

تحليل و نقد مقالات کار آزمایى بالینی

ارائه دهندگان

دکتر سید علیرضا جوادى نیا، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

دکتر زهرا کشت پور املشى ، دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر لیلی تاپاک، دانشگاه علوم پزشکی همدان

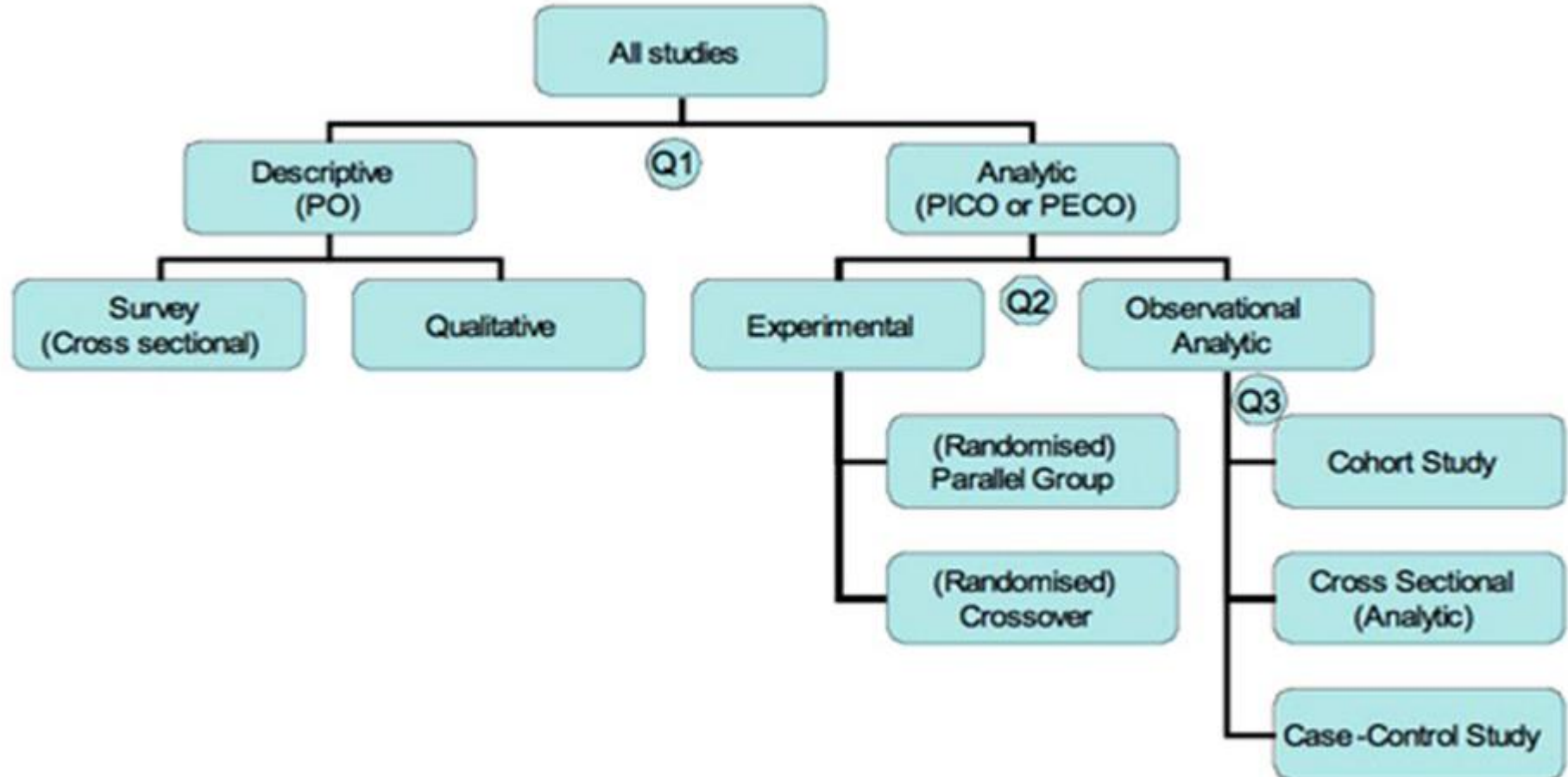
پزشکی مبتنی بر شواهد چیست؟

- پزشکی مبتنی بر شواهد (evidence based medicine)
- استفاده از بهترین شواهد موجود برای هدایت تصمیم گیریهای بالینی
- در تعریفی جامعتر EBM، استفاده مطمئن، دقیق و مدبرانه از بهترین مدارک موجود جاری در تصمیم گیری درباره مراقبت از تکتک بیماران است

