

ODRAZ VÝSLEDKŮ KLINICKÝCH STUDIÍ V POPULAČNÍM ONKOLOGICKÉM REGISTRU

REFLECTION OF RESULTS FROM CLINICAL TRIALS IN POPULATION CANCER REGISTRY

ŽALOUĐÍK J., VYZULA R.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM BRNO

Souhrn: Randomizovaná klinická studie je sice dosud neúčinnějším vědeckým nástrojem klinického bádání, hledajícího optimální léčebné postupy, neměla by však zůstat jeho konečným cílem.

Rozhodující je, nakolik se podaří implementovat pozitivní výsledky klinických studií v rutinní praxi a jak se podaří prokázat a zopakovat také v neselektovaných souborech. V České republice lze základní dopady v praxi akceptovaných mezinárodních studií sledovat v Národním onkologickém registru vedeném od roku 1977, který obsahuje také diagnostické a léčebné parametry, a je vybaven analytickým softwarem SVOD (Systém pro vizualizaci onkologických dat), který vyvinulo Centrum biostatistiky a analýz MU v Brně. Rozdíly mezi výsledky klinických studií a praxí, zejména pak rozdíly mezi výsledky různých pracovišť zasahujícími do léčby, je možno hodnotit také z pohledu ekvity onkologické péče. V práci jsou uvedeny příklady, kdy nálezy v populačním onkologickém registru jsou v souladu s doporučeními z kontrolovaných klinických studií a jejich metaanalýz. Jde o adjuvantní chemoterapii u II. stadia karcinomu prsu a III. stadia karcinomu kolorekta, dále předoperační radioterapii karcinomu rekta, chemoadjuvanci ve stadiu III. maligního melanomu, srovnání léčebných metod u hepatocelárního karcinomu a vliv chemoterapie na vývoj III.-IV. stadií sarkomů měkkých tkání.

Klíčová slova: výsledky kontrolovaných klinických studií, národní onkologický registr, srovnání křivek přežití, medicína založená na důkazech, problém ekvity

Summary: Randomized clinical study represents to date the most effective measure for clinical research aimed to search for optimal therapies, but it should not remain its only goal. It is most important that the results of a controlled clinical study can be implemented in routine practice and repeated in non-selected groups of patients. In the Czech Republic the possibility exists to compare the impact of widely accepted protocols from clinical studies in nationwide population cancer registry managed since 1977. The parameters of the National Cancer Registry include also the data on diagnosis and treatment in each reported case. The database can be analysed by a unique software for viewing oncological data (SVOD) developed in the Center of Biostatistics and Analyses of the Masaryk University in Brno. The differences between the results from clinical studies and actual practice as well as variations in treatment results between different hospitals can be envisaged also as equity issue. In the article, there are demonstrated six examples of results achieved in population registry from routine practice which are concordant with conclusions from controlled clinical studies and their meta-analyses. The examples include results of adjuvant chemotherapy in stage II breast cancer and stage III colorectal cancer, preoperative radiotherapy in stage III rectal cancer, adjuvant chemotherapy in stage III malignant melanoma, comparison on various therapies in hepatocellular carcinoma and chemotherapy in stage III-IV soft-tissue sarcomas.

Key words: results from controlled clinical trials, national cancer registry, comparison of survival curves, evidence-based medicine, equity issue

Smyslem organizovaných klinických studií je hledat a potvrdit optimální léčebné postupy za podmínek, které redukuje počet faktorů ovlivňujících výsledky srovnávaných léčebných protokolů. Randomizovaná kontrolovaná klinická studie je pokládána za jediný způsob vědeckého průkazu rozdílnosti výsledků srovnávaných léčebných postupů.

Málo se však hovoří o tom, že jde sice o vědecký nástroj bádání, avšak nikoli jeho konečný cíl. Z chování mnohých výzkumných týmů se zdá, že finálním produktem klinických hodnocení je pouze publikace výsledků kontrolovaných studií v předních odborných časopisech a na velkých mezinárodních konferencích bez zájmu o další implementaci v praxi. Prezentace výsledků léta běžících a inzerovaných klinických stu-

dií jsou odbornou veřejností s napětím očekávány a mnohdy vedou ke změně doporučených diagnosticko-léčebných postupů či tzv. guidelines, řídí se jimi jednotlivci, celá pracoviště či celonárodní a mezinárodní léčebné protokoly v rutinní praxi. Tento postup je označován za medicínu založenou na důkazech (*evidence based medicine*), v našem případě tedy onkologii založenou na důkazech.

