυρίως τα ποσοστά πλήρους ύφεσης (complete remission,

CR) και δευτερευόντως τα ελεύθερα διαστήματα από τη νόσο (disease free survival, DFS), τα ποσοστά θανάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου (induction deaths, ID) και τη μέση συνολική επιβίωση (overall survival, OS). Εκτός από το ακολουθούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα εφόδου, όλες οι παράμετροι που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πρόγνωση, όπως η ηλικία των ασθενών, το φύλο, η κλινική κατάσταση (performance status, PS), οι κυτταρογενετικές διαταραχές, η αντίσταση στη χημειοθεραπεία (multidrug resistance, MDR), το είδος της ΟΜΛ (πρωτοπαθής (de novo) ή δευτεροπαθής) τέθηκαν υπόψη. Επίσης, καταγράφηκε και συγκρίθηκε ανάλογα με την εφαρμοζόμενη χημειοθεραπεία η τοξικότητα της θεραπείας εφόδου όπως αυτή περιγράφεται από.

Πιο συγκεκριμένα, η παρούσα διατριβή αποτελεί μια ερευνητική προσπάθεια διεκπεραίωσης των παρακάτω ειδικών σκοπών:

**Ειδικός σκοπός 1-Θεωρητική αξιολόγηση ποιότητας:** Να αναλύσουμε την ποιότητα της αναφερόμενης πληροφορίας από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials, RCTs) που ερευνούν την οξεία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία καθώς και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα όπως ορίζουν τα CONSORT κριτήρια

**Ειδικός σκοπός 2-Κλινικοθεωρητική εφαρμογή-Σύγκριση πολλαπλών θεραπευτικών σχημάτων:** Να συγκριθούν έμμεσα και άμεσα όλα τα χημειοθεραπευτικά σχήματα εφόδου (induction treatments) που έχουν εφαρμοστεί σε ηλικιωμένους με ΟΜΛ, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία του

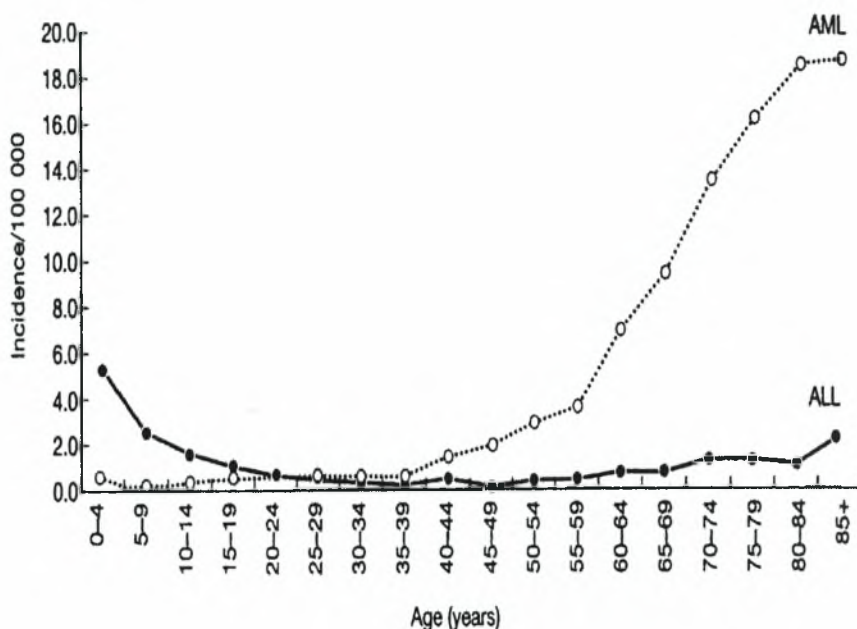
δικτύου μετα-ανάλυσης ή μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών (network meta-analysis/multiple-treatments meta-analysis).



### III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### α. ΓΕΝΙΚΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΜΛ

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι η πιο κοινή λευχαιμία στους ενήλικες και η συχνότητά της αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας. Σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες, η μέση ηλικία των προσβεβλημένων ασθενών προσεγγίζει τα 68 χρόνια με εύρος που κυμαίνεται ανάμεσα στα 65 με 70. Στο γενικό πληθυσμό, η συχνότητα της νόσου, σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, είναι 17.6 ανά 100,000, ενώ σε αντιδιαστολή, η συχνότητα της νόσου, σε πληθυσμούς με ηλικίες μικρότερες των 65 ετών, είναι 1.8 ανά 100,000 (Εικ.1). Επιπλέον, κάθε χρόνο οι μισοί και παραπάνω ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΟΜΛ, έχουν ηλικία κοντά στα 60 ή μεγαλύτερη. Παρόλο που είναι μια σχετικά σπάνια κακοήθεια, αντιπροσωπεύοντας το 1.2% των θανάτων από καρκίνο στις ΗΠΑ, η επίπτωσή της αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω καθώς οι πληθυσμοί μεγαλώνουν ολοένα ηλικιακά (Stone, O'Donnell et al. 2004).



**Εικόνα 1:** Συχνότητα της ΟΜΛ σε σχέση με την ηλικία

## β. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΜΛ

Η οξεία μυελογενής ή μυελοειδής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι μια κακοήθεια της μυελοειδούς σειράς των αιμοποιητικών κυττάρων, που χαρακτηρίζεται από την ταχεία ανάπτυξη ανώμαλων λευκοκυττάρων που συσσωρεύονται στο μυελό των οστών και παρεμποδίζουν την παραγωγή κανονικών κυττάρων του αίματος. Παρόλο που αρκετοί παράγοντες κινδύνου για την ΟΜΛ έχουν αναγνωρισθεί, η συγκεκριμένη αιτία της νόσου παραμένει ασαφής. Το κακόηθες κύτταρο στην ΟΜΛ είναι ο μυελοβλάστης (Εικ. 2). Στην κανονική διαδικασία αιμοποίησης, ο μυελοβλάστης είναι ένας ανώριμος πρόδρομος των μυελικών λευκών αιμοποιητικών κυττάρων. Ένας κανονικός μυελοβλάστης σταδιακά θα ωριμάσει σε ώριμο λευκό κύτταρο του αίματος. Ωστόσο, στην ΟΜΛ, ένας συγκεκριμένος μυελοβλάστης συγκεντρώνει

γενετικές αλλαγές που παγώνουν το κύτταρο στην ανώριμη αυτή κατάσταση του και παρεμποδίζουν τη διαφοροποίησή του.

### Μοριακή παθοφυσιολογία της ΟΜΛ

Οι κυριότερες κυτταρογενετικές αλλαγές που εμφανίζονται στην ΟΜΛ και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση και στην εξέλιξη της νόσου παρουσιάζονται παρακάτω στον **Πίνακας 1: Κατάταξη** κυτταρογενετικών διαταραχών.

**Πίνακας 1.** Κατάταξη κυτταρογενετικών διαταραχών (Burnett, Wetzler et al. ; Grimwade, Walker et al. 1998; Slovak, Kopecky et al. 2000)

Table 1. Variation in Cytogenetic Risk Group					
Parameter	MRC	SWOG/ECOG	CALGB	GIMEMA/AML10	German AMLCG
Favorable	T(15;17)	t(15;17)	t(15;17)	t(15;17)	T(15;17)
	T(8;21)	t(8;21) (lacking)	t(8;21)	t(8;21)	T(8;21)
	Inv(16)/t(16;16)	del(9q), complex (ie, $\geq 3$ unrel abn)	inv(16)/t(16;16) inv(16)t(16;16)/del(16q)	inv(16)/t(16;16)	inv(16)/t(16;16)
Intermediate	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
	Other noncomplex	+6,+8,-Y,del(12p)	Other noncomplex	-Y	Other noncomplex
Adverse	Abn(3q)	abn(3q),(9q),(11q), (21q), abn(17p)	inv(3)/t(3;3)	Other	inv(3)/t(3;3)
	-5/del(5q)		-7		-5/del(5q)
	-7	-5/del(5q)	t(6;9)		-7/del(7q)
	Complex ( $\geq 5$ unrel abn) (excluding those with favorable changes)	-7/del(7q) t(6;9) t(9;22)	t(6;11) t(11;19) +8		abn(11q23) del(12p) abn(17p)
		Complex ( $\geq 3$ unrel abn)	Complex ( $\geq 3$ unrel abn) (excluding those with favorable changes)		Complex ( $\geq 3$ unrel abn)

Abbreviations: MRC, Medical Research Council; SWOG, Southwest Oncology Group; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; GIMEMA/AML10, Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto/Acute Myeloid Leukemia 10; German AMLCG, Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group; unrel, unrelated; abn, abnormalities.

Ωστόσο, πρόσφατες μοριακές ανακαλύψεις καθορίζουν επιπρόσθετες προγνωστικές ομάδες (**Πίνακας 2**). Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς το 60% των ασθενών είναι ενδιάμεσου κινδύνου και από αυτούς το 60%

με 70% έχει κανονικό κυτταρογενετικό υπόβαθρο (normal cytogenetics, CN). Ειδικότερα, οι corebinding factor (CBF) μοριακές παρεκκλίσεις χαρακτηρίζουν το 15% με 20% των ασθενών με ΟΜΛ ευμενούς πρόγνωσης, ενώ το 30% των ενηλίκων με ΟΜΛ έχουν μια μετάλλαξη KIT η οποία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής από 40% με 50% στο 70% περίπου (Burnett, Wetzler et al. ; Mrozek, Marcucci et al. 2008), αιτιολογώντας τη χρήση παραγόντων όπως ο αναστολέας της tyrosine kinase inhibitor, daesatinib, σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία. Ενεργοποιημένες μεταλλάξεις στο FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*), ένας υποδοχέας της tyrosine kinase, ο οποίος είναι σημαντικός για την ανάπτυξη των μυελοειδών και λεμφοβλαστικών σειρών, συμβαίνουν στο 25% με 30% (Dohner, Estey et al.) λόγω των εσωτερικών διπλασιασμών (internal tandem duplications, ITDs) στο εσωτερικό τμήμα της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταλλάξεων της ενεργοποιημένης αγκύλης της kinase. Οι *FLT3* ITD μεταλλάξεις προσφέρουν χαρακτηριστικά υπερπλασίας και μη-απόπτωσης και προκαλούν σύντομο διάστημα CR. Περαιτέρω προγνωστική υποδιαίρεση προτείνεται βασιζόμενη στο κλάσμα των μεταλλάξεων *FLT3*-ITD προς το *FLT3* wild type (WT) αλλήλιο (υψηλότερο κλάσμα επιφέρει υψηλότερο κίνδυνο), το μήκος του διπλασιασμού (αυξημένο μέγεθος συσχετίζεται με μειωμένη επιβίωση), και την τοποθεσία της εισαγωγής (όσο πιο κοντά στο C-terminal, τόσο μακρύτερη η εισαγωγή) (Gale, Green et al. 2008).

## Πίνακας 2. Επίδραση μοριακών παρεκκλίσεων στην ΟΜΛ (Burnett, Wetzler et al.)

Table 2. Prognostic Impact of Molecular Aberrations in AML Implications

Aberration	Prognostic Impact	ELN Classification <sup>39</sup>	Possible Therapeutic Considerations	Standard Testing
<i>KIT</i> mutations in CBF AML	Unfavorable		Allogeneic SCT or TKI-containing clinical trial	Optional
<i>FLT3</i> -ITD	Unfavorable, especially with high allelic ratio, larger size and C-terminal location	Intermediate	Allogeneic SCT or <i>FLT3</i> inhibitor-containing clinical trial	Yes*
<i>MLL</i> -PTD	Unfavorable		Allogeneic SCT or clinical trials with DNA methyltransferase or histone deacetylase inhibitors	Optional
High <i>EV11</i> expression or mutations	Unfavorable		Allogeneic SCT or clinical trials with DNA methyltransferase or histone deacetylase inhibitors	Optional
<i>IDH1</i> and <i>IDH2</i> mutations	Unfavorable		Undecided	Optional
<i>NPM1</i> mutations but no <i>FLT3</i> -ITD	Favorable	Favorable	Consolidation chemotherapy	Yes*
Biallelic <i>C/EBPα</i> mutations	Favorable	Favorable	Consolidation chemotherapy	Yes*
Low <i>BAALC</i> expression	Favorable, especially those with low <i>ERG</i>		Consolidation chemotherapy	Optional
<i>WT1</i> mutation	Unfavorable		Undecided	Investigational
Low global DNA methylation	—		Undecided	Investigational
Increased genome-wide promoter methylation	—		Undecided; Clinical trials with demethylating therapies	Investigational

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ELN, European LeukemiaNet; CBF, core-binding factor; SCT, stem-cell transplantation; TKI, tyrosine kinase inhibitor; *FLT3*, *FMS*-like tyrosine kinase 3; ITD, internal tandem duplication; *MLL*, mixed lineage leukemia; PTD, partial tandem duplication; *EV11*, ecotropic virus integration site-1; *IDH*, isocitrate dehydrogenases; *NPM1*, nucleophosmin1; *C/EBPα*, *CCAAT*/enhancer binding protein  $\alpha$ ; *ERG*, ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog (avian); *WT1*, Wilms tumor 1.

\*In normal cytogenetic AML.

Το 50% των κανονικών κυτταρογενετικών ασθενών και μερικοί άλλοι από την ενδιάμεση κυτταρογενετική ομάδα έχουν μεταλλάξεις στην nucleophosmin 1 (*NPM1*) που έχουν σαν αποτέλεσμα στην επανατοποθέτησή του στο κυτταρόπλασμα (Falini, Bolli et al. 2009). Οι *NPM1* μεταλλάξεις σε συνδυασμό με την απουσία *FLT3*-ITD επιφέρουν καλή έκβαση της νόσου παρόμοια με τις CBF λευχαιμίες (Scholl, Theuer et al. 2008) των νεαρών ασθενών με ΟΜΛ. Αυτοί οι ασθενείς ευνοούνται για χημειοθεραπεία συντήρησης (consolidation chemotherapy) και δεν χρειάζονται μεταμόσχευση μετά το πρώτο CR. Υπάρχει μια πρόταση ότι ασθενείς με *NPM1* θα πρέπει να λαμβάνουν επιπρόσθετα ATRA (all-trans-retinoic acid therapy) (Schlenk, Dohner et al. 2009), αλλά αυτό δεν έχει αποδειχτεί ξεκάθαρα (Burnett, Hills et

al.). Αξιοσημείωτο είναι ότι η προγνωστική αξία μοριακών δεικτών όπως ο NPM1 μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη στο να προβλέψει την έκβαση στους ηλικιωμένους ασθενείς (Whitman, Maharry et al. ; Scholl, Theuer et al. 2008; Rao, Valk et al. 2009).

Ένας μερικού τύπου διπλασιασμός (partial tandem duplication , PTD) στο γονίδιο μικτής λευχαιμικής σειράς (mixed lineage leukemia, MLL) (Schlenk, Dohner et al. 2008) βρέθηκε στο 5% με 7% των ασθενών με κανονικό κυτταρογενετικό υπόβαθρο και συνεισφέρει σε φτωχή πρόγνωση. Ο PTD συνηθίζεται να εμφανίζεται μαζί με τη μετάλλαξη του NPM1, αλλά μπορεί και να σχετίζεται και με FLT3 μεταλλάξεις. Η χαμηλή *ERG* έκφραση συσχετίζεται με χαμηλότερη συγκεντρωτική επίπτωση υποτροπής ανάμεσα σε ασθενείς με OMA νεότερους από 60 που εκφράζουν *MLL*-PTD (Metzeler, Dufour et al. 2009); ενώ σε πρωτοπαθή κύτταρα από ασθενείς με *MLL*-PTD, το γονίδιο *MLL*-WT βρέθηκε να είναι αποσιωπημένο. Αυτό ήταν αναστρέψιμο από DNA methyltransferase και αναστολείς histone deacetylase προτείνοντας νέες θεραπευτικές επιλογές για αυτούς τους ασθενείς.

Η θέση ενσωμάτωσης του οικοτρόπου ιου 1 (*EVII*) είναι ένα ογκογονίδιο που ενεργοποιείται σαν αποτέλεσμα της κυτταρογενετική μετάθεσης  $inv(3)(q21q26)/t(3,3)(q21;q26)$  σε περίπου 2% των ασθενών, μια οντότητα με χαμηλό ρυθμό CR και υπερβολικά φτωχή πρόγνωση (Lugthart, Groschel et al.). Περίπου οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς με OMA φέρουν επίσης μονοσωμία 7. Σε ένα άλλο κλάσμα ασθενών με OMA (περίπου 8%), υπάρχει υψηλή έκφραση του *EVII*, αλλά με απουσία ισορροπημένης 3q26 translocation (Groschel, Lugthart et al. ; Barjesteh van Waalwijk van Doorn-

Khosrovani, Erpelinck et al. 2003). Αυτοί οι ασθενείς με EVI (+) ΟΜΛ έχουν ανεξάρτητα μια πολύ δυσμενή πρόγνωση και συσχετίζονται με συγκεκριμένους γονότυπους (eg, monosomy 7 and 11q23). Οι ασθενείς με ΟΜΛ με ένα δυσκολα σχετιζόμενο προτυπο υψηλής έκφρασης EVI1 και χαμηλής έκφρασης του εσωτερικά τοποθετημένου σχετιζόμενου με MDS-EVI1 γονιδίου φέρουν κρυφές 3q26 διαταραχές (Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, Erpelinck et al. 2003). Η απόφαση για μεταμόσχευση θα πρέπει να λαμβάνεται με πολλή προσοχή σε EVI1 (+) ΟΜΛ όπως επίσης σε  $inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)$  ΟΜΛ.

Πρόσφατα, μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την isocitrate dehydrogenase (*IDH1* and *IDH2*) περιγράφησαν για το 33% περίπου των περιπτώσεων CN-AML (Abbas, Lugthart et al. ; Boissel, Nibourel et al. ; Marcucci, Maharry et al. ; Paschka, Schlenk et al.). Χαρακτηρίζονται από κακή πρόγνωση αλλά πρόσφατες μελέτες δεν έχουν σχηματίσει μια συνεπή εικόνα σχετικά με την αξία των μεταλλάξεων αυτών σε συγκεκριμένους υποπληθυσμούς ασθενών (π.χ., σε *NPM1* / *FLT3-ITD*- CN AML και *NPM1* / *FLT3-ITD*- AML) (Abbas, Lugthart et al. ; Boissel, Nibourel et al. ; Marcucci, Maharry et al. ; Paschka, Schlenk et al.). Ειδικότερα, οι R172 *IDH2* μεταλλάξεις χαρακτηρίζουν ένα νέο υποπληθυσμό με CN-AML που έχει έλλειψη από άλλες προγνωστικές μεταλλάξεις και συσχετίζονται με μοναδικό γονιδιακό- και microRNA-προφίλ. Ίσως οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να οδηγήσουν στην ανακάλυψη νέων, στοχευμένων θεραπευτικών λευχαιμογόνων μηχανισμών. Περίπου 10% των CN-AML φέρουν μεταλλάξεις στο μεταγραφικό παράγοντα CCAAT/enhancer binding protein

(*C/EBP $\beta$* )(Dufour, Schneider et al. ; Wouters, Lowenberg et al. 2009). Οι μισοί φέρουν δυο αλληλία γεγονός που συμβάλει σε καλή έκβαση παρόμοια με *NPM1 $\beta$ /FLT3 $\beta$* -, και η οποία διατηρείται σε άλλους καρυότυπους, προσδιορίζοντας έτσι έναν ακόμα υποπληθυσμό που ίσως δεν χρειάζεται αλλογενή μεταμόσχευση στη πρώτη ύφεση.

Η χαμηλή έκφραση του *BAALC* γονιδίου που εμπλέκεται στην αιμοποίηση συσχετίζεται επίσης με ευμενή πρόγνωση σε CN-AML (Santamaria, Chillon et al.), αλλά όχι σε συσχέτιση με *FLT3*, *NPM1*, και *C/EBP $\beta$* , και ίσως να μην είναι προγνωστική για τους ηλικιωμένους ασθενείς (Langer, Radmacher et al. 2008). Ωστόσο, η χαμηλή ERG έκφραση προβλέπει ακόμα καλύτερη συνολική επιβίωση σε ασθενείς που έχουν χαμηλή έκφραση *BAALC*, το 70% έχει 5ετή επιβίωση (Dufour, Schneider et al.), απομακρύνοντας παράλληλα την ανάγκη για αλλογενή μεταμόσχευση στην πρώτη ύφεση.

Τα χαμηλά επίπεδα έκφρασης του γονιδίου *WT1* συσχετίστηκαν με μακρύτερη OS στην OML σε μερικούς ασθενείς (Gaidzik and Dohner 2008), ενώ οι μεταλλάξεις *WT1* σχετίζονται με φτωχή DFS και OS σε κανονικό και μη-κανονικό καρυότυπο (Damm, Heuser et al. ; Summers, Stevens et al. 2007; Paschka, Marcucci et al. 2008; Virappane, Gale et al. 2008), σε ασθενείς με OML (σε μερικές αλλά όχι όλες τις μελέτες), γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από το μικρό αριθμό ασθενών που μελετήθηκαν και των διαφορετικών θεραπειών. Μια πρόσφατη μελέτη κατέδειξε ότι ένας πολυμορφισμός ενός μόνο νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphism, SNP) στο μεταλλακτικό σημείο του *WT1* προβλέπει ευμενή έκβαση στη CN-AML (Damm, Heuser et



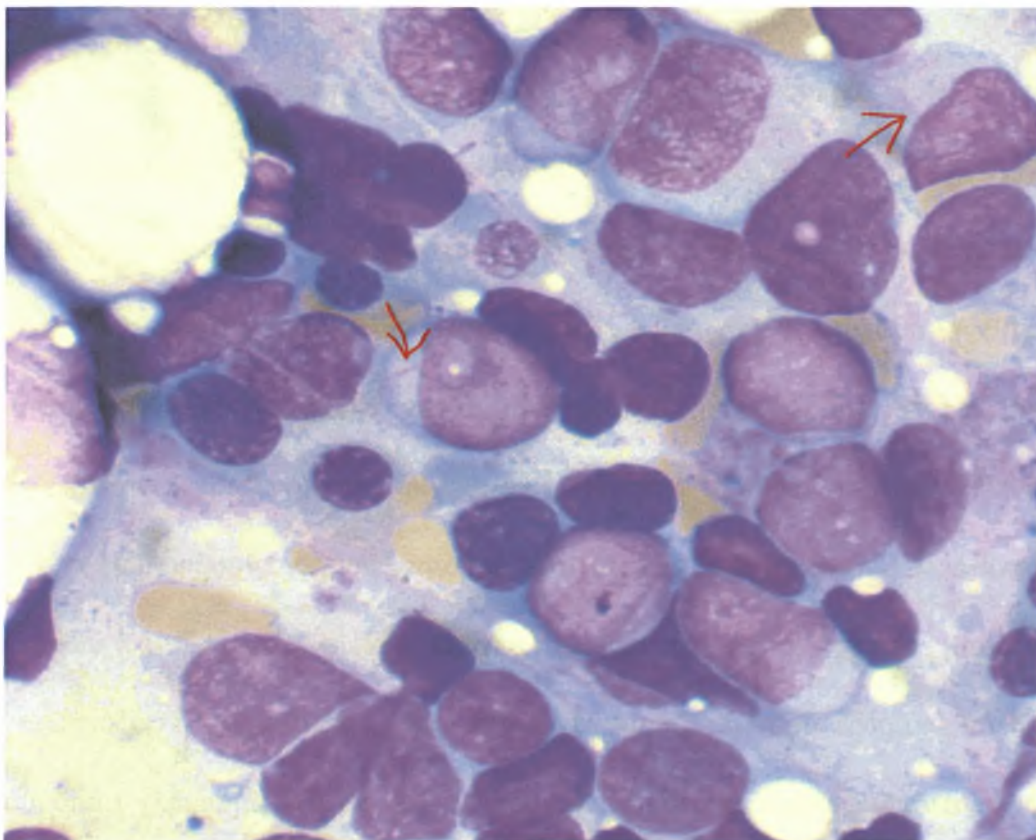
al.). Καθώς αυτός ο SNP εντοπίστηκε επίσης σε υγιείς εθελοντές, ο ρόλος του ίσως σχετίζεται με το μεταβολισμό του φαρμάκου ή με άλλες λειτουργίες. Συνολικά, η ιστορία του WT1 δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί.

Η έρευνα του γονιδιώματος και οι νέες τεχνολογίες δίνουν νέες προοπτικές στην κατηγοριοποίηση της OML. Για παράδειγμα, συγκεκριμένα microRNAs σχετίζονται με συγκεκριμένους γονότυπους στην OML παρέχοντας αποδείξεις για περαιτέρω παθοφυσιολογικό ρόλο (Jongen-Lavrencic, Sun et al. 2008). Αρχικά, δείχτηκε ότι οι ασθενείς με υψηλή έκφραση miR-191 και miR-199a έχουν σημαντικά χειρότερη event-free survival (EFS) και OS στην OML (όλες οι ηλικίες, όλοι οι καρυότυποι) (Wieser, Scheideler et al.). Μετέπειτα, 8 microRNAs βρέθηκαν να σχετίζονται με EFS σε ασθενείς νεότερους από 60 ετών με *FLT3*-ITD και *NPM1*-WT (φτωχή μοριακή ομάδα) CN-AML. Από αυτές τις 8, τα επίπεδα των miR181a και miR-181b σχετιζόταν με αρνητική έκβαση ενώ τα επίπεδα των miR-124, miR-128-1, miR-194, miR-219-5b, miR-220a, και miR-320 σχετιζόταν με θετική έκβαση. Τα αποτελέσματα αυτά θα χρειαστεί να επικυρωθούν και από άλλες ομάδες. Παραμένει να ερευνηθεί το κατά πόσο τα microRNAs ή τα downstream μόρια τους είναι δυνητικοί στόχοι θεραπείας.

Ανώμαλα πρότυπα μεθυλίωσης έχουν αναγνωριστεί στην OML από genome-wide αναλύσεις (Bullinger, Ehrich et al. ; Figueroa, Lugthart et al.). Συγκεκριμένα πρότυπα μεθυλίωσης σχετίζονται με συγκεκριμένους γονότυπους OML όπως t(8;21), t(15;17), μεταλλάξεις στο C/EBP<sub>β</sub>, ή υψηλά επίπεδα *EVII*. Ακόμη, μεμονωμένοι υποτύποι OML αναγνωρίστηκαν μονάχα από διαφορετικά μοντέλα DNA μεθυλίωσης χωρίς μια κοινή μοριακή ή

κυτταρογενετική ανωμαλία και αυτά βρέθηκε να προβλέπουν ανεξάρτητα την επιβίωση στην ΟΜΛ (Bullinger, Ehrich et al.). Αυτοί οι υποπληθυσμοί ίσως είναι υποψήφιοι για θεραπείες απομεθυλίωσης.

Ο συνεχώς αυξανόμενος πλούτος των νέων μοριακών δεδομένων ίσως δημιουργεί μια συγχυση όσον αφορά την κλινική χρησιμότητα. Μέχρι στιγμής διαφορετικοί κλινικοί δείκτες μπορούν και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Μια μονάχα μετάλλαξη μόνη της δεν προκαλεί λευχαιμία. Ωστόσο, όταν η ανασχεση της διαφοροποίησης από κάποιες μεταλλάξεις και η ταυτόχρονη παρεμπόδιση από κάποιες άλλες μεταλλάξεις των γονιδίων που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό έχουν ως αποτέλεσμα μια μη-ελεγχόμενη ανάπτυξη ενός ανώριμου κλώνου κυττάρων και την κλινική εκδήλωση της ΟΜΛ (Fialkow, Janssen et al. 1991). Ο κλάδος της μοριακής έρευνας θα πρέπει να συνεχίσει να εξελίσσεται, μέχρι να οδηγήσει στην αποδοχή δεικτών και αλγορίθμων με έγκυρη κλινική σημασία.



**Εικόνα 2:** Μυελόγραμμα που καταδεικνύει ΟΜΛ. Μερικοί βλάστες διαθέτουν Auer rods (κόκκινα βέλη).

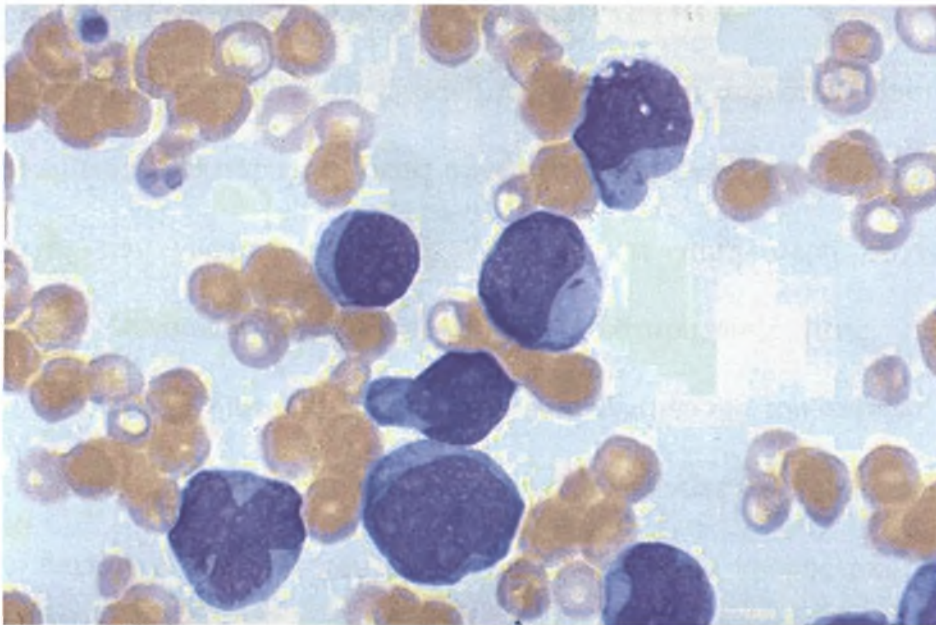
### **Συμπτωματολογία της ΟΜΛ**

Τα κλινικά συμπτώματα της ΟΜΛ προκαλούνται από αντικατάσταση του υγιούς μυελού των οστών από τον αναπτυσσόμενο κλώνο των λευχαιμικών κυττάρων, ο οποίος προκαλεί μια πτώση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (αναιμία), των αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία) και των κανονικών λευκοκυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία). Οι χαμηλοί αριθμοί των κυτταρικών συστατικών του αίματος οδηγούν σε γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, απώλεια βάρους και όρεξης, ωχρότητα, βράχυνση της αναπνοής, εύκολοι μωλωπισμοί, αιμορραγίες και πετέχειες, πυρετός, πόνοι στα οστά και αυξημένος κίνδυνος συχνών λοιμώξεων (Hoffman 2005). Τα πρόωρα συμπτώματα της ΟΜΛ είναι συχνά αόριστα και μη-ειδικά και ίσως μιμούνται

εκείνα της γρίπτης ή άλλων κοινών αρρωστιών. Διόγκωση της σπληνός μπορεί να συμβεί επίσης στην ΟΜΛ, αλλά είναι τυπικά μέτρια και ασυμπτωματική. Το οίδημα των λεμφαδένων είναι σπάνιο στην ΟΜΛ σε αντίθεση με την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Το δέρμα συμμετέχει στο 10% των περιπτώσεων με τη μορφή λευχαιμικής δερματίτιδας (leukemia cutis). Σπάνια, στην ΟΜΛ μπορεί να συμβεί επίσης το σύνδρομο Sweet, μία παρανεοπλαστική φλεγμονή του δέρματος (Hoffman 2005). Μερικοί ασθενείς με ΟΜΛ εμφανίζουν οιδηματώδη ούλα εξαιτίας της διήθησης των λευχαιμικών κυττάρων στον ιστό των ούλων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπορούν να αναπτύξουν ένα συμπαγή όγκο από λευχαιμικά κύτταρα εξωμυελικά που ονομάζεται χλώρωμα και μπορεί να προκαλεί διάφορα συμπτώματα ανάλογα με την τοποθεσία του (Hoffman 2005). Σε άλλες περιπτώσεις, ένας ασθενής ίσως δεν έχει κανένα σύμπτωμα και η λευχαιμία να ανακαλυφθεί τυχαία κατά τη διάρκεια μιας τυπικής γενικής εξέτασης αίματος (αύξηση λευκών κυττάρων) και μικροσκοπικής εξέτασης περιφερικού δείγματος (παρουσία βλαστών στο περιφερικό αίμα) (Εικ. 4). Η ΟΜΛ εξελίσσεται ταχέως και καταλήγει συνήθως σε θάνατο μέσα σε εβδομάδες ή μήνες αν δεν θεραπευτεί.



**Εικόνα 3:** Διάχτυα οίδηματώδη ούλα λόγω της διήθησης από λευχαιμικά κύτταρα σε ασθενή με ΟΜΛ, συγκεκριμένα οξεία μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.



**Εικόνα 4:** Παρουσία βλαστών που διαθέτουν Auer rods στο περιφερικό αίμα.

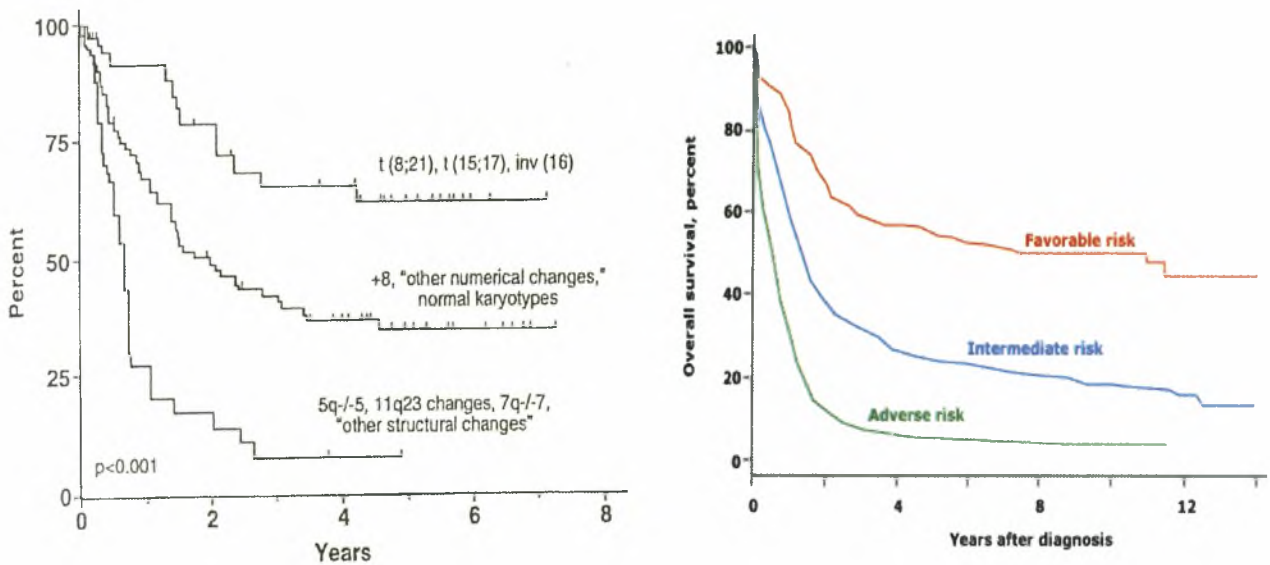
## γ. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΜΛ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Οι ηλικιωμένοι ενήλικες με ΟΜΛ, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς με την ίδια νόσο, έχουν φτωχότερη πρόγνωση και αντιπροσωπεύουν ένα ξεχωριστό πληθυσμό όσον αφορά τη βιολογία της νόσου, τις θεραπευτικές επιπλοκές και την συνολική έκβαση. Η ετερογένεια της νόσου στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα οφείλεται σε ποικίλους παράγοντες που καταγράφονται παρακάτω και επηρεάζουν τόσο την εξέλιξη της λευχαιμογένεσης σε διαφορετικά επίπεδα της κυτταρικής διαφοροποίησης των λευχαιμικών κυττάρων όσο και την ανταπόκριση στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

### 1. ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι ηλικιωμένοι με ΟΜΛ εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα δυσμενών χρωμοσωματικών διαταραχών (όπως σύνθετες κυτταρογενετικές διαταραχές ή διαταραχές των χρωμοσωμάτων 5, 7, ή 8) και χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ευνοϊκών χρωμοσωματικών διαταραχών [στις οποίες περιλαμβάνονται οι διαταραχές του παράγοντα δέσμευσης του πυρήνα (core binding factor), όπως η διαταραχή t(8;21) ή οι ανωμαλίες του χρωμοσώματος 16, ή η διαταραχή t(15;17) που σχετίζεται με την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία] σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς με ΟΜΛ (Πιν.1) (Grimwade, Walker et al. 1998; Grimwade, Walker et al. 2001; Byrd, Mrozek et al. 2002). Οι ασθενείς που διαθέτουν κυτταρογενετικές διαταραχές καλής πρόγνωσης έχουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης σε σύγκριση με τους υπόλοιπους (Εικ. 4) (Grimwade, Walker et al. 2001; Rowe, Neuberg et al.

2004). Αν και δεν είναι εντελώς ξεκάθαρο, εάν το πλεονέκτημα αυτό διατηρείται, όσο η ηλικία αυξάνεται, π.χ. για ασθενείς μεγαλύτερους των 65 ετών.



**Εικόνα 4:** Πιθανότητες σταθερής πλήρους ύφεσης αδιάγνωστων προηγούμενων ασθενών με ΟΜΛ σύμφωνα με τις χρωμοσωμικές τους διαταραχές. (Burnett, Wetzler et al. ; Dastugue, Payen et al. 1995)

## 2. PERFORMANCE STATUS

Όπως και με τις περισσότερες μορφες καρκίνου, η κλινική κατάσταση-performance status (π.χ. η γενική φυσική κατάσταση και το επίπεδο δραστηριότητας του ασθενη) παίζει έναν κύριο ρόλο στην πρόγνωση της ΟΜΛ.