اجزای پزشکی مبتنی بر شواهد

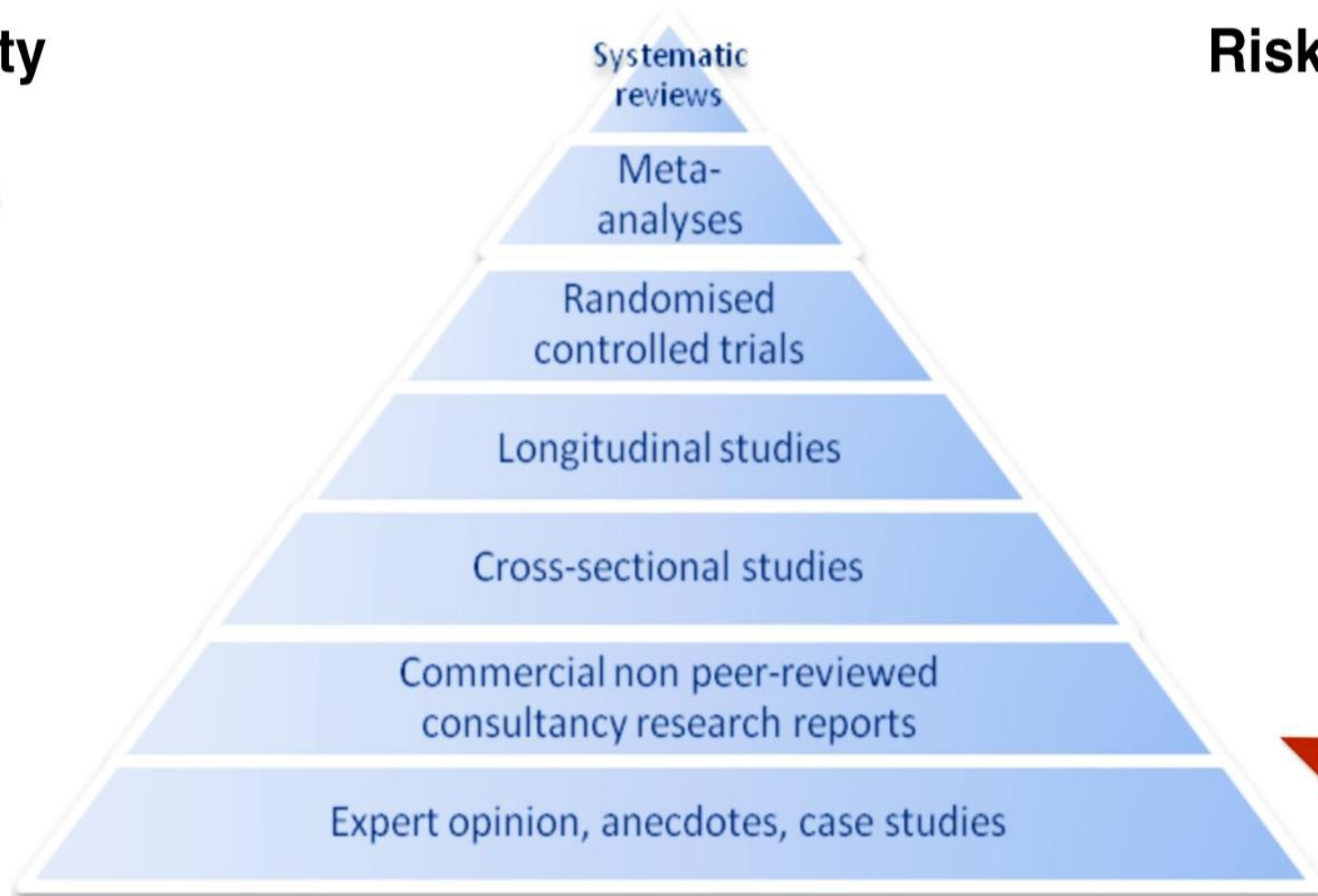
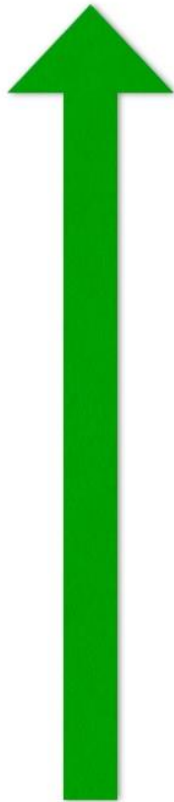


چرا کار آزمایی بالینی...

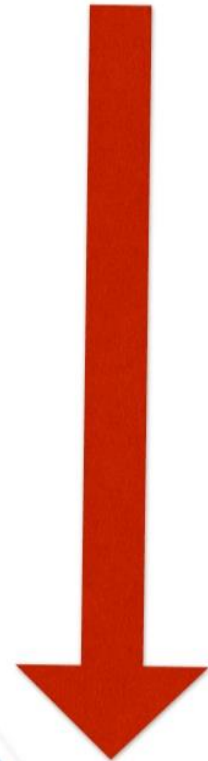


چرا کار آزمایی بالینی...

Causality



Risk of Bias



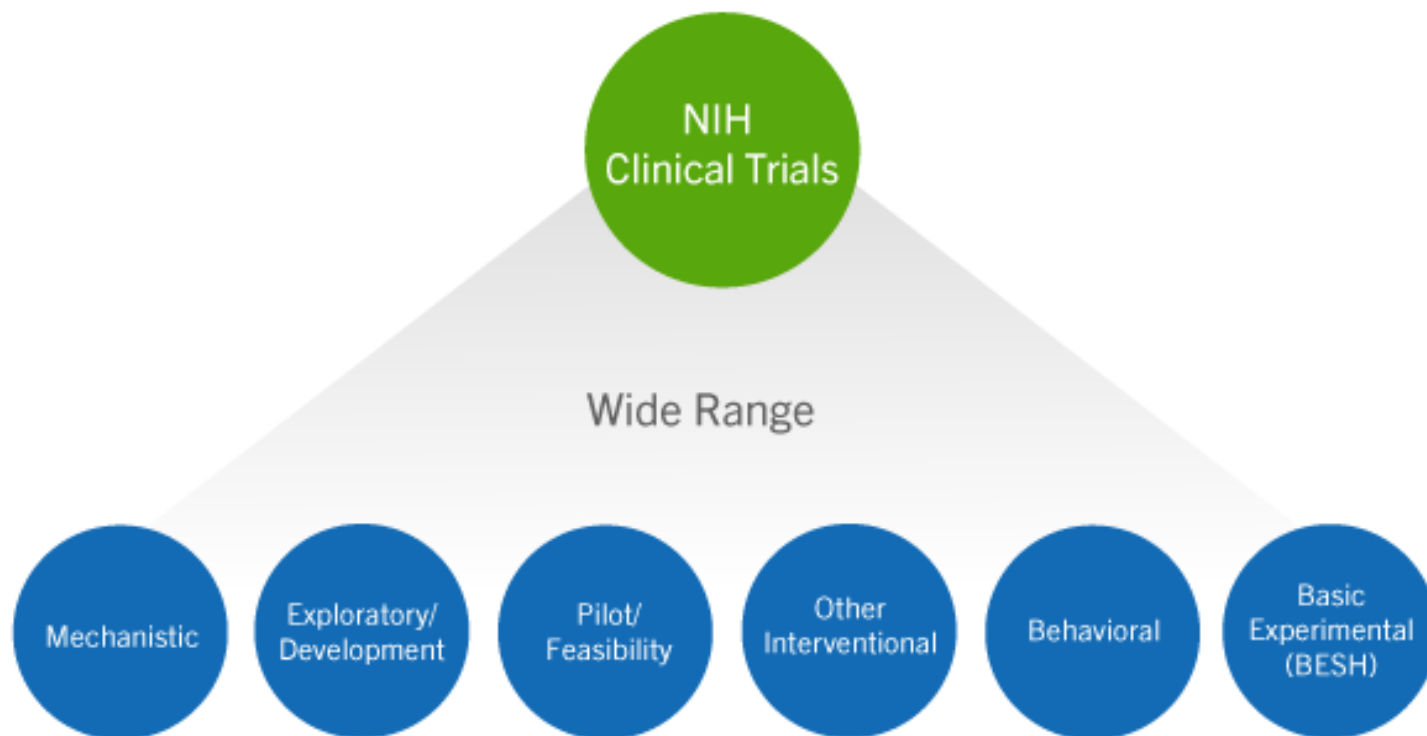
چرا کار آزمایی بالینی...

• داستان کوتاه RCTها...

• مطالعه کمبود ویتامین سی (1747) James Lind



چرا کار آزمایی بالینی...



چرا کار آزمایی بالینی...

• در صورتی که پاسخ به هر کدام از این سوالات مثبت باشد، مطالعه مورد نظر یک کار آزمایی بالینی است...