Obvykle nevyčtenou slabinou našeho přesvědčení o vědeckosti tohoto postupu je, že zpravidla končí v polovině cesty. Tedy v přenesení postupu, který se ukázal v kontrolované klinické studii jako výhodnější, do klinické praxe s vírou, že v rutinní praxi bude tento přínos stejný nebo aspoň srovnatelný. Zpravidla chybí zpětná vazba prokazující, jakého přínosu nový postup dosáhl

v rutinní praxi, zatížené vysokou heterogenitou souborů a celou řadou faktorů, které mohou výsledek ovlivnit. Aplikujeme-li tedy výsledky kontrolovaných klinických studií pouze s vírou, že jejich odraz v praxi bude přínosný, nejde nakonec o medicínu založenou za důkazů, nýbrž na důvěře, že podmínky praxe jsou jaksi podobné podmínkám randomizované studie a výsledek musí být podobný. Ve skutečnosti však tímto poskytujeme jen *confidence-based medicine*, nikoli *evidence-based medicine*. Nebo, přesněji řečeno, provozujeme evidence-based medicine v první etapě badání následovanou confidence-based medicine v etapě druhé, tedy aplikační. Můžeme se pak setkat i s tím, že zatímco přibývá úspěšnosti léčby v jednotlivých randomizovaných studiích, nemění se nijak celková úspěšnost léčby v populaci, byť jsou protokoly úspěšné ve studiích respektovány a aplikovány. Zpravidla je nová úspěšnější také nákladnější a po letech tohoto „*evidence-based, but confidence-followed*“ postupu se můžeme dobrat rozporu dramatického nárůstu nákladů léčby (třeba o řád) bez odezvy v pozitivních změnách v populačním registru, tedy v redukci mortality, respektive redukci poměru mezi mortalitou a incidencí.

Ostatně již v úvodu diskusi o významu populačních registrů tvrdíme, že proměny léčebných postupů zpravidla celkovou mortalitu významně neovlivní a k redukci mortality lze přispět pouze časnějším záchytem daného nádoru, tedy populačním downstagingem. Ekonomové a manažeři nezaují medicínskou stránkou hledání lepších léčebných postupů by se pak mohli ptát, proč tedy navrhuje pro širokou aplikaci léčbu novou a nákladnější, když se neprojeví u většího počtu nemocných v denní praxi. Ptát by se sice mohli, ale zpravidla se neptají. Ekonomika zdravotní péče je totiž, zejména u nás, pojmána pouze deskriptivně jako distribuční či přidělový problém. Analytika v praxi zcela chybí. *Cost/benefit analýzy* jsou u nás extrémně vzácné a dokonce budí dojem něčeho nedůstojného, nehumánního, technokratického a pouze krizového řešení různých propadů či deficitů. Pokud se pak vůbec při hrazení nové a nákladnější léčby argumentuje i něčím jiným než lobistickými tlaky, rétorikou podpory pokroku a modernosti, tak jsou to právě výsledky randomizovaných klinických studií, od nichž se automaticky odvozuje očekávání přínosu v praktických aplikacích.

Jako východisko pro změnu je tento postup asi jediný možný, ale poté již jakýkoli proces validace postupů a verifikace výsledků v praxi zcela chybí. Proces jakoby skončil uvedením protokolu z kontrolované studie do praxe. Validací postupů ovšem míníme ověření, zda v praxi je skutečně uplatňován protokol, použitý v randomizované studii. Teprve v poslední době se začíná věnovat pozornost třeba redukci dávkové intenzity v chemoterapii a zjišťuje se, že jen u části nemocných je dodrženo původní doporučené léčebné schéma jak pokud jde o dávku tak o intervaly podání. Obvykle nejde o svévoli, ale o situace vynucené nežádoucími reakcemi, pestrosti klinických situací, interkurencemi, provozními událostmi nebo i individuální obavou z dalších nákladů při zvládnutí toxických účinků podpůrnou léčbou. Vážne-li již validace nově do praxe přijatého protokolu, pak zcela jistě vážne i verifikace celkových výsledků. Většina pracovišť, snad mimo velká onkologická specializovaná centra, totiž nemá ani vypracovány nástroje pro hodnocení celkových výsledků své léčby a prakticky nepracuje s daty parametrizovanými do té míry, aby tato verifikace byla možná.

