

ANALIZA KLINICZNA

**Leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego
przy wykorzystaniu produktów leczniczych
zawierających następujące substancje czynne:
bicalutamidum, flutamidum, goserelinum,
leuprorelinum, tryptorelinum**

PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

Wersja 1.00

Agnieszka Rogóż
Aneta Gomułka
Magdalena Michałejko
Anna Kapuśniak
Anna Leśniak
Anita Stożek
Małgorzata Skowron
Jakub Szmyd
Piotr Wojciechowski
Katarzyna Jagodzińska
Przemysław Ryś

Kraków, 6 grudnia 2010 r.



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 6 grudnia 2010 r.

Kierownik projektu: Agnieszka Rogóż

Autorzy:

Agnieszka Rogóż (AR)	koordynacja prac, analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ocena wiarygodności badań, opis opracowań wtórnych, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Aneta Gomułka (AG)	opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja danych, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Anna Leśniak (AL)	włączanie/wykluczanie badań do analizy, ocena wiarygodności badań, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Anna Kapuśniak (AK)	analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, opis interwencji, ekstrakcja danych, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Magdalena Michałajko (MMi)	włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja danych, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Małgorzata Skowron (MS)	analiza abstraktów, włączanie/wykluczanie badań do analizy, ekstrakcja danych, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Anita Stożek (AS)	analiza abstraktów, analiza wyników, opracowanie tekstu analizy
Jakub Szmyd (JS)	opis problemu zdrowotnego, ekstrakcja danych, poszerzona analiza bezpieczeństwa
Piotr Wojciechowski (PW)	opracowanie strategii wyszukiwania, przeszukanie baz danych, analiza abstraktów
Katarzyna Jagodzińska (KJ)	opis charakterystyk badań
Przemysław Ryś (PR)	nadzór merytoryczny
Milena Ziola (MZ)	analiza abstraktów
Anna Machowska (AM)	analiza abstraktów

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: Sławomir Siejka (SS), Milena Ziola (MZ), Piotr Wojciechowski (PW)

Korekta językowa: Przemysław Ryś (PR)

Kontrola merytoryczna: Przemysław Ryś (PR)

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów, wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce

Al. Lotników 22
02-668 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

Pani Lidia Becla, Pani Anna Chodacka, Pan Tomasz Ameljańczyk, Pani Ewa Kiersztyn, Pani Iga Lipska.

SPIS TREŚCI

Streszczenie	24
Indeks skrótów	30
1. Wstęp	35
1.1. Cel	35
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	35
1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów	37
1.3.1. Zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania	37
1.3.2. Preparaty hormonalne dostępne w Polsce	38
2. Problem zdrowotny	40
2.1. Populacja docelowa	40
2.2. Anatomia gruczołu krokowego	40
2.3. Definicja RGK	40
2.4. Klasyfikacja	40
2.4.1. Stopnie klinicznego zaawansowania – klasyfikacja TNM z 2009 roku	41
2.4.2. Skala Gleasona	42
2.4.3. Klasyfikacja Jewetta-Whitmore'a	42
2.5. Epidemiologia	42
2.6. Etiologia i patogenezę	43
2.7. Czynniki ryzyka	43
2.8. Objawy kliniczne	43
2.9. Rozpoznanie	44
2.9.1. PSA	44
2.9.2. TRUS	45
2.9.3. Biopsja	45
2.10. Rokowanie	45
2.11. Leczenie	45
2.11.1. Leczenie odroczone: czujne wyczekiwanie (<i>watchful waiting</i>) i aktywna obserwacja (<i>active surveillance</i>)	46
2.12. Prostatektomia radykalna	47
2.12.1. Radioterapia	47
2.12.2. Eksperymentalne metody leczenia zlokalizowanego raka gruczołu krokowego	48

2.12.3.	Hormonoterapia	49
2.12.4.	Definicja wznowy biochemicznej	53
2.12.5.	Opcje terapeutyczne w przypadku niepowodzenia leczenia podstawowego	53
3.	Interwencje.....	55
3.1.	Goserelina	55
3.2.	Leuprorelina	56
3.3.	Tryptorelina	57
3.4.	Flutamid	59
3.5.	Bicalutamid.....	61
3.6.	Octan cyproteronu	63
3.7.	Orchiektomia	65
4.	Metodyka	67
4.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	67
4.2.	Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy klinicznej	67
4.2.1.	Kryteria włączenia	67
4.2.2.	Kryteria wykluczenia	70
4.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych.....	70
4.4.	Strategia wyszukiwania.....	71
4.4.1.	Przeszukiwanie elektronicznych baz informacji medycznej	73
4.5.	Selekcja badań klinicznych	74
4.6.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	74
4.7.	Ekstrakcja danych	74
4.8.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	77
4.9.	Analiza statystyczna	78
4.10.	Interpretacja parametrów statystycznych	79
4.11.	Ocena siły dowodów naukowych	80
5.	Wyniki wyszukiwania	81
6.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	83
6.1.	Ograniczony do gruczołu krokowego i miejscowo zaawansowany RGK	83
6.1.1.	Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego	83
6.1.2.	Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego	86
6.2.	Miejscowo zaawansowany i rozsiały RGK	92
6.2.1.	Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	92
6.2.2.	Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego	96
6.2.3.	Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostreń.....	101

7. Wyniki analizy dla hormonoterapii neoadjuwantowej wczesnego raka gruczołu krokowego.....	103
7.1. Zgony ogółem	103
7.1.1. Leuprorelina	103
7.1.2. Tryptorelina	104
7.1.3. Goserelina + flutamid	104
7.1.4. Zestawienie wyników	105
7.2. Przeżycie całkowite 5-letnie.....	105
7.2.1. Tryptorelina	106
7.2.2. Goserelina + flutamid	106
7.2.3. Zestawienie wyników	106
7.3. Zgony z powodu RGK.....	107
7.3.1. Tryptorelina	107
7.3.2. Goserelina + flutamid	107
7.3.3. Zestawienie wyników	108
7.4. Przeżycie specyficzne dla nowotworu	109
7.4.1. Goserelina + flutamid	110
7.4.2. Zestawienie wyników	110
7.5. Przeżycie wolne od choroby	111
7.5.1. Goserelina + flutamid	111
7.5.2. Zestawienie wyników	112
7.6. Progresja.....	112
7.6.1. Leuprorelina	113
7.6.2. Tryptorelina	114
7.6.3. Goserelina + flutamid	114
7.6.4. Leuprorelina + flutamid.....	114
7.6.5. Zestawienie wyników	114
7.7. Przeżycie wolne od progresji	115
7.7.1. Tryptorelina	118
7.7.2. Goserelina + flutamid	118
7.7.3. Leuprorelina + flutamid.....	119
7.7.4. Zestawienie wyników	119
7.8. Przerzuty odległe	120
7.8.1. Tryptorelina	121
7.8.2. Goserelina + flutamid	121
7.8.3. Zestawienie wyników	122
7.9. Niepowodzenie leczenia	122

7.9.1.	Goserelina + flutamid	123
7.9.2.	Zestawienie wyników	123
7.10.	Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA.....	124
7.10.1.	Leuprorelina	125
7.10.2.	Goserelina + flutamid	125
7.10.3.	Leuprorelina + flutamid.....	125
7.10.4.	Zestawienie wyników	125
7.11.	Odpowiedź na leczenie.....	126
7.11.1.	Tryptorelina	126
7.11.2.	Goserelina + flutamid	126
7.11.3.	Goserelina + bicalutamid.....	127
7.11.4.	Leuprorelina + flutamid.....	127
7.11.5.	Zestawienie wyników	127
7.12.	Dodatnie marginesy chirurgiczne.....	128
7.12.1.	Goserelina.....	129
7.12.2.	Leuprorelina	129
7.12.3.	Tryptorelina	129
7.12.4.	Bicalutamid.....	129
7.12.5.	Goserelina + flutamid	130
7.12.6.	Goserelina + bicalutamid.....	130
7.12.7.	Leuprorelina + flutamid.....	130
7.12.8.	Zestawienie wyników	131
7.13.	Zajęcie węzłów chłonnych	131
7.13.1.	Goserelina.....	132
7.13.2.	Leuprorelina	132
7.13.3.	Tryptorelina	132
7.13.4.	Goserelina + flutamid	133
7.13.5.	Leuprorelina + flutamid.....	133
7.13.6.	Zestawienie wyników	133
7.14.	Zajęcie pęcherzyków nasiennych	134
7.14.1.	Goserelina.....	134
7.14.2.	Tryptorelina	135
7.14.3.	Goserelina + flutamid	135
7.14.4.	Leuprorelina + flutamid.....	135
7.14.5.	Zestawienie wyników	135
7.15.	Jakość życia.....	136
7.15.1.	Zestawienie wyników	136

7.16.	Wycofanie z badania ogółem.....	137
7.16.1.	Goserelina.....	138
7.16.2.	Leuprorelina.....	138
7.16.3.	Tryptorelina.....	138
7.16.4.	Bikalutamid.....	138
7.16.5.	Goserelina + flutamid.....	138
7.16.6.	Leuprorelina + flutamid.....	139
7.16.7.	Zestawienie wyników.....	139
7.17.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.....	140
7.17.1.	Leuprorelina.....	140
7.17.2.	Bikalutamid.....	140
7.17.3.	Goserelina + bikalutamid.....	140
7.17.4.	Leuprorelina + flutamid.....	141
7.17.5.	Zestawienie wyników.....	141
7.18.	Działania niepożądane ogółem.....	141
7.18.1.	Leuprorelina.....	142
7.18.2.	Bikalutamid.....	142
7.18.3.	Zestawienie wyników.....	142
7.19.	Ginekomastia.....	142
7.19.1.	Bikalutamid.....	143
7.19.2.	Zestawienie wyników.....	143
7.20.	Uderzenia gorąca.....	143
7.20.1.	Goserelina + flutamid.....	144
7.20.2.	Leuprorelina + flutamid.....	144
7.21.	Impotencja.....	144
7.22.	Zaburzenia libido.....	144
7.23.	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	144
7.23.1.	Leuprorelina.....	145
7.23.2.	Goserelina + flutamid.....	145
7.23.3.	Zestawienie wyników.....	146
7.24.	Zawały mięśnia sercowego.....	146
7.24.1.	Leuprorelina + flutamid.....	146
7.24.2.	Zestawienie wyników.....	147
7.25.	Nudności i/lub wymioty.....	147
7.25.1.	Leuprorelina + flutamid.....	147
7.25.2.	Zestawienie wyników.....	147
7.26.	Biegunka.....	147

7.26.1.	Goserelina + flutamid	148
7.26.2.	Leuprorelina + flutamid.....	148
7.26.3.	Zestawienie wyników	148
7.27.	Zaburzenia funkcji wątroby	148
7.27.1.	Goserelina + flutamid	149
7.27.2.	Leuprorelina + flutamid.....	149
7.27.3.	Zestawienie wyników	149
7.28.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	149
7.28.1.	Bikalutamid.....	150
7.28.2.	Zestawienie wyników	150
7.29.	Złamania	150
7.30.	Obniżenie BMD	150
7.31.	Działania niepożądane związane z układem moczowym	150
7.31.1.	Goserelina + flutamid	151
7.31.2.	Zestawienie wyników	151
7.32.	Zaburzenia związane z trzymaniem moczu	151
7.32.1.	Leuprorelina	152
7.32.2.	Zestawienie wyników	152
8.	Wyniki analizy dla hormonoterapii adjuwantowej wczesnego raka gruczołu krokowego	154
8.1.	Zgony ogółem	154
8.1.1.	Goserelina.....	155
8.1.2.	Bikalutamid.....	156
8.1.3.	Goserelina lub tryptorelina	156
8.1.4.	Goserelina lub orchiektomia.....	156
8.1.5.	Goserelina lub leuprorelina + AA	157
8.1.6.	Zestawienie wyników	157
8.2.	Przeżycie całkowite.....	158
8.2.1.	Goserelina.....	160
8.2.2.	Bikalutamid.....	161
8.2.3.	Flutamid	161
8.2.4.	Goserelina lub orchiektomia.....	162
8.2.5.	Goserelina lub tryptorelina	162
8.2.6.	Goserelina lub leuprorelina + AA	162
8.2.7.	Zestawienie wyników	162
8.3.	Zgony z powodu RGK.....	163
8.3.1.	Goserelina.....	165
8.3.2.	Bikalutamid.....	166

8.3.3.	Goserelina lub tryptorelina	166
8.3.4.	Goserelina lub orchiektomia.....	166
8.3.5.	Goserelina lub leuprorelina + AA	166
8.3.6.	Zestawienie wyników	167
8.4.	Przeżycie specyficzne dla nowotworu	168
8.4.1.	Goserelina.....	170
8.4.2.	Goserelina lub orchiektomia.....	170
8.4.3.	Zestawienie wyników	170
8.5.	Przeżycie wolne od choroby	171
8.5.1.	Goserelina.....	173
8.5.2.	Goserelina lub orchiektomia.....	173
8.5.3.	Zestawienie wyników	174
8.6.	Progresja choroby.....	174
8.6.1.	Goserelina.....	175
8.6.2.	Bikalutamid.....	175
8.6.3.	Goserelina lub tryptorelina	176
8.6.4.	Goserelina lub orchiektomia.....	176
8.6.5.	Goserelina lub leuprorelina + AA	176
8.6.6.	Zestawienie wyników	176
8.7.	Przeżycie wolne od progresji	177
8.7.1.	Goserelina.....	179
8.7.2.	Bikalutamid.....	179
8.7.3.	Flutamid	179
8.7.4.	Goserelina lub tryptorelina	179
8.7.5.	Goserelina lub orchiektomia.....	179
8.7.6.	Goserelina lub leuprorelina + AA	180
8.7.7.	Zestawienie wyników	180
8.8.	Przerzuty odległe	181
8.8.1.	Goserelina.....	181
8.8.2.	Goserelina lub tryptorelina	182
8.8.3.	Goserelina lub orchiektomia.....	182
8.8.4.	Zestawienie wyników	182
8.9.	Czas do niepowodzenia leczenia.....	183
8.9.1.	Goserelina.....	183
8.9.2.	Zestawienie wyników	183
8.10.	Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA.....	184
8.10.1.	Leuprorelina + flutamid.....	184

8.10.2.	Zestawienie wyników	184
8.11.	Ból	185
8.11.1.	Bikalutamid.....	185
8.11.2.	Zestawienie wyników	185
8.12.	Ból kostny.....	186
8.12.1.	Bikalutamid.....	186
8.12.2.	Zestawienie wyników	186
8.13.	Wycofanie z powodu braku skuteczności	187
8.13.1.	Bikalutamid.....	187
8.13.2.	Flutamid	187
8.13.3.	Goserelina lub tryptorelina	187
8.13.4.	Zestawienie wyników	188
8.14.	Jakość życia	188
8.14.1.	Bikalutamid.....	188
8.14.2.	Goserelina lub tryptorelina	189
8.14.3.	Goserelina lub leuprorelina + AA	189
8.14.4.	Zestawienie wyników	189
8.15.	Wycofanie z badania ogółem.....	190
8.15.1.	Goserelina.....	191
8.15.2.	Bikalutamid.....	191
8.15.3.	Flutamid	191
8.15.4.	Goserelina lub tryptorelina	191
8.15.5.	Goserelina lub orchiektomia.....	192
8.15.6.	Goserelina lub leuprorelina + AA	192
8.15.7.	Zestawienie wyników	192
8.16.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	192
8.16.1.	Goserelina.....	193
8.16.2.	Bikalutamid.....	194
8.16.3.	Flutamid	194
8.16.4.	Goserelina lub tryptorelina	194
8.16.5.	Goserelina lub leuprorelina + AA	194
8.16.6.	Zestawienie wyników	194
8.17.	Działania niepożądane ogółem.....	195
8.17.1.	Goserelina.....	196
8.17.2.	Bikalutamid.....	196
8.17.3.	Zestawienie wyników	196
8.18.	Ciężkie działania niepożądane	197

8.18.1.	Goserelina.....	197
8.18.2.	Goserelina lub orchiektomia.....	197
8.18.3.	Zestawienie wyników	198
8.19.	Ginekomastia	198
8.19.1.	Goserelina.....	199
8.19.2.	Bikalutamid.....	199
8.19.3.	Flutamid	199
8.19.4.	Goserelina lub tryptorelina	200
8.19.5.	Goserelina lub orchiektomia.....	200
8.19.6.	Goserelina lub leuprorelina + AA	200
8.19.7.	Zestawienie wyników	200
8.20.	Uderzenia gorąca.....	201
8.20.1.	Goserelina.....	202
8.20.2.	Bikalutamid.....	202
8.20.3.	Goserelina lub tryptorelina	202
8.20.4.	Goserelina lub orchiektomia.....	203
8.20.5.	Goserelina lub tryptorelina + AA	203
8.20.6.	Zestawienie wyników	203
8.21.	Impotencja.....	204
8.21.1.	Goserelina.....	204
8.21.2.	Bikalutamid.....	204
8.21.3.	LHRHa + AA	205
8.21.4.	Zestawienie wyników	205
8.22.	Zaburzenia libido.....	205
8.23.	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	205
8.23.1.	Goserelina.....	206
8.23.2.	Bikalutamid.....	206
8.23.3.	Goserelina lub tryptorelina	207
8.23.4.	Goserelina lub leuprorelina + AA	207
8.23.5.	Zestawienie wyników	207
8.24.	Zawał mięśnia sercowego.....	207
8.24.1.	Goserelina lub orchiektomia.....	208
8.24.2.	Goserelina vs bikalutamid	208
8.24.3.	Zestawienie wyników	208
8.25.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	209
8.25.1.	Goserelina lub orchiektomia.....	209
8.25.2.	Zestawienie wyników	209

8.26.	Nudności i/lub wymioty	209
8.26.1.	Goserelina.....	210
8.26.2.	Flutamid	210
8.26.3.	Zestawienie wyników	210
8.27.	Biegunka	211
8.27.1.	Goserelina.....	212
8.27.2.	Bikalutamid.....	212
8.27.3.	Goserelina lub leuprorelina + AA	212
8.27.4.	Zestawienie wyników	212
8.28.	Zaburzenia funkcji wątroby	213
8.28.1.	Goserelina.....	213
8.28.2.	Flutamid	213
8.28.3.	Goserelina lub leuprorelina + AA	214
8.28.4.	Zestawienie wyników	214
8.29.	Złamania	214
8.29.1.	Goserelina lub orchiektomia.....	215
8.30.	Obniżenie BMD	215
8.31.	Działania niepożądane związane z układem moczowym	215
8.31.1.	Goserelina.....	217
8.31.2.	Bikalutamid.....	217
8.31.3.	Goserelina lub orchiektomia.....	217
8.31.4.	Goserelina lub leuprorelina + AA	218
8.31.5.	Zestawienie wyników	218
9.	Wyniki dla monoterapii zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	220
9.1.	Zgony ogółem	220
9.1.1.	Goserelina.....	221
9.1.2.	Leuprorelina	221
9.1.3.	Tryptorelina	222
9.1.4.	Bikalutamid.....	223
9.1.5.	Flutamid	224
9.1.6.	Zestawienie wyników	224
9.2.	Przeżycie całkowite.....	225
9.2.1.	Goserelina.....	227
9.2.2.	Leuprorelina	228
9.2.3.	Tryptorelina	228
9.2.4.	Bikalutamid.....	228
9.2.5.	Flutamid	229

9.2.6.	Zestawienie wyników	230
9.2.7.	Zgony z powodu RGK	231
9.2.8.	Goserelina	231
9.2.9.	Tryptorelina	232
9.2.10.	Bikalutamid.....	232
9.2.11.	Flutamid	232
9.2.12.	Zestawienie wyników	232
9.2.13.	Przeżycie specyficzne dla nowotworu	233
9.2.14.	Tryptorelina	235
9.2.15.	Zestawienie wyników	235
9.3.	Progresja choroby	235
9.3.1.	Goserelina	237
9.3.2.	Leuprorelina	237
9.3.3.	Tryptorelina	237
9.3.4.	Bikalutamid.....	238
9.3.5.	Flutamid	239
9.3.6.	Zestawienie wyników	239
9.4.	Czas do progresji choroby	240
9.4.1.	Goserelina	242
9.4.2.	Bikalutamid.....	242
9.4.3.	Flutamid	243
9.4.4.	Zestawienie wyników	243
9.5.	Czas do niepowodzenia leczenia.....	244
9.5.1.	Goserelina.....	246
9.5.2.	Bikalutamid.....	246
9.5.3.	Zestawienie wyników	247
9.6.	Spadek poziomu PSA	248
9.6.1.	Bikalutamid.....	248
9.6.2.	Zestawienie wyników	249
9.7.	Ból	249
9.7.1.	Goserelina.....	250
9.7.2.	Leuprorelina	251
9.7.3.	Tryptorelina	251
9.7.4.	Bikalutamid.....	251
9.7.5.	Zestawienie wyników	252
9.8.	Jakość życia.....	253
9.8.1.	Goserelina.....	253

9.8.2.	Leuprorelina	253
9.8.3.	Tryptorelina	253
9.8.4.	Bikalutamid.....	254
9.8.5.	Flutamid	255
9.8.6.	Zestawienie wyników	255
9.9.	Wycofanie z badania ogółem.....	256
9.9.1.	Goserelina.....	256
9.9.2.	Leuprorelina	257
9.9.3.	Tryptorelina	257
9.9.4.	Bikalutamid.....	258
9.9.5.	Flutamid	258
9.9.6.	Zestawienie wyników	258
9.10.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	259
9.10.1.	Goserelina.....	260
9.10.2.	Leuprorelina	260
9.10.3.	Tryptorelina	261
9.10.4.	Bikalutamid.....	261
9.10.5.	Flutamid	261
9.10.6.	Zestawienie wyników	262
9.11.	Działania niepożądane ogółem.....	262
9.11.1.	Goserelina.....	263
9.11.2.	Leuprorelina	263
9.11.3.	Tryptorelina	263
9.11.4.	Bikalutamid.....	264
9.11.5.	Zestawienie wyników	264
9.12.	Ciężkie działania niepożądane	264
9.12.1.	Goserelina.....	265
9.12.2.	Leuprorelina	265
9.12.3.	Tryptorelina	265
9.12.4.	Zestawienie wyników	265
9.13.	Ginekomastia	266
9.13.1.	Tryptorelina	266
9.13.2.	Bikalutamid.....	266
9.13.3.	Flutamid	267
9.13.4.	Zestawienie wyników	267
9.14.	Uderzenia gorąca.....	268
9.14.1.	Goserelina.....	269

9.14.2.	Leuprorelina	269
9.14.3.	Tryptorelina	270
9.14.4.	Bikalutamid.....	270
9.14.5.	Flutamid	271
9.14.6.	Zestawienie wyników	271
9.15.	Impotencja.....	272
9.15.1.	Goserelina.....	273
9.15.2.	Leuprorelina	273
9.15.3.	Tryptorelina	273
9.15.4.	Bikalutamid.....	273
9.15.5.	Zestawienie wyników	274
9.16.	Zaburzenia libido.....	274
9.16.1.	Goserelina.....	275
9.16.2.	Tryptorelina	275
9.16.3.	Bikalutamid.....	275
9.16.4.	Zestawienie wyników	275
9.17.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	276
9.17.1.	Goserelina.....	276
9.17.2.	Tryptorelina	277
9.17.3.	Flutamid	277
9.17.4.	Zestawienie wyników	277
9.18.	Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	277
9.18.1.	Tryptorelina	278
9.18.2.	Bikalutamid.....	278
9.18.3.	Flutamid	278
9.18.4.	Zestawienie wyników	279
9.19.	Zawał mięśnia sercowego.....	279
9.19.1.	Tryptorelina	280
9.19.2.	Flutamid	280
9.19.3.	Zestawienie wyników	280
9.20.	Nudności	280
9.20.1.	Leuprorelina	281
9.20.2.	Tryptorelina	281
9.20.3.	Bikalutamid.....	281
9.20.4.	Flutamid	282
9.20.5.	Zestawienie wyników	282
9.21.	Wymioty	283

9.21.1.	Bikalutamid.....	283
9.21.2.	Flutamid	283
9.21.3.	Zestawienie wyników	283
9.22.	Biegunka	284
9.22.1.	Goserelina.....	284
9.22.2.	Bikalutamid.....	285
9.22.3.	Flutamid	285
9.22.4.	Zestawienie wyników	285
9.23.	Zaburzenia funkcji wątroby	286
9.23.1.	Leuprorelina	287
9.23.2.	Bikalutamid.....	287
9.23.3.	Flutamid	287
9.23.4.	Zestawienie wyników	287
9.24.	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe.....	288
9.24.1.	Goserelina.....	288
9.24.2.	Tryptorelina	288
9.24.3.	Bikalutamid.....	289
9.24.4.	Zestawienie wyników	289
9.25.	Złamania	289
9.26.	Obniżenie BMD	289
9.27.	Działania niepożądane związane z układem moczowym.....	290
9.27.1.	Goserelina.....	290
9.27.2.	Leuprorelina	291
9.27.3.	Tryptorelina	291
9.27.4.	Bikalutamid.....	291
9.27.5.	Zestawienie wyników	291
10. Wyniki analizy klinicznej dla całkowitej blokady androgenowej zaawansowanego raka gruczołu krokowego		
		293
10.1.	Zgony ogółem	293
10.1.1.	Goserelina.....	295
10.1.2.	Leuprorelina	297
10.1.3.	Orchiektomia.....	298
10.1.4.	Flutamid	299
10.1.5.	Bikalutamid.....	300
10.1.6.	Zestawienie wyników	300
10.2.	Przeżycie całkowite.....	302
10.2.1.	Goserelina.....	305

10.2.2.	Leuprorelina	307
10.2.3.	Orchiektomia	309
10.2.4.	Flutamid	310
10.2.5.	Bikalutamid.....	310
10.2.6.	Zestawienie wyników	311
10.3.	Zgony z powodu RGK.....	313
10.3.1.	Goserelina.....	314
10.3.2.	Leuprorelina	315
10.3.3.	Orchiektomia	316
10.3.4.	Flutamid	316
10.3.5.	Bikalutamid.....	316
10.3.6.	Zestawienie wyników	317
10.4.	Przeżycie specyficzne dla nowotworu	318
10.4.1.	Goserelina.....	320
10.4.2.	Zestawienie wyników	321
10.5.	Progresja choroby	321
10.5.1.	Goserelina.....	323
10.5.2.	Leuprorelina	324
10.5.3.	Orchiektomia.....	325
10.5.4.	Flutamid	326
10.5.5.	Bikalutamid.....	326
10.5.6.	Zestawienie wyników	326
10.6.	Czas do progresji choroby	327
10.6.1.	Goserelina.....	330
10.6.2.	Leuprorelina	332
10.6.3.	Orchiektomia.....	333
10.6.4.	Flutamid	333
10.6.5.	Bikalutamid.....	333
10.6.6.	Zestawienie wyników	334
10.7.	Niepowodzenie leczenia	335
10.7.1.	Flutamid	336
10.7.2.	Bikalutamid.....	336
10.7.3.	Zestawienie wyników	336
10.8.	Czas do niepowodzenia leczenia.....	337
10.8.1.	Goserelina.....	339
10.8.2.	Leuprorelina	339
10.8.3.	Flutamid	339

10.8.4.	Bikalutamid.....	340
10.8.5.	Zestawienie wyników	340
10.9.	Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA.....	341
10.9.1.	Goserelina.....	342
10.9.2.	Orchiektomia.....	342
10.9.1.	Flutamid	342
10.9.2.	Bikalutamid.....	343
10.9.3.	Zestawienie wyników	343
10.10.	Jakość życia.....	343
10.10.1.	Goserelina.....	343
10.10.2.	Leuprorelina	344
10.10.3.	Orchiektomia.....	345
10.10.4.	Flutamid	345
10.10.5.	Bikalutamid.....	345
10.10.6.	Zestawienie wyników	346
10.11.	Ból	346
10.11.1.	Goserelina.....	347
10.11.2.	Leuprorelina	348
10.11.3.	Orchiektomia.....	348
10.11.4.	Flutamid	348
10.11.5.	Bikalutamid.....	349
10.11.6.	Zestawienie wyników	349
10.12.	Wycofanie z badania ogółem.....	350
10.12.1.	Goserelina.....	350
10.12.2.	Leuprorelina	351
10.12.3.	Zestawienie wyników	351
10.13.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	351
10.13.1.	Goserelina.....	352
10.13.2.	Leuprorelina	353
10.13.3.	Orchiektomia.....	353
10.13.4.	Flutamid	353
10.13.5.	Bikalutamid.....	354
10.13.6.	Zestawienie wyników	354
10.14.	Działania niepożądane ogółem.....	355
10.14.1.	Goserelina.....	355
10.14.2.	Zestawienie wyników	355
10.15.	Poważne/ciężkie działania niepożądane	355

10.15.1. Goserelina.....	356
10.15.2. Orchiektomia.....	357
10.15.3. Zestawienie wyników	357
10.16. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii antyandrogenem	358
10.16.1. Goserelina.....	359
10.16.2. Zestawienie wyników	359
10.17. Ginekomastie	359
10.17.1. Goserelina.....	360
10.17.2. Leuprorelina	361
10.17.3. Zestawienie wyników	361
10.18. Uderzenia gorąca.....	361
10.18.1. Goserelina.....	362
10.18.2. Leuprorelina	363
10.18.3. Orchiektomia.....	364
10.18.4. Flutamid	364
10.18.5. Bicalutamid.....	364
10.18.6. Zestawienie wyników	365
10.19. Impotencja.....	366
10.19.1. Goserelina.....	366
10.19.2. Leuprorelina	366
10.19.3. Orchiektomia.....	367
10.19.4. Zestawienie wyników	367
10.20. Zaburzenia libido.....	367
10.20.1. Goserelina.....	368
10.20.2. Leuprorelina	368
10.20.3. Orchiektomia.....	368
10.20.4. Zestawienie wyników	368
10.21. Zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem.....	369
10.21.1. Goserelina.....	369
10.21.2. Zestawienie wyników	369
10.22. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	370
10.22.1. Goserelina.....	370
10.22.2. Zestawienie wyników	371
10.23. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem.....	371
10.23.1. Goserelina.....	372
10.23.2. Orchiektomia.....	373
10.23.3. Zestawienie wyników	373

10.24.	Nudności	374
10.24.1.	Goserelina	375
10.24.2.	Leuprorelina	375
10.24.3.	Orchiektomia	376
10.24.4.	Flutamid	376
10.24.5.	Bikalutamid	376
10.24.6.	Zestawienie wyników	376
10.25.	Wymioty	377
10.25.1.	Goserelina	378
10.25.2.	Leuprorelina	378
10.25.3.	Orchiektomia	378
10.25.4.	Flutamid	379
10.25.5.	Bikalutamid	379
10.25.6.	Zestawienie wyników	379
10.26.	Biegunka	380
10.26.1.	Goserelina	381
10.26.2.	Leuprorelina	381
10.26.3.	Orchiektomia	382
10.26.4.	Flutamid	382
10.26.5.	Bikalutamid	382
10.26.6.	Zestawienie wyników	383
10.27.	Zaburzenia funkcji wątroby	383
10.27.1.	Goserelina	385
10.27.2.	Leuprorelina	386
10.27.3.	Orchiektomia	386
10.27.4.	Flutamid	386
10.27.5.	Bikalutamid	386
10.27.6.	Zestawienie wyników	387
10.28.	Działania niepożądane związane z układem moczowym	387
10.28.1.	Goserelina	388
10.28.2.	Leuprorelina	389
10.28.3.	Flutamid	389
10.28.4.	Bikalutamid	389
10.28.5.	Zestawienie wyników	390
11.	Wyniki analizy klinicznej dla antyandrogenów stosowanych w prewencji zespołu	
	zaostżeń	391
11.1.	Poziom testosteronu	391

11.1.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	391
11.1.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	391
11.2.	Poziom PSA	392
11.2.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	392
11.2.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	392
11.3.	Zgony	392
11.3.1.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	392
11.4.	Progresja choroby	393
11.4.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	393
11.4.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	393
11.5.	Ból kostny.....	393
11.5.1.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	393
11.6.	Wycofanie z badania ogółem.....	393
11.6.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	393
11.6.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	393
11.7.	Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	394
11.7.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	394
11.7.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	394
11.8.	Działania niepożądane ogółem.....	394
11.8.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	394
11.8.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	394
11.9.	Ciężkie działania niepożądane	394
11.9.1.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	394
11.10.	Zaburzenia funkcji wątroby	395
11.10.1.	LHRHa + AA vs LHRHa	395
11.10.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	395
11.11.	Zaburzenia związane z układem moczowym	395
11.11.1.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	395
11.11.2.	Zestawienie wyników	395
12.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	397
12.1.	Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych	397
12.2.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa odnalezione na stronach agencji rządowych.....	399
12.2.1.	Analogi LHRH	399
12.2.2.	Antyandrogeny	400
13.	Wnioski dotyczące skuteczności.....	401

13.1.	Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	401
13.1.1.	Goserelina.....	401
13.1.2.	Leuprorelina.....	402
13.1.3.	Tryptorelina.....	404
13.1.4.	Bikalutamid.....	404
13.1.5.	Flutamid.....	404
13.2.	Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	405
13.2.1.	Goserelina.....	405
13.2.2.	Leuprorelina lub goserelina.....	406
13.2.3.	Tryptorelina lub goserelina.....	406
13.2.4.	Bikalutamid.....	407
13.2.5.	Flutamid.....	407
13.3.	Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	407
13.3.1.	Goserelina.....	407
13.3.2.	Leuprorelina.....	408
13.3.3.	Tryptorelina.....	409
13.3.4.	Bikalutamid.....	409
13.3.5.	Flutamid.....	410
13.4.	Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	410
13.4.1.	Goserelina.....	410
13.4.2.	Leuprorelina.....	411
13.4.3.	Tryptorelina.....	412
13.4.4.	Bikalutamid.....	412
13.4.5.	Flutamid.....	412
13.4.6.	Porównanie gosereliny z leuproreliną.....	412
13.4.7.	Porównanie flutamidu z bikalutamidem.....	413
13.5.	Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostrzeń.....	413
13.5.1.	LHRHa + FLU vs LHRHa.....	413
13.5.2.	LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA.....	413
14.	Wnioski dotyczące bezpieczeństwa.....	414
14.1.	Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	414
14.2.	Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	414
14.3.	Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	415
14.4.	Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	416
14.5.	Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostrzeń.....	417
15.	Dyskusja.....	418

16.Ograniczenia	429
16.1. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	429
16.2. Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego.....	430
16.3. Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	431
16.4. Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego.....	433
16.5. Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostreń.....	434
16.6. Analiza bezpieczeństwa.....	434
17.Bibliografia.....	436
18.Spis tabel i wykresów	449
18.1. Spis tabel	449
18.2. Spis wykresów	456

STRESZCZENIE

- Cel** Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających następujące substancje czynne: bicalutamid (BIC), flutamid (FLU), goserelinę (GSR), leuprorelinę (LPR) oraz tryptorelinę (TRP) u chorych z rakiem gruczołu krokowego (RGK).
- Metodyka** Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o badania z randomizacją, oceniające skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo powyższych interwencji względem placebo lub braku terapii hormonalnej (we wczesnych postaciach RGK), a także względem orchiektomii (ORX) (w zaawansowanym RGK), octanu cyproteronu (w RGK) oraz wzajemnie między sobą.
- Identyfikacji badań dokonano w oparciu o przegląd systematyczny, przeprowadzony zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne). Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny.
- Badania włączone do analizy** W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 11 062 pozycje. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 441 publikacji oraz 4 pozycje z referencji. Odnaleziono 64 randomizowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. W zależności od stadium zaawansowania RGK oraz rodzaju terapii dokonano następującego podziału:
- ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany RGK (oRGK):
 - HT jako neoadjuwant przed PT lub RT – 13 badań,
 - HT jako adjuwant do prostatektomii (PT), radioterapii (RT) lub czujnego wyczekiwania (WW) – 13 badań,
 - miejscowo zaawansowany i rozsiany RGK (rRGK):
 - monoterapia – 20 badań,
 - całkowita blokada androgenowa – 16 badań,
 - antyandrogeny w prewencji zespołu zaostreń podczas terapii LHRHa – 4 badania.
- Powyższy podział na dwie nakładające się częściowo populacje został podyktowany charakterystyką wyjściową prób większości badań, które najczęściej uwzględniały pacjentów z ograniczonym i miejscowo zaawansowanym RGK lub rozsianym i miejscowo zaawansowanym RGK.
- Wyniki dla terapii neoadjuwantowej w oRGK** Wykazano, że stosowanie terapii neoadjuwantowej po PT poprawia bezpośrednie efekty zabiegu, wyrażające się m. in. zmniejszeniem ryzyka dodatknych marginesów chirurgicznych po zabiegu. Jedynie dla monoterapii GSR nie uzyskano różnic istotnych statystycznie względem grupy kontrolnej (RR = 1,25 [0,37; 4,17]), podczas gdy wyniki dla pozostałych

opcji terapeutycznych wskazują na istotną statystycznie przewagę neoadjuwantu odnośnie redukcji ryzyka dodatknych marginesów chirurgicznych:

- GSR + FLU przed PT: RR = 0,54 [0,42; 0,70],
- GSR + BIC₅₀ przed PT: RR = 0,48 [0,37; 0,63],
- LPR + FLU przed PT: RR = 0,34 [0,24; 0,49],
- LPR przed PT: RR = 0,65 [0,47; 0,90],
- TRP przed PT: RR = 0,52 [0,30; 0,91],
- BIC₁₅₀ przed PT: RR = 0,52 [0,31; 0,85].

Dla niektórych schematów oceniano również zmniejszenie stopnia zaawansowania RGK:

- GSR + FLU przed PT: RB = 2,19 [1,21; 3,94],
- GSR + BIC₅₀ przed PT: RB = 4,83 [1,50; 15,53],
- LPR + FLU przed PT: RB = 2,37 [1,44; 3,88].

Brak jest natomiast dowodów na to, aby stosowanie HT przed PT prowadziło do istotnej statystycznie poprawy odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych (zgony, zgony z powodu RGK, progresja).

GSR + FLU jako neoadjuwant dodany do RT przyczynia się do istotnej statystycznie:

- redukcji ryzyka zgonów ogółem: RR = 0,83 [0,72; 0,96],
- redukcji ryzyka zgonów z powodu RGK: RR = 0,70 [0,55; 0,88],
- redukcji ryzyka przerzutów odległych: HR = 0,67 [0,45; 0,99] (dla ramienia stosującego HT przez 6 miesięcy).

W jednym badaniu wykazano, że LPR + FLU przed RT zwiększa odsetek pacjentów z PSA ≤ 1 ng/ml po 24 miesiącach obserwacji (RB = 2,11 [1,33; 3,36]), natomiast nie oceniano innych punktów końcowych dotyczących skuteczności odległej. Dla pozostałych leków nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności w ramach terapii neoadjuwantowej po RT.

Dane dotyczące działań niepożądanych raportowano tylko w pojedynczych badaniach RCT. Wskazują one, że brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy grupami odnośnie występowania działań niepożądanych, aczkolwiek w pojedynczych pracach obserwowano różnice na niekorzyść HT. W trakcie stosowania HT obserwowano pogorszenie funkcji seksualnych.

Wyniki dla terapii adjuwantowej w oRGK

Stosowanie kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej po RT, jak również po PT (dane z jednego badania) przyczyniało się do poprawy odległych skutków leczenia.

GSR/ORX po PT przyczynia się do istotnego statystycznie:

- zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,42 [0,19; 0,92],
- zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,30 [0,15; 0,64],
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia przerzutów odległych: RR = 0,12 [0,05; 0,32],
- zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji biochemicznej: RR = 0,54 [0,39; 0,75], jak również klinicznej: RR = 0,54 [0,37; 0,80].

GSR po RT (brak terapii HT w grupie kontrolnej) przyczynia się do istotnego statystycznie:

- zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,74 [0,61; 0,88],
- zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,60 [0,47; 0,75],
- zmniejszenia ryzyka progresji: RR = 0,30 [0,21; 0,44],
- zmniejszenia ryzyka przerzutów odległych: RR = 0,54 [0,32; 0,93].

GSR po RT (w obu grupach HT przez 4 mies. przed i w trakcie RT):

- istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu z powodu RGK: RR = 0,61 [0,44; 0,85],
- istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przerzutów odległych: RR = 0,64 [0,52; 0,80],
- istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji biochemicznej: RR = 0,75 [0,69; 0,82],
- nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu na ryzyko zgonu ogółem: RR = 0,98 [0,84; 1,15].

GSR/LPR + FLU po RT przyczynia się do istotnego statystycznie:

- wydłużenia czasu do zgonu: HR = 0,56 [0,34; 0,91],
- zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,29 [0,10; 0,86],
- zmniejszenia ryzyka progresji biochemicznej: RR = 0,50 [0,32; 0,78].

GSR/TRP po RT przyczynia się do istotnego statystycznie:

- zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,74 [0,59; 0,93],
- zmniejszenia ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,59 [0,38; 0,93],
- zmniejszenia ryzyka progresji biochemicznej: RR = 0,38 [0,30; 0,49], jak również klinicznej: RR = 0,50 [0,37; 0,66].

Monoterapia FLU po PT przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 0,51 [0,32; 0,81]), natomiast nie wykazano jej wpływu na poprawę przeżycia całkowitego (HR = 1,04 [0,53; 2,02]).

Monoterapia BIC₁₅₀ dodana do leczenia standardowego (PT, RT lub czujne wyczekiwanie) poprawia przeżycie wolne od progresji klinicznej (HR = 0,85 [0,79; 0,91]), natomiast nie wykazano jej wpływu na poprawę śmiertelności całkowitej (BIC₁₅₀: HR = 1,01 [0,94; 1,09]), jak również śmiertelności z powodu RGK (BIC₁₅₀: RR = 0,92 [0,81; 1,06]).

Stosowanie LHRHa lub ORX w ramach terapii adjuwantowej wiązało się z częstym występowaniem uderzeń gorąca (59–72% pacjentów), istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zaburzeń żołądkowo-jelitowych, działań niepożądanych związanych z układem moczowym oraz pogorszeniem sprawności seksualnej. Nie wykazano natomiast jej wpływu na ogólne pogorszenie jakości życia, jak również na wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki dla monoterapii rRGK

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy GSR i TRP względem ORX. Porównanie LPR z ORX nie było możliwe z uwagi na brak badań RCT. Stosowanie BIC w dawce 50 mg/dobę zamiast ORX związane było z gorszym rokowaniem odnośnie przeżycia całkowitego i progresji choroby, natomiast wyniki badań dla wyższej dawki BIC (150 mg/dobę) uzależnione były od stadium zaawansowania RGK (miejscowo zaawansowany vs rozsiany). Dane dla porównania FLU z ORX pochodzą z jednego badania na małej liczebnej próbie, która najpewniej nie była wystarczająca do wykazania ewentualnych różnic między interwencjami.

Porównanie GSR vs ORX wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,98 [0,87; 1,10],
- ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,97 [0,83; 1,15],
- ryzyka obiektywnej progresji choroby: RR = 1,28 [0,76; 2,16].

W grupie GSR wyższe niż w grupie ORX było natomiast ryzyko wystąpienia bólu związanego z nowotworem (RR = 1,64 [1,20; 2,26]).