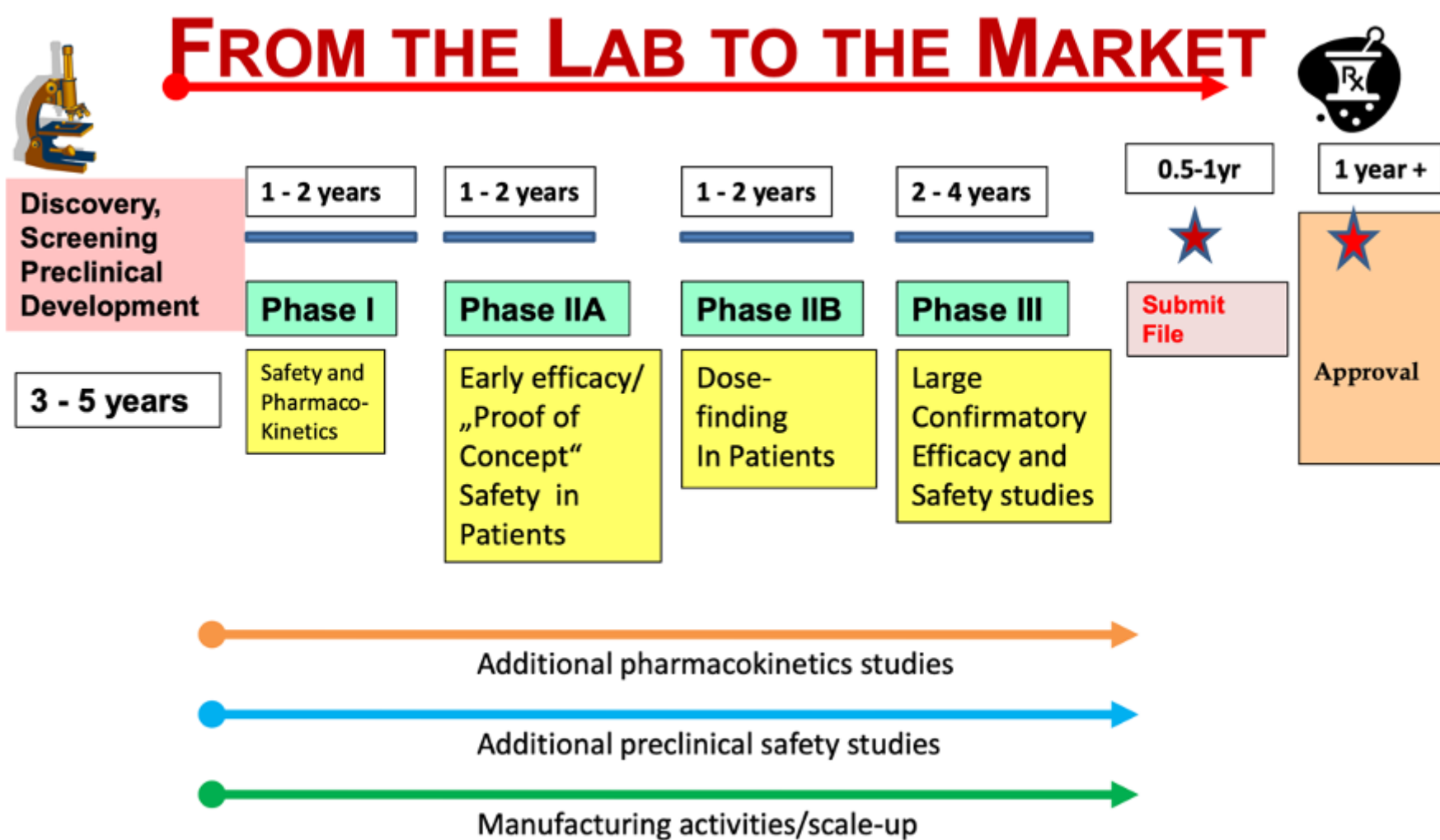
۱. آیا مداخله بر روی انسان در حال انجام است؟

۲. آیا شرکت کنندگان به صورت آینده نگر به گروه های مطالعه تخصیص داده می شوند؟

۳. آیا هدف از مطالعه بررسی ارزیابی اثرات یک مداخله بر روی افراد مورد بررسی است؟

۴. آیا اثر مورد سنجش یک پیامد رفتاری و یا مدیکال می باشد؟

چرا کار آزمایی بالینی...



چرا کار آزمایی بالینی...•

- پس تدوین یک کار آزمایی بالینی صحیح و یا توانایی افتراق یک کار آزمایی بالینی مناسب از نامناسب از اهمیت بالایی برخوردار هست...

چرا کار آزمایی بالینی...

- در این جلسه ما به بررسی اصول پایه ای تدوین و بررسی کار آزمایی های بالینی می پردازیم