Pohybujeme se tak, nejen u nás, ve světě možného, nikoli ideálního hodnocení klinických výsledků. Evidenci čili průkaznost kontrolovaných studií tak následuje konfidence čili důvěra, že to v praxi nakonec také bude nějak přínosné. Tento stav je dán disperzní povahou péče, přehnaným soustředěním odborníků i plátců na dílčí výkon a jen malou koncentrací na celý postup a řešení problému nádorového onemocnění vcelku. Je-li péče disperzní, chaotická a procesně málo provázaná, chybějí také vůle i nástroje k parametrizaci dat, jejich shromažďování a vyhodnocování a tudíž i možnost ověřit dopad nového léčebného protokolu v praxi. Dílčí výsledky relativně malých souborů jsou spíše dílem jednotlivců, ať již entusiastů nebo cílevědomých autorů disertačních, habilitačních či grantových prací. Pokud jejich výsledky potvrdí závěry

kontrolovaných studií, je dopad této podpůrné informace pokládán za nevýznamný, pokud jsou se závěry kontrolovaných studií v rozporu, jsou výsledky zpravidla odmítány jako nereprezentativní a neschopné zpochybnit závěry studie pro praktické aplikace.

Je zřejmé, že praktická studie nemůže nikterak revidovat výsledky randomizované studie. Může však naopak dobře popsat jak se protokol klinické studie chová či uplatní v běžné praxi. Jde ovšem nejen o jeho finální výsledky, nýbrž také o validaci, byl-li vskutku uplatněn beze změn nebo s jakými změnami a v jaké míře. Podmínky praxe nemusejí totiž dovolovat použití stejných kritérií, s nimiž pracoval protokol kontrolované studie v selektované skupině nemocných. Případné změny a odlišnosti pak mohou rozhodovat o konečném souladu nebo diskrepanci mezi výsledky studie a praxí.

Je tedy otázkou, jaký obraz nám dávají jen samotné výsledky klinických studií pro hodnocení posunů v onkologické léčbě v celé populaci, tedy u drtivé většiny nemocných. Vždyť v podmínkách kontrolovaných klinických studií je u nás léčeno jen pár procent nebo spíše promilí nemocných ve vazbě na několik specializovaných pracovišť. Ostatně podobně je tomu ve většině států světa. Přitom léčebné postupy a jejich vývoj jsou diktovány jen výsledky randomizovaných studií, oznamovaných zpravidla na mezinárodních kongresech ASCO či ESMO.

Jakousi paralelní snahou objektivizovat výsledky jednotlivých studií, které mohou být, jak již historie ukázala, i metodologicky chybné či z různých důvodů zkresené, jsou *metaanalýzy*. Srovnáváním výsledků více randomizovaných klinických studií v kompilované podobě, která zvažuje i odlišnosti souborů či metodiky, se lze dopracovat k jakémusi vyššímu stupni evidence. Zpravidla však řešení určitého problému končí tak, že část studií nový postup potvrdila a část nikoli. Statistický přínos je pokládán za tím významnější, čím větší jsou komparované soubory. Na druhé straně je zřejmé, že přínos je nepochybný právě tam, kde rozdíl je markantní již v souborech malých. Mnohé studie byly ukončeny právě proto, že výsledky v jednom rameni protokolů byly natolik lepší či horší, že další randomizace by jednu skupinu nemocných zcela jasně znevýhodňovala a pokračovat ve studii by bylo neetické.

Ani metaanalýza ovšem nikterak neobjasňuje přínos nových postupů v praxi, tedy v neselektované populaci. Vyznívají-li její závěry jednoznačně, zvyšuje snad šanci, že přínosu bude dosaženo i v populaci jako celku. O míře tohoto přínosu však informaci nepodává. Neselektovanou populací samozřejmě není míněno bezbřehé užívání protokolu studie, nýbrž respektování indikačních kritérií vyplývajících ze zadání kontrolovaného klinického hodnocení.

Mnohými je však dosud stále pokládáno spíše za troufalé hledat dopady studiem doporučených léčebných postupů v populačním registru. Ostatně i v mnoha velmi rozvinutých zemích tato možnost ve skutečnosti ani není. Populační registry těchto zemí jsou nezřídka limitované geograficky i obsahově. Nejčastěji sledují jen základní epidemiologické údaje bez informací o stadiu onemocnění a provedené léčbě, jsou vázány jen na některé oblasti v blízkosti vlivu velkých onkocenter nebo dokonce zcela chybí. Proto také chybí analýza faktorů, které mohou výsledky dosahované v populačních registrech ovlivňovat, samozřejmě za předpokladu, že jsou srovnávány soubory stejné věkové distribuce a onemocnění stejného stádia pokročilosti. Na druhé straně umožňují populační registry, zahrnují-li údaje o provedené léčbě, analyzovat řádově větší soubory než klinické studie a vypovídat o jejich praktickém medicínském i ekonomickém dopadu. Mohou také vypovídat o regionálních rozdílech v dostupnosti a provádění onkologické léčby a dotýkají se tak citlivého *aspektu ekvity* čili dostupnosti péče srovnatelné kvality a výsledku. Vždyť za předpokladu stejných plateb, ať již cestou pojištění, přímých nebo jejich kombinací, má mít pacient jako zákazník právo na výsledek srovnatelný s jinými stejně postiženými a stejně placenými. A jsou-li nalezeny markantní rozdíly mezi regiony či pracovišti, pak je třeba hledat a napravovat jejich příčiny.