## 3. ΓΟΝΙΔΙΑ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η έκφραση των γονιδίων που μεσολαβούν για την εμφάνιση αντοχής στα φάρμακα συμβαίνει με αυξημένη συχνότητα σε αυτό το ηλικιακό σύνολο. Το γονίδιο MDR1 κωδικοποιεί την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (gp170) που αποτελεί μία αντλία εκροής-εξόδου του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου από το κύτταρο και

σύμφωνα με τη μελέτη SWOG, βρίσκεται στο 71% περίπου των λευχαιμικών βλαστών σε ασθενείς με ΟΜΛ με ηλικία πάνω από τα 55 χρόνια, ενώ το ποσοστό αυτό ανέρχεται μόνο στο 35% των βλαστών στους νεότερους ασθενείς με ΟΜΛ (Leith, Kopecky et al. 1997). Το γονίδιο MDR1 και η έκφραση της P-gp σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης και περισσότερο χημειοανθεκτική νόσο.

#### **4. ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ**

Οι ηλικιωμένοι με ΟΜΛ είναι περισσότερο πιθανό να εκδηλώνουν δευτεροπαθή λευχαιμία που ξεκινά από ένα υποκείμενο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία για άλλη κακοήθεια. Οι ασθενείς με αυτόν τον τύπο ΟΜΛ προβλέπεται να εμφανίζουν διαταραχές στα χρωμοσώματα 5 και/ή 7 (Grimwade, Walker et al. 1998). Οι δευτεροπαθείς ΟΜΛ (μετά από μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, και θεραπείες κακοηθειών) αποτελούν το 24%-56% των διαγνώσεων ΟΜΛ στους ηλικιωμένους, ενώ το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 8% στους νεότερους ασθενείς (Medical Research Council AML10 trial) (Leith, Kopecky et al. 1997; Bauduer, Ducout et al. 1999). Η ΟΜΛ που προκύπτει από προηγούμενες διαταραχές των αρχέγονων κυττάρων του μυελού ή από υποκείμενες αιματολογικές διαταραχές, ιδιαίτερα όταν η πορεία τους έχει διάρκεια μεγαλύτερη από 10 μήνες, πριν από την ανάπτυξη της ΟΜΛ, ανταποκρίνεται λιγότερο στη χημειοθεραπεία, οδηγώντας έτσι σε βραχύτερο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο γεγονότων νόσου (Event-Free Survival, EFS), σε χαμηλότερα ποσοστά πλήρους ύφεσης (CR), και επιφέροντας κατά επέκταση χειρότερη πρόγνωση (Estey, Thall et al. 1997).



Στους ηλικιωμένους, η ΟΜΛ είναι περισσότερο πιθανό να ξεκινά ως διαταραχή από ένα πιο πρόδρομο επίπεδο ανάπτυξης των πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων, πιο κοντά στα αρχέγονα κύτταρα του μυελού, όπως συμβαίνει και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Με αυτόν τον τρόπο, η διαταραχή, που προκαλεί τη λευχαιμία, περιλαμβάνει περισσότερες από μία σειρές αιμοποιητικών πρόδρομων κυττάρων. Έτσι εξηγείται και η διαφορετική κλινική και βιολογική συμπεριφορά της νόσου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, καθώς επίσης και η παρατεταμένη ουδετεροπενία που παρατηρείται μετά τη χημειοθεραπεία (Hiddemann, Kern et al. 1999; Stone, O'Donnell et al. 2004). Τέλος, τα φυσιολογικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα των ηλικιωμένων με ΟΜΛ εμφανίζονται να έχουν μειωμένες ικανότητες πολλαπλασιασμού μετά από την εντατική χημειοθεραπεία, με συνέπεια να επηρεάζεται η αιματολογική ανάκαμψη.

## **5. ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ομολόγους τους δεν ανέχονται και δεν ανταποκρίνονται τόσο καλά στη χημειοθεραπεία για την επαγωγή της ύφεσης και τη σταθεροποίησή της (remission induction και consolidation chemotherapy). Τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας είναι αποτέλεσμα της εγγενούς βιολογίας της νόσου, της αυξημένης πιθανότητας συνύπαρξης άλλης νόσου, και του διαφορετικού μεταβολισμού του φαρμακευτικού σχήματος εφόδου, ιδιαίτερα της κυταραβίνης (cytarabine, arabinoside cytosine, Ara-C), με συνέπεια υπερθεραπευτικά φαρμακευτικά επίπεδα (Mayer, Davis et al. 1994). Όσον αφορά από την άλλη πλευρά, η δυνητική τοξικότητα της θεραπείας και η υπερεκτίμησή της μπορεί να

οδηγήσει σε υποθεραπεία της νόσου. Παραδόξως, πάλι, η χορήγηση πλήρους δόσης χημειοθεραπείας, δαουνορουμπικίνης (daunorubicin, DNR) για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσει σε μία μείωση των πρόωρων θανάτων, επιφέροντας μια πιο ταχεία πλήρη ύφεση.

Εάν και τα αποτελέσματα της θεραπείας, τα τελευταία 20 χρόνια, έχουν βελτιωθεί σταθερά στους νεότερους ενήλικες, περιορισμένες αλλαγές έχουν συμβεί στην θεραπευτική έκβαση των περιπτώσεων με ηλικία μεγαλύτερη των 60 χρόνων. Οι ενήλικες κάτω των 60, που αντιμετωπίζονται με σχήμα εφόδου, αποτελούμενο από μία ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με μία κυταραβίνη, έχουν πιθανότητα 65% με 73% να επιτύχουν πλήρη ύφεση, ενώ εκείνοι πάνω από τα 60 έχουν πιθανότητα πλήρους ύφεσης 38%-62% (Dillman, Davis et al. 1991; Mayer, Davis et al. 1994; Stone, Berg et al. 1995; Godwin, Kopecky et al. 1998; Lowenberg, Suciú et al. 1998; Goldstone, Burnett et al. 2001). Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη επιβίωση των ηλικιωμένων, που αντιμετωπίζονται μόνο με χημειοθεραπεία, υπολογιζόμενη για διάστημα 2 χρόνων προσεγγίζει το 20%, ενώ για 4-5 χρόνια, το 10% (Dillman, Davis et al. 1991; Mayer, Davis et al. 1994; Stone, Berg et al. 1995; Lowenberg, Suciú et al. 1998; Kuendgen and Germing 2009). Οι ασθενείς που ανήκουν στην κατηγορία των πολύ ηλικιωμένων (80+) μπορούν να επιτύχουν πλήρη ύφεση με εντατική χημειοθεραπεία αλλά η πιθανότητα να συμβεί αυτό είναι 30% και μόνο το 7% των θεραπευμένων ασθενών παραμένει στη ζωή σε 1 χρόνο (Rowe, Neuberg et al. 2004).

## δ. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς απαιτούν ξεχωριστές προσεγγίσεις στη διαχείριση της νόσου, για να καθοριστεί εάν η συμβατική χημειοθεραπεία, η εντατική χημειοθεραπεία, η χαμηλής δόσης χημειοθεραπεία ή η ανακουφιστική/υποστηρικτική φροντίδα είναι περισσότερο κατάλληλη σε κάθε περίπτωση. Ιδιαίτερα σε αυτό τον πληθυσμό, η ισορροπία ανάμεσα στη δυνατότητα φροντίδας ή παράτασης της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής πρέπει να λογαριάζεται προσεκτικά. Για το 85%-95% των ηλικιωμένων, οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση και αν ακολουθηθεί, τελικά θα καταλήξει καθαρά παρηγορητική.

Οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλουν και μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί οι εξής:

- **εντατική-υψηλής δόσης χημειοθεραπεία** (σχήμα εφόδου βασιζόμενο σε μία ανθρακυκλίνη ή μία ανθρασενεδιόνη).
- **χαμηλής δόσης χημειοθεραπεία** (π.χ. χαμηλής δόσης κυταραβίνη ή υδροξουρία)
- **ερευνητικοί παράγοντες** ως τμήμα κλινικών μελετών, και τέλος
- **υποστηρικτική φροντίδα** (μεταγγίσεις αίματος και αιμοπεταλίων, αντιβιοτικά για τη θεραπεία των λοιμώξεων, και υποστήριξη με αυξητικούς παράγοντες)

Μέχρι πρόσφατα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές συγκριτικές μελέτες, σε τυχαιοποιημένους ηλικιωμένους ασθενείς που έλαβαν είτε άμεσα

χημειοθεραπεία επαγωγής ύφεσης με σχήματα βασιζόμενα στην ανθρακυκλίνη σε σύγκριση με άλλους που ακολούθησαν μια λιγότερο επιθετική ή παρηγορητική προσέγγιση (Lowenberg, Zittoun et al. 1989; Tilly, Castaigne et al. 1990). Μάλιστα μία από αυτές τις μελέτες (Lowenberg, Zittoun et al. 1989), καταδεικνύει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης των ηλικιωμένων ασθενών που λαμβάνουν συμβατική χημειοθεραπεία εφόδου σε σχέση με τους συνομήλικους ασθενείς που αντιμετωπίζονται παρηγορητικά, με μέσο χρόνο επιβίωσης 21 εβδομάδες έναντι 11 εβδομάδων. Ειδικότερα, το μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης εκτός νοσοκομείου των χημειοθεραπευθέντων από τους μη-χημειοθεραπευθέντες ασθενείς είναι μονάχα κατά 16 μέρες μεγαλύτερο. Γίνεται φανερό, λοιπόν, ότι η απόφαση για το εάν πρέπει να χορηγείται θεραπεία εφόδου (όπως υποστηρίζεται από την πλευρά των ασθενών) ή να μην χορηγείται (όπως υποστηρίζεται από την πλευρά των γιατρών) δεν είναι καθόλου απλή και ξεκάθαρη.

Στη λήψη αυτής της απόφασης, οι ηλικιωμένοι υπερεκτιμούν τα δυνητικά οφέλη που απορρέουν από τη χημειοθεραπεία, χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις συνολικές συνέπειες της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Έχει βρεθεί ότι το 74% των ηλικιωμένων ασθενών εκτιμά ότι η πιθανότητα τους να θεραπευθούν με θεραπεία επαγωγής ύφεσης είναι μεγαλύτερη από 50% και σχεδόν το 90% αυτών εκτιμά ότι η πιθανότητά τους να είναι ζωντανοί μετά από 1 χρόνο είναι μεγαλύτερη από 50%(Sekeres, Stone et al. 2004). Ο Κικέρων (106-43 π.Χ.) χαρακτηριστικά είχε πρωτοεπισημάνει ότι «κανένας δεν είναι τόσο γέρος ώστε να μη νομίζει ότι θα μπορούσε να ζήσει έναν ακόμη χρόνο...» Στον αντίποδα, οι γιατροί που φροντίζουν τους ηλικιωμένους ασθενείς

εκτιμούν ότι η πιθανότητα ίασης τους είναι μικρότερη από 10%. Οι ασθενείς που επιλέγουν να λάβουν θεραπεία εφόδου ξοδεύουν το 79% των ημερών των 6 πρώτων εβδομάδων της περιόδου μελέτης νοσηλευόμενοι, ενώ συγκριτικά για τους ασθενείς που επιλέγουν μια λιγότερο επιθετική θεραπεία ή υποστηρικτική θεραπεία, το ποσοστό αυτό των ημερών νοσηλείας πέφτει στο 14%. Συνεπώς, οι αποφάσεις θεραπευτικής αντιμετώπισης θα πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε περίπτωση ασθενούς, αφού λαμβάνει χώρα μία ενημερωτική συζήτηση, η οποία θα αθροίζει τους κινδύνους που προκύπτουν από τον προσδιορισμό της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, της συννοσηρότητας, και των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη λευχαιμία, χωρίς να χρησιμοποιούνται απόλυτα όρια για την πρόγνωση και την χρονολογική εξέλιξη της νόσου. Για παράδειγμα, ένας δραστήριος-ενεργός, «σχετικά ηλικιωμένος» ασθενής με de novo OML και ευνοϊκές κυτταρογενετικές διαταραχές παρουσιάζει διαφορετικές προγνωστικές πληροφορίες και δυνατότητες σε σχέση με έναν κλινήρη εβδομηντάρη με δευτεροπαθή νόσο και σύνθετες κυτταρογενετικές διαταραχές. Ιδανικά, αυτή η συζήτηση θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομέρειες σχετικά με τις σχετιζόμενες με τη θεραπεία επιπλοκές και την πρόγνωση καθώς και για την πιθανή επίδραση της θεραπείας στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΑΓΩΓΗΣ ΥΦΕΣΗΣ

Όπως και στους νεότερους ασθενείς με ΟΜΛ, ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας εφόδου στους ηλικιωμένους αποτελείται από μία ανθρακυκλίνη (δαουνορουμπικίνη ή ιδαρουμπικίνη) ή ανθρασενεδιόνη (μιτοξαντρόνη) και κυτοσίνη αραβινοσίδη (cytosine arabinoside, Ara-C), ένα σχήμα που δεν έχει αλλάξει για πάνω από 2 δεκαετίες. Τυπικά, η δαουνορουμπικίνη (daunorubicin, DNR) χορηγείται σε δόση  $45\text{mg}/\text{m}^2$  ανά μέρα για 3 μέρες, η μιτοξαντρόνη (mitoxantrone, MTX) ή η ιδαρουμπικίνη (idarubicin, IDA) χορηγούνται σε δόσεις  $12\text{mg}/\text{m}^2$  ανά μέρα για 3 μέρες, και το κάθε φάρμακο από τα παραπάνω που επιλέγεται, χορηγείται σε συνδυασμό με Ara-C που δίνεται σε συνεχή έγχυση σε  $100$  ή  $200\text{mg}/\text{m}^2$  ανά μέρα για 7 μέρες (συντά το σχήμα αυτό αναφέρεται ως 7+3 χημειοθεραπεία). Ενώ υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν συγκρίνει διαφορετικές ανθρακυκλίνες και ανθρασενεδιόνες, σε ποικίλες δόσεις και σε ξεχωριστά προγράμματα χορήγησης, με την προσθήκη επιπλέον παραγόντων με μερική βελτίωση των ποσοστών πλήρους ύφεσης, δεν έχουν κατορθώσει να καταδείξουν βελτίωση των ποσοστών της συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) (Dillman, Davis et al. 1991; Lowenberg, Suciú et al. 1998; 1998; Archimbaud, Jehn et al. 1999; Goldstone, Burnett et al. 2001). Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη με τυχαιοποιημένους ηλικιωμένους ασθενείς που στη θεραπεία εφόδου χρησιμοποιήθηκαν είτε δαουνορουμπικίνη ή ιδαρουμπικίνη ή μιτοξαντρόνη σε συνδυασμό με συμβατική δόση Ara-C, η έκβαση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική (Rowe, Neuberg et al. 2004). Τα

ποσοστά πλήρους ύφεσης ήταν 40%, 43% και 46% και η μέση επιβίωση 7.7, 7.5, και 7.2 μήνες, αντιστοίχως. Κάθε φορά πάντως που θα λαμβάνεται η απόφαση για να ξεκινήσει εντατική χημειοθεραπεία, η έναρξη αυτής δεν θα πρέπει να καθυστερεί, καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την έκβαση.

## **ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Οι περισσότερες προσπάθειες για τη βελτίωση της ανεκτικότητας στη χημειοθεραπεία από τους ηλικιωμένους στοχεύουν κυρίως στη μείωση της σχετιζόμενης με τη θεραπεία θνητότητας και θνησιμότητας. Οι ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι των 60 χρόνων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να καταλήξουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου. Η πλειοψηφία των θανάτων οφείλεται σε επιπλοκές όπως η αιμορραγία λόγω της θρομβοπενίας ή οι ανεξέλεγκτες λοιμώξεις, που η συχνότητα και η σοβαρότητά τους σχετίζεται στενά με τη διάρκεια της ουδετεροπενίας. Η συντόμευση αυτής της κρίσιμης περιόδου με τη χορήγηση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Η χρήση των αυξητικών αυτών παραγόντων για τη βελτίωση των επιπλοκών της μυελοκαταστολής κατά τη θεραπεία της ΟΜΛ στους ηλικιωμένους έχει μελετηθεί εκτεταμένα (Stone, Berg et al. 1995; Rowe and Liesveld 1997; Godwin, Kopecky et al. 1998; Hiddemann, Kern et al. 1999; Lowenberg, van Putten et al. 2003). Στις μελέτες αυτές γίνεται προσπάθεια να καθοριστεί εάν οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες έχουν ή όχι επιβλαβείς επιδράσεις στη διέγερση του πολλαπλασιασμού των λευχαιμικών κυττάρων, επηρεάζοντας κατά συνέπεια και την αντίσταση της νόσου στη θεραπεία, ή εάν έχουν ωφέλιμες επιδράσεις

στη χημειοθεραπεία, θέτοντας τα λευχαιμικά κύτταρα σε διαδικασία πολλαπλασιασμού πριν τη χορήγηση της Ara-C, με καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Ως γνωστόν, η κυταραβίνη (Ara-C) δρα σε κύτταρα που βρίσκονται στη φάση S του πολλαπλασιασμού, καταστρέφοντας τα, οπότε η χορήγηση των αυξητικών παραγόντων πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας αυξάνει τη δραστηριότητά της (Rowe and Liesveld 1997; Hiddemann, Kern et al. 1999; Lowenberg, van Putten et al. 2003; Rowe, Neuberg et al. 2004). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες είναι ασφαλείς, μειώνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας (σε ένα εύρος από 2 έως 6 μέρες), ανεξάρτητα με τον τύπο και το χρόνο χορήγησής τους και δεν προωθούν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων. Καμιά μελέτη δεν κατέδειξε αρνητικές εξελίξεις στη θεραπευτική έκβαση όπως αύξηση του ποσοστού των ασθενών που υποτροπιάζουν νωρίτερα ή του ποσοστού των ασθενών με παραμένουσα λευχαιμία. Παράλληλα, όμως, δεν βρέθηκε να βελτιώνουν σίγουρα και αξιόπιστα τα ποσοστά πλήρους ύφεσης, τη διάρκεια της νοσηλείας, τα ποσοστά θανάτων κατά την έφοδο ή την παράταση της επιβίωσης.

## **ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η χορήγηση χαμηλής δόσης Ara-C υποδορίως είναι μια πρακτική και καλά ανεκτή θεραπεία για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτό δεν είναι κάτι νέο. Αρκετά χρόνια πριν, ένας αριθμός μη-τυχαιοποιημένων μελετών στην ΟΜΛ και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα έδειξαν ότι μπορούσαν να επιτευχθούν ανταποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων και πλήρων υφέσεων (Cheson, Jasperse



et al. 1986; Tilly, Castaigne et al. 1990; Burnett and Mohite 2006). Πολλά προγράμματα δόσεων χρησιμοποιήθηκαν και εξετάστηκαν για το εάν η χορήγηση της χαμηλής δόσης Ara-C συμβάλλει στην ανάπτυξη κυτταροτοξικότητας ή επιφέρει διαφοροποίηση στη θεραπεία εφόδου. Το σημαντικότερο κριτήριο για να θεωρηθεί επιτυχημένη η χορήγηση χαμηλής δόσης χημειοθεραπείας είναι η επίτευξη πλήρους ύφεσης. Αν και η συνολική επιβίωση των ασθενών είναι φτωχή, οι μελέτες που έχουν γίνει, προτείνουν τη χρήση της χαμηλής δόσης Ara-C ως ένα απλό και καλά ανεκτό θεραπευτικό πρόγραμμα το οποίο μπορεί να δράσει είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα παλαιότερα και νεότερα φάρμακα (Burnett and Mohite 2006).

## **ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

Η θεραπεία εφόδου για τους ηλικιωμένους που πάσχουν από ΟΜΛ δεν είναι πανάκεια. Οι κυριότεροι περιορισμοί χρήσης της συμβατικής χημειοθεραπείας είναι η ανάπτυξη κυτταρικής αντίστασης στο χημειοθεραπευτικό φάρμακο και η υπερβολική τοξικότητα της χημειοθεραπείας. Ακόμα και για αυτούς τους ασθενείς, όμως, που είναι σε θέση να λάβουν χημειοθεραπεία εφόδου, η πρόγνωση παραμένει πολύ φτωχή, με πενταετή επιβίωση μικρότερη από 10%. Η αποθαρρυντική έκβαση της νόσου στους ηλικιωμένους ασθενείς παρακινεί σημαντικές προσπάθειες για την ανακάλυψη νέων παραγόντων και καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών. Η ολοένα και μεγαλύτερη κατανόηση της βιολογίας της ΟΜΛ, που συμβαίνει στις μέρες μας, έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση και τον καθορισμό νέων πιθανών στόχων για μια πιο

αποτελεσματική και λιγότερο τοξική αντιλευχαιμική θεραπεία (Dombret, Raffoux et al. 2009).

### **Μονοκλωνικά αντισώματα**

Η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα για ασθενείς με ΟΜΛ βασίζεται στη στόχευση των αντιγόνων της κυτταρικής επιφάνειας που εκλεκτικά εκφράζονται στα κύτταρα της μυελώδους σειράς. Το Gentuzumab Ozogamicin (GO) αποτελεί το πρωτότυπο και πιο μελετημένο μονοκλωνικό αντίσωμα. Είναι ένα ανοσοσυνεζευμένο αντίσωμα που στοχεύει τα λευχαιμικά κύτταρα που εκφράζουν το CD33 αντιγόνο στην επιφάνειά τους με τη μεσολάβηση ενός ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος που συνδέεται με μια τοξίνη που καταστρέφει το DNA, ένα παράγωγο της καλιχιαμισίνης (calicheamicin). Οι συνδυασμένες μελέτες φάσης II που χορηγούν το GO σε δόση  $9\text{mg}/\text{m}^2$  τις μέρες 1 και 15 καταδεικνύουν δραστηριότητα σε υποτροπιάζουσα ΟΜΛ με ποσοστό πλήρους ύφεσης στο 30% των ασθενών, κατά προσέγγιση (Sievers, Larson et al. 2001). Το συγκεκριμένο σκεύασμα έχει ένα ευρέως αποδεκτό προφίλ ασφαλείας, παρόλο που μπορεί να συσχετίζεται με τη φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (<5%). Η μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων μυελού έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για αυτή την επιπλοκή, ιδιαίτερα όταν εκτελείται σε κοντινό χρονικό διάστημα σε σχέση με την χορήγηση του GO. Η σύγχρονη εστίαση των κλινικών ερευνών κατευθύνεται στο να συνδυάσει το GO με τη συμβατική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής και μεγάλες μελέτες έχουν δημιουργηθεί για να καθορίσουν εάν το GO σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου και εδραίωσης μπορούν να οδηγήσουν σε μια πιο βελτιωμένη έκβαση της νόσου.

Ο συνδυασμός αυτός, μετά από τελευταίες μελέτες, δείχνει ότι μπορεί να αποτελέσει μια πραγματοποιήσιμη και δραστική θεραπευτική στρατηγική για τους ηλικιωμένους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΟΜΛ (Amadori, Suciú et al. 2004; Amadori, Suciú et al. 2005). Από την άλλη μεριά, όμως, οι προσπάθειες για χορήγηση του GO ως μονοθεραπεία για ασθενείς μεγαλύτερους των 61 ετών, που δεν είναι σε θέση να ανεχτούν τη χημειοθεραπεία, δεν είναι ενθαρρυντικές και δοκιμές με μειωμένες δόσεις και εναλλακτικά προγράμματα χορήγησης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών είναι σε εξέλιξη (Amadori, Suciú et al. 2005).

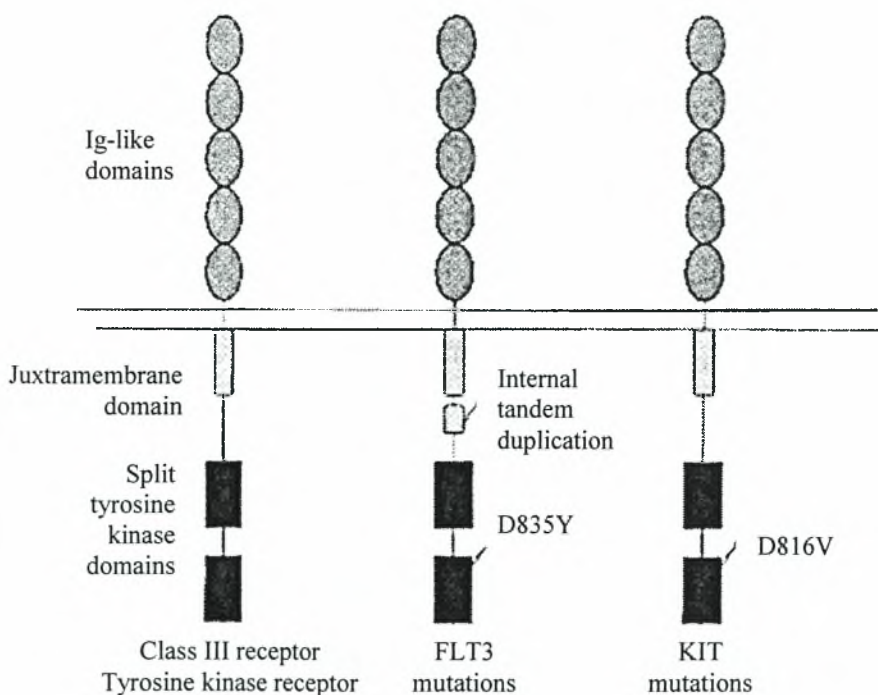
#### **Αναστολείς αντίστασης έναντι στη χημειοθεραπεία (MDR)**

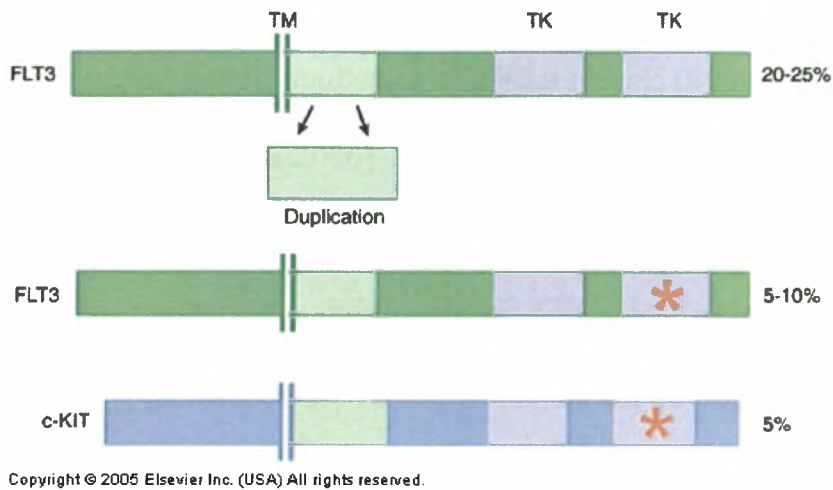
Η πολυφαρμακευτική αντίσταση είναι ένα σημαντικό εμπόδιο για την επιτυχή θεραπεία της ΟΜΛ. Είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας και συσχετίζεται με την υπερέκφραση της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) με αποτέλεσμα την αυξημένη εκροή-έξοδο από τα λευχαιμικά κύτταρα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως οι ανθρακυκλίνες και οι επιποδοφυλοτοζίνες. Η αναστολή της Ρ-gr ως μέθοδος άρσης της αντίστασης έχει μελετηθεί εκτεταμένα στην ΟΜΛ, αλλά τα αποτελέσματα είναι γενικά αποθαρρυντικά. Με λίγες εξαιρέσεις, οι περισσότερες κλινικές μελέτες που συνδυάζουν τους αποκαλούμενους παράγοντες άρσης της αντίστασης MDR (βεραπαμίλη, κινίνη, κυκλοσπορίνη και το παραγωγό της PSC-833) με τη συμβατική χημειοθεραπεία δεν έδειξαν κανένα όφελος ή οδήγησαν σε πρόωρη κατάληξη λόγω της υπερβολικής τοξικότητας (List, Kopecky et al. 2001). Η υπερβολική τοξικότητα πιθανόν συσχετίζεται με τη μειωμένη κάθαρση των κυτταροτοξικών φαρμάκων εξαιτίας των ρυθμιστών της MDR. Νεότεροι

παράγοντες (zosuquidar, laniquidar), πιο εκλεκτικοί για την P-gr και με μικρότερη επίδραση στην φαρμακοκινητική των υπολοίπων φαρμάκων, ερευνώνται (Burnett and Mohite 2006).

### Αναστολείς FLT3

Ο FLT3 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης (τάξης III) που φυσιολογικά εκφράζεται στα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα και υπερεκφράζεται στο 70% με 100% των μυελοβλαστών σε ασθενείς με ΟΜΛ. Περίπου το 25% των ενηλίκων με ΟΜΛ εμφανίζουν μια μετάλλαξη που εκφράζεται σαν διπλασιασμός ενός εσωτερικού τμήματος της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης του FLT3 (Εικ. 3) και ένα άλλο 7% εμφανίζει μια μετάλλαξη αγκύλης, και οι δύο μεταλλάξεις έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα.





**Εικόνα 3:** Μεταλλάξεις τάξης II και III του υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης

Η ενεργοποίηση αυτή του FLT3 φαίνεται να προδιαθέτει για χειρότερη πρόγνωση. Ειδικότερα, σε πειραματικό επίπεδο, η εμφάνιση ενεργών μεταλλάξεων του FLT3 υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης σε ποντίκια επιφέρει μια ανεξαρτησία πολλαπλασιασμού στις σειρές των λευχαιμικών κυττάρων και προκαλεί ένα θανατηφόρο μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο. Στα ποντίκια αυτά, μικρά μόρια ικανά να αναστείλουν τη δραστηριότητα του FLT3 μπορούν να καταστρέψουν εκλεκτικά τέτοιες μεταμορφωμένες κυτταρικές σειρές και να βελτιώσουν την επιβίωση (Stone, O'Donnell et al. 2004; Burnett and Mohite 2006). Υπάρχουν 4 αναστολείς FLT3 που επί του παρόντος δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες: PKC-412, CEP-701, MLN-518, και SU11248. Αυτά τα σκευάσματα είναι καλά ανεκτά σε δόσεις ικανές να αναστείλουν την δραστηριότητα της FLT3 και έχουν δείξει δραστικότητα σε υποτροπιάζουσες ΟΜΛ με ενεργές μεταλλάξεις. Ωστόσο, η ανταπόκριση σε μονοθεραπεία είναι αρκετά μέτρια και χαρακτηρίζεται από μια παροδική

μείωση των βλαστών στο περιφερικό αίμα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, αναφέρεται ότι πλήρη ύφεση συμβαίνει σε 1/42 ασθενείς (Stone, O'Donnell et al. 2004; Burnett and Mohite 2006). Παρόλο που οι αναστολείς της tyrosine kinase inhibitors με *FLT3* ανασταλτική δράση είχαν μέτρια αποτελέσματα σαν μονοθεραπεία, τουλάχιστον 3 πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες δοκίμασαν το συνδυασμό με χημειοθεραπεία, λαμβανοντας υπόψη το μοριακό υπόβαθρο των ασθενών με καλύτερα αποτελέσματα (Burnett, Wetzler et al.).

### **Αναστολείς της τρανσφεράσης της φαρνεσύλης (Farnesyl Transferase, FT)**

Η τρανσφεράση της φαρνεσύλης (farnesyl transferase) είναι το υπεύθυνο ένζυμο για την προσθήκη της φαρνεσύλης στο κυστεϊνικό άκρο των παραγόμενων πρωτεϊνών της οικογένειας RAS. Με το άκρο αυτό οι πρωτεΐνες RAS, αγκιστρώνονται στην εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης και συμμετέχουν στη μεταγωγή των μιτογενών σημάτων. Καθώς οι πρωτεΐνες της οικογένειας RAS εκφράζονται ευρέως σε διάφορες αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης και της ΟΜΛ, η διαδικασία παραγωγής τους και τοποθέτησής τους στην κυτταροπλασματική μεμβράνη αποτελεί ένα δυνητικό θεραπευτικό στόχο. Ο πιο χρησιμοποιημένος αναστολέας της τρανσφεράσης της φαρνεσύλης (farnesyl transferase) στην ΟΜΛ, είναι ο R115777 ή tipifarnamib (Zarnestra). Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της FT και δρα εμποδίζοντας την προσκόλληση των υποψήφιων πρωτεϊνών στην εσωτερική μεριά της μεμβράνης, εμποδίζοντας έτσι και την περαιτέρω μεταγωγή των σημάτων. Το tipifarnamib βρίσκεται υπό έρευνα για το εάν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ηλικιωμένους ενήλικες με

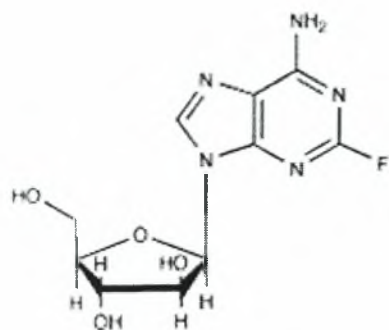
ΟΜΛ, ιδιαίτερα σε αυτούς που δεν είναι κατάλληλοι ή διαθέσιμοι για συμβατική χημειοθεραπεία (Burnett and Mohite 2006).

### **Άλλοι παράγοντες**

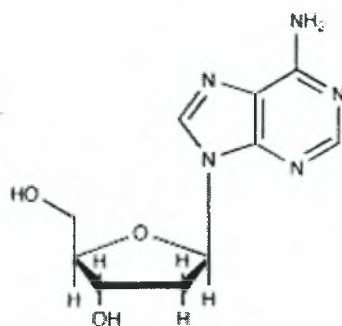
Η κλοφαραμπίνη είναι ένα νέο νουκλεοσιδικό ανάλογο αδενοσίνης που σχεδιάστηκε με πρόθεση να ξεπεραστούν οι περιορισμοί χρήσης της φλουδαραβίνης και της κλαδριβίνης, και ταυτόχρονα να διατηρηθούν οι ευεργετικές θεραπευτικές τους ιδιότητες (Εικ.4). Αυτός ο παράγοντας έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα σε ασθενείς με ανθεκτική ΟΜΛ ή με ΟΜΛ σε υποτροπή, σε μελέτες φάσεις I και II, στις οποίες έχει καταγραφεί ποσοστό πλήρους ύφεσης 42% (Kantarjian, Gandhi et al. 2003). Σε μια μελέτη φάσης II σε ηλικιωμένους ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ΟΜΛ, που δεν ήταν διαθέσιμοι για εντατική χημειοθεραπεία, η κλοφαραμπίνη ως μονοθεραπεία ( $30\text{mg}/\text{m}^2$  για τις μέρες 1-5) πρόσφερε ένα ποσοστό πλήρους ύφεσης 60% με αποδεκτή τοξικότητα (Kantarjian, Gandhi et al. 2003). Άλλες μελέτες που είναι σε εξέλιξη ερευνούν το συνδυασμό της κλοφαραμπίνης με τη συμβατική χημειοθεραπεία, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, για ασθενείς με ΟΜΛ.

Η τροξασιταμπίνη είναι το πρώτο L-εναντιομερές νουκλεοσιδικό ανάλογο που εμφάνισε ότι έχει αντινεοπλασματική δραστηριότητα, και αντίθετα με την Ara-C δεν αποτελεί υπόστρωμα για την απενεργοποίηση του ενζύμου της διαμίνωσης της δεοξικυτιδίνης (deoxycytidine deaminase). Σε μια μελέτη φάσης II, που εφαρμόστηκε ενδοφλέβια έγχυση τροξασιταμπίνης σε δόση  $8\text{mg}/\text{m}^2$  τις μέρες 1-5 σε 42 ασθενείς με υποτροπιάζουσες ή επανερχόμενες αιματολογικές κακοήθειες, αναφέρθηκαν 2 πλήρεις υφέσεις και 1 μερική ύφεση σε 16 ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΟΜΛ (Giles, Garcia-Manero et al.

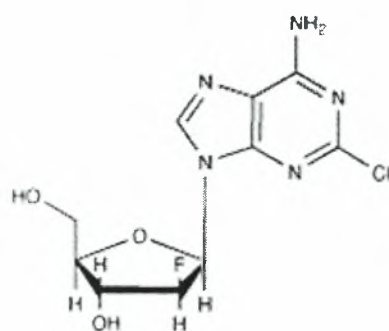
2002). Επερχόμενες μελέτες ερευνούν περισσότερο τη δραστικότητα αυτού του φαρμάκου μόνο του ή σε συνδυασμό στην ΟΜΛ.



**fludarabine**



**cladribine**



**clofarabine**

**Εικόνα 4:** Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Παρόλο που το τριοξειδίο του αρσενικού είναι καλύτερα γνωστό για τη χρήση του στη θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας, έχει επίσης περιγραφεί ότι ασκεί προ-αποπτωτικές επιδράσεις σε κλινικά κατορθωτές συγκεντρώσεις και σε κυτταρικές σειρές σε οξεία μη-προμυελοκυτταρική λευχαιμία (Perkins, Kim et al. 2000). Το τριοξειδίο του αρσενικού, επίσης, επάγει την υπερακετυλίωση των ιστονών, καταδεικνύοντας τη δυσκολία της κατηγοριοποίησης μερικών παραγόντων σαν ρυθμιστών απόπτωσης ή σαν παραγόντων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης. Αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα παρακινούν για περαιτέρω κλινικές έρευνες.