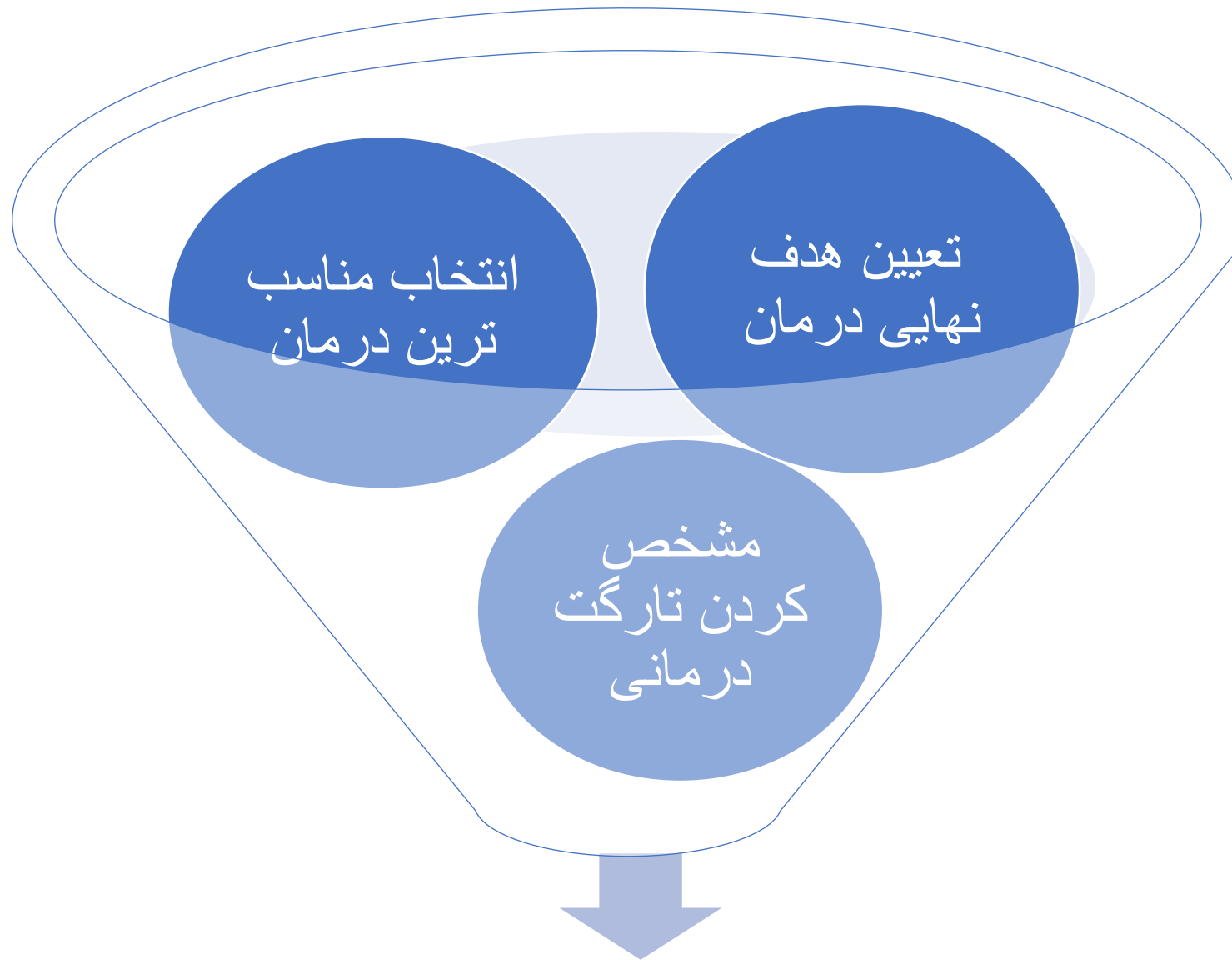
کار آزمایی بالینی : اصول پایه ای

کار آزمایی بالینی : اصول پایه ای

- در مقوله بهداشت عمومی و کار بالینی، هدف کلی افزایش طول عمر، به تعویق انداختن ناتوانی و ارتقای سلامت افراد و جامعه از طریق روشهای پیشگیری و درمان است.
- در برخی شرایط (به عنوان مثال سرطان)، هدف نهایی از درمان ممکن است الزاما افزایش عمر نباشد
- آنچه مهم است، انتخاب بهترین روش پیشگیری یا درمان برای رسیدن به این هدف است و مطالعات کار آزمایی بالینی، روشی قوی برای ارزیابی اثربخشی و عوارض مداخله مورد نظر است.

هدف اصلی کار آزمایی بالینی

- پیشگیری
- درمانی
- تشخیصی
- مراقبت های حمایتی (و بازتوانی)
- غربالگری
- علوم پایه
- آموزشی و مشاوره ای



تصمیم گیری در مورد نوع مداخله

ضروریات پروتکل



عنوان علمی کار آزمایی

- ذکر چهار جزء اصلی مطالعه یعنی PICO :
- Participant/population, Intervention, Comparison groups, Outcome
- مطالعه کار آزمایی بالینی به زمان و مکان محدود نمی شود

**A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Trial on the Effects of ✓
Melatonin on Fatigue Associated with Breast Cancer and Its
Adjuvant Treatments**

طراحی مطالعه

- طراحی مطالعه شامل معرفی گروه های مطالعه و نحوه شکل دهی به آنها است
- نحوه تصادفی سازی ، حجم نمونه ، و فاز کار آزمایی
- برای نمونه : کار آزمایی بالینی دارای گروه کنترل، با گروه های موازی ، دو سویه کور ، تصادفی شده، فاز ۲ بر روی ۱۰۰ بیمار. برای تصادفی سازی از فانکشن rand نرم افزار اکسل استفاده شد.
- زمینه ، محل انجام، نحوه انجام و روش کار

طراحی مطالعه

- فاز مطالعه:
- مطالعات فاز ۰ • بمنظور تسهیل انجام کار آزمایی هایی که در طی آن یک دارو برای اولین بار بر روی انسانها آزمایش می شود تعریف شده اند. این ارقام دارویی باید در دوزی کمتر از مقداری که اثر درمانی از آن انتظار می رود بکار برده شود و شرایط سم شناسی خاصی داشته باشد
- مطالعات فاز ۱ مطالعاتی هستند که در طی آن **maximum dose limiting toxicity** و **tolerable dose** اندازه گیری می شوند. در این مطالعات معمولاً آزمایش دارو از مقادیر بسیار کم دارو و بر روی نمونه های سه نفری از داوطلبین شروع می شود و در صورت عدم بروز عارضه جدی مقدار دارو افزایش پیدا کرده و بر روی سه نفر دیگر آزمایش می شود و اینکار تا رسیدن به معیار های نامبرده شده در بالا ادامه پیدا می کند
- مطالعات فاز ۲ مطالعاتی هستند که معمولاً بر روی گروه کوچکی از بیماران داوطلب صورت می پذیرد و معمولاً هم گروه کنترل ندارند. این مطالعات با قصد ارزیابی ایمنی و اثر بخشی انجام می شود لکن ارزیابی ایمنی پررنگ تر است

طراحی مطالعه

- مطالعات فاز ۳ همان مطالعات کلاسیک کارآزمایی بالینی هستند که در آن حجم نمونه باید نشان دادن اثر پیامد اولیه کافی باشد و بهتر است در آنها قاعده کورسازی و اختصاص تصادفی رعایت شده باشد. این مطالعات حتما گروه کنترل دارند و عموماً حجم نمونه بالا دارند.
- مطالعات فاز ۴ که به آنها *post marketing surveillance* هم گفته می شود بعد از ورود دارو به بازار شکل داده می شوند و در آن بررسی ایمنی دارو در دراز مدت و عوارض طولانی مدت دارو مد نظر است
- مطالعات هم ارزی زیستی یا بیواکی والانس مطالعاتی هستند که در آن فارماکو کینتیک دارو در بدن داوطلب از طریق اندازه گیری حداکثر غلظت خونی و زمان رسیدن به حداکثر و طول مدت پاک شدن دارو از خون اندازه گیری می شود.

انتخاب افراد تحت مطالعه

- معیار انتخاب افراد باید بدقت (جامع و مانع) نوشته شود بگونه ای که اگر محقق دیگری بخواهد براساس این معیارها اقدام به نمونه گیری کند، به گروهی مشابه نمونه مورد مطالعه دست یابد.

شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی

- شرایطی است که شرکت کنندگان باید حتما آنها را دارا باشند تا واجد شرایط برای شرکت در مطالعه شوند.
- این شرایط تعریف کننده جامعه بزرگی است که اعضای آن بالقوه می توانند در مطالعه شرکت کنند مگر آنکه شرایط خاصی (شرایط عدم ورود) را داشته باشند که آنها را از شرکت در مطالعه باز بدارد.
- سن و جنس

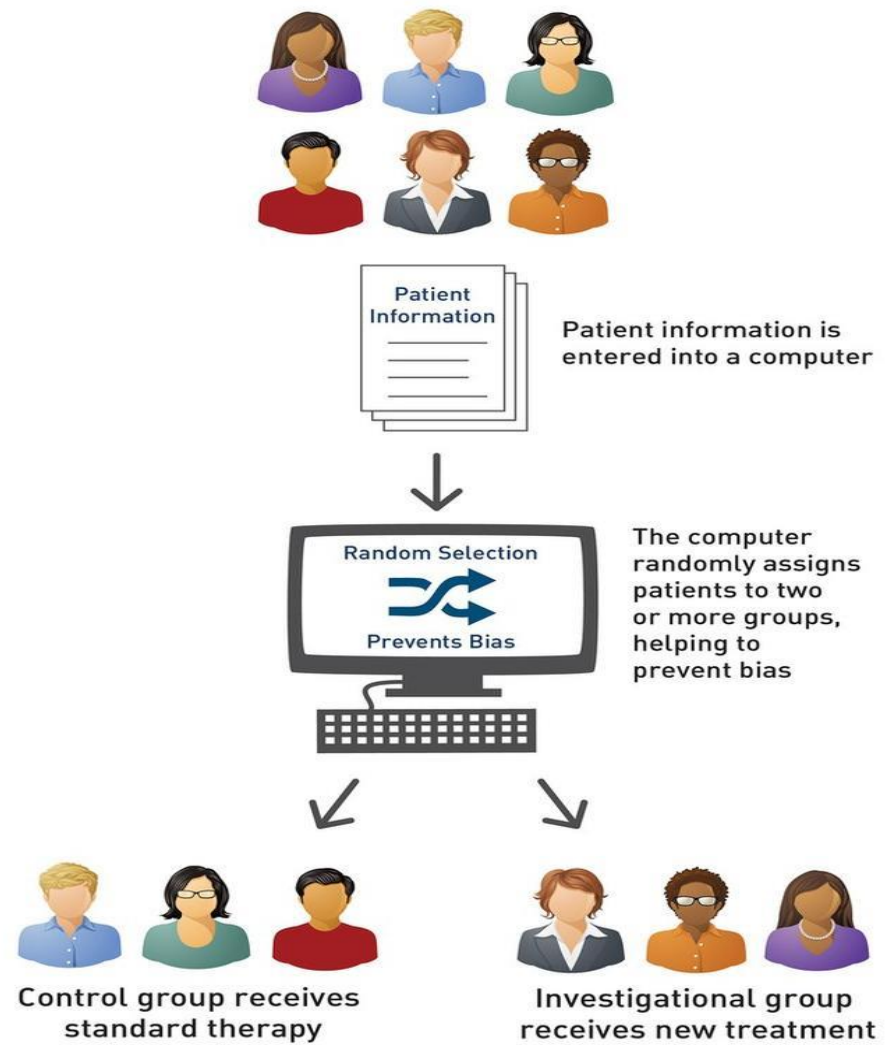
شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی

- وجود آنها سبب می شود که فرد را از ابتدا وارد مطالعه نکنید
- شرایط عدم ورود منفی شده شرایط ورود نیست
- از نوشتن معیارهایی که به وجود آمدن آنها در طول مطالعه سبب می شود که فرد از مطالعه خارج شود خودداری نمایید.

تصادفی سازی (تخصیص افراد به گروههای مداخله)

- اختصاص تصادفی به گروههای مداخله و کنترل:
- تخصیص تصادفی به این مفهوم که تعلق فرد مورد مطالعه به گروههای مطالعه، غیرقابل پیشبینی باشد.
- با تخصیص تصادفی، امید بیشتری به داشتن گروههای قابل مقایسه خواهیم داشت (هم از نظر فاکتورهای موثری که آنها را می شناسیم و هم آن هایی که نمی شناسیم!) به شرط آنکه روش کار درست باشد و حجم نمونه هم قابل قبول باشد.
- در مورد مطالعاتی که تخصیص افراد در گروههای مطالعه با مکانیسم تصادفی و با روشهای درست تصادفی سازی (و نه شبه تصادفی) صورت می گیرد
- در صورتی که روش تخصیص در گروهها به صورت شبه تصادفی مانند تخصیص بر اساس روز تولد، زوج و فرد بودن و... باشد باید به عنوان اختصاص غیر تصادفی ذکر شود. (تورش انتخاب؛ مثلا تخصیص بیماران بر اساس روز مراجعه به درمانگاه - فرد و زوج)
- اختصاص غیر تصادفی به گروههای مداخله و کنترل: در صورتی که تخصیص افراد در گروههای مطالعه به صورت غیرتصادفی صورت گرفته است

CLINICAL TRIALS RANDOMIZATION



تصادفی سازی

• انواع روشهای تخصیص تصادفی

- پرتاب سکه!
- جدول اعداد تصادفی
- Balanced block randomization
- Stratified randomization

✓ توضیح درباره پنهان سازی allocation concealment

جمع آوری داده ها

- روش جمع آوری داده ها باید برای تمام گروهها یکسان باشد.
- در جمع آوری داده ها، متغیر پیامد باید بخوبی تعریف شده باشد و در تمام گروههای مطالعه به یک شکل اندازه گیری شود
- نکته دیگر اینکه متغیرهای اثرگذار، اعم از متغیرهای پیشگویی کننده و متغیرهای مخدوش کننده باید به دقت از ابتدای مطالعه بررسی و جمع آوری شوند تا بتوان اثر آنها را در زمان آنالیز داده ها بررسی کرد.