Problém ekvity výsledků léčby, ostatně i srovnatelných rizik a nákladovosti, bude v informační společnosti narůstat tak jak se zpřístupňují informace o všem, včetně medicíny. Translace

výsledků studií získaných za nadstandardních podmínek a variabilita výsledků postupů aplikovaných ve standardních podmínkách praxe jsou jedním z aspektů pootevření Pandoriny skříňky ekvity medicínské praxe. Není zvláštní ochota ji otevřít a tudíž ani zvlášť dobrá metodická připravenost. Je však nepochybné, že postupně otvírána bude nejen z důvodů morálně-etických, nýbrž i ryze vědeckých a samozřejmě také ekonomických. Které důvody budou hlavní si netroufám předjímat, soudím však, že stejně jako v jiném lidském konání to budou nejprve důvody ekonomické, byť by se chtělo chlubit důvody jinými.

V zásadě je potěšující, že v České republice máme k analýzám populačního onkologického registru přístup nejen po stránce hrubé epidemiologie. Zasloužily se o to vědomě i nevědomě generace lékařů z praxe a pracovníků okresních registrů, které po tři desetiletí pod tlakem zákonem dané povinnosti hlášení zhoubného novotvaru v horší či lepší podobě, za lepších či horších organizačních podmínek, shromažďovaly informace o diagnostice i léčbě nádorů, které jsou nyní k dispozici v parametrizované databázi Národního onkologického registru. Způsob parametrizace ani její interpretace a dodržování nejsou dosud zdaleka ideální a zaslouhují další kultivaci. Přesto však umožňuje hrubé pohledy na dopad aplikací velkých mezinárodních klinických studií v české populaci onkologicky nemocných. Jde zejména o přínos doporučených adjuvantních postupů nebo naopak jejich zpochybnění. Umožňuje také sledovat posuny ve výsledcích léčby v čase a případně i benchmarking vlastního pracoviště vůči pracovištím jiným. Ze společenských důvodů je však v praxi dosud možné spíše jen porovnávání vlastních výsledků vůči průměru republiky a kraje, což nevyvolává tolik vášni jako srovnávání a rozdělování pracovišť podle výsledků péče.

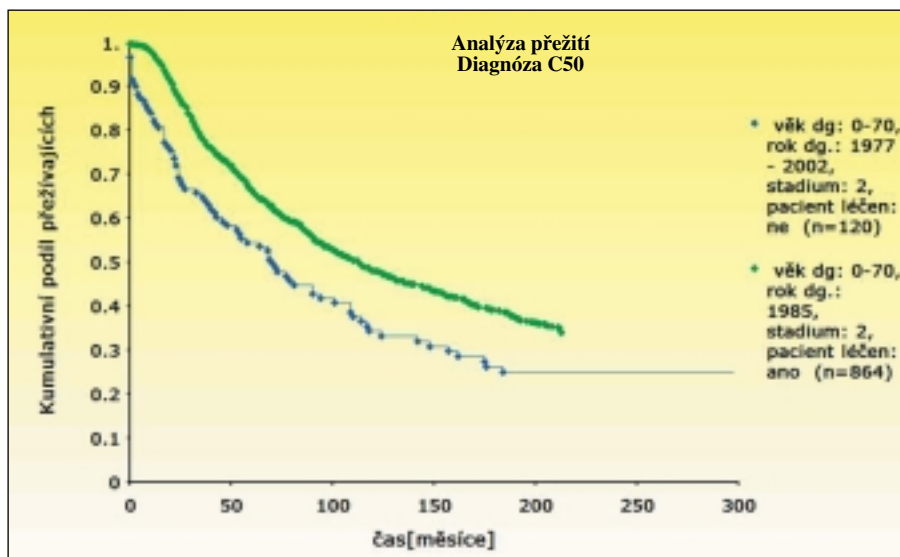
Hovoříme-li však o odrazu klinických studií v populačním registru, nemusíme řešit problém benchmarkingu a ekvity, nýbrž pouze soulad či diskrepanci výsledků s doporučenou taktikou léčby v celostátním kontextu. Přestože databáze NOR by byla i připravena pro jemnější srovnávání léčebných schémat, nemají dodávané údaje takovou rozlišovací schopnost, aby bylo možno vyhodnotit třeba jednotlivé režimy adjuvantní chemoterapie. Další kultivace této parameterizace záznamů o diagnostice a léčbě bude již nutná na jiné, modernější organizační bázi při menším počtu více specializovaných a za své výsledky zodpovědných pracovišť komplexní péče - onkocenter nebo onkologických kooperativních skupin. Tak je tomu již v dětské onkologii nebo v hematologii. Tudíž jsou tam mnohem podrobněji pracovány a vyhodnocovány specifické záznamy pro léčbu leukemií, lymfomů nebo mnohočetného myelomu nebo protokoly mezinárodně přijaté v dětské onkologii. Jde ovšem o oblast jen 5-7% onkologických diagnóz. „Zbytkový“ prostor oněch 95% solidních zhoub-

ných nádorů je zapotřebí ještě kultivovat a sjednocovat ideově i organizačně.