Porównanie TRP vs ORX wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie:

- ryzyka zgonu ogółem: RR = 1,07 [0,60; 1,91],
- ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 1,59 [0,82; 3,11],
- ryzyka obiektywnej progresji choroby: RR = 1,20 [0,70; 2,03],
- ryzyka bólu związanego z rozsiewem nowotworowym: RR = 0,89 [0,31; 2,58].

W jednym badaniu wykazano, że odsetek przeżyć całkowitych po 9 miesiącach leczenia był niższy dla LPR niż dla TRP (RB = 0,936 [0,880; 0,996]; NNH = 16 [8; 239]), aczkolwiek uzyskana różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie wykazano różnic pomiędzy LPR i TRP. Podobnie w przypadku porównania LPR z innymi lekami (GSR, CPA, BIC₁₅₀).

BIC₅₀ w porównaniu z ORX istotnie statystycznie:

- zwiększa ryzyko zgonu ogółem: RR = 2,04 [1,16; 3,59]
- zwiększa ryzyko zgonu z powodu RGK: RR = 2,60 [1,33; 5,07]
- skraca czas do wystąpienia progresji: HR = 2,34 [1,62; 3,39].

Dla porównania BIC₁₅₀ z GSR/ORX nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu ogółem (RR = 0,93 [0,50; 1,72]). Analiza w warstwach wskazuje natomiast, że uzyskane efekty uzależnione były od stadium RGK. W populacji z miejscowo zaawansowanym RKG nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu do zgonu (HR = 1,30 [1,04;1,64]), jak również czasu do wystąpienia progresji (HR = 1,44 [1,20; 1,73]). W podgrupie z rozsianym RGK stosowanie BIC₁₅₀ zamiast kastracji związane było gorszym rokowaniem zarówno pod względem czasu do zgonu (HR = 1,30 [1,04;1,64]), jak również czasu do progresji (HR = 1,44 [1,20; 1,73]).

Nie wykazano różnic pomiędzy FLU a ORX pod względem ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,46 [0,09;2,42], jak również ryzyka obiektywnej progresji choroby: RR = 1,09 [0,94; 1,26], aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby uzyskane wyniki nie mogą świadczyć o braku różnic pomiędzy interwencjami.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie LHRHa związane było z częstym występowaniem uderzeń gorąca, natomiast częstość ginekomastii w tej grupie była sporadyczna. Z kolei stosowanie AA związane było z wyższym ryzykiem wystąpienia ginekomastii oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, rzadziej natomiast niż w przypadku LHRHa obserwowano uderzenia gorąca. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z układem krążenia) różnice były nieznamiennie statystycznie lub dostępne dane nie pozwoliły na jednoznaczne wnioskowanie.

Wyniki dla CAB w rRGK

Korzyści ze stosowania całkowitej blokady androgenowej (CAB) w porównaniu z monoterapią uzależnione były od rodzaju stosowanego schematu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU vs GSR pod względem:

- ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,92 [0,78; 1,10],
- ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,11 [0,01; 1,95],
- ryzyka progresji choroby: RR = 0,71 [0,49; 1,03].

Wyniki dotyczące porównania GSR + FLU względem ORX są niejednoznaczne. W jednym badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę GSR + FLU pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia specyficznego dla nowotworu oraz czasu do progresji choroby,

natomiast w drugim różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W metaanalizie obu badań stwierdzono, że GSR + FLU w porównaniu z ORX:

- zmniejsza ryzyko progresji choroby: RR = 0,77 [0,62; 0,96],
- nie wpływa na ryzyko zgonu ogółem: RR = 0,95 [0,86; 1,05],
- nie wpływa na ryzyko zgonu z powodu RGK: RR 0,90 [0,79; 1,03].

W głównym badaniu dotyczącym porównania LPR + FLU względem LPR wykazano znamienne statystycznie przewagę CAB pod względem redukcji ryzyka zgonu ogółem (RR = 0,86 [0,76; 0,98]) oraz czasu do wystąpienia progresji choroby ($p = 0,039$). Natomiast w dwóch mniejszych badaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem wpływu na śmiertelność ogólną i progresję choroby. Skumulowane wyniki badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka:

- zgonu ogółem: RR = 0,98 [0,91; 1,05],
- progresji choroby: RR = 0,97 [0,91; 1,05].

Dodanie FLU do ORX w porównaniu z ORX nie wpływa istotnie statystycznie na:

- ryzyko zgonu ogółem: RR = 0,95 [0,89; 1,03],
- ryzyko zgonu z powodu RGK: RR = 0,50 [0,12; 2,14],
- ryzyko progresji choroby: RR = 1,04 [0,62; 1,75].

Porównanie schematów różniących się rodzajem LHRHa wykazało, że GSR dodana do AA nie różni się istotnie statystycznie od LPR dodanej do AA pod względem:

- ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,96 [0,84; 1,09],
- ryzyka progresji choroby: RR = 0,97 [0,89; 1,06].

Porównanie schematów różniących się rodzajem AA wykazało, że BIC₅₀ dodany do LHRHa nie różni się istotnie statystycznie od FLU dodanego do LHRHa pod względem:

- ryzyka zgonu ogółem: RR = 0,92 [0,81; 1,04],
- ryzyka zgonu z powodu RGK: RR = 0,86 [0,66; 1,12],
- ryzyka progresji choroby RR = 0,98 [0,90; 1,07].

Natomiast podanie FLU zamiast CPA w terapii dodanej do GSR (u pacjentów po nieskutecznym leczeniu schematem GSR + CPA) istotnie statystycznie zmniejsza:

- ryzyko zgonu ogółem: RR = 0,70 [0,58; 0,84]
- ryzyko progresji choroby: RR = 0,18 [0,10; 0,32].

Wyniki dla prewencji zespołu zaostżeń za pomocą AA

Stosowanie AA istotnie statystycznie zmniejsza odsetek pacjentów, u których podczas rozpoczynania terapii analogiem LHRH obserwowano wystąpienie zespołu zaostżeń, manifestującego się wzrostem poziomu PSA (RR = 0,30 [0,11; 0,80]). Nie odnotowano natomiast wpływu AA na zmiany poziomu testosteronu w pierwszych dniach terapii LHRHa. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa prezentowano w formie uniemożliwiającej analizę statystyczną.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi preparatami z grupy AA pod względem wpływu na zmiany poziomu testosteronu, jak również na wzrost poziomu PSA w pierwszych dniach terapii LHRHa. Zaobserwowano natomiast, że stosowanie BIC zamiast CPA w tym wskazaniu wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem występowania działań niepożądanych ogółem.

Wnioski Terapia neoadjuwantowa GSR + FLU przed RT przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności, jak również progresji choroby, natomiast stosowanie w tym wskazaniu LPR + FLU po RT zmniejsza ryzyko wzrostu poziomu PSA powyżej 1 ng/ml. Terapia neoadjuwantowa z wykorzystaniem LHRHa przed PT poprawia bezpośrednie efekty zabiegu oraz przyczynia się do zmniejszenia stadium zaawansowania choroby.

Terapia adjuwantowa z wykorzystaniem LHRHa (w monoterapii lub CAB) poprawia przeżycie całkowite oraz zmniejsza ryzyko progresji choroby zarówno u pacjentów po radykalnej radioterapii, jak również po radykalnej prostatektomii. Terapia adjuwantowa z wykorzystaniem AA (FLU, BIC) zmniejsza ryzyko progresji choroby, ale nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności ogólnej, jak również śmiertelności związanej z RGK.

Monoterapia zaawansowanego RGK z wykorzystaniem GSR lub TRP nie różni się istotnie statystycznie od ORX pod względem wpływu na przeżycie całkowite, przeżycie związane z RGK oraz wystąpienie progresji choroby. Nie odnaleziono danych dla porównania LPR względem ORX, natomiast badanie porównujące LPR względem TRP nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie odnośnie różnic między lekami. BIC₅₀ jest lekiem mniej skutecznym od kastracji, zarówno chirurgicznej (ORX), jak i farmakologicznej (GSR). Nie wykazano różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną w populacji z miejscowo zaawansowanym RCT, podczas gdy pacjenci z rozsiałym RGK wydają się odnosić większe korzyści ze stosowania GSR lub ORX. Dostępne dowody nie są wystarczające do określenia różnic pomiędzy FLU a ORX.

W zaawansowanym RGK całkowita blokada androgenowa z wykorzystaniem LHRHa i FLU w porównaniu z samą kastracją w niewielkim stopniu wpływa na poprawę przeżycia całkowitego i zmniejszenie progresji choroby, natomiast nie wykazano żadnych korzyści ze stosowania FLU u pacjentów po kastracji chirurgicznej. Porównanie bezpośrednio nie pozwala na określenie jednoznacznych różnic pomiędzy GSR a LPR dodaną do AA, jak również pomiędzy BIC₅₀ a FLU w skojarzeniu z LHRHa, aczkolwiek najmniej korzystną opcją wydaje się być połączenie LPR i FLU.

Stosowanie FLU w prewencji zespołu zaostżeń przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia wzrostu poziomu PSA w pierwszych dniach od podania analogu LHRH.

INDEKS SKRÓTÓW

3D-CRT	Trójwymiarowa radioterapia konformalna (<i>3-dimensional conformal RT</i>)
AA	Antyandrogen
ABA	Abareliks
ACTH	Adrenokortykotropina
ADT	Deprywacja androgenowa (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHRQ	Amerykańska agencja badawcza (<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce (<i>Agency of Health Technology Assessment in Poland</i>)
ARI	Bezwzględne zwiększenie ryzyka; różnica pomiędzy ryzykiem wystąpienia negatywnego punktu końcowego w grupie kontrolnej a takim ryzykiem w grupie badanej; określa, o ile zmniejszyło się ryzyko wystąpienia niekorzystnego punktu końcowego w wyniku interwencji (<i>Absolute Risk Increase</i>)
ARR	Bezwzględna redukcja ryzyka; różnica pomiędzy ryzykiem w grupie kontrolnej a ryzykiem w grupie badanej; im większa wartość ARR, tym większy wpływ interwencji (<i>Absolute Risk Reduction</i>)
BC	Bromokryptyna (<i>Bromocryptine</i>)
bd	Brak danych
BD	Różnica korzyści (<i>Benefit Difference</i>)
BDI	Skala oceny depresji i zmęczenia chorych (<i>Beck Depression Inventory</i>)
BIC	Bikalutamid
BIC₅₀	Bikalutamid w dawce 50 mg dziennie
BIC₁₅₀	Bikalutamid w dawce 150 mg dziennie
BMD	Gęstość mineralna kości (<i>Bone Mineral Density</i>)
bPFS	Przeżycie wolne od progresji biochemicznej (<i>biochemical Progression Free Survival</i>)
BPH	Łagodny przerost stercza (<i>Benign Prostatic Hyperplasia</i>)
BUS	Buserelina
CAB	Całkowita blokada androgenowa (<i>Complete Androgen Blockade</i>)
CAD	Ciągła deprywacja androgenowa (<i>Continuous Androgen Deprivation</i>)
CENTRAL	Rejestr badań kontrolowanych Biblioteki Cochrane'a (<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
CHMP	Europejski Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)

- ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego
- CHT** Chemioterapia
- CI** Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia)
(*Confidence Interval*)
- CPA** Octan cyproteronu
(*Cyproterone Acetate*)
- cPFS** Przeżycie wolne od progresji biochemicznej
(*clinical Progression Free Survival*)
- CRD** Brytyjska instytucja zajmująca się HTA
(*Centre for Reviews and Dissemination*)
- CSS** Przeżycie swoiste dla nowotworu
(*Cancer Specific Survival*)
- CT** Tomografia komputerowa
(*Computed Tomography*)
- DARE** Baza ustrukturyzowanych abstraktów przeglądów systematycznych
(*Database of Abstract of Review of Effects*)
- DFS** Przeżycie wolne od choroby
(*Disease-Free Survival*)
- EBM** Medycyna oparta na dowodach naukowych
(*Evidence-Based Medicine*)
- EBRT** Radioterapia z pól zewnętrznych
(*External Beam Radiotherapy*)
- EMA** Europejska Agencja Leków
(*European Medicines Agency*)
- EMBASE** Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
(*Excerpta Medica Database*)
- EORTC** Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
(*European Organization for Research and Treatment of Cancer*)
- FDA** Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
(*Food and Drug Administration*)
- FIN** Finasteryd
- FLU** Flutamid
- FSH** Hormon folikulotropowy
(*Follicle-Stimulating Hormone*)
- FSS** Ocena nasilenia zmęczenia
(*Fatigue Severity Scale*)
- GB** Grupa badana
- GK** Grupa kontrolna
- GnRH** Gonadoliberyna
- GRADE** Skala oceny siły dowodów naukowych
(*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
- GSR** Goserelina
- HDR** Terapia z użyciem dużych dawek
(*High Dose Rate*)
- HIFU** Zogniskowane ultradźwięki o wysokiej mocy
(*High-Intensity Focused Ultrasound*)
- HT** Terapia hormonalna
(*Hormonal Therapy*)
- HTA** Ocena technologii medycznych
(*Health Technology Assessment*)

IAD	Przerywana deprywacja androgenowa (<i>Intermittent Androgen Deprivation</i>)
IMRT	Radioterapia z modulowaniem dawki (<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i>)
INAHTA	Międzynarodowa sieć rządowych agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
LDR	Terapia z użyciem małych dawek (<i>Low Dose Rate</i>)
LH	Hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone</i>)
LHRH	Hormon uwalniający luteotropinę (<i>Luteotropin Releasing Hormone</i>)
LHRHa	Agonista LHRH
LPR	Leuprorelina
MEDLINE	Bibliograficzna baza z zakresu medycyny i nauk pokrewnych (<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MRI	Nuklearny rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
mRNA	Matrycowy (informacyjny, przekaźnikowy) RNA (<i>Messenger RNA</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nd	Nie dotyczy
NGC	Baza wytycznych opartych o EBM prowadzona przez AHRQ (<i>National Guideline Clearinghouse</i>)
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIL	Nilutamid
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) (<i>Number Needed to Treat</i>)
NS	Wynik (różnica) nieistotny statystycznie (<i>Statistically Not Significant</i>)
NSAA	Niesterydowe antyandrogeny
OD	Podawanie leku raz dziennie (<i>Once Daily</i>)
OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
oRGK	Ograniczony rak gruczołu krokowego

- ORX** Orchiektomia
- OS** Przeżycie całkowite
(*Overall Survival*)
 - p** Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
(*P-value*)
 - p.o.** Doustne podanie leku
(*Per os*)
- PFS** Przeżycie wolne od progresji
(*Progression-Free Survival*)
- PICO** Schemat definiujący pytanie badawcze
(*Population, Intervention, Comparison, Outcome*)
- PPN** Przeskórna przetoka nerkowa
- PLC** Placebo
(*Placebo*)
 - PP** Analiza zgodna z protokołem
(*Per Protocol Analysis*)
- PSA** Antygen swoisty dla gruczołu krokowego
(*Prostate-Specific Antigen*)
 - PT** Prostatektomia
- Q1M** Podawanie leku raz na miesiąc
- Q3M** Podawanie leku raz na 3 miesiące
- Q6M** Podawanie leku raz na 6 miesięcy
- QoL** Jakość życia
(*Quality of Life*)
- Q-TWiST** *Quality-Adjusted Time Without Symptoms of Disease or Toxicity of Treatment*
- QW** Podawanie leku raz na tydzień
- RB** Korzyść względna
(*Relative Benefit*)
- RCT** Badanie randomizowane
(*Randomised Controlled Trial*)
- RD** Różnica ryzyk
(*Risk Difference*)
- RGK** Rak gruczołu krokowego
 - Rp** Leki wydawane wyłącznie na receptę
 - RR** Ryzyko względne; stosunek ryzyka w grupie badanej do ryzyka w grupie kontrolnej; im bardziej wartość RR oddala się od 1, tym większa jest różnica wpływu między porównywanymi interwencjami
(*Relative Risk*)
- rRGK** Rozsiany rak gruczołu krokowego
 - RRI** Względne zwiększenie ryzyka
(*Relative Risk Increase*)
 - RRR** Względne zmniejszenie ryzyka
(*Relative Risk Reduction*)
 - RT** Radioterapia
- s.c.** Podskórne podanie leku
(*Subcutaneous*)
- SAE** Ciężkie działanie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)
- SD** Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)

SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SN	Sercowo-naczyniowy
T	Testosteron
TGA	Australijska agencja rządowa ds rejestracji leków i wyrobów medycznych (<i>Therapeutic Goods Administration</i>)
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (guz – węzeł chłonny – przerzuty) (<i>Tumor – Nodes – Metastases</i>)
TP	Leczenie podstawowe
tPSA	Całkowity PSA (<i>Total PSA</i>)
TRUS	Ultrasonografia przez odbytniczą (<i>Transrectal Ultrasonography</i>)
TRP	Tryptorelina
TTD	Czas do zgonu (<i>Time to Death</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia (<i>Time to Treatment Failure</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>Time to Progression</i>)
TURP	Elektroresekcja przezcewkowa stercza (<i>Transurethral resection of the prostate</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WW	Czujne wyczekiwanie (<i>Watchful Waiting</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii z użyciem następujących substancji czynnych: bicalutamidum, flutamidum, goserelinum, leuprorelinum, tryptorelinum u chorych z rakiem gruczołu krokowego.

Analiza została przeprowadzona w oparciu o systematyczny przegląd doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTM. [1]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Populacja

Dorośli pacjenci z rakiem gruczołu krokowego w różnym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej. Ze względu na różnice w sposobie leczenia RGK, w ramach analizy wyodrębniono dwie subpopulacje:

- rak gruczołu krokowego ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany (oRGK),
- rak gruczołu krokowego rozsiały i miejscowo zaawansowany (rRGK).

Interwencje

- analogi LHRH: goserelina, leuprorelina, tryptorelina,
- antyandrogeny niesterydowe: bikalutamid, flutamid.

Komparatory

Wybór komparatora uzależniony był od stadium zaawansowania nowotworu:

- ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - placebo,
 - brak terapii,
 - octan cyproteronu,
 - poszczególne interwencje w ramach porównań bezpośrednich,w terapii dodanej do leczenia podstawowego (prostatektomia, radioterapia lub czynne wyczekiwanie).
- rozsiały i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - orchiektomia,
 - octan cyproteronu,
 - poszczególne interwencje w ramach porównań bezpośrednich.

Punkty końcowe

Skuteczność

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS),
- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- zgony ogółem,
- zgony z powodu RGK,
- progresja choroby (kliniczna, biochemiczna, subiektywna, obiektywna),
- uzyskanie poziomu PSA świadczącego o skuteczności leczenia lub progresji choroby,
- czas do niepowodzenia leczenia,
- czas do progresji.

W przypadku analizy skuteczności, oprócz wymienionych wyżej punktów końcowych, poszukiwano również wyników specyficznych dla stadium choroby oraz etapu leczenia w którym zastosowano oceniany schemat leczenia:

- HT jako neoadjuwant lub adjuwant przed leczeniem podstawowym:
 - dodatnie marginesy chirurgiczne (tylko neoadjuwant),
 - PT staging (tylko neoadjuwant),
 - zajęcie pęcherzyków nasiennych,
 - przerzuty (odległe, w tym przerzuty do kości).
- Antyandrogeny stosowane w prewencji zespołu zaostżeń:
 - przejściowy wzrost poziomu PSA (PSA flare),
 - zmiana poziomu testosteronu.

Bezpieczeństwo

- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane z podziałem na zdarzenia:
 - endokrynne:
 - ginekomastia,
 - uderzenia gorąca,
 - impotencja,
 - zaburzenia libido,
 - kardiologiczne:
 - zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - kostne:
 - złamania,
 - obniżenie BMD,

- o żołądkowo-jelitowe:
 - nudności,
 - wymioty,
 - biegunka,
 - zaburzenia funkcji wątroby,
- o związane z układem moczowym.

1.3. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniana interwencja powinna zostać porównana technologią lub technologiami:

1. najczęściej stosowanymi,
2. najskuteczniejszymi,
3. zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego,
4. ponadto, wybrane komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim.

Wobec powyższego na podstawie wytycznych postępowania (przede wszystkim wytyczne EUA oraz NICE) ustalono zalecane opcje terapeutyczne do stosowania w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu, a następnie, uwzględniając dostępność do poszczególnych form terapii, dokonano wyboru komparatora.

Szczegółowy opis odnalezionych wytycznych przedstawiono w Aneksie (rozdział 1.), poniżej zaprezentowano informacje najbardziej niezbędne z punktu widzenia problemu decyzyjnego.

1.3.1. Zalecenia dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania

Stadium T1a

W grupie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego w najwcześniejszym stadium – T1a, nie należy rozważać leczenia hormonalnego, ponieważ standardem terapeutycznym jest czujne wyczekiwanie lub radykalna prostatektomia lub radioterapia.

Stadium T1b-T2b

Wytyczne postępowania zalecają leczenie hormonalne jako terapię adjuwantową lub neoadjuwantową do radykalnej prostatektomii lub radykalnej radioterapii.

Stąd w porównaniu należy uwzględnić:

- leczenie hormonalne (neoadjuwantowe lub adjuwantowe) + radykalna prostatektomia vs radykalna prostatektomia
- leczenie hormonalne (neoadjuwantowe lub adjuwantowe) + radioterapia vs radioterapia

Opcjonalnie w tym stadium choroby (T1b-T2b) u pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia radykalnego (prostatektomia lub radioterapia), rozważa się zastosowanie leczenia hormonalnego (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna). W tym przypadku leczenie hormonalne zostanie ocenione w porównaniu do leczenia standardowego (WW).

Stadium T3-T4

Porównanie leczenia hormonalnego (schemat: agonista LHRH + antyandrogen) w skojarzeniu z radioterapią w porównaniu do radioterapii. W stadium T3-T4 leczenie hormonalne można stosować również u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, a zatem w tej grupie opcją dla leczenia hormonalnego będzie leczenie standardowe.

Stadium N+, M0 lub M1

W zaawansowanej chorobie nowotworowej postępowaniem z wyboru jest leczenie hormonalne. Zalecane jest zastosowanie kastacji chirurgicznej lub terapii analogami LHRH lub estrogenoterapia. Dietylostilbestrol nie jest w Polsce dostępny, więc w pierwszej kolejności zostaną porównane podstawowe metody terapeutyczne, tj.: analogi LHRH vs orchiektomia.

Podsumowanie

Z wytycznych postępowania wynika, że u pacjentów kwalifikujących się do leczenia radykalnego, hormonoterapia ma charakter uzupełniająca w stosunku do leczenia podstawowego (RT lub PT). Stosowana jest jako terapia neoadjuwantowa, czyli poprzedzająca leczenie radykalne, lub jako terapia adjuwantowa, a więc wprowadzana po zakończeniu leczenia radykalnego. W tej grupie chorych alternatywą dla hormonoterapii jest rezygnacja z jej stosowania i ograniczenie się wyłącznie do leczenia podstawowego. W bardziej zaawansowanych stadiach RGK, tj. wśród pacjentów niekwalifikujących się do leczenia radykalnego, podstawową opcją terapeutyczną dla hormonoterapii farmakologicznej jest zabieg orchiektomii. Oznacza to, że głównymi komparatorami w zależności od stadium zaawansowania są odstąpienie od HT lub orchiektomia.

1.3.2. Preparaty hormonalne dostępne w Polsce

Oprócz głównych komparatorów, tj. orchiektomii w zaawansowanej postaci choroby oraz braku HT w RGK kwalifikującym się do leczenia radykalnego, należy rozważyć również inne preparaty hormonalne.

W tabeli poniżej zaprezentowano wszystkie preparaty hormonalne przeznaczone do leczenia RGK. Jednocześnie wskazano preparaty dostępne w Polsce oraz podlegające finansowaniu ze środków publicznych. W Polsce dostępne i refundowane są wszystkie preparaty stanowiące przedmiot analizy (GSR, LPR, TRP, BIC, FLU) oraz dodatkowo octan cyproteronu (CPA).

W ramach niniejszej analizy oceniane interwencje (GSR, LPR, TRP, BIC, FLU) będą porównywane z komparatorami podstawowymi (ORX, NT), z CPA oraz wzajemnie między sobą.

Nie będą natomiast uwzględniane jako komparatory substancje czynne niedostępne w Polsce (buserelina, nilutamid, dietylostilbestrol, abareliks), jak również preparaty nie zalecane przez wytyczne postępowania (degareliks, octan megestrolu, medroksyprogesteron). Należy zwrócić uwagę, że żaden z tych leków nie jest aktualnie finansowany w Polsce w leczeniu RGK, co stanowi dodatkowy argument za ich wykluczeniem z grona komparatorów.

Tabela 1-I.
Preparaty hormonalne przeznaczone do stosowania w RGK

Grupa leków	Lek	Rejestracja	Refundacja	Uwagi
Agoniści LHRH (LHRHa)	Buserelina	NIE	NIE	Lek niezarejestrowany w Polsce, nie stanowi komparatora. Dopuszczano natomiast badania, w których oceniano skuteczność antyandrogenów dodanych do BUS.
	Goserelina	TAK	TAK	Oceniana interwencja (oraz komparator w ramach porównań bezpośrednich z pozostałymi interwencjami)
	Leuprorelina	TAK	TAK	Oceniana interwencja (oraz komparator w ramach porównań bezpośrednich z pozostałymi interwencjami)
	Tryptorelina	TAK	TAK	Oceniana interwencja (oraz komparator w ramach porównań bezpośrednich z pozostałymi interwencjami)
Antyandrogeny niesterydowe (NSAA)	Bikalutamid	TAK	TAK	Oceniana interwencja (oraz komparator w ramach porównań bezpośrednich z pozostałymi interwencjami)
	Flutamid	TAK	TAK	Oceniana interwencja
	Nilutamid	NIE	NIE	Lek niezarejestrowany w Polsce, nie stanowi komparatora. Dopuszczano natomiast badania, w których NIL dodawano do LHRHa w prewencji zespołu zaostrzeń.
Antyandrogeny sterydowe	Octan cyproteronu	TAK	TAK	Komparator
	Octan megestrolu	TAK	NIE	Leki o nieudowodnionej skuteczności w RGK [2, 3]
	Medroksyprogesteron	TAK	NIE	
Estrogeny	Dietylostilbestrol	NIE	NIE	Lek niezarejestrowany w Polsce, o nieudowodnionej skuteczności w RGK
Antagoniści LHRH	Abareliks	NIE	NIE	Leki o nieudowodnionej skuteczności w RGK [2, 3]
	Degareliks	TAK	NIE	

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z rakiem gruczołu krokowego (RGK) w różnym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej, kwalifikujący się do leczenia hormonalnego.

2.2. Anatomia gruczołu krokowego

Gruczoł krokowy jest narządem wewnątrzwydzielniczym należącym do męskiego układu rozrodczego, leżącym w miednicy mniejszej. Gruczoł ten obejmuje podpęcherzowy odcinek cewki moczowej, a jego główną funkcją jest wspieranie produkcji nasienia. Stercz otoczony jest torebką łącznotkankową oraz składa się z dwóch płatów. W gruczole krokowym można wyodrębnić część przednią, zbudowaną ze zrębu włóknisto-mięśniowego, oraz część gruczołową, w której wyróżnia się trzy strefy: centralną, przejściową i obwodową. [4] Gruczoł krokowy jest narządem hormonowrażliwym, którego wzrost, proliferacja oraz funkcjonowanie zależy od testosteronu. [4]

2.3. Definicja RGK

Rak gruczołu krokowego jest to patologiczny, złośliwy rozrost komórek gruczołu krokowego. Większość nowotworów gruczołu krokowego rozwija się w strefie obwodowej, a za stan przedrakowy uznaje się śródnałonkowy rozrost gruczołu krokowego (PIN). [5]

Zdecydowana większość nowotworów gruczołu krokowego to gruczolakoraki, których rozwój jest powolny. [6] RGK jest cytologicznie niejednorodny i można w nim wyróżnić komórki o różnej wrażliwości na androgeny. Nowotwór ten często rozprzestrzenia się poza sam gruczoł krokowy, lokalnie powodując naciekanie sąsiednich struktur takich jak pęcherzyki nasienne, szyja pęcherza moczowego oraz mięśnie dźwigacze jąder. [4] Rozsiew nowotworu może też dokonywać się przez naczynia chłonne oraz krwionośne do węzłów chłonnych, płuc oraz wątroby. Nowotwór ten wykazuje szczególne powinowactwo do kości, gdzie przerzutując, tworzy ogniska osteoblastyczne. [4]

2.4. Klasyfikacja

W celu planowania leczenia, rokowania oraz porównywania wyników kluczowe jest ustalenie stadium zaawansowania choroby. [5] Dla celów praktycznych wyróżnia się trzy grupy chorych, uwzględniając klasyfikację TNM:

- rak zlokalizowany ograniczony do gruczołu krokowego: T1 oraz T2,

- rak zlokalizowany miejscowo zaawansowany: T3 i T4 (N0 lub N1; M0),
- rak uogólniony (rozsiały): M1 (każde T i każde N).

Szczegółowa klasyfikacja zaawansowania RGK wg TNM przedstawiona została w tabeli (Tabela 2-I).

2.4.1. Stopnie klinicznego zaawansowania – klasyfikacja TNM z 2009 roku

Zgodnie z dostępnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, klasyfikacja zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego funkcjonuje w oparciu o klasyfikację TNM (ang. *tumor, nodes, metastases*). Stopień zaawansowania określa się na podstawie badania gruczołu krokowego *per rectum*, określenia stężenia PSA w surowicy i scyntygrafii kości. Badaniami uzupełniającymi są tomografia komputerowa (CT), nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. [2]

Tabela 2-I.
Klasyfikacja TNM z 2009 roku [2]

T – guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie nieobecny (niewyczuwalny w badaniu <i>per rectum</i> lub niewidoczny w badaniu obrazowym)
T1a	Stwierdzony przypadkowo w badaniach histopatologicznych i zajmuje mniej niż 5% ocenianej tkanki
T1b	Stwierdzony przypadkowo w badaniach histopatologicznych, ale zajmuje ponad 5% ocenianej tkanki
T1c	Stwierdzony w biopsji z powodu podwyższenia PSA (<i>prostate specific antigen</i> , swoisty antygen sterczowy)
T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego
T2a	Zajmuje mniej niż połowę 1 płata
T2b	Zajmuje więcej niż połowę 1 płata
T2c	Zajmuje oba płaty
T3	Guz rozrastający się poza gruczoł krokowy (przekraczający torebkę gruczołu krokowego)
T3a	Guz nacieka poza torebkę gruczołu krokowego po jednej lub obu stronach
T3b	Guz nacieka pęcherzyki nasienne
T4	Guz nieruchomy, naciekający inne narządy niż pęcherzyki nasienne (szyja pęcherza moczowego, odbytnica, mięśnie dźwigacze odbytu, ściana miednicy)
N – regionalne węzły chłonne	
Nx	Nieвозможна ocena węzłów chłonnych

N0	Brak przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych	
M – Obecność przerzutów odległych (poza węzły chłonne regionalne)		
Mx	Niemożliwa ocena przerzutów odległych	
M0	Nie ma odległych przerzutów	
M1	Obecne przerzuty odległe	
	M1a	Przerzuty do węzłów chłonnych innych niż regionalne
	M1b	Przerzuty do kości
	M1c	Inna lokalizacja przerzutów

2.4.2. Skala Gleasona

Dodatkowym kryterium, które wpływa na dobór metody terapeutycznej, jest skala Gleasona (*Gleason score*), służąca do oceny stopnia złośliwości nowotworu. Suma przyznanych punktów może wynosić minimalnie 2 (co odpowiada najmniejszej złośliwości nowotworu), a maksymalnie 10 (co odpowiada największej złośliwości). Wartość w skali Gleasona jest sumą punktów odzwierciedlających dwa dominujące typy złośliwych komórek w guzie (każdy typ może uzyskać od 1 do 5 punktów). Ocena może być wykonana wyłącznie w oparciu o materiał histologiczny uzyskany metodą biopsji rdzeniowej (gruboigłowej). [2]

2.4.3. Klasyfikacja Jewetta-Whitmore'a

Skala Jewetta-Whitmore'a pozwala zaklasyfikować RGK na jeden z czterech stopni (A, B, C i D). [7] Stopnie A i B odpowiadają rakowi zlokalizowanemu ograniczonemu do gruczołu krokowego (T1, T2 wg TNM). Stopień C jest to rak miejscowo zaawansowany, który nie jest już ograniczony do gruczołu i nacieka pęcherzyki nasienne (T3, T4 wg TNM). Stopień D reprezentuje raka rozlanego którego przerzuty występują w węzłach chłonnych lub innych tkankach (wg TNM każde T i N1 lub M1). [7]

2.5. Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego pod względem zapadalności zajmuje trzecie miejsce wśród nowotworów występujących u mężczyzn, zaś czwarte pod względem przyczyny zgonów. [5] W Polsce w 2007 roku liczba zachorowań na raka gruczołu krokowego wyniosła 7 638 przypadków, a liczba zgonów w tym samym roku wyniosła 3 932 osób. [8] RGK bardzo rzadko występuje przed 40. rokiem życia, a średni wiek zachorowania wynosi 70 lat. Zapadalność na ten nowotwór wykazuje tendencję wzrostową w krajach rozwiniętych, co jest wynikiem coraz lepszej wykrywalności dzięki rozpowszechnieniu się badań przesiewowych oraz poprawy stanu wiedzy na temat choroby pośród pacjentów. Dla przykładu, w ostatnich 30 latach liczba wykrywanych zachorowań na RGK w Polsce zwiększyła się 4-krotnie. [5]

2.6. Etiologia i patogeneza

Etiologia raka gruczołu krokowego nie jest do końca poznana. Jeden z postulowanych czynników odgrywających rolę w etiopatogenezie tego nowotworu stanowią hormony steroidowe. [4] Zgodnie z wynikami ostatnich badań obecnie uważa się, że za powstanie nowotworu odpowiedzialne są wysokie stężenia androgenów, zaś w wieku podeszłym wysoki poziom estrogenów. [9] Na rozwój raka gruczołu krokowego wpływ mają również czynniki genetyczne, o czym świadczy wyższa zapadalność u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym. [4] Badania obserwacyjne wykazały ponadto możliwość, aczkolwiek nie w pełni potwierdzony wpływ niektórych czynników środowiskowych na rozwój raka gruczołu krokowego, takich jak nadmierne spożycie czerwonego mięsa, dieta uboga w owoce, brak odpowiedniej ilości pomidorów i ryb w diecie. [4]

2.7. Czynniki ryzyka

Możliwe jest wskazanie trzech dobrze udokumentowanych czynników ryzyka, determinujących powstanie raka gruczołu krokowego. [2] Jednym z najważniejszych jest wiek; praktycznie żaden inny nowotwór nie wykazuje tak silnej korelacji z wiekiem. Nowotwór ten występuje bardzo rzadko przed 40. rokiem życia, a średni wiek w momencie zachorowania wynosi 70 lat. [2] Na podstawie badań sekcyjnych wykazano, że nowotwór ten występuje u większości mężczyzn po 80. roku życia, niemniej jednak większość z nich umiera z innych przyczyn. Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest występowanie rodzinne RGK. Wykazano, że u mężczyzn po 50. roku życia, u których występował jeden przypadek zachorowania pośród najbliższej rodziny (ojciec, brat), ryzyko RGK jest 2-3 krotnie wyższe w porównaniu z populacją ogólną, natomiast wśród mężczyzn, u których dwóch lub więcej krewnych pierwszego stopnia było dotkniętych tą chorobą, ryzyko zwiększone jest ok. 7-8 krotnie. [2] Trzecim czynnikiem jest rasa. Zgodnie z amerykańskimi badaniami, afroamerykanie mają znacznie wyższe ryzyko rozwoju choroby niż biali mężczyźni. [4]

2.8. Objawy kliniczne

Najczęstszymi objawami raka gruczołu krokowego są dolegliwości ze strony układu moczowego, które występują w momencie uciśnięcia przez guz cewki moczowej. [5] U pacjentów najczęściej występują takie objawy jak zaleganie moczu po mikcji, parcia naglące, zwiększona częstotliwość oddawania moczu w dzień i w nocy, osłabiony lub przerywany strumień moczu, a także dolegliwości bólowe (krocza, jąder, prącia, podbrzusza). [5] Wymienione objawy nie są jednak charakterystyczne dla raka gruczołu krokowego, lecz mogą być manifestacją każdej choroby dotyczącej dolnego odcinka układu moczowego. U znacznego odsetka pacjentów, zwłaszcza chorych na raka o niskim stopniu zaawansowania, przebieg choroby jest często bezobjawowy lub skąpoobjawowy. [4] U pacjentów w fazie uogólnionej choroby może występować ponadto bolesność kości związana z przerzutami oraz anemia lub pancytopenia w wyniku zajęcia jam szpikowych. Obecnie jednak, w wyniku znacznie

lepszej wykrywalności choroby, tylko niewielki odsetek pacjentów prezentuje takie objawy w momencie rozpoznania.

2.9. Rozpoznanie

Głównymi narzędziami diagnostycznymi koniecznymi do postawienia rozpoznania raka gruczołu krokowego są: badanie stercza palcem przez odbytnicę (*per rectum*), umożliwiające orientacyjne stwierdzenie powiększenia gruczołu, oznaczanie poziomu PSA, ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS) oraz biopsja stercza. Postawienie definitywnego rozpoznania możliwe jest w oparciu o wynik badania histopatologicznego, potwierdzającego obecności komórek nowotworowych w biopsji pobranym od pacjenta. Badaniami pomocnymi w celu uzyskania pełnego obrazu zaawansowania choroby są: scyntygrafia kości, tomografia komputerowa (CT) miednicy, nuklearny rezonans magnetyczny (MRI) miednicy oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej. [2]

2.9.1. PSA

Antygen swoisty dla gruczołu krokowego (PSA) jest serynową proteazą produkowaną tylko przez komórki nabłonkowe prostaty. PSA jest markerem surowiczym wysoce specyficznym dla gruczołu krokowego. [2] Jego poziom może być podwyższony w wielu jednostkach chorobowych dotyczących gruczołu krokowego, takich jak: łagodny przerost stercza (BPH), stany zapalne gruczołu krokowego lub inne niezłośliwe procesy, a także w raku gruczołu krokowego. [4] Według stanowiska komitetu doradczego Unii Europejskiej, enzym ten nie jest skutecznym markerem do stosowania w badaniach przesiewowych RGK. [5] Niemniej jednak stanowi wartościowy wskaźnik pomagający w rozpoznaniu nowotworu oraz w wyborze opcji terapeutycznej. Ponadto wykorzystywany jest w monitorowaniu skuteczności leczenia. Podstawowym badaniem jest oznaczanie poziomu PSA w osoczu. W celu zwiększenia swoistości i czułości, celem rozpoznania raka gruczołu krokowego oznaczane są również inne parametry, takie jak:

- gęstość PSA (*PSA density*) – stosunek stężenia PSA do objętości stercza [2],
- gęstość PSA w odniesieniu do strefy przejściowej stercza (*PSA TZ density*), czyli stosunek stężenia PSA do objętości strefy przejściowej stercza [2],
- stężenia PSA swoiste dla wieku (Tabela 2-II),
- tempo wzrostu stężenia PSA (*PSA velocity*), określające szybkość wzrostu PSA w czasie [2],
- czas podwojenia stężenia PSA (*PSA doubling time*), czyli czas, po którym dochodzi do dwukrotnego zwiększenia stężenia PSA [2],
- stosunek wolnego do całkowitego PSA (*f/t PSA*) [2],
- oznaczanie niekodującego mRNA PCA3 w moczu uzyskanym po masażu prostaty. [2]

Tabela 2-II.
Norma wartości PSA dla wieku [5]

Wiek	Norma wartości PSA [ng/ml]
do 49 r.ż.	2,5
do 54 r.ż.	3,7
do 59 r.ż.	4,0
do 64 r.ż.	5,4
do 74 r.ż.	6,6

2.9.2. TRUS

TRUS, czyli ultrasonografia przezodbytnicza, wykorzystywana jest głównie w celu poprawy dokładności biopsji stercza oraz w celu wykrycia zmian nasuwających podejrzenie raka. [2]

2.9.3. Biopsja

Decyzja o konieczności wykonania biopsji gruczołu krokowego powinna być podejmowana w oparciu o badanie poziomu PSA i wynik badania *per rectum*. [2] Biopsja wykonywana jest przezodbytniczo przy użyciu toru wizyjnego, uzyskanego przy pomocy głowicy USG. Podczas badania pobieranych jest kilkanaście bioptatów, które następnie oceniane są histologicznie. [10] Powikłania po procedurze występują bardzo rzadko, a do nielicznych obserwowanych należy przejściowe występowanie krwi w nasieniu lub moczu. [2]

2.10. Rokowanie

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem o stosunkowo wolnym przebiegu. Występuje przede wszystkim u osób starszych, a zdecydowana większość chorych umiera z przyczyny nie związanych z RGK. [4, 5] Rokowanie co do przeżycia zależy bezpośrednio od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania. Według danych brytyjskich u pacjentów, u których choroba została rozpoznana w stadium zlokalizowanym, odsetek chorych z relatywnym 5-letnim przeżyciem wynosi blisko 100%. U chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym odsetek ten wynosi ok. 80%, zaś u pacjentów, u których chorobę rozpoznano w stopniu rozsiały ok. 30%. [11]

2.11. Leczenie

Wybór metody leczenia uzależniony jest bezpośrednio od stopnia zaawansowania RGK. Ważnym aspektem jest również oszacowanie ryzyka nawrotu oraz progresji choroby na podstawie kilku

czynników predykcyjnych. [2] Ograniczoną postać raka gruczołu krokowego można podzielić na następujące grupy ryzyka:

- niskie ryzyko – PSA < 10 ng/ml, Gleason ≤ 6, stopień zaawansowania klinicznego cT1-T2a,
- pośrednie ryzyko – PSA 10–20 ng/ml, Gleason = 7, stopień zaawansowania klinicznego cT2b lub T2c,
- wysokie ryzyko – PSA > 20 ng/ml, Gleason = 8-10, stopień zaawansowania klinicznego T3-T4.
- bardzo wysokie ryzyko: T3b-T4, N0 lub każde T N1. [2]

W raku ograniczonym do stercza, u pacjentów z szacowanym okresem przeżycia krótszym niż 10 lat oraz z małym ryzykiem, zalecana jest aktywna obserwacja, która chroni pacjenta przed wszystkimi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią radykalną. W postaci zlokalizowanej w stopniu T1-T2 oraz T3a zalecane jest przede wszystkim leczenie radykalne pod postacią prostatektomii radykalnej lub radioterapii. Hormonoterapia zalecana jest w tym stopniu jedynie jako terapia skojarzona z leczeniem podstawowym. [5, 2]

W leczeniu raka miejscowo zaawansowanego u pacjentów ze spodziewanym przeżyciem krótszym niż 10 lat i dobrze zróżnicowanym guzem zalecane jest czujne wyczekiwanie. W pozostałych przypadkach zalecana jest radioterapia lub hormonoterapia lub połączenie obu metod leczniczych lub ewentualna prostatektomia. [2] Hormonoterapia stosowana jest w tej fazie jako element terapii skojarzonej.

