

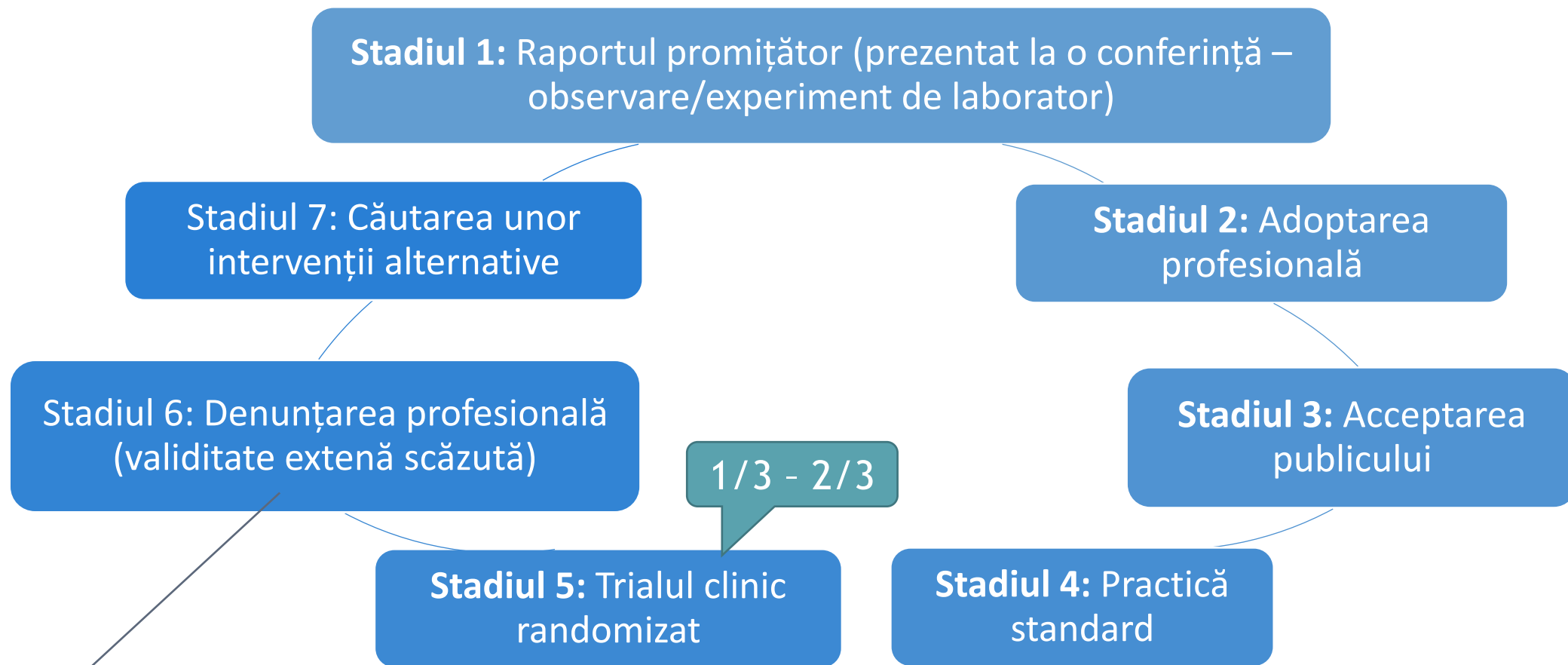
DESIGN-UL STUDIULUI: Evaluarea unei intervenții terapeutice

Sorana D. Bolboacă



Ciclul ciclului de viață al unei inovații medicale terapeutice

Nu toate intervențiile terapeutice urmează acest ciclu



Repausul la pat în ameliorarea durerii de spate în caz de sciatică ↓↓ după apariția unei sinteze sistematice care demostra efectul redus sau chiar un efect negativ ([Hagen et al., 2004](#))

Evaluarea unui procedeu terapeutic

Stadiul	Faza
1: Observarea clinică sau studiu preclinic 2: Evaluarea clinică 3: Studii pilot	Faza de dezvoltare
4: Trialuri clinice randomizate	Faza de testare
5: Rafinarea 6: Diseminarea activă	Faza de refinare și diseminare

Etapa 1. Observații clinice sau studii de laborator

- clinicienii dezvoltă ipoteze despre noile strategii terapeutice pe baza observațiilor clinice

Alternativ

- clinicienii care citesc rapoarte de cercetare de laborator sau își desfășoară propriile studii de laborator generează și testează ipoteze despre cauzele disfuncției și răspunsurile la intervenții.
- Studiile pot fi efectuate pe animale sau pe oameni, cu sau fără boală.
- Rezultatul este o ipoteză neconfirmată privind intervenția clinică.
- Ipoteza poate sugera modul în care trebuie administrată intervenția. (Herbert & B 2005).