متغیر پیامد

- شرح متغیر پیامد: شدت خستگی در پرسشنامه
- مقاطع زمانی اندازه‌گیری: ۴ هفته بعد از اتمام آخرین جلسه درمان ادجوانت
- نحوه اندازه‌گیری متغیر: پرسشنامه خستگی BFI

جمع آوری داده ها

- همچنین باید از ابزارها و یا پیامدهای صحیح برای بررسی اثربخشی مداخلات استفاده شود

مثال از پیامد صحیح

- بررسی اثرات دو پروتکل شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک پیامد **progression free survival** و در بررسی همان دو پروتکل در بیماران مبتلا به سرطان غیرمتاستاتیک **overall survival** و همچنین **toxicity** طولانی مدت ممکن است پیامدهای بهتری باشند

مثال از ابزار صحیح

- بررسی تاثیر دو پروتکل درمانی بر سطح افسردگی و اضطراب بیماران با استفاده از ابزار معتبر همچون آزمون افسردگی بک که در جامعه هدف اعتباریابی شده مناسب است

جمع آوری داده ها

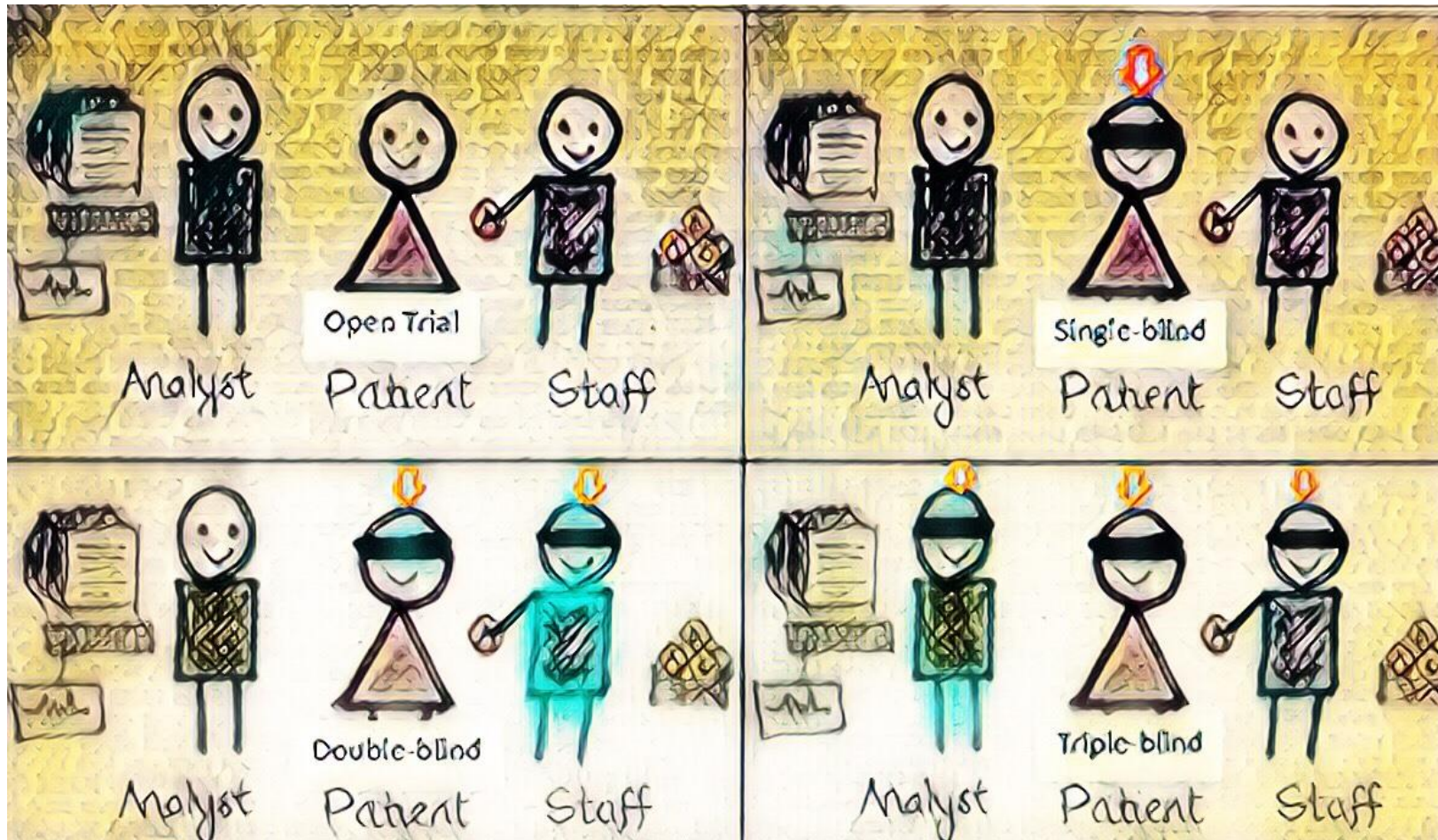
- بطور معمول در ترایالها هر فرد شرکت کننده یک نمونه برای مطالعه فراهم می کند. اما در مواردی یک نفر می تواند ۲ یا بیشتر نمونه فراهم کند مثلا در مطالعه دو چشم یک چشم به عنوان کنترل عمل کند یا نواحی مختلف پوست مداخلات متفاوت دریافت کنند

کورسازی

- جلوگیری از خطاهای احتمالی (سوگرایی) در طول جمع آوری و ارزیابی داده ها
- کور سازی یعنی اینکه همه کسانی که در مطالعه دخیلند تصور کنند که همه شرکت کنندگان مداخله را دریافت کرده اند اگر چه عده ای دریافت نکرده باشند.
- عدم آگاهی فرد مورد مطالعه، درمانگر و یا فرد ارزیاب نسبت به اینکه در چه گروهی چه مداخله ای انجام گرفته؛ بخصوص اگر متغیری که می سنجد متغیر ذهنی (subjective) مانند سردرد و کمردرد و یا کیفیت زندگی و سطح خستگی باشد
- به خصوص اینکه ممکن است دارونما نیز اثرات نسبی درمانی را القا نماید

کار آزمایی بالینی...

• انواع کورسازی



کار آزمایی بالینی...

• مثال از کورسازی یک سو

- **Effect of orange polarized light on post burn pediatric scar: a single blind randomized clinical trial**

• مثال از کورسازی دو سو

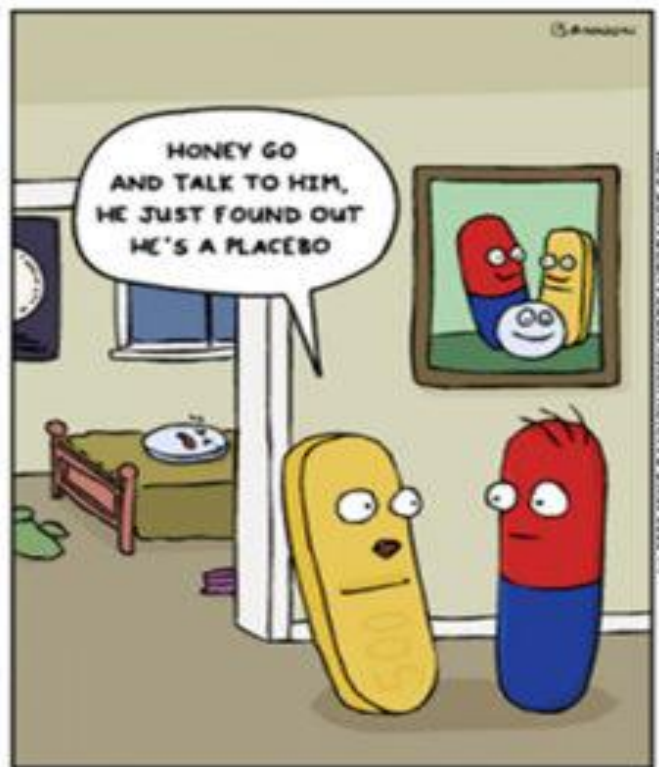
- **A Randomized, Controlled, Parallel-Group, Trial on the Effects of Melatonin on Fatigue Associated with Breast Cancer and Its Adjuvant Treatments**