Συμπερισματικά, αρκετές κατηγορίες νέων παραγόντων είναι διαθέσιμες, στις μέρες μας, και εμφανίζουν μια πολλά υποσχόμενη δραστικότητα σε πρόσφατες κλινικές μελέτες για τη θεραπεία της ΟΜΛ. Η γενικά χαμηλή τους τοξικότητα και η καλή βιοδιαθεσιμότητά τους από το στόμα, τουλάχιστον για μερικά από αυτά τα φάρμακα (π.χ. αναστολείς της τρανσφεράσης της φαρνεσύλης και ανταγωνιστές της FLT3), τα καθιστούν ιδιαίτερα ελκυστικές θεραπευτικές επιλογές στον ηλικιωμένο πληθυσμό ή σε ασθενείς που δεν θεωρούνται κατάλληλοι αρκετά για συμβατική χημειοθεραπεία. Παρόλο που αυτά τα φάρμακα έχουν αποδεδειγμένα αντιλευχαιμική δράση, σημαντικές κλινικές απαντήσεις πρέπει ακόμα να αναζητηθούν και να καθοριστούν. Προβλέπεται ότι μελλοντικές μελέτες θα προσπαθήσουν να καθορίσουν τον ιδανικό ρόλο αυτών των μορίων στη συνολική θεραπευτική στρατηγική της ΟΜΛ και να δώσουν προοπτικές και αποδείξεις για το πως θα μπορέσουν αυτά να συνδυαστούν καλύτερα με άλλες εστιασμένες ή συμβατικές θεραπείες.

## IV. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ-ΤΕΧΝΙΚΕΣ

### A. ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ -ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΩΝ

Η αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine, EBM) εφαρμόζει την επιστημονική μεθοδολογία στην κλινική ιατρική. Σύμφωνα με το Κέντρο της Αποδεικτικής Ιατρικής (Centre for Evidence-Based Medicine) «η αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine) είναι μια ευσυνείδητη, σαφής και συνετή χρήση των πρόσφατα καλύτερα αποδεδειγμένων στοιχείων στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα των διαφόρων περιπτώσεων ασθενών».

Η χρήση τεχνικών από την επιστήμη, τη μηχανοργάνωση και τη στατιστική, όπως η μετα-ανάλυση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, η ανάλυση κινδύνου-οφέλους και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials) σκοπεύουν στο ιδεώδες, όπου οι επαγγελματίες υγείας θα μπορούν να κάνουν «ευσυνείδητη, σαφή και συνετή χρήση των καλύτερων πρόσφατων αποδείξεων» στην καθημερινή κλινική τους πράξη.

Γενικά, υπάρχουν 3 ξεχωριστές αλλά αλληλοεξαρτώμενες περιοχές στην αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine, EBM). Πρώτον, η evidence-based medicine στοχεύει στο να θεραπεύσει τις διάφορες περιπτώσεις ασθενών με οξείες ή χρόνιες παθολογικές διαταραχές με θεραπείες που υποστηρίζονται από την πιο αξιόπιστη επιστημονικά ιατρική βιβλιογραφία. Έτσι, οι κλινικοί ιατροί θα μπορούν να επιλέγουν θεραπευτικές προσεγγίσεις για κάθε ειδική περίπτωση ασθενούς βασιζόμενοι σε μια καλύτερη και ποιοτικότερη αναζήτηση. Σε δεύτερο επίπεδο, η αποδεικτική ιατρική αποτελεί

μια συστηματική αναθεώρηση της ιατρικής βιβλιογραφίας για να αξιολογηθούν οι καλύτερες μελέτες πάνω σε ειδικά θέματα. Αυτή η διαδικασία μπορεί να είναι πολύ ανθρωποκεντρική ή καθαρά τεχνοκρατική με τη χρήση προγραμμάτων υπολογιστών και τεχνικών πληροφοριών που θα συμβάλλουν στην ανεύρεση δεδομένων. Η αυξανόμενη χρήση της τεχνολογίας, στις μέρες μας, στρέφει μεγάλο όγκο των πληροφοριών στην ηλεκτρονική μηχανοργάνωσή τους σε πρακτικούς οδηγούς. Τρίτον, η αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine) μπορεί να γίνει κατανοητή σαν μια ιατρική κινητοποίηση όπου οι υποστηρικτές της εργάζονται για να διαδώσουν μια συγκεκριμένη πρακτική μεθοδολογία και τη χρησιμότητα της εφαρμογής της στο κοινό, στις κοινότητες των ασθενών και στα εκπαιδευτικά ιδρύματα, επεκτείνοντας την εκπαίδευση των νέων κλινικών ιατρών.

Η αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine, EBM) υποβιβάζει από την πρωτοκαθεδρία τις ενέργειες και τις δηλώσεις των ιατρικών αυθεντιών. Όλοι οι ειδήμονες, σήμερα, επιβάλλεται να αναφέρουν και να υποστηρίζουν τις δηλώσεις τους σε επιστημονικές μελέτες.

Στην ορολογία της αποδεικτικής ιατρικής, η έννοια του αριθμού των ασθενών που απαιτείται να θεραπευτούν (number needed to treat, NNT) για την επίτευξη μιας ανταπόκρισης στη θεραπεία συγκεντρώνει ολόένα και περισσότερο ενδιαφέρον. Ο αριθμός NNT είναι ένας αριθμητικός δείκτης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας. Για παράδειγμα, ένας αριθμός NNT ίσος με 4 σημαίνει ότι εάν 4 ασθενείς θεραπευτούν, μόνο ένας θα ανταποκριθεί. Ένας NNT ίσος με 1, αντιστοιχεί στην πιο αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση και σημαίνει ότι κάθε ασθενής που θεραπεύεται,

ανταποκρίνεται, π.χ., στη σύγκριση αντιβιοτικών με θεραπεία placebo στην εκρίζωση του *Helicobacter pylori*. Ένας NNT ίσος με 2 ή 3 δείχνει ότι η θεραπεία είναι αρκετά αποτελεσματική (με 1 ασθενή να ανταποκρίνεται για κάθε 2 ή 3 που θεραπεύονται). Ένας NNT ανάμεσα στο 20 με 40 μπορεί επίσης να θεωρηθεί κλινικά αποτελεσματικός.

Παρόλο που ο έλεγχος των ιατρικών επεμβάσεων, όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους εύλογα υπάρχει εδώ και αρκετές εκατοντάδες χρόνια, μόλις στον 20<sup>ο</sup> αιώνα, αυτή η προσπάθεια αναπτύχθηκε βαθμιαία για να επηρεάσει σχεδόν όλα τα πεδία της υγείας και της κοινωνικής ζωής. Ο καθηγητής Archie Cochrane, ένας σκωτσέζος επιδημιολόγος, μέσω του βιβλίου του «Αποτελεσματικότητα και Αποδοτικότητα: Τυχαίες αντανάκλασεις στις υπηρεσίες Υγείας» (1972) ("Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services", 1972) και με τη μεταγενέστερή του υποστήριξη προκάλεσε αυξημένη αποδοχή των εννοιών πάνω στις οποίες βασίστηκε η εφαρμογή της αποδεικτικής ιατρικής. Η δουλειά του Cochrane τιμήθηκε με την ονομασία των κέντρων της αποδεικτικής ιατρικής έρευνας — Cochrane Centres — και του διεθνούς οργανισμού αποδεικτικής ιατρικής, Cochrane Collaboration. Οι σαφείς μεθοδολογίες, που χρησιμοποιήθηκαν για να καθοριστεί ποιοτικά η έννοια των «καλύτερων αποδείξεων», καθιερώθηκαν ευρέως από την ερευνητική ομάδα του πανεπιστημίου McMaster καθοδηγούμενη από τους David Sackett και Gordon Guyatt. Ο όρος "evidence-based medicine" πρωτοεμφανίστηκε στην ιατρική βιβλιογραφία το 1992 σε ένα άρθρο του Guyatt και των υπολοίπων.

Η αποδεικτική ιατρική (evidence-based medicine) κατηγοριοποιεί τους διαφορετικούς τύπους κλινικών αποδείξεων σύμφωνα με την ανεξαρτησία τους από τις διάφορες προκαταλήψεις, από τα πιθανά σφάλματα και από τις δυνητικές τάσεις που περιβάλλουν την ιατρική έρευνα και κατατάσσει τις αποδείξεις αυτές ανάλογα με την ποιότητά τους.

Η ποιότητα των ιατρικών αποδείξεων αποτελεί καθοριστικό κριτήριο για την επίτευξη υψηλής ποιότητας ιατρικής φροντίδας. Για αρκετές, ωστόσο, σημαντικές ιατρικές πράξεις, οι διαθέσιμες αποδείξεις είναι τόσο φτωχής ποιότητας, που καθίσταται ουσιαστικά αδύνατο να προσδιοριστεί τι επίδραση έχει μια συγκεκριμένη ιατρική παρέμβαση πάνω στους ασθενείς και εάν η επίδραση αυτή είναι προτιμότερη από επιδράσεις άλλων ιατρικών προσεγγίσεων. Εδώ θα πρέπει να επισημανθεί ότι η ποσότητα και η ποιότητα των διαθέσιμων επιστημονικών αποδείξεων στην κλινική αντιμετώπιση μιας νόσου, σχετίζεται με τη συχνότητα και την επικράτηση της νόσου και το κατά πόσο η πρόγνωσή της και οι κοινωνικές και οικονομικές δαπάνες που επιβάλλει, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Επίσης, τόσο η ποσότητα όσο και η ποιότητα των αποδείξεων μπορεί να διαφέρουν για παρεμβάσεις που γίνονται σε διαφορετικά επίπεδα της εξέλιξης της νόσου: οι αποφάσεις, που λαμβάνονται κατά την αρχική διάγνωση βασίζονται, σε μεγαλύτερο βαθμό, σε υψηλής ποιότητας επιστημονικές αποδείξεις σε σχέση με αυτές που λαμβάνονται αργότερα κατά τη διάρκεια της νόσου (Djullbegonic, Loughran et al. 1999).

Παλαιότερα (1988), το γραφείο της τεχνολογικής αξιολόγησης του κογκρέσου των Η.Π.Α. (Office of Technology Assessment of the Congress of

the United States) είχε εκτιμήσει ότι μόνο το 10%-20% των ιατρικών πρακτικών εφαρμογών στηρίζονταν σε ποιοτικές αποδείξεις. Η συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας των ιατρικών αποδείξεων στις διάφορες υποειδικότητες δεν έχει ακόμα επιχειρηθεί. Στο πεδίο της αιματολογίας-ογκολογίας, όμως, ο Djulbegovic δημοσίευσε μια αξιολογία προσπάθειας εκτίμησης της ποιότητας των ιατρικών πρακτικών που εφαρμόζονται (Djulbegovic, Loughran et al. 1999). Σύμφωνα με την εργασία του Djulbegovic, η ποιότητα των δημοσιευμένων μελετών μπορεί να αξιολογηθεί είτε ως **επιπέδου 1**, το υψηλότερο επίπεδο αποδείξεων που παράγονται από δεδομένα που προκύπτουν από τυχαιοποιημένες δοκιμές ή μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών, είτε ως **επιπέδου 2**, ενδιάμεσης δύναμης αποδείξεις που παράγονται από μονού-σκέλους προοπτικές μελέτες ή τέλος ως **επιπέδου 3**, το χαμηλότερο επίπεδο αποδείξεων που παράγονται από αναδρομικές μελέτες, σειρές περιγραφής μεμονωμένων περιπτώσεων ή ανέκδοτες αναφορές. Μετά τη διαστρωμάτωση των μελετών στις παραπάνω κατηγορίες, δεν έγινε προσπάθεια διαφοροποίησης των στατιστικά σημαντικών μελετών με αυτές στις οποίες η σημαντικότητα δεν επιτεύχθηκε, ούτε επιχειρήθηκε εκτίμηση της συνέπειας των ευρημάτων των μελετών. Όπως αναμενόταν, πολλοί τύποι μελετών, ιδιαίτερα των επιπέδων 2 και 3, περιείχαν αντιφατικά ευρήματα σχετικά με τις διαχειριζόμενες και προτεινόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ενώ, η ακρίβεια της κάθε υπόδειξης σχετίζεται με την αυστηρότητα του σχεδιασμού της μελέτης από την οποία η υπόδειξη αυτή προκύπτει (Djulbegovic, Loughran et al. 1999). Για παράδειγμα, η ισχυρότερη απόδειξη για θεραπευτικές παρεμβάσεις παρέχεται από τυχαιοποιημένες,

διπλά-τυφλές, placebo-ελεγχόμενες μελέτες (randomized, double-blind, placebo-controlled trials) που περιλαμβάνουν έναν ομογενή πληθυσμό όσον αφορά τους ασθενείς και την ιατρική τους κατάσταση.

### **Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomized controlled trials)**

Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες, όταν το όφελος μιας θεραπείας είναι αβέβαιο, ή όταν η αποτελεσματικότητα εναλλακτικών θεραπευτικών στρατηγικών εμφανίζεται να είναι παρόμοια. Πολλές φορές, πάλι, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων δοκιμών εμφανίζονται αντιφατικά ή δεν καταλήγουν σε συμπέρασμα, εξαιτίας ίσως του μικρού μεγέθους του δείγματος και της μειωμένης στατιστικής ισχύος.

Δεν είναι όμως δυνατόν να απαντηθούν όλα τα κλινικά ερωτήματα με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές. Σε μερικές περιπτώσεις, η σημαντική αποδεικτική ισχύς των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών εμφανίζεται δύσκολα εφαρμόσιμη και εκμεταλλεύσιμη. Η σπανιότητα των εκβάσεων ορισμένων νοσημάτων (με συνέπεια να χρειάζονται μεγάλα μεγέθη δειγμάτων), η φυσική εξέλιξη της νόσου (με συνέπεια να χρειάζονται μεγάλα χρονικά διαστήματα παρακολούθησης), οι γρήγορες αλλαγές στις ιατρικές πρακτικές (που μερικές φορές, οδηγεί στο να ακυρώνονται αποτελέσματα ερευνών, πριν αυτές ολοκληρωθούν), η ποικιλομορφία των ασθενών και τα υψηλά κόστη αυτών των μελετών, όλα μαζί συνωμοτούν στο να μη γίνουν οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όσο εύχρηστες και χρήσιμες, θα μπορούσαν με βάση την αποδεικτική τους δυνατότητα και ισχύ (Eddy M. David 1988).

Οι τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήλθαν στην κλινική ιατρική τη δεκαετία του 1930 και από τη δεκαετία του 1970, η ουσιαστική αύξηση αυτών των υψηλής ποιότητας μελετών και των διαθέσιμων δεδομένων που προέκυψαν από αυτές, διευκόλυνε την άνθηση της αποδεικτικής ιατρικής και έδωσε μια κινητήρια ώθηση στη λήψη των ιατρικών αποφάσεων (Djulbegovic, Loughran et al. 1999). Αντίθετα, από τη άλλη πλευρά, τα πιστοποιητικά-οι βεβαιώσεις των ασθενών, οι αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων ακόμα και οι απόψεις ειδημόνων έχουν πολύ μικρότερη αξία σαν αποδείξεις εξαιτίας του φαινομένου placebo, των έμφυτων προκαταλήψεων-τάσεων στην παρατήρηση και στην αναφορά των περιπτώσεων, των δυσκολιών στην εξακρίβωση του ποιος είναι πραγματικά ειδικός και πολλών άλλων προβλημάτων.

Παράλληλα με το πρότυπο του Djulbegovic, έχουν αναπτυχθεί και άλλα συστήματα με παρόμοια διαστρωμάτωση της ποιότητας των αποδείξεων όπως είναι το ακόλουθο από το ειδικό κλιμάκιο των προληπτικών υπηρεσιών των Η.Π.Α. (U.S. Preventive Services Task Force):

**Επίπεδο I:** περιλαμβάνει αποδείξεις που λαμβάνονται από τουλάχιστον μία σωστά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (randomized controlled trial).

**Επίπεδο II-1:** περιλαμβάνει αποδείξεις που λαμβάνονται από καλά σχεδιασμένες ελεγχόμενες μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση.

**Επίπεδο II-2:** περιλαμβάνει αποδείξεις που λαμβάνονται από καλά σχεδιασμένες κατηγορίες ή αναλυτικές case-control μελέτες, κατά προτίμηση από περισσότερα από ένα κέντρα ή ερευνητικές ομάδες.



**Επίπεδο II-3:** περιλαμβάνει αποδείξεις που λαμβάνονται από πολλαπλές χρονικές σειρές (multiple time series) με ή χωρίς παρέμβαση. Δραματικά αποτελέσματα σε μη-ελεγχόμενες δοκιμές (uncontrolled trials) θα μπορούσαν, επίσης, να θεωρηθούν σαν τέτοιου τύπου αποδείξεις.

**Επίπεδο III:** περιλαμβάνει απόψεις εκτιμώμενων συγγραφέων, βασιζόμενες σε κλινική εμπειρία, σε περιγραφικές μελέτες (descriptive studies), ή σε αναφορές συμβουλίου ειδημόνων.

Το UK National Health Service χρησιμοποιεί ένα παρόμοιο σύστημα με κατηγορίες που ονομάζονται A, B, C, και D.

## **ΣΥΝΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΟΦΕΛΟΥΣ (RISK-BENEFIT ANALYSIS) ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΥΠΟΔΕΙΞΕΩΝ**

Η εξάσκηση της αποδεικτικής ιατρικής προϋποθέτει όχι μόνο κλινική εξειδίκευση, αλλά και εξειδίκευση στην ανάκτηση δεδομένων-πληροφοριών, στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων των επιστημονικών μελετών και τέλος στη συνεκτίμηση των κινδύνων και των οφελών των διαφόρων σειρών ενεργειών στους ασθενείς.

Στις κατευθυντήριες γραμμές (guidelines) και στις υπόλοιπες δημοσιεύσεις, η υπόδειξη για μια κλινική υπηρεσία/παρέμβαση αξιολογείται σε επίπεδα, ανάλογα με την ισορροπία του οφέλους σε σχέση με τον κίνδυνο της συγκεκριμένης κλινικής πράξης και το επίπεδο της απόδειξης, στο οποίο η υπόδειξη αυτή βασίζεται. Το ειδικό κλιμάκιο των προληπτικών υπηρεσιών των Η.Π.Α. (U.S. Preventive Services Task Force) διακρίνει τις παρακάτω κατηγορίες επιπέδων:

- **Επίπεδο Α:** όπου μια καλή επιστημονική απόδειξη προτείνει ότι τα οφέλη μιας κλινικής υπηρεσίας/παρέμβασης ουσιαστικά βαραίνουν περισσότερο από τους δυνητικούς κινδύνους. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να συζητούν την εφαρμογή της συγκεκριμένης κλινικής πράξης με τους επιλεγμένους ασθενείς.
- **Επίπεδο Β:** όπου μια αμερόληπτη/καθαρή τουλάχιστον επιστημονική απόδειξη προτείνει ότι τα οφέλη μιας κλινικής υπηρεσίας ουσιαστικά βαραίνουν περισσότερο από τους δυνητικούς κινδύνους. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να συζητούν την εφαρμογή της συγκεκριμένης κλινικής πράξης με τους επιλεγμένους ασθενείς.
- **Επίπεδο C:** όπου μια αμερόληπτη/καθαρή τουλάχιστον επιστημονική απόδειξη προτείνει ότι υπάρχουν οφέλη που παρέχονται από μια συγκεκριμένη κλινική υπηρεσία, αλλά η ισορροπία ανάμεσα στα οφέλη και τους κινδύνους είναι υπερβολικά λεπτή για τη γενίκευση των υποδείξεων. Οι κλινικοί ιατροί δεν χρειάζεται να προσφέρουν αυτήν την υπηρεσία παρακινούμενοι από την αισιοδοξία τους, εκτός και αν υπάρχουν εξατομικευμένες και ιδιαίτερες περιπτώσεις.
- **Επίπεδο D:** όπου μια αμερόληπτη/καθαρή τουλάχιστον επιστημονική απόδειξη προτείνει ότι οι κίνδυνοι μιας κλινικής παρέμβασης βαραίνουν περισσότερο από τα δυνητικά οφέλη. Οι κλινικοί ιατροί δεν πρέπει να προσφέρουν την υπηρεσία αυτή σε βάση ρουτίνας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

- **Επίπεδο E:** όπου δεν υπάρχει κάποια ουσιαστική επιστημονική απόδειξη, είτε λόγω φτωχής ποιότητας, είτε λόγω αντιφατικών μαρτυριών, όπως όταν η ισορροπία ανάμεσα στον κίνδυνο και το όφελος δεν μπορεί να εκτιμηθεί. Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να βοηθούν τους ασθενείς να καταλάβουν την αβεβαιότητα που περιβάλλει την συγκεκριμένη ιατρική παρέμβαση/υπηρεσία.

Αυτή η αξιολόγηση αποτελεί μια ξεχωριστή και συνειδητή πρόταση βελτίωσης των παλαιότερων μεθόδων στη διατύπωση και την ερμηνεία των υποδείξεων, όταν δεν ήταν τόσο ξεκάθαρο, το ποια κομμάτια ενός θεραπευτικού οδηγού ήταν περισσότερο γερά διασταυρωμένα και παγιωμένα και ποια όχι.

Η διάκριση των επιπέδων των αποδείξεων (levels of evidence, LOE) και των «βαθμών των υποδείξεων» ("grades of recommendations") απασχόλησε και το κέντρο αποδεικτικής ιατρικής της Οξφόρδης. Το συγκεκριμένο κέντρο, σύμφωνα με το σχεδιασμό κάθε μελέτης και την κριτική αξιολόγηση των μελετών, καθόρισε τις παρακάτω κατηγορίες επιπέδων:

- **Επίπεδο A:** περιλαμβάνει συνεπείς τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (consistent randomised controlled clinical trial), μελέτες κατηγοριών (cohort study), μελέτες «όλα ή τίποτα» (All or None), κλινικά αποφασισμένους κανόνες (clinical decision rule) που ισχύουν σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

- **Επίπεδο B:** περιλαμβάνει συνεπείς αναδρομικές κατηγορίες (consistent retrospective cohort), διερευνητικές κατηγορίες (exploratory cohort), οικολογικές μελέτες (ecological study), εκβάσεις έρευνας (outcomes research),

μελέτες περιπτώσεων (case-control study), ή προσεγγιστικά συμπεράσματα (extrapolations) από μελέτες επιπέδου Α. Με τον όρο «προσεγγιστικά συμπεράσματα» ("extrapolations") χαρακτηρίζονται δεδομένα που χρησιμοποιούνται σε μια κατάσταση, η οποία εμφανίζει σημαντικές κλινικές διαφορές με την κατάσταση της αυθεντικής έρευνας από την οποία προήλθαν αρχικά τα δεδομένα αυτά.

- **Επίπεδο C:** περιλαμβάνει μελέτες με σειρές περιπτώσεων (case-series study) ή προσεγγιστικά συμπεράσματα (extrapolations) από μελέτες του επιπέδου Β
- **Επίπεδο D:** περιλαμβάνει απόψεις ειδικών χωρίς σαφής κριτική αξιολόγηση, ή απόψεις βασιζόμενες στη φυσιολογία, συγκριτικές έρευνες ή πρωτοδιατυπωμένες αρχές.

## **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΔΙΑΘΕΣΙΜΩΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΩΝ**

Χωρίς αμφιβολία, υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί ελέγχου των διαθέσιμων αποδείξεων. Πρέπει να επισημανθεί ότι όλες οι αποδείξεις δεν είναι προσιτές και προσπελάσιμες. Απαιτείται προσπάθεια για να μειωθεί η ποσότητα και η ποικιλία των δημοσιεύσεων και για να επανορθωθούν οι υπάρχουσες τάσεις. Ενώ ταυτόχρονα κάτι τέτοιο μπορεί να περιορίσει την εφαρμοστικότητα και την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπευτικής προσέγγισης και να αυξήσει την δυσπιστία απέναντι στις υπό αξιολόγηση ιατρικές πρακτικές.

Η παράλειψη δημοσίευσης των αρνητικών δοκιμών αποτελεί το πιο εμφανές κενό στην προσπάθεια εκτίμησης των υπάρχοντων αποδείξεων και

είναι σε εξέλιξη ενέργειες για την καταγραφή όλων των δοκιμών εξαρχής και των επιδιωκόμενων αποτελεσμάτων αυτών.

Ταυτόχρονα, πρέπει να γίνουν αλλαγές στις μεθόδους δημοσίευσης, ιδιαίτερα σε αυτές που σχετίζονται με το διαδίκτυο, ώστε να μειωθεί σε σημαντικό βαθμό η αποδοχή άρθρων με μελέτες, που συμπερασματικά δεν προτείνουν τίποτα νέο, συμπεριλαμβανομένης και της αρχικής υπόθεσης.

Η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας που αναφέρεται σε κλινικές μελέτες μπορεί να είναι υψηλότερη σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται στη μεταγενέστερη καθημερινή κλινική εφαρμογή λόγω της κοντινότερης παρακολούθησης του ασθενή κατά τη διάρκεια των μελετών, η οποία οδηγεί σε πολύ μεγαλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης.

## **ΚΡΙΤΙΚΗ ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ –**

### **ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΠΟΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟΔΕΙΞΕΩΝ**

Οι επικριτές της EBM υποστηρίζουν ότι έλλειψη απόδειξης και έλλειψη οφέλους δεν είναι το ίδιο, και ότι όσο περισσότερα δεδομένα συγκεντρώνονται και αθροίζονται τόσο πιο δύσκολο είναι να συγκριθούν οι ασθενείς των μελετών με τον μεμονωμένο ασθενή που στέκεται μπροστά στο γιατρό — αποδίδουν δηλαδή στην EBM το μειονέκτημα ότι εφαρμόζεται σε πληθυσμούς και όχι αναγκαστικά και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών. Στο σύγγραμμά του «Τα όρια της αποδεικτικής ιατρικής» (The limits of evidence-based medicine), ο Tonelli υποστηρίζει ότι «η γνώση που κερδίζεται από την κλινική έρευνα δεν απαντά ευθέως στην πρωταρχική κλινική ερώτηση για το τι είναι το καλύτερο για έναν επικείμενο ασθενή». Ο Tonelli υποστηρίζει, επίσης,

ότι οι υπέρμαχοι της αποδεικτικής ιατρικής δεν λαμβάνουν υπόψη, όσο της αναλογεί, την κλινική εμπειρία.

Παρόλο που η καλύτερη απόφαση για ένα δεδομένο ασθενή μπορεί να μη βασίζεται αναγκαστικά και απόλυτα σε μια συγκεκριμένη μελέτη, οι γενικές αποφάσεις θα πρέπει να βασίζονται σε δεδομένα από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με συνέπεια η ανάλυση των δεδομένων, που προκύπτουν, να μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα των αποφάσεων που λαμβάνονται. Η αποδεικτική ιατρική έγινε, έτσι, γρήγορα ο «χρυσός κανόνας» για την κλινική πρακτική και τις θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές, υπάρχει ωστόσο ένας αριθμός λόγων για τους οποίους σύγχρονες ιατρικές και χειρουργικές εφαρμογές δεν έχουν μια ισχυρή βιβλιογραφική βάση που να τις υποστηρίζει.

Σε μερικές περιπτώσεις, όπως η ανοικτή εγχείρηση καρδιάς, οι κατευθυνόμενες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές θα μπορούσαν, δικαιολογημένα, να χαρακτηριστούν ανήθικες, αν και απλές μελέτες παρατήρησης έχουν σχεδιαστεί για να ασχοληθούν σε κάποιο βαθμό με αυτά τα λεπτά θέματα.

Ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες (όπως οι γυναίκες, οι θρησκευτικές μειονότητες, και άνθρωποι με τη συνύπαρξη πολλών νοσημάτων) έχουν ιστορικά υπο-ερευνηθεί και έτσι η βιβλιογραφία είναι σποραδική στις συγκεκριμένες πληθυσμιακές περιοχές ώστε δεν επιτρέπει τη γενίκευση των εξερχόμενων συμπερασμάτων.

Οι τύποι των δοκιμών που θεωρούνται «χρυσή σταθερά» και συνήθως επιλέγονται (π.χ. randomized double-blind placebo-controlled trials) συνήθως

είναι ακριβοί και έτσι οι πηγές χρηματοδότησης διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στο τι ερευνάται. Για παράδειγμα, οι δημόσιες αρχές τείνουν να χρηματοδοτούν προληπτικές ιατρικές μελέτες για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας ως συνόλου, ενώ οι φαρμακευτικές εταιρίες χρηματοδοτούν μελέτες, που σκοπεύουν να καθορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια συγκεκριμένων φαρμάκων.

Οι μελέτες που δημοσιεύονται σε ιατρικά περιοδικά μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές όλων των μελετών που έχουν ολοκληρωθεί για το συγκεκριμένο θέμα (δημοσιευμένες και αδημοσίευτες) ή μπορεί να παραπλανηθούν λόγω συγκρουόμενων ενδιαφερόντων και συμφερόντων (π.χ. τάσεις δημοσίευσης). Έτσι, το σύνολο των διαθέσιμων αποδείξεων πάνω σε συγκεκριμένες θεραπείες μπορεί να μην παρουσιάζεται σωστά και ευκρινώς στη βιβλιογραφία. Μετά την ανακοίνωση της διεθνούς επιτροπής των εκδοτών ιατρικών περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors), το 2004, όπου αποφασίστηκε να μην δημοσιεύονται αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, εάν η δοκιμή δεν είχε καταγραφεί δημοσίως από την έναρξή της, αυτό μπορεί να έγινε ένα μικρότερο πρόβλημα.

Η ποιότητα των μελετών που εμφανίζονται ποικίλει, κάνοντας δύσκολη τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, αν και οι κατευθυνόμενες μετα-αναλύσεις μετακινούν τις φτωχές ποιοτικά μελέτες, μειώνοντας την επίδρασή τους και την άσκηση επιρροής πάνω στα δεδομένα.

Ένα ακόμη σημαντικό πρόβλημα είναι ότι χρειάζονται μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για να εξεταστούν παραπλήσιες επεμβάσεις για προσεκτικά καθορισμένες ιατρικές καταστάσεις. Όσο

μεγαλύτερη πολυπλοκότητα υπάρχει στον πληθυσμό των ασθενών, στις κλινικές καταστάσεις, και στην ιατρική επέμβαση, τόσο πιο δύσκολο είναι να διαχωριστούν οι θεραπευτικές επιδράσεις από την τυχαία διακύμανση. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, ένας αριθμός μελετών οδηγεί σε μη-σημαντικά αποτελέσματα, είτε επειδή δεν υπάρχει επαρκής δυνατότητα να δειχθεί μια υπάρχουσα διαφορά, είτε επειδή οι ομάδες δεν είναι αρκετά καλά «ελεγχόμενες» ("controlled").

Μια άλλη ιδιαίτερη δυσκολία, η οποία στην ουσία σχετίζεται με πολλά από τα παραπάνω προβλήματα, είναι ότι οι κατευθυντήριες γραμμές, που βασίζονται σε αποδείξεις, δεν μετακινούν το πρόβλημα εφαρμογής των εξερχόμενων αποτελεσμάτων. Ακόμα και εάν είναι διαθέσιμες αρκετές πολύ υψηλής ποιότητας μελέτες, παραμένουν πάντα ερωτήσεις σχετικά με το πόσο μακριά, και σε ποιους πληθυσμούς τα αποτελέσματά τους μπορούν να γενικευθούν.

Επιπλέον, ο σκεπτικισμός σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών μπορεί να επεκταθεί και σε περιοχές που δεν καλύπτονται με σαφήνεια: για παράδειγμα, ένα φάρμακο μπορεί να επηρεάζει ένα «ενδιάμεσο αποτέλεσμα» όπως ένα αποτέλεσμα εργαστηριακής εξέτασης (πίεση αίματος, γλυκόζη, ή επίπεδα χοληστερόλης), ή ακόμα και ένα κλινικό αποτέλεσμα όπως ο αριθμός των καρδιακών επεισοδίων ή το μέγεθος ενός όγκου χωρίς όμως να έχει τη δυνατότητα να δείξει ότι μειώνει τη συνολική θνησιμότητα σε έναν πληθυσμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ορισμένοι μπορούν να ισχυριστούν ότι λείπει κάποια σημαντική απόδειξη και να απαιτήσουνε για παράδειγμα να μη



χρησιμοποιείται μια δαπανηρή θεραπεία μέχρις ότου μπορέσει να αποδειχθεί ότι η θεραπεία αυτή σώζει ζωές.

Στη διοίκηση των συστημάτων υγείας, οι βασιζόμενες σε αποδείξεις κατευθυντήριες γραμμές έχουν χρησιμοποιηθεί σαν κριτήριο άρνησης κάλυψης της ασφάλειας για μερικές θεραπείες, οι οποίες εμπλέκονται από τους ιατρούς σαν αποτελεσματικές, αλλά για τις οποίες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί. Σε μερικές περιπτώσεις, αυτές οι ασφαλιστικές απορρίψεις βασίζονται πάνω στα ερωτήματα που προκύπτουν, όσον αφορά την εγκατάσταση της εφαρμογής και την αποτελεσματικότητά της, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Για παράδειγμα, εάν μια παλαιότερη φαρμακευτική στατίνη έχει δειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα, είναι αυτή αρκετή απόδειξη για να χορηγηθεί μια πολύ ακριβότερη νεότερη φαρμακευτική στατίνη, η οποία ελαττώνει τα επίπεδα της χοληστερόλης πιο αποτελεσματικά, αλλά για την οποία η μείωση της θνησιμότητας δεν έχει αρκετό χρόνο που έχει καταδειχθεί; Εάν μια νέα δαπανηρή θεραπεία οδηγεί κάποιον καρκίνο σε ύφεση, είναι αυτό αρκετό για να δικαιολογηθεί μια δαπάνη πριν καταδειχθεί ότι η συγκεκριμένη θεραπεία σώζει ζωές; Η αποδεικτική ιατρική έχει δεχτεί κριτική για τη χρήση ενός τόσο πολύ ειδικού, οικονομετρικά εστιασμένου τύπου ανεύρεσης αποδείξεων.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να επισημάνουμε ότι τα περισσότερα από τα προβλήματα, που προαναφέρθηκαν, εντοπίστηκαν και στην παρούσα προσπάθεια ανεύρεσης αποδείξεων για την ιδανική θεραπευτική προσέγγιση των ηλικιωμένων με ΟΜΛ. Στις μελέτες που ανασκοπήθηκαν στην παρούσα διατριβή με σκοπό να επεξεργαστούν περαιτέρω, προέκυψαν διάφορα σοβαρά

προβλήματα που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα των λαμβανόμενων αποδείξεων. Πρώτον, κάποιες μελέτες δεν ήταν ελεγχόμενες (controlled) και κάποιες άλλες δεν ήταν τυχαιοποιημένες (randomised). Έτσι ήταν σχεδόν αδύνατον να προσδιοριστεί ποια ήταν η αποτελεσματικότητα μιας θεραπευτικής προσέγγισης Α ή πόσο καλύτερη ή χειρότερη θα ήταν η προσέγγιση αυτή σε σύγκριση με μια άλλη θεραπευτική προσέγγιση Β. Ένα δεύτερο πρόβλημα είναι ότι οι ασθενείς που συμμετείχαν στις ανασκοπούμενες μελέτες βρίσκονταν σε διαφορετικό στάδιο-επίπεδο νόσου. Εξαιτίας της διαφορετικής σοβαρότητας της νόσου, σε αυτές τις περιπτώσεις, θα περιμέναμε ότι οι εκβάσεις μιας συγκεκριμένης θεραπείας θα ήταν διαφορετικές. Ωστόσο με την ομαδοποίηση των ασθενών, είναι αδύνατο να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στα διάφορα στάδια της νόσου. Ένα τρίτο πρόβλημα είναι ότι πολλά άρθρα δεν αναφέρουν πολύ σημαντικές εκβάσεις για τη ζωή των ασθενών. Ελάχιστα από τα άρθρα αναφέρουν πλήρως την εξέλιξη της νόσου και την κατάληξη των υπό μελέτη ασθενών, συνήθως λόγω του μικρού παραθύρου παρακολούθησης που χρησιμοποιούν (follow-up) ή του κακού σχεδιασμού των μελετών. Τα περισσότερα άρθρα μένουν στην αναφορά ενδιάμεσων εξελίξεων που είναι και εύκολο να καταμετρηθούν. Αλλά ακόμα και γι' αυτές τις ενδιάμεσες εξελίξεις δεν υπάρχει μια κοινή μέθοδος παρουσίασης των αναφερόμενων αποτελεσμάτων.

Οι σύγχρονες στατιστικές τεχνικές της αποδεικτικής ιατρικής θα βοηθήσουν στο να ξεπεραστούν κάποια από τα προβλήματα αυτά, θα

συμβάλλουν στην αξιολόγηση των υπαρχόντων δεδομένων και θα προτείνουν τρόπους για τη βελτίωση της ποιότητάς τους.

## **B. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ (SYSTEMATIC REVIEW)**

Οι συστηματικές αναθεωρήσεις θεωρούνται γενικώς ως το υψηλότερο επίπεδο ιατρικής απόδειξης από τους επαγγελματίες της αποδεικτικής ιατρικής. Η κατανόηση των συστηματικών αναθεωρήσεων και το πως εφαρμόζονται αυτές στην κλινική πράξη γίνονται σήμερα κάτι παραπάνω από απαραίτητα εφόδια για όλους τους επαγγελματίες που εμπλέκονται με την παροχή ιατρικής φροντίδας και υγείας.

Μια συστηματική αναθεώρηση αποτελεί τη σύνοψη της ιατρικής βιβλιογραφίας. Χρησιμοποιεί σαφείς μεθόδους για να εκτελέσει μια ενδελεχή έρευνα της βιβλιογραφίας, αξιολογεί κριτικά τις μεμονωμένες μελέτες για να προσδιορίσει μια ισχυρή και εφαρμόσιμη απόδειξη, και τέλος εφαρμόζει κατάλληλες τεχνικές για να συνδυάσει τις ισχυρές και έγκυρες μελέτες.

Πολλές συστηματικές αναθεωρήσεις βασίζονται σε μια σαφή ποσοτική μετα-ανάλυση των διαθέσιμων δεδομένων, αλλά υπάρχουν επίσης ποιοτικές αναθεωρήσεις οι οποίες παρ' όλα αυτά προσθέτουν στα υπάρχοντα δεδομένα για τη συγκέντρωση, την ανάλυση και την αναφορά αποδείξεων.