U pacjentów z rakiem rozsiałym wyleczenie pacjenta nie jest możliwe, a wszystkie formy terapii mają charakter paliatywny. Choroba pacjenta postępuje pomimo leczenia, a nadrzędnym celem postępowania jest spowolnienie procesu chorobowego oraz minimalizacja objawów. W tej fazie choroby podstawową metodą terapeutyczną jest hormonoterapia, a w raku hormonoopornym – chemioterapia. [2]

2.11.1. Leczenie odroczone: czujne wyczekiwanie (*watchful waiting*) i aktywna obserwacja (*active surveillance*)

Czujne wyczekiwanie (*watchful waiting*) to strategia terapeutyczna, która polega na rezygnacji z postępowania radykalnego; leczenie wprowadza się natomiast dopiero wówczas, gdy w wyniku lokalnej lub systemowej progresji występują objawy choroby. [2] Czujne wyczekiwanie jest opcją terapeutyczną zalecaną przede wszystkim chorym z rakiem miejscowo zaawansowanym T3, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego oraz mają szacowane przeżycie mniejsze niż 10 lat. W niektórych przypadkach pacjenci z oczekiwanym przeżyciem dłuższym niż 10 lat mogą zostać zakwalifikowani do takiego postępowania jako terapii pierwszoplanowej, jeśli nie akceptują działań niepożądanych związanych z planowaną terapią. [2] Czujne wyczekiwanie jest też opcją terapeutyczną dla niektórych pacjentów w fazie uogólnionej, jeśli doszło do zajęcia węzłów chłonnych. [2]

Aktywna obserwacja (*active surveillance*) to strategia leczenia odroczonego, gdzie istnieje stała możliwość skierowania chorego na leczenie radykalne. [2]. Postępowanie takie ma także na celu redukcję ryzyka związanego z powikłaniami leczenia u mężczyzn, u których rak nie nosi znamion progresji. [12] W tym celu chorzy poddawani są regularnym badaniom kontrolnym, tak aby można było wdrożyć leczenie w momencie progresji choroby. Kryteria progresji definiowane są głównie na podstawie czasu podwojenia PSA oraz ponownej ocenie *Gleasona score* RGK. Aktualnie Europejskie Towarzystwo Urologiczne nie przyjęło żadnych jednoznacznych wytycznych dotyczących definicji progresji choroby. Chorzy kwalifikujący się do tej strategii powinni być w stadium zlokalizowanym choroby z niskim lub pośrednim ryzykiem. [4]

2.12. Prostatektomia radykalna

Leczenie chirurgiczne raka gruczołu krokowego za pomocą prostatektomii jest jedną z metod radykalnego leczenia RGK. Prostatektomia radykalna polega na chirurgicznym usunięciu całego gruczołu krokowego pomiędzy cewką moczową a pęcherzem moczowym wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz marginesem tkankowym. [2] Radykalna prostatektomia załonowa oraz prostatektomia kroczoza są operacjami chirurgicznymi wykonywanymi z cięcia otwartego. Możliwe jest także wykonanie zabiegu za pomocą metod mniej inwazyjnych, takich jak laparoscopia lub operacje robotyczne. [2] Nie wykazano jednak dotychczas przewagi zabiegów z dostępu minimalnego w porównaniu z zabiegami z cięcia otwartego. Śmiertelność związana z zabiegiem wynosi od 0 do 1,5%. Powikłania pooperacyjne po radykalnej prostatektomii obejmują przetoki moczowe, a także przejściowe nietrzymanie moczu, mogące utrzymywać się nawet do roku po zabiegu. Ryzyko powikłań związanych z zabiegiem można zredukować przez wykonywanie ich w ośrodkach o dużym doświadczeniu i przez doświadczonych operatorów. [2] Zaburzenia wzwodu przed erą wprowadzenia techniki oszczędzającej nerwy dotyczyły wszystkich pacjentów poddawanych zabiegowi. [12] Techniki oszczędzające nerwy powinny być stosowane tylko u pacjentów ze zlokalizowanym nowotworem. [2]

Radykalna prostatektomia jest opcją terapeutyczną wskazaną przede wszystkim u pacjentów z rakiem zlokalizowanym, z niskim i pośrednim ryzykiem, u których spodziewana długość życia przekracza 10 lat. [2] Operację można również przeprowadzić u wybranych pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą (T3a, Gleason score ≤ 8 i z poziomem PSA < 20 ng/ml). W wyjątkowych przypadkach radykalna prostatektomia może być również przeprowadzona u pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych, jeżeli spodziewana długość życia przekracza 10 lat, ale wówczas powinna być składową multidyscyplinarnego leczenia. [2]

2.12.1. Radioterapia

Radioterapia jest techniką pozwalającą na zniszczenie komórek nowotworowych przy zastosowaniu promieniowania. Obecnie w leczeniu RGK stosuje się metody teleradioterapii, czyli promieniowania ze źródeł zewnętrznych, oraz brachyterapii, wykorzystującej promieniowanie ze źródeł umieszczonych

w pobliżu gruczołu krokowego. Złotym standardem teleradioterapii jest trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D-CRT) oraz radioterapia z modulowaniem dawki (IMRT). [2] 3D-CRT pozwala na napromieniowywanie gruczołu krokowego wysokimi dawkami promieniowania, równocześnie powodując minimalne napromienianie otaczających tkanek. [4, 7] IMRT jest wariantem metody 3D-CRT, opierającym się na wolumetrycznym obrazowaniu pozwalającym na zastosowaniu wielu mikropromieni, których dawka efektywna jest sumą wielu składowych w samym centrum gruczołu krokowego. [13] Metoda ta zapewnia jeszcze mniejszą ilość działań niepożądanych. Teleradioterapia jest metodą radykalnego leczenia, stosowaną w monoterapii u pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem, z rakiem ograniczonym do stercza. U pacjentów z wysokim ryzykiem lub rakiem miejscowo zaawansowanym radioterapia powinna być stosowana w połączeniu z leczeniem hormonalnym. Radioterapia stosowana jest także u niektórych pacjentów jako leczenie adjuwantowe po zabiegu prostatektomii. Radioterapia stanowi też opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na zabieg chirurgiczny. [2] Dopuszczalne jest także stosowanie radioterapii u pacjentów z rakiem rozsianym jako elementu terapii paliatywnej, w celu łagodzenia objawów związanych z wystąpieniem przerzutów. Działania niepożądane po zastosowaniu radioterapii ze źródeł zewnętrznych zależą w dużej mierze od ilości dawki pochłoniętej przez tkanki otaczające. Powikłania po radioterapii dotyczą głównie układu pokarmowego oraz moczowo-płciowego. Do głównych powikłań należą: zapalenie jelit, skąpomocz, częstomocz, krwiomocz oraz inne dolegliwości dyzuryczne, biegunka, impotencja, a także późne zwężenia cewki moczowej, owrzodzenia i zwłóknienia pęcherza moczowego. [2] W związku z narażeniem na promieniowanie istnieje zawsze ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych.

Brachyterapia jest metodą wykorzystującą promieniowanie śródtkankowe. Istnieją dwa rodzaje brachyterapii stosowane w leczeniu RGK. Pierwsza to brachyterapia z użyciem dużych dawek (HDR – *high dose rate*), polegająca na czasowym wprowadzeniu źródła radioaktywnego do gruczołu, najczęściej przy pomocy igieł. Metoda ta wymaga wielokrotnych powtórzeń i wykonywana jest w znieczuleniu ogólnym. Drugim rodzajem jest brachyterapia z użyciem małych dawek (LDR – *low dose rate*), która wykonywana jest w trakcie jednego zabiegu i stanowi metodę niewątpliwie wygodniejszą. Źródło promieniowania umieszcza się na stałe w gruczole krokowym w postaci małych ziaren. Powikłania w przypadku brachyterapii są podobne do tych obserwowanych przy zastosowaniu teleradioterapii, niemniej jednak podkreśla się, że w tej metodzie mniejszy jest odsetek zaburzeń wzroku oraz nietrzymania moczu. Brachyterapia wykonywana jest u pacjentów w stadium nie większym niż T2cN0M0 i jest z reguły poprzedzona z hormonoterapią. [14]

2.12.2. Eksperymentalne metody leczenia zlokalizowanego raka gruczołu krokowego

Aktualnie intensywnie badane są nowe metody radykalnego leczenia zlokalizowanego RGK. Do nowych metod należy krioterapia oraz terapia przy pomocy zogniskowanych ultradźwięków o wysokiej mocy (HIFU). [3] Krioterapia wykorzystuje technikę zamrażania celem eradykacji komórek nowotworowych za pomocą krioigieł, umieszczonych w gruczole krokowym. Potencjalnymi kandydatami do tej metody leczniczej są pacjenci z niski i pośrednim ryzykiem oraz ze stosunkową

niewielką objętością gruczołu krokowego < 40 ml. Metoda ta również obarczona jest powikłaniami, głównie pod postacią zaburzeń wzrodu, które stwierdza się u ponad 80% pacjentów. HIFU wykorzystuje zogniskowane fale ultradźwiękowe do niszczenia mechanicznego i termalnego komórek nowotworowych. [2] Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z powyższą metodą są przemijające zaburzenia oddawania moczu. Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Urologicznego obie z powyższych metod nie powinny być jeszcze obecnie stosowane rutynowo. [2]

2.12.3. Hormonoterapia

Podstawą terapii hormonalnej jest fakt hormonozależności komórek gruczołu krokowego, których wzrost, proliferacja oraz funkcjonowanie zależy od działania i obecności testosteronu. Jądra męczyzn są głównym miejscem syntezy testosteronu, natomiast tylko 5% hormonu jest wytwarzane przez nadnercza. [2] Wydzielanie testosteronu regulowane jest przez oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną. Komórki raka gruczołu krokowego pozbawione stymulacji androgenowej podlegają apoptozie. Leczenie hormonalne stanowi podstawowy sposób postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. [4] Wykazano, że średni czas odpowiedzi na takie leczenie wynosi 2 do 3 lat. [10] Hormonoterapia stosowana jest przede wszystkim w fazie uogólnionej oraz w stadium zaawansowania miejscowego jako monoterapia (leczenie paliatywne) lub w ramach leczenia skojarzonego z leczeniem miejscowym (element leczenia radykalnego). [2] W wyjątkowych sytuacjach hormonoterapię można stosować w stadium zlokalizowanym (T1b i T2b), u chorych objawowych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego. [2]

Hormonoterapię można podzielić ze względu na mechanizm działania oraz ze względu na wskazanie.

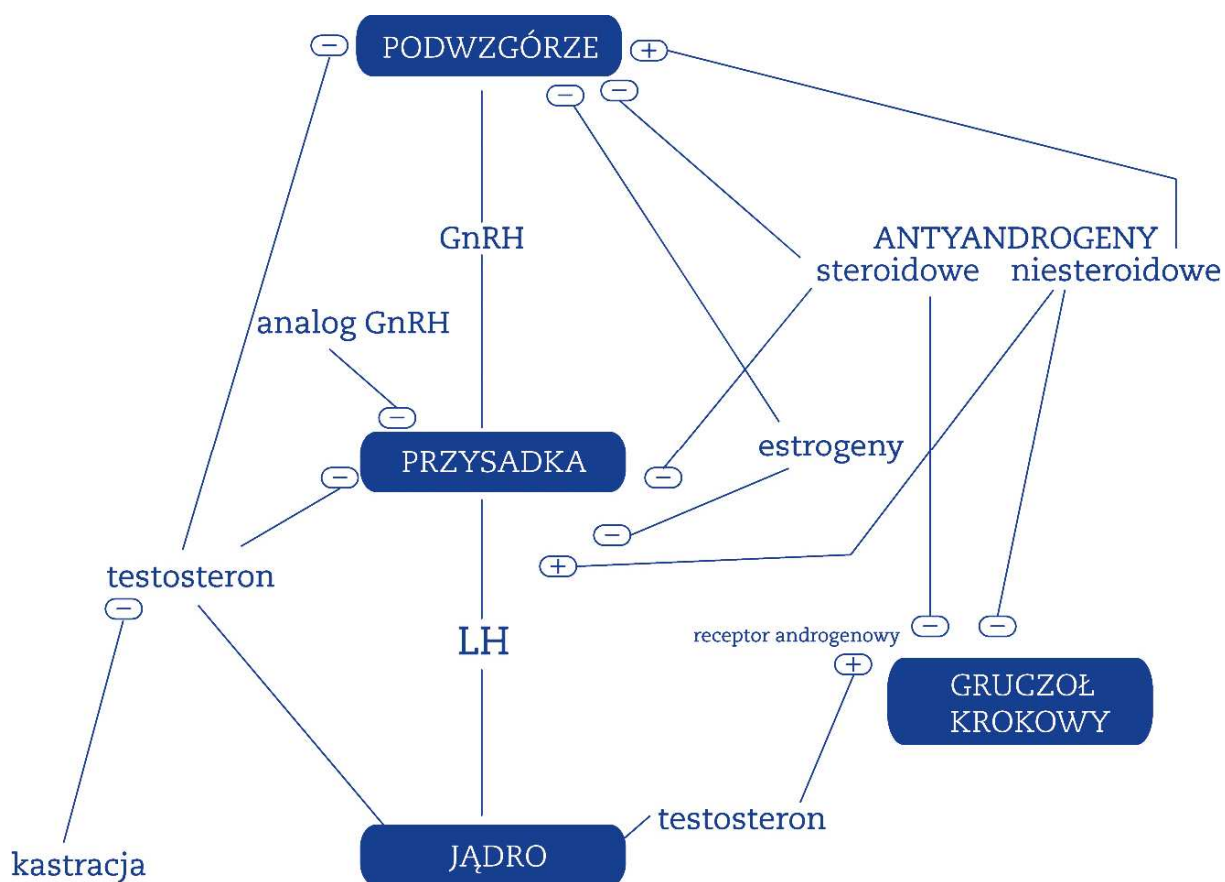
Podział hormonoterapii uwzględniający mechanizm działania obejmuje:

- terapię ablacyjną: kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna powodująca zaprzestanie produkcji testosteronu przez jądra,
- terapię addycyjną przy wykorzystaniu hormonów o przeciwnym działaniu; w przypadku RGK są to estrogeny,
- terapię kompetycyjną za pomocą antagonistów hormonów np. przy zastosowaniu antyandrogenów. [15]

Podział hormonoterapii uwzględniający wskazanie terapeutyczne obejmuje:

- neoadjuwantową, czyli stosowaną przed planowanym leczeniem podstawowym,
- adjuwantową, czyli stosowaną po leczeniu podstawowym,
- równoległą, czyli stosowaną w trakcie terapii podstawowej,
- paliatywną, czyli stosowaną w raku nieoperacyjnym, najczęściej rozsianym lub miejscowo zaawansowanym, niekwalifikującym się do leczenia radykalnego.

Rysunek 2-1
Podstawowe mechanizmy działania leków hormonalnych w leczeniu raka gruczołu krokowego



Kastracja chirurgiczna (orchiektomia)

Orchiektomia jest wciąż uważana za złoty standard terapii deprivacji androgenowej, pozwalającej na bardzo szybkie uzyskanie kastracyjnego poziomu testosteronu. Poziom kastracyjny definiowany jest jako < 50 ng/Dl (niektórzy autorzy podają < 20 g/Dl). Ze względu na znaczne trudności z akceptacją tej metody przez pacjentów aktualnie jest ona bardzo rzadko stosowana w praktyce. [2]

Estrogeny

Estrogeny straciły na znaczeniu w leczeniu RGK od czasu wprowadzenia do leczenia analogów gonadoliberyn oraz antyandrogenów. Obecnie dopuszcza się możliwość ich stosowania w RGK opornym na pierwotne leczenie hormonalne przy zastosowaniu LHRHa oraz AA. [2]

Analogi gonadoliberyn (LHRH analogi)

W leczeniu raka gruczołu krokowego stosowane są długodziałające analogi gonadoliberyn, takie jak goserelina, leuprorelina, tryptorelina oraz buserelina (nieдоступna w Polsce). Związki te, poprzez powinowactwo do receptora gonadolibereiny, zwiększają uwalnianie hormonów gonadotropowych LH i FSH, zaś po kilku dniach stosowania powodują w wyniku ujemnego sprzężenia zwrotnego

zahamowanie ich syntezy. Prowadzą kolejno do zahamowania czynności gonad i zmniejszenia poziomu hormonów płciowych do wartości kastracyjnych. [2] Po zastosowaniu tych preparatów na początku terapii często występuje zjawisko *flare up* (zespół zaostreń), objawiające się nasileniem objawów choroby nowotworowej spowodowany przejściowym, zwiększonym wydzielaniem gonadotropin. Można temu zapobiegać stosując w początkowym okresie leczenia LHRHa łącznie z antyandrogenami niesteroidowymi. [5] Główne działania niepożądane związane ze stosowaniem LHRHa to: uderzenia gorąca, osłabienie libido, bóle głowy oraz osteoporoza. [15]

Antagoniści gonadoliberyn

Antagoniści łączą się bezpośrednio z receptorami dla gonadoliberyn, powodując szybki spadek uwalniania gonadotropin, a tym samym spadek stężenia testosteronu. W przeciwieństwie do agonistów GnRH nie powodują gwałtownego zwiększenia stężenia LH w początkowej fazie leczenia, z występującym następnie gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu i możliwym zaostreń objawów choroby. [2] Niemniej jednak, w związku z dużą ilością działań niepożądanych i brakiem dostępnych leków w formie o przedłużonym działaniu, wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego nie zalecają ich stosowania w praktyce klinicznej. [2] Dostępne preparaty to dagarelix i abarelix. [2]

Antyandrogeny

Antyandrogeny wiążą się kompetycyjnie z receptorami dla testosteronu, powodując tym samym apoptozę i zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w gruczole krokowym. Ze względu na budowę chemiczną można je podzielić na steroidowe (octan cyproteronu, megastrolu) i niesteroidowe (flutamid, bicalutamid i nilutamid). [2]

Antyandrogeny steroidowe są pochodnymi hydroksyprogesteronu. Obwodowo blokują receptory androgenowe, a poprzez działanie gastagenne wywierają ośrodkowy wpływ na przysadkę mózgową, zmniejszając zarówno poziom testosteronu, jak i LH i FSH. [15] W związku z ich mechanizmem działania, powodującym spadek poziomu testosteronu, głównym działaniem niepożądanym jest spadek libido, zaburzenia wzrodu, hepato- i kardiotoxyczność. [2]

Antyandrogeny niesteroidowe nie mają działania antygonadotropowego, a zatem nie powodują spadku poziomu testosteronu, czego wynikiem jest lepsza akceptacja terapii przez pacjentów w związku z zachowaniem libido, sprawności fizycznej i braku działania proosteoporotycznego. Główne działania niepożądane związane ze stosowaniem antyandrogenów niesteroidowych to ginekomastia, bolesność piersi i uderzenia gorąca. [2, 16]

Skojarzone leczenie hormonalne

Skojarzone leczenie hormonalne umożliwia całkowite zablokowanie dostępu testosteronu do komórek nowotworowych. Stosowane są tutaj dwie opcje:

- całkowita blokada androgenowa (*complete androgen blockade*, CAB), zwana też maksymalną blokadą androgenową – polega na dodaniu antyandrogenów do kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej za pomocą LHRHa [2],
- minimalna/obwodowa blokada androgenowa – jest to skojarzenie niesteroidowych antyandrogenów i finasterydu (wskazanie: zaawansowany lub biochemicznie nawracający rak prostaty). Finasteryd hamuje 5-alfa-reduktazę i obniża poziom DHT (dihydrotestosteron), a antyandrogeny konkurują z DHT w wiązaniu się z receptorem, co umożliwia utrzymanie poziomu testosteronu w zakresie normy, wpływając tym samym na funkcje seksualne i jakość życia. [2]

W pierwszoliniowej terapii u chorych na raka gruczołu krokowego w fazie rozsianej stosuje się deprivację androgenową przy zastosowaniu analogów gonadoliberyn lub orchiektomii. [2] Tak jak wspomniano już wcześniej, ze względu na dużą niechęć chorych wobec chirurgicznej kastracji znacznie częściej stosowana jest terapia z zastosowaniem analogów GnRH. Leczenie analogami GnRH często poprzedzone jest krótką terapią niesteroidowymi antyandrogenami, stosowaną w celu zapobiegnięcia zaostrzeniom objawów choroby, wywołanym przejściowym zwiększonym wydzielaniem testosteronu. Można również stosować całkowitą blokadę androgenową, aczkolwiek wytyczne nie wskazują jednoznacznej przewagi CAB nad monoterapią. Dopuszczalne jest także stosowanie w terapii pierwszoliniowej monoterapii w postaci niesteroidowych antyandrogenów (bikalutamid) u chorych, którzy świadomie akceptują działania niepożądane związane z taką terapią, a pragną zachować sprawność seksualną.

Leczenie ciągłe vs leczenie przerywane

Podstawowy schemat hormonoterapii zakłada stosowanie leczenia w postaci ciągłej, ostatnie badania wykazały jednak potencjalną skuteczność i zasadność stosowania terapii pod postacią terapii przerywanej. Terapia taka ma swoje uzasadnienie w tym, że w większości przypadków po ok. 2 latach stosowania hormonoterapii dochodzi do uniezależnienia się RGK od wpływu hormonalnego. Wykazano eksperymentalnie, że u części chorych stosowanie terapii przerywanej zapobiega wystąpieniu powyższego zjawiska. Ponadto postępowanie takie zapewnia mniejszą toksyczność terapii dla chorego. [2] Moment przerywania i wznowienia terapii ADT jest wyznaczany empirycznie. Pierwszy cykl terapii powinien wynosić od 6 do 9 miesięcy. Leczenie może zostać przerwane u pacjentów dobrze poinformowanych, podatnych na terapię, bez cech klinicznej progresji, z PSA < 4 ng/ml w chorobie rozsianej lub 0,5 ng/ml we wznowie. Leczenie wznowiane w momencie wystąpienia klinicznej progresji lub gdy PSA przekroczy wartość 4 ng/ml w fazie zlokalizowanej lub 10-15 ng/ml w fazie rozsianej. [2] Leczenie stosuje się następnie przez okres od 3 do 6 miesięcy. Leczenie przy pomocy tej strategii terapeutycznej może być prowadzone do czasu wystąpienia hormonooporności RGK. [2]

Leczenie wczesne vs leczenie opóźnione

Istnieją dwa modele leczenia zaawansowanego bezobjawowego raka prostaty. Jedna z opcji terapeutycznych postuluje za natychmiastowym leczeniem hormonalnym zaraz po rozpoznaniu, druga zaś proponuje odroczenie leczenia do czasu wystąpienia objawów. [3]

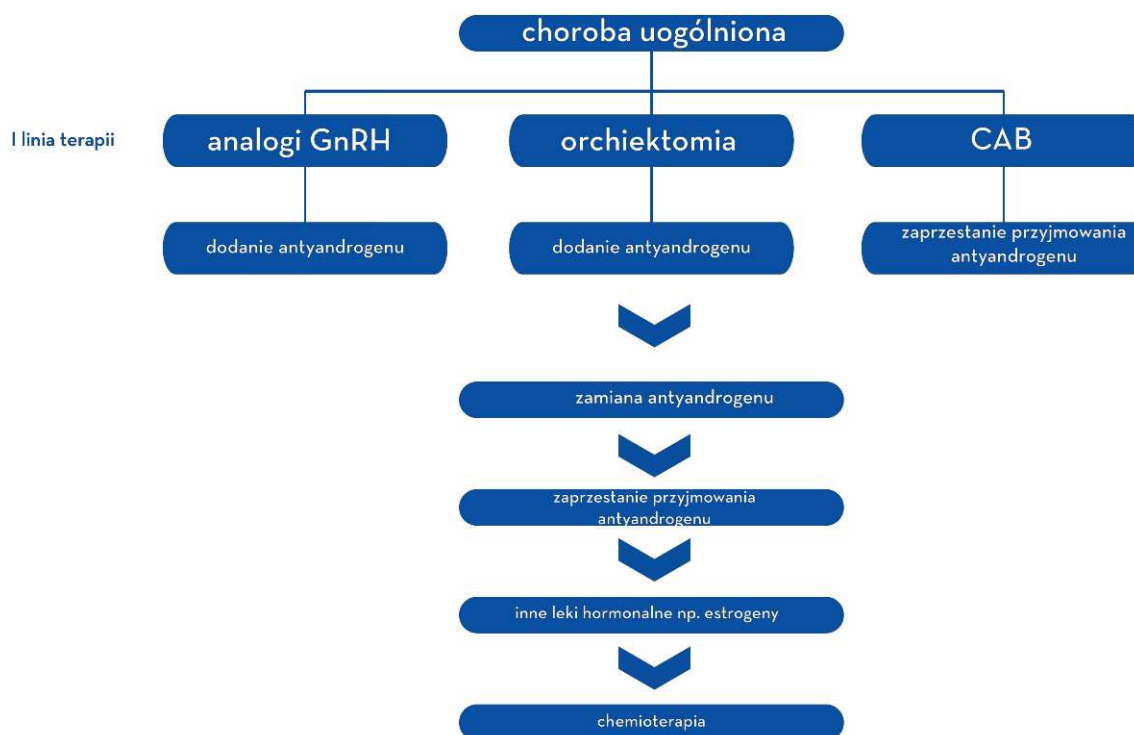
2.12.4. Definicja wznowy biochemicznej

Wartość PSA, która świadczy o niepowodzeniu leczenia radykalnego metodą prostatektomii lub radioterapii, jest odmienna dla obu powyższych metod. O nawrocie po radykalnej prostatektomii załonowej świadczy stężenie PSA wynoszące $>0,2$ ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach. [2] Dla leczenia radykalnego przy pomocy radioterapii z lub bez hormonoterapii, niepowodzenie leczenia definiuje się zgodnie za RTOG-ASTRO jako wzrost o 2 ng/ml względem najniższej (nadir) wartości PSA po leczeniu. [2] W raku rozsiałym poziom PSA > 4 ng/ml można po części uznać za wznowę biochemiczną po leczeniu hormonalnym. W tym stadium nie można jednak oceniać wznowy RGK tylko w oparciu o poziom PSA, gdyż istnieją przypadki progresji klinicznej bez wzrostu poziomu PSA. [2]

2.12.5. Opcje terapeutyczne w przypadku niepowodzenia leczenia podstawowego

W terapii drugoliniowej dla pacjentów ze wznową miejscową choroby po prostatektomii radykalnej, można zastosować radioterapię lub leczenie hormonalne za pomocą LHRHa lub antyandrogenów niesetroidowych. [2] U pacjentów ze wznową miejscową po radykalnej radioterapii opcją terapeutyczną jest wykonanie uzupełniającej prostatektomii oraz hormonoterapia. W przypadku leczenia hormonalnego po pewnym czasie może dojść do wytworzenia się hormonooporności raka gruczołu krokowego. U pacjentów opornych na leczenie hormonalne, u których dochodzi do wzrostu PSA pomimo leczenia, w leczeniu drugiej linii istnieje szereg potencjalnych możliwości, do których należą różne modyfikacje leczenia hormonalnego lub zastosowanie chemioterapii. [2]

Rysunek 2-II.
Opcje terapeutyczne wobec niepowodzenia leczenia hormonalnego (schemat postępowania z wytycznych EUA) [2]



W chemioterapii stosuje się mitoksantron w skojarzeniu z prednizonem oraz docetaksel. [10] Dużą rolę w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego odgrywają również paliatywne zabiegi operacyjne takie jak elektroresekcja przezcewkowa stercza (TURP) oraz przeszkórna przetoka nerkowa (PNN). Operacje te mają za nadrzędny cel zmniejszenie dolegliwości związanych ze wzrostem tkanki nowotworowej. [5] U chorych z objawami przerzutów do kości stosuje się w leczeniu bisfosfoniary lub radioterapię paliatywną. [5]

3. INTERWENCJE

3.1. Goserelina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej kod ATC: L02A E03. [17]

Mechanizm działania:

Goserelina jest syntetycznym analogiem gonadoliberyny. Stosowanie jej początkowo powoduje przejściowy wzrost stężenia testosteronu u mężczyzn i estradiolu u kobiet (jako efekt przejściowego pobudzenia przysadki do wydzielania gonadoliberyn), jednak długotrwałe podawanie leku hamuje wydzielanie hormonów przysadkowych (LH, FSHA), co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie gosereliny ustaje po zaprzestaniu leczenia. [18]

Wskazania do stosowania:

Leczenie hormonozależnego RGK u mężczyzn. Leczenie raka sutka u kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne, leczenie endometriozy, ścieńczenia endometrium, włókniaków macicy oraz przygotowanie do superowulacji w rozrodzie wspomaganym. [18]

Dawkowanie:

Preparat ma formę implantu podskórnego. W RGK lek podaje się podskórnym w przednią ścianę brzucha co 4 tygodnie (Zoladex 3,6 mg) lub co 12 tygodni (Zoladex 10,8 mg). [17, 18]

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na goserelinę lub którykolwiek składnik leku, a także nadwrażliwość na inne analogi LHRH. Lek jest przeciwwskazany dla dzieci. [18]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

Nadwrażliwość z anafilaksją, bóle stawów, parestezje, wysypki skórne, niedociśnienie lub nadciśnienie, krwotoki do przysadki, zasinienie miejsca wkłucia, napady zaczerwienienia twarzy, zmniejszenie potencji, obrzęk i bolesność sutków, nasilenie bólów kostnych (początkowo), niedrożność moczowodów, ucisk na rdzeń kręgowy, zmniejszenie wysycenia mineralnego kości.

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Goserelina dostępna jest w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowana w postaci preparatu Zoladex. Znajduje się w wykazie leków refundowanych. [19, 17, 18, 20]

Tabela 3-I.
Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających goserelinę

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Zoladex 3,6 mg	AstraZeneca UK LTD, Wielka Brytania	23.02.1994	TAK
Zoladex 10,8 mg	AstraZeneca UK LTD, Wielka Brytania	12.08.1998	TAK

3.2. Leuprorelina

Grupa farmakoterapeutyczna: analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę kod ATC: L02A E02. [21]

Mechanizm działania:

Leuprorelina jest syntetycznym agonistą gonadoliberyny. Lek ten po podaniu początkowo powoduje zwiększenie stężenia hormonów przysadkowych (LH i FSH), co u mężczyzn prowadzi do przemijającego wzrostu stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu. Dalsze podawanie leku hamuje wydzielanie gonadotropin przez przysadkę i syntezę steroidów w jądrach. Po zaprzestaniu podawania leku, jego działanie ustępuje. [22]

Wskazania do stosowania:

Leuprorelina jest wskazana u dorosłych mężczyzn w leczeniu hormonozależnego zaawansowanego RGK. [22] Preparat Lucrin Depot zarejestrowany jest również w leczeniu endometriozy, mięsaków macicy, przedwczesnego pokwitania pochodzenia podwzgórzowo-przysadkowego. [23]

Dawkowanie:

W RGK leuprorelinę stosuje się w podskórnych wstrzyknięciach co miesiąc (Eligard 7,5 mg i Lucrin Depot 3,75 mg), co 3 miesiące (Eligard 22,5 mg i Lucrin Depot 11,25 mg) lub co pół roku (Eligard 45 mg) pod nadzorem personelu medycznego. W przypadku preparatu Lucrin Depot istnieje również możliwość podania domięśniowego. [21, 22, 24, 23]

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na octan leuproreliny, innych agonistów GnRH lub jakiegokolwiek składnik pomocniczy. Przeciwwskazany u kobiet i dzieci, a także u chorych z RGK ze stwierdzonym uciskiem na rdzeń

kręgowy lub przerzutami do kręgosłupa. U chorych poddanych uprzednio orchiektomii stosowanie leku nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w osoczu. [21]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

Uderzenia gorąca, osłabienie, zmęczenie, przemijające podrażnienia skóry, stwardnienia i owrzodzenia, zaburzenia czucia, sztywność mięśni w miejscu podania, zakażenia układu moczowego, miejscowe zakażenie skóry, nasilenie cukrzycy, niezwykle sny, depresja, zmniejszenie popędu płciowego, osłabienie czucia, zawroty głowy, ból głowy, bezsenność, zaburzenie smaku i powonienia, ruchy mimowolne, nadciśnienie i niedociśnienie, omdlenia, zapaść, obrzęki obwodowe, zatorowość płucna, kołatanie serca, bóle mięśniowe, dreszcze, zaburzenia pamięci, zaburzenia widzenia, duszność, wyciek z nosa, nudności, niestrawność, biegunka, zaparcia, suchość w ustach, wzdęcia, odbijanie, bolesne oddawanie gazów, wybroczyny skórne, rumień, świąd, nasilenie pocenia, łysienie, wykwity skórne, ból stawów i pleców, skurcze mięśniowe, zaburzenia oddawania moczu, skurcz pęcherza moczowego, krwiomocz, zatrzymanie moczu, tkliwość i bolesność piersi, ginekomastia, zanik jąder, bolesność jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, impotencja, schorzenia jąder, senność, gorączka, ból, zaburzenia hematologiczne, zwiększenie aktywności kinazy kreatyninowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, trombocytopenia, leukopenia, zaburzenia tolerancji glukozy, zwiększenie masy ciała. [21, 22]

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Leuprorelina jest dostępna w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są preparaty Eligard oraz Lucrin. Obydwa znajdują się w wykazie leków refundowanych. [21, 22, 24, 23, 19, 25, 26]

Tabela 3-II.
Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających leuprorelinę

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Eligard 7,5 mg	Astellas Pharma Sp. z o.o., Polska	15.04.2005	TAK
Eligard 22,5 mg	Astellas Pharma Sp. z o.o., Polska	15.04.2005	TAK
Eligard 45 mg	Astellas Pharma Sp. z o.o., Polska	15.04.2005	TAK
Lucrin Depot 3,75 mg	Abbott Laboratories S.A., Hiszpania	23.10.1996	TAK
Lucrin Depot 11,25 mg	Abbott Laboratories S.A., Hiszpania	28.05.1999	TAK

3.3. Tryptorelina

Grupa farmakoterapeutyczna: hormonalne leki przeciwnowotworowe kod ATC: L02A E04. [27]

Mechanizm działania:

Tryptorelina jest syntetycznym analogiem gonadoliberyny. Podanie leku powoduje początkowo wzmożone wydzielanie gonadotropin (LH, FSH) przez przysadkę, a następnie zwiększenie progu jej wrażliwości, co prowadzi do zahamowania wydzielania gonadotropin, z następowym zmniejszeniem stężenia hormonów płciowych w surowicy. Działanie ustaje po zaprzestaniu podawania leku. [28]

Wskazania do stosowania:

Tryptorelina jest wskazana u mężczyzn w leczeniu RGK, natomiast u kobiet w leczeniu potwierdzonej laparoskopowo endometriozy przy braku wskazań do leczenia chirurgicznego. [28]

Dawkowanie:

W leczeniu RGK stosuje się podskórne wstrzyknięcia początkowo 0,5 mg dziennie przez 7 dni, a następnie w ramach leczenia podtrzymującego 0,1 mg dziennie. Dostępne są również preparaty o przedłużonym uwalnianiu, podawane głęboko domięśniowo co 4 tygodnie (Diphereline S.R. 3,75 mg) lub co 3 miesiące (Diphereline S.R. 11,25 mg). [27, 29]

Przeciwwskazania:

Potwierdzona nadwrażliwość na tryptorelinę. U mężczyzn w przypadku usunięcia jąder w hormononiezależnym raku gruczołu krokowego podawanie tryptoreliny nie powoduje dalszego obniżania poziomu testosteronu. Przeciwwskazane jest stosowanie estrogenów w trakcie leczenia tryptoreliną. [28]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

Uderzenia gorąca, impotencja, spadek libido, ginekomastia, zanik jąder, zaburzenia snu, bóle głowy, obniżenie nastroju, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepica płucna, nadciśnienie tętnicze, reakcje alergiczne, ból w miejscu wstrzyknięcia. [27]

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Tryptorelina jest dostępna w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty tryptoreliny: Decapeptyl, Diphereline oraz Gonapeptyl. W wykazie leków refundowanych znajdują się tylko preparaty o przedłużonym uwalnianiu – Decapeptyl Depot oraz Diphereline S.R. [19, 27, 28, 30, 31]

Tabela 3-III.
Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających tryptorelinę

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Decapeptyl 0,1 mg	Ferring Arzneimittel GmbH, Niemcy	16.07.2002	NIE

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Decapeptyl 0,5 mg	Ferring Arzneimittel GMBH, Niemcy	16.07.2002	NIE
Decapeptyl Depot	Ferring Arzneimittel GMBH, Niemcy	bd	TAK
Diphereline 0,1 mg	Beaufour Ipsen Pharma, Francja	bd	NIE
Diphereline S.R. 3,75 mg	Beaufour Ipsen Pharma, Francja	bd	TAK
Diphereline S.R.11,25 mg	Beaufour Ipsen Pharma, Francja	bd	TAK
Gonapeptyl Daily 0,1 mg/ml	Ferring GMBH, Niemcy	bd	NIE

3.4. Flutamid

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowy antagonist androgenów kod ATC: L02B B01. [32]

Mechanizm działania:

Flutamid hamuje wychwytywanie i wiązanie androgenów przez receptory komórek gruczołu krokowego. Stosowany łącznie z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną, blokuje zarówno androgeny pochodzenia jądrowego, jak i nadnerczowego. [33]

Wskazania do stosowania:

Leczenie zaawansowanego raka gruczołu krokowego, gdy wskazane jest zahamowanie działania testosteronu, jako terapia początkowa lub uzupełniająca w skojarzeniu z agonistami LHRH, po orchiektomii oraz u pacjentów, którzy nie reagowali lub nie tolerowali innego leczenia hormonalnego. [34]

Dawkowanie:

Doustnie jedna tabletkę (250 mg) trzy razy dziennie (co 8 godzin), po posiłkach. W leczeniu początkowym w skojarzeniu z agonistą LHRH należy zacząć podawanie flutamidu co najmniej na trzy dni przed rozpoczęciem podawania agonisty LHRH. W przypadku leczenia skojarzonego z agonistą LHRH poprzedzającego radioterapię, leczenie należy rozpocząć osiem tygodni przed rozpoczęciem napromieniania i kontynuować w jego trakcie. [33]

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na flutamid lub którykolwiek składnik preparatu. U pacjentów z niewydolnością wątroby należy indywidualnie oceniać korzyści wynikające ze stosowania leku w porównaniu z ryzykiem działań niepożądanych. [32]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

W monoterapii: ginekomastia, bóle piersi, mlekotok, przemijający wzrost stężenia testosteronu w surowicy, zaczerwienienie skóry, zmiany owłosienia klatki piersiowej, bóle w klatce piersiowej, zaburzenia czynności serca i krążenia, biegunka, nudności, wymioty, zwiększony lub zmniejszony apetyt, bóle brzucha, zgaga, zaparcia, bezsenność, zmęczenie, przejściowe zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, zmniejszenie popędu seksualnego, zaburzenia spermatogenezy, uderzenia gorąca, osłabienie, złe samopoczucie, nieostre lub niewyraźne widzenie, depresja, obrzęk limfatyczny, łysienie, skurcze mięśni, wybroczyny, półpasiec, świąd, zespół toczeniopodobny, bóle i zawroty głowy, wzmożone pragnienie, lęk, depresja, powiększenie węzłów chłonnych. [32-34]

W leczeniu skojarzonym: uderzenia gorąca, obniżenie popędu płciowego, impotencja, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie wątroby, niedokrwistość hemolityczna i makrocytarna, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, leukopenia, trombocytopenia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, anoreksja, obrzęki, dolegliwości nerwowo-mięśniowe, żółtaczką, encefalopatia wątrobowa, dolegliwości układu moczowo-płciowego, senność, depresja, lęk, nerwowość, pobudzenie, dezorientacja, nadciśnienie, zaburzenia układu oddechowego, martwica komórek wątroby, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, podwyższone stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, nadwrażliwość na światło z zapalnym zaczerwienieniem skóry, owrzodzeniami, pęcherzami i nekrolizą epidermalną, zmiana zabarwienia moczu. [32-34]

Odnotowano dwa przypadki złośliwych nowotworów sutka u mężczyzn leczonych flutamidem, w tym jeden dotyczył zaostrzenia przebiegu guzka istniejącego przed podjęciem leczenia. [32, 34]

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Flutamid jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty flutamidu: Andraxan, Flutamide NeoPharm, Flutaratio, Apo-Flutam oraz Flutamid Anpharm. W wykazie leków refundowanych znajdują się Apo-Flutam oraz Flutamid Anpharm. [19, 32-36]

Tabela 3-IV.
Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających flutamid

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Andraxan 250 mg	Medicom International s.r.o., Czechy	19.12.2002	NIE
Flutamide NeoPharm 250 mg	NeoPharm Sp. z o.o.	28.11.2006	NIE
Flutaratio 250 mg	Ratiopharm GmbH	30.09.2002	NIE
Apo-Flutam 250 mg	Apotexe Eurpoe B.V., Holandia	bd	TAK
Flutamid Anpharm 250 mg	Anpharm S.A. Warszawa, Polska	18.10.1995	TAK

3.5. Bicalutamid

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowy antagonistą androgenów kod ATC: L02B B03. [37]

Mechanizm działania:

Bicalutamid wiąże się z receptorem androgenowym, blokując w ten sposób aktywację ekspresji genów i hamując stymulację androgenową, co prowadzi do regresji nowotworu gruczołu krokowego. [38]

Wskazania do stosowania:

Bicalutamid w dawce 50 mg dziennie wskazany jest w leczeniu zaawansowanej postaci RGK w skojarzeniu z analogami LHRH lub z kastracją chirurgiczną. [37, 39-42]

Bicalutamid w dawce 150 mg dziennie wskazany jest w leczeniu miejscowo zaawansowanej postaci RGK (T3-T4, N-każde, M0 oraz T1-T2, N+, M0), jako monoterapia lub leczenie uzupełniające do innych metod (radykałnej prostatektomii lub radioterapii) oraz jako leczenie pacjentów bez przerzutów, u których kastracja chirurgiczna/farmakologiczna lub inne typy leczenia są niewskazane lub źle tolerowane. [38, 43-45]

Dawkowanie:

Doustnie jeden raz dziennie, o stałej porze, niezależnie od posiłków. W przypadku terapii skojarzonej z analogiem LHRH, bicalutamid należy zacząć podawać przynajmniej trzy dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH lub jednocześnie z kastracją chirurgiczną. [39]

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na bicalutamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz ciężka niewydolność wątroby. Przeciwwskazane jest stosowanie leku z terfenadyną, astemizolem czy cyzaprydem. [38, 43]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

Reakcje nadwrażliwości, śródmiąższowa choroba płuc, biegunka, nudności, wymioty, zwiększona aktywność aminotransferaz, cholestaza, żółtaczka, niewydolność wątroby, suchość skóry, ginekomastia, tkliwość piersi, uderzenia gorąca, osłabienie, świąd, niedokrwistość, małopłytkowość, jadłowstręt, hiperglikemia, cukrzyca, zmniejszenie masy ciała, zawroty głowy, bezsenność, senność, depresja, niewydolność serca, dławica piersiowa, zaburzenie przewodzenia rytmu serca i nieswoiste zmiany w EKG, duszność, zaparcia, suchość w ustach, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wysypka, pocenie się, hirsutyzm, łysienie, nykturia, krwiomocz, zmniejszenie popędu płciowego, impotencja, obrzęki, uogólnione bóle, bóle miednicy, brzucha, głowy, pleców, karku, bóle w klatce piersiowej, dreszcze. [40, 41]