Etapa 2. Explorarea clinică

Specialiști administrează un prototip al intervenției pacienților voluntari.

Administrarea intervenției se face prin mai multe metode, inclusiv prin utilizarea a diferite doze

Se verifică dacă aplicarea intervenției are/nu utilitate clinică

Procesul este exploratoriu iar pacienții sunt informați cu privire la natura exploratorie a intervenției.

Etapa 3. Studiul pilot

Realizat dacă explorarea clinică sugerează că administrarea intervenției este fezabilă

De obicei serii de cazuri sau trialuri randomizate cu volume mici de eșantion

Aplicate pentru a documenta, într-un mod mai sistematic și obiectiv, fezabilitatea și rezultatele intervenției.

Scop: evaluarea eficienței intervenției

Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Shintani T, Iizuka Y, Ueki N, Nakamura M, et al. Pilot Study of the Safety and Efficacy of Dose Escalation in Stereotactic Body Radiotherapy for Peripheral Lung Tumors. Clin Lung Cancer. 2018 May;19(3):e287-e296. doi: 10.1016/j.clcc.2017.11.008. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29277565.

Clinical Trial > Clin Lung Cancer. 2018 May;19(3):e287-e296. doi: 10.1016/j.clcc.2017.11.008.

Epub 2017 Nov 28.

Pilot Study of the Safety and Efficacy of Dose Escalation in Stereotactic Body Radiotherapy for Peripheral Lung Tumors

Takamasa Mitsuyoshi¹, Yukinori Matsuo², Takashi Shintani¹, Yusuke Iizuka¹, Nami Ueki³, Mitsuhiro Nakamura¹, Takashi Mizowaki¹

Affiliations + expand

PMID: 29277565 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.11.008

Ce?

Intervenția: radioterapie stereotactică corporală-SBRT

Cancer pulmonar

Ce s-a evaluat? Eficacitate și siguranță

Cu ce s-a evaluat? Rata pneumonitei de radiații- PR (grad ≥ 2)

Mitsuyoshi T, Matsuo Y, Shintani T, Iizuka Y, Ueki N, Nakamura M, et al. Pilot Study of the Safety and Efficacy of Dose Escalation in Stereotactic Body Radiotherapy for Peripheral Lung Tumors. Clin Lung Cancer. 2018 May;19(3):e287-e296. doi: 10.1016/j.clcc.2017.11.008. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29277565.

Clinical Trial > Clin Lung Cancer. 2018 May;19(3):e287-e296. doi: 10.1016/j.clcc.2017.11.008.

Epub 2017 Nov 28.

Pilot Study of the Safety and Efficacy of Dose Escalation in Stereotactic Body Radiotherapy for Peripheral Lung Tumors

Takamasa Mitsuyoshi¹, Yukinori Matsuo², Takashi Shintani¹, Yusuke Iizuka¹, Nami Ueki³, Mitsuhiro Nakamura¹, Takashi Mizowaki¹

Affiliations + expand

PMID: 29277565 DOI: 10.1016/j.clcc.2017.11.008

Ce?

Urmărire: 1, 2, 4, 6, 9, și 12 luni în primul an după SBRT și la fiecare 3 luni după primul an

Examinare CT: la fiecare 2/3 luni în primul an

35 pacienți

RP grad 2: 4 pacienți în primul an; 1 pacient în primele 18 luni

Progresia bolii a fost observată la 7 pacienți

Etapa 4. Trialul clinic randomizat

Realizat dacă studiile pilot sunt suficient de promițătoare.

Este necesar pentru a se asigura robustețea și generalizarea rezultatelor.

Evaluează eficacitatea intervenției pe loturi de pacienți cu diagnosticul de interes, posibil în diverse faze ale patologiei.

Etapa 5. Rafinarea

Dacă studiile clinice randomizate sugerează că o intervenție poate avea efecte clinice importante, se efectuează studii suplimentare pentru a testa în continuare utilitatea intervenției și a maximiza eficacitatea acesteia.