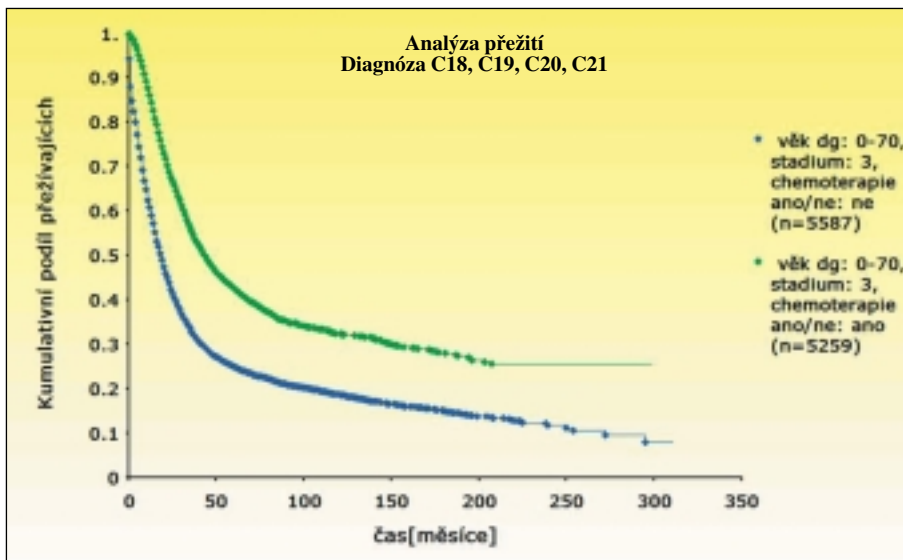
Při zohlednění všech uvedených relativizujících kritérií a překážek lze pokládat za velký úspěch, že se podařilo nalézt v populačním registru NOR potvrzení některých nejobecnějších doporučení vzešlých z mnohaletých a opakovaných klinických studií, které se týkají především adjuvantní léčby v návaznosti na chirurgický výkon. Toto pozitivní zjištění je však nuto vidět také z kvantitativního pohledu a v závislosti na investovaných prostředcích.

Kritický pohled bychom získali, kdybychom celkový přínos poměřovali rozdíly ve výsledcích péče mezi jednotlivými pracovišti. Například činí-li přínos adjuvantního postupu v populačním registru něco kolem 10%, bývají rozdíly ve shodném postupu u stejného stadia a při stejném věkové struktuře nemocných mezi jednotlivými pracovišti 20-40%. Je zřejmé, že zásadní roli hraje počet případů daného onemocnění, řešený ročně, týdně či měsíčně, a při poklesu pod jakousi kritickou mez, obvykle pod 50-100 případů ročně, se výsledky péče markantně zhoršují. To je hlavní důvod pro snahu o integraci léčebných postupů do méně míst, do vybavených, kvalifikovaných a na problematiku soustředěných center. Ostatně o prospěšnosti soustředování transplantací orgánů, kardiokirurgie či neurochirurgie již nikdo nepochybuje. Byla také deklarována koncepce traumacenter. Pouze při menším množství pracovišť, zabývajících se většími počty případů daného onemocnění (*high volume centers*), lze dále kultivovat parameterizaci medicínských záznamů, sběr i vyhodnocování dat a provádět komparace s výsledky kontrolovaných studií jako doklad jejich dopadu v široké praxi.