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Bicalutamid jest w Polsce dostępny pod postacią licznych preparatów (Tabela 3-V). Finansowany jest w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. [46-57]

Tabela 3-V.
Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających bicalutamid

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Atembin 50 mg	Temapharm Sp. z o.o., Polska	bd	TAK
Atembin 150 mg	Temapharm Sp. z o.o., Polska	bd	TAK
BicaHEXAL 50mg	Hexal AG	10.07.2007	TAK
BicaLEK 50 mg	Lek S.A.	10.07.2007	TAK
Bicalutamide Ingers 50 mg	Ingers Industrial Solutions s.r.o., Republika Czeska	10.07.2007	TAK
Bicalutamide ingers 150 mg	Ingers Industrial Solutions s.r.o., Republika Czeska	10.07.2007	TAK
Bicalutamide Polpharma 50 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	01.06.2007	TAK
Bicalutamide Polpharma 150 mg	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	01.06.2007	TAK
Calubloc 50 mg	Actavis Group PTC ehf, Islandia	01.06.2007	TAK
Calubloc 150 mg	Actavis Group PTC ehf, Islandia	01.06.2007	TAK
Casodex 50 mg	AstraZeneca, Wielka Brytania	25.02.2003	TAK
Casodex 150 mg	AstraZeneca, Wielka Brytania	25.02.2003	TAK
Casodex 50 mg	Avrentim Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Casodex 50 mg	Bulbit Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Casodex 50 mg	Delfarma Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Casodex 50 mg	Aga kommerz Spol. S.R.O. Czechy	bd	TAK
Casodex 50 mg	Inpharm Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Bicalutamid Mylan 50 mg	Mylan Dura GMBH, Niemcy	bd	TAK
Bicalutamid Mylan (Calumerck) 50 mg	Mylan Dura GMBH, Niemcy	bd	TAK
Bicalutamida Pentafarma 50 mg	Pentafarma-Sociedade Tecnico-Medicinale S.A., Portugalia	bd	TAK
Bicalutamida Pentafarma 150 mg	Pentafarma-Sociedade Tecnico-Medicinale S.A., Portugalia	bd	TAK
Bicalutamida Tecnimede 50 mg	Tecnimede-Sociedade Tecnico-Medicinale S.A., Portugalia	bd	TAK

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji	Refundacja
Bicalutamida Tecnimede 150 mg	Tecnimede-Sociedade Tecnico-Medicinale S.A., Portugalia	bd	TAK
Bicalutamide Apotex 50 mg	Apotex Europe B.V., Holandia	bd	TAK
Bicalutamide medac 50 mg	Medac GMBH, Niemcy	bd	TAK
Bicalutamide medac 150 mg	Medac GMBH, Niemcy	bd	TAK
Bicalutamide Teva 50 mg	Teva Pharmaceuticals Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Bicalutamide Teva 150 mg	Teva Pharmaceuticals Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Bicastad 50 mg	Stada Arzneimittel AG, Niemcy	bd	TAK
Binabic 50 mg	Oncogenerica Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Binabic 150 mg	Oncogenerica Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Festone (BicalLEK 50) 50 mg	Sandoz GMBH, Niemcy	bd	TAK
Festone 150 mg	Sandoz GMBH, Niemcy	bd	TAK
Neoprost 50 mg	Ranbaxy Sp. z o. o., Polska	bd	TAK
Prostide 50 mg	ICN Polfa Rzeszów S.A. Polska	bd	TAK
Prostide 150 mg	ICN Polfa Rzeszów S.A. Polska	bd	TAK

3.6. Octan cyproteronu

Grupa farmakoterapeutyczna: antyandrogen steroidowy kod ATC: G03HA01. [58]

Mechanizm działania:

Octan cyproteronu, współzawodnicząc z dihydrotestosteronem, blokuje mu dostęp do receptorów komórek wrażliwych na działanie androgenów. Ponadto hamuje syntezę gonadotropin, co prowadzi do zmniejszenia produkcji testosteronu przez jądra. [59, 60]

Wskazania do stosowania:

Leczenie nieoperacyjnego RGK, zapobieganie zespołowi zaostreń u chorych stosujących analogi LHRH oraz prewencja uderzeń gorąca u pacjentów po orchiektomii lub leczonych analogami LHRH. Nadmierna pobudliwość płciowa i przedwczesne dojrzewanie płciowe. [61, 62]

Dawkowanie:

W leczeniu paliatywnym RGK stosuje się doustnie 1 tabletkę (100 mg) 2-3 razy dziennie. W zapobieganiu uderzeniom gorąca podaje się 0,5–1,5 tabletki dziennie; jeśli istnieje konieczność, dawkę można zwiększyć do 1 tabletki 3 razy dziennie. W zapobieganiu zespołowi zaostrzeń stosuje się 1 tabletkę 2 razy dziennie, przez 5-7 dni przed rozpoczęciem leczenia analogiem LHRH, a następnie 2 razy dziennie przez 3-4 tygodnie łącznie z analogiem LHRH. [61]

Octan cyproteronu podaje się również jako wstrzyknięcie domięśniowe 300 mg raz na tydzień. [60]

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na octan cyproteronu lub jakiegokolwiek składnik leku, uszkodzenia i niewydolność wątroby, zespół Dubina–Johnsona, zespół Rotor, wcześniejsze lub współistniejące guzy wątroby, niewydolność nerek, choroby wyniszczające, ciężka przewlekła depresja, choroba zakrzepowozatorowa. Octan cyproteronu jest przeciwwskazany u kobiet i dzieci. [61]

Działania niepożądane na podstawie ChPL:

Zmęczenie, osłabienie, utrata lub przyrost wagi, ból głowy, depresja, niepokój, zaburzenia snu, afazja, zaburzenia osobowości, wzmożone pocenie się, uderzenia gorąca, zawroty głowy, dreszcze, zakrzepy, nudności, wymioty, żółtaczka cholestatyczna, zaparcia, biegunka, niestrawność, brak apetytu, obniżenie libido, zaburzenia erekcji, odwracalne zahamowanie spermatogenezy, ginekomastia i bóle piersi, mlekotok, hepatotoksyczność, guzy wątroby, żółtaczka, marskość wątroby, śpiączka wątrobowa, zapalenie trzustki, niewydolność nerek, zapalenie języka, osteoporoza, wysypka, rozstępny, egzema, pokrzywka, rumień guzowaty, złuszczające zapalenie skóry, łupież liszajowaty, suchość skóry, świąd, łysienie, hirsutyzm, odbarwienie skóry, wrażliwość na światło, twardzina skóry, zaburzenia sercowo–naczyniowe, tachykardia, hiperwentylacja i skrócenie oddechu przy wysiłku, zwłóknienie płuc, duszność, hipotensja, niewydolność serca, utrata przytomności, zawał serca, anemia, łagodny oponiak mózgu (przy wieloletnim stosowaniu), udar naczyniowy mózgu, encefalopatia, porażenie połowicze, nieprawidłowości chodu, zaburzenia słuchu, zapalenie i zanik nerwu wzrokowego, nieprawidłowa akomodacja, zaburzenia widzenia, ślepotą, retinopatia, zator płucny, astma, wzmożony kaszel, zapalenie zakrzepowe żył, zakrzepica, zapalenie żył, powiększenie włókniaków i krwotoki macicy, częstsze oddawania moczu, nowotwór pęcherza moczowego, hematuria, naczyniowy ból głowy, wstrząs, wzrost poziomu fibrynogenu, spadek protrombiny, trombocytopenia, anemia hemolityczna i normocytowa, leukopenia i leukocytoza, ujemny bilans azotowy, zmniejszona odpowiedź na ACTH, hiperglikemia, cukrzyca, obniżony poziom kortyzolu, hiperkalcemia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, wzrost poziomu kreatyniny, hipernatremia, obrzęk, miastenia, obecność kryształków moczanu w moczu, puchlina brzuszna, chromosomowe uszkodzenia płodu, zgon, gorączka, przepuklina, reakcje w miejscu wkłucia. [60, 61]

Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce:

Octan cyproteronu jest dostępny w lecznictwie otwartym (Rp). W Polsce dostępny jest w postaci preparatu Androcur (50 mg) i znajduje się w wykazie leków refundowanych. [19, 63]

Nie odnaleziono daty rejestracji preparatu Androcur w Polsce, jak również informacji na temat zarejestrowania leku przez EMA oraz FDA. Odnaleziono natomiast datę rejestracji produktu Androcur-100 przez australijskie TGA (Therapeutic Goods Administration): 30 sierpnia 2007 roku. [61]

3.7. Orchiektomia

Orchiektomia prosta jest procedurą chirurgiczną polegająca na usunięciu jąder przy dystalnej części powrózka nasiennego. [64] W wyniku zabiegu dochodzi do szybkiego spadku testosteronu, którego produkcja w 95% ma miejsce w jądrach, tylko 5% androgenów krążących we krwi pochodzi z nadnerczy. [9] Największą zaletą tej metody jest prostota wykonania oraz niski koszt. Największą wadą nieodwracalność oraz brak akceptacji przez pacjentów. [3]

Wskazania:

Zaawansowany rak gruczołu krokowego wymagający ablacji hormonalnej. Urazy jądra wymagające usunięcia uszkodzonej tkanki, nekrotyczne jądra powstałe w wyniku przetrwalego skrętu jądra, ciężkie odnajądrzowe zapalenie jąder, nie poddające się leczeniu antybiotykami. [64]

Przeciwwskazania:

Brak zgody pacjenta. Podejrzenie raka jądra jest przeciwwskazaniem do wykonania prostej orchiektomii z dostępu mosznowego. [64]

Technika wykonania zabiegu:

Prosta orchiektomia może zostać wykonana przy zastosowaniu znieczulenia miejscowego, regionalnego lub ogólnego. Operacja może być wykonana z dostępu przezmosznowego. U pacjentów pragnących zachować dobry wygląd kosmetyczny można wykonać zabieg z dostępu przezmosznowego wykonując podtorebkowe lub podnajądrzowe usunięcie jądra. [64]

Ryzyko zabiegu/incydenty medyczne:

Główne ryzyko zabiegu, jakim jest orchiektomia prosta, stanowi infekcja oraz krwawienie, niemniej jednak powikłanie takie występuje bardzo rzadko. [64] U pacjentów poddanych zabiegowi przy zastosowaniu znieczulenia ogólnego ryzyko zabiegu, związane jest z ryzykiem samej procedury znieczulenia. [65]

Działania niepożądane:

Oslabienie libido, zaburzenia wzrodu, uderzenia gorąca, przyrost masy ciała, zmiany nastroju, depresja, zmęczenie/znużenie, utrata masy mięśniowej, osteoporoza.[66, 64, 65] Wielu mężczyzn nie akceptuje też tej formy terapii ze względów psychologicznych, traktując zabieg jako okaleczający męskie ego. [2]

Status refundacyjny w Polsce:

Orchiektomia wykonywana jest w warunkach leczenia szpitalnego i finansowana przez NFZ w ramach systemu JGP. [67]

4. METODYKA

4.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych (o ile to możliwe i uzasadnione),
- przeprowadzenie porównania pośredniego (o ile będzie to możliwe i uzasadnione),
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.2. Kryteria włączenia/wykluczenia badań do analizy klinicznej

4.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

Populacja docelowa zdefiniowana została jako dorośli pacjenci z rakiem gruczołu krokowego w różnym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej. Ze względu na różnice w sposobie leczenia RGK w ramach analizy wyodrębniono dwie subpopulacje:

- ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego (oRGK),
- rozsiały i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego (rRGK).

Powyższy podział uwarunkowany jest również dostępnością badań klinicznych, które najczęściej dotyczyły jednej z wyżej określonych subpopulacji, natomiast bardzo mało badań przeprowadzonych było na populacjach bardziej jednorodnych (tj. wyłącznie miejscowo zaawansowany, wyłącznie lokalnie zaawansowany lub wyłącznie rozsiały).

Dodatkowo uwzględniając różnice w sposobie leczenia raka gruczołu krokowego w obrębie każdej z ocenianych subpopulacji, wydzielono również schematy leczenia:

- ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - HT jako neoadjuwant przed leczeniem podstawowym (radioterapia, prostatektomia),

- HT jako adjuwant po leczeniu podstawowym (radioterapia, prostatektomia, czujne wyczekiwanie),
- rozsiały i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - HT w monoterapii,
 - HT w ramach całkowitej blokady androgenowej,
 - dodanie antyandrogenów do analogów LHRHa w prewencji zespołu zaostżeń.

Interwencje

- analogi LHRHa: goserelina, leuprorelina, tryptorelina,
- antyandrogeny niesterydowe: bicalutamid, flutamid.

Komparatory

Wybór komparatora uzależniony był od stadium zaawansowania nowotworu:

- ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - placebo,
 - brak terapii,
 - octan cyproteronu,
 - poszczególne interwencje w ramach porównań bezpośrednich,w terapii dodanej do leczenia podstawowego (prostatektomia, radioterapia lub czujne wyczekiwanie).
- rozsiały i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego:
 - brak terapii (tylko w badaniach dotyczących prewencji zespołu zaostżeń),
 - orchiektomia,
 - octan cyproteronu,
 - poszczególne interwencje w ramach porównań bezpośrednich.

Punkty końcowe

Skuteczność

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS),
- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- zgony ogółem,
- zgony z powodu RGK,
- progresja choroby (kliniczna, biochemiczna, subiektywna, obiektywna),
- uzyskanie poziomu PSA świadczącego o skuteczności leczenia lub progresji choroby,
- czas do niepowodzenia leczenia,
- czas do progresji,
- ból.

W przypadku analizy skuteczności, oprócz wymienionych wyżej punktów końcowych poszukiwano również wyników specyficznych dla stadium choroby oraz ocenianego schematu leczenia:

- HT jako neoadjuwant lub adjuwant przed leczeniem podstawowym:
 - dodatnie marginesy chirurgiczne (tylko neoadjuwant),
 - odpowiedź na leczenie – zmniejszenie stopnia zaawansowania RGK (tylko neoadjuwant),
 - zajęcie węzłów chłonnych (tylko neoadjuwant),
 - zajęcie pęcherzyków nasiennych (tylko neoadjuwant),
 - przerzuty (odległe, w tym przerzuty do kości).
- Antyandrogeny stosowane w prewencji zespołu zaostrzeń:
 - PSA flare
 - zmiana poziomu testosteronu.

Bezpieczeństwo

- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane z podziałem na zdarzenia:
 - endokrynne:
 - ginekomastia,
 - uderzenia gorąca,
 - impotencja,
 - zaburzenia libido,
 - kardiologiczne:
 - zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem
 - zgony z przyczyn SN,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - kostne:
 - złamania,
 - obniżenie BMD,
 - żołądkowo-jelitowe:
 - zdarzenia żołądkowo-jelitowe ogółem
 - nudności,
 - wymioty,
 - biegunka,
 - zaburzenia funkcji wątroby,
 - związane z układem moczowym.

Jakość życia

W ramach analizy poszukiwano punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia.

W analizie bezpieczeństwa oraz w ocenie jakości życia dla każdego schematu poszukiwano takich samych punktów końcowych.

4.2.2. Kryteria wykluczenia

- badania opublikowane w językach innych niż: polski, angielski, francuski, niemiecki,
- badania opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,
- badania, w których nie podano nazwy stosowanego LHRHa lub AA,
- badania na populacji japońskiej z dawką niższą od zarejestrowanej w Polsce,
- badania, w których w grupie badanej i kontrolnej stosowano ten sam lek:
 - ukierunkowane na porównanie dawek,
 - ukierunkowane na porównanie skuteczności w różnych okresach leczenia,
 - ukierunkowane na porównanie terapii ciągłej i przerywanej,
 - ukierunkowane na porównanie terapii wczesnej i odroczonej (bez poprzedzającego leczenia radykalnego),
- badania dotyczące porównania CAB z monoterapią AA,
- badania, w których w grupie CAB stosowano LHRHa lub AA nie będący interwencją ocenianą,
- badania, w których stosowano buserelinę (czy to w monoterapii, czy w terapii skojarzonej), z wyjątkiem badań, w których do analogu LHRHa dodawano krótkoterminowe leczenie antyandrogenem w celu prewencji zespołu zaostreń),
- badania, w których stosowano BIC w dawce wyższej niż zarejestrowana,
- w przypadku badań dotyczących stosowania hormonoterapii jako neoadjuwantu wykluczano badania, w których leki te stosowano krócej niż 3 miesiące.

Dopuszczano natomiast badania, w których nie określono dawkowania interwencji oraz prace, w których LHRHa podawano w dawkach innych niż obecnie stosowane.

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1], w przypadku identyfikacji niewielkiej liczby wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji, wskazane jest rozszerzenie oceny o dane pochodzące z innych doniesień. Z tego powodu informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianych interwencji oraz komparatorów poszukiwano również na stronach agencji rządowych FDA oraz EMA.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim m.in. kryteria włączenia i wykluczenia badań, słowa kluczowe używane w strategii wyszukiwania oraz metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano również z konsultacji z ekspertami (poprzez pytania zawarte w formularzach) oraz występowało do producentów leków z prośbą o udostępnienie opublikowanych oraz niepublikowanych badań klinicznych za pośrednictwem Zamawiającego (AOTM). Uzyskane w ten sposób materiały udostępniono Wykonawcy (HTA Consulting).

4.4. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji, każdej z ocenianych interwencji oraz metodyki (Tabela 4-I). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w tym również występowania rzadkich działań niepożądanych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków (AG, PW). W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Ostateczna wersja strategii wyszukiwania wykorzystana do przeszukania baz informacji medycznych została zaakceptowana przez Zamawiającego (AOTM). Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (rozdział 2.). Wyszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziły dwie osoby (Pubmed, Cochrane – AG, EMBASE – PW). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez trzeciego analityka (AR).

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (rozdział 2.).

Tabela 4-I.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	prostate; prostatic; prostatic neoplasms; neoplasms; neoplasm; cancer; cancers; neoplasia; intraepithelial neoplasia; intraepithelial neoplasm; neoplasma; tumor; tumors; tumours; tumour; malignant; malignancy; adenocarcinoma; adenocarcinomas; carcinoma; carcinomas
Rodzaj interwencji	chemical castration; pharmacological castration; androgen; hormon; hormone; hormonal; steroid; substitute; agent; therapy; antagonist; antagonists; ablation; ablative; blocking; block; withdraw; deprivation; suppression; suppressive; substitution; castration; blockade; replacement; antiandrogen; antiandrogens; antagonist androgen; gonadotropin releasing hormone; 'gonadotropin-releasing hormone' analogue; grha; analogs; analog; analogue; gonadorelin; gonadoreline; gonadorelinum; gonadorelina; gonadoliberin; gonadoliberine; 'luteinizing hormone releasing hormone'; 'lhrh'; lhrh; gnrh1; triptorelinum; triptorelin; (LHRH, Tryptophyl(6)-); (GnRH, Trp(6)-); (LHRH, Trp(6)-); 6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor (Pig); D-Trp-6-LH-RH; Wy-42462; Wy 42462; Wy42462; Decapeptyl; Dekapeptil; Diferelin; diphereline; Triptorelin Embonate; Decapeptyl Depot; Depot Decapeptyl; Decapeptyl LP; LP Decapeptyl; Trelstar; Decapeptyl Trimestral; Trimestral Decapeptyl; AY-25650; AY 25650; AY25650; CL-118532; CL 118532; CL118532; Triptorelina; Triptoreline; (UNII-9081Y98W2V); ((6-D-TRYPTOPHAN)luteinizing hormone-releasing hormone); ((D-Trp6)-GnRH); (D- Tryptophan-LH-RH); Triptorelin goserelinum; goserelin; goserelin acetate; acetate goserelin; ICI-118630; ICI 118630; ICI118630; Zoladex; Fertilan; (Decapeptide I); gosereline; goserelina; (HSDB 7606); (UNII-0F65R8P09N); (UNII-6YUU2PV0U8); Leuprorelinum; Leuprorelin; Leuprolide Acetate; Acetate Leuprolide; Leuprolide Monoacetate; Monoacetate Leuprolide; (Leuprolide (L-Leu)-Isomer); Lupron; TAP-144; TAP 144; TAP144; A-43818; A 43818; A43818; (Leuprolide (DL-Leu)-Isomer); Eligard; Lucrin; Enantone; leuprorelin acetate; leuprolide; Leuproreline; (HSDB 6518); (NSC 377526); (CCRIS 8462); (UNII-EFY6W0M8TG); Leuprolide; Flutamide; Niftolide; Niftolid; Apo-Flutamide; ApoFlutamide; Apotex; Fluta-cell; Fluta cell; Flutacell; Fluta-GRY; Fluta GRY; FlutaGRY; Gry Brand of Flutamide; Flutamin; Flutaplex; Flutexin; 4' nitro 3' trifluoromethylisobutyranilide; Grisetin; Novo-Flutamide; Novo Flutamide; NovoFlutamide; PMS-Flutamide; PMS Flutamide; Prostacur; Prostica;; SCH-13521; SCH 13521; SCH13521; Prostogenat; Testotard; Apimid; flutamidum; flutamida; (4' nitro 3' trifluoromethylisobutyranilide); (BRN 2157663); (CCRIS 7246); (EINECS 236-341-9); (Ham's F-12 medium); (NFBA); (NSC 215876); Niftholide; propanamide; (2-methyl-N-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-); bicalutamidum; (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulfonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide); ICI-176334; ICI 176334; Casodex; Cosudex; ZD7054; CCRIS 8752; (HSDB 7655); (UNII-A0ZNAU9DP); bicalutamide; Calutide; Kalumid; bicalutamid; Calubloc; bicalutamide
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym – pozwala to na wyszukiwanie w bazach informacji medycznej danych o <u>możliwie wszystkich działaniach niepożądanych</u> , również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy.
Metodyka	randomized controlled trial; Random Allocation; Double Blind Method; Single Blind Method; clinical trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Multicenter Study; Clinical Trial; Clinical Trials as Topic; (clinical AND trial*); ((singl*; doubl*; treb*; tripl*) AND (blind*; mask*)); Placebos; placebo*; randomly allocated; (allocated AND random*); Historical Article; Case Reports; Letter

Przedstawione słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi AND, OR lub NOT.

4.4.1. Przeszukiwanie elektronicznych baz informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie elektronicznych źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1]

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Center for Reviews and Dissemination (CRD),
- strony towarzystw naukowych (American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology, The Society of Urologic Oncology, American Cancer Society, The American Society of Clinical Oncology, British Columbia Cancer Agency, National Cancer Institute, American Association for Cancer Research, International Agency for Research on Cancer, European Society for Medical Oncology, Association of Cancer Online Resources, The European Association for Cancer Research, The Cancer Society of New Zealand, Canadian Cancer Society, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Association for International Cancer Research, The Canadian Oncology Societies, The New Zealand Society for Oncology, Clinical Cancer Research, British Association for Cancer Research, International Society of Geriatric Oncology, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, The National Comprehensive Cancer Network),
- rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (lista instytucji znajduje się w Aneksie, rozdział 2.),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA).

Najważniejsze bazy informacji medycznej (Medline, CENTRAL, EMBASE) przeszukano 10 sierpnia 2010 roku, natomiast dodatkowe źródła danych w okresie od 9 do 16 września 2010 roku. Wyszukiwanie nie było ograniczone czasowo. Szczegółowe zestawienie przeszukanych źródeł informacji medycznej oraz zastosowane słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (rozdział 2.).

4.5. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AG, AK, AL, AM, AR, MMi, MZ, PW). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączono wszystkie doniesienia naukowe uznane za przydatne przynajmniej przez jednego analityka. W przypadku niezgodności co do włączenia na etapie pełnych tekstów publikacji (II etap), ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu. W analizie wykorzystano wyłącznie publikacje z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii.

4.6. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad dla badań randomizowanych, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji. [68]

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Formularz do oceny wiarygodności badań randomizacyjnych przedstawiono w Aneksie (rozdział 8.).

4.7. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (AG, AK, AL, AS, JS, MMi lub MS) według opracowanego formularza dla ekstrahowanych badań. Wyekstrahowane dane zostały następnie sprawdzone pod kątem kompletności i poprawności przez drugiego analityka (MZ, PW lub SS), niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków zaistniałe rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (AR). Wzór formularza (wraz z rodzajem informacji ekstrahowanych z publikacji) zamieszczono w Aneksie (rozdział 10).

Zgony / przeżycie całkowite

Punkty końcowe dotyczące przeżycia całkowitego oraz zgonów analizowano oddzielnie, pomimo iż logicznie rzecz ujmując, są to zdarzenia dopełniające się. Tym niemniej w większości badań zgony raportowano po zakończeniu okresu obserwacji, natomiast przeżycia w zdefiniowanych punktach czasowych (zwykle po 1, 2 i 5 latach), co umożliwiało ocenę niezależną od czasu trwania badania. Z drugiej jednak strony dane dla zgonów podawano w postaci liczby lub odsetka pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania, podczas gdy przeżycia raportowano najczęściej jako wartości procentowe, uzyskane z analizy krzywych przeżycia (Kapłana-Meiera lub hazardu Coxa). Dane z niektórych badań pozyskiwano z innych opracowań wtórnych (przeglądy Cochrane Collaboration, raporty agencji HTA) lub odczytywano z wykresów (krzywych Kapłana-Meiera zamieszczonych w publikacjach źródłowych). Wartości procentowe uzyskane z analizy krzywych przeżycia mogą się nieznacznie różnić od odsetków, jakie uzyskano by, mając do dyspozycji dane niezagregowane. Tym niemniej pod względem interpretacyjnym odpowiadają odsetkowi pacjentów, którzy przeżyją przez określony okres czasu. Podejście takie posiada swoje ograniczenia, jednakże było powszechnie stosowane w innych wiarygodnych opracowaniach wtórnych, w tym również w przeglądach Cochrane Collaboration.

Przy wyznaczaniu liczby pacjentów z wartości procentowych pochodzących z analizy krzywych przeżycia zaokrąglano w dół, konserwatywnie zaniżając efektywności porównywanych opcji. Przeprowadzono dodatkowo analizę wrażliwości, w której uzyskane wyniki zaokrąglano w górę. W dokumencie prezentowano tylko wyniki analizy podstawowej, za wyjątkiem sytuacji, kiedy były rozbieżności pomiędzy analizą główną a analizą wrażliwości. Niezależnie od wartości procentowych uzyskanych z estymacji, podawano (w miarę dostępności w publikacjach źródłowych) wartości ilorazu hazardu. W tym miejscu należy wspomnieć, że HR obliczano w części badań dla punktów pozytywnych (przeżycie), a w innych dla negatywnych (zgon), co może powodować pewne problemy interpretacyjne, gdyż w obrębie tego samego punktu końcowego dla jednego porównania $HR > 1$ oznacza przewagę terapii ocenianej, podczas gdy dane z innego porównania wskazują, że $HR > 1$ oznacza przewagę grupy kontrolnej. W każdym przypadku podawano jednak w tekście interpretację wyniku.

W obrębie punktu końcowego „zgon” rozróżniano:

- zgony ogółem (analiza skuteczności),
- zgony z powodu RGK (analiza skuteczności),
- zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (analiza bezpieczeństwa).

Nie analizowano zgonów z innych przyczyn, jak również złożonych punktów końcowych, których jednym z elementów był zgon. W przypadkach zgonów uwzględniono dane dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji.

W analizach dla przeżyć poszukiwano danych odnośnie:

- przeżycia całkowitego (OS),
- czasu do zgonu,
- przeżycia specyficznego dla nowotworu (CSS).
- czasu do zgonu z powodu RGK.

Progresja / przeżycie wolne od progresji / czas do wystąpienia progresji

Analizę danych odnoszących się do ryzyka progresji, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do wystąpienia progresji przeprowadzono w sposób analogiczny do analizy dla zgonów i przeżyć całkowitych. Oddzielnie analizowano dane odnośnie odsetka pacjentów, natomiast oddzielnie odsetki pacjentów przeżywających określony okres czasu bez progresji.

Wyróżniano progresję obiektywną lub subiektywną, kliniczną lub biochemiczną. Poszukiwano danych odnośnie

- przeżycia wolnego od choroby (DFS),
- przeżycia wolnego od progresji (PFS),
- czasu do wystąpienia progresji (TTP).

Dla pacjentów z rakiem ograniczonym do prostaty oraz miejscowo zaawansowanym (terapia neoadjuwantowa oraz adjuwantowa) poszukiwano danych na temat odsetków pacjentów przeżywających 5 lat. Dla chorych z rozsianym oraz miejscowo zaawansowanym rakiem poszukiwano danych na temat przeżycia w rocznym, 2-letnim oraz 5-letnim okresie czasu. Rozróżnienie takie było konieczne, gdyż RGK jest nowotworem rozwijającym się powoli, dlatego u pacjentów w nowotworem ograniczonym do gruczołu krokowego lub miejscowo zaawansowanym ewentualne różnice można uchwycić dopiero po dłuższym okresie czasu.

W pierwszej kolejności ekstrahowano odsetki raportowane w tekstach odnalezionych publikacji, w przypadku braku takich danych korzystano z informacji zawartych w wiarygodnych przeglądach sytematycznych, w ostatniej kolejności odsetki odczytywano z krzywych Kaplana-Meiera za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008).

Ból

W przypadku oceny dolegliwości bólowych brano pod uwagę następujące dane:

- odsetek pacjentów raportujących ból (ogółem),
- odsetek pacjentów raportujących ból kostny,
- odsetek pacjentów raportujących ból związany z nowotworem.

W przypadku braku powyższych danych analizowano ból stanowiący komponent w ocenie jakości życia oraz odsetek pacjentów ze wzrostem nasilenia bólu. Nie brano pod uwagę następujących

rodzajów bólu: w miejscu iniekcji, głowy, w obrębie jamy brzusznej, w okolicach odbytu oraz bólu stanowiącego komponent subiektywnej odpowiedzi na leczenie. Nie oceniano również spożycia analgetyków.

Poziom PSA

W przypadku danych dotyczących odsetka pacjentów z określonym poziomem PSA analizowano zarówno dane, które stanowią o progresji biochemicznej nowotworu, jak i dane na temat utrzymania prawidłowego poziomu PSA. W przypadku wczesnego RGK (ograniczonego do prostaty lub miejscowo zaawansowanego) progresję określa się wówczas, gdy:

- PSA > 0,2 ng/ml w dwóch kolejnych oznaczeniach (progresja biochemiczna po PT),
- stwierdza się wzrost o co najmniej 2 ng/ml od najniższej (nadir) wartości PSA po leczeniu (progresja biochemiczna po RT). [2]

W przypadku RGK rozszanego lub miejscowo zaawansowanego jako wyznacznik skutecznego leczenia (brak progresji) przyjmowano:

- prawidłowe stężenie PSA po min. 3 miesiącach leczenia
- PSA < 4,0 ng/ml. [2]

Działania niepożądane

W analizie bezpieczeństwa poszukiwano informacji dotyczących odsetka pacjentów, u których wystąpiły:

- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych (dodatkowo w przypadku terapii skojarzonych uwzględniano również przerwanie leczenia jednym z leków, bez utraty z badania),
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- określone zdarzenia (rozd. 4.2.1) niezależnie od stopnia ich ciężkości.

Danych dotyczących odsetka pacjentów z konkretnym zdarzeniem prowadzącym do przerwania terapii nie analizowano, z wyjątkiem sytuacji, kiedy w publikacji nie raportowano zdarzeń ogółem, natomiast podano informację odnośnie zdarzeń prowadzących do utraty z badania lub do przerwania terapii. Dane dotyczące bezpieczeństwa ekstrahowano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

4.8. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami, spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszym etapie badania zostały ocenione pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W takiej sytuacji przeprowadzano kumulację wyników przy użyciu modelu stałego (metoda *fixed effect model*). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań przy użyciu modelu losowego (metoda *random effect model*) z wyjątkiem następujących sytuacji:

- wynik metaanalizy w modelu losowym był sprzeczny z wynikami pojedynczych badań (np. wszystkie włączone badania wskazywał na istotną statystycznie przewagę interwencji badanej, a wynik z metaanalizy był nieistotny statystycznie),
- w przypadku analizy w warstwach, jeśli dla żadnej z podgrup nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności, a wynik łączny wskazywał na znamiennej statystycznie heterogeniczność korzystano z modelu stałego; wnioskowanie przeprowadzano wówczas na podstawie wyników uzyskanych w poszczególnych podgrupach, natomiast wynik łączny prezentowano jedynie dla celów poglądowych (nie był uwzględniany we wnioskowaniu).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności przeprowadzano analizę przyczyn heterogeniczności.

4.9. Analiza statystyczna

Wyniki porównania dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR – ryzyko względne, RB – korzyść względna, HR – hazard względny) oraz wartości bezwzględnych: RD (BD) i NNT (NNH).

Do obliczenia parametrów względnych i bezwzględnych stosowano testy do wykazania przewagi (*superiority*), niezależnie od tego, czy badanie było zaprojektowane do analizy *superiority*, *non-inferiority* czy *equivalence*. [69, 70]

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95-procentowymi przedziałami ufności [CI95%]. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Wartości NNT wraz z przedziałem ufności przedstawiano w postaci liczb całkowitych, z wyjątkiem szczególnych przypadków (wówczas z dokładnością do 1 miejsca po przecinku), zaokrąglając w górę.

Informacje na temat odsetka pacjentów ze zdarzeniem podawano na podstawie obliczeń własnych (jeśli w publikacji podano liczbę pacjentów ze zdarzeniem) lub w oparciu o dane zaprezentowane w publikacji (w przypadku, gdy w publikacji raportowano jedynie odsetki). Zarówno w pierwszym, jak i w drugim przypadku możliwe są pewne nieznaczące rozbieżności w wartościach odsetków prezentowanych w niniejszej analizie a odsetkami podawanymi w publikacjach źródłowych. Różnice te wynikają z zaokrążeń przy przeliczaniu danych.

Tam gdzie było to możliwe, dokonywano kumulacji wyników w metaanalizie. Do metaanalizy wybierano wyniki dla najbardziej zbliżonych okresów obserwacji.

Odsetki przeżyć rocznych, 2-letnich oraz 5-letnich odnoszono do całkowitej liczby pacjentów uwzględnionych w analizie przeżycia, a w przypadku braku takich danych w publikacji źródłowej, odnoszono je do liczby pacjentów randomizowanych (lub liczby poddanych analizie).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- Sophie® (wersja 1.5.0), opracowany przez HTA Consulting, poddany weryfikacji i w pełni zgodny z programem Stata® (StataCorp. 2007. Stata Statistical Software: Release 10. College Station, TX: StataCorp LP),
- MS Excel 2007.

4.10. Interpretacja parametrów statystycznych

Ryzyko względne (*relative risk, RR*) – to parametr stosowany do oceny punktów końcowych negatywnych, jak np. wystąpienie zgonu czy działań niepożądanych. RR określa, ile razy wzrosło (lub spadło) prawdopodobieństwo wystąpienia danego punktu końcowego po zastosowaniu interwencji (w porównaniu z interwencją kontrolną). Wartości RR większe od 1 oznaczają wzrost prawdopodobieństwa uzyskania zdarzenia niepożądanego w grupie badanej, zatem $RR > 1$ należy interpretować jako przewagę interwencji kontrolnej, a $RR < 1$ jako przewagę grupy badanej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej ryzyka względnego – jeżeli przedział ufności dla parametru RR nie zawiera wartości 1, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 1, wówczas różnica nie jest istotna statystycznie.

Korzyść względna (*relative benefit, RB*) – to parametr stosowany do oceny punktów końcowych pozytywnych jak np. uzyskanie odpowiedzi na leczenie. RB określa stopień zwiększenia (lub zmniejszenia) prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego po zastosowaniu interwencji (w porównaniu z interwencją kontrolną). Wartości RB większe od 1 oznaczają wzrost prawdopodobieństwa uzyskania zdarzenia pożądanego w grupie badanej, zatem $RB > 1$ należy interpretować jako przewagę interwencji badanej, zaś $RB < 1$ jako przewagę grupy badanej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej korzyści względnej – jeżeli przedział ufności dla parametru RB nie zawiera wartości 1, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 1, wówczas różnica nie jest istotna statystycznie.

Różnica ryzyk (*risk difference, RD*) – to parametr bezwzględny, stosowany do oceny punktów końcowych negatywnych, obliczany jako różnica pomiędzy ryzykiem w grupie badanej i ryzykiem w grupie kontrolnej. Wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia

niepożądanego punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej, zatem $RD > 0$ oznacza przewagę grupy kontrolnej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy ryzyk – jeżeli przedział ufności dla parametru RD nie zawiera wartości 0, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 0, wówczas różnica jest nieistotna statystycznie.

Różnica korzyści (*benefit difference, BD*) – to parametr bezwzględny, stosowany do oceny punktów końcowych pozytywnych, obliczany jako różnica pomiędzy prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Wartości większe od 0 oznaczają, że prawdopodobieństwo wystąpienia pozytywnego punktu końcowego w grupie badanej jest większe niż w grupie kontrolnej, zatem $BD > 0$ oznacza przewagę grupy badanej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy korzyści – jeżeli przedział ufności dla parametru BD nie zawiera wartości 0, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 0, wówczas różnica nie jest istotna statystycznie.

NNT (*Number Needed to Treat*) oznacza liczbę pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich, w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (*absolute risk reduction, ARR*).

NNH (*Number Needed to Harm*) oznacza liczbę pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka (*Absolute Risk Increase, ARI*).

Hazard względny (*hazard ratio, HR*) określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia w grupie badanej i w grupie kontrolnej w określonym czasie, przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. W przypadku punktów końcowych negatywnych $HR < 1$ oznacza przewagę interwencji badanej. W przypadku punktów końcowych pozytywnych $HR < 1$ oznacza przewagę grupy kontrolnej.

Wnioskowanie o istotności statystycznej hazardu względnego – jeżeli przedział ufności dla parametru HR nie zawiera wartości 1, to wówczas różnica jest znamienna statystycznie, natomiast jeśli zawiera 1, wówczas różnica nie jest istotna statystycznie.

4.11. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego rozważanego w analizie klinicznej punktu końcowego, we wszystkich porównaniach. Siłę dowodów oceniano w skali GRADE, zgodnie z metodologią programu GradePro. [71] W przypadku obniżenia oceny w skali GRADE każdorazowo podawano przyczyny.

5. WYNIKI WYSZUKIWANIA

W wyniku przeszukania głównych baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 16 038 publikacji (Pubmed 4 634, Cochrane 1 485, Embase 9 919), z których po eliminacji powtórzeń pozostało 11 062 pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano łącznie 441 publikacji oraz 4 pozycje z referencji. Podczas selekcji badań do analizy klinicznej nie stwierdzono istotnych rozbieżności pomiędzy analitykami. Odnaleziono 64¹ randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ocenianych interwencji w analizowanym wskazaniu (Rysunek 3-III). Odnalezione badania dotyczyły różnych stadiów zaawansowania choroby oraz obejmowały kilka schematów leczenia:

I. ograniczony do prostaty i miejscowo zaawansowany RGK:

- HT jako neoadjuwant do leczenia podstawowego (13 badań)
- HT jako adjuwant do leczenia podstawowego PT lub RT (13 badań)

II. miejscowo zaawansowany i rozsiały RGK

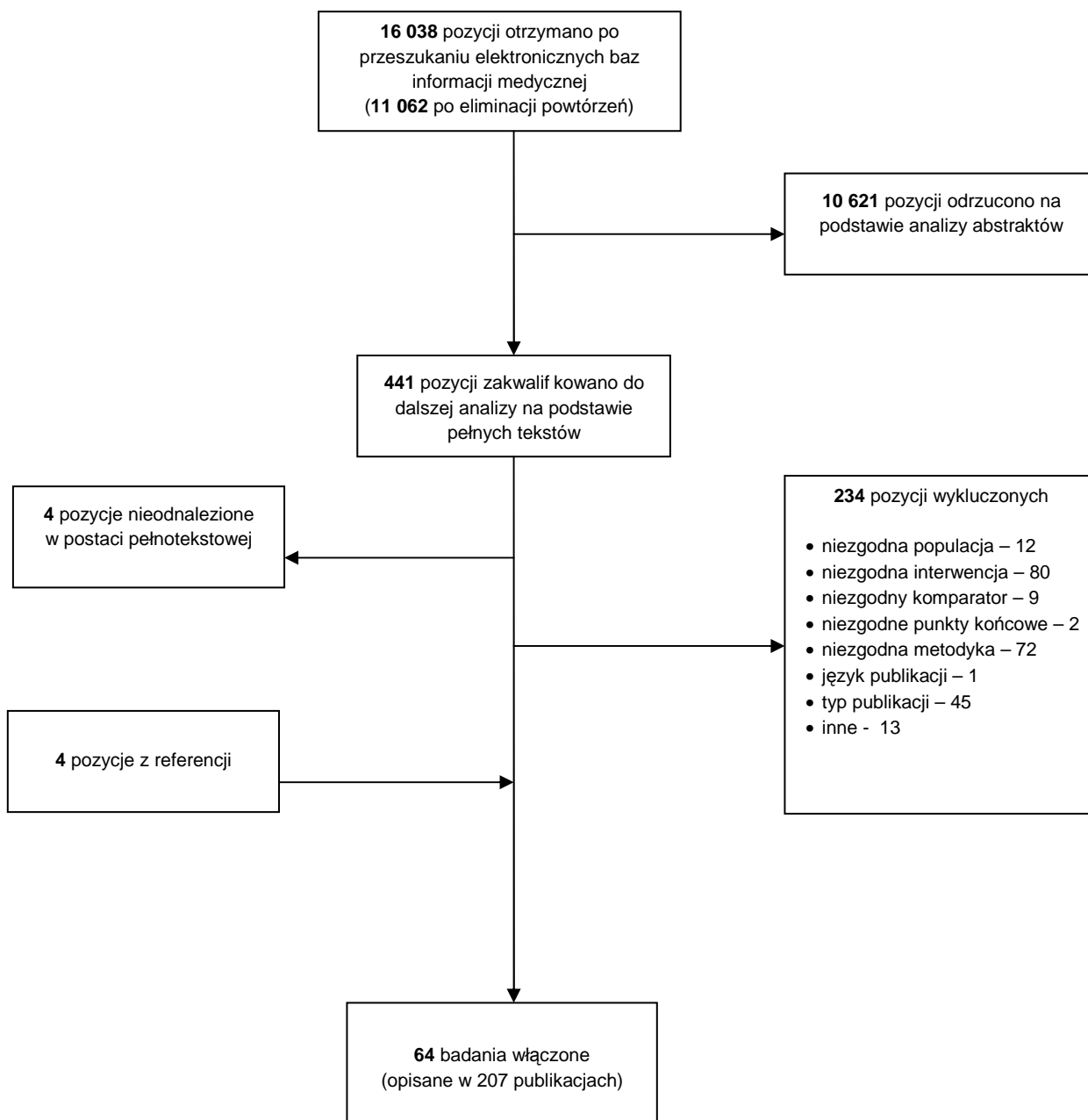
- monoterapia (20 badań)
- całkowita blokada androgenowa (16 badań):
 - porównania z monoterapią (14 badań)
 - porównania z innym schematem CAB (3 badania)
- AA w prewencji zespołu zaostrej podczas terapii LHRHa (4 badania).