Πολλά ιατρικά περιοδικά, στις μέρες μας, δημοσιεύουν συστηματικές αναθεωρήσεις αλλά η περισσότερο αναγνωρισμένη πηγή αυτών είναι ο οργανισμός Cochrane Collaboration, μια ομάδα με πάνω από 6000 ειδικούς στον τομέα της υγείας που συστηματικά αναθεωρεί βιο-ιατρικές μελέτες και

αποτελέσματα άλλων ερευνών. Οι αναθεωρήσεις της ομάδας Cochrane βασίζονται σε σαφείς μετα-αναλύσεις και δημοσιεύονται στο τμήμα της βάσης δεδομένων των συστηματικών αναθεωρήσεων της βιβλιοθήκης Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews section of the Cochrane Library), η οποία αυτή την περίοδο (Σεπτέμβριος 2006) περιέχει 2785 πλήρεις αναθεωρήσεις και 1625 πρωτόκολλα.

Η ομάδα Cochrane παρέχει ένα εγχειρίδιο για αυτούς που ασχολούνται με τη συστηματική αναθεώρηση της βιβλιογραφία για τις διάφορες ιατρικές παρεμβάσεις, όπου προτείνει ότι κάθε συστηματική αναθεώρηση θα πρέπει να περιέχει τους ακόλουθους κύριους τομείς:

A. Υπόβαθρο

B. Στόχοι

Γ. Μέθοδοι αναθεώρησης

Δ. Αποτελέσματα

E. Συμπέρασμα και συζήτηση

Υπάρχουν 7 βήματα για την προετοιμασία και τη διατήρηση μιας συστηματικής αναθεώρησης, όπως εκθέτονται σε γενικές γραμμές στο εγχειρίδιο Cochrane:

- 1) Διατύπωση ενός προβλήματος
- 2) Εντόπιση και επιλογή μελετών
- 3) Κριτική αξιολόγηση των μελετών
- 4) Συλλογή δεδομένων
- 5) Ανάλυση και παρουσίαση αποτελεσμάτων
- 6) Ερμηνεία αποτελεσμάτων
- 7) Βελτίωση και ενημέρωση/εκσυγχρονισμός των αναθεωρήσεων.

## Γ. META-ΑΝΑΛΥΣΗ (META-ANALYSIS)

Ο όρος μετα-ανάλυση (meta-analysis) αναφέρεται σε ερευνητικούς σχεδιασμούς που έχουν σκοπό την ποσοτική-στατιστική σύνθεση των δεδομένων από πολλές και διαφορετικές μελέτες που ασχολούνται με το ίδιο θέμα. Σε αρκετές περιπτώσεις μελετών, όπως αυτών που ασχολούνται με τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΟΜΛ στους ηλικιωμένους και ανασκοποούνται στην παρούσα διατριβή, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι φαινομενικά αντιφατικά, με ορισμένες ερευνητικές ομάδες και εργασίες να αναφέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές για ένα συγκεκριμένο εύρημα και άλλες ερευνητικές ομάδες και εργασίες να αναφέρουν μη-σημαντικές διαφορές για το ίδιο εύρημα. Η ποσοτική σύνθεση μιας μετα-ανάλυσης αποβλέπει: (α) στον υπολογισμό ενός συνολικού αποτελέσματος (pooled effect) από όλες τις μελέτες και (β) στη διεξοδική ανίχνευση, υπολογισμό και, αν είναι δυνατό, εξήγηση των παραμέτρων ως προς τις οποίες οι μελέτες αυτές διαφέρουν μεταξύ τους, είτε λόγω πραγματικών διαφορών είτε λόγω τυχαίων ή συστηματικών σφαλμάτων (Chalmers and Lau 1996).

Η μετα-ανάλυση χρησιμοποιεί ποσοτικές μεθόδους για τη σύνοψη δεδομένων κατά τρόπο αντικειμενικό και αδιάβλητο. Χρησιμοποιεί ποσοτικές, μαθηματικές μεθόδους για τη σύνθεση και ανάλυση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών. Με την εκθετική αύξηση των πληροφοριών στις επιστήμες της υγείας ο ρόλος της μετα-ανάλυσης γίνεται όλο και πιο απαραίτητος, καθώς έχει αποδειχτεί η ανεπάρκεια των παραδοσιακών ανασκοπήσεων (reviews) να

καλύψουν πεδία όπου μεγάλα ποσά πληροφορίας συσσωρεύονται και διακινούνται με γρήγορους ρυθμούς (Lau et al. 1995)

Η συγκέντρωση και σύζευξη πολλών δεδομένων μπορεί να αυξήσει τη στατιστική ισχύ για τη διερεύνηση υποθέσεων που επιμέρους μελέτες από μόνες τους δεν έχουν την απαραίτητη δύναμη να διερευνήσουν. Επίσης, μια μετα-ανάλυση μπορεί να μειώσει την αβεβαιότητα για το μέγεθος ενός αποτελέσματος και να απαντήσει ερωτήματα που δεν είχαν αρχικά προσεγγίσει οι πρωτογενείς μελέτες. Όταν οι διάφορες μελέτες παρουσιάζουν ετερογένεια ακόμα και αν ασχολούνται με το ίδιο πρόβλημα, η μετα-ανάλυση μπορεί να ανιχνεύσει την ετερογένεια αυτή, να την εκτιμήσει ποσοτικά και να την συνυπολογίσει σε εκτιμήσεις του συνολικού αποτελέσματος. Μπορεί με τρόπο ποσοτικό να δείξει αν τα τεκμήρια που έχουν συγκεντρωθεί είναι επαρκή και δε χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε ένα θέμα ή αν χρειάζονται και άλλες μελέτες και συγκεκριμένα τι ακριβώς μελέτες και σε ποιους πληθυσμούς πρέπει να γίνουν (Lau et al. 1995, Irwig et al. 1994).

Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση δεν είναι απαραίτητα μια αναδρομική έρευνα, αλλά μπορεί να γίνει είτε προοπτικά, είτε αναδρομικά, είτε να αποτελεί ένα συνδυασμό αναδρομικής και προοπτικής έρευνας. Στην προοπτική μετα-ανάλυση, ένα σύνολο μελετών σχεδιάζεται εκ των προτέρων και αναμένεται ότι τα αποτελέσματά τους θα αναλυθούν στο μέλλον μαζί, ως μια μετα-ανάλυση.

### **Μέθοδοι-μοντέλα μετα-ανάλυσης**

Τα αναπόσπαστα τμήματα μιας μετα-ανάλυσης είναι η εκτίμηση του συνολικού αποτελέσματος, του συνόλου δηλαδή των μετρήσεων, όπως οι

σχετικοί κίνδυνοι (odds ratio, ORs) και η αξιολόγηση της ετερογένειας ανάμεσα στις μελέτες. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος (OR) εκτιμάται με τη χρησιμοποίηση μοντέλων σταθερών αποτελεσμάτων (fixed-effects model, FE model; Mantel-Haenszel) και μοντέλων τυχαίων αποτελεσμάτων (random-effects model, RE model; DerSimonian and Laird).<sup>1</sup> Σύμφωνα με τους DerSimonian και Laird, η ετερογένεια (heterogeneity) ανάμεσα στις μελέτες, από την άποψη του βαθμού συσχέτισης, εξετάζεται με τη χρήση της στατιστικής μεθόδου-Q (**Q-statistic**), η οποία υπολογίζεται από τον τύπο:

$Q_w = \sum w_i (y_i - \bar{y}_w)^2$ , όπου  $y_i = \ln(\text{odds ratio}_i)$ ,  $y_w = \sum w_i y_i / \sum w_i$  για κάθε  $i$  μελέτη.

Ο υπολογισμός του συνολικού OR και του Q χρησιμοποιεί σαν σταθμιστικό παράγοντα ( $w_i$ ) την αντίστροφη διακύμανση του  $y_i = \ln OR$  (i.e.  $w_i = 1/\text{var}(\theta_i)$ ) για κάθε μελέτη  $i$ .

Όταν οι σχετικοί κίνδυνοι (ORs) είναι ομοιογενείς, η μέθοδος Q ακολουθεί μια  $\chi^2$  (chi-squared) κατανομή με βαθμούς ελευθερίας (degrees of freedom, d.f.)  $k-1$  (όπου  $k$  είναι ο αριθμός των μελετών).

Γενικότερα, το μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων (fixed-effects model), όταν χρησιμοποιείται, οδηγεί σε στενότερα όρια εμπιστοσύνης (confidence limits) και πιο στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι το μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων και το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων δίνουν διαφορετικές σχετικές σταθμίσεις στις διάφορες μελέτες. Το μοντέλο σταθερών αποτελεσμάτων (fixed-effects model) υπολογίζει μόνο την εντός των μελετών διακύμανση (within-study variation).

Το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (random-effects model) θεωρεί δεδομένη την ύπαρξη μιας αληθινής ποικιλομορφίας στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών και ενσωματώνει τους πραγματοποιούμενους υπολογισμούς σε μια διακύμανση ανάμεσα στις μελέτες (between-study variation). Το μοντέλο τυχαίων αποτελεσμάτων (random-effects model) υπολογίζει τόσο τη διακύμανση ανάμεσα στις μελέτες (between-study variation), όσο και την εντός των μελετών διακύμανση (within-study variation). Συνεπώς, όταν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών το συνολικό OR υπολογίζεται με το RE μοντέλο (Πιν.2) (Rosner 2006).

**Πίνακας 2. Μοντέλα μετα-ανάλυσης (Rosner 2006)**

p-value για την ετερογένεια μεθόδων	Τύποι χρησιμοποιούμενων
$\geq 0.5$	fixed-effects model
$0.05 \leq p < 0.5$	random-effects model
$< 0.05$	δεν αναφέρεται συνολικό OR, έλεγχος και αξιολόγηση των πηγών της ετερογένειας

Εάν  $p < 0.10$ , τότε η ετερογένεια θεωρείται σημαντική. Η ετερογένεια ποσοτικοποιείται με μέτρο το  $I^2$  ( $I^2 = (Q - d.f.) / Q$ ), το οποίο είναι ανεξάρτητο από τον αριθμό των μελετών που παίρνουν μέρος στην μετα-ανάλυση.<sup>ii</sup> Το  $I^2$  παίρνει τιμές ανάμεσα στο 0% και 100% με τις υψηλότερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερου βαθμού ετερογένεια:

- $I^2 = 0-25\%$ : καμία ετερογένεια (no heterogeneity),



- $I^2 = 25\%-50\%$ : μέτρια ετερογένεια (moderate heterogeneity),
- $I^2 = 50-75\%$ : μεγάλη ετερογένεια (large heterogeneity),
- $I^2 = 75-100\%$ : υπερβολική ετερογένεια (extreme heterogeneity).

#### Δ. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗΣ-ΑΜΕΣΗ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΗ ΣΥΓΚΡΙΣΗ

Η σχετική αποτελεσματικότητα δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων μπορεί να υπολογιστεί με 2 διαφορετικές μεθόδους σύγκρισης: την άμεση σύγκριση [direct (head-to-head) comparison] και την έμμεση σύγκριση [indirect (simple or naïve or unadjusted and adjusted) comparison].

##### Μέθοδοι άμεσης σύγκρισης

Method	Short name used in tables
Inverse variance meta-analysis	Meta-analysis (fixed effect)
Logistic regression	Logistic regression
Random effects meta-analysis (DerSimonian and Laird)	Meta-analysis (random effects)

## Μέθοδοι έμμεσης σύγκρισης

Method	Short name used in tables
Fixed effect adjusted indirect comparison <sup>14</sup> (ratio of odds ratios for AvB and AvC)	Adjusted indirect (fixed effect)
Random effects adjusted indirect comparison (DerSimonian and Laird)	Adjusted indirect (random effects)
Logistic regression (fixed effect)	Logistic regression
Random effects meta-regression	Meta-regression (random effects)
Naive method (adding numerators and denominators for treatment arms)	Naive

Στην έμμεση σύγκριση των θεραπειών A και B, όπου κάθε θεραπεία συγκρίνεται με την κοινή θεραπεία C, το OR της A προς την B υπολογίζεται ως ακολούθως:  $\ln(OR_{AvsB}) = \ln(OR_{AvsC}) - \ln(OR_{BvsC})$ , και τα αντιπροσωπευτικά 95% (CI) υπολογίζονται υποθέτοντας ασυμπτωματική κανονικότητα και έλλειψη συμμεταβλητότητας (Glenny, Altman et al. 2005; Song, Loke et al. 2009).

Σε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών συγκρίσεων η πληροφορία απο το δημιουργούμενο δίκτυο συντίθεται. Στη συνέχεια, η άμεση και η έμμεση απόδειξη της σχετικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών συνδυάζονται. Ένα μικτόν επιδράσεων λογαριθμικό ιεραρχικό μοντέλο δεν θεωρήθηκε

κατάλληλο καθώς δεν υπήρχε αρκετή επανάληψη των θεραπευτικών συγκρίσεων. Για να συνδυάσουμε τις μελέτες για τις άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις, η μέθοδος της ανάστροφης μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκε (Zintzaras and Lau 2008). Το δίκτυο μετα-αναλύσεων χτίστηκε χρησιμοποιώντας το S-PLUS 8 (Insightful Corporation, Seattle, WA, USA, <http://www.insightful.com>) (Golfinopoulos, Salanti et al. 2007; Mauri, Polyzos et al. 2008; Golfinopoulos, Pentheroudakis et al. 2009; van der Valk, Webers et al. 2009) και οι μετα-αναλύσεις διεκπεραιώθηκαν χρησιμοποιώντας το MetaAnalyst (Evidence-Based Practice Center, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA, [http://tuftscaes.org/meta\\_analyst](http://tuftscaes.org/meta_analyst)) (Wallace, Schmid et al. 2009).

## ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

**Ειδικός σκοπός 1: Να αναλύσουμε την ποιότητα της αναφερόμενης πληροφορίας από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials-RCTs) που ερευνούν την οξεία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία καθώς και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα όπως ορίζουν τα CONSORT κριτήρια**

Η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής έρευνας και η καταγραφή της αναφερόμενης βιολογικής και ιατρικής πληροφορίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την ιστορική εξέλιξη και ανάπτυξη των κλινικών θεραπευτικών μελετών. Ανάμεσα στην ιεραρχία των κλινικών μελετών, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (randomized controlled trials-RCTs) θεωρούνται ο “χρυσός κανόνας” στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας καθώς οι μελέτες αυτές ελαχιστοποιούν τη μεροληψία στην εκτίμηση νέων θεραπευτικών στρατηγικών (Altman 1996; Moher D 1996; Djulbegovic, Loughran et al. 1999). Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) διαθέτουν ρόλο-κλειδί στην ανάπτυξη της βιο-ιατρικής έρευνας με δυνατότητα να βελτιώσουν την ποιότητα της παρεχόμενης ιατρικής φροντίδας και να ελέγξουν τα αυξανόμενα κόστη μέσα από προσεκτικές συγκρίσεις νέων, πολλά υποσχόμενων εναλλακτικών θεραπειών (Bonadonna and Valagussa 1990; Kober, Trelle et al. 2006). Ωστόσο η υπερπληθώρα των διαθέσιμων πληροφοριών στα βιο-ιατρικά περιοδικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 50 χρόνων έχει δημιουργήσει προβλήματα σε τομείς όπως η μεροληψία που υπεισέρχεται από τη δημοσίευση ή την επιλογή

και η απόσυρση της μη-έγκυρης βιβλιογραφίας (Olkin 1995; Djulbegovic, Loughran et al. 1999; Pfeifer M 1999). Οι αναγνώστες είναι ανάγκη και επιβάλλεται να γνωρίζουν την ποιότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν τη δύναμη και τους περιορισμούς των RCTs (Schulz, Chalmers et al. 1995). Επιπλέον, αυτοί που παρέχουν την ιατρική φροντίδα εξαρτώνται από την σωστή καταγραφή των μεθοδολογικών συνθηκών των αναφερόμενων RCTs ώστε να μπορούν να καθορίζουν την εγκυρότητα των μελετών στις οποίες βασίζουν την κλινική τους πρακτική και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (Begg, Cho et al. 1996; Mills, Wu et al. 2005).

Ο προσδιορισμός της μεθοδολογικής ποιότητας μιας κλινικής δοκιμής είναι συνδεδεμένος με την ποιότητα της καταγραφής σημαντικών διαστάσεων της μελέτης, δηλαδή της έκτασης που η αναφορά-άρθρο παρέχει πληροφορίες σχετικά με το σχεδιασμό, σύνθεση και ανάλυση μιας μελέτης (Juni, Altman et al. 2001). Άρθρα συχνά παραλείπουν σημαντικές μεθοδολογικές λεπτομέρειες. Για παράδειγμα, μόνο μια από τις 122 τυχαιοποιημένες μελέτες σε επιλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης διευκρινίζει τη μέθοδο τυχαιοποίησης (Hotopf, Lewis et al. 1997). Η ποιότητα αναφοράς και καταγραφής των RCTs δεν αντικατοπτρίζει απόλυτα την ποιότητα και την επάρκεια των μεθόδων. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, ανακριβής αναφορά των RCTs αντικατοπτρίζει λανθασμένες μεθόδους και μια καλά σχεδιασμένη αλλά άσχημα καταγεγραμμένη μελέτη θα δυσταξινομηθεί (Liberati, Himel et al. 1986; Schulz, Chalmers et al. 1995; Juni, Altman et al. 2001). Επιπλέον, ανεπαρκής αναφορά κάνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των RCTs δύσκολη, εάν όχι αδύνατη (Pildal, Hrobjartsson et al. 2007). Προηγούμενες μελέτες σε ένα ευρύ

σύνολο καταστάσεων υγείας έδειξαν ότι άρθρα με κακή ποιότητα RCTs, συγκρινόμενα με άρθρα που συμπεριλαμβάνουν υψηλότερης ποιότητας RCTs, υπερεκτιμούν την αποτελεσματικότητα των συγκρινόμενων επεμβάσεων σε ποσοστό περίπου 30% (Pildal, Hrobjartsson et al. 2007).

Για να απαντήσουν στην κατακλύζουσα απόδειξη και στις συνέπειες της φτωχής ποιότητας καταγραφής των RCTs, μια διεθνής ομάδα εκδοτών περιοδικών, διοργανωτών και μεθοδολόγων κλινικών μελετών, αναπτύχθηκε και δημοσιεύτηκε, το 1996, μια λίστα κριτηρίων/δεδομένων που πρέπει να αναφέρονται σε άρθρα με RCTs, γνωστή ως Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) δήλωση (Begg, Cho et al. 1996). Η αρχική δήλωση CONSORT αναθεωρήθηκε και εκσυγχρονίστηκε στην τωρινή της έκδοση το 2001, περιλαμβάνοντας μια λίστα 22-κριτηρίων και ένα αναθεωρημένο διάγραμμα τεσσάρων επιπέδων (Altman, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001). Το περιεχόμενο της αναθεωρημένης λίστας κριτηρίων είναι παρόμοιο με ταυτό της αρχικής με μερικές αλλαγές στη δομή της. Στη νέα έκδοση, τα ζητήματα που αφορούν τα σημεία κατάληκτικής εκτίμησης και το μέγεθος του δείγματος, καταχωρούνται ξεχωριστά. Το μοναδικό νέο σημαντικό δεδομένο που καταχωρείται στην αναθεωρημένη λίστα του CONSORT είναι η αναφορά της πρόθεσης προς θεραπεία [Intention-to-treat (ITT)] ανάλυσης όπου αυτή εφαρμόζεται (Altman, Schulz et al. 2001).

Η δήλωση CONSORT εξελίχθηκε ως μια αποδεικτική προσέγγιση για να βελτιώσει την ποιότητα της αναφοράς των RCTs, επιτρέποντας στους αναγνώστες να καταλάβουν τον τρόπο διεξαγωγή των μελετών και να

εκτιμήσουν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους. Από τη δημοσίευσή της το 1996, η δήλωση CONSORT έχει ευρέως υποστηριχτεί (Altman 1996; McNamee and Horton 1996; Rennie 1996; Moher, Jones et al. 2001; Rennie 2001; Plint, Moher et al. 2006; Moher, Simera et al. 2008), έχει μεταφραστεί σε 10 γλώσσες, και έχει παρουσία στο διαδίκτυο (<http://www.consort-statement.org>) για να διευκολύνει τη συνειδητοποίηση και τη διασπορά (Moher, Jones et al. 2001). Η χρήση της συνίσταται από τη διεθνή επιτροπή εκδοτών ιατρικών περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors), το συμβούλιο των εκδοτών επιστήμης (Council of Science Editors), και την παγκόσμια οργάνωση εκδοτών ιατρικής (World Association of Medical Editors) (Rennie 2001); Μέχρι σήμερα, περισσότερα από 300 βιοιατρικά περιοδικά παγκοσμίως έχουν υιοθετήσει τη δήλωση CONSORT (Moher, Simera et al. 2008). Η δήλωση CONSORT δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν εργαλείο εκτίμησης της ποιότητας αλλά περισσότερο σαν οδηγό για την αναφορά και καταγραφή των RCTs.

Ένας μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων έχει μελετήσει την ποιότητα καταγραφής τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σε πολλές ιατρικές υποειδικότητες (Mills, Loke et al. 2004; Soares, Daniels et al. 2004; Agha, Cooper et al. 2007; Farrokhyar, Chu et al. 2007; Hill, Buchbinder et al. 2007; Lai, Wong et al. 2007). Ωστόσο, καμιά μελέτη δεν έχει ερευνήσει RCTs που εστιάζουν σε κακοήθειες του μυελού και δεν έχει αναλύσει τις αλλαγές στην αναφορά αυτών τις τελευταίες δεκαετίες. Επιπλέον, ο προσδιορισμός της ποιότητας των RCTs στο πεδίο της αιματολογίας είναι περιορισμένος και ασθενής. Στην παρούσα μελέτη, αναλύσαμε την ποιότητα αναφοράς των RCTs

που περιλαμβάνουν ασθενείς με μυελογενείς αιματολογικές κακοήθειες [οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ), χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ) και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ)] χρησιμοποιώντας τα κριτήρια από την αναθεωρημένη δήλωση CONSORT (Altman, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001). Αυτές οι αιματολογικές κακοήθειες επιλέχθηκαν επειδή είναι σύνθετες κλινικές διαταραχές που απαιτούν εκλεπτυσμένες πολυεπίπεδες επεμβάσεις και θεραπευτικούς σχεδιασμούς. Οι κλινικές μελέτες σε ΟΜΛ, ΧΜΛ και ΜΔΣ συχνά συντάσσονται από συνεργαζόμενες ομάδες, ένα χαρακτηριστικό που προεικάζει ότι είναι υψηλής ποιότητας όσον αφορά το σχεδιασμό, την οργάνωση και την εκτίμηση των συγκροτούμενων μελετών. Επιπρόσθετα, οι μελέτες στις μυελογενείς κακοήθειες έχουν εφαρμοστεί για αρκετά χρόνια, παρέχοντας την ευκαιρία να μελετήσουμε τις αλλαγές στην ποιότητα της αναφοράς και καταγραφής της δημοσιευόμενης πληροφορίας από RCTs σε ένα σχετικά μεγάλο χρονικό διάστημα.

## **ΜΕΘΟΔΟΙ**

### **Πηγές δεδομένων, στρατηγικές έρευνας και επιλογή μελετών**

Ερευνήσαμε το PubMed (από Ιανουάριο του 1988 έως Μάρτιο του 2008) για αναφορές σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (RCTs) που συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ), χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ). Όλες οι βιβλιογραφικές αναφορές που βρίσκονταν στα παρεχόμενα από την αναζήτηση άρθρα αναθεωρήθηκαν επίσης για να προσδιοριστούν επιπλέον δημοσιευμένες εργασίες που δεν καταγράφονται από το PubMed, και



οι and the authors reached consensus. Για τη βιβλιογραφική έρευνα του PubMed, χρησιμοποιήσαμε τα παρακάτω φίλτρα: “Randomized Controlled Trial” ως προκαθορισμένο και επιζητούμενο τύπο άρθρου και “English” ως γλωσσικό περιορισμό. Τότε, σαν ερευνητικό κριτήριο χρησιμοποιήσαμε τον συνδυασμό των παρακάτω όρων-κλειδιών: “acute myeloid leukaemia”, “AML”, “chronic myeloid leukaemia”, “CML”, “myelodysplastic syndromes”, and “MDS”. Οι αναφορές ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από τους 2 συγγραφείς για να επιλεγούν και να συμπεριληφθούν στη μελέτη μας. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν τυχαιοποιημένα τοποθετημένους συμμετέχοντες σε τουλάχιστον 2 θεραπευτικούς άξονες και συμπεριλάμβαναν ασθενείς με ΟΜΛ, ΧΜΛ και ΜΔΣ. Για να επιλεγούν επίσης, θα έπρεπε να ήταν δημοσιευμένες σαν πλήρη κείμενα ή σύντομες αναφορές σε κανονικές ή επιπρόσθετες εκδόσεις διεθνών βιο-ιατρικών περιοδικών. Γράμματα προς των εκδότη και άλλες βιβλιογραφικές αναθεωρήσεις εξαιρέθηκαν. Το επίπεδο της συμφωνίας ανάμεσα στους συγγραφείς που πραγματοποιήσαν τη βιβλιογραφική αναθεώρηση προσδιορίστηκε με τη χρήση της kappa στατιστικής μεθόδου.

### **Εξαγωγή δεδομένων και εργαλείο προσδιορισμού της ποιότητας της καταγραφόμενης πληροφορίας**

Ως εργαλείο προσδιορισμού της ποιότητας της καταγραφόμενης πληροφορίας, χρησιμοποιήσαμε την αναθεωρημένη λίστα κριτηρίων CONSORT η οποία περιλαμβάνει ένα ερωτηματολόγιο 22-σημείων (<http://www.consort-statement.org>). Σε μια προσπάθεια να καθορίσουμε καλύτερα την εσωτερική και εξωτερική εγκυρότητα, διαλέξαμε 2 κύριες

ερωτήσεις από τη λίστα CONSORT, ονομαστικά τις χρονικές περιόδους της κλινικής μελέτης και την αναφορά των θεραπευτικών εκβάσεων και διαιρέσαμε κάθε μια από αυτές σε 2 υποκατηγορίες (χρόνοι επιστράτευσης και παρακολούθησης για την πρώτη κατηγορία, αναφορά θεραπευτικών εκβάσεων και ακρίβεια του υπολογιζόμενου αποτελέσματος για τη δεύτερη κατηγορία). Έτσι, βασιζόμενοι στα αναθεωρημένα στοιχεία αναφοράς της λίστας CONSORT, αναπτύξαμε έναν πίνακα εξαγωγής 24 δεδομένων (Πίνακας 1-Table 1). Δεν εφαρμόστηκε πιλοτική εκπαίδευση για την εξαγωγή των δεδομένων.

Εξηγώντας πιο ειδικά μερικά μεθοδολογικά CONSORT κριτήρια, i) τυχαιοποίηση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για να δημιουργήσει αλληλουχίες με τυχαία κατανομή, συμπεριλαμβάνοντας λεπτομέρειες του κάθε περιορισμού (π.χ., χρησιμοποίηση τετραγώνων, διαστρωμάτωση); ii) η απόκρυψη της κατανομής είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για να εφαρμόσει την τυχαία κατανεμημένη ακολουθία (π.χ., αριθμημένα κιβώτια ή τηλεφωνικός καταμερισμός από το κέντρο), διευκρινίζοντας εάν η ακολουθία ήταν κρυμμένη μέχρι να προσδιοριστούν οι συγκρινόμενες παρεμβάσεις; και iii) η εφαρμογή της τυχαιοποίησης απαντά στην ερώτηση για το ποιος δημιούργησε την αλληλουχία, ποιος ενσωμάτωσε τους συμμετέχοντες και ποιος χώρισε τους συμμετέχοντες στα γκρουπ τους (Altman, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001; Rennie 2001). Όλα τα κριτήρια αξιολογήθηκαν θέτοντας ως κύριο όρο, το αν αυτά αναφέρονται, όχι για το εάν πραγματικά εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Εναλλακτικές απαντήσεις (εκτός από ναι ή όχι) και ασαφείς απαντήσεις σε κάθε ερώτηση κωδικοποιήθηκαν ως αρνητικές απαντήσεις.

### **Μεθοδολογική εκτίμηση**

Για να δοκιμάσουμε τις διαφορές στην αναφορά της καταγραφόμενης πληροφορίας κατά τη διάρκεια του χρόνου, τα επιλεγμένα άρθρα χωρίστηκαν σε δύο περιόδους ανάλογα με τη χρονιά δημοσίευσής τους οι οποίες είναι, 1988–1995 (προ-CONSORT) και 1996–2008 (μετά-CONSORT). Συγκρίναμε τις 2 χρονικές περιόδους για να εντοπίσουμε την όποια βελτίωση στην αναφορά των κριτηρίων CONSORT, και για να λάβουμε μια ένδειξη βελτίωσης της εγκυρότητας και της ποιότητας των παρουσιαζόμενων RCTs (Moher, Jones et al. 2001; Kober, Trelle et al. 2006; Moher, Simera et al. 2008). Παρόλο που η εισαγωγή της αναθεωρημένης λίστας CONSORT συνέβη το 2001, αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε τις παραπάνω χρονικές περιόδους γιατί η προσπάθεια βελτίωσης της ποιότητας καταγραφής και αναφοράς άρχισε με την αυθεντική δήλωση CONSORT το 1996 και τα κριτήρια της αυθεντικής δήλωσης CONSORT διατηρούνται ακόμα στην αναθεωρημένη έκδοση (Altman, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001). Επιπλέον, η αναθεωρημένη λίστα δίνει μεγαλύτερη έμφαση στη μεθοδολογική δομή βοηθώντας μας να καθορίσουμε καλύτερα την ποιότητα και την εγκυρότητα των RCTs, ειδικότερα για ζητούμενα όπως οι τελικές εκβάσεις (end-points), το μέγεθος του δείγματος (sample size), και η ανάλυση με βάση την πρόθεση για θεραπεία (intention-to-treat, ITT). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών που δημοσιεύτηκαν στην περίοδο 1996–2001 ίσως να

επιηρεάστηκαν από το χρονικό χάσμα από την αναθεωρημένη δήλωση CONSORT, και κριτήρια όπως η ITT ανάλυση ίσως υπο-αναφέρονται.

Εστιάζοντας στον όγκο της πληροφορίας που παρέχεται από τις RCTs και την ανάγκη προσδιορισμού της ποιότητας και της εγκυρότητας τους, επισημάναμε ότι ο μέσος ρυθμός ετήσιων δημοσιεύσεων RCTs στις μυελοειδείς κακοήθειες αυξήθηκε από 9.25 δημοσιεύσεις το χρόνο για το διάστημα 1988–1995 σε 16.57 για το διάστημα 1996–2008, αντικατοπτρίζοντας τη μέση αύξηση των περίπου 7 δημοσιεύσεων κάθε χρόνο κατά την περίοδο που ερευνήσαμε. Ειδικότερα, ο μέσος ετήσιος ρυθμός δημοσίευσης RCTs στην OMA αυξήθηκε από 5.875 δημοσιεύσεις το χρόνο για την περίοδο 1988–1995 σε 10.28 για την περίοδο 1996–2008; στη ΧΜΛ από 2.25 δημοσιεύσεις το χρόνο για την περίοδο 1988–1995 σε 2.35 για την περίοδο 1996–2008; και στα ΜΔΣ από 1.125 δημοσιεύσεις το χρόνο για την περίοδο 1988–1995 σε 2.78 για την περίοδο 1996–2008. Βαθμολογήσαμε και κατατάξαμε τα επιλεγμένα άρθρα σύμφωνα με το γνωστό δείκτη impact factor (IF) του Ινστιτούτου για την επιστημονική πληροφορία (Institute for Scientific Information, ISI) για το 2007 και χωρίσαμε αυτά τα άρθρα σε 2 ομάδες για να συγκρίνουμε την προσάρτιση και υιοθέτηση της δήλωσης CONSORT στα άρθρα που δημοσιευτήκαν σε υψηλά βαθμολογούμενα ιατρικά περιοδικά σύμφωνα με το δείκτη IF (IF >10) σε σχέση με τα υπόλοιπα επιλεγμένα άρθρα που δημοσιευτήκαν σε χαμηλότερα βαθμολογούμενα περιοδικά (IF <10). Η επιλογή του δείκτη IF=10 σαν κατώτερο όριο ήταν σχετική και υποκειμενική. Σε αυτή τη σύγκριση, δεν συμπεριλάβαμε όλα τα κριτήρια της λίστας του CONSORT, αλλά μόνο εκείνα που κατά τη διάρκεια της μελέτης μας,

θεωρήσαμε ισχυρά σχετιζόμενα με την εγκυρότητα της κάθε μελέτης. Παρόλο που όλα τα κριτήρια της λίστας του CONSORT θεωρούνται σημαντικά για να βοηθήσουν να βελτιωθεί η ποιότητα αναφοράς των RCTs, μερικά είναι πιο αντικειμενικά από τα υπόλοιπα για να προσδιορίσουν τις πιθανές επιρροές στην καταγραφή της μελέτης. Έμφαση δόθηκε στην αναφορά των μεθοδολογικών κριτηρίων όπως το μέγεθος του δείγματος, η μέθοδος τυχαιοποίησης και απόκρυψη τοποθέτησης, οι εφαρμοζόμενες στατιστικές μέθοδοι, η περιγραφή των δεδομένων κατά την έναρξη της μελέτης (baseline data), η ακρίβεια της υπολογιζόμενης επίδρασης και η αναφορά της πρόθεσης για θεραπεία ανάλυσης (intention-to-treat, ITT). Η αναφορά των αποτελεσμάτων σύμφωνα με την αρχή ITT αναλύθηκε με περισσότερες λεπτομέρειες επειδή αποκλίσεις από αυτή την αρχή μπορεί να οδηγήσουν σε υπεραισιοδοξία και επηρεασμένα αποτελέσματα (Le Henanff, Giraudeau et al. 2006). Η ITT ανάλυση συμπεριλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς στις ομάδες που αυτοί τυχαία κατανεμήθηκαν, άσχετα με τη συμμόρφωσή τους με τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη, τη θεραπεία που αυτοί έλαβαν και την επακόλουθη απόσυρση από τη θεραπεία ή απόκλιση από το πρωτόκολλο (Le Henanff, Giraudeau et al. 2006; Piaggio, Elbourne et al. 2006). Οι συγκρίσεις ανάμεσα στις χρονικές περιόδους και ανάμεσα στις ομάδες που προκύπτουν από τη βαθμολογία του IF έγιναν με τη χρησιμοποίηση ενός  $\chi^2$  τεστ για τον προσδιορισμό της τάσης. Το κατώτερο όριο για στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο δύο όψεων επίπεδο του 0.05.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Επιλεγμένες μελέτες

Ένα σύνολο από 641 πιθανά επιλεγμένες αναφορές προσδιορίστηκε (Εικ.1), από αυτές 36 μετρήθηκαν κατα την αναζήτηση μιας άλλης μυελοειδούς κακοήθειας (π.χ., άρθρα που περιλαμβάνουν ασθενείς με ΟΜΛ και ΜΔΣ βρίσκονται και στις δύο λίστες αναζήτησης), και 58 βρέθηκαν να είναι διπλο-αναφερόμενες. Οι υπόλοιπες 547 μοναδικές αναφορές ελέγχθηκαν ανεξάρτητα από 2 συγγραφείς. Το επίπεδο συμφωνίας ανάμεσα στους συγγραφείς που αναθεωρήσανε τα άρθρα ήταν υψηλό, με kappa ίσο με 0.89 (0.85–0.93). Μετά από έλεγχο, 43 αναφορές που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα και άλλες 243 αναφορές που δεν πληρούν τα κριτήρια επιλογής εξαιρέθηκαν (π.χ., άρθρα που δεν μπορούσαν να μεταφραστούν, RCTs σε άλλα θέματα μη σχετικά με τις μυελοειδείς κακοήθειες, μη-τυχαιοποιημένες μελέτες, αφηγηματικές ή συστηματικές αναθεωρήσεις ή μετα-αναλύσεις σε ΜΔΣ, ΟΜΛ και ΧΜΛ και μελέτες άλλου τύπου σε αυτά τα αιματολογικά σύνδρομα. Συνεπώς, ένας αριθμός από 261 αναφορές παρέμεινε για ανάλυση μετά από πλήρη εκτίμηση του συνολικού κειμένου. Μια πλήρη λίστα από 261 αναφορές που ανευρέθηκαν ως πλήρη κείμενα και συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση βρίσκεται στην ιστοσελίδα του τμήματος Βιομαθηματικών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (<http://biomath.med.uth.gr>).

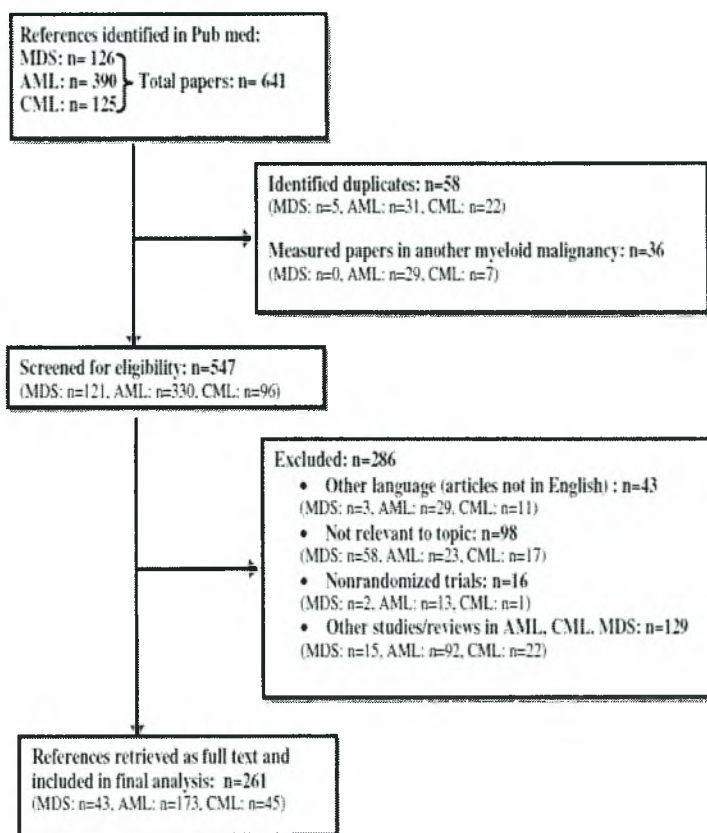


FIGURE 1. Flow diagram of citations through the retrieval and the screening process. RCT = randomized controlled trial; AML = acute myeloid leukemia; CML = chronic myeloid leukemia; MDS = myelodysplastic syndromes.