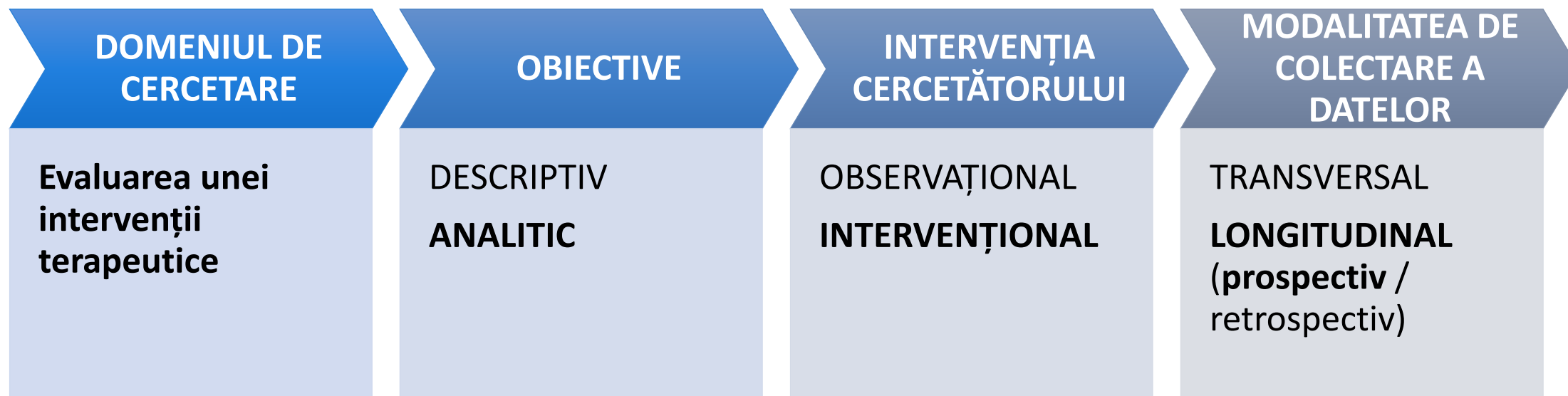
Trialuri randomizate cu evaluarea unui număr mare de subiecți pentru a evalua mărimea efectelor intervenției în diferite subgrupuri de pacienți.

Etapa 6. Diseminarea

Intervenția este recomandată în ghidurile de practică clinică, curriculum-ul de predare și cursurile de formare continuă.

Diseminarea activă a informațiilor despre eficiența intervenției terapeutelor se poate face și către alți profesioniști din domeniul sănătății și grupului de pacienți cărora intervenția le poate aduce beneficiu.

Ce știm ... clasificarea studiilor



Ce știm ... tehnica de grupare a pacienților

EȘANTION REPREZENTATIV

- La includerea în studiu nu știm nimic nici despre expunerea la intervenția terapeutică

	Bolnav	Indemn	Total
Expus	AP a	FP b	a+b
Neexpus	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

EXPUS – NON-EXPUS

- La includerea în studiu știm cine a fost expus și cine nu a fost expus la intervenția terapeutică

	Bolnav	Indemn	Total
Expus	AP a	FP b	a+b
Neexpus	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

CAZ MARTOR

- La includerea în studiu știm cine are (bolnav) și cine nu are (indemn) patologia (interventa) terapeutică

	Bolnav	Indemn	Total
Expus	AP a	FP b	a+b
Neexpus	FN c	AN d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Trialul clinic – caracteristici și clasificări

Clasificare după obiectivul clinic:

- Trial de **superioritate**: intervenția terapeutică de interes este superioară unei intervenții existente/placebo;
- Trial de **echivalență**: intervenția terapeutică de interes este la fel de bună ca intervenția existentă/placebo;
- Trial de **non-inferioritate**: intervenția terapeutică de interes nu este semnificativ inferioară unei intervenții existente/placebo

Trialul clinic: criterii de validitate

Comparabilitatea: asigurată prin alocarea randomizată a intervențiilor terapeutice (ex. 2 brațe - 1:1, 2:1; 3 brațe: 1:1:1)

Alocarea mascată (*allocation concealment*): investigatorul care include subiectul în studiu nu știe la ce tratament a fost alocat pacientul.

Mascarea: ideal pacientul, medicul curant, investigatorul, evaluatorul și statisticianul nu cunosc la ce tratament a fost alocat pacientul.

Monitorizarea pacienților: continuă/discontinuuă planificată la începutul studiului. Se înregistrează și numărul pierduților din vedere.

Intenția de a trata: pacientul este analizat în lotul în care a fost alocat inițial, indiferent ce se întâmplă ulterior acestei alocări.

Trial clinic brahiterapie: exemplu



Intervenția	Tratament standard: brahiterapie cu doză ridicată (HDR) în două fracții – cohorta 1
-------------	---

	Intervenția: o doză de Lutetium-177 PSMA RLT administrată intravenos, urmată de o fracție de HDR - cohorta 2
--	--

Unde?	Studiul unicentric
-------	--------------------

Trial clinic brahiterapie: exemplu



Cine?

Pacienți cu cancer de prostată tratați cu radioterapie cu eșec local, confirmat prin biopsie, RMN și PSMA PET

Câți?