Badania dotyczące stosowania HT w ramach leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego w większości przypadków oceniały efektywność kliniczną poszczególnych preparatów (lub ich kombinacji) dodanych do leczenia podstawowego w porównaniu z samym leczeniem podstawowym.

W zaawansowanym RGK odnaleziono badania porównujące GSR, TRP, FLU i BIC względem ORX. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących LPR z ORX. Zgodnie z protokołem przeglądu rozważano możliwość porównania pośredniego, jednakże ocena heterogeniczności klinicznej i metodycznej wykazała zbyt dużą różnorodność pomiędzy badaniami dla LPR i ORX. W związku z tym uznano, że porównanie pośrednie jest nieuprawnione (szczegółowe uzasadnienie znajduje się w Aneksie, rozdział 6.).

¹ Niektóre spośród odnalezionych publikacji dotyczyły więcej niż jednego schematu, dlatego liczba badań w poszczególnych schematach nie sumują się do 64.

Rysunek 3-III.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUOROM



Na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty stwierdzono niezgodność pomiędzy analitykami odnośnie włączenia 9 badań (14% spośród wszystkich prac włączonych). Szczegóły dotyczące selekcji badań do analizy klinicznej przedstawiono w Aneksie, rozdział 3.).

Ostatecznie, w drodze konsensusu, wszystkie wymienione prace zostały uwzględnione w analizie. Wszystkie badania włączone zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności w oparciu o kryteria przedstawione w rozdziale 4.6.

6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

6.1. Ograniczony do gruczołu krokowego i miejscowo zaawansowany RGK

6.1.1. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

Odnaleziono 13 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 43 publikacjach), dotyczących stosowania gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny, bicalutamidu oraz flutamidu jako neoadjuwantu przed leczeniem podstawowym (prostatektomia, radioterapia):

- Dalkin 1996 [72]
- Fair 1997 [73-75]
- Gravina 2007 [76]
- Hugosson 1996 [77-81]
- Labrie 1993 [82-87]
- Laverdiere 1997 [88]
- Prezioso 2004 [89, 90]
- PROSIT [91-94]
- RTOG 86-10 [95-102]
- Scattoni 2006 [103]
- Soloway 1995 [104-106]
- TROG 9601 [107-113]
- Witjes 1997 [114, 115]

Populację chorych we włączonych do analizy badaniach stanowili mężczyźni z ograniczonym lub miejscowo zaawansowanym RGK, u których zastosowano terapię neoadjuwantową w postaci monoterapii lub całkowitej blokady androgenowej. W większości badań populację stanowili pacjenci w stadium T1c lub wyższym, jedynie w trzech pracach uczestniczyli chorzy z mniej zaawansowanym RGK: Fair 1997 (T1-T2), Hugosson 1996 (T1b-T3a) oraz Prezioso 2004 (T1a-T2b). W badaniu Scattoni 2006 oprócz RGK (T1c-T2a) włączano także pacjentów ze śródbłonkową neoplazją stercza. We wszystkich odnalezionych pracach oprócz hormonoterapii stosowano również leczenie podstawowe, którym była prostatektomia (Dalkin 1996, Fair 1997, Gravina 2007, Hugosson 1996, Labrie 1993, Prezioso 2004, PROSIT, Scattoni 2006, Soloway 1995, Witjes 1997) lub radioterapia (Laverdiere 1997, RTOG 8610, TROG 9601).

Włączone do przeglądu prace są badaniami dwuramiennymi, z wyjątkiem prób klinicznych Laverdiere 1997, PROSIT i TROG 9601, które zaprojektowano jako badania trójramienne, przy czym w większości z nich HT stosowano w dwóch grupach różniących się czasem trwania terapii

neoadjuwantowej, natomiast w jednej pracy (Laverdiere 1997) porównywano terapię neoadjuwantową oraz terapię adjuwantową względem braku HT. W sumie włączone badania obejmowały 15 porównań (Tabela 6-I).

Tabela 6-I.
Porównania terapii neoadjuwantowej w oRGK w badaniach włączonych do analizy

Interwencja		Komparator	TP	Badania
MONOTERAPIA	GSR	NT	PT	Dalkin 1996
	LPR^a	NT	PT	Prezioso 2004
	TRP^a	NT	PT	Hugosson 1996
	BIC₁₅₀	NT	PT	Gravina 2007, Scattoni 2006
CAB	GSR + FLU	NT	PT	Fair 1997, Witjes 1997
			RT	RTOG 8610, TROG 9601 ^b
	GSR + BIC₅₀	NT	PT	PROSIT ^b
	LPR + FLU	NT	PT	Labrie 1993, Soloway 1995
			RT	Laverdiere 1997

a) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) terapia neoadjuwantowa była stosowana w okresie 3 miesięcy i w okresie 6 miesięcy.

W ramach terapii neoadjuwantowej stosowano monoterapię (LHRHa lub BIC₁₅₀) lub całkowitą blokadę androgenowi (Tabela 6-I). W dwóch próbach klinicznych, dotyczących monoterapii, w pierwszym miesiącu leczenia do analogu LHRH dodawano antyandrogen (CPA) w prewencji zespołu zaostreżeń (Hugosson 1996, Prezioso 2004). W jednym badaniu terapia neoadjuwantowa nie tylko poprzedzała RT, ale była kontynuowana również w czasie jej trwania (RTOG 8610, TROG 9601). We wszystkich badaniach podano informacje odnośnie dawkowania stosowanych interwencji i w każdym przypadku było ono zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (Tabela 6-II).

W większości prac okres stosowania terapii neoadjuwantowej wynosił od 2 do 4 miesięcy. W dwóch badaniach trójramiennych jedna grupa pacjentów otrzymywała HT przez 3 miesiące, natomiast druga przez 6 miesięcy (PROSIT, TROG 9601). Okres obserwacji wahał się od 6 miesięcy do 13,2 lat.

Włączone badania cechują się niską, umiarkowaną i średnią wiarygodnością (1–3 punktów w skali Jadad). Badania Gravina 2007, Prezioso 2004, PROSIT oraz TROG 9601 przeprowadzono w schemacie otwartym, w próbach klinicznych (Scattoni 2006 oraz Soloway 1995) pacjenci i badacze byli poinformowani o przydziale do poszczególnych ramion, natomiast zaślepienie dotyczyło lekarzy oceniających wyniki badań histopatologicznych. W pozostałych badaniach nie podano żadnych informacji dotyczących zaślepienia.

Opis zastosowanych metod randomizacji podano w 4 badaniach (Gravina 2007, Labrie 1993, RTOG 8610, TROG 9601). Stosowane techniki randomizacji obejmowały minimalizację, metodę blokową lub randomizację wg metody Zelena i zostały uznane za prawidłowe. W badaniu Labrie 1993 30 pacjentów (26 z grupy objętej terapią neoadjuwantową oraz 4 z grupy kontrolnej) odmówiło zastosowania interwencji wskazanej w wyniku randomizacji. W badaniu przeprowadzono analizę danych metodą regresji logistycznej z uwzględnieniem pacjentów przydzielonych do grup zgodnie z randomizacją oraz pacjentów, którzy odmówili stosowania przypisanych interwencji, celem oceny, czy powyższa utrata z badania mogła mieć wpływ na uzyskane rezultaty. Stwierdzono, że włączenie do analizy pacjentów, którzy odmówili przydziału do grup wynikającego z randomizacji, nie miało wpływu zarówno na rozkład pacjentów w grupach badanej i kontrolnej, jak również na wyniki końcowe. Analizę wyników zgodnie z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*) przeprowadzono w pięciu badaniach (Gravina 2007, Labrie 1993, Scattioni 2006, PROSIT, TROG 9601), natomiast w 5 próbach klinicznych zgodnie z *per-protocol* (Dalkin 1996, Fair 1999, Hugosson 1996, RTOG 8610, Soloway 1995). W pozostałych nie podano informacji na temat sposobu analizy wyników. W 7 badaniach odnotowano >10% utratę pacjentów (Dalkin 1996, Fair 1997, Prezioso 2004, RTOG 8610, Scattioni 2006, Soloway 1995, TROG 9610), w 2 badaniach 10–20% (Hugosson 1996, Witjes 1997). W próbach klinicznych Gravina 2007 oraz Labrie 1993 żaden pacjent nie został utracony z badania, natomiast w pracach Laverdiere 1997 i PROSIT nie podano informacji odnośnie utraty pacjentów z badania.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego oRGK (Tabela 6-II). Szczegółowe dane obejmujące charakterystykę wyjściową populacji, opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań znajdują się w Aneksie (rozdział 5.).

Tabela 6-II.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowej w oRGK

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie (terapia podstawowa)	Dawkowanie leków	Okres interwencji [mies.]	Jadad
Dalkin 1996	ograniczony (T1c, T2a, T2b)	28 vs 28	GSR vs NT (PT)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.)	3	1
Fair 1997	ograniczony (T1-T2)	74 vs 74	GSR + FLU vs NT (PT)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	3	2
Gravina 2007	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2-T3a)	58 vs 61	BIC vs NT (PT)	BIC: 150 mg OD (p.o.)	4	3
Hugosson 1996	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T1b-T3a)	55 vs 56	TRP (+ CPA) ^a vs NT (PT)	TRP: 3,75mg Q1M (s.c.); CPA: 50 mg BID (b.d.)	3	2

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie (terapia podstawowa)	Dawkowanie leków	Okres interwencji [mies.]	Jadad
Labrie 1993	ograniczony, miejscowo zaawansowany (B0-C2)	90 vs 71	LPR + FLU vs NT (PT)	LPR: 7,5 mg Q1M (s.c.) FLU: 250 mg TID (p.o.)	3	1
Laverdiere 1997	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2a-T3a)	41 vs 43	LPR + FLU vs NT (RT)	LPR: 7,5 mg Q3W (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	3	1
Prezioso 2004	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T1a-T2b)	91 vs 92	LPR + (CPA) ^a vs NT (PT)	LPR: 3,75 mg (i.m.) Q1M; CPA: 300 mg (i.m.) QW	3	2
PROSIT	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2-T3)	143 vs 122 vs 128	GSR + BIC vs NT (PT)	GSR: 3,6 mg (s.c) Q1M; BIC: 50 mg (p.o.) OD	3 lub 6 ^b	1
RTOG 86-10	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2b-T4)	226 vs 230	GSR + FLU vs NT (RT)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	2 + 2 ^c	3
Scattoni 2006	ograniczony (T1c-T2a) oraz śródbłonkowa hipoplazja stercza	45 vs 45	BIC vs NT (PT)	150 mg OD (p.o.)	3	2
Soloway 1995	miejscowo zaawansowany (T2b)	149 vs 154	LPR + FLU vs NT (PT)	LPR: 7,5 mg (s.c) Q1M; FLU: 250 mg (p.o.)TID	3	2
TROG 9601	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2b-T4)	265 vs 267 vs 270	GSR + FLU vs NT (RT)	GSR: 3,6 mg (s.c) Q1M FLU: 250 mg (p.o) TID	3 lub 6 ^b	3
Witjes 1997	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T2-T3)	192 vs 210	GSR + FLU vs NT (PT)	GSR: 3,6 mg (s.c) Q1M; FLU: 250 mg TID (p.o)	3	2

a) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) w zależności od przydziału do grupy (badanie trójramienne); c) 2 mies. przed RT i przez 2 mies. w trakcie RT.

6.1.2. Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

Odnaleziono 13 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 54 publikacjach), dotyczących stosowania gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny, bicalutamidu oraz flutamidu jako adjuwantu do leczenia podstawowego (prostatektomia, radioterapia, czynne wyczekiwanie).

- D'Amico 2004 [116-123]
- Dockery 2009 [124, 125]
- EORTC 22863 [126, 127]
- EORTC 22961 [128]
- EPC (3 badania RCT) [129-151]

- Laverdiere 1997 [88]
- Messing 2006 [152, 153]
- PAAD [154]
- RTOG 85-31 [155-163]
- RTOG 92-02 [164-167]
- Wirth 2004a [168, 169]

Populację chorych we włączonych do analizy badaniach stanowili mężczyźni z ograniczonym lub miejscowo zaawansowanym RGK, u których zastosowano terapię adjuwantową w postaci monoterapii lub CAB. W odnalezionych pracach HT dodawano do leczenia podstawowego, którym była PT (Messing 2006, PAAD, Wirth 2004) lub RT (D'Amico 2004a, EORTC 22863, EORTC 22961, Laverdiere 1997, RTOG 85-31, RTOG 92-02). W jednej pracy (Dockery 2009) uczestniczyli pacjenci, u których strategia leczenia polegała na czujnym wyczekiwaniu. W badaniach EPC terapię podstawową dobierano indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjenta, spośród następujących opcji: PT, RT lub WW. W większości prób klinicznych adjuwant dodany do terapii podstawowej porównywano z samą terapią podstawową; tylko w jednym badaniu porównywano ze sobą dwie interwencje stosowane jako adjuwant (Dockery 2009). Włączone do przeglądu prace są badaniami dwuramiennymi, z wyjątkiem jednego badania (Laverdiere 1997), które jest trójramienne i porównuje leczenie adjuwantowe oraz neoadjuwantowe z brakiem HT. W sumie włączone badania obejmowały 13 porównań (Tabela 6-III).

W większości prac populację stanowili pacjenci z miejscowo zaawansowanym RGK, w jednej z miejscowo zaawansowanym lub ograniczonym, ale warunkiem włączenia były dodatkowo marginesy chirurgiczne (PAAD). Dwa badania dotyczyły wyłącznie ograniczonego RGK w stadium T1b-T2bNxM0 (D'Amico 2004a, Wirth 2004a), natomiast w trzech uczestniczyli pacjenci z ograniczonym lub miejscowo zaawansowanym RGK (EPC, Laverdiere 1997, Dockery 2009).

Tabela 6-III.
Porównania terapii adjuwantowej w oRGK w badaniach włączonych do analizy

Interwencja		Komparator	TP	Badania
MONOTERAPIA	GSR ^a	NT	RT	EORTC 22863, RTOG 85-31
		NT ^b	RT+GSR+FLU	RTOG 92-02
	GSR/TRP	NT ^b	RT + GSR/TRP + FLU/BIC ₅₀	EORTC 22961
	GSR/ORX	NT	PT	Messing 2006
	BIC ₁₅₀	NT ^c	RT/PT/WW	EPC-23, EPC-24, EPC-25
	FLU	NT	PT	Wirth 2004a
	GSR ^a	BIC ₁₅₀	WW	Dockery 2009
CAB	GSR/LPR + FLU/BIC ₅₀	NT	PT	PAAD
	LPR + FLU	NT	RT	Laverdiere 1997
	LPR/GSR + FLU	NT	RT	D'Amico 2004a

a) w grupie GSR stosowano dodatkowo AA (FLU lub CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń; b) pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali krótkotrwającą HT (4–6 miesięcy); c) PLC.

W większości prac w ramach HT stosowano monoterapię, jedynie trzy badania dotyczyły całkowitej blokady androgenowej (PAAD, Laverdiere 1997, D'Amico 2004a). W trzech próbach klinicznych dotyczących monoterapii, w okresie poprzedzającym leczenie do LHRHa dodawano antyandrogen (FLU lub CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń (EORTC 22863, RTOG 92-02, Dockery 2009). W badaniu RTOG 92-02 u wszystkich pacjentów stosowano hormonoterapię neoadjuwantową (GSR + FLU), którą rozpoczynano 2 miesiące przed radioterapią oraz kontynuowano 2 miesiące w trakcie RT (łącznie 4 miesiące), a następnie grupa badana leczona była monoterapią GSR przez kolejne 24 miesiące, podczas gdy grupa kontrolna nie otrzymywała dalszej hormonoterapii. W związku z tym badanie RTOG 92-02 można traktować jako ocenę terapii adjuwantowej u pacjentów poddanych uprzedniej terapii neoadjuwantowej. Podobna sytuacja miała miejsce w pracy EORTC 22961, gdzie wszystkich pacjentów od momentu rozpoczęcia RT leczono całkowitą blokadą androgenową (TPR/GSR + FLU/BIC₅₀) przez 6 miesięcy, a następnie w grupie kontrolnej zaprzestawano hormonoterapii, podczas gdy grupa badana otrzymywała LHRHa przez kolejne 2,5 roku. W pracy D'Amico 2004a grupa badana otrzymywała hormonoterapię przed, w trakcie oraz po radioterapii (łącznie 6 miesięcy), podczas gdy grupa kontrolna leczona była wyłącznie radioterapią. W pracy Messing 2006 terapię adjuwantową rozpoczynano 12 tygodni po leczeniu podstawowym, jakim była PT.

Okres stosowania interwencji wynosił w odnalezionych pracach od 6 do 36 miesięcy. W 2 badaniach nie podano informacji na temat dokładnej długości stosowania interwencji. W pracach EPC długość leczenia adjuwantowego, w zależności od badania, wynosiła >2 lata (EPC-23), ≥5 lat (EPC-24) lub do

wystąpienia progresji (EPC-25). W badaniu RTOG 85-31 hormonoterapię kontynuowano do momentu wystąpienia progresji.

Większość włączonych badań cechowała się umiarkowaną lub średnią wiarygodnością (2–3 punktów w skali Jadad). Większość odnalezionych prac przeprowadzono w schemacie otwartym. Badanie EPC przeprowadzono z zachowaniem podwójnego zaślepienia (opis metody prawidłowy; 5 punktów w Jadad), natomiast w pracy Dockery 2009 zaślepienie dotyczyło tylko osób oceniających wyniki.

Analizę wyników zgodnie z intencją leczenia (ITT) przeprowadzono w 5 odnalezionych pracach (Dockery 2009, Messing 2006, D'Amico 2004a, EORTC 22961, EPC). Analizę bezpieczeństwa w badaniach EPC przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną ITT. W badaniu Laverdiere 1997 zastosowano analizę zgodną z protokołem. W 4 pracach nie podano informacji na temat sposobu analizy wyników.

Opis zastosowanych technik randomizacji podano w 8 badaniach (Dockery 2009, D'Amico 2004a, EORTC 22961, Messing 2006, RTOG 85-31, RTOG 92-02, EORTC 22863 EPC). Metody te obejmowały minimalizację, randomizację komputerową i metodę blokową oraz randomizację wg metody Zelena i zostały uznane za prawidłowe. Największą, blisko 50% utratę z badania odnotowano w pracach EPC, >30% utracono w próbie klinicznej Wirth 2004a, >20% badaniu w EORTC 22961, 10-20% leczonych wycofano w pracy EORTC 22863. W 3 badaniach utrata wynosiła <10% (D'Amico 2004a, RTOG 92-02², Messing 2006), w 2 badaniach utrata ogółem była tożsama z utratą z badania z powodu działań niepożądanych (Dockery 2009, PAAD), natomiast w 2 pracach w ogóle nie podano informacji odnośnie utraty pacjentów (Laverdiere 1997, RTOG 85-31).

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla monoterapii oRGK (Tabela 6-IV). Szczegółowe dane obejmujące charakterystykę wyjściową populacji, opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań znajdują się w Aneksie (rozdział 5.).

² Pacjenci wycofani z analizy.

Tabela 6-IV.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących terapii adjuwantowej oRGK

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Terapia podstawowa	Dawkowanie leków	Okres interwencji	Jadad
D'Amico 2004a	ograniczony (T1b-T2bNxM0)	102 vs 104	LPR/GSR + FLU vs NT	RT	LPR: 7,5 mg Q1M lub 22,5 mg Q3M (i.m.) GSR: 3,6 mg Q1M lub 10,8 mg Q3M (s.c.) FLU: 250 mg TID (p.o.)	6 mies.	3
Dockery 2009	ograniczony (T1b-T2bN0M0)	21 vs 21	GSR (+ FLU) ^a vs BIC ₁₅₀	WW	GSR: 10,8 mg Q3M (s.c.); FLU 250 mg TID (p.o.) BIC: 150 mg/d (p.o.)	24 tyg.	3
EORTC 22863	miejscowo zaawansowany (T1-T2/T3-T4N0-2)	207 vs 208	GSR (+ CPA) ^a vs NT	RT	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); CPA: 50 mg TID	36 mies.	3
EORTC 22961	miejscowo zaawansowany (T1c-T2a-bN1/N2M0/T2c-T4N0-N2M0)	487 vs 483	TRP/GSR vs NT	RT + TRP/GSR (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	TPR/GSR: bd (s.c.) FLU: 750 mg/d (p.o.) BIC: 50 mg/d (p.o.)	30 mies.	3
EPC	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T1-4N0/NxM0)	4052 vs 4061	BIC ₁₅₀ vs PLC	RT/PT/WW	BIC: 150 mg/d (p.o.)	> 2 lat (EPC-23)	5
Lavediere 1997	miejscowo zaawansowany (B1-T2a/B2-T2b-c/C1-T3a/C2-T3b/T3c)	36 vs 41	LPR+FLU +RT vs NT	RT	LPR: 7,5 mg Q1M (i.m.) FLU: 750 mg/d (p.o.)	24 mies.	2
Messing 2006	miejscowo zaawansowany po PT (T1b-T2N1-2)	47 vs 51	GSR/ORX vs NT	PT	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.)	bd	3
PAAD	ograniczony, miejscowo zaawansowany (T3c/T3a/b+zajęte marginesy chirurgiczne)	21 vs 22	GSR/LPR + FLU/BIC ₅₀ vs NT	PT	LPR: 22,5 mg Q3M (s.c.) GSR: 10,8 mg Q3M (s.c.) FLU: 250 mg TID (p.o.) BIC: 50 mg OD (p.o.)	12 mies.	2
RTOG 85-31	miejscowo zaawansowany (T3N1-2)	477 vs 468	GSR vs NT	RT	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.)	bd ^b	2

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Terapia podstawowa	Dawkowanie leków	Okres interwencji	Jadad
RTOG 92-02	miejscowo zaawansowany (T2C-T4)	758 vs 763	GSR vs NT	RT + GSR (+ FLU) ^a (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.) FLU: 250 mg TID (p.o.)	24 mies.	2
Wirth 2004a	miejscowo zaawansowany (T3-4N0)	152 vs 157	FLU vs NT	PT	FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	2

a) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) do wystąpienia progresji.

6.2. Miejscowo zaawansowany i rozsiały RGK

6.2.1. Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego

Odnaleziono 20 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 43 publikacjach), dotyczących stosowania gosereliny, leuproreliny, tryptoreliny, bicalutamidu oraz flutamidu w monoterapii miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego RGK:

- Abbou 1997 [170]
- Badanie 301 [171-173]
- Badanie 302 [174, 172, 173, 175]
- Badanie 303 [176, 172, 173]
- Badanie 306 [177-181, 175, 172]
- Badanie 307 [177-181, 175, 172]
- Boccon-Gibod 1997 [182]
- Botto 2007 [183]
- de Sy 1986 [184, 185]
- Green 2002a [186-188]
- Heyns 2003 [189]
- Kaisary 1991 [190-197]
- Kuhn 1997 [198]
- Parmar 1985 [199-201]
- EORTC 30892 [202-204]
- Schulze 1988 [205]
- Sciarra 2004 [206]
- Smith 2004 [207, 208]
- Thorpe 1996 [209]
- Vogelzang 1995 [210-212]

Większość odnalezionych badań ukierunkowana była na ocenę przeżycia i progresji choroby, natomiast jedna spośród zidentyfikowanych prac dotyczyła jakości życia (Green 2002a), celem innej było z kolei zbadanie wpływu leczenia na gęstość mineralną kości oraz ocenę zmęczenia i depresji (Smith 2004). Populację chorych w badaniach włączonych do analizy stanowili mężczyźni z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym RGK, u których nie zastosowano wcześniejszego leczenia. Wyjątek stanowiło badanie Sciarra 2004, do którego zakwalifikowano pacjentów po uprzedniej prostatektomii, u których wystąpiła wznowa choroby (brak informacji o ewentualnym wcześniejszym leczeniu hormonalnym). Dla większości chorych hormonoterapia stanowiła leczenie I linii, jedynie w badaniu Smith 2004 u części pacjentów stosowano LHRHa przed randomizacją. W pracy Schulze 1988 w ogóle nie podano kryteriów włączenia pacjentów do badania. W badaniach

de Sy 1986 oraz w Badaniu 306/307 część wyników przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów zrandomizowanych, a część w zależności od stadium zaawansowania choroby (M0/M1), jednak w żadnym nie stosowano stratyfikacji ze względu na stadium zaawansowania choroby.

Włączone do przeglądu prace są badaniami dwuramiennymi, z wyjątkiem próby klinicznej Green 2002a, która jest badaniem czteroramiennym³. W sumie włączone badania obejmowały 21 porównań (Tabela 6-V).

Tabela 6-V.
Porównania monoterapii w rRGK w badaniach włączonych do analizy

Interwencja	Komparator	Badania
GSR	ORX	Schulze 1988, Kaisary 1991, Vogelzang 1995
	CPA	Green 2002a, Thorpe 1996
	LPR	Green 2002a
	GSR	Green 2002a
LPR	TPR	Abbou 1997, Heyns 2003, Kuhn 1997
	CPA	Green 2002a
	BIC ₁₅₀	Smith 2004
	ORX	Botto 2007, Parmar 1985, de Sy 1986
TPR	LPR	Abbou 1997, Heyns 2003, Kuhn 1997
	BIC ₁₅₀	Sciarra 2004
	ORX	Badanie 301
BIC₅₀	ORX/GSR	Badanie 302, Badanie 303
	ORX/GSR	Badanie 306, Badanie 307
	LPR	Smith 2004
BIC₁₅₀	TRP	Sciarra 2004
	ORX	Boccon-Gibod 1996
FLU	CPA	EORTC 30892

W większości prac dawkowanie leków było zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. W badaniu Kaisary 1991 część pacjentów na początku badania przyjmowała GSR w dawce 250 µg OD, którą później zmieniono na GSR o przedłużonym uwalnianiu (3,6 mg Q1M). W pracy de Sy 1986 TRP podawano w dawce 3 mg Q1M i.m., podczas gdy w badaniu Parmar 1985 nie podano dawki TRP, zaznaczając jedynie, iż TRP podawano w wolnym uwalnianiu w 1., 8. oraz 28. dniu leczenia, a także kolejno Q1M. W jednym badaniu nie podano informacji dotyczącej sposobu dawkowania stosowanych

³ Kryteria włączenia spełniały 3 ramiona: GSR, LPR, CPA, ramię WW wykluczono z analizy.

interwencji (Green 2002a). W części prób klinicznych w pierwszym miesiącu leczenia LHRHa stosowano również antyandrogeny, w ramach prewencji zespołu zaostżeń: NIL (Abbou 1997), NIL lub FLU (Kuhn 1997), BIC₅₀ (Smith 2004). W badaniu Smith 2004 wszyscy pacjenci dodatkowo otrzymywali witaminę D oraz wapń.

Okres obserwacji w analizowanych badaniach różnił się w zależności od oceny punktów końcowych i wynosił od 12 tygodni do 8,6 lat. Włączone badania cechują się niską, umiarkowaną lub średnią wiarygodnością (1-3 punktów w skali Jadad). Większość badań przeprowadzono w schemacie otwartym, z wyjątkiem Heyns 2003, w którym zastosowano podwójne zaślepienie. Ponadto opis metody randomizacji podano tylko w kilku badaniach (Green 2002a, Kaisary 1991, Kuhn 2003, Smith 2004 oraz Thorpe 1996). Stosowane metody losowego przydziału pacjentów obejmowały randomizację blokową, komputerową lub telefoniczną, a zatem należy je uznać za właściwe. W żadnym z analizowanych badań nie podano informacji dotyczących ukrycia kodu randomizacji, jednakże w przypadku prac, w których zastosowano randomizację centralną oraz komputerową i telefoniczną, przyjmuje się, iż było ono poprawne. Odsetek pacjentów wycofanych z badania we wszystkich analizowanych próbach nie przekraczał 20%, z wyjątkiem badania Green 2002a, gdzie odsetek pacjentów wycofanych z leczenia CPA wynosił 39%. W większości badań ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (wszyscy zrandomizowani pacjenci), podczas gdy do oceny bezpieczeństwa włączano pacjentów, którzy dodatkowo przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla monoterapii rRGK (Tabela 6-VI). Szczegółowe dane obejmujące charakterystykę wyjściową populacji, opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań znajdują się w Aneksie (rozdział 5.).

Tabela 6-VI.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących monoterapii w RGK

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawkowanie leków	Okres interwencji	Jadad
Abbou 1997	rozsiany (D1-D2)	36 vs 32	LPR vs TRP (NIL) ^d	LPR: 3,75 mg (s.c.); TPR: 3,75 mg (i.m.) Q1M; NIL: 300 mg (p.o.) przez 21 dni	6 mies.	2
Badanie 301	rozsiany (bd)	186 vs 190	BIC ₅₀ vs ORX	BIC: 50 mg (p.o.) OD	36,6 vs 40,3 tyg ^c	1
Badanie 302	rozsiany (T1-T4, M0-M1)	150 vs 154	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	BIC: 50 mg (p.o.) OD; GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	35,3 vs 37,7 tyg. ^b	1
Badanie 303	rozsiany (bd)	259 vs 257	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	BIC: 50 mg (p.o.) OD; GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	39 vs 42 tyg. ^b	1
Badanie 306	miejscowo zaawansowany, rozsiany (T3-T4, M0-M1)	288 vs 141	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	BIC: 150 mg (p.o.) OD; GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	M0: 6,3 lat ^{ab} M1: 100 tyg. ^{ab}	1

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawkowanie leków	Okres interwencji	Jadad
Badanie 307	miejscowo zaawansowany, rozsiany (T3-T4, M0-M1)	576 vs 283	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	BIC: 150 mg (p.o.) OD; GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	M0:6,3 lat ^{ab} M1:100 tyg. ^{ab}	1
Boccon-Gibod 1997	rozsiany (bd)	54 vs 50	FLU vs ORX	FLU: 250 mg (p.o.) TID;	min:36 mies. ^a	2
Botto 2007	miejscowo zaawansowany, rozsiany (T3-T4)	40 vs 40	TRP vs ORX	TRP: 0,1 mg (bd) przez 1 tydz., potem 3,75 mg (bd) Q1M	8 lat ^a	1
de Sy 1986	miejscowo zaawansowany, rozsiany (T1-T4, M0, M1)	54 vs 22	TPR vs ORX	TRP: 3 mg (i.m.) Q1M	24 mies.	1
EORTC 30892	rozsiany (T0-TX, N0-NX, M0, M1)	154 vs 156	FLU vs CPA	FLU: 250 mg (p.o.) TID; CPA: 100 mg (p.o.) TID	1,3-1,5 lat ^b	2
Green 2002a	rozsiany (bd)	20 vs 20 vs 18	LPR vs GSR vs CPA	bd	6 mies.	3
Heyns 2003	rozsiany (C-D: T3-4NXMX, TXN1-3MX lub TXNXM1)	140 vs 144	TRP vs LPR	TRP: 3,75 mg (i.m.); LPR: 7,5 mg (i.m.) Q1M	9 mies.	3
Kaisary 1991	rozsiany (bd)	176 vs 182 144 vs 148 ^d	GSR vs ORX	GSR: 250 µg OD w infuzji/3,6 mg (s.c.) Q1M	24 mies. ^a	2
Kuhn 1997	miejscowo zaawansowany, rozsiany (B-D)	33 vs 34	TRP vs LPR (FLU/NIL) ^d	TRP: 3,75 mg (i.m.) LPR: 3,75 mg (i.m.) Q1M FLU: 250 mg TID (p.o.) NIL: 100 mg TID(p.o.) przez 1 mies.	3 mies.	3
Parmar 1985	miejscowo zaawansowany, rozsiany (T3-T4; N2-N4;M0 T0-T4;N0-N2;M1)	58 vs 55	TRP vs ORX	TRP: (bd) (i.m.) 1., 8. oraz 28 dniu leczenia, potem Q1M	24 mies. ^a	2
Schulze 1988	rozsiany (bd)	19 vs 26	GSR vs ORX	GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	3 mies. 48 tyg. ^e	1
Sciarra 2004	miejscowo zaawansowany, rozsiany (po PT) (pT3pN0M0)	24 vs 24	BIC ₁₅₀ vs TRP	BIC: 150 mg (p.o.) OD TRP: 3,75 mg (bd) Q1M	24 mies.	1

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawkowanie leków	Okres interwencji	Jadad
Smith 2004	rozsiany (bd)	26 vs 25	BIC ₁₅₀ vs LPR (BIC ₅₀) ^d	BIC: 150 mg (p.o.). OD LPR: 22,5 mg i.m. Q3M BIC: 50 mg (p.o.) przez 1 mies.	12 mies.	2
Thorpe 1996	miejscowo zaawansowany (T0-TX)	175 vs 175	GSR vs CPA	GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M CPA: 100 mg (p.o.) TID	48 mies. ^a	2
Vogelzang 1995	rozsiany (D2)	138 vs 145	GSR vs ORX	GSR: 3,6 mg (s.c.) Q1M	48 mies. ^a	1

a) okres obserwacji; b) mediana; c) średnia; d) analiza dla „depot patients”; e) ocena dla PFS; d) w prewencji zespołu zaostrzeń.

6.2.2. Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego

Odnaleziono 16 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 61 publikacjach) dotyczących stosowania gosereliny lub leuproreliny oraz bicalutamidu lub flutamidu w całkowitej blokadzie androgenowej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym RGK:

- Ansari 2004 [213]
- Bono 1998 [214]
- DAPROCA 86 [215-218]
- Di Silverio 1990 [219]
- EORTC 30853 [220-234, 218]
- Ferrari 1996 [235]
- Fourcade 1990 [236]
- IPCSG [237-244]
- Kulkarni 2003 [245]
- NCI 0036 [246-257]
- PONCAP [258, 259]
- Rana 1995 [260]
- Schulze 1988 [205]
- Schellhammer 1995 [261-269]
- SWOG / NCI 1015 [270-272]
- Zalberg 1996 [273]

W większości badań populację stanowili pacjenci w stadium rozsiałym (D), jedynie w pięciu pracach uczestniczyli również chorzy z miejscowo zaawansowanym RGK: DAPROCA 86, Fourcade 1990, IPCSG, PONCAP, Rana 1995. Włączone do przeglądu prace zaprojektowano jako badania równoległe dwuramienne, trójramienne lub czteroramienne. Jedna próba kliniczna przeprowadzona została w modelu mieszanym (*two by two factorial design*). Pacjentów randomizowano dwukrotnie: najpierw do AA, a następnie do LHRHa, dzięki czemu możliwe jest porównywanie między sobą

zarówno AA, jak i LHRHa. Większość odnalezionych prac dotyczy porównania CAB z kastracją farmakologiczną lub chirurgiczną, w tym w sześciu w grupie kontrolnej stosowano placebo imitujące AA (Fourcade 1990, Kulkarni 2003, NCI 0036, Schellhammer 1995, SWOG/NCI 1015 i Zalcberg 1996). Zidentyfikowano również porównania różnych antyandrogenów stosowanych w ramach CAB, jak też różnych metod kastracji stosowanych w schemacie złożonym z AA. W sumie włączone badania obejmowały 20 porównań (Tabela 6-VII).

We wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego (Ferrari 1996) podano informacje odnośnie dawkowania stosowanych interwencji i w każdym przypadku z wyjątkiem jednego (NCI 0036) było ono zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym (Tabela 6-VIII). W badaniu NCI 0036 stosowano LPR o standardowym uwalnianiu podawaną raz dziennie, podczas gdy w pozostałych badaniach LHRHa stosowano w formie o zmodyfikowanym uwalnianiu, do stosowania raz w miesiącu lub co 3 miesiące. Okres obserwacji wahał się od 12 tygodni do 7 lat, z kolei okres interwencji w większości badań obejmował czas do wystąpienia progresji choroby.

Tabela 6-VII.
Porównania całkowitej blokady androgenowej w rRGK w badaniach włączonych do analizy

Interwencja	Komparator	Badanie
Porównanie CAB z monoterapią		
GSR + FLU	GSR	Fourcade 1990, IPCSG, PONCAP, Schulze 1988
	ORX	DAPROCA 86, EORTC 30853, Schulze 1988
LPR + FLU	LPR	Ferrari 1996, NCI 0036, Bono 1998
ORX + FLU	GSR	Schulze 1988
	ORX	Ansari 2004, Kulkarni 2003, Rana 1995, SWOG / NCI 1015, Schulze 1988, Zalcberg 1996
Porównanie AA stosowanych w CAB		
GSR + AA	LPR + AA	Schellhammer 1997
• GSR + FLU	• LPR + FLU	
• GSR + BIC50	• LPR + BIC50	
LPR + AA	GSR + AA	
• LPR + FLU	• GSR + FLU	
• LPR + BIC50	• GSR + BIC50	
GSR + FLU	GSR + CPA	Di Silverio 1990
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB		
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	Schellhammer 1997
• GRS + FLU	• GSR + BIC50	

Interwencja	Komparator	Badanie
• LPR + FLU	• LPR + BIC50	
LHRHa + BIC ₅₀	LHRHa + FLU	
• GSR + BIC50	• GSR + FLU	
• LPR + BIC50	• LPR + FLU	
GSR + FLU	ORX + FLU	Schulze 1988

Większość włączonych badań cechuje się niską, umiarkowaną lub średnią wiarygodnością (1-3 punktów w skali Jadad). Jedynie dwie prace (Schellhammer 1997 i SWOG / NCI 1015) cechowały się dobrą wiarygodnością metodyczną (4 pkt w skali Jadad). Spośród 16 prób klinicznych, 6 badań było podwójnie zaślepionych (Kulkarni 2003, Fourcade 1990, NCI 0036, Schellhammer 1997, SWOG / NCI 1015, Zalberg 1996), a w jednym z nich zastosowano podwójne maskowanie, odnoszące się do rodzaju zastosowanego antyandrogenu (BIC₅₀, FLU; Schellhammer 1997). Cztery badania przeprowadzono w schemacie otwartym (Ansari 2004, Bono 1998, DAPROCA 86, EORTC 30853). W pozostałych pracach nie podano informacji dotyczących zaślepienia.

Opis zastosowanych metod randomizacji podano w 7 badaniach (Bono 1998, EORTC 30853, NCI 0036, PONCAP, Rana 1995, SWOG / NCI 1015, Schellhammer 1997), w 6 z nich zastosowano centralną metodę randomizacji (Schellhammer 1997, Bono 1998, EORTC 30853, NCI 0036, PONCAP, SWOG / NCI 1015), zapewniającą ukrycie kodu alokacji, natomiast w siódmym skorzystano z metody kopertowej (Rana 1995). W badaniu DAPROCA 86 randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy, natomiast w badaniach NCI 0036 oraz SWOG / NCI 1015 ze względu na stan sprawności wg WHO oraz stopień zaawansowania choroby. W 9 badaniach wyniki analizowano zgodnie z intencją leczenia (Bono 1998, Schellhammer 1997, di Silverio 1990, EORTC 30853, Fourcade 1990, NCI 0036, PONCAP, SWOG / NCI 1015). W jednym badaniu (IPCSG) zastosowano analizę zgodną z intencją leczenia z modyfikacją zakładającą uwzględnianie jedynie pacjentów, u których oceniane objawy występowały w momencie randomizacji.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla CAB (Tabela 6-VIII). Szczegółowe dane obejmujące charakterystykę wyjściową populacji, opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań znajdują się w Aneksie (rozdział 5.).

Tabela 6-VIII.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących całkowitej blokady androgenowej w rRGK

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawkowanie leków	Okres interwencji [mies.]	Jadad
Ansari 2004	rozsiary (D2)	52 vs 48	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	1
Bono 1998	rozsiary (C, D)	121 vs 120	LPR + FLU vs LPR	LPR: 3,75 mg Q1M (i.m.); FLU: 750 mg/dobę (p.o.)	min. 3 mies. (średni 27,3 vs 22,7 mies.)	2
DAPROCA 86	miejscowo zaawansowany, rozsiary (T3-4 NxM0, T0-4 N1-4M0, M1)	129 vs 133	GSR + FLU vs ORX	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	do progresji choroby (min. 3 mies.)	2
Di Silverio 1990	rozsiary (C, D) ^b	52 vs 48	GSR + FLU vs GSR + CPA	GSR: 3,6 mg Q1M (i.m.); FLU: 750 mg/dobę (p.o.); CPA: 200 mg/dobę (p.o.)	bd ^c	1
EORTC 30853	rozsiary (M1 lub M0,N4)	164 vs 163	GSR + FLU vs ORX	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	do progresji choroby (min. 3 mies.)	3
Ferrari 1996	rozsiary (D1, D2)	74 vs 76	LPR + FLU vs LPR ^a	LPR: bd Q1M (i.m.); FLU: 250 mg TID (p.o.); CPA: 150 mg D	bd	2
Fourcade 1990	miejscowo zaawansowany (T3 lub T4 Nx M0), rozsiary (T0-T4 Nx M+)	120 vs 125	GSR + FLU vs GSR	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	2
IPCSG	miejscowo zaawansowany (T3-T4); rozsiary (każde T, M1)	284 vs 287	GSR + FLU vs GSR	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	do momentu wycofania z badania ^d	2
Kulkarni 2003	rozsiary (D2)	50 vs 50	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	2
NCI 0036	rozsiary (D2)	303 vs 300	LPR + FLU vs LPR	LPR: 1,0 mg/dobę (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	do progresji lub zgonu ^e	3

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawkowanie leków	Okres interwencji [mies.]	Jadad
PONCAP	miejscowo zaawansowany (C) lub rozsiały (D)	187 vs 186	GSR + FLU vs GSR	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	do progresji choroby lub zgonu	3
Rana 1995	miejscowo zaawansowany (T3/4) z PSA >40 ng/ml lub rozsiały (M1)	10 vs 10	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	3
Schellhammer 1997	rozsiały (D2)	404 vs 409	BIC + GSR/LPR vs FLU + GSR/LPR (BIC + GSR vs FLU + GSR) (BIC + LPR vs FLU + LPR)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); LPR: 7,5 mg Q1M (i.m.); BIC: 50 mg OD (p.o.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	4
		540 vs 273	GSR + BIC/FLU vs LPR + BIC/FLU (GSR + BIC + vs LPR + BIC) (GSR + FLU + vs LPR + FLU)	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); LPR: 7,5 mg Q1M (i.m.); BIC: 50 mg OD (p.o.); FLU: 250 mg TID (p.o.)		4
Schulze 1988	rozsiały	28 vs 19	GSR + FLU vs GSR	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)	bd	1
		28 vs 26	GSR + FLU vs ORX	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)		1
		26 vs 19	ORX + FLU vs GSR	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)		1
		26 vs 26	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.)		1
		28 vs 26	GSR + FLU vs ORX + FLU	GSR: 3,6 mg Q1M (s.c.); FLU: 250 mg TID (p.o.)		1
SWOG / NCI 1015	rozsiały (M1)	687 vs 700	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.)	do progresji choroby	4
Zalcborg 1996	rozsiały (D)	112 vs 110	ORX + FLU vs ORX	FLU: 250 mg TID (p.o.) rozpoczęcie terapii 7 dni przed zabiegiem ORX	min. 2 lata (do jednoznacznej progresji choroby)	3

a) w grupie kontrolnej CPA przez 3 tyg. w prewencji zespołu zaostrzeń; b) pacjenci z nawrotem choroby po niepowodzeniu leczenia GSR + CPA; c) w badaniu podano informację odnośnie długości leczenia GSR + CPA przed włączeniem do badania: 12–30 mies.; d) wycofanie z badania: wycofanie z powodu progresji choroby, zgonu, SAE i/lub niemożliwość lub brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia; e) leczenie zgodne z randomizacją podawano do progresji choroby, pacjenci z grupy kontrolnej po rozpoznaniu progresji otrzymywali dodatkowo FLU, pacjenci z grupy badanej byli wycofywani z badania i leczeni według uznania badaczy.