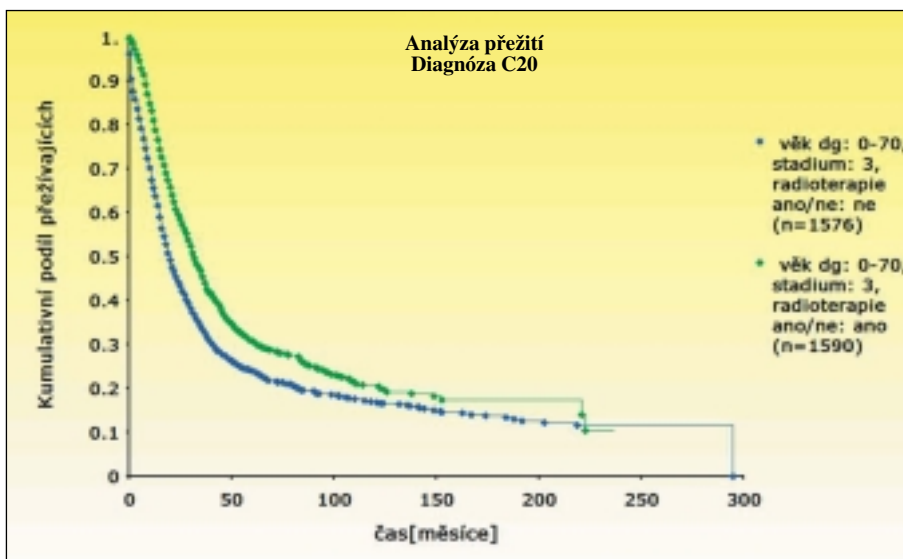
Na závěr tohoto pojednání uvádím šest pozitivních případů koncordance doporučení z kontrolovaných klinických studií a jejich metaanalýz s výsledky dosahovanými v české populaci onkologicky nemocných jak je nabízí Národní onkologický registr (NOR) České republiky a jeho zpracování Systémem vizualizace onkologických dat (SVOD) v originálním softwarovém řešení Centra biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Ukazují tím, že metodicky je proveditelné hledat dopad klinických studií v populačních onkologických registrech, zahrnují-li potřebné parametry a mají-li k dispozici podobné analytické nástroje jakým je SVOD. Případy diskordance výsledků klinických studií a praktických aplikací zde neuvádím záměrně, protože ty by vyžadovaly podrobnější analýzy a komentáře důvodů nesouladu, přesahující rámec tohoto příkladového sdělení. Ačkoli v NOR jsou k dispozici údaje od roku 1977, uvádím zde hodnocení souborů z let 1995-2002, které již vesměs odrážejí současný stav léčby po akceptaci výsledků mezinárodních kontrolovaných studií.



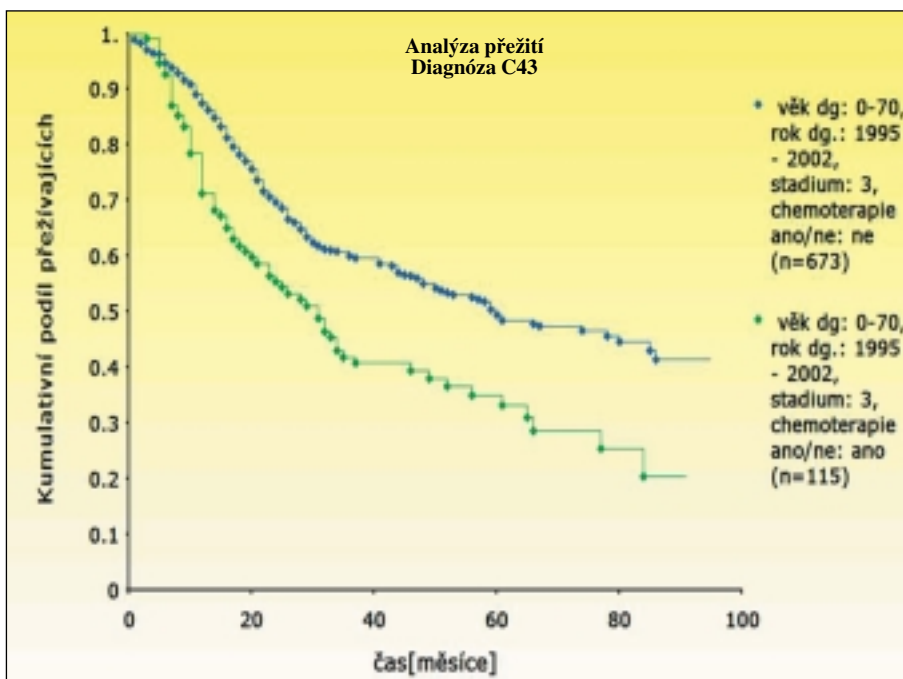
Obr. 1: Přínos adjuvantní chemoterapie ve II. klinickém stadiu karcinomu prsu byl opakovaně po léta prokazován v kontrolovaných klinických studiích EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Cooperative Group) i v nejnovějších metaanalýzách v zahraničí (1) a nalézáme ho v přesvědčivé podobě také v analýze údajů NOR.



Obr. 2: Přínos adjuvantní chemoterapie kolorektálního karcinomu ve stadiu III (Dukes C), vyplývající z posledních přehledů klinických studií (2, 3). lze demonstrovat také v našem populačním onkologickém registru.