## Κύρια αποτελέσματα

Από τις 261 μελέτες που αναλύσαμε, 74 δημοσιεύτηκαν στην περίοδο 1988–1995 (προ-CONSORT) και 187 στην περίοδο 1996–2008 (μετα-CONSORT). Ο πίνακας 1 (Table 1) δείχνει τα ποσοστά αναφοράς των 24 κριτηρίων, όπως αυτά εξήχθησαν, για κάθε μία από αυτές τις 2 χρονικές περιόδους και για το συνολικό χρονικό διάστημα. Μόνο 13 κριτήρια αναφέρθηκαν από το 75% ή παραπάνω των μελετών σε όλες τις χρονικές περιόδους (βλέπε Table 1). Αυτά περιλαμβάνουν την αναφορά τυχαιοποίησης στον τίτλο ή στην περίληψη, αναφορά των τελικών εκβάσεων και σκοπού της μελέτης, αναφορά των κριτηρίων επιλογής για τους συμμετέχοντες, περιγραφή των στατιστικών μεθόδων, αναφορά των λεπτομερειών για την προτιθέμενη να

εφαρμοστεί θεραπευτική παρέμβαση σε κάθε ομάδα, αναφορά των δεδομένων κατά την έναρξη της μελέτης σε κάθε ομάδα, αναφορά της ροής των συμμετεχόντων ασθενών και των περιόδων επιστράτευσης των συμμετεχόντων, περιγραφές των εκβάσεων και αναφορά των συνολικών αποτελεσμάτων (ερμηνεία, γενίκευση και συνολική αξιολόγηση της απόδειξης). Σε αντίθεση, ένας αριθμός από κριτήρια που προσδιορίστηκαν κατά την εξαγωγή των δεδομένων αναφερόταν μόνο από ένα μικρό ποσοστό των μελετών στις δύο χρονικές περιόδους. Για παράδειγμα, μόνο το 39% (103 από 261) των αναφορών παρείχε περιγραφή της διαδικασίας τυχαιοποίησης, ενώ υπήρχε μια μερική βελτίωση μετά την εφαρμογή του CONSORT (από 30% σε 43%). Παρομοίως, μόνο 64 από τα 261 άρθρα (24%) παρείχαν λεπτομέρειες σχετικά με το εάν και πώς εφαρμόστηκε η απόκρυψη κατανομής. Ένα τεστ τάσης ανάμεσα στις 2 περιόδους έδειξε καλύτερη αναφορά της αποκρυμμένης κατανομής μετά την εισαγωγή του CONSORT. Η αναφορά της εφαρμογής της τυχαιοποίησης και της τυφλοποίησης στις εκτιμώμενες ελεγχόμενες μελέτες ήταν ανεπαρκής και στην προ-CONSORT όπως και στην μετά-CONSORT περιόδους. Τα συνολικά ποσοστά των RCTs με την καθαρή αναφορά αυτών των κριτηρίων CONSORT ήταν 8% και 14%, αντιστοίχως. Από την άλλη μεριά, μόνο 37% (96 από 261) από όλες τις μελέτες παρείχε μια δήλωση ή εξήγηση του πώς το μέγεθος του δείγματος καθορίζει τη δύναμη της ανάλυσης της μελέτης. Ωστόσο, η αναφορά αυτής της πληροφορίας βελτιώθηκε σημαντικά ( $P < 0.01$ ) στη μετά-CONSORT περίοδο. Παρόμοια, παρόλο που μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών (74 από τις 261, 28%) δήλωνε εάν η ανάλυση δεδομένων που εφαρμόστηκε βασιζόταν στην ITT αρχή, η



αναφορά αυτού του κριτηρίου έδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση (P<0.01) μετά την εισαγωγή του CONSORT. Τα υπόλοιπα κριτήρια αναφέρονταν σε χαμηλότερα ποσοστά ανάμεσα στις 2 περιόδους αλλά επίσης εμφάνισαν βελτιώσεις στην αναφορά μετά την εισαγωγή του CONSORT. Αυτά τα κριτήρια ήταν τα ακόλουθα: η επιστημονική εξήγηση του υπόβαθρου της μελέτης, η περιγραφή των παρενεργειών καθε παρέμβασης, η αναφορά της χρήσης επικουρικών αναλύσεων, η ακριβής αναφορά της παρακολούθησης και της ακρίβειας του υπολογιζόμενου αποτελέσματος (π.χ., παρουσίαση των 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης).

TABLE 1. Proportion of reporting of 24 data items in a total of 261 randomized controlled trials in myeloid malignancies by publication period (pre- and post-CONSORT and combined)

Data items	Combined 1988–2008 (n = 261)*	Pre-CONSORT 1988–1995 (n = 74)	Post-CONSORT 1996–2008 (n = 187)	p Value <sup>†</sup>
<b>TITLE/ABSTRACT</b>				
1. Randomized in title/abstract	0.88	0.82	0.90	0.10
<b>INTRODUCTION</b>				
2. Scientific background in introduction	0.72	0.61	0.76	0.01
<b>METHODS</b>				
3. Eligibility criteria for participants	0.98	0.99	0.97	0.52
4. Precise details of the interventions in each arm	0.97	0.99	0.96	0.09
5. Objectives	0.98	0.99	0.98	0.20
6. End-points	0.91	0.80	0.96	<0.01
7. Sample size	0.37	0.14	0.46	<0.01
8. Method of randomization	0.39	0.30	0.43	0.04
9. Allocation concealment	0.25	0.19	0.27	0.19
10. Implementation of randomization	0.08	0.09	0.07	0.60
11. Blinding (masking)	0.14	0.14	0.14	0.93
12. Statistical methods	0.89	0.77	0.93	<0.01
<b>RESULTS</b>				
13. Participant flow	0.89	0.82	0.92	0.02
14. Periods: a. Recruitment	0.81	0.82	0.81	0.75
b. Follow-up	0.68	0.64	0.70	0.35
15. Baseline data	0.80	0.76	0.82	0.22
16. "Intention-to-treat" analysis	0.28	0.09	0.36	<0.01
17. a. Outcomes and	0.95	0.93	0.96	0.41
b. Precision of estimated effect size	0.41	0.27	0.47	<0.01
18. Ancillary analyses	0.64	0.49	0.70	<0.01
19. Adverse events	0.62	0.57	0.65	0.23
<b>DISCUSSION</b>				
20. Interpretation of the results	0.96	0.96	0.96	0.94
21. Generalizability	0.90	0.84	0.92	0.05
22. Overall evidence	0.86	0.76	0.90	<0.01

CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials.

\*Percentage of articles reporting the CONSORT item.

<sup>†</sup>Values were obtained from chi-square tests for trend of associations between proportions for reporting an item and publication period across the two periods.

## **Επίδραση των χρονικών περιόδων**

Σημαντικές βελτιώσεις ( $P < 0.05$ ) κατά τη διάρκεια του χρόνου φάνηκαν μόνο για 10 από τα 24 κριτήρια του CONSORT, συμπεριλαμβανομένων της περιγραφής του επιστημονικού υπόβαθρου ( $P < 0.01$ ), της αναφοράς των τελικών σημείων ( $P < 0.01$ ), του καθορισμού του μεγέθους του δείγματος ( $P < 0.01$ ), της αναφοράς της μεθόδου τυχαιοποίησης ( $P = 0.04$ ), της περιγραφής των χρησιμοποιούμενων στατιστικών μελετών ( $P < 0.01$ ), της αναφοράς της ροής των συμμετεχόντων ( $P = 0.02$ ), της ακρίβειας των υπολογιζόμενων εκβάσεων ( $P < 0.01$ ), της εφαρμογής επικουρικών αναλύσεων ( $P < 0.01$ ), της αναφοράς της συνολικής απόδειξης ( $P < 0.01$ ) όπως και της αναφοράς της εφαρμοζόμενης ITT ανάλυσης ( $P < 0.01$ ) (βλέπε Table 1).

## **Επίδραση του CONSORT στα υψηλά-βαθμολογούμενα επιστημονικά περιοδικά**

Από τις 261 αναφορές μελετών που αναλύσαμε, 99 δημοσιεύτηκαν σε υψηλά-βαθμολογούμενα ιατρικά περιοδικά ( $IF > 10$ ) και 162 σε χαμηλότερα βαθμολογούμενα ιατρικά περιοδικά ( $IF < 10$ ). Ο πίνακας 2 (Table 2) δείχνει τα ποσοστά αναφοράς 7 σημαντικών κριτηρίων CONSORT από αυτά που εξήχθησαν συνολικά για καθεμία από αυτές τις δύο ομάδες σύμφωνα με το δείκτη IF και για το σύνολο των αναλυόμενων άρθρων. Όπως προηγουμένως επισημάνθηκε, εστίασαμε σε αυτά τα κριτήρια επειδή είναι πιο ειδικά για να προσδιορίσουν τη μεθοδολογική ποιότητα των RCTs. Οι RCTs των κύριων περιοδικών σύμφωνα με το δείκτη IF έχουν προσαρτίσει καλύτερα τη δήλωση CONSORT. Τα ποσοστά αναφοράς όλων των παρατηρούμενων κριτηρίων, εκτός από την περιγραφή των δεδομένων κατά την έναρξη της μελέτης

(baseline data), έχουν βελτιωθεί στατιστικά σημαντικά ( $p < 0.01$ ) στην ομάδα μελετών που δημοσιεύονται σε υψηλά-βαθμολογούμενα περιοδικά, σύμφωνα με το δείκτη IF.

**TABLE 2.** Proportion\* of reporting of seven emphasized CONSORT data items in a total of 261 randomized controlled trials in myeloid malignancies by impact factor group

Emphasized CONSORT item	Total papers included in final analysis (n = 261)	Lower IF papers (IF < 10) (n = 162)	Higher IF papers (IF ≥ 10) (n = 99)	p Value†
1. Sample size	0.37	0.27	0.53	<0.01
2. Method of randomization	0.39	0.31	0.54	<0.01
3. Allocation concealment	0.25	0.17	0.36	<0.01
4. Statistical methods	0.89	0.84	0.96	<0.01
5. Description of baseline data	0.80	0.77	0.86	0.09
6. "Intention-to-treat" analysis	0.28	0.18	0.45	<0.01
7. Precision of estimated effect size	0.41	0.31	0.58	<0.01

IF = impact factor.

\*Percentage of articles reporting the CONSORT item.

†p Values were obtained from chi-square tests for trend of associations between proportions for reporting an item across the two groups of papers.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας στο χώρο των αιματολογικών κακοηθειών έδειξε ότι ουσιαστικές μεθοδολογικές πλευρές των RCTs σπάνια περιγράφονται σε δημοσιευμένες αναφορές, κάνοντας δύσκολο για τον αναγνώστη να προσδιορίσει ακριβώς την εγκυρότητα τους. Παρόλο που έρευνες και μελέτες παρόμοιες με αυτή έχουν συνταχθεί προηγουμένως, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που ερευνά την αναφορά των RCTs για τις μυελοειδείς κακοήθειες με συγκεκριμένη παραπομπή στην κλίμακα CONSORT, καλύπτοντας την περίοδο

των τελευταίων 20 χρόνων. Βρήκαμε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις κατα τη διάρκεια του χρόνου σε ορισμένα αναφερόμενα κριτήρια, αλλά μερικές άλλες σημαντικές μεθοδολογικές περιγραφές (απόκρυψη τοποθέτησης, εφαρμογή τυχαιοποίησης και τυφλοποίηση) βελτιώθηκαν ελάχιστα. Ωστόσο, μια συνεπής τάση για καλύτερη αναφορά παρατηρήθηκε σε όλες τα μεθοδολογικά ζητήματα κατά την αναφορά των μελετών. Αυτή η τάση άρχισε ακόμα πριν τη δημοσίευση της δήλωσης CONSORT και είναι πιθανόν σχετιζόμενη με την αύξηση της συζήτησης σχετικά με τη μεθοδολογική ποιότητα της κλινικής έρευνας στη δεκαετία του 1980 και λιγότερο με τη δημοσίευση της δήλωσης CONSORT αυτής καθεαυτής.

Μια μελέτη του Plint και των συνεργατών του (Plint, Moher et al. 2006) εξέτασε την αποτελεσματικότητα του CONSORT σε επιστημονικά περιοδικά που έχουν ενσωματώσει τα κριτήρια αυτά και συμπέρανε ότι η ενσωμάτωση του CONSORT συσχετίζεται με βελτίωση στην καταγραφή των RCTs. Στο πεδίο των αιματολογικών κακοηθειών, η μελέτη του Kober και των συνεργατών του (Kober, Trelle et al. 2006) ερεύνησε την ποιότητα καταγραφής και αναφοράς των RCTs σε Hodgkin λέμφωμα και έδειξε ότι η αναφορά πολλών από τα κριτήρια του CONSORT παραμένει μη-ικανοποιητική στις RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με Hodgkin λέμφωμα. Σημαντική βελτίωση της καταγραφής αυτών παρατηρήθηκε κατα τη διάρκεια του χρόνου για μερικά κριτήρια όπως: ITT ανάλυση, καθορισμός της τυχαιοποίησης στον τίτλο και στην περίληψη, ακρίβεια των υπολογιζόμενων αποτελεσμάτων, κύριες εκβάσεις και περιγραφή στατιστικών μελετών. Είναι αξιοσημείωτο ότι η παρούσα ανάλυση είναι η μόνη που περιλαμβάνει όλα τα

22 κριτήρια που καταγράφονται στη λίστα του CONSORT (Altman, Schulz et al. 2001; Moher, Schulz et al. 2001). Ωστόσο, η μελέτη μας έχει μερικούς περιορισμούς. Πρώτος περιορισμός είναι ότι εστίασαμε την ερευνά μας στο PubMed, την πιο κοινά χρησιμοποιούμενη ιατρική βάση δεδομένων, και δεν επεκτείναμε την αναζήτηση μας στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του (Cochrane Collaboration database) για να συνδυάσουμε τα αποτελέσματά μας με έναν πιο ευαίσθητο τρόπο αναζήτησης για RCTs. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι αυτή σχεδιάστηκε μόνο για να εκτιμήσει την ποιότητα αναφοράς των RCTs στο σύνολο τους και όχι για να προσδιορίσει την ποιότητα σχεδιασμού κάθε μεμονωμένης μελέτης ή για να μελετήσει πώς ο σχεδιασμός της μελέτης επηρεάζει τις συγκρινόμενες θεραπευτικές εκβάσεις (Colditz, Miller et al. 1989; Huwiler-Muntener, Juni et al. 2002). Ωστόσο, η εμπειρική έρευνα έχει δείξει ότι η ποιότητα της μελέτης ίσως είναι διαφορετική από την ποιότητα αναφοράς της μελέτης (Hill, LaValley et al. 2002; Altman 2005). Όπως προηγουμένως επισημάνθηκε, η προσπάθειά μας να προσδιορίσει την ποιότητα των RCTs χρησιμοποιώντας την αναφορά σαν αντικείμενο εκτίμησης, και όχι την ακριβή εφαρμογή των διαδικασιών της μελέτης. Συνεπώς, μια μέθοδος μιας μελέτης που δεν αναφέρεται δεν σημαίνει ακριβώς ότι αυτή δεν έχει εφαρμοστεί στη συγκεκριμένη μελέτη. Αυτό είναι επίσης προβληματικό επειδή μια επηρεασμένη μεθοδολογικά μελέτη αλλά καλά καταγεγραμμένη θα λάβει μεγάλο βαθμό κατά την αξιολόγηση. Ένας ακόμη πιθανός περιορισμός είναι ότι προσδιορίσαμε μόνο δημοσιεύσεις στα αγγλικά, γεγονός που συνεισφέρει στη συνολική επιρροή της μελέτης μας. Ωστόσο, μόνο 7% από τα εντοπισμένα άρθρα ήταν αναφορές μελετών σε άλλες

γλώσσες και είναι απίθανο η ενσωμάτωσή τους να αλλάξει τη συνολική εικόνα των αποτελεσμάτων (Moher, Fortin et al. 1996). Ένας άλλος περιορισμός που θα μπορούσε να προκύψει είναι εάν τα συμπεράσματα από την αξιολόγηση της αναφοράς των RCTs που αφορούν μυελοειδείς κακοήθειες μπορεί να γενικευτεί και σε άλλες κακοήθειες νόσους. Επειδή πάντως έρευνες σχετικά με την ποιότητα αναφοράς σε άλλες ιατρικές καταστάσεις έχουν φτάσει σε παρόμοια συμπεράσματα με τα δικά μας, πιστεύουμε ότι η ποιότητα αναφοράς των RCTs που μελετούν μυελοειδείς κακοήθειες ίσως είναι αντιπροσωπευτική για την ποιότητα των μελετών που ερευνούν τις κακοήθειες στο συνολό τους. Τα ευρήματά μας καταδεικνύουν ότι οι αναφορές των RCTs που περιλαμβάνουν ασθενείς με μυελοειδείς κακοήθειες δε συμμορφώνονται απόλυτα με τις οδηγίες του CONSORT. Παρόλο που δεν ερευνήσαμε τη σχέση μεταξύ της ενσωμάτωσης του CONSORT και της ποιότητας ή της εγκυρότητας κάθε μελέτης, οι χρήστες μιας τέτοιας μη-συμμορφωμένης με το CONSORT μελέτης μπορεί να δυσκολευτούν στο να αναγνωρίσουν, προσδιορίσουν και συνθέσουν όλα τα δεδομένα που χρειάζονται για να κάνουν μια πιο σφαιρική και ακριβή κρίση για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των ιατρικών παρεμβάσεων μελετών που δοκιμάζονται και συγκρίνονται. Επιπλέον, η εφαρμογή των αποτελεσμάτων στην κλινική πράξη παρακωλύεται, εάν δεν εμποδίζεται τελείως επειδή η εγκυρότητα τους δεν είναι απόλυτα προσδιορίσιμη και ξεκάθαρη.

Συμπερασματικά, η προσπάθειά μας να προσδιορίσει την ποιότητα των RCTs, εστιάζοντας στις μυελοειδείς κακοήθειες, κατέδειξε μια βελτίωση στην αναφορά των RCTs μετά την εισαγωγή της λίστας κριτηρίων του CONSORT.

Μερικά κριτήρια έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση κατά τη διάρκεια του χρόνου, αλλά μερικές σημαντικές μεθοδολογικές περιγραφές (απόκρυψη τοποθέτησης, εφαρμογή τυχαιοποίησης και τυφλοποίηση) βελτιώθηκαν ελάχιστα. Αυτή η τάση είναι περισσότερο εμφανής στη σύγκριση ανάμεσα στα υψηλά βαθμολογούμενα ιατρικά περιοδικά και στα χαμηλότερα βαθμολογούμενα ιατρικά περιοδικά. Περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας των RCTs και αύξηση της εξωτερικής και εσωτερικής τους εγκυρότητας θα μπορούσε να βοηθήσει στην επίτευξη πιο πειστικών αποτελεσμάτων, στην πιο επιθυμητή παρουσίαση των δεδομένων, στην διευκρίνιση της κλινικής σημαντικότητας των RCTs και στη μελλοντική καθοδήγηση της ιατρικής έρευνας. Γενικά, κατά τη διάρκεια της ταχείας μετάβασης σε ένα πιο σύγχρονο σύστημα προσφοράς υγείας και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου με νέες φαρμακευτικές και γενετικές ανακαλύψεις, υψηλότερης ποιότητας αναφορές είναι πιθανόν να βελτιώσουν την ερμηνεία, να μειώσουν τα επηρεασμένα συμπεράσματα και να διευκολύνουν ολοκληρωτικά την επιλογή της απόφασης σχετικά με την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας.

## ΚΛΙΝΙΚΟΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

**Ειδικός σκοπός 2:** Να συγκριθούν έμμεσα και άμεσα όλα τα χημειοθεραπευτικά σχήματα εφόδου (induction treatments) που έχουν εφαρμοστεί σε ηλικιωμένους με ΟΜΛ, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία του δικτύου μετα-ανάλυσης ή μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών (network meta-analysis/multiple-treatments meta-analysis).

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (Acute myeloid leukaemia, AML) είναι μια αιματολογική κλωνική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένους, με διάμεση ηλικία τα 67 έτη. (Lowenberg, Downing et al. 1999; Stone 2002) Περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ΟΜΛ είναι μεγαλύτεροι των 60 ετών και η θεραπεία αυτών των περιπτώσεων παραμένει ακόμα μια θεωρητικά θεραπευτική δοκιμασία.(Dombret, Raffoux et al. 2009) Δυστυχώς, η θεραπευτική πρόοδος που αναπτύχθηκε για την ΟΜΛ και συμπεριελάμβανε την εντατική θεραπεία εφόδου και τις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων περιορίστηκε στους νεότερους ασθενείς.(Kantarjian, O'Brien et al. 2006; Latagliata, Bongarzone et al. 2006) Πολυάριθμα χαρακτηριστικά των ηλικιωμένων ασθενών μπορεί να επηρέασαν τη φτώχη τους θεραπευτική έκβαση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν την τάση να εμφανίζουν κάποια προ-υπάρχουσα αιματολογική διαταραχή, όπως υποκείμενη κακοήθεια ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) ,(Estey 2007) είναι πιο πιθανό να εκφράζουν δυσμενείς κυτταρογενετικές μεταλλάξεις,(Appelbaum, Gundacker et al. 2006; Frohling, Schlenk et al. 2006; van der Holt, Breems et al. 2007)



εκδηλώνουν αντίσταση (multidrug resistance, MDR) σε πολλούς θεραπευτικούς παράγοντες (Leith, Kopecky et al. 1997; Leith, Kopecky et al. 1999; Baer, George et al. 2002; van der Holt, Lowenberg et al. 2005) και χειρότερη κλινική κατάσταση (Appelbaum, Gundacker et al. 2006; Juliusson, Antunovic et al. 2009) σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σαν συνέπεια αυτών των εσωτερικών βιολογικών χαρακτηριστικών, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΟΜΛ αντέχουν λιγότερο καλά την έντονη χημειοθεραπεία και την επακόλουθη παρατεταμένη παγκυτταροπενία. (Appelbaum, Gundacker et al. 2006; Kantarjian, O'Brien et al. 2006; Juliusson, Antunovic et al. 2009)

Παρόλο που η διαχείριση της ΟΜΛ βασίζεται κυρίως στην έντονη χημειοθεραπεία σαν θεραπεία εφόδου, ο ιδανικός συνδυασμός διαφορετικών κυτταροτοξικών φαρμάκων εφόδου, η ακριβής δόση και η διάρκεια του καθενός από αυτά στο ιδιαίτερο ηλικιακό γκρουπ των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ παραμένουν αδιευκρίνιστα. Στις μέρες μας, το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα εφόδου περιλαμβάνει μια κανονική δόση daunorubicin [(DNR):30-60mg/m<sup>2</sup> για 3 μέρες] και cytarabine [(ARAC):100mg/m<sup>2</sup> για 7 με 10 μέρες] και επάγει πλήρη ύφεση (complete remission, CR) στο 40 με 50% των περιπτώσεων. (Godwin, Kopecky et al. 1998; Goldstone, Burnett et al. 2001; Baer, George et al. 2002; Rowe, Neuberg et al. 2004; van der Holt, Lowenberg et al. 2005) Για να στοχοποιήσουμε την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση για την ύφεση της ΟΜΛ στους γηριατρικούς ασθενείς, πολλές κλινικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) συνέκριναν διαφορετικές χημειοθεραπείες εφόδου με αντιφατικά συμπεράσματα. Εκτιμώντας την εντατικοποίηση της

ημερήσιας δόσης DNR στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ, μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη (Lowenberg, Ossenkoppele et al. 2009) ανέφερε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με αυξημένη δόση DNR ( $90\text{mg}/\text{m}^2$ ) πέτυχαν CR σε σημαντικά ( $P=0.002$ ) υψηλότερο ποσοστό (64%), σε σύγκριση με τους ασθενείς με την κανονική ημερήσια δόση DNR ( $45\text{mg}/\text{m}^2$ ) (54%), χωρίς περαιτέρω διαφορές στην επιβίωση και την τοξικότητα. Ωστόσο, μερικές άλλες μελέτες δεν έδειξαν καμία επίδραση της έντονης χημειοθεραπείας εφόδου στην έκβαση της νόσου στους ηλικιωμένους. (Anderson, Korecky et al. 2002; Schaich, Illmer et al. 2002; Veneri, Zanetti et al. 2002) Για να προσδιορίσει διαφορές επιβίωσης, η μελέτη από την ερευνητική ομάδα GIMEMA, (Pulsoni, Pagano et al. 2004) συμπεριλαμβάνοντας πάνω από 1,000 ηλικιωμένους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με έντονη (anthracycline+ARAC, anthracycline+ARAC+etoposide, fludarabine-περιεχόμενα σχήματα ή άλλοι διαφορετικοί συνδυασμοί) ή παρηγορητική προσέγγιση (μονάχα υποστηρικτική φροντίδα, χαμηλής δόση ARAC±άλλα φάρμακα, hydroxyurea±άλλα φάρμακα, 5-azacytidine και άλλοι συνδυασμοί) ανέφερε ένα σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης για τους εντατικά αντιμετωπιζόμενους ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στο ηλικιακό γκρουπ 60-70 ( $P=0.007$ ), αλλά καμιά σημαντική διαφορά επιβίωσης σε ασθενείς πάνω από 70 ετών ( $P=0.398$ ). Πάντως, η τελευταία μη-τυχαιοποιημένη μελέτη καθώς και η πλειοψηφία των μελετών που ερευνούν θεραπείες της ΟΜΛ σε ηλικιωμένους αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της επηρεασμένης επιλογής, καθώς πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς δεν θεωρήθηκαν κατάλληλοι για ενσωμάτωση στις RCTs.

Στην μελέτη αυτή, εστίασαμε στην τυχαιοποιημένη πληροφορία και πραγματοποιήσαμε μια σφαιρική αναθεώρηση όλων των RCTs που συγκρίνουν θεραπείες εφόδου σε ηλικιωμένους με ΟΜΛ. Οι καλά σχεδιασμένες RCTs παρέχουν σε γενικές γραμμές την πιο αξιόπιστη απόδειξη αποτελεσματικότητας ανάμεσα σε συγκρινόμενες θεραπείες.(Djulbegovic, Loughran et al. 1999) Ωστόσο, κάθε RCT συγκρίνει μόνο ελάχιστες θεραπείες και δεν έχουν άμεσα συγκρίνει όλα τα σχήματα ενδιαφέροντος. Με δεδομένο το μεγάλο εύρος στην αποτελεσματικότητα, η ενσωμάτωση της συνεχώς ανανεωμένης πληροφορίας και η ποσοτικοποίηση των πλεονεκτημάτων ύφεσης ανάμεσα στις θεραπείες εφόδου χρειάζονται. Εδώ, εξετάσαμε εαν συγκεκριμένα σχήματα εφόδου σχετίζονται με καλύτερη έκβαση, όπως αυτή προσδιορίζεται από το CR και παράλληλα την αλλαγή στην επιβίωση των γηριατρικών ασθενών με ΟΜΛ κατά τη διάρκεια του χρόνου.

Η πλήρης ύφεση (complete remission, CR) χρησιμοποιήθηκε σαν κύρια έκβαση της ανάλυσής μας, επειδή μεγιστοποίηση του ποσοστού CR συσχετίζεται με σημαντικά παρατεταμένη συνολική επιβίωση και βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε ασθενείς πάνω απο 60 ετών.(Fernandez, Sun et al. 2009) Έχοντας υπόψη το εύρος των διαθέσιμων συγκρίσεων και την έλλειψη ισχυρής απόδειξης ανάμεσα στις συγκρινόμενες θεραπείες εφόδου, εφαρμόσαμε μια πολλαπλών θεραπειών (δίκτυο) μετα-ανάλυση [multiple-treatments (network) meta-analysis](Golfinopoulos, Salanti et al. 2007; Mauri, Polyzos et al. 2008; Golfinopoulos, Pentheroudakis et al. 2009; van der Valk, Webers et al. 2009) για να υπολογίσουμε τη σχετική αποτελεσματικότητα καθενός από τα διαφορετικά σχήματα εφόδου. Η μέθοδος αυτή μας επέτρεψε: i) να

συνθέσουμε την προ-υπάρχουσα δημοσιευμένη πληροφορία, ii) να ενσωματώσουμε δεδομένα από άμεσες (π.χ., μέσα σε μια RCT) και έμμεσες (π.χ., ανάμεσα σε διαφορετικές RCTs) συγκρίσεις και iii) να προσδιορίσουμε τη δύναμη και τη συνέπεια της απόδειξης.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Καθορισμός του ηλικιακού γκρουπ των ηλικιωμένων

Μελετώντας τον γηριατρικό πληθυσμό των ασθενών με ΟΜΛ, αναγνωρίσαμε τη δυσκολία στον ακριβή καθορισμό του ηλικιακού ορίου αυτού του πληθυσμού. Η ενηλικίωση είναι μια βιολογική δυναμική διαδικασία πέρα του ανθρώπινου ελέγχου (Gottman 1999) και δεν υπάρχει γενική πρόγνωση της ηλικίας στην οποία ένα πρόσωπο γίνεται ηλικιωμένο. Ούτε ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (World Health Organisation, WHO) ούτε τα Ηνωμένα έθνη (United Nations) έχουν ένα καθορισμένο αριθμητικό όριο ανάμεσα στη μέση ηλικία και τη μεγαλύτερη ηλικία, αλλά τα Ηνωμένα έθνη συμφωνούν ότι το όριο για τον ηλικιωμένο πληθυσμό είναι 60+ χρόνια. Ένας από τους λόγους για την έλλειψη καθορισμένου κριτηρίου είναι η μεγάλη απόκλιση στην ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο ζωής ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες και τις αναπτυγμένες χώρες. Για λόγους της παρούσας μελέτης, στοχοποιήσαμε σαν ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 60 χρόνων και πάνω. Αρχίσαμε την έρευνα μας χρησιμοποιώντας εκτεταμένα ηλικιακά όρια (π.χ. μέση ηλικία+: 45+χρόνια) επειδή η ηλικιακή διαστρωμάτωση στις κλινικές μελέτες ποικίλει ανάμεσα στις διαφορετικές χώρες και κατά τη διάρκεια των χρόνων. Κατά τη διάρκεια της μετα-ανάλυσης των πολλαπλών

θεραπειών, ακολουθήσαμε και σεβαστήκαμε την ηλικιακή ομαδοποίηση όπως αυτή αναφερόταν στις αρχικές μελέτες ακόμα και εάν αυτή ξεκινούσε σε χαμηλότερα ηλικιακά όρια (π.χ. 55 χρόνια). Όπως ο Estey και οι συνεργάτες του (Estey 2007) αναφέρουν για τους ασθενείς με ΟΜΛ, “υπάρχει μικρότερη διαφορά στην έκβαση ανάμεσα για παράδειγμα σε έναν 58 χρονών ασθενή και έναν 61 ετών ασθενή παρά ανάμεσα στον ίδιο 61 ετών ασθενή και έναν 69 ετών ασθενή, παρόλο που ο 58 χρονών ασθενής θα θεωρούνταν νέος, και οι δύο 61 και 69 ετών ασθενείς θα θεωρούνταν ηλικιωμένοι”.

### **Στρατηγική έρευνας-Επιλογή των RCTs**

Ερευνήσαμε το PubMed, το EMBASE, και την κεντρική βάση ελεγχόμενων μελετών της βιβλιοθήκης Cochrane (Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library) για να προσδιορίσουμε όλες τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (randomised controlled trials, RCTs) που ερευνούσαν την ύφεση ύστερα από συγκεκριμένες θεραπείες εφόδου σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ. Η ερευνά μας ανανεώθηκε μέχρι τις 30 Σεπτεμβρίου του 2010. Ο προσδιορισμός των RCTs χρησιμοποίησε τους ακόλουθους όρους: (1) προτεινόμενους όρους για την οξεία μυελοειδή λευχαιμία: (π.χ., “acute myeloid leukemia”, “acute myelocytic leukemia”, “acute non lymphocytic leukemia”, “AML” ή “ANLL”); (2) προτεινόμενους όρους για τον τύπο της χημειοθεραπείας (π.χ., “induction chemotherapy”, “induction remission”); (3) προτεινόμενους όρους για τον τυχαιοποιημένο τύπο των μελετών: (π.χ., “randomized controlled trial” ή “RCTs”) και (4) περιοριστικούς όρους λόγω γλώσσας (π.χ., μόνο μελέτες στα αγγλικά συμπεριλήφθηκαν) και ηλικίας ασθενών (π.χ., μέση ηλικία: 45-64 χρόνια, μέση

ηλικία+: 45+ χρόνια, μεγάλη ηλικία: 65+ χρόνια, 80 και πάνω: 80+ χρόνια στοχεύτηκαν), όπου αυτοί οι περιορισμοί ήταν διαθέσιμοι μέσω του ηλεκτρονικού ελέγχου των βάσεων δεδομένων. Μετά από επιλογή βασιζόμενη στις περιλήψεις, ερευνήσαμε τις λίστες αναφορών κάθε μελέτης και προηγούμενες αναθεωρήσεις της βιβλιογραφίας και μετα-αναλύσεις για την ανεύρεση κάθε επιπρόσθετης δημοσίευσης. Η πλήρης στρατηγική της επιλογής των κατάλληλων RCTs για την τελική ανάλυση παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1 (Fig. 1)**. Σύμφωνα με τη δήλωση PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),(Moher, Liberati et al. 2009; Moher, Liberati et al. 2009; Moher, Liberati et al. 2009) το διάγραμμα ροής απεικονίζει τη ροή της πληροφορίας κατά τη διάρκεια των διαφορετικών φάσεων της διαδικασίας ελέγχου, απεικονίζοντας τον αριθμό των προσδιορισμένων καταγραφών, επιλεγμένων και εξαιρούμενων, και τους λόγους των εξαιρέσεων.

### **Κριτήρια επιλογής**

Θεωρήσαμε κατάλληλες όλες τις RCTs που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα που συγκρίνουν τουλάχιστον 2 ομάδες από διαφορετικές θεραπείες εφόδου που συμπεριλαμβάνουν ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ. Εξαιρέσαμε μελέτες με εναλλακτικό σχεδιασμό στην τοποθέτηση των ασθενών όπως μη-τυχαιοποιημένες και διασταυρούμενες τυχαιοποιημένες μελέτες, όπως και μελέτες που ερευνούσαν επακόλουθες γραμμές θεραπείας της ΟΜΛ όπως θεραπείες εδραίωσης και διατήρησης. Μελέτες που ερευνούσαν θεραπείες σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL, FAB: M3) και περιλήψεις από συνέδρια εξαιρέθηκαν επίσης. Για να αποφευχθεί η εισαγωγή

από διπλά δεδομένα που ίσως οδηγήσει σε μια υπερεκτίμηση των επιδράσεων από τις θεραπείες εφόδου στην τελική ανάλυση, οι μελέτες που ανευρέθηκαν εκτιμήθηκαν προσεκτικά και εξετάστηκαν με βάση τη γεωγραφική τοποθεσία, τα ονόματα των συγγραφέων και την περίοδο της μελέτης, όπως συζητήθηκε στο εγχειρίδιο με τίτλο “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”.(Lundh and Gotzsche 2008) Σε περιπτώσεις μελετών με υπερκαλυπτόμενα σετς δεδομένων, η μελέτη με το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών εισηχθηκε τελικά στην ανάλυση. Όλες οι μελέτες που περιλαμβάνονται στο δίκτυο μετα-αναλύσεων συντάχθηκαν σύμφωνα με τα πρωτόκολλα των εθνικών επιτροπών δεοντολογίας των χωρών που κάθε RCT εφαρμόστηκε (π.χ. όλες οι RCTs που εφαρμόστηκαν στις ΗΠΑ ακολουθούν το πρωτόκολλο του IRB\EC review).

### **Εξαγωγή δεδομένων και καθορισμός εκβάσεων**

Για κάθε RCT που εισέρχεται στην ανάλυση δικτύου, οι ακόλουθες πληροφορίες εξήχθησαν: όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος δημοσίευσης, χώρα προέλευσης, αναφερόμενος τύπος ΟΜΛ, μέγεθος δείγματος (τυχαιοποιημένοι ασθενείς, συνολικά και ανα θεραπευτικό βραχίονα), συγκρινόμενοι τύποι σχημάτων εφόδου και ένταση χημειοθεραπειών εφόδου (δόση και διάρκεια). Επιπλέον, για να προσδιοριστούν πιθανές οφειλιμένες υπο-ομάδες περιλαμβανόμενων ασθενών και να αποφευχθούν υπερεκτιμημένες εκβάσεις από συγκεκριμένες θεραπείες, κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες όπως η διάμεση ηλικία των θεραπευόμενων ηλικιωμένων ασθενών, το ποσοστό των ασθενών με τη δευτεροπαθή ΟΜΛ, το ποσοστό των ασθενών με δυσμενείς μεταλλάξεις (-5, 5q-, -7, 7q- και σύνθετες ανακατατάξεις) και το ποσοστό των

ασθενών με φτωχή κλινική κατάσταση [ $\geq 2$ , σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (World Health Organization, WHO) ή ανατολική ογκολογική ομάδα συνεργασίας (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)](Oken, Creech et al. 1982; Juliusson, Antunovic et al. 2009) εκτιμήθηκαν για κάθε ένα από τα διάφορα σχήματα εφόδου.