6.2.3. Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostżeń

Odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (opisane w 5 publikacjach), dotyczące stosowania BIC₅₀, FLU oraz CPA dodanych do analogów LHRHa w prewencji zespołu zaostżeń na początku leczenia LHRHa:

1. Noguchi 2001 [274]
2. Sugiono 2005 [275]
3. Tsushima 2001 [276]
4. Waxman 1988 [277, 278]

Populację badaną we wszystkich pracach stanowili pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały RGK. W badaniach Noguchi 2001 oraz Tsushima 2001 oceniano wpływ dodania AA do LHRHa w porównaniu z samym LHRHa, natomiast w pracach Sugiono 2005 oraz Waxman 1988 porównywano dwa różne preparaty AA między sobą. Liczebność w analizowanych badaniach była niewielka (do 20 pacjentów w jednym ramieniu). W badaniach Nouguchi 2001 podawanie AA rozpoczynano na 2 tygodnie przed pierwszą dawką LHRHa i kontynuowano przez 12 tygodni. W badaniu Tsushima 2001 wyodrębniono 5 grup, przy czym w trzech podawanie AA rozpoczynano przed pierwszą dawką LHRHa (1, 2, lub 4 tygodnie wcześniej), w jednym ramieniu w tym samym dniu co LHRHa, natomiast piąte ramię stanowiło grupę kontrolną (bez AA). W dwóch badaniach terapię AA wdrażano na 5 dni (Sugiono 2005) lub 7 dni (Waxman 1988) przed podaniem LHRHa i kontynuowano przez 21 dni lub 28 dni odpowiednio.

W większości prac dawkowanie LHRHa, było zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. W dwóch próbach klinicznych, przeprowadzonych na populacji japońskiej, FLU stosowano w dawce innej niż zarejestrowana w Polsce (125 mg TID; Noguchi 2001, Thushima 2001). W badaniu Waxman 1988 jako LHRHa zastosowano buserelinę (BUS), która obecnie jest lekiem niezarejestrowanym w Polsce, niemniej jednak z uwagi małą liczbę badań dla tego wskazania zdecydowano się włączyć również prace oceniające buserelinę. Włączone do analizy badania charakteryzują się niską wiarygodnością metodyczną (1 punkt w skali Jadad). Jedynym wyjątkiem jest badanie Sugiono 2005 które otrzymało dodatkowe punkty za prawidłową metodę randomizacji (komputerowa) oraz informację o utracie z badania. W żadnym z badań nie stosowano zaślepienia próby. W trakcie obserwacji utracono 1 chorego z badania Sugiono 2005 oraz 3 chorych z pracy Noguchi 2001.

Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące populacji, interwencji oraz wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej dla prewencji zespołu zaostżeń rRGK (Tabela 6-IX). Szczegółowe dane obejmujące charakterystykę wyjściową populacji, opis interwencji, kryteria włączenia i wykluczenia oraz ocenę wiarygodności badań znajdują się w Aneksie (rozdział 5.).

Tabela 6-IX.
Charakterystyka badań klinicznych dotyczących stosowania AA w prewencji zespołu zaostrzeń

Badanie	Populacja	Liczba pacjentów	Porównanie	Dawka leku	Okres interwencji ^a	Jadad
Noguchi 2001	RGK (bd)	13 vs 11	GSR/LPR + FLU vs GSR/LPR	GSR: 3,8 mg Q1M (s.c.) lub LPR: 3,75 mg (s.c.) Q1M FLU: 125 mg TID (p.o.)	14 tygodni	1
Sugiono 2005	Miejscowo zaawansowany, rozsiany (T1c-T4, NX-N1, M0-M1)	20 vs 20	GSR + BIC vs GSR + CPA	GSR: 3,6 mg (s.c.) BIC: 50 mg OD (p.o.) CPA: 100 mg TID (p.o.)	27 dni	3
Tsushima 2001	Rozsiany (B – D)	20 vs 5	LPR + FLU ^b vs LPR	LPR: 3,75 mg Q1M (s.c.) FLU: 125 mg TID (p.o.)	56 dni	1
Waxman 1988	Miejscowo zaawansowany Rozsiany (B ₁ – D ₂)	10 vs 10 vs 10	BUS + FLU vs BUS + CPA ₅₀ vs BUS + CPA ₁₀₀	BUS: 3,3 mg Q1M (s.c.) FLU: 250 mg TID (p.o.) TID CPA: 50 lub 100 mg OD (p.o.)	35 dni	1

a) okres interwencji dotyczy maksymalnego czasu podania LHRHa oraz AA (łącznie); b) FLU w zależności od ramienia stosowano przez okres 0, 1, 2, 4 tygodni przed LHRHa.

7. WYNIKI ANALIZY DLA HORMONOTERAPII NEOADJUWANTOWEJ WCZESNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

7.1. Zgony ogółem

Zgony raportowano w 6 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego (RT lub PT). W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano LPR, TRP w monoterapii lub GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6 miesięcy do 13,2 lat (Tabela 7-I).

Tabela 7-I.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	14% vs 8% (8 lat) ^a	NS ^e
Hugosson 1996	TRP ^c vs NT	PT	3 mies.	110 ^d	3% ^d (38 mies.) ^a	bd
	TRP ^c vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	17% vs 14% (82 mies.) ^a	NS ^e
Prezioso 2004	LPR ^c vs NT	PT	3 mies.	91 vs 92	2% vs 0% ^b (6 mies.)	NS ^e
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	52% vs 62% (6,7 lat) ^a	IS ^{b,d}
	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	224 vs 232	73% vs 79% (11,9 vs 13,2 lat) ^a	NS ^e
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	22% vs 24% (5,9 lat) ^a	NS ^e
			6 mies.	267 vs 270	18% vs 24% (5,9 lat) ^a	NS ^e
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	192 vs 210	4% vs 4% (4 lata)	NS ^e

a) mediana; b) na granicy istotności statystycznej; c) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń; d) raportowano dla obu grup łącznie; e) na podstawie obliczeń własnych.

7.1.1. Leuprorelina

W 6-miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR jako terapii neoadjuwantowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na

zmniejszenie ryzyka zgonu (RR = 5,05 [0,25; 103,85]; Prezioso 2004), aczkolwiek z uwagi na krótki okres obserwacji oraz małą liczebnie próbę badanie to nie było zaprojektowane do oceny śmiertelności.

7.1.2. Tryptorelina

W 82-miesięcznym okresie obserwacji nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako terapii neoadjuwantowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na zmniejszenie ryzyka zgonu (RR = 1,22 [0,54; 2,74]; Hugosson 1996), aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby badanie mogło nie posiadać mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy grupami.

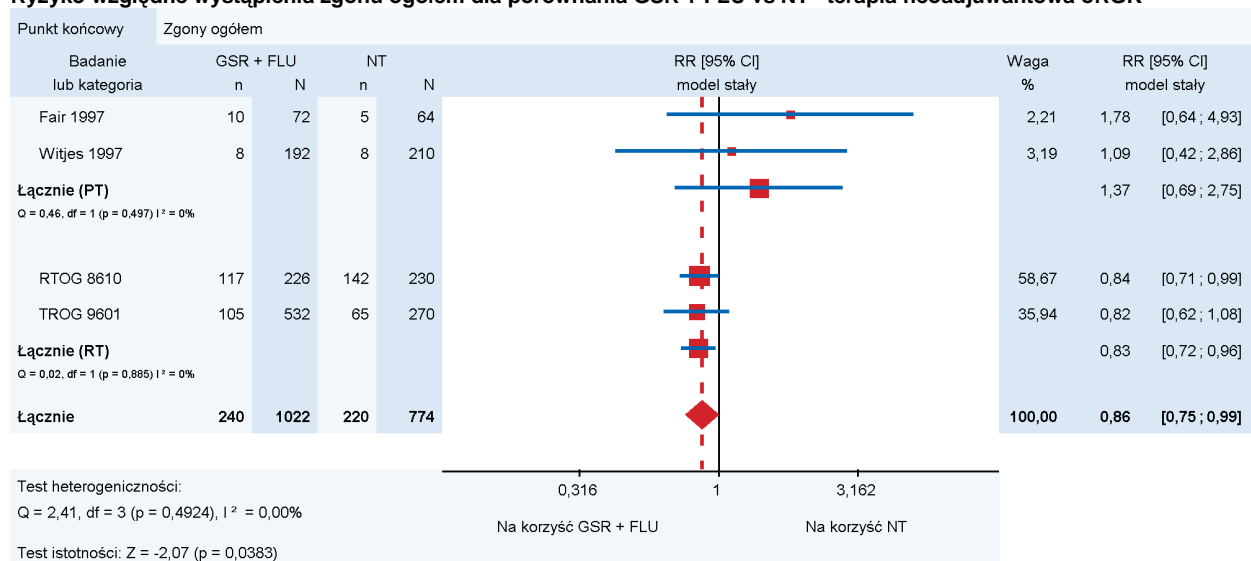
7.1.3. Goserelina + flutamid

Spośród 4 odnalezionych badań dla porównania GSR + FLU vs NT w terapii neoadjuwantowej, w trzech nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka zgonu, natomiast w jednym stwierdzono przewagę GSR + FLU przed i w trakcie RT (RR = 0,84 [0,71; 0,99]; NNT_{6,7lat} = 11 [6; 109]; RTOG 8610).

W kumulacji wyników 4 badań wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem GSR + FLU jako neoadjuwantu w porównaniu do samego leczenia podstawowego wpływa na zmniejszenie ryzyka zgonu (RR = 0,86 [0,75; 0,99]; NNT_{4-8lat} = 26 [14; 541]; Wykres 7-l). Z analizy w podgrupach można wysnuć wniosek, że korzystny wpływ terapii neoadjuwantowej uwidacznia się wówczas, gdy stosowana jest ona przed RT (RR = 0,83 [0,72; 0,96]); NNT_{5,9-6,7lat} = 16 [9; 72]), podczas gdy stosowanie neoadjuwantu przed PT nie wpływa w sposób istotny statystycznie na zmniejszenie ryzyka zgonu.

W badaniu RTOG 8610 wykonano również analizę ze względu na okres obserwacji. W krótszym okresie obserwacji (6,7 lat) stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść GSR + FLU (RR = 0,84 [0,71; 0,99]; NNT_{6,7lat} = 11 [6; 213]; RTOG 8610), natomiast w dłuższym okresie obserwacji (11,9–13,2 lat) różnice były nieistotne statystycznie (RR = 0,92 [0,83; 1,02]; RTOG 8610).

Wykres 7-I.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR + FLU vs NT– terapia neoadjuwantowa oRGK



7.1.4. Zestawienie wyników

Stosowanie terapii neoadjuwantowej w schemacie GSR + FLU przed RT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu, podczas gdy dla stosowania tej samej terapii przed PT nie uzyskano znamiennej statystycznie różnic. Nie wykazano wpływu stosowania monoterapii LPR lub TRP przed PT na redukcję ryzyka zgonu, aczkolwiek badania te nie miały wystarczającej mocy do stwierdzenia różnic w tym zakresie. Dla pozostałych leków/schematów nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka zgonu.

Tabela 7-II.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR ^b	PT	1	6 mies.	5,05 [0,25; 103,85]	b.niski	Q, IM(-2)
TRP ^b	PT	1	82 mies.	1,22 [0,54; 2,74]	niski	Q, IM
GSR + FLU	PT	2	4–8 lat	1,37 [0,69; 2,75]	niski	Q, IM
	RT	2	5,9–6,7 lat	0,83 [0,72; 0,96]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.2. Przeżycie całkowite 5-letnie

Przeżycie całkowite 5-letnie raportowano w 2 badaniach oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej stosowanej przed lub w trakcie leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe w jednym badaniu stosowano TRP w monoterapii, w drugim – GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie

podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-III).

Tabela 7-III.
Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia całkowitego 5-letniego – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Przeżycie całkowite 5-letnie [%]	HR [95%CI]	Różnica między grupami
Hugosson 1996	TRP ^a vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	88 vs 95	bd	NS ^b
RTOG 0610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	71 vs 69	bd	NS ^b

a) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreń; b) na podstawie obliczeń własnych.

7.2.1. Tryptorelina

Nie wykazano wpływu stosowania TRP jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na przeżycie całkowite po 5 latach (RB = 0,92 [0,82; 1,02]; Hugosson 1996).

7.2.2. Goserelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej (GSR + FLU) jako neoadjuwantu przed RT w porównaniu do samej RT na przeżycie 5-letnie (RB = 1,03 [0,91; 1,16]; RTOG 8610).

7.2.3. Zestawienie wyników

Dane dotyczące 5-letnich przeżyć dostępne były tylko w 2 badaniach; jedno dotyczyło TRP przed PT, drugie GSR + FLU przed RT. W żadnym nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie 5-letnich przeżyć pomiędzy grupą otrzymującą leczenie neoadjuwantowe a grupą kontrolną.

Tabela 7-IV.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego 5-letniego – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
TRP ^b	PT	1	0,92 [0,82; 1,02]	średni	Q
GSR + FLU	RT	1	1,03 [0,91; 1,16]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreń.

7.3. Zgony z powodu RGK

Zgony z powodu RGK raportowano w 5 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano TRP w monoterapii lub GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 39 miesięcy do 8 lat (Tabela 7-V).

Tabela 7-V.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z powodu RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	1% vs 0% (8 lat) ^a	NS ^c
Hugosson 1996	TRP ^d vs NT	PT	3 mies.	50 vs 53	0% vs 0% (39 mies.)	NS ^c
				63 vs 63	5% vs 5% (82 mies.) ^a	NS ^c
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	25% vs 35% (6,7 lat) ^a	IS ^c
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	11% vs 13% (5,9 lat) ^a	NS ^c
			6 mies.	267 vs 270	7% vs 13% (5,9 lat) ^a	IS ^c
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	192 vs 210	2% vs 2% (4 lata)	0,64 ^b

a) mediana; b) na podstawie publikacji źródłowej; c) na podstawie obliczeń własnych d) w grupie neoadjuwantu stosowano AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.3.1. Tryptorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu RGK zarówno w okresie obserwacji wynoszącym 39 miesięcy (nie zaobserwowano żadnych zdarzeń), jak i po 82 miesiącach (RR = 1,00 [0,21; 4,77]; Hugosson 1996).

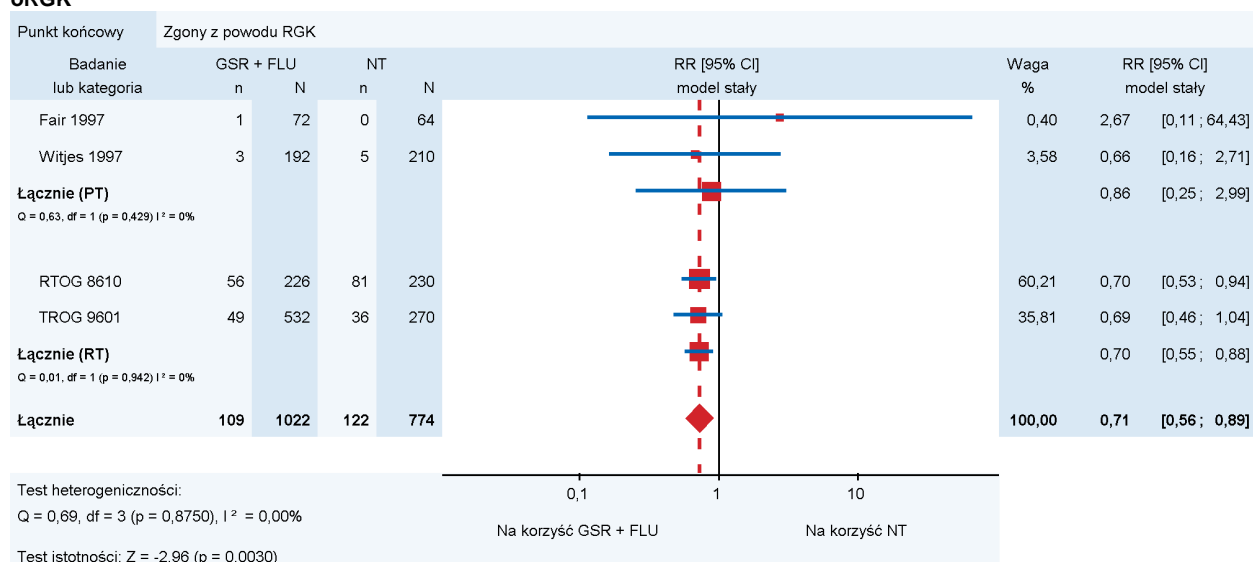
7.3.2. Goserelina + flutamid

Spośród 4 odnalezionych badań dla GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej, w dwóch dotyczących stosowania przed PT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka

zgonu z powodu RGK. W trzeciej pracy oceniającej GSR + FLU przed i w trakcie RT, stwierdzono przewagę GSR + FLU (RR = 0,70 [0,53; 0,94]; NNT_{9lat} = 10 [6; 48]; RTOG 8610). W kolejnej, dotyczącej schematu GSR + FLU przed RT, istotną statystycznie różnicę zaobserwowano tylko dla ramienia stosującego HT przez 6 miesięcy (RR = 0,53 [0,31; 0,91]; NNT_{5,9 lat} = 17 [9; 90]; TROG 9601), podczas gdy w 3-miesięcznym okresie interwencji różnice nie były znamienne statystycznie.

Skumulowane wyniki 4 badań wykazują, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem GSR + FLU jako neoadjuwantu przed leczeniem podstawowym w porównaniu do samego leczenia podstawowego znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko zgonu z powodu RGK (RR = 0,71 [0,56; 0,89]; NNT_{4-9lat} = 22 [14; 66]; Wykres 7-II). Analiza w warstwach sugeruje, że korzyści z terapii neoadjuwantowej odnoszą pacjenci leczeni radioterapią (RR = 0,70 [0,55; 0,88]; NNT_{5,9-6,7lat} = 16 [10; 45]), podczas gdy w przypadku prostatektomii różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (Wykres 7-II).

Wykres 7-II.
Ryzyko względne wystąpienia zgonów z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.3.3. Zestawienie wyników

Stosowanie terapii neoadjuwantowej w schemacie GSR + FLU przed RT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK, podczas gdy dla stosowania tej samej terapii przed PT nie uzyskano znamienych statystycznie różnic. Nie wykazano również wpływu stosowania monoterapii TRP przed PT na śmiertelność spowodowaną RGK. Dla pozostałych leków/schematów nie odnaleziono danych dotyczących ryzyka zgonu z powodu RGK.

Tabela 7-VI.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z powodu RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
TRP ^d	PT	1	82 mies.	1,00 [0,21; 4,77]	niski	Q, IM
GSR + FLU	PT	2	4–8 lat	0,86 [0,25; 2,99]	niski	Q, IM
GSR + FLU	RT	2	5,9–6,7 lat	0,70 [0,55; 0,88]	średni	Q
GSR + FLU	PT, RT	4	4–8 lat	0,71 [0,56; 0,89]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreń.

7.4. Przeżycie specyficzne dla nowotworu

Przeżycie specyficzne dla nowotworu (CSS) raportowano w 2 badaniach oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił 3–6 miesięcy (Tabela 7-VII).

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla przeżycia specyficznego dla nowotworu, analizowanego metodą Kaplana-Meiera lub metodą hazardu Coxa. Zaprezentowano dane dostępne w publikacjach źródłowych (HR, wartość p), a dodatkowo podano również odsetek 5-letnich CSS, uzyskanych za pomocą powyższych estymacji (raportowanych w publikacjach źródłowych w postaci wartości liczbowych lub odczytywanych z wykresu).

W badaniach nie podano definicji CSS.

Tabela 7-VII.

Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	5-letnie CSS [%]	HR [95%CI]	Różnica między grupami
RTOG 0610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	83 vs 79	bd	NS ^a
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	92 vs 91	0,91 [0,56; 1,48]	p = 0,711 ^b
			6 mies.	267 vs 270	94 vs 91	0,56 [0,32; 0,98]	p = 0,04 ^b

a) na podstawie obliczeń własnych b) na podstawie publikacji źródłowej.

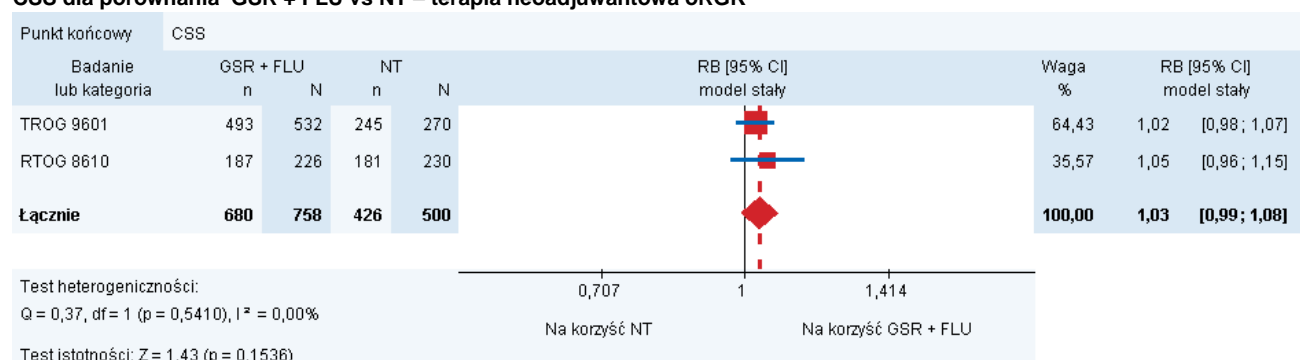
7.4.1. Goserelina + flutamid

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed RT znamienne statystycznie poprawia przeżycie specyficzne dla nowotworu, analizowane w przypadku gdy leczenie trwało 6 miesięcy (HR = 0,56; [0,32; 0,98]; TROG 9601; analiza metodą hazardu Coxa). Natomiast w przypadku krótszych okresów stosowania HT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem samej RT:

- dla 4 miesięcy leczenia (w analizie metodą Kaplana-Meiera; RTOG 8610),
- dla 3 miesięcy leczenia (HR = 0,91; [0,56; 1,48], analiza metodą Coxa; TROG 9601).

Ilościowa kumulacja wyników obu badań, przeprowadzona dla odsetka 5-letnich CSS, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RB = 1,03 [0,99; 1,08]), jednakże z uwagi na rozbieżności pomiędzy wynikami w zależności od długości okresu leczenia, wnioskowanie na podstawie wyników metaanalizy wydaje się być nieuprawnione.

Wykres 7-III.
CSS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.4.2. Zestawienie wyników

Stosowanie GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed RT przez okres 6 miesięcy przyczynia się do poprawy przeżycia specyficznego dla nowotworu, natomiast w przypadku krótszych okresów leczenia (3–4 miesiące) nie uzyskano znamienych statystycznie różnic względem samej terapii podstawowej.

Tabela 7-VIII.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	RT	1	3 mies.	HR = 0,91 [0,56; 1,48]	średni	IM
		1	4 mies.	RB = 1,05 [0,96; 1,15]	średni	Q
		1	6 mies.	HR = 0,56 [0,32; 0,98]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.5. Przeżycie wolne od choroby

Przeżycie wolne od choroby (DFS) raportowano w 2 badaniach oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, które stanowiła RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy (Tabela 7-IX).

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od choroby, analizowanego metodą Kaplana-Meiera lub metodą hazardu Coxa. Zaprezentowano dane dostępne w publikacjach źródłowych (HR, wartość p), a dodatkowo podano również odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji uzyskanych za pomocą powyższych estymacji (raportowanych w publikacjach źródłowych w postaci wartości liczbowych lub odczytywanych z wykresu).

Szczegółowe definicje DFS przedstawiono w Aneksie (rozdział 11).

Tabela 7-IX.
Zestawienie wyników badań dotyczących DFS – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	DFS 5-letnie [%]	HR [95%CI]	Różnica między grupami
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	49 vs 34	bd	IS ^a
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	49 vs 32	0,65 [0,52; 0,80]	p = 0,0001 ^b
			6 mies.	267 vs 270	52 vs 32	0,56 [0,45; 0,69]	p < 0,0001 ^b

a) na podstawie obliczeń własnych b) na podstawie publikacji źródłowej.

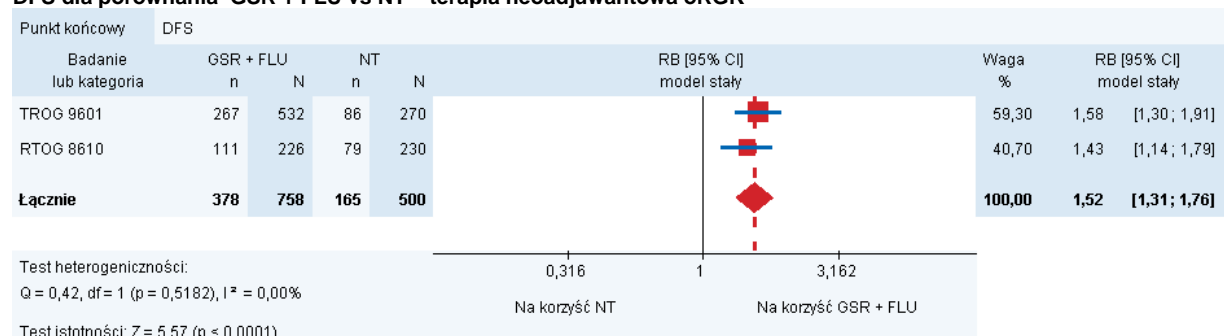
7.5.1. Goserelina + flutamid

W analizie metodą hazardu Coxa wykazano, że stosowanie GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej poprzedzającej RT w porównaniu do samej RT związane było z istotną statystycznie poprawą przeżycia wolnego od choroby, zarówno w ramieniu otrzymującym HT przez 3 miesiące (HR = 0,65; [0,52; 0,80], NNT_{5lat} = 6 [4; 12]; TROG 9601), jak również w ramieniu leczonym przez 6 miesięcy (HR = 0,56 [0,45; 0,69], NNT_{5lat} = 6 [4; 9]; TROG 9601). W innym badaniu wykazano z kolei, że 4-miesięczna terapia neoadjuwantowa schematem GSR + FLU przyczynia się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów przeżywających 5 lat bez objawów choroby (RB = 1,43 [1,14; 1,79]; NNT_{5lat} = 7 [5; 18]; RTOG 8610).

Ilościowa kumulacja wyników obu badań wskazuje, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem GSR + FLU jako neoadjuwantu dodanego do RT w porównaniu do RT istotnie statystycznie zwiększa 5-letnie przeżycie wolne od choroby (RB = 1,52 [1,31; 1,76], NNT_{5lat} = 6 [5; 9];

Wykres 7-IV). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Wykres 7-IV.
DFS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.5.2. Zestawienie wyników

Stosowanie terapii neoadjuwantowej w schemacie GSR + FLU przed RT związane było z istotną statystycznie poprawą w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby. Dla pozostałych leków/schematów nie odnaleziono danych dotyczących DFS.

Tabela 7-X.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	RT	2	3–6 mies.	RB = 1,52 [1,31; 1,76]	średni	Q
		1	3 mies.	HR = 0,65 [0,52; 0,80]	wysoki	-
		1	6 mies.	HR = 0,56 [0,45; 0,69]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników, RB – określa korzyść względną 5-letniego przeżycia wolnego od choroby.

7.6. Progresa

Dane dotyczące odsetka pacjentów z progresją raportowano w 6 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano TRP, LPR lub GSR + FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił od 3 do 4 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6 miesięcy do >11 lat (Tabela 7-XI).

Szczegółowe definicje progresji znajdują się w Aneksie (rozdział 11.).

Tabela 7-XI.
Zestawienie wyników badań dotyczących progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Rodzaj progresji	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Fair 1997	biochemiczna	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	24% vs 20% (8 lat) ^a	NS ^c
Hugosson 1996	biochemiczna lub kliniczna	TRP ^d vs NT	PT	3 mies.	55 vs 55	36% vs 47% (38 mies.)	p = 0,48 ^b
	biochemiczna	TRP ^d vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	33% vs 29% (82 mies.) ^a	NS ^c
Prezioso 2004	kliniczna	LPR ^d vs NT	PT	3 mies.	79 vs 85	0% vs 4% (6 mies.)	NS ^c
	biochemiczna	LPR ^d vs NT	PT	3 mies.	79 vs 85	11% vs 18% (6 mies.)	NS ^c
RTOG 8610	biochemiczna lub kliniczna	GSR + FLU	RT	4 mies.	196 vs 200	36% vs 63% (3,3 lata) ^a	p < 0,001 ^b
					224 vs 232	bd (11,9 vs 13,2 lat) ^a	p = 0,18 ^b
	biochemiczna	GSR + FLU	RT	4 mies.	224 vs 232	65% vs 80% (10 lat)	p < 0,0001 ^b
Soloway 1995	biochemiczna	LPR + FLU	PT	3 mies.	113 vs 126	37% vs 31% (5 lat)	NS ^c
TROG 9601	biochemiczna	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies. 6 mies.	802	53% (5,9 lat) ^a	nd
Witjes 1997	biochemiczna lub kliniczna	GSR + FLU	PT	3 mies.	189 vs 209	26% vs 33% (4 lata)	p = 0,18 ^b

a) mediana; b) na podstawie publikacji źródłowej; c) na podstawie obliczeń własnych; d) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń; e) raportowano łącznie dla grup badanych i grupy kontrolnej.

7.6.1. Leuprorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji klinicznej (RR = 0,15 [0,01; 2,93]; Prezioso 2004), jak i biochemicznej (RR = 0,65 [0,30; 1,39]; Prezioso 2004).

7.6.2. Tryptorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji biochemicznej lub klinicznej (RR = 0,77 [0,49; 1,20]; Hugosson 1996), jak i samej progresji biochemicznej (RR = 1,17 [0,69; 1,97]; Hugosson 1996).

7.6.3. Goserelina + flutamid

W żadnym z dwóch badań dotyczących stosowania GSR + FLU przed PT nie wykazano istotnej statystycznie redukcji ryzyka progresji w porównaniu z grupą kontrolną (bez HT), ani dla progresji biochemicznej (RR = 1,16 [0,61; 2,20]; Fair 1997), ani też dla progresji klinicznej lub biochemicznej (RR = 0,81 [0,60; 1,11]; Witjes 1997).

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU przed i w trakcie RT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji biochemicznej lub klinicznej po 3,3 latach obserwacji (RR = 0,57 [0,46; 0,71]; NNT_{3,3lata} = 4 [3; 6]; RTOG 8610) oraz progresji biochemicznej analizowanej metodą hazardu Coxa po 10 latach (HR = 1,85 [1,49; 2,3], NNT_{10lat} = 7 [5; 15]; RTOG 8610).

Z kolei analiza metodą hazardu Coxa dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (ponad 11 lat) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie progresji biochemicznej lub klinicznej (HR = 1,21 [0,92; 1,59]; RTOG 8610).

7.6.4. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR + FLU jako całkowitej blokady androgenowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na zmniejszenie ryzyka progresji biochemicznej (RR = 1,20 [0,84; 1,71]; Soloway 1995).

7.6.5. Zestawienie wyników

Stosowanie LHRHa (LPR lub TRP), jak również całkowitej blokady androgenowej (GSR + FLU lub LPR + FLU) w ramach terapii neoadjuwantowej przed PT, nie prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ryzyka progresji. Stosowanie GSR + FLU przed i w trakcie RT związane było natomiast z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji w okresie obserwacji do 10 lat, zaś dla okresu obserwacji przekraczającego 11 lat różnice nie były znamienne statystycznie.

Tabela 7-XII.
Podsumowanie wyników dotyczących progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	Rodzaj progresji	TP	Liczba badań	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
LPR ^b	kliniczna	PT	1	0,15 [0,01; 2,93]	niski	Q, IM
LPR ^b	biochemiczna	PT	1	0,65 [0,30; 1,39]	b.niski	Q, IND, IM
TRP ^b	biochemiczna lub kliniczna	PT	1	0,77 [0,49; 1,20]	niski	Q, IND
TRP ^b	biochemiczna	PT	1	1,17 [0,69; 1,97]	b.niski	Q, IND, IM
GSR + FLU	biochemiczna	RT	1	0,81 [0,72; 0,91]	średni	Q, IND
	biochemiczna lub kliniczna			0,57 [0,46; 0,71]	średni	Q, IND
GSR + FLU	biochemiczna	PT	2	1,16 [0,61; 2,20]	b.niski	Q, IND, IM
	biochemiczna lub kliniczna			0,81 [0,60; 1,11]	niski	Q, IND
LPR + FLU	biochemiczna	PT	1	1,20 [0,84; 1,71]	b.niski	Q, IND, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.7. Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji biochemicznej

Przeżycie wolne od progresji biochemicznej (bPFS) raportowano w 6 badaniach oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano TRP w monoterapii, albo GSR lub LPR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy (Tabela 7-XIII).

Przeżycie wolne od progresji klinicznej

Przeżycie wolne od progresji klinicznej (cPFS) raportowano w 1 badaniu oceniającym skuteczność terapii neoadjuwantowej stosowanej przed i w trakcie RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionej pracy trwał 4 miesiące (Tabela 7-XIII).

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki dla przeżycia wolnego od progresji, analizowanego metodą Kaplana-Meiera lub metodą hazardu Coxa. Zaprezentowano dane dostępne w publikacjach

źródłowych (HR, wartość p), a dodatkowo podano również odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji, uzyskanych za pomocą powyższych estymacji (raportowanych w publikacjach źródłowych w postaci wartości liczbowych lub odczytywanych z wykresu).

Szczegółowe definicje PFS znajdują się w Aneksie (rozdział 11.).

Tabela 7-XIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Mediana PFS [mies.] ^a	5-letni PFS [%]	HR [95%CI]	Różnica między grupami
Fair 1997	bPFS	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	65 vs 72	34,9	81 vs 73	bd	NS ^c
Hugosson 1996	bPFS	TRP ^b vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	bd	51 vs 49	bd	NS ^c
RTOG 9610	cPFS	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	196 vs 200	bd	36 vs 15	bd	<0,001 ^d
	bPFS				201 vs 203	bd	28 vs 10	bd	IS ^c
Soloway 1995	bPFS	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	149 vs 154	bd	60 vs 63	bd	NS ^c
TROG 9601	bPFS	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	bd	52 vs 38	0,70 [0,56; 0,88]	p = 0,002 ^d
				6 mies.	267 vs 270		56 vs 38	0,58 [0,46; 0,74]	p < 0,0001 ^d
Witjes 1997	bPFS	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	245 vs 242	bd	50 vs 42	bd	NS ^c

a) chyba, że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń; c) na podstawie obliczeń własnych;

d) na podstawie publikacji źródłowej.

7.7.1. Tryptorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji biochemicznej (RB = 1,03 [0,73; 1,46]; Hugosson 1996).

7.7.2. Goserelina + flutamid

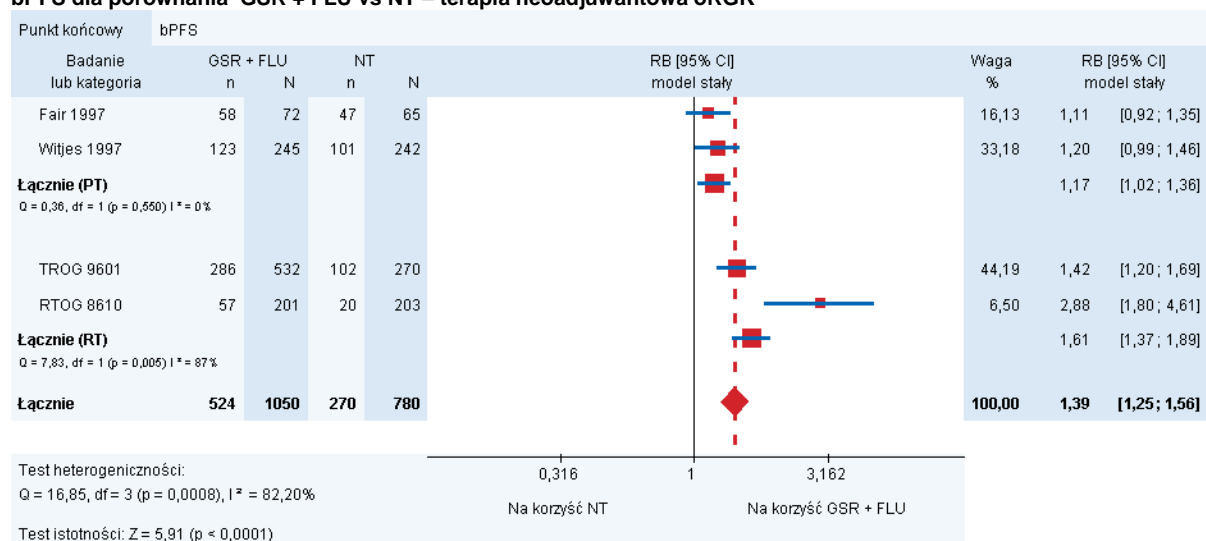
Dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji dla porównania GSR + FLU vs NT w terapii neoadjuwantowej dostępne były w 4 badaniach, w tym we wszystkich dla progresji biochemicznej oraz w jednym również dla progresji klinicznej.

W przypadku progresji biochemicznej w 2 pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (dla HT stosowanej przed PT), natomiast w trzeciej pracy wykazano (w analizie metodą Coxa) przewagę grupy GSR + FLU dodanej do RT względem samej RT, zarówno w ramieniu stosującym HT przez 3 miesiące (HR = 0,70 [0,56; 0,88]; $NNT_{5lat} = 8$ [5; 18]; TROG 9601), jak również w ramieniu stosującym HT przez 6 miesięcy (HR = 0,58 [0,46; 0,74]; $NNT_{5lat} = 6$ [4; 11]; TROG 9601). Skumulowane wyniki 4 badań wskazują, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej z wykorzystaniem GSR + FLU jako neoadjuwantu przed leczeniem podstawowym, w porównaniu do samego leczenia podstawowego, zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji biochemicznej RB = 1,39 [1,25; 1,56], $NNT_{5lat} = 7,21$ [5,49; 10,52]; Wykres 7-V).

Zaobserwowano znaczną heterogeniczność wyników, której źródeł nie udało się wyjaśnić, aczkolwiek jedną z możliwych przyczyn są różnice w poziomie PSA przyjętym za wznowę biochemiczną. Pomimo heterogeniczności przedstawiono wynik kumulacji w modelu stałym, gdyż model losowy dawał wynik nieistotny statystycznie dla podgrupy badań, w których pacjenci leczeni byli RT (Wykres 7-V), co w przypadku istotnej statystycznie różnicy w obydwu badaniach należy uznać za nieprawidłowe. Tym niemniej z uwagi na rozbieżność pomiędzy badaniami, wynik metaanalizy może mieć charakter pomocniczy i nie powinien być interpretowany w oderwaniu od wyników pojedynczych prac.

Analiza w warstwach sugeruje, że korzyści z terapii neoadjuwantowej odnoszą zarówno pacjenci leczeni radioterapią (TROG 9601, RTOG 9610), jak również poddani prostatektomii (Fair 1997, Witjes 1997). Przeprowadzono także analizę wrażliwości ze względu na długość okresu interwencji w badaniu TROG 9601. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść GSR + FLU stwierdzono zarówno dla 3, jak i 6 miesięcy okresu interwencji.

Wykres 7-V.
bPFS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



W analizie za pomocą metody Kaplana-Meiera wykazano istotną statystycznie przewagę stosowania GSR + FLU w ramach terapii neoadjuwantowej przed RT w porównaniu do samej RT odnośnie progresji klinicznej (p < 0,001). Porównując odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji klinicznej również wykazano przewagę GSR + FLU (RB = 2,18 [1,55; 3,08]; NNT_{5lat} = 5 [4; 8]; RTOG 8610).

7.7.3. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU stosowanej jako neoadjuwant przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii w odniesieniu do odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji biochemicznej (RB = 0,95 [0,79; 1,13]; Soloway 1995).

7.7.4. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU w ramach terapii neoadjuwantowej przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji biochemicznej (przed PT lub RT), jak również klinicznej (przed RT). Nie stwierdzono natomiast, aby stosowanie przed prostatektomią LPR + FLU lub TRP przyczyniało się do poprawy 5-letniego przeżycia wolnego od progresji biochemicznej.

Tabela 7-XIV.
Podsumowanie wyników dotyczących PFS – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Progresja biochemiczna						
TRP^c vs NT	PT	1	3 mies.	RB = 1,03 [0,73; 1,46];	średni	Q
GSR + FLU	PT, RT	3	3–6 mies.	RB = 1,39 [1,25; 1,56],	średni	Q
	PT	2	3 mies.	RB = 1,17 [1,02; 1,36]	średni	Q
	RT	2	3-6 mies.	RB=1,61 [1,37; 1,89]	średni	Q
	RT	1	3 mies.	HR = 0,70 [0,56; 0,88]	wysoki	-
	RT	1	6 mies.	HR = 0,58 [0,46; 0,74]	wysoki	-
	RT	1	3-6 mies.	RB = 1,42 [1,20; 1,69]	średni	Q
LPR + FLU	PT	1	3 mies.	RB = 0,95 [0,79; 1,13]	średni	Q
Progresja kliniczna						
GSR + FLU	RT	1	4 mies.	RB = 2,18 [1,55; 3,08]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń; RB – określa względną korzyść 5-letniego przeżycia bez progresji.

7.8. Przerzuty odległe

Przerzuty odległe raportowano w 5 badaniach oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano TPR w monoterapii oraz GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił od 3 do 6 miesięcy (Tabela 7-XV).

Tabela 7-XV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania przerzutów odległych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	4% vs 5% (8 lat) ^a	NS
Hugosson 1996	TPR ^b vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	5% vs 3% (6,8 roku) ^a	NS

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	34% vs 41% (3,3 roku) ^a	p = 0,09 ^c
				226 vs 230	34% vs 45% (6,7 roku) ^a	p = 0,04 ^c
				224 vs 232	35% vs 47% (11,9 roku) ^a	p = 0,006 ^c
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	22% vs 19% (5,9 roku) ^a	p = 0,633 ^c
			6 mies.	267 vs 270	13 %vs 19% (5,9 roku) ^a	p = 0,046 ^c
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	189 vs 209	7% vs 6% (4 lata)	NS ^d

a) mediana; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) na podstawie obliczeń własnych.