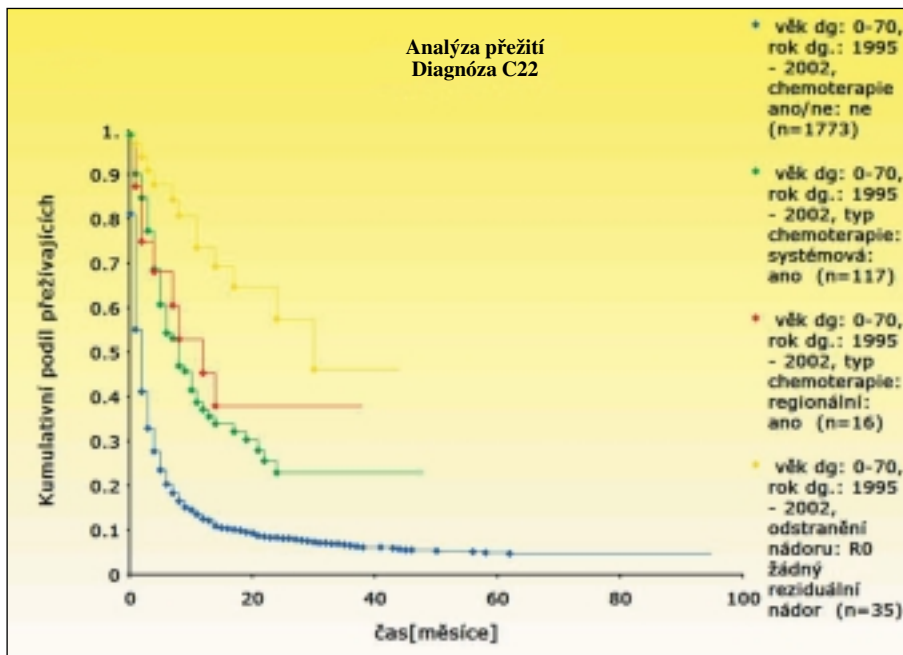


Obr. 3: Poslední souhrnné přehledy klinických studií (3, 4) opětovně potvrzují přínos předoperační radioterapie karcinomu rekta stadia III (Dukes C) a toto zlepšení léčebných výsledků předoperační radioterapií lze demonstrovat také v populační databázi NOR.



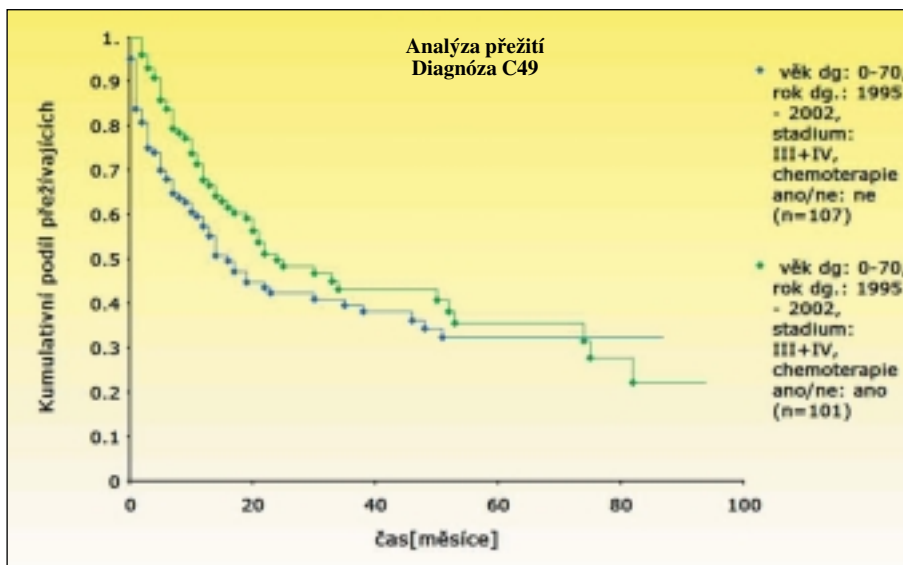
Obr. 4: Adjuvantní chemoterapie u maligního melanomu s uzlinovým postižením, tedy klinického stadia III, svůj přínos v klinických studiích neprokázala. Dokonce ani adjuvantní podání interferonu není dosud jednoznačně doporučeno v rutinní praxi mimo podmínky kontrolovaných klinických hodnocení (5). Podobnou absenci přínosu nacházíme také v analýze údajů NOR. Je naopak zneklidňující, že zhoršené výsledky vykazuje v populačním registru ve srovnání s chemoterapií neléčenými skupina nemocných chemoterapií léčená. Může jít o důsledek selekce pokročilejších případů masivnějšího uzlinového postižení ve stadiu III pro chemoterapii. Mohlo by však jít také o nežádoucí důsledky perturbujícího vlivu protinádorově neúčinného podávání cytostatik na chemoresistentní nádory ve smyslu akcelerace jejich růstu, což je problematika, které se současná onkologie poněkud vyhýbá. Nálezy v populačním registru tak mohou zpětně přinášet nové náměty i pro experimentální studie.