• مثال از کورسازی سه سو

- **A triple-blinded, randomized, placebo-controlled trial to examine the efficacy of buspirone added to typical antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia**

- اطلاع ندادن به بیمار که در یک مطالعه شرکت کرده است به معنی کور نگه داشتن وی نیست بلکه یک خطای جدی اخلاقی است که کلیت قانونی بودن مطالعه را زیر سؤال می برد و آن را غیر قابل استناد می کند

- پلاسبو مداخله ای است که در ظاهر تمامی مشخصات مداخله اصلی را دارد لکن اثر آن را ندارد. مثلا در مداخلات دارویی پلاسبو ماده ای است که اندازه، ظاهر، رنگ، بو، مزه و قوام داروی اصلی را دارد اما ماده موثره آن را ندارد و بنابر این اثر داروی اصلی را ندارد.



اختصاص به گروه‌های مطالعه

- نحوه گروه بندی افراد یا واحدهای شرکت کننده در مطالعه
- زمانی که فقط یک گروه در مطالعه وجود دارد و کلیه شرکت کنندگان یک نوع مداخله را دریافت می کنند: "تنها" یا "Single"
- زمانی که گروه‌های مختلف مطالعه هر یک مداخله متفاوتی را دریافت می کنند: "موازی"
- اگر مطالعه بر روی افراد یکسان انجام می شود اما در قسمت‌های مختلف بدن آنها دو یا چند مداخله انجام شود (مثلا یک مداخله بر روی چشم راست و مداخله دیگر بر روی چشم چپ) و هدف مقایسه این مداخلات باشد، در این صورت هم نوع "موازی" یا "Parallel" مناسب است
- زمانی که افراد مطالعه یکی از دو یا چند مداخله مختلف را در فاز اول مطالعه دریافت می کنند و در مقاطع زمانی بعدی مداخلات دیگر را دریافت می کنند: "متقاطع" یا "Cross over"
- زمانی که گروه‌های شرکت کننده در مطالعه، دو یا چند مداخله مستقل را به صورت یکی از حالات تک تک، ترکیبی از دو یا چند مداخله و یا بدون مداخله (گروه کنترل) دریافت می کنند: "فاکتوریال" یا "Factorial"

کار آزمایی بالینی...

- مطالعه کار آزمایی بالینی، برخلاف اسمش همیشه بر بالین بیمار انجام نمی شود.
- این نوع طراحی مطالعه بر روی افراد سالم بنام **trial Field** نامیده می شود مثل مطالعه واکسنها.
- و اگر بر روی افراد جامعه انجام شود بنام **trial based Community** خوانده می شود مثل مطالعه زیر:

The Well Woman Program: a community-based randomized trial to prevent sexually transmitted infections in low-income African American women.

Res Nurs Health. 2009 Jun;32(3):274-85.

كد ثبت در مراكز ثبت بين المللى و كد اخلاق

بیایید از "بهترین شواهد" حمایت کنیم...

که خیلی بیشتر از صرفاً خواندن مقاله است...

کار آزمایی بالینی : بررسی یک RCT

تطبيق کار آزمایى بالینی FAST-Forward با اصول نگارش کار آزمایى بالینی

• ابزارها و چک لیست هایی که به بررسی یک کار آزمایى بالینی کمک می نمایند:

Dimensions of Trial Quality Measured by Assessment Tools

	Jadad	Delphi*	CONSORT*	Cochrane
Randomization	J1, J2, J6	D1a	C1, C8, C10	A
Masking	J3, J4, J7	D4, D5, D6	C11	D, E, F
Allocation Concealment		D1b	C9	B
Handling of Withdrawals and Dropouts	J5	D8	C13, C16	H, I, K
Measures of Variability		D7		
Pre-specified Analyses			C6	
Stopping rules			C7	
Statistical methods			C12, C17	
Baseline data		D2	C15	C
Address Multiplicity			C18, C20	

تطبيق کار آزمایى بالینی FAST-Forward با اصول نگارش کار آزمایى بالینی

• ابزارها و چک لیست هایی که به بررسی یک کار آزمایى بالینی کمک می نمایند:

Dimensions of Trial Quality Measured by Assessment Tools

	Jadad	Delphi*	CONSORT*	Cochrane
Randomization	J1, J2, J6	D1a	C1, C8, C10	A
Masking	J3, J4, J7	D4, D5, D6	C11	D, E, F
Allocation Concealment		D1b	C9	B
Handling of Withdrawals and Dropouts	J5	D8	C13, C16	H, I, K
Measures of Variability		D7		
Pre-specified Analyses			C6	
Stopping rules			C7	
Statistical methods			C12, C17	
Baseline data		D2	C15	C
Address Multiplicity			C18, C20	

تطبيق كار آزمايى بالينى FAST-Forward با اصول نگارش كار آزمايى بالينى

• سيستم امتيازدهى JADAD

Item	Score
Was the study described as randomized (this includes words such as randomly, random, and randomization)?	0/1
Was the method used to generate the sequence of randomization described and appropriate (table of random numbers, computer-generated, etc)?	0/1
Was the study described as double blind?	0/1
Was the method of double blinding described and appropriate (identical placebo, active placebo, dummy, etc)?	0/1
Was there a description of withdrawals and dropouts?	0/1
Deduct one point if the method used to generate the sequence of randomization was described and it was inappropriate (patients were allocated alternately, or according to date of birth, hospital number, etc).	0/-1
Deduct one point if the study was described as double blind but the method of blinding was inappropriate (e.g., comparison of tablet vs. injection with no double dummy).	0/-1

تطبيق کار آزمایي باليني FAST-Forward با اصول نگارش کار آزمایي باليني

• سیستم امتیازدهی کاکرین

Study ID	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Kepeng 2017	+	+	+	+	+	+
Zheng Chunying 2019	+	+	+	+	+	+
Chu Lihua 2018	+	!	+	+	+	?
Sun Renbo 2013	+	!	+	+	+	?
Shen Yuxin 2016	+	!	+	+	+	?