7.8.1. Tryptorelina

Stosowanie TPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT nie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (RR = 1,50 [0,26; 8,67]; Huggoson 1996).

7.8.2. Goserelina + flutamid

W żadnym z badań dotyczących stosowania GSR + FLU przed PT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z samą PT pod względem ryzyka wystąpienia przerzutów odległych. Skumulowane wyniki obu prac również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (RR = 1,13 [0,57; 2,24], Wykres 7-VI).

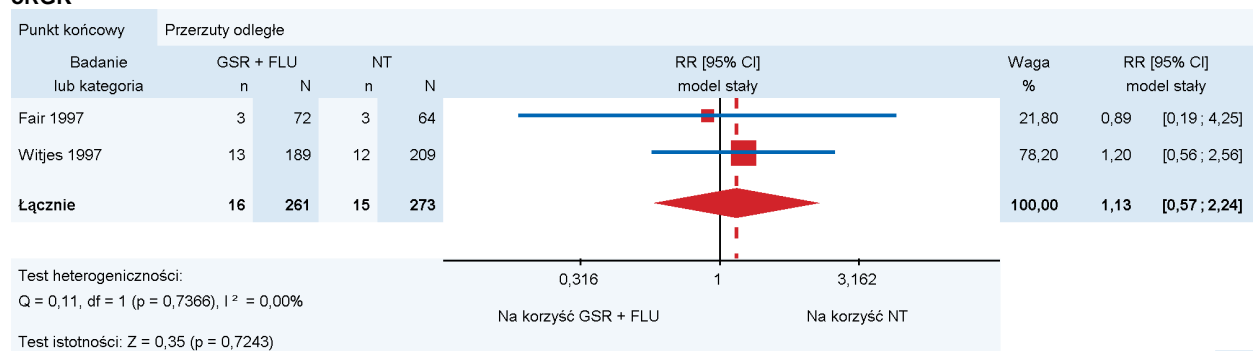
W badaniach dotyczących stosowania GSR + FLU przed i/lub w trakcie RT wyniki uzależnione były od czasu stosowania HT. W badaniu RTOG 8610 stwierdzono istotne statystycznie różnice odnośnie przerzutów odległych na korzyść neoadjuwantu, zarówno po 6,7 latach obserwacji (p = 0,04), jak też po 11,9 latach (HR = 1,48 [1,12; 1,95]⁴; NNT_{11,9lat} = 9 [5; 36]). W badaniu TROG 9601 istotną statystycznie przewagę GSR + FLU wykazano dla ramienia, w którym leczenie neoadjuwantowe stosowano przez 6 miesięcy (HR = 0,67 [0,45; 0,99]⁵; NNT_{5,9lat} = 17 [9; 12895]; analiza metodą hazardu Coxa), podczas gdy dla 3-miesięcznego okresu leczenia różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej (HR = 1,09 [0,76; 1,56]⁶; TROG 9601).

⁴ HR dla braku wystąpienia przerzutów odległych

⁵ HR dla wystąpienia przerzutów odległych

⁶ HR dla wystąpienia przerzutów odległych

Wykres 7-VI.
Ryzyko względne wystąpienia przerzutów odległych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.8.3. Zestawienie wyników

Stosowanie schematu GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej dodanej do RT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia przerzutów odległych w grupach otrzymujących HT przez 4 miesiące (2 mies. przed i 2 miesiące w trakcie RT) lub przez 6 miesięcy (przed RT), natomiast dla terapii 3-miesięcznej nie obserwowano istotnej statystycznie korzyści względem grupy kontrolnej.

Tabela 7-XVI.
Podsumowanie wyników dotyczących wystąpienia przerzutów odległych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres interwencji (obserwacji)	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
TRP ^b vs NT	PT	1	3 mies. (6,8 lat)	RR = 1,50 [0,26; 8,67]	niski	Q, IM
GSR + FLU	RT	1	4 mies. (11,9 lat) ^c	HR = 1,48 [1,12; 1,95]	średni	Q,
GSR + FLU	RT	1	3 mies. (5,9 lat) ^c	HR = 1,09 [0,76; 1,56]	średni	IM
			6 mies. (5,9 lat) ^c	HR = 0,67 [0,45; 0,99]	wysoki	-
GSR + FLU	PT	2	3 mies. (4-8 lat)	RR = 1,13 [0,57; 2,24]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń; c) mediana.

7.9. Niepowodzenie leczenia

Niepowodzenie leczenia raportowano w 2 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego (RT). W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast mediana okresu obserwacji od 5,9 do 6,7 lat (Tabela 7-XVII).

Tabela 7-XVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących niepowodzenia leczenia – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
RTOG 8610	Konieczność zastosowania dodatkowego leczenia z powodu nawrotu lub braku poprawy	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	45% vs 63% (6,7 lat) ^a	IS ^b
TROG 9601^c	Konieczność zastosowania dodatkowego leczenia z powodu nawrotu lub braku poprawy (PSA > 2 ng/ml)	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	270 vs 276	9% vs 15% (5,9 lat) ^a	IS ^{bd}
				6 mies.	272 vs 276	11% vs 15% (5,9 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) oceniane wyłącznie na podstawie wzrostu PSA; d) na granicy istotności statystycznej.

7.9.1. Goserelina + flutamid

Spośród 2 odnalezionych badań w jednym wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania GSR + FLU jako neoadjuwantu przed i w trakcie RT w porównaniu do samej RT na zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia (RR = 0,72 [0,60; 0,85]; NNT_{6,7lat} = 6 [4; 12]; RTOG 8610).

W drugim badaniu niepowodzenie leczenia, wiążące się z koniecznością włączenia dodatkowej terapii przeciw RGK, wymagało 291 (36%) pacjentów, jednakże szczegółowe dane z podziałem na odsetki pacjentów w poszczególnych ramionach podano tylko dla tej podgrupy, u której leczenie przepisano wyłącznie na podstawie wartości PSA (95 pacjentów). Przeprowadzone obliczenia wskazują, że różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie tylko dla 3-miesięcznego okresu interwencji (RR = 0,62 [0,39; 0,995]), natomiast w grupie leczonej przez 6 miesięcy nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy względem samej terapii podstawowej. Uzyskane wyniki obarczone są jednak sporą niepewnością, gdyż nie dotyczą wszystkich pacjentów.

7.9.2. Zestawienie wyników

Stosowanie GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed lub w trakcie PT związane jest z redukcją ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia, definiowanego jako konieczność zastosowania dodatkowej terapii. Nie odnaleziono danych dla pozostałych leków.

Tabela 7-XVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących niepowodzenia leczenia – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	Definicja	TP	OI	Liczba badań	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
GSR + FLU	konieczność zastosowania dodatkowego leczenia z powodu nawrotu lub braku poprawy.	RT	3 mies.	1	0,62 [0,39; 0,995]	wysoki	-
			4 mies.	1	0,72 [0,60; 0,85]	średni	Q
			6 mies.	1	0,72 [0,46; 1,12]	średni	Q
			3–6 mies.	1	0,67 [0,46; 0,98]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.10. Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA

Odsetek pacjentów z poziomem PSA świadczącym o braku progresji RGK raportowano w 4 badaniach oceniających terapię neoadjuwantową dodaną do leczenia podstawowego, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano LPR, GSR + FLU lub LPR + FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił 3 miesiące, natomiast okres obserwacji od 3 do 60 miesięcy (Tabela 7-XIX).

Tabela 7-XIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących poziomu PSA – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Laverdiere 1997	PSA ≤ 1 ng/ml	LPR + FLU vs NT	RT	3 mies.	43 vs 41	93% vs 56% ^b	IS ^c
	PSA ≤ 1 ng/ml	LPR + FLU vs NT	RT	3 mies.	43 vs 41	72% vs 34% (24 mies.)	IS ^c
Prezioso 2004	PSA < 4 ng/ml	LPR ^a vs NT	PT	3 mies.	75 vs bd	80% vs bd (6 mies.)	nd
Soloway 1995	PSA ≤ 2 ng/ml	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	149 vs 138	100% vs bd (60 mies.)	nd
Witjes 1997	PSA < 1 ng/ml	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	192 vs 210	33% vs bd (3 mies.)	nd

a) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) mierzony bezpośrednio po RT; c) na podstawie obliczeń własnych.

7.10.1. Leuprorelina

Poziom PSA < 4 ng/ml raportowano u 80% pacjentów w grupie LPR po 6 miesiącach obserwacji (Prezioso 2004). Analiza statystyczna nie była możliwa za względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.10.2. Goserelina + flutamid

Poziom PSA < 1 ng/ml raportowano u 33% pacjentów w grupie GSR + FLU po 3 miesiącach obserwacji (Witjes 1997). Analiza statystyczna nie była możliwa za względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.10.3. Leuprorelina + flutamid

W jednym badaniu wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania LPR + FLU jako terapii neoadjuwantowej przed RT w porównaniu do samej RT na zwiększenie odsetka pacjentów, u których PSA utrzymywało się na poziomie <1ng/ml zarówno bezpośrednio po RT (RB = 1,66 [1,25; 2,20]; NNT_{3mies.} = 3 [2; 6]; Laverdiere 1997), jak również po 24 miesiącach obserwacji (RB = 2,11 [1,33; 3,36]; NNT_{24mies.} = 3 [2; 6]; Laverdiere 1997).

W drugim badaniu poziom PSA ≤ 2 ng/ml raportowano u 100% pacjentów w grupie LPR + FLU (Soloway 1995). Analiza statystyczna nie była niemożliwa za względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.10.4. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie LPR + FLU w terapii neoadjuwantowej przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów, u których poziom PSA utrzymywał się poniżej 1 ng/ml zarówno bezpośrednio po RT, jak również po 24 miesiącach obserwacji. Dane dla pozostałych leków były niedostępne lub raportowano je w formie uniemożliwiającej przeprowadzenie analizy statystycznej.

Tabela 7-XX.
Podsumowanie wyników dotyczących poziomu PSA – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
LPR	PT	1	N/A	-	-
GSR + FLU	PT	1	N/A	-	-
LPR + FLU ^b	RT	1	1,66 [1,25; 2,20] ^d	niski	Q, IND
	RT	1	2,11 [1,33; 3,36] ^c	niski	Q, IND

Interwencja	TP	Liczba badań	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
	PT	1	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) PSA równe lub < 1 ng/ml; c) mierzony po 24 mies.; d) mierzony bezpośrednio po RT.

7.11. Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie, ocenianą jako zmniejszenie stopnia zaawansowania RGK w trakcie HT, raportowano w 4 badaniach z randomizacją dotyczących terapii neoadjuwantowej przed PT. W grupie neoadjuwantu stosowano TRP w monoterapii, albo LPR lub GSR w skojarzeniu z FLU lub z BIC₅₀. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie PT, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy (Tabela 7-XXI).

Tabela 7-XXI.
Zestawienie wyników badań dotyczących zmniejszenia stopnia zaawansowania RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Zmniejszenie st. zaawansowania [%]	Różnica między grupami
Hugosson 1996	TRP ^a vs NT	PT	3 mies.	56 vs 55	13% vs bd	nd
Labrie 1993	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	90 vs 71	50% vs 21%	IS ^b
PROSIT	GSR + BIC ₅₀ vs NT	PT	3 mies.	143 vs 128	8% vs 2%	NS ^b
			6 mies.	122 vs 128	16% vs 2%	IS ^b
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	192 vs 210	15% vs 7%	p < 0,01 ^c

a) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) na podstawie obliczeń własnych c) na podstawie publikacji źródłowej.

7.11.1. Tryptorelina

W badaniu Hugosson 1996, w grupie leczonej TRP w ramach terapii neoadjuwantowej przed PT u 13% pacjentów stwierdzono zmniejszenie stopnia zaawansowania RGK. Analiza statystyczna nie była możliwa z uwagi na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.11.2. Goserelina + flutamid

Stosowanie przez 3 miesiące GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT przyczyniało się do istotnego statystycznie zwiększenia odsetka pacjentów, u których

nastąpiło zmniejszenie stopnia zaawansowania RGK (RB = 2,19 [1,21; 3,94]; NNT_{3mies} = 12 [7; 44]; Witjes 1997).

7.11.3. Goserelina + bicalutamid

W badaniu PROSIT odsetek pacjentów ze zmniejszeniem stopnia zaawansowania RGK był wyższy zarówno w grupie stosującej GSR + BIC₅₀ przez 3 miesiące, jak również przez 6 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną, przy czym istotną statystycznie przewagę wykazano tylko dla terapii 6-miesięcznej (RB = 6,64 [2,02; 21,89]; NNT_{6mies.} = 8 [5; 16]; PROSIT).

7.11.4. Leuprorelina + flutamid

Stosowania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej prostatektomii istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo zmniejszenia stopnia zaawansowania RGK (RB = 2,37 [1,44; 3,88]; NNT_{3mies.} = 4 [3; 7]; Labrie 1993).

7.11.5. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie LPR lub GSR łącznie z AA w ramach terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT pozwala na zwiększenie odsetka pacjentów, u których nastąpiła zmiana stopnia zaawansowania RGK. Dane dotyczące pozostałych interwencji były niedostępne lub raportowane w sposób uniemożliwiający analizę statystyczną.

Tabela 7-XXII.

Podsumowanie wyników dotyczących zmniejszenia stopnia zaawansowania RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
TRP ^d	PT	1	3 mies.	N/A	-	-
GSR + FLU	PT	1	3 mies.	2,19 [1,21; 3,94]	niski	Q, IND
GSR + BIC ₅₀	PT	1	3 mies.	3,28 [0,94; 11,50]	niski	IND, IM
			6 mies.	6,64 [2,02; 21,89]	średni	IND
			3–6 mies.	4,83 [1,50; 15,53]	niski	Q, IND
LPR + FLU	PT	1	3 mies.	2,37 [1,44; 3,88]	niski	Q, IND

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń.

7.12. Dodatnie marginesy chirurgiczne

Dodatnie marginesy chirurgiczne to obecność komórek rakowych w obrębie brzegów preparatu lub naciekanie poza gruczołem, stwierdzone w badaniu histopatologicznym tkanki usuniętej podczas prostatektomii. Ocenę marginesów chirurgicznych przeprowadzono w 10 badaniach z randomizacją, dotyczących terapii neoadjuwantowej stosowanej przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano BIC₁₅₀ w monoterapii, LHRHa w monoterapii lub LHRHa w skojarzeniu z AA. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie PT, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy (Tabela 7-XXIII).

Tabela 7-XXIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania dodatnich marginesów chirurgicznych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Dalkin 1996	GSR vs NT	PT	3 mies.	28 vs 28	18% vs 14% ^b	p = 1 ^c
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	19% vs 38%	p = 0,022 ^c
Gravina 2007	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	4 mies.	61 vs 58	13% vs 34%	p = 0,011 ^c
Hugosson 1996	TRP ^e vs NT	PT	3 mies.	55 vs 55	24% vs 45%	p = 0,016 ^c
Labrie 1993	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	90 vs 71	8% vs 34%	p < 0,001 ^c
Prezioso 2004	LPR ^e vs NT	PT	3 mies.	81 vs 86	39% vs 60%	p = 0,01
PROSIT	GSR + BIC ₅₀ vs NT	PT	3 mies.	143 vs 128	28% vs 53%	IS ^d
			6 mies.	122 vs 128	23% vs 53%	IS ^d
Scattoni 2006	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	3 mies.	45 vs 45	22% vs 31%	p = 0,46 ^c
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	138 vs 144	17% vs 45%	P < ,001 ^c
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	187 vs 202	26% vs 48%	IS ^d

a) mediana; b) dodatnie marginesy chirurgiczne i/lub zajęcie pęcherzyków nasiennych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) na podstawie obliczeń własnych e) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.12.1. Goserelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych i/lub zajęcia pęcherzyków nasiennych (RR = 1,25 [0,37; 4,17]; Dalkin 1996).

7.12.2. Leuprorelina

Wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania LPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,65 [0,47; 0,90]; NNT_{3mies.} = 5 [3; 17]; Prezioso 2004).

7.12.3. Tryptorelina

TRP stosowana w monoterapii jako neoadjuwant przed PT w porównaniu do samej PT istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,52 [0,30; 0,91]; NNT_{3mies.} = 5 [3; 23]; Hugosson 1996).

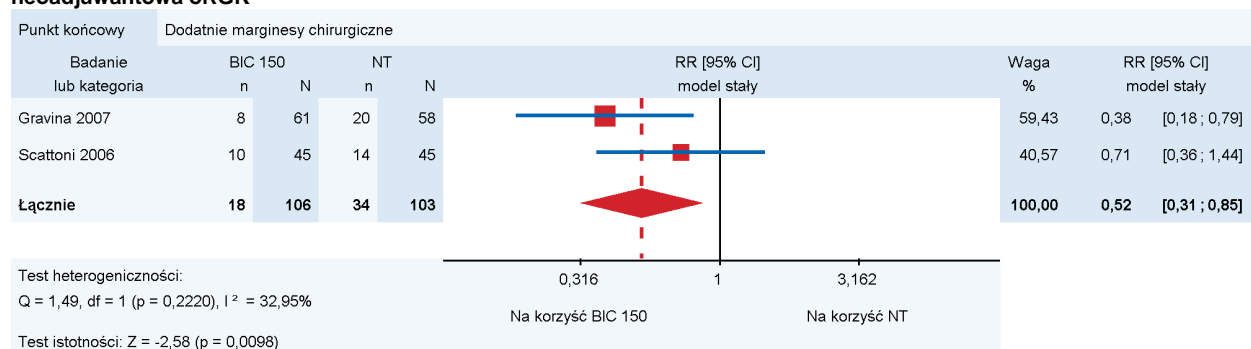
7.12.4. Bicalutamid

Spośród 2 odnalezionych badań dla BIC₁₅₀, w jednym wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania BIC jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatknych marginesów chirurgicznych (RR = 0,38 [0,18; 0,79]; NNT_{4mies.} = 5 [3; 16]; Gravina 2007), natomiast w drugim badaniu nie wykazano różnic między grupami (RR = 0,71 [0,36; 1,44]; Scattoni 2009).

Skumulowane wyniki obu badań wskazują na istotną statystycznie przewagę BIC₁₅₀ względem grupy kontrolnej (RR = 0,52 [0,31; 0,85]; NNT_{3-4 mies.} = 7 [4; 23]; Wykres 7-VII).

Wykres 7-VII.

Ryzyko względne wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych dla porównania BIC₁₅₀ vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK

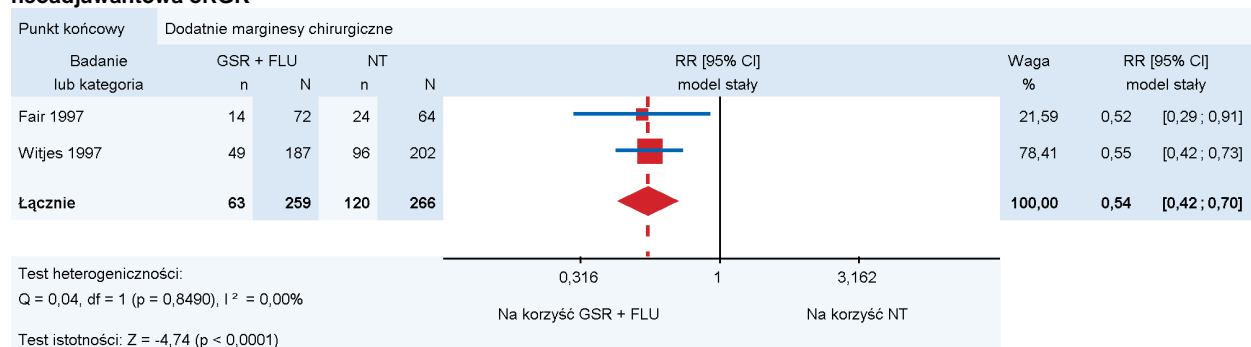


7.12.5. Goserelina + flutamid

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych (RR = 0,54 [0,42; 0,70]; NNT_{3mies.} = 5 [4; 8]; Wykres 7-VIII).

Wykres 7-VIII.

Ryzyko względne wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.12.6. Goserelina + bicalutamid

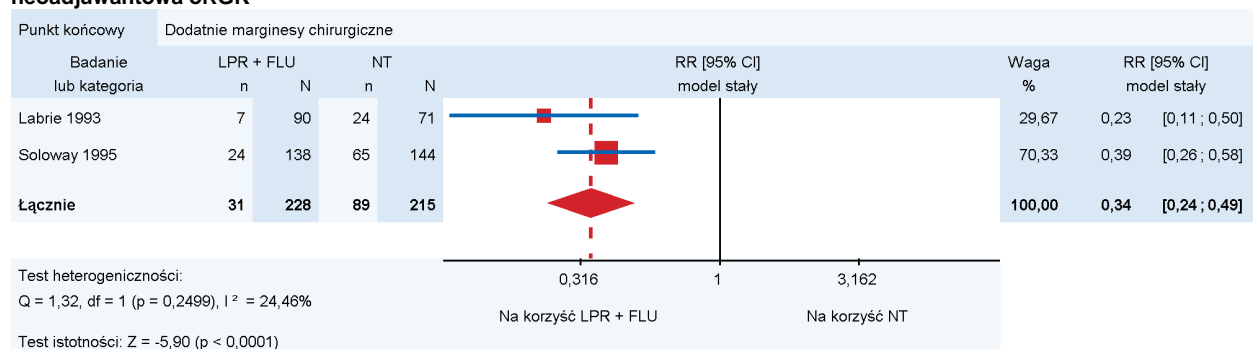
Stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych (RR = 0,48 [0,37; 0,63]; NNT_{3-6 mies.} = 4 [3; 6]; PROSIT).

7.12.7. Leuprorelina + flutamid

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych (RR = 0,34 [0,24; 0,49]; NNT_{3mies.} = 4 [3; 6]; Wykres 7-IX).

Wykres 7-IX.

Ryzyko względne wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych dla porównania LPR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.12.8. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, że stosowanie zarówno monoterapii (LPR, TRP lub BIC), jak również całkowitej blokady androgenowej (GSR + AA lub LPR + AA) przed PT, przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych. Tylko w jednym badaniu dotyczącym monoterapii GSR nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie tego punkty końcowego, jednakże z uwagi na małą liczebność próby uzyskane wyniki obarczone są znaczną niepewnością.

Tabela 7-XXIV.

Podsumowanie wyników występowania dodatkich marginesów chirurgicznych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	PT	1	3 mies.	1,25 [0,37; 4,17]	b.niski	Q, IND, IM
LPR^D	PT	1	3 mies.	0,65 [0,47; 0,90]	niski	Q, IND
TRP^D	PT	1	3 mies.	0,52 [0,30; 0,91]	niski	Q, IND
BIC₁₅₀	PT	2	3–4 mies.	0,52 [0,31; 0,85]	średni	IND
GSR + FLU	PT	2	3 mies.	0,54 [0,42; 0,70]	niski	Q, IND
GSR + BIC₅₀	PT	1	3–6 mies.	0,48 [0,37; 0,63]	niski	Q, IND
LPR + FLU	PT	2	3 mies.	0,34 [0,24; 0,49]	niski	Q, IND

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.13. Zajęcie węzłów chłonnych

Dane dotyczące zajęcia węzłów chłonnych raportowano w 6 badaniach z randomizacją oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR, LPR, TRP w monoterapii lub w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano

wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. W odnalezionych pracach leczenie trwało 3 miesiące, natomiast zajęcie węzłów chłonnych oceniano bezpośrednio po PT (Tabela 7-XXV).

Tabela 7-XXV.

Zestawienie wyników badań dotyczących zajęcia węzłów chłonnych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Dalkin 1996	GSR vs NT	PT	3 mies.	28 vs 28	4% vs 4%	$p = 1^b$
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	1% vs 3%	NS ^c
Hugosson 1996 ^e	TRP ^d vs NT	PT	3 mies.	58 vs 64	5% vs 14%	$p = 0,09^b$
Prezioso 2004	LPR ^d vs NT	PT	3 mies.	81 vs 86	2% vs 10%	IS ^{c,e}
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	138 vs 144	6% vs 6%	NS ^c
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	192 vs 210	15% vs 23%	$p = 0,01^b$

a) mediana; b) na podstawie publikacji źródłowej; c) na podstawie obliczeń własnych d) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń; e) na granicy istotności statystycznej; e) zajęcie węzłów chłonnych prowadzące do wycofania z badania.

7.13.1. Goserelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia węzłów chłonnych (RR = 1,00 [0,07; 15,21]; Dalkin 1996).

7.13.2. Leuprorelina

Stosowanie LPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT związane było z redukcją ryzyka zajęcia węzłów chłonnych, aczkolwiek różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej (RR = 0,24 [0,05; 1,06]; RD = -0,080 [-0,153; -0,007]; NNT_{3mies.} = 13 [7; 144]; Prezioso 2004).

7.13.3. Tryptorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia węzłów chłonnych (RR = 0,37 [0,10; 1,29]; Hugosson 1996).

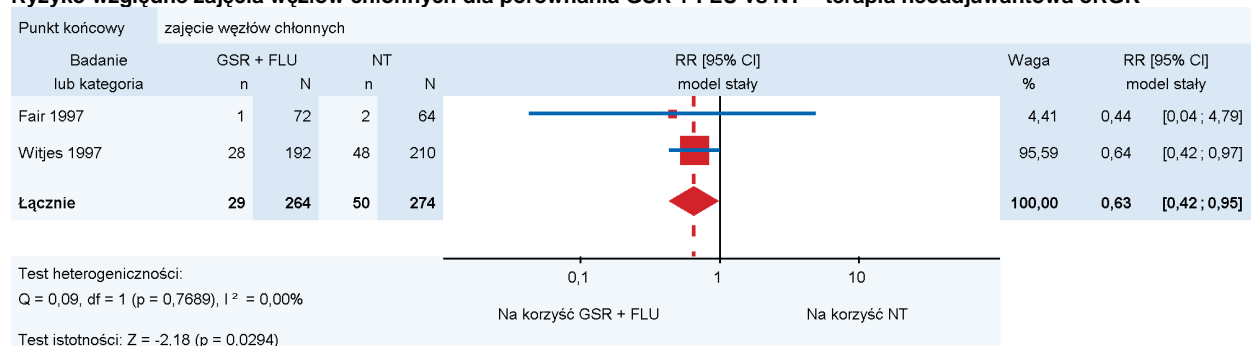
7.13.4. Goserelina + flutamid

Spośród 2 odnalezionych badań, w jednym wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania GSR + FLU jako terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia węzłów chłonnych (RR = 0,64 [0,42; 0,97]; NNT_{3mies.} = 13 [7; 141]; Witjes 1997), natomiast w drugim, mniejszym badaniu różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły znamienności statystycznej (RR = 0,44 [0,04; 4,79]; Fair 1997).

Skumulowane wyniki obu badań wskazują, iż stosowanie GSR + FLU jako terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT znamienne statystycznie zmniejsza ryzyko zajęcia węzłów chłonnych (RR = 0,63 [0,42; 0,95]; NNT_{3mies.} = 16 [9; 121]; Wykres 7-X.)

Wykres 7-X.

Ryzyko względne zajęcia węzłów chłonnych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.13.5. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia węzłów chłonnych (RR = 0,93 [0,37; 2,34]; Soloway 1995).

7.13.6. Zestawienie wyników

Stosowanie GSR dodanej do FLU w terapii neoadjuwantowej przed PT zmniejsza ryzyko zajęcia węzłów chłonnych oceniane bezpośrednio po zabiegu. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie korzyści w tym zakresie ze stosowania LPR + FLU, jak również monoterapii GSR czy TRP. W przypadku monoterapii LPR uzyskano różnice na granicy istotności statystycznej.

Tabela 7-XXVI.

Podsumowanie wyników dotyczących zajęcia węzłów chłonnych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	PT	1	3 mies.	1,00 [0,07; 15,21]	b.niski	Q, IND, IM

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR ^b	PT	1	3 mies.	0,24 [0,05; 1,06] NNT = 13 [7; 144]	niski	Q, IND
TRP ^b	PT	1	3 mies.	0,37 [0,10; 1,29]	b.niski	Q, IND, IM
GSR + FLU	PT	2	3 mies.	0,63 [0,42; 0,95]	niski	Q, IND
LPR + FLU	PT	1	3 mies.	0,93 [0,37; 2,34]	b.niski	Q, IND, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.14. Zajęcie pęcherzyków nasiennych

Zajęcie pęcherzyków nasiennych oceniano w 5 badaniach z randomizacją, dotyczących terapii neoadjuwantowej stosowanej przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR, TRP, GSR + FLU lub LPR + FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił 3 miesiące, natomiast zajęcie pęcherzyków nasiennych oceniano po PT (Tabela 7-XXVII).

Tabela 7-XXVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących zajęcia pęcherzyków nasiennych - terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Dalkin 1996	GSR vs NT	PT	3 mies.	28 vs 28	18% vs 14% ^b	p = 1 ^c
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	72 vs 64	4% vs 6%	NS ^d
Hugosson 1996	TRP ^e vs NT	PT	3 mies.	55 vs 55	14,5% vs 21,8%	p = 0,32 ^c
Labrie 1993	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	45 vs 49	0% vs 6%	p = 0,256 ^c
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	138 vs 144	15% vs 22%	NS ^d

a) mediana; b) dodatnie marginesy chirurgiczne i/lub zajęcie pęcherzyków nasiennych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) na podstawie obliczeń własnych e) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.14.1. Goserelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych (RR = 1,25 [0,37; 4,17]; Dalkin 1996).

7.14.2. Tryptorelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania TRP jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych (RR = 0,67 [0,30; 1,50]; Hugosson 1996).

7.14.3. Goserelina + flutamid

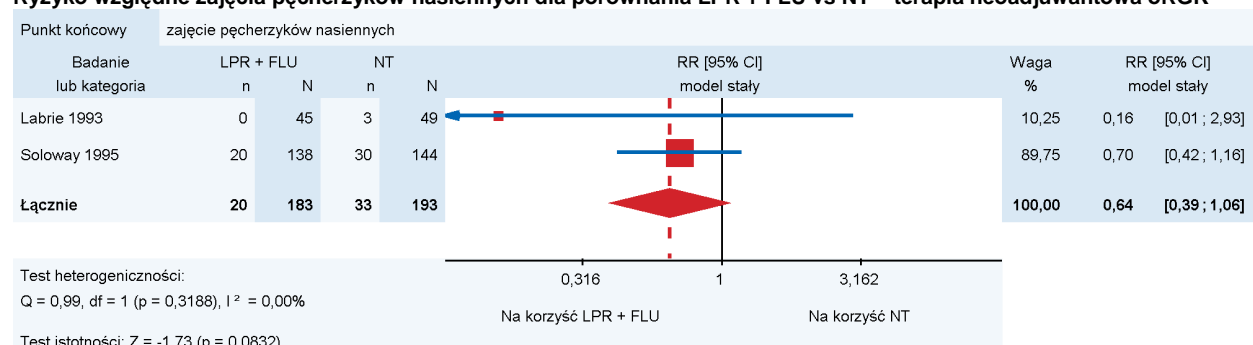
Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych (RR = 0,67 [0,16; 2,87]; Fair 1997).

7.14.4. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT na zmniejszenie ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych (RR = 0,64 [0,39; 1,06]; Wykres 7-XI).

Wykres 7-XI.

Ryzyko względne zajęcia pęcherzyków nasiennych dla porównania LPR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.14.5. Zestawienie wyników

W żadnym z odnalezionych badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią neoadjuwantową przed PT w porównaniu do PT na redukcję ryzyka zajęcia pęcherzyków nasiennych.

Tabela 7-XXVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących zajęcia pęcherzyków nasiennych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	PT	1	3 mies.	1,25 [0,37; 4,17]	b.niski	Q, IND, IM
TRP ^b	PT	1	3 mies.	0,67 [0,30; 1,50]	b.niski	Q, IND, IM

Interwencja	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	PT	1	3 mies.	0,67 [0,16; 2,87]	b.niski	Q, IND, IM
LPR + FLU	PT	2	3 mies.	0,64 [0,39; 1,06]	niski	Q, IND

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.15. Jakość życia

Jakość życia raportowano w 1 badaniu (TROG 9601) z randomizacją, oceniającym skuteczność terapii neoadjuwantowej stosowanej przed leczeniem podstawowym, którym była radioterapia. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano całkowitą blokadę androgenową GSR + FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionej pracy wynosił od 3 do 6 miesięcy.

Oceniano objawy jelitowe i moczowe oraz funkcje seksualne za pomocą kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Wykazano, że po zakończeniu radioterapii objawy jelitowe i moczowe były podobne w obu badanych grupach, oraz że zastosowanie terapii neoadjuwantowej GSR + FLU przed radioterapią ma bardzo ograniczony wpływ na ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych. Przed randomizacją 37,5% pacjentów w grupie kontrolnej, 33,3% pacjentów zrandomizowanych do 3-miesięcznej terapii neoadjuwantowej oraz 36% pacjentów zrandomizowanych do 6-miesięcznej terapii neoadjuwantowej było aktywnych seksualnie. Po zakończeniu radioterapii 18,6% pacjentów w grupie kontrolnej, 3% pacjentów otrzymujących 3-miesięczną terapię neoadjuwantową oraz 2,6% pacjentów otrzymujących 6-miesięczną terapię neoadjuwantową było aktywnych seksualnie, natomiast po roku od zakończenia radioterapii aktywność seksualna była podobna we wszystkich 3 grupach: 18,6% w grupie kontrolnej, 12,1% w grupie otrzymującej 3-miesięczne leczenie neoadjuwantowe oraz 14,2% w grupie otrzymującej 6-miesięczne leczenie neoadjuwantowe.

7.15.1. Zestawienie wyników

Tabela 7-XXIX.

Podsumowanie wyników dotyczących aktywności seksualnej – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	Okres obserwacji	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	bezpośrednio po RT	RT	1	3 mies.	0,16 [0,08; 0,34]	wysoki	-
GSR + FLU	bezpośrednio po RT	RT	1	6 mies.	0,14 [0,07; 0,31]	wysoki	-
GSR + FLU	bezpośrednio po RT	RT	1	3/6 mies.	0,15 [0,09; 0,27]	średni	Q
GSR + FLU	rok po RT	RT	1	3 mies.	0,65 [0,43; 0,98]	wysoki	-
GSR + FLU	rok po RT	RT	1	6 mies.	0,77 [0,52; 1,13]	średni	IM

Interwencja	Okres obserwacji	TP	Liczba badań	OI	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	rok po RT	RT	1	3/6 mies.	0,71 [0,51; 0,99]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.16. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w 9 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR, TPR, LPR, BIC w monoterapii lub w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6 miesięcy do ponad 13 lat (Tabela 7-XXX).

Składowe wycofania z badania ogółem zostały zamieszczone w Aneksie (rozdział 11.).

Tabela 7-XXX.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Dalkin 1996	GSR vs NT	PT	4 mies.	30 vs 31	7% vs 10% (bd)	NS
Fair 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	74 vs 74	3% vs 14% (8 lat) ^a	IS
Gravina 2007	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	4 mies.	61 vs 58	0% vs 0% (bd)	NS
Hugosson 1996	TPR ^b vs NT	PT	3 mies.	63 vs 63	10% vs 13% (82 mies.) ^a	NS
Prezioso 2004	LPR ^b vs NT	PT	3 mies.	91 vs 92	11% vs 7% (6 mies.)	NS
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	224 vs 232	5% vs 2% (11,9 vs 13,2 lat) ^a	NS
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	149 vs 154	7% vs 6% (60 mies.)	NS
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	270 vs 276	2% vs 3% (5,9 lat) ^a	NS
			6 mies.	272 vs 276	3% vs 3% (5,9 lat) ^a	NS
Witjes 1997	GSR + FLU vs NT	PT	3 mies.	245 vs 242 ^c	22% vs 13% (4 lata)	IS

a) mediana; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń; c) dane z Kumar 2006; d) pacjenci wycofani z analizy.

7.16.1. Goserelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR stosowaną w terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT odnośnie ryzyka wycofania z badania (RR = 0,69 [0,12; 3,84]; Dalkin 1996).

7.16.2. Leuprorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR stosowaną w terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT odnośnie ryzyka wycofania z badania (RR = 1,68 [0,64; 4,44]; Prezioso 2004).

7.16.3. Tryptorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP stosowaną w terapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT odnośnie ryzyka wycofania z badania (RR = 0,75 [0,28; 2,04]; Hugosson 1996).

7.16.4. Bicalutamid

W badaniu Gravina 2007, dotyczącym oceny efektywności klinicznej BIC₁₅₀ w terapii neoadjuwantowej przed PT względem PT, żaden pacjent nie został utracony z badania.

7.16.5. Goserelina + flutamid

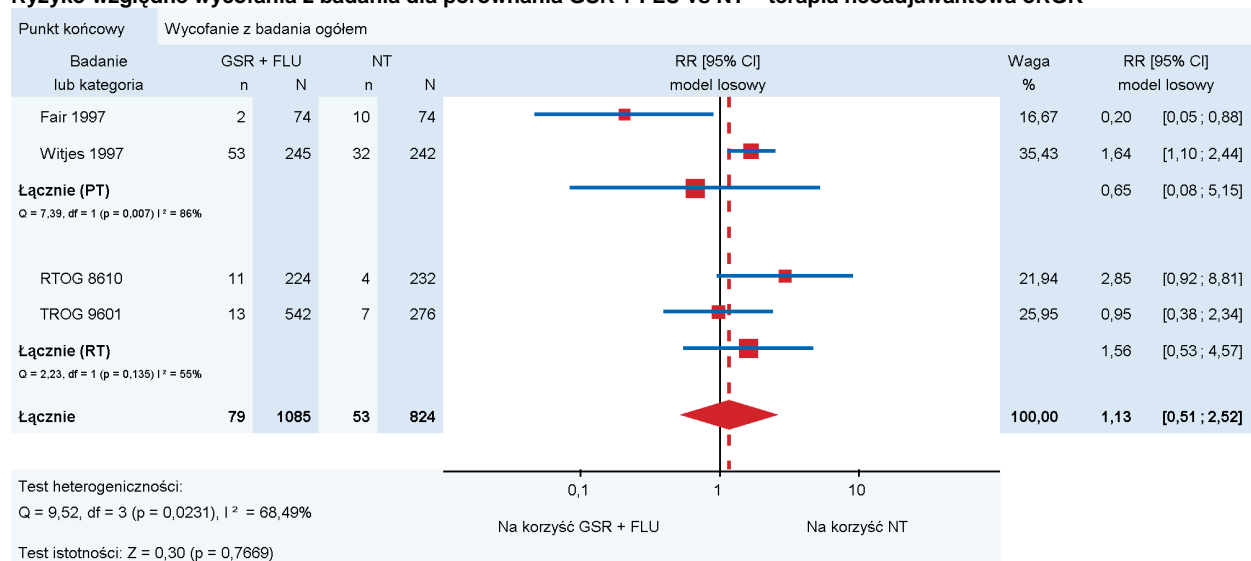
Badania dotyczące stosowania GSR + FLU przed PT były heterogenne pod względem odsetka pacjentów wycofanych z badania. W jednym wykazano mniejsze ryzyko wycofania z badania w grupie GSR + FLU (RR = 0,20 [0,05; 0,88]; NNT_{8lat} = 10 [6; 46]; Fair 1997), natomiast w drugim stwierdzono odwrotną zależność (RR = 1,64 [1,10; 2,44]; NNH_{4lata} = 11 [6; 58]; Witjes 1997). Skumulowany wynik wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RR = 0,65 [0,08; 5,15]; Wykres 7-XII).

W pracach dotyczących stosowania HT neoadjuwantowej przed lub w trakcie RT różnice odsetka pacjentów wycofanych z badania nie były istotne statystycznie, a skumulowana różnica również jest nieistotna statystycznie (RR = 1,56 [0,53; 4,57]; Wykres 7-XII).

Skumulowane wyniki 4 badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RR = 1,13 [0,51; 2,52]; Wykres 7-XII), aczkolwiek zaobserwowano znaczną heterogeniczność pomiędzy badaniami.

Wykres 7-XII.

Ryzyko względne wycofania z badania dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.16.6. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR + FLU jako neoadjuwantu przed PT w porównaniu do samej PT na wycofanie z badania ogółem (RR = 1,14 [0,50; 2,60]; Soloway 1995).

7.16.7. Zestawienie wyników

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wycofania z badania pomiędzy grupą neoadjuwantową a grupą kontrolną, otrzymującą wyłącznie leczenie podstawowe. Zaobserwowano jednak znaczne rozbieżności w wynikach pomiędzy badaniami dla GSR + FLU, jak również LPR + FLU, stąd uzyskane wyniki mają bardzo małą precyzję (Tabela 7-XXXI).

Tabela 7-XXXI.

Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC₁₅₀	PT	1	0,95 [0,02; 47,19]	b.niski	Q, IM (-2)
GSR	PT	1	0,69 [0,12; 3,84]	niski	Q, IM
TPR^D	PT	1	0,75 [0,28; 2,04]	niski	Q, IM
LPR^D	PT	1	1,68 [0,64; 4,44]	niski	Q, IM
GSR + FLU	PT/RT	4	1,13 [0,51; 2,52]	b.niski	Q, H, IM
LPR + FLU	PT	1	1,14 [0,50; 2,60]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zastrzeżeń.

7.17. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano w 4 badaniach z randomizacją, oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe pacjenci otrzymywali LPR lub BIC₁₅₀ w monoterapii, a także GSR lub LPR w skojarzeniu z BIC lub FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji 6 do 60 miesięcy (Tabela 7-XXXII).

Tabela 7-XXXII.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Gravina 2007	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	4 mies.	61 vs 58	0% vs 0% (bd)	NS ^c
Prezioso 2004	LPR ^a vs NT	PT	3 mies.	91 vs 92	1% vs 1% (6 mies.)	NS ^c
PROSIT	GSR + BIC ₅₀	PT	3-6 mies.	156 ^b	4% ^b (bd)	bd
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	149 vs 154	3% vs 1% (60 mies.)	NS ^c

a) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostreżeń; b) raportowano łącznie dla obu grup; c) na podstawie obliczeń własnych

7.17.1. Leuprorelina

Odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu AE był niski zarówno w grupie otrzymującej terapię neoadjuwantową, jak też w grupie kontrolnej (1% vs 1%). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie (RR = 1,01 [0,06; 15,92]; Prezioso 2004).

7.17.2. Bicalutamid

W badaniu Gravina 2007, dotyczącym oceny BIC₁₅₀ w terapii neoadjuwantowej przed PT względem PT, żaden pacjent nie został utracony z badania z powodu AE.

7.17.3. Goserelina + bicalutamid

W badaniu PROSIT raportowano odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu AE dla obu grup łącznie (4%).

7.17.4. Leuprorelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR + FLU przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na ryzyko wycofania z badania z powodu AE (RR = 2,58 [0,51; 13,11]; Soloway 1995).

7.17.5. Zestawienie wyników

W żadnym z badań nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii neoadjuwantowej na ryzyko wycofania z badania z powodu AE.