Faza 1: **fezabilitate** – 12 pacienți (cel puțin 10 la sfârșitul studiului – 24 luni) & **siguranță** - maxim 1 pacient din cohorta 2 prezintă toxicitate \geq gradul 3 în primele 6 luni după tratament

Faza 2 (faza 1 realizată cu succes): 30 pacienți cu evaluarea eficacității preliminare

Trial clinic brahiterapie: exemplu



Validitate

Comparabilitate? Alocarea randomizată 1:1

Alocarea mascată: nespecificat

Mascarea: nespecificat

Monitorizarea pacienților: baseline – 6 săptămâni post terapie – 6 luni post terapie

Intenția de a trata: nespecificat

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

	Efect prezent	Efect absent	Total
Tratament experimental	a	b	a+b
Tratament de control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

- **SEMNIFICAȚIA STATISTICĂ:** valorile p asociate testelor statistice (parametrice/ne-parametrice) & intervalele de confidență asociate estimatorilor punctuali
- **CUANTIFICAREA EFECTULUI:**
 - Reducerea absolută a riscului (**RAR**) – *Absolute Risk Reduction (ARR)* este diferența absolută dintre rata evenimentului experimental (REE=proporția subiecților din grupul tratat cu tratamentul experimental pentru care tratamentul a avut efectul așteptat) și rata evenimentului de control (REC=proporția subiecților din grupul tratat cu tratamentul de control pentru care tratamentul a avut efectul așteptat):

$$RAR = |REE - REC| = |a/(a+b) - c/(c+d)|$$

- RAR = 0 → nu există diferență între cele două tratamente
- RAR > 0 → tratamentul este benefic
- RAR < 0 → tratamentul este dăunător

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

	Efect prezent	Efect absent	Total
Tratament experimental	a	b	a+b
Tratament de control	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

CUANTIFICAREA EFECTULUI:

- Numărul necesar pentru fi tratat (**NNT**, *Number Needed to Treat*) = numărul de pacienți care trebuie să fie tratați pentru ca la 1 pacient să apară efectul așteptat:

$$\text{NNT} = 1/\text{RAR}$$

- Pentru interpretarea corectă trebuie să știm care e riscul pacientului înainte de intervenție (grupuri cu riscuri diferite → NNT-uri diferite), cu ce comparăm intervenția terapeutică de interes (măsură comparativă a efectului), ce urmărim.
- NNT se modifică în timp; ia valori diferite pentru diferite variabile urmărite

NNT cu valoare foarte mare → eficacitatea intervenției este aproape aceeași cu cea a comparatorului.

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

OBSERVAT	Supraviețuire+	Supraviețuire-	Total
CT+RT	14	86	100
CT	9	91	100
Total	23	177	200

Scenariul 1: La pacienții cu cancer pulmonar cu celule mici, supraviețuirea globală la 3 ani în grupul pacienților care au primit Chimio+Radioterapie (CT+RT) a fost de 14% comparativ cu cei care au primit doar chimioterapie (CT) care a fost de 9%

Testul Hi-pătrat:

[Start](#)
[Enter](#)
[Results](#)
[Examples](#)
[Help](#)

[Settings](#)

Open Epi 2 x 2 Table

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	14	86	100
	(-)	9	91	100
Totals		23	177	200

Chi Square and Exact Measures of Association

Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	1.228	0.1344	0.2688
Yates corrected chi square	0.786	0.1876	0.3753
Mantel-Haenszel chi square	1.222	0.1350	0.2700
Fisher exact		0.1878	0.3757
Mid-P exact		0.1396	0.2792

All expected values (row total*column total/grand total) are ≥ 5
OK to use chi square.

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

Testul Hi-pătrat: $p=0,2688 \rightarrow$ deoarece $p>0,05$ nu există o asociere semnificativă statistic între intervenția terapeutică și supraviețuirea la 3 ani a pacienților cu cancer pulmonar cu celule mici.

Deoarece nu am o avem o asociere semnificativă statistic între intervenție și supraviețuire nu are sens calcularea NNT.

Number Needed to Treat

Calculates the NNT to prevent one additional adverse outcome

[ClinCalc.com](#) » Statistics » Number Needed to Treat

Study Outcome

Percent Patient-Years

Group 1 Incidence
(Control Group)

9 %

Group 2 Incidence
(Experimental Group)

14 %

Reset

Calculate

RESULTS

NNT/NNH
20

On average, 20 patients would have to receive experimental treatment (instead of control treatment) for one additional patient to HAVE the study outcome.

Equations

$$ARR = (\text{Control event rate}) - (\text{Experimental event rate})$$

$$ARR = 0.09 - 0.14 = -0.05$$

$$NNT = 1/ARR = 1/ -0.05 = -20$$

Trebuie să tratăm 20
pacienți cu CT+RT
pentru a avea
beneficiu în
supraviețuire la un
pacient!

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

	Supraviețuire+	Supraviețuire-	Total
RT	90	10	100
placebo	5	95	100
Total	95	105	200

Scenariul 2: Pacienții cu boală Hodgkin care au primit RT au avut o supraviețuire de 90% la 10 ani comparativ cu o supraviețuire de 5% la pacienții cu boală Hodgkin netratați.