Επιπρόσθετα στο ρυθμό CR, καταγράψαμε επίσης τη διάμεση διάρκεια επιβίωσης ελεύθερης νόσου, τη διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης και το ποσοστό θανάτων κατά την έφοδο ανα θεραπεία. Ως πλήρης ύφεση (complete remission, CR) ορίστηκε ο μορφολογικά ομαλοκυτταρικός μυελός των οστών με λιγότερο από 5% βλάστες με καμιά απόδειξη εξωκυτταρικής λευχαιμίας και ανάκαμψη των τιμών του περιφερικού αίματος για τα αιμοπετάλια τουλάχιστον  $100 \times 10^9/L$  και για τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα  $1.0 \times 10^9/L$  ή περισσότερα; ως συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ορίστηκε ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το θάνατο; ως επιβίωση ελεύθερης νόσου (disease-free survival, DFS) ορίστηκε ο χρόνος από την πλήρη ύφεση στην πρώτη εκδήλωση της νόσου (είτε υποτροπή ή θάνατος); και τελικά ως θάνατοι κατά την έφοδο (induction deaths, ID) κατηγοροποιήθηκαν οι θάνατοι μέσα στις 30 μέρες από την έναρξη της θεραπείας που σχετίζονται με τη θεραπεία και/ή την υποπλασία. Ως παράμετροι τοξικότητας εφόδου, καταγράψαμε τη διάμεση διάρκεια ουδετεροπενίας ή τη διάμεση διάρκεια μέχρι τα ουδετερόφιλα να ανακάμψουν ( $>1.0 \times 10^9/L$ ), τη διάμεση διάρκεια μέχρι τα αιμοπετάλια να ανακάμψουν ( $>100 \times 10^9/L$ ) και τη διάμεση διάρκεια των ημερών νοσηλείας μετά την θεραπεία εφόδου. Οι ορισμοί των εκβάσεων (π.χ., CR, DFS, OS και ID) και οι παράμετροι τοξικότητας ήτανε συνεπείς ανάμεσα στις μελέτες.



Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από 2 ανεξάρτητους ερευνητές (DZ και VM). Το συνολικό ποσοστό της αρχικής συμφωνίας ήταν 93%. Κάθε διαφωνία λύθηκε από ένα τρίτο ανεξάρτητο ερευνητή (EZ) που αναθεώρησε τα δεδομένα που εξήχθησαν.

### **Τύποι σχημάτων εφόδου**

Επειδή ο συνδυασμός daunorubicin και cytarabine είναι το πιο κοινά χρησιμοποιούμενο σχήμα εφόδου, τα σχήματα που περιλαμβάνουν αυτά τα 2 κυτταροτοξικά φάρμακα ερευνήθηκαν περαιτέρω σύμφωνα με τα επιπρόσθετα φάρμακα που συνδυάζονται μαζί τους, το συνολικό ποσο της δόσης και τη διάρκεια της θεραπείας κάθε χημειοθεραπευτικού συνδυασμού. Έτσι, τα σχήματα που βασίζονται στην daunorubicin χωρίστηκαν σε κανονικής δόσης (30-60 mg/m<sup>2</sup> per day) ή υψηλής δόσης (>60 mg/m<sup>2</sup> per day) daunorubicin και τα σχήματα που βασίζονται στην cytarabine κατηγοροποιήθηκαν σε χαμηλής δόσης (συνολική δόση <500mg/m<sup>2</sup>), κανονικής δόσης (συνολική δόση: 500-1000mg/m<sup>2</sup>), μέσης δόσης (συνολική δόση: 1000-1500mg/m<sup>2</sup>), ενδιάμεσης δόσης (συνολική δόση: 1500-3000mg/m<sup>2</sup>) και υψηλής δόσης (συνολική δόση >3000mg/m<sup>2</sup>) cytarabine. Η κανονική δόση daunorubicin (30-60 mg/m<sup>2</sup> ανα μέρα για 3 μέρες) συνδυαζόμενη με τη κανονική δόση cytarabine (100mg/m<sup>2</sup> για 7-10 μέρες, συνολική δόση: 500-1000mg/m<sup>2</sup>) τέθηκε σαν θεραπεία αναφοράς (π.χ. T1), καθώς αυτός είναι ο πιο κοινά εξεταζόμενος συνδυασμός. Η παρουσία ενός επιπρόσθετου χαρακτηριστικού φαρμακευτικού σκευάσματος κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας όπως: i) αυξητικός παράγοντας (G-SCF or GM-SCF), ii) ATRA, η θεραπεία επιλογής για την οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (APL/AML-M3) και iii) παράγοντας

μπλοκαρίσματος της αντίστασης στα φάρμακα (PSC-833 ή cyclosporine) χαρακτήρισε ξεχωριστές θεραπείες εφόδου. Η παρουσία ή απουσία thioguanine δεν επηρεάζει την ομαδοποίηση των σχημάτων εφόδου.

Τα σχήματα εφόδου που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση δικτύου κατηγοροποιήθηκαν στις ακόλουθες 42 ομάδες: Daunorubicin+Cytarabine (T1), Idarubicin+Cytarabine±Etoposide (T2), Mitoxantrone+Cytarabine±Etoposide (T3), Daunorubicin+Μέση δόση cytarabine (T4), Anthracycline or anthracenedione+Etoposide (T5), Anthracycline ή anthracenedione+ Μέση δόση cytarabine+ Παράγοντας μπλοκαρίσματος της αντίστασης στα φάρμακα (PSC-833 ή cyclosporine) (T6), m-AMSA+Cytarabine (T7), Daunorubicin+Cytarabine+Etoposide (T8), Anthracycline ή anthracenedione+cytarabine+G-SCF (T9), Υψηλή δόση daunorubicin+Μέση δόση cytarabine (T10), Adriamycin+Cytarabine (T11), Υψηλή δόση cytarabine+Anthracycline ή anthracenedione (T12), Χαμηλή δόση cytarabine±Anthracycline ή anthracenedione±Etoposide (T13), Aclarubicin+Cytarabine (T14), Daunorubicin+ενδιάμεση δόση cytarabine (T15), Daunorubicin+Cytarabine (για 1&5 μέρες, αντιστοίχως) (T16), ATRA+Idarubicin+Cytarabine (T17), Zorubicin+Cytarabine (T18), Idarubicin+Cytarabine+Lomustine (T19), Topotecan+Υψηλή δόση cytarabine+Cyclophosphamide (T20), Υψηλή δόση mitoxantrone+Υψηλή δόση cytarabine (T21), Διπλή έφοδος με υψηλή δόση anthracycline/anthracenedione+ Υψηλή δόση cytarabine (T22), Χρονικά επακόλουθη έφοδος με υψηλή δόση anthracycline/anthracenedione+ Υψηλή δόση cytarabine (T23), Daunorubicin+Cytarabine+Vincristine (T24),

Idarubicin+Troxacitabine (T25), Troxacitabine+Υψηλή δόση cytarabine (T26), Υψηλή δόση daunorubicin+Cytarabine (T27), Clofarabine (T28), Idarubicin+Μέση δόση cytarabine (T29), Gemtuzumab ozogamicin (στις 1, 3&5 μέρες) (T30), Idarubicin+Υψηλή δόση cytarabine+IL-11 (T31), Vincristine+AMT+Mercaptopurine+Prednisolone (T32), Υψηλή δόση cytarabine+G-SCF (T33), Υψηλή δόση cytarabine+Anthracenedione ή purine analog+G-SCF (T34), Daunorubicin+Topotecan (T35), Purine analog+Υψηλή δόση cytarabine±Idarubicin (T36), Mitoxantrone+Ενδιάμεση δόση cytarabine (T37), Daunorubicin (T38), Gemtuzumab ozogamicin (στις 1&8 μέρες)+IL11 (T39), Topotecan+High dose cytarabine (T40), Gemtuzumab ozogamicin (στις 1&8 μέρες) (T41), και τελικά μη-θεραπεία (T0).

### Στατιστικές μέθοδοι

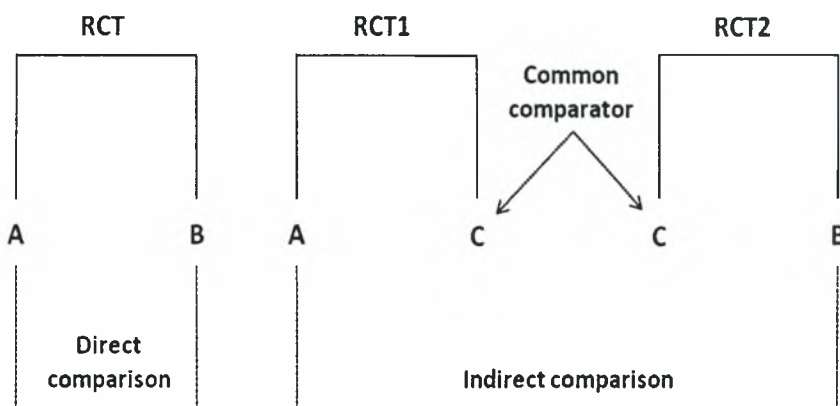
Το μέγεθος της διαφοράς ανάμεσα στις θεραπείες εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας το σχετικό κίνδυνο (odd ratios, OR) με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (confidence intervals, CI) για πλήρη ύφεση, η τελική έκβαση που μας ενδιαφέρει. Για μελέτες με περισσότερους από δύο θεραπευτικούς βραχίονες, προσδιορίσαμε τη στατιστική σημαντικότητα για κάθε ζεύγος συγκρίσεων ξεχωριστά. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών, οι εκβάσεις κατά τη θεραπεία εφόδου και οι παράμετροι τοξικότητας συγκρίθηκαν ανάμεσα στις θεραπείες με μη-παραμετρικό Kruskal-Wallis τεστ. Στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε σε ένα δύο-όψεων επίπεδο του  $P < 0.05$ .

Όταν δύο οι περισσότερες RCTs συνέκριναν τις ίδιες θεραπείες, μια άμεση μετα-ανάλυση συντάχθηκε και ένα τυχαίων επιδράσεων (random

effects, RE) OR υπολογίστηκε.(DerSimonian and Laird 1986) Το μοντέλο RE χρησιμοποιήθηκε αντί για το μοντέλο των προκαθορισμένων επιδράσεων καθώς αυτό είναι πιο συντηρητικό. Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το Q-statistic και ποσοτικοποιήθηκε με τη μέτρηση  $I^2$ , η οποία είναι ανεξάρτητη από τον αριθμό των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση. Οι τιμές  $I^2$  κυμαίνονται ανάμεσα στο 0% και το 100% με υψηλότερες τιμές να επισημαίνουν ένα μεγαλύτερο βαθμό ετερογένειας.(Higgins and Thompson 2002)

Σε μια μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών η πληροφορία απο το δημιουργούμενο δίκτυο συντίθεται. Στη συνέχεια, η άμεση και η έμμεση απόδειξη της σχετικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών συνδυάστηκαν. Στην έμμεση σύγκριση των θεραπειών A και B, όπου κάθε θεραπεία συγκρινόταν με την κοινή θεραπεία C, το OR της A προς την B υπολογίστηκε ως ακολούθως (**Fig. 3**):  $\ln(OR_{AvsB})=\ln(OR_{AvsC})-\ln(OR_{BvsC})$ , και τα αντιπροσωπευτικά 95% (CI) υπολογίστηκαν υποθέτοντας ασυμπτωματική κανονικότητα και έλλειψη συμεταβλητότητας.(Glenny, Altman et al. 2005; Song, Loke et al. 2009) Ένα μικτών επιδράσεων λογαριθμικό ιεραρχικό μοντέλο δεν θεωρήθηκε κατάλληλο καθώς δεν υπήρχε αρκετή επανάληψη των θεραπευτικών συγκρίσεων. Για να συνδυάσουμε τις μελέτες για τις άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις, η μέθοδος της ανάστροφης μεταβλητότητας χρησιμοποιήθηκε.(Zintzaras and Lau 2008) Το δίκτυο μετα-αναλύσεων χτίστηκε χρησιμοποιώντας το S-PLUS 8 (Insightful Corporation, Seattle, WA, USA, <http://www.insightful.com>)(Golfinopoulos, Salanti et al. 2007; Mauri, Polyzos et al. 2008; Golfinopoulos, Pentheroudakis et al. 2009; van der Valk,

Webers et al. 2009) και οι μετα-αναλύσεις διεκπαιρεύθηκαν χρησιμοποιώντας το MetaAnalyst (Evidence-Based Practice Center, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA, [http://tuftscaes.org/meta\\_analyst](http://tuftscaes.org/meta_analyst)). (Wallace, Schmid et al. 2009) Η αναφορά αυτού του δικτύου μετα-αναλύσεων ήταν σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). (Moher, Liberati et al. 2009; Moher, Liberati et al. 2009; Moher, Liberati et al. 2009)



**Figure 3.** Comparison methods: the direct (head to head) comparison and the indirect comparison. Direct evidence comes from trials of A vs B. Indirect evidence, through an “intermediate” common comparator C, comes by combining trials of A vs C and of C vs B; many intermediate comparators are possible.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Επιλεγμένες μελέτες

Η έρευνα προσέφερε 776 εντοπισμένες αναφορές, 336 από το Pub Med, 100 από το EMBASE και 340 από το Cochrane Central Register of Controlled Trials. Μετά από λεπτομερή έλεγχο, 65 δημοσιευμένες RCTs που συγκρίνανε χημειοθεραπείες σε ηλικιωμένους ασθενείς με OMA ήταν κατάλληλες για τη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών. Το διάγραμμα ροής της επιλογής των

RCTs για την ανάλυση δικτύου παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1**. Οι κατάλληλες RCTs που εντοπίστηκαν δημοσιεύτηκαν σε μια περίοδο 35 χρόνων (1976-2010). Σχεδόν το 1/3 των επιλεγμένων RCTs (22/65) είχαν πραγματοποιηθεί στις ΗΠΑ και το 18.5% (12/65) ήταν πολυκεντρικές μελέτες και συμπεριλάμβαναν κάποιες χώρες. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των θεραπειών εφόδου, οι περισσότερες από τις κατάλληλες μελέτες (55/65, 84.6%) συμπεριλάμβαναν 2 συγκρινόμενα σχήματα και μόνο 10 από αυτές συνέκριναν περισσότερα από 2 σχήματα. Από τις 65 μελέτες, 12 παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα συγκρινόμενα σχήματα στις αρχικές μελέτες. Συνολικά, οι επιλεγμένες μελέτες συμπεριλάμβαναν 15,110 τυχαία κατανεμημένους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ, από τους οποίους 7,447 (49.3%) πέτυχαν πλήρη ύφεση. Το διάμεσο μέγεθος του δείγματος ήταν 123 ασθενείς (IQR: 66-300) ενώ μόνο 6 μελέτες είχαν πάνω από 500 ασθενείς. Τα χαρακτηριστικά των επιλεγμένων RCTs στη μετα-ανάλυση των πολλαπλών θεραπειών απεικονίζονται στον **Πίνακα 1 (Table 1)**.

Figure 1. Flow diagram of the screening process and RCTs selection for multiple-treatments meta-analysis of induction chemotherapies for AML in elderly. AML=acute myeloid leukemia; ANLL=acute non-lymphocytic leukemia; RCTs=randomized controlled trials; APL=acute promyelocytic leukemia; ALL=acute lymphocytic leukemia; MDS=myelodysplastic syndromes; CR=complete remission.

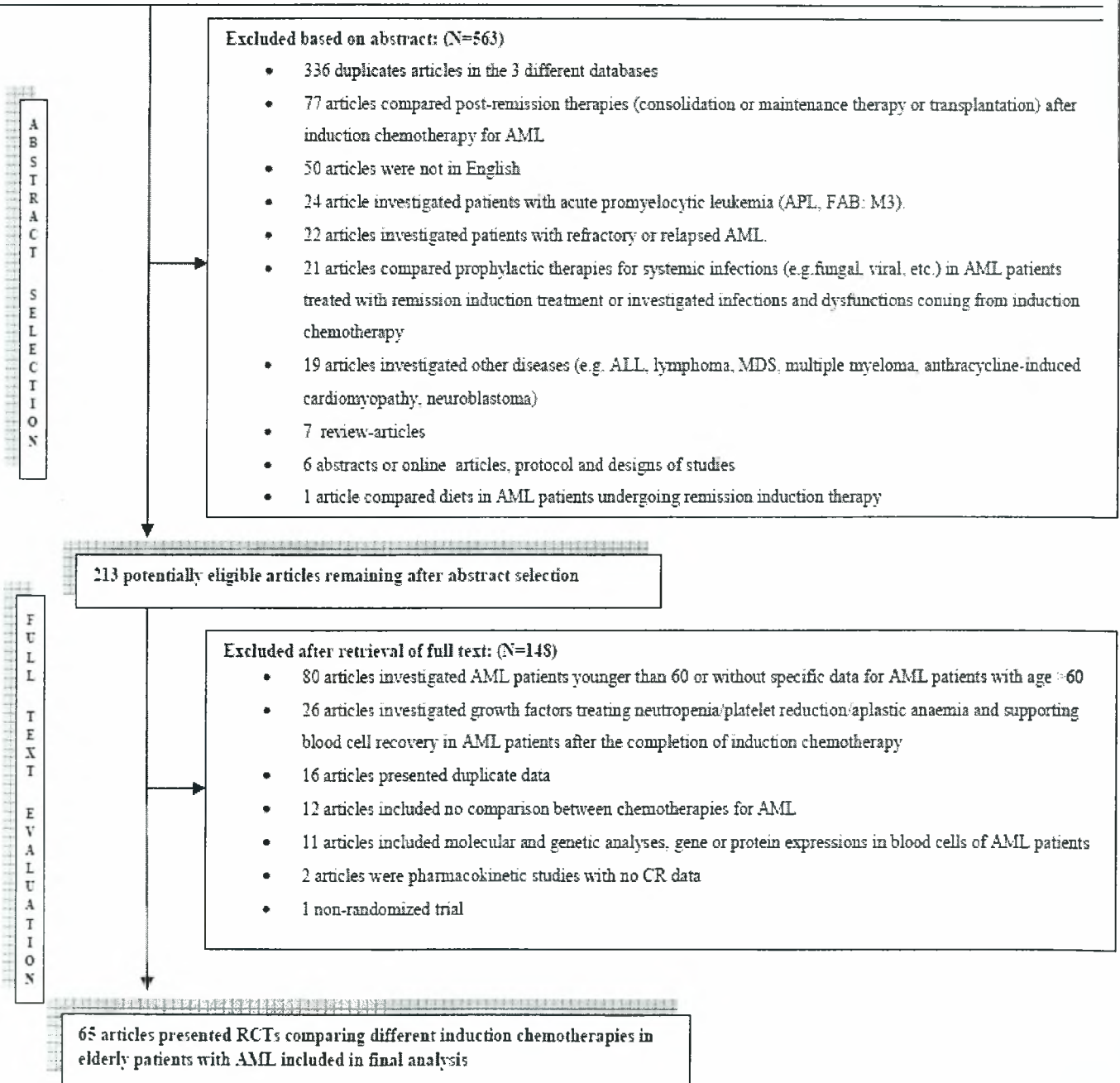
Pub Med: N=336  
 Search criteria: (acute myeloid leukemia OR acute myelocytic leukemia OR AML OR ANLL) AND (induction chemotherapy)  
 Limits: Entrez Date to 9/30/2010, Humans, Randomized Controlled Trial, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years

EMBASE: N=100  
 Search criteria: ((acute' AND 'myeloid' AND 'leukemia'/exp) OR ('acute' AND 'myelocytic' AND 'leukemia'/exp) OR 'AML' OR 'ANLL') AND ('induction' AND 'chemotherapy'/exp) AND [randomized controlled trial]/lim AND ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim NOT [30-9-2010]/sd AND [embase]/lim

Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library: N=340  
 Search criteria: (acute myeloid leukemia OR acute myelocytic leukemia OR AML OR ANLL) and (induction chemotherapy) AND (elderly OR aged OR older) and (randomized controlled trials OR RCTs)

---

In summary, potentially relevant articles identified and screened for retrieval: N=776



**Table 1.** Characteristics of included randomized controlled trials (RCTs) in the multiple treatments meta-analysis

Characteristics	RCTs included in network meta-analysis (n=65)
No. of eligible patients	15110
Median sample size (IQR)	123 (66-300)
No. of patients in CR	7447
Year of publication	
1971 – 1980	2
1981 – 1990	10
1991 – 2000	25
2001 – 2010	28
Number of eligible arms †	
Two	55
Three	9
Four or more	1
Number of compared treatments	42
Definition of acute leukemia No. (%)	
AML	55 (85)
ANLL	10 (15)
Type of AML No. (%)	
De novo AML	22 (34)
De novo and secondary AML	43 (66)
Countries involved (investigator affiliations)	
United States	22
Multiple countries	12
France	8
Sweden	4
United Kingdom	4
Japan	4
Germany	3
Italy	3
Other	5

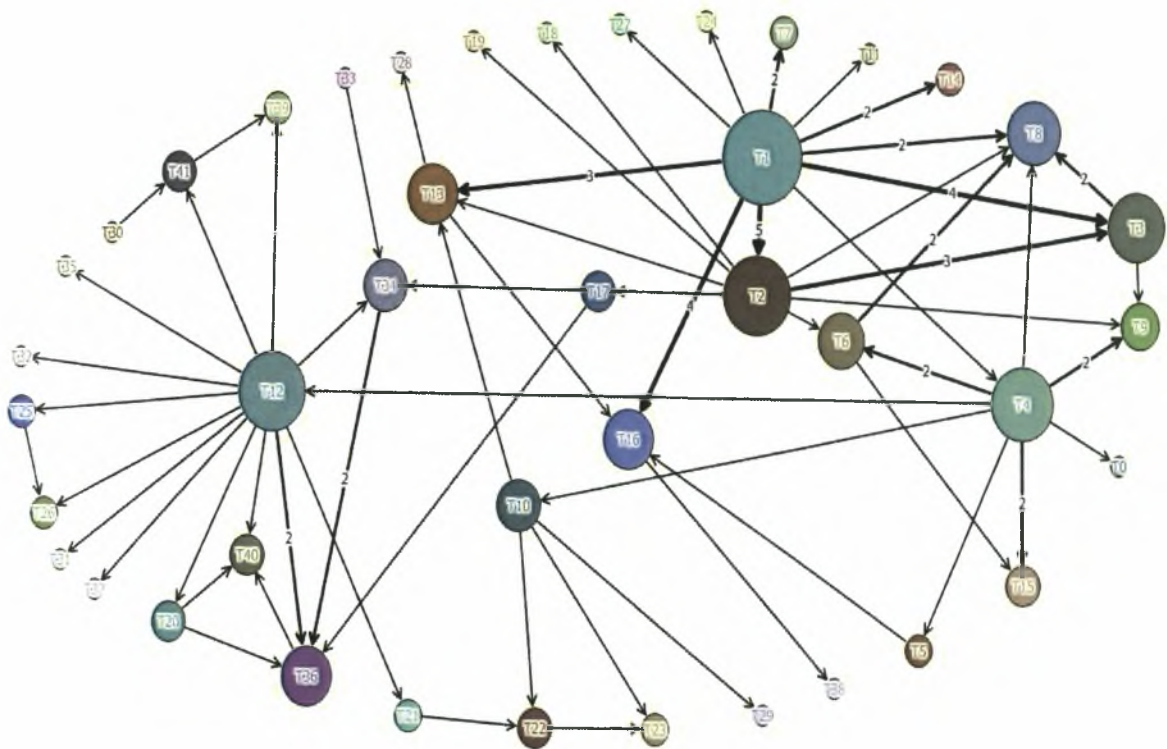
\* IQR = interquartile range; AML=acute myeloid leukemia; ANLL=acute non-lymphocytic leukemia; RCTs=randomized controlled trials; CR=complete remission

† After grouping of induction chemotherapies.

## Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών σε δίκτυο συγκρίσεων

Η κατηγοριοποίηση προσδιόρισε 42 διαφορετικά σχήματα εφόδου που θα μπορούσαν να παρουσιαστούν σε 861 θεωρητικά δυνατές άμεσες συγκρίσεις, αλλά μόνο 64 από αυτές (7.4%) πραγματοποιήθηκαν, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Χρησιμοποιώντας αυτές τις 64 άμεσες συγκρίσεις σαν σκελετό, αναπτύξαμε ένα δίκτυο πολλαπλών θεραπειών για να συνδυάσουμε την άμεση και έμμεση απόδειξη. Η σύνθετη γεωμετρία του δικτύου συγκρίσεων παρουσιάζεται στην **Εικόνα 2 (Fig. 2)**. Το μέγεθος των κύκλων ήταν άμεσα σχετιζόμενο με τον αριθμό των RCTs που ερευνούν κάθε θεραπεία, ενώ το πάχος των συνδετικών γραμμών ήταν άμεσα σχετιζόμενο με τον αριθμό των διαθέσιμων άμεσων συγκρίσεων.





**Figure 2. Network of direct comparisons for the multiple-treatments meta-analysis.** Thickness of connecting lines is proportional to the number of available direct comparisons (which is also indicated on the connecting lines). The size of each node is proportional to the number of trials investigated each treatment.

T0=No treatment; T1=Daunorubicin+cytarabine;  
 T2=Idarubicin+cytarabine±etoposide; T3=Mitoxantrone+cytarabine±etoposide;  
 T4=Daunorubicin+medium dose cytarabine; T5=Anthracycline or anthracenedione+etoposide; T6=Anthracycline or anthracenedione+medium dose cytarabine+PSC-833, T7=mAMSA+cytarabine;  
 T8=Daunorubicin+cytarabine+etoposide; T9=Anthracycline or anthracenedione+cytarabine+G-SCF; T10=High dose daunorubicin+medium dose cytarabine; T11=Adriamycin+cytarabine; T12=High dose cytarabine+anthracycline or anthracenedione; T13=Low dose cytarabine±anthracycline or anthracenedione±etoposide, T14=Aclarubicin+cytarabine; T15=Daunorubicin+Intermediate dose cytarabine; T16= Daunorubicin+Cytarabine (for 1&5 days, respectively); T17= ATRA+Idarubicin+cytarabine;  
 T18=Zorubicin+Cytarabine; T19=Idarubicin+cytarabine+lomustine;  
 T20=Topotecan+High dose cytarabine+Cyclophosphamide; T21=High dose mitoxantrone+ High dose cytarabine; T22= Double induction with high dose anthracycline/anthracenedione+High dose cytarabine; T23= Time sequential induction with high dose anthracycline/anthracenedione+High dose cytarabine; T24= Daunorubicin+cytarabine+vincristine; T25=Idarubicin+troxacitabine;  
 T26=Troxacitabine+high dose cytarabine; T27=High dose daunorubicin+cytarabine;  
 T28=Clofarabine; T29=Idarubicin+medium dose cytarabine; T30= Gemtuzumab ozogamicin (1,3 &5days); T31=Idarubicin+high dose cytarabine+IL-11;  
 T32=Vincristine+AMT+mercaptopurine-6+prednisolone; T33=High dose

cytarabine+G-SCF; T34=High dose cytarabine+anthracenedione or purine analog+G-SCF; T35=Daunorubicin+topotecan; T36=Purine analog+high dose cytarabine±idarubicin; T37=Mitoxantrone+intermediate dose cytarabine; T38=daunorubicin; T39=Gemtuzumab ozogamicin(1&8days)+IL11; T40=Topotecan+high dose cytarabine; T41=Gemtuzumab ozogamicin (1&8days).

Πιο συγκεκριμένα, κοινά σχήματα (π.χ. T1, T2, T3, T4 και T12) που συγκρινόταν από περισσότερες RCTs σχεδιάστηκαν με μεγαλύτερους κύκλους ενώ σπάνια ερευνημένα σχήματα (π.χ. T0, T11, T28, T33) παρουσιάστηκαν με μικρότερους κύκλους. Η θεραπεία T1 αντιπροσωπεύει την πιο κοινή χρησιμοποιούμενο συνδυασμό εφόδου της κανονικής δόσης daunorubicin (30-60mg/m<sup>2</sup> για 3 μέρες) και κανονικής δόσης cytarabine (100mg/m<sup>2</sup> για 7 με 10 μέρες) και συμπεριλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος τυχαιοποιημένων ασθενών (2209 ασθενείς) (**Table 2**). Σχήματα που συμπεριλαμβάνουν κοινούς χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς συγκρίθηκαν ευρέως το ένα με το άλλο. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός κανονικής δόσης daunorubicin και κανονικής δόσης cytarabine (T1) έναντι στο συνδυασμό idarubicin και cytarabine (T2) συγκρίθηκαν σε 5 μελέτες; Συνολικά, η θεραπεία T1 συγκρίθηκε άμεσα με 11 άλλες θεραπείες σε 25 μελέτες και έμμεσα με τις υπόλοιπες 41 θεραπείες. Νεότεροι και εναλλακτικοί συνδυασμοί συγκρίνονταν με ένα ή ελάχιστα άλλα συγκρινόμενα σχήματα και έτσι ήταν συνδεδεμένα στο δίκτυο των θεραπειών με λίγες και λεπτές γραμμές (**Fig. 2**).

### **Προγνωστικοί παράμετροι**

Αθροίζοντας τα χαρακτηριστικά του γηριατρικού μας πληθυσμού με OMA, η διάμεση ηλικία των συμπεριλαμβανομένων ασθενών ήταν 68, 18.0% είχαν δευτεροπαθή OMA, 21.1% είχαν φτωχή κλινική κατάσταση και 26.7%

φέρανε δυσμενές κυτταρογενετικό υπόβαθρο. Οι προγνωστικοί παράμετροι ύφεσης των ασθενών, σύμφωνα με τους τύπους εφόδου όπως καταγράφονται στις αρχικές μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 (Table 2). Όλοι οι ασθενείς είχαν διάγνωση ΟΜΛ που βασιζόταν στα κριτήρια του WHO ή του FAB (French-American-British). Το ποσοστό των ασθενών με φτωχή κλινική κατάσταση [ $\geq 2$ , σύμφωνα με το WHO ή την ογκολογική εταιρεία Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] κυμαινόταν από 4% στη θεραπεία T39 σε 37% στις θεραπείες T40 και T20 ( $P=0.377$ ). Λόγω της χαμηλότερης εκκίνησης της ηλικιακής κατηγοριοποίησης, μερικές RCTs περιείχαν νεότερους ασθενείς με ΟΜΛ από 60 χρόνων αλλά μόνο μία θεραπεία (T18) συμπεριλάμβανε ασθενείς με διάμεση ηλικία χαμηλότερη από 60 (π.χ. η διάμεση ηλικία των ασθενών που έλαβαν τη θεραπεία T18 ήταν 59 ετών) και η κατανομή της διάμεσης ηλικίας ανάμεσα στις συγκρινόμενες ομάδες πλησίαζε την κατανομή κατά Gauss ( $P=0.335$ ). Το ποσοστό των ασθενών με δυσμενείς κυτταρογενετικές μεταλλάξεις υπολογίστηκε με βάση το υποσύνολο των γενετικά αναγνωρισμένων για κάθε μελέτη και κυμαινόταν από 15.5% στη θεραπεία T8 σε 46% στη θεραπεία T5 ( $P=0.512$ ). Μερικά σχήματα εφόδου όπως T0, T7, T11, T14, T18, T19, T24 και T29, συμπεριλάμβαναν μόνο de novo ασθενείς, ενώ τα ποσοστά των ασθενών με δευτεροπαθή ΟΜΛ δεν είχαν καμία σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες εφόδου ( $P=0.841$ ).

Table 2. Patients' characteristics and therapies outcomes described by the included RCTs in the network meta-analysis, according the grouping of induction treatments.

Group	Treatment	Number of randomized patients	Median age of AML patients (range)	% of patients with secondary AML (SE)	% of patients with unfavourable cytogenetics (SE)†	% of patients with PS:2-4 (SE)	Median DFS (months)	Median OS (months)	CR (%) (SE)	Induction deaths (%) (SE)
T1	Daunorubicin-cytarabine	2290	68 (55-99)	14.2 (3.4)	23.0 (4.2)	22.4 (2.6)	9.0	5.2	46.0 (2.9)	19.2 (3.5)
T2	Icarubicin-cytarabine-etoposide	1149	66 (50-86)	8.3 (7.4)	30.1 (3.3)	25.2 (3.9)	8.4	7.2	52.3 (4.0)	15.6 (3.6)
T3	Mitoxantrone-cytarabine-etoposide	1509	68 (56-88)	20.9 (0.8)	27.8 (6.5)	21.0 (3.9)	7.6	7.0	34.6 (5.3)	11.2 (3.6)
T4	Daunorubicin-medium dose cytarabine	1978	68 (54-85)	23.7 (2.2)	27.5 (2.5)	21.4 (3.5)	7.3	6.2	52.3 (2.7)	14.2 (5.1)
T5	Anthracycline or anthracenedione+etoposide	192	69 (56-86)	23 (0.0)	46 (0.0)	34 (0.0)	N/A	7.9	37.0 (13.2)	18.6 (0.0)
T6	Anthracycline or anthracenedione+medium dose cytarabine-blocking agent of MDR (PSC-833 or cyclosporine)	562	68 (51-85)	24.2 (2.8)	23.6 (1.8)	25.8 (9.4)	9.0	7	48.6 (2.7)	21.0 (6.8)
T7	m-AMSA-cytarabine	148	65 (51-84)	0 (De novo)	N/A	N/A	8.2	6	42.6 (3.9)	37.9 (0.0)
T8	Daunorubicin-cytarabine+etoposide	593	69 (56-89)	15.4 (1.5)	15.5 (2.5)	19.5 (3.5)	7	5	38.4 (6.2)	17.3 (4.7)
T9	Anthracycline or anthracenedione-cytarabine-GSCF	733	70 (55-87)	18.6 (1.2)	22.8 (1.9)	27.5 (2.4)	23	8.7	55.9 (4.8)	13.2 (2.0)
T10	High dose daunorubicin-medium dose cytarabine	691	67 (50-83)	15.4 (0.0)	22.8 (0.3)	6.9 (3.1)	10.5	13.7	63.5 (4.0)	13.8 (5.7)
T11	Adriamycin-Cytarabine	85	N/A (n=60)	0 (De novo)	N/A	N/A	N/A	N/A	36.5 (0.0)	N/A
T12	High dose cytarabine-anthracycline or anthracenedione	826	69 (50-94)	27.2 (13.0)	31.5 (6.1)	28.3 (7.7)	4.3	8.7	49 (3.2)	28.8 (5.7)
T13	Low dose cytarabine-anthracycline or anthracenedione-etoposide	260	69 (60-99)	16.2 (14.6)	32.5 (7.5)	27.1 (0.0)	8.7	8.8	46.9 (3.5)	17.7 (4.9)
T14	Aclarubicin-Cytarabine	60	70 (60-84)	0 (De novo)	N/A	N/A	10.7	N/A	46.7 (0.3)	40.0 (8.8)
T15	Daunorubicin-intermediate dose cytarabine	549	67 (50-88)	27.9 (2.0)	23.3 (0.0)	10.2 (0.0)	N/A	N/A	55.0 (2.0)	16.0 (0.0)
T16	Daunorubicin-Cytarabine (for 1&5 days, respectively)	565	73 (60-99)	19.5 (0.0)	18.1 (0.0)	27.1 (0.0)	N/A	3.7	36.7 (5.8)	26.1 (6.2)
T17	ARA-anthracycline or anthracenedione-cytarabine	177	66 (61-78)	26.8 (10.0)	19.5 (7.5)	7 (0.0)	N/A	9.2	41.8 (6.6)	9.0 (0.0)
T18	Zorubicin-Cytarabine	117	59 (50-65)	0 (De novo)	16.0 (0.0)	N/A	N/A	12	59.8 (0.0)	16.2 (0.0)
T19	Icarubicin-cytarabine-lomustine	178	69 (60-84)	0 (De novo)	34.0 (0.0)	26.0 (0.0)	N/A	12	66.9 (0.0)	19.7 (0.0)
T20	Topotecan-High dose cytarabine-cyclophosphamide	84	71 (65-89)	32.0 (0.0)	N/A	37.0 (0.0)	N/A	6.8	52.4 (0.0)	N/A
T21	High dose mitoxantrone-high dose cytarabine	485	70 (60-83)	33.0 (0.0)	34.1 (5.1)	21.4 (0.0)	7	9	55.0 (1.1)	10.71 (0.0)
T22	Double induction with high dose anthracycline anthracenedione-high dose cytarabine	557	N/A (50-65)	N/A	30.0 (0.0)	N/A	N/A	N/A	54.2 (10.1)	25 (0.0)
T23	Time-sequential induction with high dose anthracycline anthracenedione-high dose cytarabine	76	N/A (50-65)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	77.6 (0.0)	25 (0.0)
T24	Daunorubicin-cytarabine-vincristine	23	N/A (60-79)	0 (De novo)	N/A	N/A	N/A	N/A	60.9 (0.0)	N/A
T25	Icarubicin-troxacarbine	5	65 (50-78)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20 (0.0)	N/A
T26	Troxacarbine-high dose cytarabine	11	65 (50-78)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	45.5 (0.0)	N/A
T27	High dose daunorubicin-cytarabine	148	68 (61-75)	25.0 (0.0)	22.8 (0.0)	14.9 (0.0)	N/A	N/A	49.3 (0.0)	15.9 (0.0)
T28	Clofarabine	16	71 (60-83)	41.0 (0.0)	28 (0.0)	N/A	1.7	5.8	31.3 (0.0)	31.3 (0.0)
T29	Icarubicin-medium dose cytarabine	312	60 (50-70)	0 (De novo)	N/A	2.8 (0.0)	N/A	17	80.5 (0.0)	4.5 (0.0)
T30	Gemtuzumab ozogamicin (at 1, 3&5 days)	29	77 (65-84)	44.8 (0.0)	26.7 (0.0)	31 (0.0)	N/A	N/A	21.0 (0.0)	14.0 (0.0)
T31	Icarubicin-high dose cytarabine+IL-11	45	67 (50-82)	N/A	N/A	N/A	N/A	5.3	53.3 (0.0)	13.0 (0.0)
T32	Vincristine-AMI-mercaptopurine-prednisolone	25	65 (n=50)	N/A	N/A	N/A	1	1.5	4.0 (0.0)	N/A
T33	High dose cytarabine+G-SCF	69	65 (50-75)	N/A	22.0 (0.0)	N/A	N/A	N/A	65.2 (0.0)	13.0 (0.0)
T34	High dose cytarabine-anthracenedione or purine analoge+G-SCF	296	68 (50-87)	23.3 (9.3)	28.8 (4.7)	11.5 (2.5)	N/A	7	62.2 (3.4)	9.2 (0.0)
T35	Daunorubicin-topotecan	11	68 (50-84)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0 (0.0)	N/A
T36	Purine analoge-high dose cytarabine+idarubicin	272	68 (64-89)	27.5 (4.5)	31.1 (1.5)	23.3 (7.5)	N/A	8.1	51.1 (4.7)	25.5 (9.4)
T37	Mitoxantrone-Intermediate dose cytarabine	23	64 (60-73)	N/A	N/A	N/A	N/A	9.3	43.5 (0.0)	26.1 (0.0)
T38	Daunorubicin	9	N/A (60-79)	N/A	N/A	N/A	N/A	1.1	22.2 (0.0)	N/A
T39	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)-IL11	25	71 (65-78)	N/A	32 (0.0)	4 (0.0)	N/A	3.8	36.0 (0.0)	N/A
T40	Topotecan-high dose cytarabine	45	71 (65-89)	32.0 (0.0)	N/A	37 (0.0)	N/A	9	51.1 (0.0)	N/A
T41	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)	53	75 (62-89)	18.9 (0.0)	24.2 (2.8)	24.5 (1.5)	N/A	2	13.1 (5.4)	5.7 (0.0)
T42	No treatment	29	72 (65-85)	0 (De novo)	N/A	20.6 (0.0)	0	2.8	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
	P-value		0.335	0.841	0.512	0.377	0.308	0.198	0.010	0.428

§ RCT=randomized controlled trial; AML=acute myeloid leukemia; N/A=not available; OR=odds ratio; CI=confidence interval; PS=performance status; SE=standard error; CR=complete remission; DFS=disease free survival; OS=overall survival; MDR=multidrug resistance.