 Low risk
 Some concerns
 High risk

تطبيق کار آزمایى بالینی FAST-Forward با اصول نگارش کار آزمایى بالینی

THE LANCET

Log in Register Subscribe Claim  

ARTICLES | VOLUME 395, ISSUE 10237, P1613-1626, MAY 23, 2020

 PDF [436 KB]  Figures  Save  Share  Reprints  Request

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial

Prof Adrian Murray Brunt, FRCR  *  • Joanne S Haviland, MSc * • Duncan A Wheatley, FRCR •

Mark A Sydenham, BSc • Abdulla Alhasso, FRCR • David J Bloomfield, FRCR • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Open Access • Published: April 28, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6) •

 Check for updates

 PlumX Metrics

Eligible patients

- Methods...

Patients

Eligible patients were women or men aged at least 18 years with invasive carcinoma of the breast (pT1–3, pN0–1, M0) following complete microscopic excision of the primary tumour by breast conservation surgery or mastectomy (reconstruction allowed), recruited in the UK from 47 radiotherapy centres and 50 referral centres. A protocol amendment on Feb 15, 2013, excluded the lowest-risk patients (aged ≥ 65 years, pT1, grade 1 or 2, oestrogen receptor [ER] positive, HER2 negative, pN0, M0) to increase the overall primary event rate. All patients had axillary surgery (sentinel node biopsy or axillary dissection); nodal radiotherapy was not allowed in the main study. Concurrent endocrine therapy or trastuzumab, or both, were permitted but not concurrent chemotherapy. For the patient-reported outcomes sub-study all patients at participating centres were eligible. All patients who had breast conservation surgery were eligible for the photographic substudy at participating centres. A small number of patients who had had mastectomy were recruited into the photographic substudy to validate the scoring method in patients who had chest wall radiotherapy, but are not reported here because photographs were only available for 76 patients. All patients provided written informed consent.

Was the study described as randomized (this includes words such as **randomly**, **random**, and **randomization**)?

- **Title....**

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, **randomised** phase 3 trial



Was the study described as randomized (this includes words such as **randomly**, **random**, and **randomization**)?

- **Methods....**

Randomisation and masking

Patients were randomly assigned (1:1:1) to receive either 40 Gy in 15 fractions of 2.67 Gy; 27 Gy in five fractions of 5.4 Gy; or 26 Gy in five fractions of 5.2 Gy. A sequential tumour bed radiotherapy boost to the conserved breast was allowed, with centres required to specify boost intention and dose (10 Gy or 16 Gy in 2-Gy fractions) before randomisation. Randomisation was done by telephone or fax from the recruiting centre to the Institute of Cancer Research-Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Sutton, London, UK, and used an in-house bespoke trial-specific randomisation system set-up by the ICR-CTSU IT team. Computer-generated random permuted blocks were used (block sizes 6 and 9), stratified by radiotherapy centre and risk group (high [age <50 years or grade 3] vs low [age ≥50 years and grade 1 or 2]). Treatment allocation was not masked to clinicians or patients.

Was the method used to generate the sequence of randomization described and appropriate (table of random numbers, computer-generated, etc)?

- **Methods....**

Randomisation and masking

Patients were randomly assigned (1:1:1) to receive either 40 Gy in 15 fractions of 2.67 Gy; 27 Gy in five fractions of 5.4 Gy; or 26 Gy in five fractions of 5.2 Gy. A sequential tumour bed radiotherapy boost to the conserved breast was allowed, with centres required to specify boost intention and dose (10 Gy or 16 Gy in 2-Gy fractions) before randomisation. Randomisation was done by telephone or fax from the recruiting centre to the Institute of Cancer Research-Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Sutton, London, UK, and used an in-house bespoke trial-specific randomisation system set-up by the ICR-CTSU IT team. Computer-generated random permuted blocks were used (block sizes 6 and 9), stratified by radiotherapy centre and risk group (high [age <50 years or grade 3] vs low [age ≥50 years and grade 1 or 2]). Treatment allocation was not masked to clinicians or patients.

Was the study described as double blind?

- **Methods....**

Randomisation and masking

Patients were randomly assigned (1:1:1) to receive either 40 Gy in 15 fractions of 2.67 Gy; 27 Gy in five fractions of 5.4 Gy; or 26 Gy in five fractions of 5.2 Gy. A sequential tumour bed radiotherapy boost to the conserved breast was allowed, with centres required to specify boost intention and dose (10 Gy or 16 Gy in 2-Gy fractions) before randomisation. Randomisation was done by telephone or fax from the recruiting centre to the Institute of Cancer Research-Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Sutton, London, UK, and used an in-house bespoke trial-specific randomisation system set-up by the ICR-CTSU IT team. Computer-generated random permuted blocks were used (block sizes 6 and 9), stratified by radiotherapy centre and risk group (high [age <50 years or grade 3] vs low [age ≥50 years and grade 1 or 2]). Treatment allocation was not masked to clinicians or patients.

Was there a description of withdrawals and dropouts?

- **Methods....**

No formal interim analyses were done; accumulating data were monitored annually by the independent data monitoring committee. All analyses were performed on an intention-to-treat basis that included all patients

Assessment tools

- Methods...
 - Based on outcomes...

Assessments

Patients were assessed by clinicians for ipsilateral breast tumour relapse and late normal tissue effects at annual follow-up visits. Starting 12 months after trial entry, late-onset normal tissue effects in ipsilateral breast or chest wall (breast distortion, shrinkage, induration and telangiectasia; and breast or chest wall oedema and discomfort) were graded by clinicians on a four-point scale (none, a little, quite a bit, or very much), interpreted as none, mild, moderate, or marked. Symptomatic rib fracture, symptomatic lung fibrosis, and ischaemic heart disease were recorded. Clinical assessments of acute skin toxicity have been previously reported.¹⁵

In the patient-reported outcomes substudy, questionnaires were administered at baseline (before randomisation) and at 3, 6, 12, 24, and 60 months, including the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-BR23 breast cancer module, body image scale, and protocol-specific questions relating to changes to the affected breast after treatment (including breast appearance changed, smaller, harder or firmer, and skin appearance changed). Patient assessments used a four-point scale (not at all, a little, quite a bit, and very much).

Outcomes

- Methods...

Outcomes

The primary endpoint was ipsilateral breast tumour relapse, defined as invasive carcinoma or ductal carcinoma in situ presenting anywhere in the ipsilateral breast parenchyma or overlying skin or post-mastectomy chest wall, whether considered local recurrence or new primary tumour. Data on first regional relapse (axilla, supraclavicular fossa, and internal mammary chain), distant metastases, new primary cancer, and death were collected. Key secondary endpoints were late normal tissue effects assessed by clinicians, patients, and from photographs, and other disease-related and survival outcomes (locoregional relapse, distant relapse, disease-free survival, and overall survival; appendix p 29).

Statistical analysis