[Start](#)
[Enter](#)
[Results](#)
[Examples](#)
[Help](#)

[Settings](#)

Open Epi 2 x 2 Table

		Disease		Totals
		(+)	(-)	
Exposure	(+)	90	10	100
	(-)	5	95	96
Totals		95	101	196

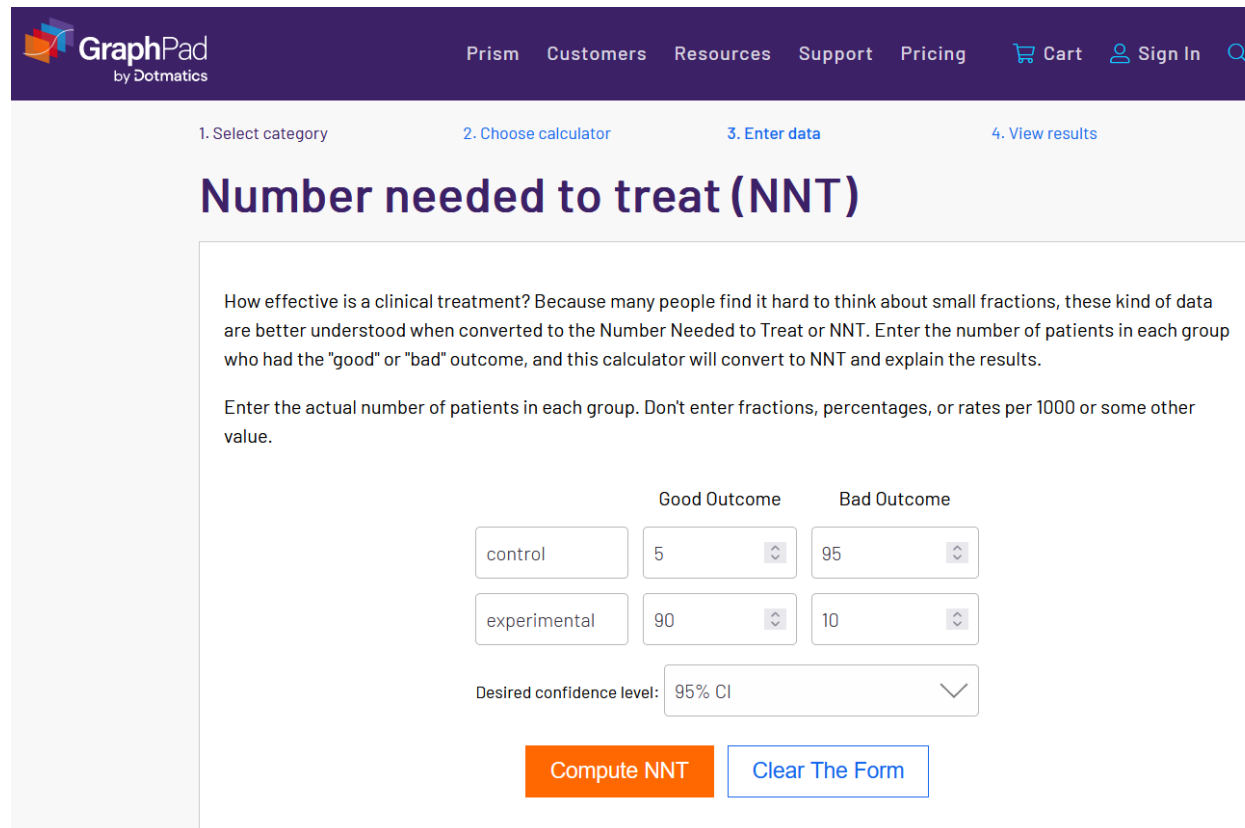
Chi Square and Exact Measures of Association			
Test	Value	p-value(1-tail)	p-value(2-tail)
Uncorrected chi square	144.9	<0.0000001	<0.0000001
Yates corrected chi square	141.5	<0.0000001	<0.0000001
Mantel-Haenszel chi square	144.1	<0.0000001	<0.0000001
Fisher exact		<0.0000001	<0.0000001
Mid-P exact		<0.0000001	<0.0000001

All expected values (row total*column total/grand total) are >=5
OK to use chi square.

Avem o asociere semnificativă statistic între RT și supraviețuire la pacienții cu boală Hodgkin

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

Scenariul 2: Pacienții cu boală Hodgkin care au primit RT au avut o supraviețuire de 90% la 10 ani comparativ cu o supraviețuire de 5% la pacienții cu boală Hodgkin netratați.