† % of total genotyped patient.

## Άμεσες συγκρίσεις

Ανάμεσα στις 64 άμεσες συγκρίσεις, μόνο 14 έχουν γίνει σε 2 ή περισσότερες μελέτες και έτσι, τα RE ORs αυτών των συγκρίσεων υπολογίστηκαν. Οι λεπτομέρειες της δοσολογίας, η διάρκεια των χημειοθεραπειών, ο αριθμός των μελετών που συγκρίνουν ίδιες θεραπείες, το RE OR για CR με τα αντιπροσωπευτικά 95% CI και η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες απεικονίζονται στον Πίνακα 3 (**Table 3**). Δεκατέσσερις άμεσες συγκρίσεις έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο CR (**Table 3**). Αυτές οι συγκρίσεις κατέδειξαν ότι οι θεραπείες T1, T2, T4, T2, T12, T5, T12, T13 και T34 είχαν καλύτερο ρυθμό CR από τις T8, T18, T0, T13, T41, T16, T35, T28 και T36, αντιστοίχως και οι θεραπείες T3, T4, T41, T10 και T3 είχαν χειρότερο ρυθμό CR από τις T9, T10, T39, T29 και T8, αντιστοίχως (**Table 3**). Τρεις από τις μετα-αναλυμένες συγκρίσεις με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έδειξαν έλλειψη ετερογένειας, ενώ οι υπόλοιπες άμεσες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν μεγάλη ετερόγενεια και έτσι τα αποτελέσματα θα πρέπει να μεταφράζονται με προσοχή.



T1 vs T12	High dose mitoxantrone (10mg/m <sup>2</sup> x3d)-High dose cytarabine (1000mg/m <sup>2</sup> x3d)	Daunorubicin (60mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (100mg/m <sup>2</sup> x5d)-Thioguanine (100mg/m <sup>2</sup> x7d) Mitoxantrone (10mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1000mg/m <sup>2</sup> x3d) [double induction]	1	930	1.16 (0.90-1.51)	NA
T1 vs T25	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-High dose cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x3d)	Troxacitabine(4mg/m <sup>2</sup> x5d)-Idarubicin (9mg/m <sup>2</sup> x3d)	1	23	5.00 (0.46-54.04)	NA
T1 vs T26	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-High dose cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x3d)	Troxacitabine(6mg/m <sup>2</sup> x5d)-High dose cytarabine (1000mg/m <sup>2</sup> x5d)	1	29	1.59 (0.33-6.77)	NA
T25 vs T26	Troxacitabine(4mg/m <sup>2</sup> x5d)-Idarubicin (9mg/m <sup>2</sup> x3d)	Troxacitabine(6mg/m <sup>2</sup> x5d)-High dose cytarabine (1000mg/m <sup>2</sup> x5d)	1	16	0.38 (0.03-3.63)	NA
T1 vs T41	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x3d)	Gemtuzumab ozogamicin (9 mg/m <sup>2</sup> x1d)	1	57	11.25 (2.26-56.62) <sup>†</sup>	NA
T30 vs T41	Gemtuzumab ozogamicin (3mg/m <sup>2</sup> at 1, 2&3 days)	Gemtuzumab ozogamicin (6&3mg/m <sup>2</sup> at 1&5 days, respectively)	1	56	1.15 (0.31-4.31)	NA
T1 vs T39	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x3d)	Gemtuzumab ozogamicin (9 mg/m <sup>2</sup> x1d)-IL11(15ug/kgx2&4d)	1	56	1.67 (0.57-4.90)	NA
T41 vs T39	Gemtuzumab ozogamicin (9 mg/m <sup>2</sup> at 1&3 days)	Gemtuzumab ozogamicin (9 mg/m <sup>2</sup> x1d)-IL11(15ug/kgx2&4d)	1	51	0.18 (0.03-0.81) <sup>†</sup>	NA
T1 vs T31	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x3d)	Idarubicin (12mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x4d)-IL-11(15ug/kgx25)	1	100	0.98 (0.44-2.15)	NA
T1 vs T36	Idarubicin (10mg/m <sup>2</sup> x2d or 12mg/m <sup>2</sup> x3d)-Cytarabine (1500mg/m <sup>2</sup> x4d or 1000mg/m <sup>2</sup> x4d)-Fludarabine(30mg/m <sup>2</sup> x4d)	Idarubicin (5mg/m <sup>2</sup> x4d)-Cytarabine (1000mg/m <sup>2</sup> x4d)-Cladribine or clofarabine (10mg/m <sup>2</sup> x2d or 5mg/m <sup>2</sup> x4d)	2	589	0.93 (0.64-1.36)	0

\* NA= not applicable (one trial). OR=odds ratio; CI=confidence interval. † OR estimates more than 1.00 suggest that arm 1 has better CR and OR estimates less than 1.00 suggest that arm 2 has better CR.  
<sup>‡</sup> P < 0.05; † P < 0.01; †† P < 0.001.

## Μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών

Τα δεδομένα πλήρους ύφεσης που εκτιμήθηκαν με άμεσες και έμμεσες συγκρίσεις συντέθηκαν με μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν σχετικό OR με το πιο κοινά χρησιμοποιούμενο σχήμα: κανονική δόση daunorubicin (30-60mg/m<sup>2</sup> για 3μέρες) με κανονική δόση cytarabine (100mg/m<sup>2</sup> για 7-10μέρες) (T1). Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πολλαπλών θεραπειών με το υπολογισμένο OR για όλα τα αναγνωρισμένα σχήματα εφόδου και τα 95% CI διαστήματα τους περιγράφονται αθροιστικά στον Πίνακα 4 (Table 4). Κατά τη σύγκριση των διαφορετικών σχημάτων εφόδου με την θεραπεία αναφοράς (T1), δύο σχήματα, T17 (ATRA και idarubicin και cytarabine) και T19 (idarubicin και cytarabine και lomustine), έδειξαν ανώτερο ρυθμό CR [ORs: 1.93 (1.06-3.49) και 1.76 (1.08-2.88), αντιστοίχως]. Ωστόσο, πέντε άλλα, συμπεριλαμβανομένων των T0 (μη-θεραπεία), T28 (clofarabine), T30 (gemtuzumab ozogamicin στις 1, 3&5 μέρες), T35 (daunorubicin και topotecan) και T41 (gemtuzumab ozogamicin σε 1&8 μέρες) έδειξαν κατώτερους ρυθμούς CR [ORs: 0.01 (0.001-0.19), 0.15 (0.03-0.73), 0.03 (0.002-0.64), 0.06 (0.01-0.51) και 0.05 (0.01-0.32) αντιστοίχως]. Με εξαίρεση αυτές, όλες οι άλλες προσδιορισμένες χημειοθεραπείες εφόδου συνεισφέρουν

σχετικά παρόμοιες εκβάσεις ύφεσης συγκρινόμενες με το συνδυασμό daunorubicin και cytarabine ( $P > 0.05$ ) αλλά η αβεβαιότητα ήταν μεγάλη. Έτσι, το σχήμα εφόδου T23, για παράδειγμα, φαίνεται να έχει καλύτερη απάντηση CR αλλά τα διαστήματα 95% CI επεκτείνονται και στην πιθανότητα χειρότερης απάντησης CR από το σχήμα αναφοράς T1. Κανένας εντατικός και σύνθετος συνδυασμός δεν έδειξε ισχυρή απόδειξη με υψηλότερο CR σε σχέση με το σχήμα αναφοράς T1. Αυτό προκαλεί την ερώτηση για το ποια είναι τα δυνητικά οφέλη, εάν υπάρχουν, της επιθετικής και έντονης χημειοθεραπείας εφόδου στην ευαίσθητη ομάδα ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ.



**Table 4.** Estimates of effect (OR and 95%CI) for complete remission in multiple-treatments meta-analysis

Group	Induction treatment	OR (95% CI) <sup>a</sup>
T1	Daunorubicin+cytarabine	Reference
T2	Idarubicin+cytarabine±etoposide	1.21 (0.97-1.58)
T3	Mitoxantrone+cytarabine±etoposide	1.28 (0.85-1.94)
T4	Daunorubicin+medium dose cytarabine	0.78 (0.35-1.73)
T5	Anthracycline or anthracenedione+etoposide	0.52 (0.21-1.31)
T6	Anthracycline or anthracenedione+medium dose cytarabine+blocking agent of MDR (PSC-833 or cyclosporine)	1.58 (0.36-6.94)
T7	m-AMSA+cytarabine	0.82 (0.52-1.29)
T8	Daunorubicin+cytarabine+etoposide	1.10 (0.48-2.51)
T9	Anthracycline or anthracenedione+cytarabine+G-SCF	1.32 (0.79-2.21)
T10	High dose daunorubicin+ medium dose cytarabine	1.22 (0.52-2.83)
T11	Adriamycin+Cytarabine	0.90 (0.52-1.57)
T12	High dose cytarabine+anthracycline or anthracenedione	0.56 (0.22-1.45)
T13	Low dose cytarabine±(anthracycline or anthracenedione)±etoposide	0.56 (0.30-1.05)
T14	Aclarubicin+Cytarabine	0.91 (0.44-1.92)
T15	Daunorubicin+intermediate dose cytarabine	1.03 (0.50-2.13)
T16	Daunorubicin+Cytarabine (for 1&5 days, respectively)	0.35 (0.11-1.07)
T17	ATRA+Idarubicin+cytarabine	1.93 (1.06-3.49) <sup>†</sup>
T18	Zorubicin+Cytarabine	0.66 (0.36-1.20)
T19	Idarubicin+cytarabine+lomustine	1.76 (1.08-2.88) <sup>†</sup>
T20	Topotecan+high dose cytarabine+cyclophosphamide	0.62 (0.22-1.78)
T21	High dose mitoxantrone+high dose cytarabine	1.02 (0.24-4.28)
T22	Double induction with high dose anthracycline/anthracenedione+high dose cytarabine	1.26 (0.53-2.97)
T23	Time-sequential induction with high dose anthracycline/anthracenedione+high dose cytarabine	2.09 (0.91-4.82)
T24	Daunorubicin+cytarabine+vincristine	0.64 (0.19-2.16)
T25	Idarubicin+trioxacitabine	0.11 (0.01-1.45)
T26	Troxacitabine+high dose cytarabine	0.38 (0.08-1.88)
T27	High dose daunorubicin+cytarabine	0.94 (0.60-1.47)
T28	Clofarabine	0.15 (0.04-0.58) <sup>‡</sup>
T29	Idarubicin+medium dose cytarabine	2.07 (0.79-5.93)
T30	Gemtuzumab ozogamicin (at 1, 3&5 days)	0.06 (0.01-0.51) <sup>†</sup>
T31	Idarubicin+high dose cytarabine+IL-11	0.58 (0.17-1.97)
T32	Vincristine+AMT+Mercaptopurine+Prednisolone	1.39 (0.11-17.25)
T33	High dose cytarabine+G-SCF	0.88 (0.18-4.30)
T34	High dose cytarabine+(anthracenedione or purine analog)+G-SCF	1.14 (0.28-4.67)
T35	Daunorubicin+topotecan	0.03 (0.002-0.64) <sup>†</sup>
T36	Purine analog+high dose cytarabine±idarubicin	0.77 (0.44-1.35)
T37	Mitoxantrone+intermediate dose cytarabine	0.55 (0.13-2.42)
T38	Daunorubicin	0.35 (0.03-4.26)
T39	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)+IL11	0.33 (0.10-1.16)
T40	Topotecan+high dose cytarabine	0.66 (0.36-1.22)
T41	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)	0.05 (0.01-0.32) <sup>‡</sup>
T0	No treatment	0.01 (0.001-0.19) <sup>‡</sup>

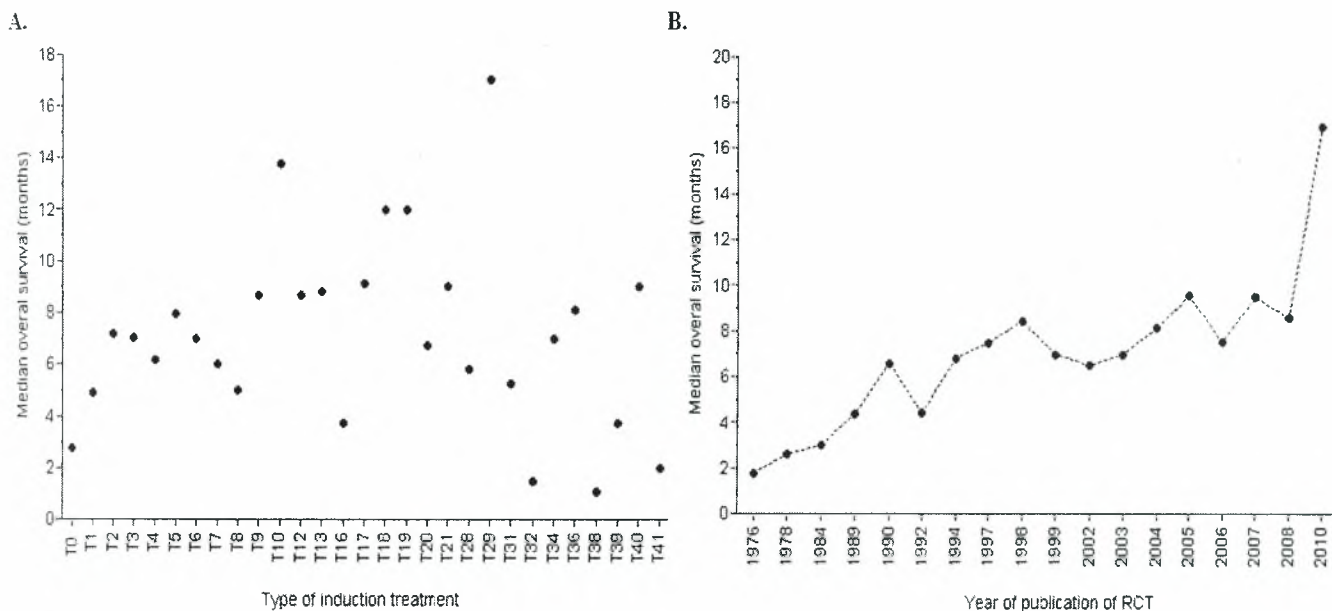
<sup>a</sup> OR estimates more than 1.00 suggest that compared treatment has higher CR rate than the chosen as reference and OR estimates less than 1.00 suggest that compared treatment has lower CR rate than the chosen as reference. OR=odd ratio; CI=confidence interval; MDR=multidrug resistance.  
<sup>†</sup> P < 0.05; <sup>‡</sup> P < 0.01.

## Αναφερόμενες εκβάσεις ΟΜΛ και παράταση επιβίωσης

Οι ρυθμοί CR που αναφέρονταν από τις αρχικές RCTs ήταν σημαντικά διαφορετικές ( $P=0.010$ ) ανάμεσα στα διάφορα σχήματα εφόδου (διακύμανση από 0% στην T0 και T35 σε 77.6% στη θεραπεία T23), προτείνοντας ότι η χημειοθεραπεία εφόδου παίζει τον πιο κρίσιμο ρόλο για την ύφεση στους ηλικιωμένους ασθενείς με παρόμοιους προγνωστικούς παραμέτρους. Από την άλλη πλευρά, το ποσοστό θανάτων κατά την έφοδο, που κυμαινόταν από 0% στη T0 σε 40% στη T14 ( $P=0.428$ ), η διάμεση DFS, που κυμαινόταν από 0 στη T0 σε 23 μήνες στη T9 ( $P=0.308$ ) και η διάμεση OS, που κυμαινόταν από 1.1 στη T38 σε 17 μήνες στη T29 ( $P=0.150$ ) δεν είχαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα σχήματα εφόδου. Δεδομένα για τη διάμεση OS, τη διάμεση DFS και τα ποσοστά των θανάτων κατά την έφοδο δεν ήταν διαθέσιμα για όλες τις RCTs που περιλαμβάνονταν στην μετα-ανάλυση δικτύου. Είναι αξιοσημείωτο ότι η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) της μη-θεραπείας: T0 (2.8 μήνες) ήταν μεγαλύτερη από τη διάμεση OS τριών άλλων σχημάτων εφόδου: T32, T38 και T41 (1.5, 1.1 και 2 μήνες αντίστοιχα).

Εστιάζοντας περαιτέρω στην επιβίωση των θεραπευμένων ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, τα δεδομένα επιβίωσης αποκάλυψαν μια σημαντική επιμήκυνση της διάρκειας OS κατά αρκετούς μήνες κατά τη διάρκεια του χρόνου, ξεκινώντας από 1.8 μήνες το 1976 σε 17 το 2010 ( $P<0.001$ ). Η διάμεση συνολική επιβίωση σύμφωνα με τις θεραπείες εφόδου και το χρόνο δημοσίευσης της RCT παρουσιάζονται στις **Figures 4A** και **4B**, αντιστοίχως. Τα παρουσιαζόμενα δεδομένα επιβίωσης των εμπειροχόμενων ηλικιωμένων ασθενών στην **Figure 4A** είναι ταξινομημένα σύμφωνα με τη διαφορετική

θεραπεία εφόδου αρχίζοντας από τη μη-θεραπεία (T0) μέχρι τη θεραπεία (T41) και στη **Figure 4B** είναι ταξινομημένα σύμφωνα με τη χρονιά δημοσίευσης της RCT από το 1976 μέχρι το 2010.



**Figure 4. Median overall survival.** The displayed survival data of elderly included patients are ordered according the different induction arm from no treatment (T0) to (T41), **(A)** and according the year of publication of RCT from 1976 to 2010, **(B)**. Median overall survival data were not available for all the studies that were included in the network meta-analysis.

## Τοξικότητα θεραπειών εφόδου

Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις καταγεγραμμένες παραμέτρους τοξικότητας εφόδου ανάμεσα στις διαφορετικές θεραπείες (**Table 5**). Ο διάμεσος χρόνος για να αυξηθούν τα ουδετερόφιλα  $>1 \times 10^9/L$  κυμαίνεται από 4 μέρες στη θεραπεία T13 (χαμηλή δόση cytarabine±anthracycline ή anthracenedione±etoposide) σε 37 μέρες στη θεραπεία T22 (διπλή έφοδος με υψηλή δόση anthracycline/anthracenedione+ υψηλή δόση cytarabine) ( $P=0.066$ ). Ο διάμεσος χρόνος για να αυξηθούν τα αιμοπετάλια  $>100 \times 10^9/L$  κυμαίνεται από 15 μέρες στη θεραπεία T17 (ATRA+Idarubicin+cytarabine) to 33 μέρες στη θεραπεία T5 (anthracycline or anthracenedione+etoposide) ( $P=0.845$ ). Ο χρόνος νοσηλείας δεν διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα σχήματα, κυμαινόμενος από 24 μέρες στη θεραπεία T33 (υψηλή δόση cytarabine+G-SCF) σε 45 μέρες στη θεραπεία T22 (διπλή έφοδος με υψηλή δόση anthracycline/anthracenedione+υψηλή δόση cytarabine) ( $P=0.179$ ) (**Table 5**).

**Table 5.** Induction toxicity described by the included RCTs in the network meta-analysis, according the grouping of induction treatments.

Group	Induction treatment	Median time to achieve $>1 \times 10^9/L$ neutrophils (days)	Median time to achieve $>100 \times 10^9/L$ platelets (days)	Median time of hospitalization (days)
T1	Daunorubicin+cytarabine	18.92	24.25	30.33
T2	Idarubicin+cytarabine+etoposide	22.43	23.37	30.00
T3	Mitoxantrone+cytarabine+etoposide	24.00	22.67	28.57
T4	Daunorubicin+medium dose cytarabine	27.00	27.00	30.62
T5	Anthracycline or anthracenedione+etoposide	33.00	33.00	30.00
T6	Anthracycline or anthracenedione+medium dose cytarabine+blocking agent of MDR (PSC-833 or cyclosporine)	23.67	23.00	33.70
T7	m-AMSA+cytarabine	N/A	N/A	N/A
T8	Daunorubicin+cytarabine+etoposide	21.40	21.00	27.00
T9	Anthracycline or anthracenedione+cytarabine+GSCF	22.33	21.00	29.68
T10	High dose daunorubicin+medium dose cytarabine	25.00	24.50	31.50
T11	Adriamycin-Cytarabine	N/A	N/A	N/A
T12	High dose cytarabine+anthracycline or anthracenedione	28.33	18	N/A
T13	Low dose cytarabine +anthracycline or anthracenedione+etoposide	4.00	N/A	28.00
T14	Aclarubicin+Cytarabine	9.60	N/A	N/A
T15	Daunorubicin+intermediate dose cytarabine	N/A	N/A	35.10
T16	Daunorubicin+Cytarabine (for 1&5 days, respectively)	N/A	N/A	41.75
T17	ATRA+Idarubicin-Cytarabine	19.00	15.00	
T18	Zorubicin+Cytarabine	23.00	N/A	30.00
T19	Idarubicin+cytarabine+flomustine	23.00	23	30.00
T20	Topotecan +High dose cytarabine+cyclophosphamide	N/A	N/A	N/A
T21	High dose mitoxantrone+ high dose cytarabine	N/A	N/A	N/A
T22	Double induction with high dose anthracycline/anthracenedione+high dose cytarabine	37.00	N/A	45.00
T23	Time-sequential induction with high dose anthracycline/anthracenedione+high dose cytarabine	30.00	N/A	37.00
T24	Daunorubicin+cytarabine+vincristine	16.50	N/A	N/A
T25	Idarubicin+troxacitabine	N/A	N/A	N/A
T26	Troxacitabine+high dose cytarabine	N/A	N/A	N/A
T27	High dose daunorubicin+cytarabine	23.00	24.00	N/A
T28	Clofarabine	N/A	N/A	N/A
T29	Idarubicin+medium dose cytarabine	26.00	23.00	36.00
T30	Gemtuzumab ozogamicin (at 1, 3&5 days)	N/A	N/A	N/A
T31	Idarubicin+high dose cytarabine+IL-11	N/A	N/A	N/A
T32	Vincristine+AMT+mercaptopurine+prednisolone	N/A	N/A	N/A
T33	High dose cytarabine+G-SCF	19.00	20.00	23.60
T34	High dose cytarabine+anthracenedione or purine analog+G-SCF	20.00	24.00	26.20
T35	Daunorubicin+topotecan	N/A	N/A	N/A
T36	Purine analog+high dose cytarabine+idarubicin	34.00	22.50	N/A
T37	Mitoxantrone+Intermediate dose cytarabine	35.00	N/A	N/A
T38	Daunorubicin	N/A	31	28.50
T39	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)+IL11	N/A	N/A	N/A
T40	Topotecan+high dose cytarabine	N/A	N/A	N/A
T41	Gemtuzumab ozogamicin (at 1&8 days)	N/A	25	N/A
T0	No treatment	N/A	N/A	N/A
	P-value	P=0.066	P=0.845	P=0.179

§ RCT= randomized controlled trial; AML= acute myeloid leukemia; N/A= not available; CR= complete remission; MDR= multidrug resistance.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών είναι μια πρωτοποριακή προσπάθεια να αναθεωρηθεί σφαιρικά και να συνθέσουμε την καταγεγραμμένη πληροφορία από τις RCTs που συγκρίνουν θεραπείες εφόδου στην ΟΜΛ στους ηλικιωμένους. Με αυτή τη μετα-ανάλυση δικτύου, δύο σχήματα i) ATRA και idarubicin και cytarabine και ii) lomustine και idarubicin και cytarabine, υπερτερούν των άλλων χημειοθεραπειών εφόδου και βελτιώνουν σημαντικά το ρυθμό CR στους ηλικιωμένους ασθενείς με μη-προμυελοκυτταρική ΟΜΛ. Επιπλέον, πέντε άλλα σχήματα συμπεριλαμβανομένων μη-θεραπεία, clofarabine, daunorubicin και topotecan και gemtuzumab ozogamicin σε δυο διαφορετικές δοσολογίες (στις 1, 3&5 μέρες και στις 1&8 μερές), έδειξαν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα, ενώ τα υπόλοιπα από τα σχήματα εφόδου συνεισφέρουν σχετικά παρόμοια CR οφέλη με τον πιο κοινά χρησιμοποιούμενο συνδυασμό κανονικής δόσης daunorubicin ( $30-60\text{mg}/\text{m}^2$  για 3 μέρες) και κανονικής δόσης cytarabine ( $100\text{mg}/\text{m}^2$  για 7-10 μέρες) (θεραπεία αναφοράς). Κοιτάζοντας τις δευτερεύοντες εκβάσεις (τα ποσοστά των θανάτων εφόδου, τα διάμεσα DFS και OS) και οι καταγεγραμμένες παράμετροι τοξικότητας για ένα σχήμα με ξεκάθαρα πλεονεκτήματα, καμιά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στα διαφορετικά σχήματα εφόδου. Ωστόσο, επισημάναμε ότι παρόλο που η διάμεση επιβίωση OS για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ δεν διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στα σχήματα αλλά έχει σημαντικά αυξηθεί κατά τη διάρκεια του χρόνου ( $P<0.001$ ), περίπου 8 φορές από το 1976, αντικατοπτρίζοντας την πρόοδο στη διαχείριση της ΟΜΛ. Οι θεραπευτικές

βελτιώσεις (π.χ. οι θεραπείες εφόδου έχουν σημαντικά αλλάξει τους ρυθμούς CR κατά τη διάρκεια του χρόνου,  $P=0.010$ ), η έγκαιρη διάγνωση και η πρόοδος της υποστηρικτικής θεραπείας για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ αναβάθμισαν σημαντικά την έκβαση της νόσου, και παρέτειναν ουσιαστικά τη διάμεση επιβίωση κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών.

Για να διευκρινίσουμε το παθοφυσιολογικό ρόλο της προσθήκης all-trans retinoic acid (ATRA) ή Iomustine στο συνδυασμό εφόδου idarubicin και cytarabine (τα δύο θετικά ευρήματα από την ανάλυσή μας), ερευνήσαμε περαιτέρω για υποστηρικτικά *in vitro* ή κλινικά δεδομένα. Βασιζόμενη κυρίως στην ισχυρή *in vitro* απόδειξη, η πρωταρχική λογική για την εισαγωγή των ATRA στη θεραπεία της ΟΜΛ ήταν να αυξήσει την ευαισθησία των λευχαιμικών κυττάρων για την επίδραση των κυτταροτοξικών φαρμάκων. Τα αρχικά *in vitro* δεδομένα πρότειναν ότι η προσθήκη των retinoids στις καλλιέργειες των βλαστών ΟΜΛ σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά φάρμακα που αυξάνουν το θάνατο των κλωνικών κυττάρων με μείωση του bcl-2, (Hu, Minden et al. 1995; Bradbury, Aldington et al. 1996; Ketley, Allen et al. 1997) μια αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη, συσχετίστηκε με δυσμενή έκβαση μετά από χημειοθεραπεία. (Karakas, Miething et al. 2002; Del Poeta, Venditti et al. 2003) Πιο πρόσφατα, περισσότερες πρωτεΐνες, ιστόνες (απο-ακετυλίωση των οποίων αναστέλλει τη δραστηριότητα της τελομεράσης) (Phipps, Love et al. 2009) ή μέλη της οικογένειας των αναστολέων της απόπτωσης όπως η survivin (Carter, Milella et al. 2001) περιγράφηκαν σαν δυνητικοί στόχοι των ATRA. Κλινικές μελέτες που συνδυάζουν τη συνεργική επίδραση των ATRA με τα κυτταροτοξικά φάρμακα ήρθαν να υποστηρίξουν αυτά τα *in vitro*

ευρήματα. Ο Venditti και οι συνεργάτες του (Venditti, Stasi et al. 1995) ανέφεραν ότι ο συνδυασμός της χαμηλής δόσης cytarabine με ATRA έχει σαν αποτέλεσμα σε ένα αξιοσημείωτο υψηλό ρυθμό CR σε έναν πλυθησμό ασθενών ΟΜΛ με φτωχή πρόγνωση (ο ρυθμός CR ήταν 48% (16/55) και αυξήθηκε σε 88% (15/ 17) σε εκείνους τους ασθενείς με <50% διήθηση από βλάστες). Ο Schlenk και οι συνεργάτες του (Schlenk, Frohling et al. 2004) ανέφεραν ότι ο ρυθμός CR μετά από τη θεραπεία εφόδου ήταν σημαντικά ( $P=0.05$ ) υψηλότερη με την προσθήκη των ATRA στη χρησιμοποιούμενη χημειοθεραπεία (52% (63/121) στο σκέλος με το ATRA έναντι 39% (46/117) στο συνδυασμό idarubicin, cytarabine και etoposide μόνο). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν σε συνέπεια με τα *in vitro* ευρήματα μιας εμφανούς επίδρασης ευαισθητοποίησης από τα retinoid acids μετά την έναρξη των κυτταροτοξικών φαρμάκων προτείνοντας μια υψηλότερη αρχική εκκαθάριση του μυελού των οστών, όταν το ATRA χορηγήθηκε σε επακόλουθη χρονικά δοσολογία (μετά την τρίτη μέρα της χημειοθεραπείας). Σε αντίθεση, δύο άλλες μελέτες από τον Estey και τους συνεργάτες του (Estey, Thall et al. 1999) και τον Bolanos-Meade και τους συνεργάτες του (Bolanos-Meade, Karp et al. 2003), δεν ανέφεραν καμιά σημαντική επίδραση του ATRA; αλλά σε αυτές τις μελέτες, ATRA άρχισε 2 μέρες πριν ή ταυτοχρονά με τη χημειοθεραπεία, αντίστοιχα. Ωστόσο, η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών δεν θα μπορούσε να τεκμηριώσει ένα σημαντικό πλεονέκτημα της προσθήκης ATRA στο συνδυασμό idarubicin και cytarabine, για τους εξής λόγους: i) το ATRA είναι σχετικά πρόσφατη προσθήκη στη θεραπεία της μη-προμυελοκυτταρικής ΟΜΛ, ii) μόνο 2 από τις προσδιορισμένες RCTs περιλαμβάνουν το σκέλος ATRA και



το συγκρίνουν με παλαιότερα σχήματα και iii) δεν υπάρχει καμιά άμεση διαθέσιμη σύγκριση ανάμεσα σε θεραπείες με ATRA και τη θεραπεία αναφοράς.

Όσον αφορά το Iomustine, αυτή είναι μια nitrosourea με αντι-λευχαιμική δραστηριότητα που χρησιμοποιούνταν σε παλαιότερες μελέτες.(Oksenhendler, Landais et al. 1989; Barrett AJ 1990) Αυτές οι μελέτες έδειξαν βελτιωμένο CR και παρατεταμένη επιβίωση αλλά συμπεριλαμβάνουν νεότερους πληθυσμούς ασθενών και δεν ήταν ελεγχόμενες. Σε μια πρόσφατη RCT από τον Pigneux και τους συνεργάτες(Pigneux, Perreau et al. 2007) που συμπεριλαμβάνονται στο δίκτυο, ούτε ο ρυθμός CR ( $P=0.104$ ) ούτε η επιβίωση ( $P=0.051$ ) ήταν σημαντικά διαφορετικές ανάμεσα σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με idarubicin και cytarabine ή idarubicin και cytarabine και Iomustine. Μόνο ενθαρρυντικό σημείο ήταν ότι το ποσοστό των ασθενών με ανταχή στη χημειοθεραπεία εφόδου μειώθηκε από 23% (43/186) σε 13% (24/178) με την προσθήκη του Iomustine ( $P=0.021$ ). Τα *in vitro* υποστηρηκτικά δεδομένα της επίδρασης του Iomustine είναι ελάχιστα(Gerson, Trey et al. 1988) και το συνολικό OR για τη θεραπεία T19 στη μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών υπολογίστηκε από μια έμμεση σύγκριση μόνο μίας RCT που περιελάμβανε το σκέλος T19.

Πάντως, ο καθορισμός των διαφορών στο ρυθμό CR ανάμεσα στα σκέλη εφόδου σε ένα τέτοιο σύνθετο δίκτυο θεραπειών έχει ανεπαρκή δύναμη. Τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για κάθε θεραπεία εφόδου δεν επιτρέπουν να φτάσουμε σε ισχυρά συμπεράσματα σχετικά με την ανωτερότητα ή την κατωτερότητα ορισμένων σχημάτων σε σχέση με άλλα. Για

ορισμένες θεραπευτικές συγκρίσεις στην ανάλυση δικτύου μας, καμιά υποστηρικτική άμεση απόδειξη δεν ήταν διαθέσιμη, και έτσι, μόνο έμμεσες συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκαν για να ενσωματώσουν δεδομένα ανάμεσα στις διαφορετικές RCTs. Καθώς οι έμμεσες συγκρίσεις μπορούν να υπερεκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα των συγκρινόμενων θεραπειών, θα πρέπει να ερμηνεύσουμε τα αποτελεσματά μας με προσοχή όσον αφορά την εγκυρότητα της υπολογιζόμενης αποτελεσματικότητας των σχημάτων και τη γενίκευση της διάχείρισης της ΟΜΛ πάνω από τα 60. Επιπλέον, η ετερογένεια δεν μπορούσε να εκτιμηθεί χωρίς αμφιβολία με δεδομένο το μικρό αριθμό RCTs που συντίθενται για κάθε σύγκριση. Επιπρόσθετα, η μετα-ανάλυση δικτύου περιορίστηκε στη σύνθεση δημοσιευμένων δεδομένων, και όχι πληροφορίες προερχόμενες από μεμονωμένους ασθενείς. Πρόσφατα, συμπεράναμε ότι η ποιότητα αναφοράς στις δημοσιευμένες RCTs που εστιάζουν στις μυελοειδείς κακοήθειες παραμένει αναποτελεσματική και περαιτέρω βελτίωση της αναφοράς είναι απαραίτητη για να προσδιορίσει την εγκυρότητα της κλινικής έρευνας.(Ziogas and Zintzaras 2009) Στην παρούσα μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών, μερικές επιλεγμένες μελέτες δεν ανέφεραν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις προγνωστικές παραμέτρους, δεδομένα εκβάσεων και μερικές σημαντικές μεθοδολογικές λεπτομέρειες όπως οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης τοποθέτησης που ισώς υποτιμήσει την εγκυρότητα των συνολικών ευρημάτων. Ωστόσο, αυτές οι επιρροές δημοσίευσης ίσως επηρεάζουν τις σποραδικές συγκρίσεις αλλά δεν αλλοιώνουν τη γενική εικόνα της ανάλυσής μας<sup>24</sup>. Η καταγραφή της πληροφορίας από μεμονωμένους ασθενείς στο μέλλον θα επέτρεπε την

παρακολούθηση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ και την παροχή ανανεωμένων και πιο σφαιρικών δεδομένων για μελλοντικές μετα-αναλύσεις. Επιπρόσθετα στον επηρεασμό της δημοσίευσης, επηρεασμός της επιλογής επίσης εισήχθη σε μια τέτοια μελέτη που ασχολείται με ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ καθώς πολύ ασθενείς δεν θεωρήθηκαν κατάλληλοι για εισαγωγή σε RCTs. Αυτό θα μπορούσε να είναι μια εξήγηση για την αύξηση της επιβίωσης που παρατηρήθηκε από την μελέτη μας. Τα υψηλά ποσοστά για μερικές χημειοθεραπείες ίσως οδηγήσει τους περισσότερους ηλικιωμένους ασθενείς να αποφύγουν τη χρησιμοποίησή τους. Ωστόσο, αυτό δεν παρουσιάστηκε στις δημοσιευμένες RCTs που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας επειδή αυτοί οι ασθενείς είχαν πιθανόν εξαιρεθεί από τα αυστηρά κριτήρια επιλεξιμότητας των αρχικών μελετών. Ένας άλλος δυνητικός περιορισμός είναι ότι εστίασαμε μόνο σε δημοσιεύσεις στα αγγλικά, γεγονός που συνεισφέρει στο συνολικό επηρεασμό. Πάντως, μόνο 6% (50/776) των άρθρων που ανευρέθηκαν ήταν αναφορές σε άλλες γλώσσες, και είναι απίθανο η εισαγωγή τους να αλλάξει τα συνολικά αποτελέσματα. (Moher, Fortin et al. 1996) Τελικά, θα πρέπει να παραδεχτούμε ότι οι αλλαγές που σχετίζονται με το χρόνο επηρεάζουν κάθε πιθανό συμπέρασμα με τέτοιο δίκτυο αναλύσεων. Η διάγνωση, η θεραπεία εφόδου και η υποστηρικτική φροντίδα είναι μεταβλητές που συσχετίζονται με την ύφεση και την επιβίωση των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ και αλλάξαν σημαντικά κατά τη διάρκεια του χρόνου (π.χ. από το 1976), κάνοντας δύσκολη μια τέτοια σφαιρική και γενική προσέγγιση της νόσου στην ευαίσθητη ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ.