Analyza přežití Diagnóza C22



Obř. 5: Možnosti léčby hepatocelulárního karcinomu závisí na rozsahu postižených jater i zkušenostech pracoviště. Ve spektru léčebných možností se jako neúčinnější nabízí chirurgická resekce, je-li ovšem možná, a dále se diskutuje, zda dát přednost regionální nebo systémové chemoterapii (6). Z rozboru případů v populačním registru NOR vyplývá, že drtivá většina případů (91%) hepatocelulárního karcinomu není v praxi chemoterapií léčena vůbec. Resekci nádoru jater s mikroskopicky negativními okraji resekátu (R0) podstoupil jen 2% nemocných, systémovou chemoterapii 6% a regionální chemoterapii méně než 1% nemocných. Léčebné výsledky podle očekávání ukazují, že kompletní chirurgická resekce přináší výsledky nejlepší. Regionální chemoterapie má mírně lepší výsledky než chemoterapie systémová, což může souviset i selekci vhodnějších a méně pokročilých případů. V případech neléčených jsou však výsledky mnohonásobně horší a pětileté přežití činí jen pár procent. Spíše než srovnání výsledků léčebných metod zde analýza registru ilustruje pravý stav léčebné péče o nemocné s hepatocelulárním karcinomem v populaci. Samozřejmě, že součástí detailní analýzy by mohlo být také srovnání věkového rozložení léčených a neléčených případů, srovnání stavu v regionech a vliv pracoviště na proporce aktivní léčby.

Analyza přežití Diagnóza C49



Obř. 6: Výsledky léčby sarkomů měkkých tkání jako nádorů méně častých se mohou lišit v závislosti pracoviště a racionálně řízené péči (7), užívané klasifikaci léčebné odpovědi (8) i aktuální chemosenzitivitě nádoru (9). Většina kontrolovaných studií deklaruje mírný přínos chemoterapie ve stádiích III-IV. V populačním registru bylo chemoterapií léčeno v těchto stádiích polovina nemocných se sarkomy, avšak přínos této léčby činí méně než 10% do 2 let a po 5.roce se již zcela vytrácí. Nepochybně je potřeba odlišné a nové, lépe diferencující strategie pro indikace i organizaci léčby nemocných se sarkomy (10).

Literatura:

1. Van Nes JG, Nortier WR, van de Velde CJ.: The 4th large meta-analysis of all trials of the treatment of operable breast cancer: increased survival after a longer follow-up, Ned Tijdschr Geneesk. 2005 Sep 3; 149 (36): 1978-80.
2. Bretta GD, Milesi L, Pessi MA, Mosconi S, Labianca R.: Adjuvant treatment of colorectal cancer. Surg Oncol. 2004 Aug-Nov;13(2-3):63-73.
3. Hobday TJ.: An overview of approaches to adjuvant therapy for colorectal cancer in the United States. Clin Colorectal Cancer. 2005 Apr; 5 Suppl 1: S11-81
4. Baxter NN, Moris AM, Rothenberger DA, Tepper JE.: Impact of pre-operative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Feb 1; 61(2):426-31.
5. Lawson DH.: Choices in adjuvant therapy of melanoma. Cancer Control. 2005 Oct;12(4):236-41.
6. Tang ZY: Hepatocellular carcinoma : cause, treatment and metastasis. World J Gastroenterol. 2001 Aug;7(4):445-54.
7. Gross CP Krumholz HM.: Impact of managed care on cancer trial enrollment. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3811-8.
8. Therasse P, Le Cesne A, Van Glabbeke M, Verweij J., Judson I; for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: RECIST vs. WHO: prospective comparison of response criteria in an EORTC phase II clinical trial investigating ET-743 in advanced soft tissue sarcoma. Eur J Cancer. 2005 Jul;41(10):1426-30.
9. Lenhardt M., Muehlberger T, Kuhnen C, Brett D, Steinhaus HU, Jafari HJ, Steinstrasser L., Muller O, Homann HH.: Feasibility of chemosensitivity testing in soft tissue sarcomas. World J Surg Oncol. 2005 Apr 18;3(1):20.
10. Hartmann JT., Patel S.:Recent developments in salvage chemotherapy for patients with metastatic soft tissue sarcoma. Drugs. 2005;65(2): 167- 78.