The screenshot shows the GraphPad Prism website's Number Needed to Treat (NNT) calculator. The interface is divided into four steps: 1. Select category, 2. Choose calculator, 3. Enter data, and 4. View results. The title 'Number needed to treat (NNT)' is prominently displayed. Below the title, a text box explains the purpose of the calculator: 'How effective is a clinical treatment? Because many people find it hard to think about small fractions, these kind of data are better understood when converted to the Number Needed to Treat or NNT. Enter the number of patients in each group who had the "good" or "bad" outcome, and this calculator will convert to NNT and explain the results.' Below this, a note states: 'Enter the actual number of patients in each group. Don't enter fractions, percentages, or rates per 1000 or some other value.'

The calculator form includes two columns for 'Good Outcome' and 'Bad Outcome'. Under 'Good Outcome', the 'control' group has a value of 5 and the 'experimental' group has a value of 90. Under 'Bad Outcome', the 'control' group has a value of 95 and the 'experimental' group has a value of 10. A dropdown menu for 'Desired confidence level' is set to '95% CI'. At the bottom, there are two buttons: 'Compute NNT' (orange) and 'Clear The Form' (blue).

	Good Outcome	Bad Outcome
control	5	95
experimental	90	10

Desired confidence level: 95% CI

Compute NNT Clear The Form

Magnitudinea și semnificația intervenției terapeutice

Scenariul 2: Pacienții cu boală Hodgkin care au primit RT au avut o supraviețuire de 90% la 10 ani comparativ cu o supraviețuire de 5% la pacienții cu boală Hodgkin netratați.

Number needed to treat

Your data

	Good Outcome	Bad Outcome
control	5	95
experimental	90	10

Calculated results

95.00 percent of control subjects had the adverse outcome.

10.00 percent of experimental subjects had the adverse outcome.

The difference, the absolute risk reduction, is 85.00 percent.

The 95% confidence interval for this difference ranges from 77.73% to 92.27% .

The NNT (Number Needed to Treat) is 2 . This means that about one in every 2 patients will benefit from the treatment.

The 95% confidence interval for the NNT ranges from 1.1 to 1.3



Din 2 pacienți cu boală Hodgkin care au primit RT, 1 trăia la 10 ani de la intervenție → la unul din 2 pacienți tratați, tratamentul a avut efect.

Trial clinic: exemplu



Cercetare
primară

Ce?

Cancer de sân

Intervenția: APBI - Iradiere parțială accelerată a sânelui (intervenția) & **WBI** - Iradiere cu fascicul extern al întregului sân (comparatorul)

Ce s-a urmărit? - primar Modificări locale la 5 ani și 10 ani

Ce s-a urmărit? – secundar la 5 ani: incidența și severitatea efectelor adverse & diferențe cosmetice & supraviețuirea (globală și fără boală) & cancer mamar contralateral & calitatea vieții

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dorner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miquelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischechick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)

Cercetare
primară

Trial clinic: exemplu

Ce?

Unde? 16 spitale și centre medicale Austria, Czech Republic, Germany, Hungary, Poland, Spain, și Switzerland

Eligibilitate: vârsta ≥ 40 de ani, pTis sau pT1–2a (leziuni cu diametrul ≤ 3 cm), pN0/pNmi și cancer de sân M0 (stadiul 0, I și IIA), cu excizie locală a tumorii mamare cu margini de rezecție clare microscopic de cel puțin 2 mm în orice direcție (în cazurile de carcinom lobular invaziv sau DCIS, cel puțin 5 mm) și nu a avut invazie limfatică sau a vaselor de sânge (L0, V0)

Non-inferioritatea tratamentului experimental (APBI)

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dörner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miquelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischechick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)

Cercetare
primară

Trial clinic: exemplu

Ce?

Obiectiv principal: recurența locală ipsilaterală (recurența tumorii la sânul tratat)

Obiective secundare: incidența și severitatea efectelor secundare acute și tardive, cosmetice, incidența cumulativă a recidivei regionale și a metastazelor la distanță, timpul de supraviețuire (supraviețuirea globală, supraviețuirea fără boală), rata cancerului de sân contralateral și calitatea vieții pacienților.

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dörner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miguelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischedick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)

Cercetare
primară

Trial clinic: exemplu

Randomizare
și mascare

Unde? Central - University Erlangen-Nuremberg, Germany, prin intermediul unei interfețe online

Cum? stratificat în funcție de centrul de studiu, starea de menopauză și tipul de tumoră (de exemplu, carcinom invaziv vs DCIS), cu o dimensiune a blocului de zece, conform unui algoritm dinamic automat

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dorner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miguelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischechick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)

Cercetare
primară

Trial clinic brahiterapie: exemplu

Validitate **Comparabilitate?** Alocarea randomizată 1:1

Alocarea mascată: ?