Οι πρόοδοι που αναπτύχθηκαν για τη διαχείριση της ΟΜΛ θα μπορούσαν επίσης να επιτρέψουν μια μεμονωμένη προσέγγιση για τους ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ. Θα ήταν χρήσιμο να προσδιοριστούν κατάλληλα χαρακτηριστικά ασθενών για την επιλογή κατάλληλης χημειοθεραπείας εφόδου ή για επακόλουθες αλλαγές των σχημάτων σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική. Μέχρι τώρα, οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μεταβλητές όπως η συνολική δόση, η δόση ανά τετραγωνικό μέτρο και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (area under the curve, AUC) ήταν γενικότερα ανεπαρκείς να παρουσιάσουν τη δύναμη της θεραπείας.(Braess, Fiegl et al. 2005) Εναλλακτικές στρατηγικές, προσαρμοσμένες στον κάθε μεμονωμένο ασθενή και βασιζόμενες σε νέους φαρμακοδυναμικούς περιγραφείς (π.χ. N-AUC) που σχετίζονται καλύτερα με την κλινική επίδραση στην ΟΜΛ σε σχέση με τις συμβατικές μεταβλητές, (Braess, Fiegl et al. 2005) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται. Περαιτέρω, μια εξέταση του φαρμακογενετικού υπόβαθρου του κάθε μεμονωμένου ασθενούς θα είναι βοηθητική στο να περιγράψει την ανεκτικότητα στη χημειοθεραπεία και στο να ισορροπήσει προσεκτικά ανάμεσα στις υποσχόμενες θεραπευτικές εκβάσεις και σημαντικές παραμέτρους σχετιζόμενες με τη θεραπεία όπως οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η τοξικότητα και το κόστος. Παράλληλα, υπάρχει η ανάγκη, περισσότερο από ποτέ για να διαχωριστούν οι κατάλληλες υπο-ομάδες ασθενών που πιθανόν να οφελούνται από την έντονη ή την κανονική χημειοθεραπεία από κάποιους που είναι υποψήφιοι για λιγότερο επιθετικές θεραπείες (Dombret, Raffoux et al. 2009), καθοδηγώντας την κλινική απόφαση για θεραπείες εφόδου.

Η γενικευμένη εντατικοποίηση της θεραπείας εφόδου δεν είναι πάντα συνώνυμη με καλύτερη θεραπευτική έκβαση από απλούστερα σχήματα, τουλάχιστον σε μη-επιλεγμένους ασθενείς. Η μετα-ανάλυση πολλαπλών θεραπειών που παρουσιάζεται εδώ έδειξε ότι ακριβιά, εντατικά και σύνθετα σχήματα όπως διπλής εφόδου (T22) ή χρονικά επακολουθούμενης εφόδου (T23) με υψηλή δόση anthracycline και με υψηλή δόση cytarabine έχουν συγκρίσιμα ποσοστά CR με τη θεραπεία αναφοράς (T1) και κανένα όφελος επιβίωσης δεν προσφέρεται από θεραπείες όπως gemtuzumab ozogamicin (για 1&8 μέρες) (T41) σε σύγκριση με μη-θεραπεία (T0). Συνεπώς με αυτό το εύρημα, μια γαλλική προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (Pautas, Merabet et al.) ανέφερε ότι κανονική-δόση idarubicin είναι ισάξια με υψηλή-δόση daunorubicin σε έναν πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ ανάμεσα στα 50 και 70 χρόνια. Επιπλέον, ο Juliusson και οι συνεργάτες του (Juliusson, Antunovic et al. 2009) κατέληξαν ότι η έντονη χημειοθεραπεία παραμένει η καλύτερη επιλογή για τους περισσότερους από τους ασθενείς με ΟΜΛ πάνω από τα 80, αλλά το ποσοστό των ασθενών που θεωρήθηκαν κατάλληλοι για έντονη χημειοθεραπεία εφόδου μειώθηκε σημαντικά από 92% (223/242) σε ασθενείς ανάμεσα στα 60-64, στο 4% (11/256) σε εκείνους 85 χρόνων και πάνω, με υψηλότερα ποσοστά θανάτων εφόδου σε μη-επίλεκτους ασθενείς για έντονη χημειοθεραπεία.

Συνοψίζοντας, κανένα πιθανό ισχυρό συμπέρασμα για οφέλη κατά την ύφεση δε θα μπορούσε να επιτευχθεί από ένα τέτοιο δίκτυο μετα-αναλύσεων. Το δίκτυο μετα-αναλύσεων που αναπτύξαμε προτείνει ότι σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς τα ATRA ή το Iomustine ίσως είναι μια αποτελεσματική

προσθήκη στα σταθερά σχήματα εφόδου που χρησιμοποιούνται στην ευαίσθητη ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, αλλά τα περισσότερα συγκρινόμενα σχήματα φαίνεται να έχουν παρόμοια ή χειρότερη αποτελεσματικότητα. Έχοντας υπόψη τους περιγραφόμενους περιορισμούς μιας τέτοιας ανάλυσης (π.χ. την κυριαρχία των έμμεσων συγκρίσεων στο δίκτυο) και το σύνθετο βιολογικό υπόβαθρο των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, η απόφαση όσον αφορά την κατάλληλη θεραπεία εφόδου στους ηλικιωμένους θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή. Περαιτέρω υποστήριξη από *in vitro* δεδομένα και μεγαλύτερες RCTs για ηλικιωμένους ασθενείς με ΟΜΛ χρειάζονται για να καθιερωθεί η επικράτηση ενός σχήματος εφόδου ανάμεσα στα άλλα. Τελικά, βασιζόμενη στο εύρος των αποτελεσματικών θεραπειών εφόδου και οι βελτιωμένες εκβάσεις λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της υποστηρικτικής φροντίδας, μια πιο προσωποκεντρική και εξατομικευμένη προσέγγιση με σημασία στο φαρμακογενετικό υπόβαθρο καθενός ασθενούς θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω υποσχόμενες εκβάσεις όσον αφορά το CR, την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ.

## VII.ΕΠΙΛΟΓΟΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ολοκληρώνοντας τους ειδικούς σκοπούς που έθεσε, η παρούσα διατριβή κατέληξε στα εξής συμπεράσματα:

- 1) Κατέδειξε σημαντικές βελτιώσεις κατά τη διάρκεια του χρόνου για τα κριτήρια που προσδιόριζαν τη μεθοδολογική ποιότητα κατα CONSORT, ενώ οι δημοσιευμένες RCTs σε υψηλά αξιολογούμενα περιοδικά έδειξαν καλύτερη ποιότητα αναφοράς. Ωστόσο, η ποιότητα αναφοράς των RCTs που εστιάζουν στις μυελοειδείς κακοήθειες παραμένει μη-ικανοποιητική. Περαιτέρω βελτίωση της αναφοράς είναι αναγκαία για να προσδιοριστεί η εγκυρότητα της κλινικής έρευνας.
- 2) Το δίκτυο μετα-αναλύσεων που αναπτύξαμε πρότεινε ότι σε σύγκριση με τη θεραπεία αναφοράς τα ATRA ή το Iomustine ίσως είναι μια αποτελεσματική προσθήκη στα σταθερά σχήματα εφόδου που χρησιμοποιούνται στην ευαίσθητη ομάδα των ηλικιωμένων ασθενών με OML, αλλά τα περισσότερα συγκρινόμενα σχήματα φαίνεται να έχουν παρόμοια ή χειρότερη αποτελεσματικότητα. Έχοντας υπόψη τους περιγραφόμενους περιορισμούς μιας τέτοιας ανάλυσης (π.χ. η κυριαρχία των έμμεσων συγκρίσεων στο δίκτυο) και το σύνθετο βιολογικό υπόβαθρο των ηλικιωμένων ασθενών με OML, η απόφαση όσον αφορά την κατάλληλη θεραπεία εφόδου στους ηλικιωμένους θα πρέπει να λαμβάνεται με προσοχή. Περαιτέρω υποστήριξη από in vitro δεδομένα και μεγαλύτερες RCTs για ηλικιωμένους ασθενείς με OML χρειάζονται για να καθιερωθεί η επικράτηση ενός σχήματος εφόδου ανάμεσα στα

άλλα. Τελικά, βασιζόμενη στο εύρος των αποτελεσματικών θεραπειών εφόδου και οι βελτιωμένες εκβάσεις λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της υποστηρικτικής φροντίδας, μια πιο προσωποκεντρική και εξατομικευμένη προσέγγιση με σημασία στο φαρμακογενετικό υπόβαθρο καθενός ασθενούς θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω υποσχόμενες εκβάσεις όσον αφορά το CR, την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ.

Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για την εκπόνηση των ειδικών σκοπών αυτής της διατριβής και οδήγησαν σε αυτά τα συμπεράσματα καταγράφηκαν και δημοσιεύτηκαν στα ακόλουθα διεθνή επιστημονικά περιοδικά ως εξής:

1. **Ziogas DC, Zintzaras E.** 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. *Ann Epidemiol.* 2009 Jul;19(7):494-500. PubMed PMID: 19523596.
2. **Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E.** A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in elderly. *Clin Therapeutics* 2011 (accepted).

Παρά το γεγονός ότι δεν παρουσιάζεται ξεκάθαρα στις καταγεγραμμένες μελέτες, έχει συμβεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ. Η απουσία σταθερού ορίου πάνω από το οποίο κάποιος θεωρούνταν ηλικιωμένος, τα πολλά διαφορετικά χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν, η αλλαγή των FAB και WHO κριτηρίων για τη



διάγνωση της ΟΜΛ κατα τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών και το γεγονός ότι οι ερευνητές δεν έπαψαν να συμπεριλαμβάνουν στις μελέτες τους ασθενείς που είναι πιθανότερο να ανεχτούν τα εφαρμοζόμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι μερικοί περιορισμοί που δεν μας επιτρέπουν να ποσοτικοποιήσουμε αβίαστα και ειδικότερα τις θεραπευτικές εξελίξεις για την αντιμετώπιση της ΟΜΛ στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα πιο στοχευμένων θεραπευτικών επιλογών, εκτός από τα συνηθισμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα που στηρίζονται σε anthracycline και cytarabine, με υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης, η επιμήκυνση της επιβίωσης των ηλικιωμένων ασθενών με ΟΜΛ, ιδίως αυτών που πέτυχαν CR και η βελτίωση της ποιότητας ζωής με μείωση των υποστηρικτικών μεταγγίσεων και θεραπειών των ουδετεροπενικών λοιμώξεων απεικονίζουν την ολοένα και καλύτερη διαχείριση του συγκεκριμένου πληθυσμού ασθενών με ΟΜΛ.

**VIII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΨΗΦΙΟΥ  
ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΚΑΙ  
ΣΥΝΑΦΩΝ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΩΝ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΩΝ**

1. Papandreou CN, Doxani C, Zdoukopoulos N, Vlachostergios PJ, Chatzidaki E, **Ziogas DC**, Koufakis T, Zintzaras E. Evidence of association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and susceptibility to breast cancer: a candidate-gene association study in a South-East European population. DNA and Cell Biology 2011 (submitted)
2. **Ziogas DC**, Nagel J, Najarian R, Mustafa S, Flier S, Tseng Y-H, Popov Y, Schuppan E, Kokkotou E. MCH signalling controls inflammation-associated intestinal fibrosis. JBC 2011 (submitted)
3. **Ziogas DC**, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in elderly. Clin Therapeutics 2011 (accepted)
4. Wang Y, **Ziogas DC**, Biddinger S, Kokkotou E. You deserve what you eat: Lessons learned from the study of the Melanin-Concentrating Hormone (MCH) - deficient mice. Gut. 2010 Dec;59(12):1625-34. Epub 2010 Oct 21.PMID: 20966023

5. Cremonini F, **Ziogas DC**, Chang HY, Kokkotou E, Kelley JM, Conboy L, Kaptchuk TJ, Lembo AJ. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(1):29-42. Epub 2010 Mar 26. PubMed PMID: 20353496.
6. Zintzaras E, Kitsios GD, **Ziogas DC**, Rodopoulou P, Karachalios T. Field synopsis and synthesis of genetic association studies in osteoarthritis: the CUMAGAS-OSTEO information system. *Am J Epidemiol.* 2010 Apr 15;171(8):851-8. Epub 2010 Mar 17. Review. PubMed PMID: 20237151.
7. Kokkotou E, Conboy LA, **Ziogas DC**, Quilty MT, Kelley JM, Davis RB, Lembo AJ, Kaptchuk TJ. Serum correlates of the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010 Mar;22(3):285-e81. Epub 2009 Dec 22. PubMed PMID: 20028464; PubMed Central PMCID: PMC2852478.
8. Zintzaras E, **Ziogas DC**, Kitsios GD, Papathanasiou AA, Lau J, Raman G. MTHFR gene polymorphisms and response to chemotherapy in colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacogenomics.* 2009 Aug;10(8):1285-94. PubMed PMID: 19663673.

9. **Ziogas DC, Zintzaras E.** 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. *Ann Epidemiol.* 2009 Jul;19(7):494-500. PubMed PMID: 19523596.

## ΙΧ. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με το πέρας της διδακτορικής διατριβής, θα επιθυμούσα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες προς τους Καθηγητές της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής -Καθηγ. Ηλία Ζιντζαρά, Καθηγ. Μιχάλη Βουλγαρέλη, και Καθηγ. Ματθαίο Σπελέτα-, χωρίς τη συνδρομή των οποίων δε θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της παρούσας ερευνητικής εργασίας.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίηση του παρόντος ερευνητικού έργου και στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

## X. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbas, S., S. Lugthart, et al. "Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value." Blood **116**(12): 2122-6.
- Agha, R., D. Cooper, et al. (2007). "The reporting quality of randomised controlled trials in surgery: a systematic review." Int J Surg **5**(6): 413-22.
- Altman, D. G. (1996). "Better reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement." BMJ **313**(7057): 570-1.
- Altman, D. G. (2005). "Endorsement of the CONSORT statement by high impact medical journals: survey of instructions for authors." BMJ **330**(7499): 1056-7.
- Altman, D. G., K. F. Schulz, et al. (2001). "The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration." Ann Intern Med **134**(8): 663-94.
- Amadori, S., S. Suciù, et al. (2005). "Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Leukemia Groups." Leukemia **19**(10): 1768-73.
- Amadori, S., S. Suciù, et al. (2004). "Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in

elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups." Haematologica **89**(8): 950-6.

Anderson, J. E., K. J. Kopecky, et al. (2002). "Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study." Blood **100**(12): 3869-76.

Appelbaum, F. R., H. Gundacker, et al. (2006). "Age and acute myeloid leukemia." Blood **107**(9): 3481-5.

Archimbaud, E., U. Jehn, et al. (1999). "Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia." Leukemia **13**(6): 843-9.

Baer, M. R., S. L. George, et al. (2002). "Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720." Blood **100**(4): 1224-32.

Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S., C. Erpelinck, et al. (2003). "High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients." Blood **101**(3): 837-45.

- Barrett AJ, T. J., Samson DW (1990). "Rapid remission induction and improved disease free survival in acute leukemia using daunorubicin, Ara-C, and CCNU." Leuk Lymphoma **3**: 139-145.
- Bauduer, F., L. Ducout, et al. (1999). "De novo and secondary acute myeloid leukemia in patients over the age of 65: a review of fifty-six successive and unselected cases from a general hospital." Leuk Lymphoma **35**(3-4): 289-96.
- Begg, C., M. Cho, et al. (1996). "Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement." JAMA **276**(8): 637-9.
- Boissel, N., O. Nibourel, et al. "Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group." J Clin Oncol **28**(23): 3717-23.
- Bolanos-Meade, J., J. E. Karp, et al. (2003). "Timed sequential therapy of acute myelogenous leukemia in adults: a phase II study of retinoids in combination with the sequential administration of cytosine arabinoside, idarubicin and etoposide." Leuk Res **27**(4): 313-21.
- Bonadonna, G. and P. Valagussa (1990). "Influence of clinical trials on current treatment strategy for Hodgkin's disease." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**(1): 209-18.
- Bradbury, D. A., S. Aldington, et al. (1996). "Down-regulation of bcl-2 in AML blasts by all-trans retinoic acid and its relationship to CD34 antigen expression." Br J Haematol **94**(4): 671-5.



- Braess, J., M. Fiegl, et al. (2005). "Modeling the pharmacodynamics of highly schedule-dependent agents: exemplified by cytarabine-based regimens in acute myeloid leukemia." Clin Cancer Res **11**(20): 7415-25.
- Bullinger, L., M. Ehrich, et al. "Quantitative DNA methylation predicts survival in adult acute myeloid leukemia." Blood **115**(3): 636-42.
- Burnett, A., M. Wetzler, et al. "Therapeutic advances in acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **29**(5): 487-94.
- Burnett, A. K., R. K. Hills, et al. "The impact on outcome of the addition of all-trans retinoic acid to intensive chemotherapy in younger patients with nonacute promyelocytic acute myeloid leukemia: overall results and results in genotypic subgroups defined by mutations in NPM1, FLT3, and CEBPA." Blood **115**(5): 948-56.
- Burnett, A. K. and U. Mohite (2006). "Treatment of older patients with acute myeloid leukemia--new agents." Semin Hematol **43**(2): 96-106.
- Byrd, J. C., K. Mrozek, et al. (2002). "Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)." Blood **100**(13): 4325-36.
- Carter, B. Z., M. Milella, et al. (2001). "Cytokine-regulated expression of survivin in myeloid leukemia." Blood **97**(9): 2784-90.
- Chalmers, T. C. and J. Lau (1996). "Changes in clinical trials mandated by the advent of meta-analysis." Stat Med **15**(12): 1263-8; discussion 1269-72.

- Cheson, B. D., D. M. Jasperse, et al. (1986). "A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes." J Clin Oncol **4**(12): 1857-64.
- Colditz, G. A., J. N. Miller, et al. (1989). "How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: Medical." Stat Med **8**(4): 441-54.
- Damm, F., M. Heuser, et al. "Single nucleotide polymorphism in the mutational hotspot of WT1 predicts a favorable outcome in patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **28**(4): 578-85.
- Dastugue, N., C. Payen, et al. (1995). "Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group." Leukemia **9**(9): 1491-8.
- Del Poeta, G., A. Venditti, et al. (2003). "Amount of spontaneous apoptosis detected by Bax/Bcl-2 ratio predicts outcome in acute myeloid leukemia (AML)." Blood **101**(6): 2125-31.
- DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." Control Clin Trials **7**(3): 177-88.
- Dillman, R. O., R. B. Davis, et al. (1991). "A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B." Blood **78**(10): 2520-6.
- Djulbegovic, B., T. P. Loughran, Jr., et al. (1999). "The quality of medical evidence in hematology-oncology." Am J Med **106**(2): 198-205.

- Dohner, H., E. H. Estey, et al. "Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet." Blood **115**(3): 453-74.
- Dombret, H., E. Raffoux, et al. (2009). "New insights in the management of elderly patients with acute myeloid leukemia." Curr Opin Oncol **21**(6): 589-93.
- Dufour, A., F. Schneider, et al. "Acute myeloid leukemia with biallelic CEBPA gene mutations and normal karyotype represents a distinct genetic entity associated with a favorable clinical outcome." J Clin Oncol **28**(4): 570-7.
- Eddy M. David, B. J. (1988). The quality of medical evidence: implications for quality of care. .
- Estey, E. (2007). "Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients." J Clin Oncol **25**(14): 1908-15.
- Estey, E., P. Thall, et al. (1997). "Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy." Blood **90**(8): 2969-77.
- Estey, E. H., P. F. Thall, et al. (1999). "Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome." Blood **93**(8): 2478-84.

- Falini, B., N. Bolli, et al. (2009). "Altered nucleophosmin transport in acute myeloid leukaemia with mutated NPM1: molecular basis and clinical implications." Leukemia **23**(10): 1731-43.
- Farrokhyar, F., R. Chu, et al. (2007). "A systematic review of the quality of publications reporting coronary artery bypass grafting trials." Can J Surg **50**(4): 266-77.
- Fernandez, H. F., Z. Sun, et al. (2009). "Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia." N Engl J Med **361**(13): 1249-59.
- Fialkow, P. J., J. W. Janssen, et al. (1991). "Clonal remissions in acute nonlymphocytic leukemia: evidence for a multistep pathogenesis of the malignancy." Blood **77**(7): 1415-7.
- Figueroa, M. E., S. Lugthart, et al. "DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia." Cancer Cell **17**(1): 13-27.
- Frohling, S., R. F. Schlenk, et al. (2006). "Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B." Blood **108**(10): 3280-8.
- Gaidzik, V. and K. Dohner (2008). "Prognostic implications of gene mutations in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics." Semin Oncol **35**(4): 346-55.
- Gale, R. E., C. Green, et al. (2008). "The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1

mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia." Blood **111**(5): 2776-84.

Gerson, S. L., J. E. Trey, et al. (1988). "Potentiation of nitrosourea cytotoxicity in human leukemic cells by inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase." Cancer Res **48**(6): 1521-7.

Giles, F. J., G. Garcia-Manero, et al. (2002). "Phase II study of troxacitabine, a novel dioxolane nucleoside analog, in patients with refractory leukemia." J Clin Oncol **20**(3): 656-64.

Glenny, A. M., D. G. Altman, et al. (2005). "Indirect comparisons of competing interventions." Health Technol Assess **9**(26): 1-134, iii-iv.

Godwin, J. E., K. J. Kopecky, et al. (1998). "A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031)." Blood **91**(10): 3607-15.

Goldstone, A. H., A. K. Burnett, et al. (2001). "Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial." Blood **98**(5): 1302-11.

Golfinopoulos, V., G. Pentheroudakis, et al. (2009). "Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis." Cancer Treat Rev **35**(7): 570-3.

Golfinopoulos, V., G. Salanti, et al. (2007). "Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis." Lancet Oncol **8**(10): 898-911.

- Gorman, M. (1999). The ageing and development report: poverty, independence and the world's older people. Development and the rights of older people. Randel J. London, Earthscan Publications Ltd.: 3-21.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (2001). "The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial." Blood **98**(5): 1312-20.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (1998). "The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties." Blood **92**(7): 2322-33.
- Groschel, S., S. Lugthart, et al. "High EVI1 expression predicts outcome in younger adult patients with acute myeloid leukemia and is associated with distinct cytogenetic abnormalities." J Clin Oncol **28**(12): 2101-7.
- Hiddemann, W., W. Kern, et al. (1999). "Management of acute myeloid leukemia in elderly patients." J Clin Oncol **17**(11): 3569-76.
- Higgins, J. P. and S. G. Thompson (2002). "Quantifying heterogeneity in a meta-analysis." Stat Med **21**(11): 1539-58.
- Hill, C. L., R. Buchbinder, et al. (2007). "Quality of reporting of randomized clinical trials in abstracts of the 2005 annual meeting of the American College of Rheumatology." J Rheumatol **34**(12): 2476-80.
- Hill, C. L., M. P. LaValley, et al. (2002). "Discrepancy between published report and actual conduct of randomized clinical trials." J Clin Epidemiol **55**(8): 783-6.

- Hoffman, R. e. a. (2005). Hematology: Basic Principles and Practice, Elsevier Churchill Livingstone.
- Hotopf, M., G. Lewis, et al. (1997). "Putting trials on trial--the costs and consequences of small trials in depression: a systematic review of methodology." J Epidemiol Community Health **51**(4): 354-8.
- Hu, Z. B., M. D. Minden, et al. (1995). "Direct evidence for the participation of bcl-2 in the regulation by retinoic acid of the Ara-C sensitivity of leukemic stem cells." Leukemia **9**(10): 1667-73.
- Huwiler-Muntener, K., P. Juni, et al. (2002). "Quality of reporting of randomized trials as a measure of methodologic quality." JAMA **287**(21): 2801-4.
- Jongen-Lavrencic, M., S. M. Sun, et al. (2008). "MicroRNA expression profiling in relation to the genetic heterogeneity of acute myeloid leukemia." Blood **111**(10): 5078-85.
- Juliusson, G., P. Antunovic, et al. (2009). "Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry." Blood **113**(18): 4179-87.
- Juni, P., D. G. Altman, et al. (2001). "Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials." BMJ **323**(7303): 42-6.
- Kantarjian, H., V. Gandhi, et al. (2003). "Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia." Blood **102**(7): 2379-86.

- Kantarjian, H., S. O'Brien, et al. (2006). "Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome." Cancer **106**(5): 1090-8.
- Karakas, T., C. C. Miething, et al. (2002). "The coexpression of the apoptosis-related genes bcl-2 and wt1 in predicting survival in adult acute myeloid leukemia." Leukemia **16**(5): 846-54.
- Ketley, N. J., P. D. Allen, et al. (1997). "Modulation of idarubicin-induced apoptosis in human acute myeloid leukemia blasts by all-trans retinoic acid, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub>, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor." Blood **90**(11): 4578-87.
- Kober, T., S. Trelle, et al. (2006). "Reporting of randomized controlled trials in Hodgkin lymphoma in biomedical journals." J Natl Cancer Inst **98**(9): 620-5.
- Kuendgen, A. and U. Germing (2009). "Emerging treatment strategies for acute myeloid leukemia (AML) in the elderly." Cancer Treat Rev **35**(2): 97-120.
- Lai, T. Y., V. W. Wong, et al. (2007). "Quality of reporting of key methodological items of randomized controlled trials in clinical ophthalmic journals." Ophthalmic Epidemiol **14**(6): 390-8.
- Langer, C., M. D. Radmacher, et al. (2008). "High BAALC expression associates with other molecular prognostic markers, poor outcome, and a distinct gene-expression signature in cytogenetically normal patients



younger than 60 years with acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study." Blood **111**(11): 5371-9.

Latagliata, R., V. Bongarzone, et al. (2006). "Acute myelogenous leukemia in elderly patients not eligible for intensive chemotherapy: the dark side of the moon." Ann Oncol **17**(2): 281-5.

Le Henaff, A., B. Giraudeau, et al. (2006). "Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials." JAMA **295**(10): 1147-51.

Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1999). "Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study." Blood **94**(3): 1086-99.

Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1997). "Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study." Blood **89**(9): 3323-9.

Liberati, A., H. N. Himel, et al. (1986). "A quality assessment of randomized control trials of primary treatment of breast cancer." J Clin Oncol **4**(6): 942-51.

List, A. F., K. J. Kopecky, et al. (2001). "Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study." Blood **98**(12): 3212-20.

- Lowenberg, B., J. R. Downing, et al. (1999). "Acute myeloid leukemia." N Engl J Med **341**(14): 1051-62.
- Lowenberg, B., G. J. Ossenkoppele, et al. (2009). "High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia." N Engl J Med **361**(13): 1235-48.
- Lowenberg, B., S. Suciú, et al. (1998). "Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group." J Clin Oncol **16**(3): 872-81.
- Lowenberg, B., W. van Putten, et al. (2003). "Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia." N Engl J Med **349**(8): 743-52.
- Lowenberg, B., R. Zittoun, et al. (1989). "On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group." J Clin Oncol **7**(9): 1268-74.
- Lugthart, S., S. Groschel, et al. "Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **28**(24): 3890-8.

- Lundh, A. and P. C. Gotzsche (2008). "Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies." BMC Med Res Methodol **8**: 22.
- Marcucci, G., K. Maharry, et al. "IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study." J Clin Oncol **28**(14): 2348-55.
- Mauri, D., N. P. Polyzos, et al. (2008). "Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer." J Natl Cancer Inst **100**(24): 1780-91.
- Mayer, R. J., R. B. Davis, et al. (1994). "Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B." N Engl J Med **331**(14): 896-903.
- McNamee, D. and R. Horton (1996). "Lies, damn lies, and reports of RCTs." Lancet **348**(9027): 562.
- Metzeler, K. H., A. Dufour, et al. (2009). "ERG expression is an independent prognostic factor and allows refined risk stratification in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of ERG, MN1, and BAALC transcript levels using oligonucleotide microarrays." J Clin Oncol **27**(30): 5031-8.
- Mills, E., Y. K. Loke, et al. (2004). "Determining the reporting quality of RCTs in clinical pharmacology." Br J Clin Pharmacol **58**(1): 61-5.

- Mills, E. J., P. Wu, et al. (2005). "The quality of randomized trial reporting in leading medical journals since the revised CONSORT statement." Contemp Clin Trials **26**(4): 480-7.
- Moher, D., P. Fortin, et al. (1996). "Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews." Lancet **347**(8998): 363-6.
- Moher D, J. A., Tugwell P. (1996). "Assessing the quality of randomized controlled trials. Current issues and future directions." Int J Technol Assess Health Care. **12**: 195-208.
- Moher, D., A. Jones, et al. (2001). "Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation." JAMA **285**(15): 1992-5.
- Moher, D., A. Liberati, et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." BMJ **339**: b2535.
- Moher, D., A. Liberati, et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." PLoS Med **6**(7): e1000097.
- Moher, D., A. Liberati, et al. (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." Ann Intern Med **151**(4): 264-9, W64.
- Moher, D., K. F. Schulz, et al. (2001). "The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials." JAMA **285**(15): 1987-91.

- Moher, D., K. F. Schulz, et al. (2001). "The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials." Ann Intern Med **134**(8): 657-62.
- Moher, D., I. Simera, et al. (2008). "Helping editors, peer reviewers and authors improve the clarity, completeness and transparency of reporting health research." BMC Med **6**: 13.
- Mrozek, K., G. Marcucci, et al. (2008). "Advances in molecular genetics and treatment of core-binding factor acute myeloid leukemia." Curr Opin Oncol **20**(6): 711-8.
- No, a. (1998). "A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group." Br J Haematol **103**(1): 100-9.
- Oken, M. M., R. H. Creech, et al. (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." Am J Clin Oncol **5**(6): 649-55.
- Oksenhendler, E., P. Landais, et al. (1989). "Acral erythema and systemic toxicity related to CHA induction therapy in acute myeloid leukemia." Eur J Cancer Clin Oncol **25**(8): 1181-5.
- Olkin, I. (1995). "Meta-analysis: reconciling the results of independent studies." Stat Med **14**(5-7): 457-72.
- Paschka, P., G. Marcucci, et al. (2008). "Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study." J Clin Oncol **26**(28): 4595-602.

- Paschka, P., R. F. Schlenk, et al. "IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication." J Clin Oncol **28**(22): 3636-43.
- Pautas, C., F. Merabet, et al. "Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study." J Clin Oncol **28**(5): 808-14.
- Perkins, C., C. N. Kim, et al. (2000). "Arsenic induces apoptosis of multidrug-resistant human myeloid leukemia cells that express Bcr-Abl or overexpress MDR, MRP, Bcl-2, or Bcl-x(L)." Blood **95**(3): 1014-22.
- Pfeifer M, S. G. (1999). "The continued use of retracted invalid scientific literature. ." JAMA **263**: 1420-1423.
- Phipps, S. M., W. K. Love, et al. (2009). "Retinoid-induced histone deacetylation inhibits telomerase activity in estrogen receptor-negative breast cancer cells." Anticancer Res **29**(12): 4959-64.
- Piaggio, G., D. R. Elbourne, et al. (2006). "Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement." JAMA **295**(10): 1152-60.
- Pigneux, A., V. Perreau, et al. (2007). "Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results." Haematologica **92**(10): 1327-34.

- Pildal, J., A. Hrobjartsson, et al. (2007). "Impact of allocation concealment on conclusions drawn from meta-analyses of randomized trials." Int J Epidemiol **36**(4): 847-57.
- Plint, A. C., D. Moher, et al. (2006). "Does the CONSORT checklist improve the quality of reports of randomised controlled trials? A systematic review." Med J Aust **185**(5): 263-7.
- Pulsoni, A., L. Pagano, et al. (2004). "Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia." Haematologica **89**(3): 296-302.
- Rao, A. V., P. J. Valk, et al. (2009). "Age-specific differences in oncogenic pathway dysregulation and anthracycline sensitivity in patients with acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **27**(33): 5580-6.
- Rennie, D. (1996). "How to report randomized controlled trials. The CONSORT statement." JAMA **276**(8): 649.
- Rennie, D. (2001). "CONSORT revised--improving the reporting of randomized trials." JAMA **285**(15): 2006-7.
- Rosner, B. (2006). Fundamentals of Biostatistics.
- Rowe, J. M. and J. L. Liesveld (1997). "Hematopoietic growth factors in acute leukemia." Leukemia **11**(3): 328-41.
- Rowe, J. M., D. Neuberg, et al. (2004). "A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group." Blood **103**(2): 479-85.

- Santamaria, C., M. C. Chillon, et al. "BAALC is an important predictor of refractoriness to chemotherapy and poor survival in intermediate-risk acute myeloid leukemia (AML)." Ann Hematol **89**(5): 453-8.
- Schaich, M., T. Illmer, et al. (2002). "Intensified double induction therapy with high dose mitoxantrone, etoposide, m-amsacrine and high dose ara-C for elderly acute myeloid leukemia patients aged 61-65 years." Haematologica **87**(8): 808-15.
- Schlenk, R. F., K. Dohner, et al. (2009). "Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B." Haematologica **94**(1): 54-60.
- Schlenk, R. F., K. Dohner, et al. (2008). "Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia." N Engl J Med **358**(18): 1909-18.
- Schlenk, R. F., S. Frohling, et al. (2004). "Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia." Leukemia **18**(11): 1798-803.
- Scholl, S., C. Theuer, et al. (2008). "Clinical impact of nucleophosmin mutations and Flt3 internal tandem duplications in patients older than 60 yr with acute myeloid leukaemia." Eur J Haematol **80**(3): 208-15.
- Schulz, K. F., I. Chalmers, et al. (1995). "Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials." JAMA **273**(5): 408-12.



- Sekeres, M. A., R. M. Stone, et al. (2004). "Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome." Leukemia **18**(4): 809-16.
- Sievers, E. L., R. A. Larson, et al. (2001). "Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse." J Clin Oncol **19**(13): 3244-54.
- Slovak, M. L., K. J. Kopecky, et al. (2000). "Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study." Blood **96**(13): 4075-83.
- Soares, H. P., S. Daniels, et al. (2004). "Bad reporting does not mean bad methods for randomised trials: observational study of randomised controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group." BMJ **328**(7430): 22-4.
- Song, F., Y. K. Loke, et al. (2009). "Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews." BMJ **338**: b1147.
- Stone, R. M. (2002). "The difficult problem of acute myeloid leukemia in the older adult." CA Cancer J Clin **52**(6): 363-71.
- Stone, R. M., D. T. Berg, et al. (1995). "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B." N Engl J Med **332**(25): 1671-7.

- Stone, R. M., M. R. O'Donnell, et al. (2004). "Acute myeloid leukemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 98-117.
- Summers, K., J. Stevens, et al. (2007). "Wilms' tumour 1 mutations are associated with FLT3-ITD and failure of standard induction chemotherapy in patients with normal karyotype AML." Leukemia **21**(3): 550-1; author reply 552.
- Tilly, H., S. Castaigne, et al. (1990). "Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly." J Clin Oncol **8**(2): 272-9.
- van der Holt, B., D. A. Breems, et al. (2007). "Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial." Br J Haematol **136**(1): 96-105.
- van der Holt, B., B. Lowenberg, et al. (2005). "The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis." Blood **106**(8): 2646-54.
- van der Valk, R., C. A. Webers, et al. (2009). "A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure." J Clin Epidemiol **62**(12): 1279-83.

- Venditti, A., R. Stasi, et al. (1995). "All-trans retinoic acid and low-dose cytosine arabinoside for the treatment of 'poor prognosis' acute myeloid leukemia." Leukemia **9**(7): 1121-5.
- Veneri, D., F. Zanetti, et al. (2002). "Acute myeloid leukemia in the elderly: evaluation of overall survival in 69 consecutive patients." Haematologica **87**(4): 447-8.
- Virappane, P., R. Gale, et al. (2008). "Mutation of the Wilms' tumor 1 gene is a poor prognostic factor associated with chemotherapy resistance in normal karyotype acute myeloid leukemia: the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party." J Clin Oncol **26**(33): 5429-35.
- Wallace, B. C., C. H. Schmid, et al. (2009). "Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data." BMC Med Res Methodol **9**: 80.
- Whitman, S. P., K. Maharry, et al. "FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study." Blood **116**(18): 3622-6.
- Wieser, R., M. Scheideler, et al. "microRNAs in acute myeloid leukemia: expression patterns, correlations with genetic and clinical parameters, and prognostic significance." Genes Chromosomes Cancer **49**(3): 193-203.

Wouters, B. J., B. Lowenberg, et al. (2009). "Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome." Blood **113**(13): 3088-91.

Zintzaras, E. and J. Lau (2008). "Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches." J Clin Epidemiol **61**(7): 634-45.

Ziogas, D. C. and E. Zintzaras (2009). "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." Ann Epidemiol **19**(7): 494-500.

---

<sup>i</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177-818.

<sup>ii</sup> Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557-560