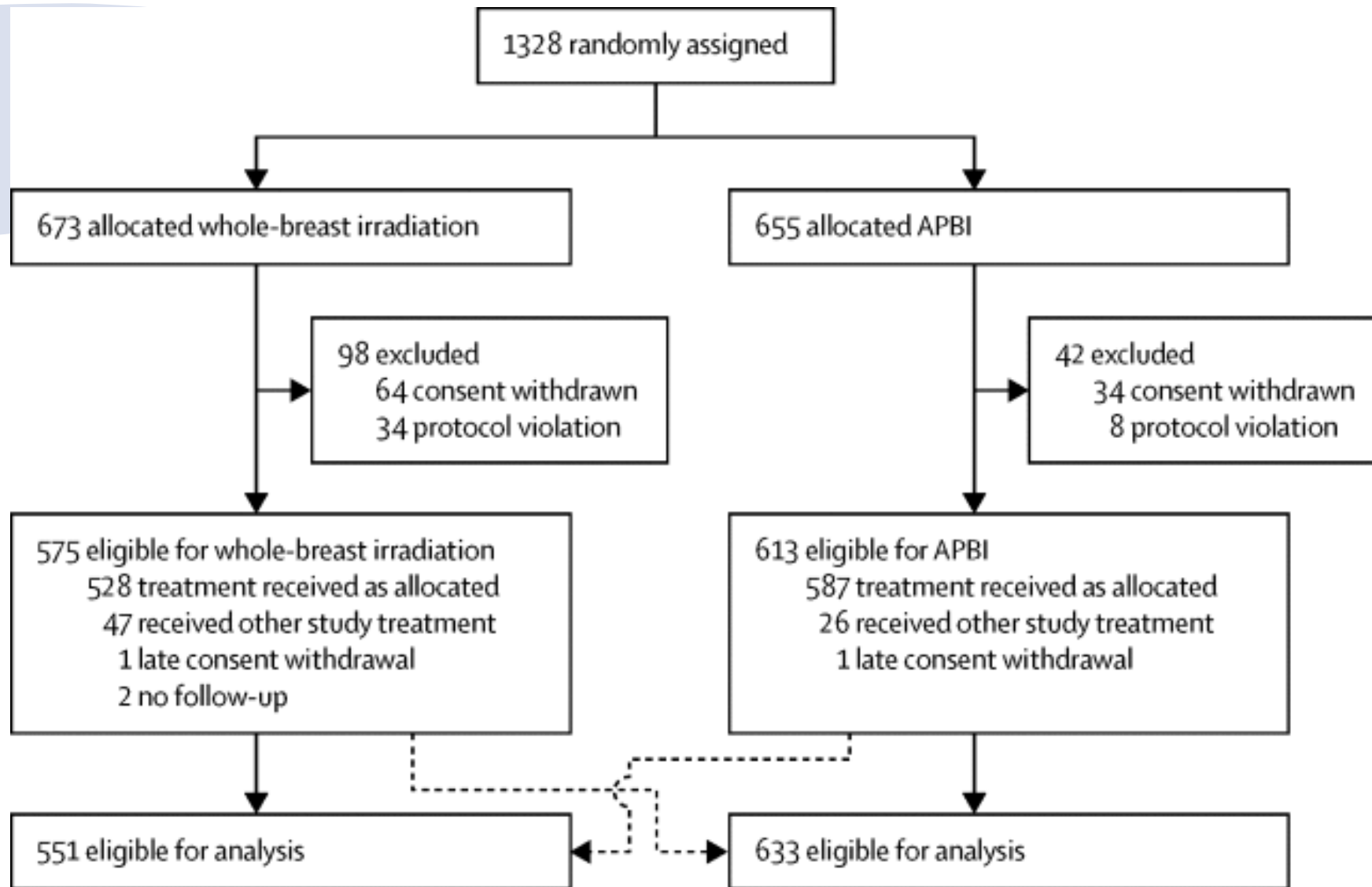
Mascarea: ?

Monitorizarea pacienților: la fiecare 3 luni timp de 2 ani după radioterapie, la fiecare 6 luni în următorii 3 ani și anual ulterior

Intenția de a trata: nu se aplică (non-inferioritate)

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dörner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miquel¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischechick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)



5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dorner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miguelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischebeck¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)



Table 1 Patient, tumour, and adjuvant treatment characteristics

	APBI group (n=633)	WBI group (n=551)
Age (years)		
Median (IQR)	62 (54–67)	62 (54–68)
>40–50	91 (14%)	91 (17%)
>50–60	192 (30%)	162 (29%)
>60–70	256 (40%)	202 (37%)
>70	94 (15%)	96 (17%)
Menopausal status		
Premenopausal	108 (17%)	92 (17%)
Postmenopausal	525 (83%)	459 (83%)

5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Vratislav Strnad¹, Oliver J Ott², Guido Hildebrandt³, Daniela Kauer-Dorner⁴, Hellen Knauerhase⁵, Tibor Major⁶, Jaroslav Lyczek⁷, Jose Luis Guinot⁸, Jürgen Dunst⁹, Cristina Gutierrez Miquelez¹⁰, Pavel Slampa¹¹, Michael Allgauer¹², Kristina Lössl¹³, Bülent Polat¹⁴, György Kovács¹⁵, Arnt-René Fischechick¹⁶, Thomas G Wendt¹⁷, Rainer Fietkau¹⁸, Marion Hindemith¹⁹, Alexandra Resch⁴, Anna Kulik²⁰, Leo Arribas⁸, Peter Niehoff²¹, Fernando Guedea¹⁰, Annika Schlammann¹⁹, Richard Pötter⁴, Christine Gall²², Martina Malzer²², Wolfgang Uter²², Csaba Polgár⁶;
Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO)

La 5 ani: WBI vs. APBI

Cercetare
primară

Dacă valoarea zero este în intervalul de încredere al diferenței dintre WBI și APBI → nu există o diferență semnificativă statistic între cele două tratamente în ceea ce privește parametrul de interes

Trialul e de non-inferioritate. Din moment ce nu avem diferențe semnificative statistic între obiectivele urmărite, cele două terapii nu sunt semnificativ diferite.

Incidența recurenței locale:
0,92% vs. 1,44% (diferența:
0,52%, IC95% [-0,72 la 1,75];
p=0,42)

Recurența limfatică: 0,18% vs.
0,48% (diferența 0,30%,
IC95% [-0,35 la 0,95], p=0,39)

Metastaze la distanță: 0,93%
vs. 0,80% (diferența: -0,13%,
IC95% [-1,20 la 0,94], p=0,81)

Supraviețuirea la 5 ani fără
boală: 94,45% vs. 95,03%
(diferența: 0,58%, IC95%
[-2,00 la 3,16], p=0,79)



Research Papers:

Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients with early breast cancer and breast ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis

[PDF](#) | [HTML](#) | [How to cite](#)

SHARE

Oncotarget. 2017; 8:28215-28225. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15998>

Metrics: PDF 1504 views | HTML 2257 views ?

Xuan-zhang Huang^{1,*}, You Chen^{2,*}, Wen-jun Chen¹, Xi Zhang¹, Cong-cong Wu¹, Chao-ying Zhang¹, Shuang-shuang Sun¹, Jian Wu¹

Ce?

Pacienți în vârstă cu cancer de sân precoce sau carcinom ductal mamar *in situ* (DCIS)

Intervenția: radioterapie după intervenția chirurgicală de conservare a sânilor

Sursa datelor: PubMed și Embase



Research Papers:

Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery in older patients with early breast cancer and breast ductal carcinoma *in situ*: a meta-analysis

[PDF](#) | [HTML](#) | [How to cite](#)

[SHARE](#)

Oncotarget. 2017; 8:28215-28225. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15998>

Metrics: PDF 1504 views | HTML 2257 views ?

Xuan-zhang Huang^{1,*}, You Chen^{2,*}, Wen-jun Chen¹, Xi Zhang¹, Cong-cong Wu¹, Chao-ying Zhang¹, Shuang-shuang Sun¹, Jian Wu¹

Ce?

Recidiva locală: 2,2% (101/4520; IC95% = 1,8–2,7%) la cei cu RT vs. 6,2% (175/2802; IC95% = 5,3–7,1%) la cei fără RT

NNT = 25 în favoarea radioterapiei → era nevoie de aproximativ 25 de pacienți pentru a fi tratați cu RT pentru a preveni un caz de recădere locală

Study Outcome

Percent

Patient-Years

Group 1 Incidence
(Control Group)

Group 2 Incidence
(Experimental Group)

%

%

Reset

Calculate

RESULTS

NNT/NNH
25

On average, 25 patients would have to receive experimental treatment (instead of control treatment) for one additional patient to NOT have the study outcome.

Equations

$$ARR = (\text{Control event rate}) - (\text{Experimental event rate})$$
$$ARR = 0.062 - 0.022 = 0.04$$
$$NNT = 1/ARR = 1/0.04 = 25$$

De reținut! Evaluarea unei intervenții terapeutice



Se face prin compararea cu o terapie standard sau cu placebo



Implică o cercetare intervențională în cazul cercetării primare



Este analitică și se realizează cu ajutorul testelor de semnificație statistică.



Cuantificarea mărimii efectului se face cel mai frecvent cu RAR și NNT.

De reținut! Evaluarea unei intervenții terapeutice



Este corect realizată dacă subiecții sunt alocați aleatoriu la tratament, persoanele implicate nu cunosc alocarea (mascat), subiecții sunt evaluați în grupurile în care au fost alocați inițial (intenția de a trata).



Realizată în condiții stricte (tratament aplicat după un protocol strict) permite evaluarea eficienței intervenției terapeutice.



Cu cât NNT e mai aproape de 1 cu atât mai bine!

**Mulțumesc pentru
atenție!**