Tabela 7-XXXIII.
Podsumowanie wyników wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR ^D	PT	1	6 mies.	1,01 [0,06; 15,92]	niski	Q, IM
BIC ₁₅₀	PT	1	3 mies.	N/A	-	-
GSR + BIC ₅₀	PT	1	bd	N/A	-	-
LPR + FLU	PT	1	60 mies.	2,58 [0,51; 13,11]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń.

7.18. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano w 2 badaniach z randomizacją, oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe podawano BIC₁₅₀ i LPR w monoterapii. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy, natomiast okres obserwacji 6 miesięcy (Tabela 7-XXXIV).

Tabela 7-XXXIV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania AE ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Gravina 2007	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	4 mies.	61 vs 58	13% vs bd ^a (bd)	bd
Prezioso 2004	LPR ^b vs NT	PT	3 mies.	91 vs 92	19% vs 5% (6 mies.)	IS

a) na podstawie publikacji źródłowej; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń.

7.18.1. Leuprorelina

Wykazano istotny statystycznie wpływ stosowania LPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 3,44 [1,32; 8,92]; NNH_{6mies.} = 7 [4; 25]; Prezioso 2004).

7.18.2. Bicalutamid

W grupie BIC działania niepożądane ogółem odnotowano u 13% pacjentów, jednakże analiza statystyczna nie była możliwa ze względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.18.3. Zestawienie wyników

Stosowanie LPR przed PT w porównaniu do samej PT związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE ogółem.

Tabela 7-XXXV.

Podsumowanie wyników występowania działań niepożądanych ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR ^b	PT	1	6 mies.	3,44 [1,32; 8,92]	średni	Q
BIC ₁₅₀	PT	1	6 mies.	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.19. Ginekomastia

Występowanie ginekomastii raportowano w 2 badaniach z randomizacją, oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe podawano BIC₁₅₀ w monoterapii. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-XXXVI).

Tabela 7-XXXVI.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Gravina 2007	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	4 mies.	61 vs 58	5% vs bd	bd

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Scattoni 2006	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	3 mies.	45 vs 45	4% vs 0% ^a	NS

a) ginekomastia i mastodynia prowadzące do przerwania terapii.

7.19.1. Bicalutamid

Spośród 2 odnalezionych badań, w jednym nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na ryzyko wystąpienia ginekomastii z towarzyszącą mastodynią (RR = 5,00 [0,25; 101,31]; Scattoni 2006), natomiast w drugim podano jedynie informację, że ginekomastia wystąpiła u 5% pacjentów w grupie BIC₁₅₀ (brak danych dla grupy kontrolnej).

7.19.2. Zestawienie wyników

W grupie leczonej BIC₁₅₀ odsetek pacjentów z ginekomastią wynosił od 4% do 5%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a grupą kontrolną, aczkolwiek uzyskane wyniki obarczone są niepewnością z uwagi na małe liczebności próby i brak danych dla grupy kontrolnej w jednym z dwóch badań.

Tabela 7-XXXVII.

Podsumowanie wyników występowania ginekomastii terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC ₁₅₀	PT	1	bd	5,00 [0,25; 101,31]	niski	IM (-2)

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.20. Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca raportowano w 2 badaniach z randomizacją oceniających terapię neoadjuwantową dodaną do leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano LPR i GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-XXXVIII).

Tabela 7-XXXVIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
RTOG 8610^c	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	1% ^a vs bd	bd
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	147 vs 144	25% vs bd	bd

a) prowadzące do przerwania terapii FLU.

7.20.1. Goserelina + flutamid

Uderzenia gorąca raportowano u 1% pacjentów w grupie GSR + FLU. Analiza statystyczna nie była możliwa ze względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.20.2. Leuprorelina + flutamid

Uderzenia gorąca raportowano u 25% pacjentów w grupie LPR + FLU. Analiza statystyczna była niemożliwa ze względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

7.21. Impotencja

W dostępnych badaniach dotyczących terapii neoadjuwantowej nie odnaleziono danych na temat odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie impotencji. Podano natomiast informację odnośnie aktywności seksualnej pacjentów (opisane w rozdziale 7.15).

7.22. Zaburzenia libido

W dostępnych badaniach dotyczących terapii neoadjuwantowej nie odnaleziono danych na temat odsetka pacjentów, u których raportowano wystąpienie zaburzeń libido. Podano natomiast informację odnośnie aktywności seksualnej pacjentów (opisane w rozdziale 7.15).

7.23. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych (SN) raportowano w 3 badaniach z randomizacją, oceniających terapię neoadjuwantową dodaną do leczenia podstawowego, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano LPR w monoterapii lub GSR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6 miesięcy do ponad 11 lat (Tabela 7-XXXIX).

Tabela 7-XXXIX.

Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów z przyczyn SN – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Prezioso 2004	LPR ^d vs NT	PT	3 mies.	91 vs 92	1% vs 0% (6 mies.)	NS ^c
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	9% vs 9% (6,7 lat) ^a	NS ^c
				224 vs 232	14% vs 11% (11,9lat) ^a	0,35 ^b
TROG 9601	GSR + FLU vs NT	RT	3 mies.	265 vs 270	3% vs 4% (5,9 lat) ^a	NS ^c
			6 mies.	267 vs 270	4% vs 4% (5,9 lat) ^a	NS ^c

a) mediana; b) na podstawie publikacji źródłowej; c) na podstawie obliczeń własnych d) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostrzeń.

7.23.1. Leuprorelina

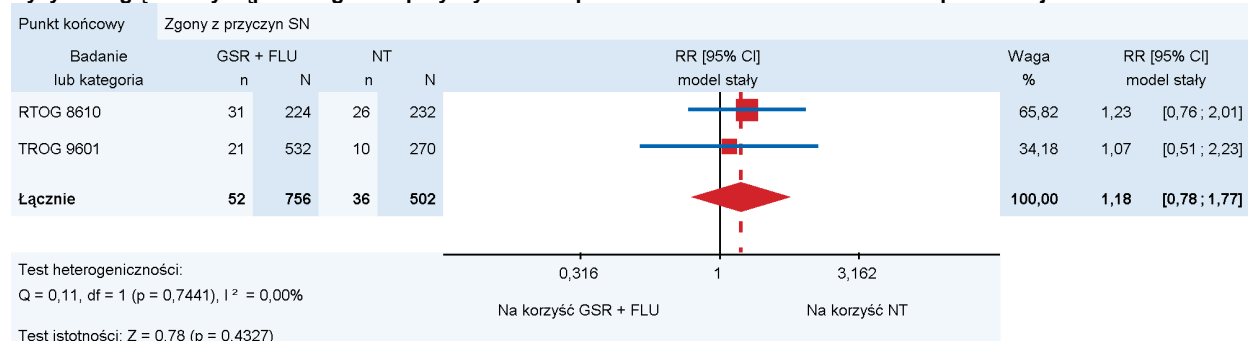
Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania LPR jako monoterapii neoadjuwantowej przed PT w porównaniu do samej PT na ryzyko zgonu z przyczyn SN (RR = 3,03 [0,13; 73,48]; Prezioso 2004).

7.23.2. Goserelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU jako neoadjuwantu przed radioterapią w porównaniu do samej radioterapii na ryzyko zgonu z przyczyn SN (RR = 1,18 [0,78; 1,77]; Wykres 7-XIII).

Wykres 7-XIII.

Ryzyko względne wystąpienia zgonu z przyczyn SN dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK



7.23.3. Zestawienie wyników

Dane dotyczące zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych dostępne były tylko dla dwóch schematów stosowanych w terapii neoadjuwantowej (LPR przed PT; GSR + FLU przed RT). W żadnym przypadku nie wykazano, aby stosowanie HT przed terapią podstawową prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka zgonu z przyczyn SN u pacjentów leczonych HT.

Tabela 7-XL.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z przyczyn SN – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR ^d	PT	1	6 mies.	3,03 [0,13; 73,48]	b.niski	Q, IM (-2)
GSR + FLU	RT	2	5,9–11,9 lat	1,18 [0,78; 1,77]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA) w prewencji zespołu zaostżeń.

7.24. Zawały mięśnia sercowego

Dane dotyczące występowania zawałów mięśnia sercowego raportowano w 1 badaniu z randomizacją, dotyczącym terapii neoadjuwantowej przed PT. W grupie neoadjuwantu stosowano LPR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionej pracy wynosił 3 miesiące (Tabela 7-XLI).

Tabela 7-XLI.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawałów mięśnia sercowego – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	147 vs 144	1% ^a vs bd (60 mies.)	bd

a) prowadzący do wycofania z badania.

7.24.1. Leuprorelina + flutamid

W grupie leczonej LPR + FLU stwierdzono jeden zawał serca prowadzący do wycofania z badania (1%). Nie podano informacji na temat zdarzeń w grupie kontrolnej.

7.24.2. Zestawienie wyników

Dane dotyczące występowania zawałów serca raportowano sporadycznie. Na podstawie wyników badań z randomizacją nie można wnioskować o wpływie terapii neoadjuwantowej na ryzyko wystąpienia zawału serca.

7.25. Nudności i/lub wymioty

Nudności i/lub wymioty raportowano w 1 badaniu z randomizacją oceniającym terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie neoadjuwantu stosowano LPR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionej pracy wynosił 3 miesiące (Tabela 7-XLII).

Tabela 7-XLII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności i/lub wymiotów – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	147 vs 144	6% vs bd	bd

7.25.1. Leuprorelina + flutamid

Nudności i/lub wymioty wystąpiły u 6% pacjentów leczonych schematem LPR + FLU. Ze względu na brak danych dla grupy kontrolnej nie można wykonać analizy statystycznej.

7.25.2. Zestawienie wyników

Dostępne dane nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie leczenia neoadjuwantowego na ryzyko wystąpienia nudności i/lub wymiotów.

7.26. Biegunka

Występowanie biegunki raportowano w 2 badaniach z randomizacją oceniających terapię neoadjuwantową dodaną do leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR lub LPR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-XLIII).

Tabela 7-XLIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	5% ^a vs bd	bd
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	147 vs 144	14% vs bd	bd

a) prowadzące do przerwania terapii FLU.

7.26.1. Goserelina + flutamid

W grupie otrzymującej GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed i w trakcie RT biegunka prowadząca do przerwania terapii FLU wystąpiła u 5% pacjentów. Nie podano informacji na temat zdarzeń w grupie kontrolnej.

7.26.2. Leuprorelina + flutamid

W grupie otrzymującej LPR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed PT biegunka wystąpiła u 14% pacjentów. Nie podano danych dotyczących grupy kontrolnej, co uniemożliwia analizę statystyczną wyników.

7.26.3. Zestawienie wyników

W trakcie terapii neoadjuwantowej FLU skojarzonym z LHRHa biegunka występowała u 14% pacjentów, natomiast biegunka prowadząca do utraty z badania u 5% chorych.

7.27. Zaburzenia funkcji wątroby

Występowanie zaburzeń czynności wątroby raportowano w 2 badaniach z randomizacją oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed lub w trakcie leczenia podstawowego, którym była PT lub RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano GSR lub LPR w skojarzeniu z FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-XLIV).

Tabela 7-XLIV.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
RTOG 8610	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	1% ^a vs bd	bd
Soloway 1995	LPR + FLU vs NT	PT	3 mies.	147 vs 144	5% vs bd	bd

a) prowadzące do przerwania terapii FLU.

7.27.1. Goserelina + flutamid

W grupie otrzymującej GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed i w trakcie RT zaburzenia czynności wątroby prowadzące do przerwania terapii FLU wystąpiły u 1% pacjentów. Ze względu na brak danych w grupie kontrolnej nie można wykonać analizy statystycznej.

7.27.2. Leuprorelina + flutamid

W grupie otrzymującej LPR + FLU w terapii neoadjuwantowej przed PT zaburzenia czynności wątroby wystąpiły u 5% pacjentów. Nie podano danych dotyczących grupy kontrolnej, co uniemożliwia analizę statystyczną wyników.

7.27.3. Zestawienie wyników

W trakcie terapii neoadjuwantowej LHRHa w skojarzeniu z FLU zaburzenia czynności wątroby występowały u 5% pacjentów, natomiast utratę z badania z tego powodu odnotowywano u 1% chorych.

7.28. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowano w 1 badaniu z randomizacją, oceniającym terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano BIC₁₅₀. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił 3 miesiące (Tabela 7-XLV).

Tabela 7-XLV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Scattoni 2006	BIC ₁₅₀ vs NT	PT	3 mies.	45 vs 45	2% vs 0% ^a	NS ^b

a) prowadząca do przerwania terapii; b) na podstawie obliczeń własnych.

7.28.1. Bicalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako monoterapii neoadjuwantowej przed prostatektomią w porównaniu do samej prostatektomii na ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR = 3,00 [0,13; 71,74]; Scattoni 2006).

7.28.2. Zestawienie wyników

Dostępne dane nie pozwalają na wnioskowanie o wpływie leczenia neoadjuwantowego na ryzyko wystąpienia nietolerancji żołądkowo-jelitowej.

Tabela 7-XLVI.
Podsumowanie wyników występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowej – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC ₁₅₀	PT	1	bd	3,00 [0,13; 71,74]	niski	IM(-2)

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.29. Złamania

Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących oceniane interwencje pod względem ryzyka złamań.

7.30. Obniżenie BMD

Nie odnaleziono badań z randomizacją porównujących wpływ ocenianych interwencji na redukcję BMD.

7.31. Działania niepożądane związane z układem moczowym

Działania niepożądane związane z układem moczowym raportowano w 1 badaniu z randomizacją, oceniającym terapię neoadjuwantową przed i w trakcie RT. W grupie otrzymującej leczenie

neoadjuwantowe stosowano GSR + FLU. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił 4 miesiące, natomiast okres obserwacji 3,3 roku (Tabela 7-XLVII).

Tabela 7-XLVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
RTOG 8610	hematuria	GSR + FLU vs NT	RT	4 mies.	226 vs 230	<1% vs <1% (3,3 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych.

7.31.1. Goserelina + flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR + FLU przed i w trakcie RT w porównaniu do samej RT na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem moczowym (RR = 1,02 [0,06; 16,17]; RTOG 8610).

7.31.2. Zestawienie wyników

Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu GSR + FLU na wzrost ryzyka zdarzeń związanych z układem moczowym. Nie odnaleziono danych dla pozostałych schematów HT stosowanych w terapii neoadjuwantowej.

Tabela 7-XLVIII.

Podsumowanie wyników występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	RT	1	3,3 lat	1,02 [0,06; 16,17]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

7.32. Zaburzenia związane z trzymaniem moczu

Zaburzenia związane z trzymaniem moczu raportowano w 1 badaniu z randomizacją, oceniającym terapię neoadjuwantową przed i w trakcie RT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe stosowano monoterapię LPR. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej HT. Okres leczenia wynosił 3 miesiące, natomiast okres obserwacji 6 miesięcy. Analizę przeprowadzono w ramach oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza wypełnianego przez pacjentów (Tabela 7-XLIX).

Tabela 7-XLIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących zaburzeń związanych z trzymaniem moczu – terapia neoadjuwantowa oRGK

Badanie	Zaburzenia związane z trzymaniem moczu	Porównanie	TP	OI	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Prezioso 2004	łagodne	LPR ^c vs NT	PT	3 mies.	66 vs 70	83% vs 79%	NS ^a
	umiarkowane					15% vs 21%	NS ^a
	poważne					2% vs 0%	NS ^a

a) na podstawie obliczeń własnych; c) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA).

7.32.1. Leuprorelina

Wykazano, że po przeprowadzeniu prostatektomii, w okresie obserwacji zaburzenia związane z trzymaniem moczu były podobne w obu badanych grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie wystąpienia łagodnych, umiarkowanych i poważnych zaburzeń związanych z trzymaniem moczu.

Przed randomizacją 100% pacjentów w grupie kontrolnej oraz 98% pacjentów zrandomizowanych do terapii neoadjuwantowej odczuwało łagodne zaburzenia związane z trzymaniem moczu. 2% pacjentów w grupie otrzymującej LPR przed PT odczuwało umiarkowane zaburzenia związane z trzymaniem moczu. W okresie obserwacji 79% pacjentów w grupie kontrolnej, oraz 83% pacjentów otrzymujących 3-miesięczną terapię neoadjuwantową odczuwało łagodne zaburzenia, natomiast umiarkowane zaburzenia odnotowano odpowiednio u 21% i 15% pacjentów.

7.32.2. Zestawienie wyników

Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu LPR na stopień nasilenia zaburzeń związanych z trzymaniem moczu. Nie odnaleziono danych dla pozostałych schematów HT stosowanych w terapii neoadjuwantowej.

Tabela 7-L.

Podsumowanie wyników zaburzeń związanych z trzymaniem moczu – terapia neoadjuwantowa oRGK

Interwencja	Zaburzenia związane z trzymaniem moczu	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPT vs NT	łagodne	PT	1	6 mies.	1,06 [0,90; 1,25]	średni	Q
	umiarkowane				0,71 [0,34; 1,46]	niski	Q, IM
	poważne				3,18 [0,13; 76,69]	niski	Q, IM (-2)

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników. b) w grupie neoadjuwantu stosowano dodatkowo AA (CPA).

8. WYNIKI ANALIZY DLA HORMONOTERAPII ADJUWANTOWEJ WCZESNEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

8.1. Zgony ogółem

Zgony ogółem raportowano w 7 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT lub WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem LPR/GSR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 45 miesięcy do 11,9 lat. W trzech badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-I).

Tabela 8-I.
Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	102 vs 104	12% vs 22% (4,5 lat) ^a	NS ^b
				102 vs 104	29% vs 42% (7,6 lat) ^a	NS ^b
				102 vs 104	29% vs 42% (8,4 lat) ^a	NS ^b
EORTC 22863	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	17% vs 28% (45 mies.) ^a	IS ^b
				207 vs 208	24% vs 38% (66 mies.) ^a	IS ^b
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	20% vs 27% (6,4 lat) ^a	IS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PP/WW	bd	4052 vs 4061	6% vs 7% (3 lata) ^a	NS ^b
				4052 vs 4061	15% vs 15% (5,4 lat) ^a	NS ^b
				4052 vs 4061	23% vs 23% (7,4 lat) ^a	NS ^b
				4052 vs 4061	32% vs 31% (9,7 lat) ^a	NS ^b

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	15% vs 35% (7,1 lat) ^a	IS ^b
				47 vs 51	36% vs 55% (11,9 lat) ^a	NS ^b
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	477 vs 468	21% vs 27% (5,6 lat) ^a	IS ^b
				945	61% (8,1 lat) ^a	bd
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	753 vs 761	29% vs 30% (5,8 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostżeń.

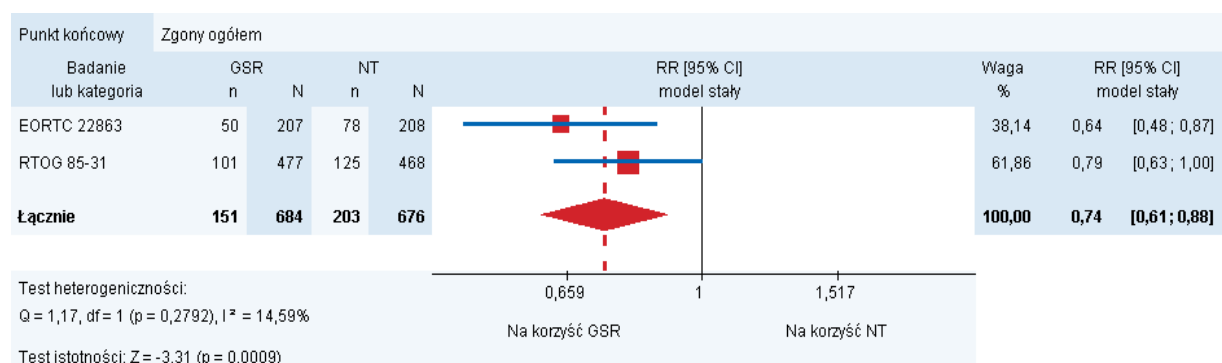
8.1.1. Goserelina

Skumulowane wyniki badań EORTC 22863 i RTOG 85-31 wskazują, że u pacjentów nieleczonych HT w ramach neoadjuwantu stosowanie GSR po RT wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w okresie obserwacji wynoszącym około 5,5 roku (RR = 0,74 [0,61; 0,88]; NNT = 13 [8; 31]) (Wykres 8-1). Wykazano również istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie GSR po 45 miesiącach obserwacji (RR = 0,61 [0,42; 0,88]; NNT = 10 [6; 34], EORTC 22863).

Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu w przypadku stosowania GSR w ramach terapii adjuwantowej w populacji leczonej uprzednio HT neoadjuwantową (RR = 0,98 [0,84; 1,15]; RTOG 92-02).

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pozostałych badań ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej. W badaniu RTOG 92-02 wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniejszą HT przez 4 miesiące w ramach neoadjuwantu, podczas gdy w dwóch pozostałych badaniach (EORTC 22863 i RTOG 85-31) uczestniczyli pacjenci nieleczeni HT.

Wykres 8-I.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK



8.1.2. Bicalutamid

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy odnośnie stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej na zmniejszenie ryzyka zgonu w żadnym z analizowanych okresów obserwacji:

- 3 lata (RR = 0,95 [0,81; 1,13]; EPC),
- 5,4 lat (RR = 1,04 [0,93; 1,15]; EPC),
- 7,4 lat (RR = 1,00 [0,92; 1,08]; EPC),
- 9,7 lat (RR = 1,02 [0,96; 1,09]; EPC).

8.1.3. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR lub TRP w terapii adjuwantowej po radioterapii wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu w 6,4-letnim okresie obserwacji (RR = 0,74 [0,59; 0,93]; NNT = 14 [8; 54]; EORTC 22961).

8.1.4. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) w ramach terapii adjuwantowej po PT związane było ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka zgonu w 7,1-letnim okresie obserwacji (RR = 0,42 [0,19; 0,92]; NNT = 5 [3; 27]; Messing 2006).

Wykazano, że w dłuższym okresie obserwacji (mediana: 11,9 lat) ryzyko zgonu w grupie GSR/ORX utrzymywało się na niższym poziomie niż w grupie kontrolnej, aczkolwiek różnica nie była znamiennej statystycznie (RR = 0,66 [0,42; 1,04]; Messing 2006).

8.1.5. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako leczenia adjuwantowego po RT w porównaniu do samej RT wiązało się graniczą istotnością wyniku po 4,5 latach (RR = 0,53 [0,28; 1,01]; NNT = 10 [5; 464]; D'Amico 2004a), jak również po 7,6 i 8,4 latach (RR = 0,70 [0,48; 1,01]; RD = -0,13 [-0,26; 0,001]; D'Amico 2004a).

8.1.6. Zestawienie wyników

Dostępne dane wskazują, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej w monoterapii związane było z istotną statystycznie redukcją śmiertelności całkowitej. Korzyści obserwowano zarówno dla HT stosowanej po RT, jak również po PT. Tylko w jednym badaniu, gdzie wszyscy pacjenci otrzymywali HT neoadjuwantową przez 4 miesiące różnice nie były znamienne statystycznie, natomiast w badaniu, w którym stosowano całkowitą blokadę androgenową uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej. Stosowanie BIC₁₅₀ po leczeniu podstawowym w porównaniu do samego leczenia podstawowego nie wiązało się z redukcją ryzyka zgonu (Tabela 8-II).

Tabela 8-II.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	2	5,5–5,6 lat	0,74 [0,61; 0,88]	wysoki	-
GSR^c	RT	1	45 mies. ^b	0,61 [0,42; 0,88]	wysoki	-
GSR^c	RT + HT	1	5,8 lat ^b	0,98 [0,84; 1,15]	średni	IND
GSR	RT	1	8,1 lat ^b	N/A	-	-
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	3 lata ^b	0,95 [0,81; 1,13]	wysoki	-
			5,4 lat ^b	1,04 [0,93; 1,15]	wysoki	-
			7,4 lat ^b	1,00 [0,92; 1,08]	wysoki	-
			9,7 lat ^b	1,02 [0,96; 1,09]	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	6,4 lat ^b	0,74 [0,59; 0,93]	niski	Q, IND
GSR/ORX^d	PT	1	7,1 lat ^b	0,42 [0,19; 0,92]	wysoki	-
			11,9 lat ^b	0,66 [0,42; 1,04]	średni	IM
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^b	0,53 [0,28; 1,01]	wysoki	-
			7,6 lat ^b	0,70 [0,48; 1,01]	wysoki	-

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
			8,4 lat ^b	0,70 [0,48; 1,01]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostżeń.

8.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite raportowano w 8 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była radioterapia, prostatektomia lub czujne wyczekiwanie. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, FLU w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast obserwacji od 66 miesięcy do 11,9 lat (Tabela 8-III).

Tabela 8-III.
Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia całkowitego – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie całkowite 5-letnie [%]	Mediana OS [lata]	HR ^a [95%CI]	Różnica między grupami ^a
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	4,5 lat ^b	102 vs 104	bd	bd	0,48 [0,24; 0,98] ^e	p = 0,04
				7,6 lat ^b	102 vs 104	89 vs 80	bd	0,56 [0,34; 0,94] ^e	p = 0,01
EORTC 22863	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	66 mies. ^b	207 vs 208	79 vs 62	bd	0,51 [0,36; 0,73] ^e	p < 0,0001
EORTC 22961	TRP/GSR vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	5 lat	487 vs 483	85 vs 81	bd	1,42 [1,09; 1,85] ^f	bd
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	3 lata ^b	4052 vs 4061	bd	bd	0,93 [0,79; 1,11] ^e	p = 0,43
				9,7 lat ^b	4052 vs 4061	87 vs 87	bd	1,01 [0,94; 1,09] ^e	p = 0,765
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	7,1 lat ^b	47 vs 51	bd	bd	0,33 [0,14; 0,83] ^e	p = 0,02
				11,9 lat ^b	47 vs 51	89 vs 74	13,9 vs 11,3	1,84 [1,01; 3,35]	p = 0,04
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	7,6 lat ^b	477 vs 468	76 vs 71	bd	bd	p = 0,002
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT przez 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	~11,3 lat ^b	758 vs 763	80 vs 78	bd	bd	p = 0,359
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	6,1 lat ^b	152 vs 157	92 vs 93 (4,8 lat)	bd	1,04 [0,53; 2,02]	p = 0,92

a) HR oraz wartość p dla różnicy przeżycia całkowitego dla okresu obserwacji podanego w tabeli; b) mediana; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; e) czas do zgonu; f) autorzy stosowali 95,71% przedział ufności odpowiadający wartości parametru $\alpha = 0,0429$; co argumentowano faktem, iż wyn ki dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat były analizą śródokresową).

8.2.1. Goserelina

W badaniu EORTC 22863 wykazano, że stosowanie GSR po RT przez 36 miesięcy u pacjentów nieleczonych uprzednio hormonalnie (tj. w ramach neoadjuwantu) przyczyniało się do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych (RB = 1,28 [1,13; 1,46]; NNT = 6 [4; 12]). Analiza czasu do zgonu, przeprowadzona przez autorów badania po 66 miesiącach (mediana), wskazuje również na przewagę grupy adjuwantu (HR = 0,51 [0,36; 0,73]).

W innym badaniu (RTOG 85-31) stwierdzono, że stosowanie GSR po RT w analogicznej subpopulacji (tj. nieleczonej hormonalnie) prowadziło również do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych, aczkolwiek różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,07 [0,99; 1,16]). Analiza przeżycia, przeprowadzona przez autorów badania po 7,6 latach obserwacji (mediana), wskazuje na istotną statystycznie przewagę grupy adjuwantu ($p = 0,002$).

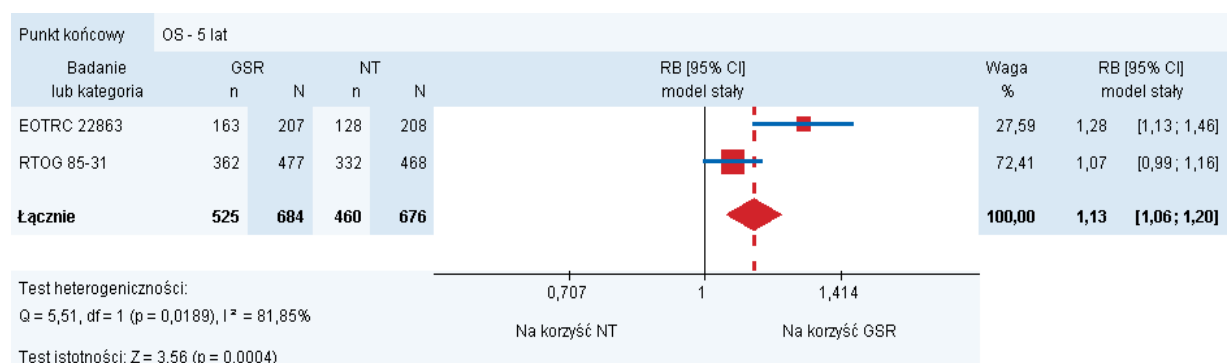
Skumulowane wyniki obu badań wskazują, że stosowanie GSR w ramach terapii adjuwantowej związane było z istotną statystycznie poprawą całkowitego przeżycia po 5 latach (RB = 1,13 [1,06; 1,20]; NNT = 12 [8; 26]; Wykres 8-II). Zaobserwowano znaczny stopień heterogeniczności wyników, której źródeł nie udało się wyjaśnić, aczkolwiek jedną z możliwych przyczyn są różnice w długości stosowania HT (36 miesięcy w EORTC 22863, brak danych w RTOG 85-31). Pomimo heterogeniczności przedstawiono wynik kumulacji w modelu stałym, gdyż model losowy dawał wynik nieistotny statystycznie (Wykres 8-III), co w przypadku istotnej statystycznie różnicy w jednym badaniu oraz granicznej istotności w drugim należy uznać za nieprawidłowe. Tym niemniej z uwagi na rozbieżność pomiędzy badaniami, wynik metaanalizy może mieć charakter pomocniczy i nie powinien być interpretowany w oderwaniu od wyników pojedynczych prac.

W badaniu RTOG 92-02, obejmującym populację leczoną uprzednio HT neoadjuwantową stosowaną przed i w trakcie RT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem przeżycia całkowitego po 5 latach (RB = 1,02 [0,97; 1,07]). Wyniki analizy przeżycia, przeprowadzonej przez autorów publikacji dla okresu obserwacji, którego mediana wynosi 11,3 lat, również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p = 0,359$).

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pozostałych prac ze względu na znacząco heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej. W badaniu RTOG 92-02 przed rozpoczęciem badania wszyscy pacjenci otrzymywali HT przez 4 miesiące w ramach neoadjuwantu, podczas gdy w dwóch pozostałych badaniach (EORTC 22863 i RTOG 85-31) uczestniczyli pacjenci nieleczeni HT.

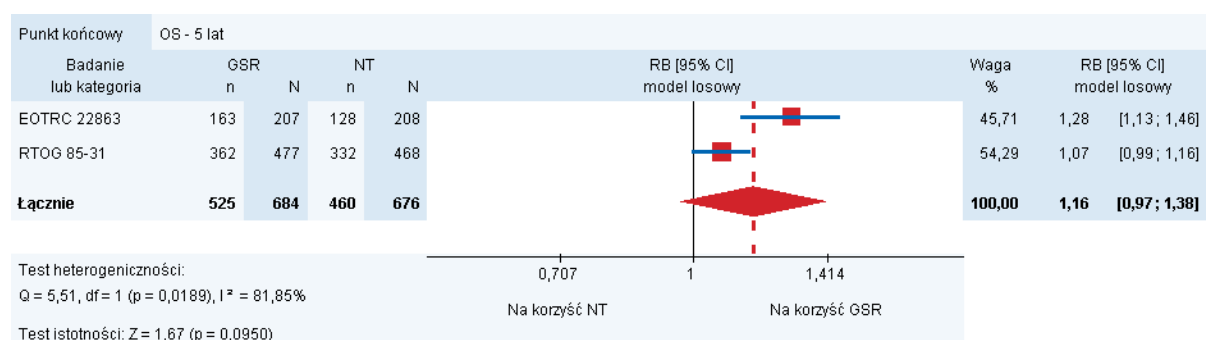
Wykres 8-II.

Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK



Wykres 8-III.

Korzyść względna 5-letniego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK



8.2.2. Bikalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej na zwiększenie 5-letniego przeżycia całkowitego (RB = 1,00 [0,98; 1,02]; EPC).

W analizie statystycznej, przeprowadzonej przez autorów badania, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR = 0,93 [0,79; 1,11]; HR = 1,01 [0,94; 1,09]; EPC) odnośnie czasu do zgonu dla okresu obserwacji, którego mediana wynosi odpowiednio 3 i 9,7 lat.

8.2.3. Flutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania FLU jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT odnośnie przeżycia całkowitego w okresie 4,8 lat (RB = 0,99 [0,93; 1,06]; Wirth 2004a). Uzyskane wyniki są zgodne z wynikami analizy przeżycia, przeprowadzonej przez autorów badania po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,1 lat (HR = 1,04 [0,53; 2,02]).

8.2.4. Goserelina lub orchiektomia

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR/ORX jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT odnośnie 5-letniego przeżycia całkowitego (RB = 1,20 [0,98; 1,47]; Messing 2006).

W analizie statystycznej, przeprowadzonej przez autorów badania, wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami (HR = 0,33 [0,14; 0,83]; Messing 2006) odnośnie czasu do zgonu dla okresu obserwacji, którego mediana wynosi 7,1 lat oraz przeżycia całkowitego w okresie obserwacji, którego mediana wynosi 11,9 lat (HR = 1,84 [1,01; 3,35]; Messing 2006).

8.2.5. Goserelina lub tryptorelina

Wykazano, że stosowanie 36-miesięcznej terapii adjuwantowej GSR/TRP w porównaniu do krótkotrwałej 6-miesięcznej HT (rozpoczynającej się równolegle z RT) przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy 5-letniego przeżycia całkowitego (RB = 1,060 [1,002; 1,122]; $NNT_{5lat} = 20$ [10; 489]; EORTC 22961).

Powyższe badanie zaprojektowano do wykazania, że terapia krótkotrwała jest nie gorsza od długotrwałej odnośnie 5-letniego przeżycia całkowitego. Uzyskana wartość hazardu względnego po 5 latach obserwacji wynosi 1,42, a w górny 95,71% przedziału ufności 1,79 ($p = 0,65$ dla non-inferiority), co nie daje podstaw do przyjęcia hipotezy alternatywnej, że terapia krótkotrwała jest niegorsza od długotrwałej. W teście dwustronnym autorzy badania wykazali istotną statystycznie przewagę 36-miesięcznej terapii adjuwantowej nad terapią krótkotrwałą (HR = 1,42 [$CI_{95,71\%}$ 1,09; 1,85]; EORTC 22961).

8.2.6. Goserelina lub leuprorelina + AA

W pracy D'Amico 2004a wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR +FLU) jako leczenia adjuwantowego po RT w porównaniu do samej RT wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do zgonu po 4,5 latach (HR = 0,48 [0,24; 0,98]) oraz po 7,6 latach (HR = 0,56 [0,34; 0,94]). Natomiast w ramach niniejszej analizy nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej GSR/LPR + FLU na zwiększenie odsetka pacjentów przeżyjących 5 lat (RB = 1,12 [0,99; 1,26]; D'Amico 2004a).

8.2.7. Zestawienie wyników

Stosowanie GSR związane było ze wzrostem odsetka 5-letnich przeżyć, przy czym obserwowano heterogeniczność pomiędzy wynikami poszczególnych badań. W pozostałych badaniach dotyczących LHRHa lub ORX odsetki pacjentów przeżyjących 5 lat w grupie adjuwantu były wyższe niż w ramieniu kontrolnym ale różnice nie osiągały poziomu istotności statystycznej. Natomiast różnice

uwidaczniano zazwyczaj w dłuższym okresie obserwacji. Nie stwierdzono natomiast korzyści ze stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej zarówno dla odsetka 5-letnich przeżyć, jak również dla przeżycia w dłuższym horyzoncie czasowym (Tabela 8-IV).

Tabela 8-IV.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	2	5 lat	1,13 [1,06; 1,20]	średni	H
GSR^c	RT + HT	1	11,3 lat ^b	1,02 [0,97; 1,07]	średni	IND
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	3 lata ^b	HR = 0,93 [0,79; 1,11] ^d	wysoki	-
			5 lat	1,00 [0,98; 1,02]	wysoki	-
			9,7 lat ^b	HR = 1,01 [0,94; 1,09] ^d	wysoki	-
GSR/ORX	PT	1	5 lat	1,20 [0,98; 1,47]	średni	IM
			7,1 lat ^b	HR = 0,33 [0,14; 0,83]^d	wysoki	-
			11,9 lat ^b	HR = 1,84 [1,01; 3,35]	wysoki	-
GSR/TRP	RT	1	5 lat	HR = 1,42 [1,09; 1,85]	wysoki	-
FLU	PT	1	4,8 lat	0,99 [0,93; 1,06]	wysoki	-
			6,1 lat ^b	HR = 1,04 [0,53; 2,02]	średni	IM
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^b	HR = 0,48 [0,24; 0,98]^d	wysoki	-
			5 lat	1,12 [0,99; 1,26]	wysoki	-
			7,6 lat ^b	HR = 0,56 [0,34; 0,94]^d	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) czas do zgonu

8.3. Zgony z powodu RGK

Zgony z powodu RGK raportowano w 7 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT lub WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową w wykorzystaniem LPR/GSR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 3 do 11,9 lat. W trzech badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-V).

Tabela 8-V.
Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	102 vs 104	0% vs 6% (4,5 lat) ^a	NS ^b
				102 vs 104	4% vs 13% (7,6 lat) ^a	IS ^b
				102 vs 104	4% vs bd (8,4 lat) ^a	bd
EORTC 22863	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	3% vs 13% (45 mies.) ^a	IS ^b
				207 vs 208	6% vs 20% (66 mies.) ^a	IS ^b
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	6% vs 10% (6,4 lata) ^a	IS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	8113	<0,12% (3 lata)	bd
				4052 vs 4061	4% vs 5% (5,4 lat) ^a	NS ^b
				4052 vs 4061	6% vs 7% (7,4 lat) ^a	NS ^b
				4052 vs 4061	9% vs 10% (9,7 lat) ^a	NS ^b
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	6% vs 31% (7,1 lat) ^a	IS ^b
				47 vs 51	15% vs 49% (11,9 lat) ^a	IS ^b
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	436 vs 426	10% vs 15% (4,5 lat) ^a	NS ^b
				477 vs 468	14% vs 17% (5,6 lat) ^a	NS ^b
				477 vs 468	17% vs 24% (7,6 lat) ^a	p = 0,0052
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	753 vs 761	7% vs 11% (5,8 lat) ^a	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostreżeń; e) pacjenci, dla których potwierdzono wynik w skali Gleason.

8.3.1. Goserelina

W badaniu EORTC 22863 wykazano, że stosowanie GSR po RT u pacjentów nieleczonych uprzednio hormonalnie (tj. w ramach neoadjuwantu) przyczyniało się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonów z powodu RGK po:

- 45 miesiącach leczenia (RR = 0,23 [0,10; 0,55]; NNT = 11 [7; 22]),
- 66 miesiącach leczenia (RR = 0,29 [0,16; 0,53]; NNT = 7 [5; 13]).

W innym badaniu (RTOG 85-31) stosowanie GSR po RT w analogicznej subpopulacji (tj. nieleczonej hormonalnie) nie wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK po 4,5 latach (RR = 0,71 [0,49; 1,02]) oraz po 5,6 latach (RR = 0,80 [0,59; 1,08]). Przewagę terapii adjuwantowej wykazano dopiero w analizie danych po ponad 7,6 latach obserwacji (RR = 0,71 [0,55; 0,92]).

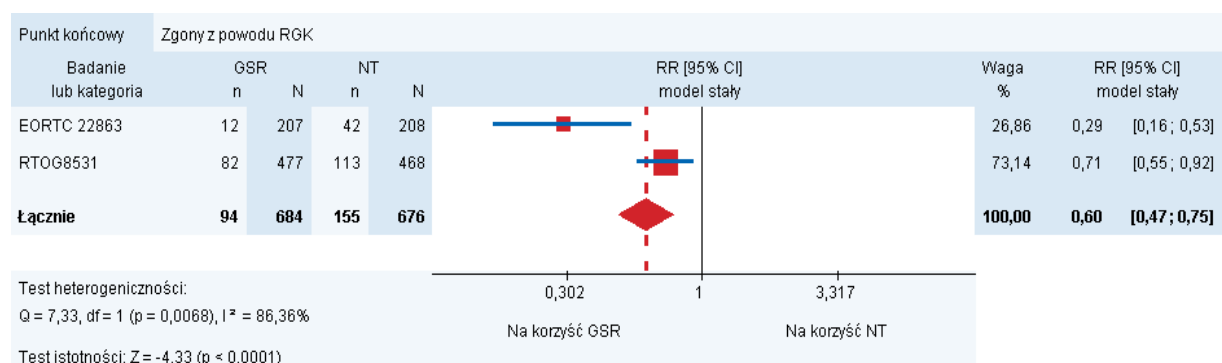
Skumulowane wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji z obu badań wskazują, że stosowanie GSR w ramach terapii adjuwantowej związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonów z powodu RGK (RR = 0,60 [0,47; 0,75]; NNT = 11 [8; 20]) (Wykres 8-IV). Zaobserwowano znaczny stopień heterogeniczności wyników, której źródła nie udało się ustalić, aczkolwiek jedną z możliwych przyczyn są różnice w długości stosowania HT (36 miesięcy w EORTC 22863, brak danych w RTOG 85-31). Pomimo heterogeniczności przedstawiono wynik kumulacji w modelu stałym, gdyż model losowy dawał wynik nieistotny statystycznie (RR = 0,47 [0,19; 1,15]), co w przypadku istotnej statystycznie różnicy w obu badaniach należy uznać za nieprawidłowe.

W badaniu RTOG 92-02, obejmującym populację leczoną uprzednio HT neoadjuwantową, stosowaną przed i w trakcie RT po 5,8 latach obserwacji, wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu z powodu RGK w grupie otrzymującej GSR w ramach terapii adjuwantowej:

- 5,8 lat (RR = 0,61 [0,44; 0,85]; NNT = 23 [14; 67]; RTOG 92-02),

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pozostałych badań ze względu na znacząco heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej. W badaniu RTOG 92-02 przed rozpoczęciem badania wszyscy pacjenci otrzymywali HT przez 4 miesiące w ramach neoadjuwantu, podczas gdy w dwóch pozostałych pracach (EORTC 22863 i RTOG 85-31) uczestniczyli pacjenci nieleczeni hormonalnie.

Wykres 8-IV. Ryzyko względne dla wystąpienia zgonu z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK



8.3.2. Bikalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej na zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu RGK w żadnym z analizowanych okresów obserwacji:

- 5,4 lat (RR = 0,87 [0,71; 1,06]; EPC),
- 7,4 lat (RR = 0,85 [0,73; 1,001]; EPC),
- 9,7 lat (RR = 0,92 [0,81; 1,06]; EPC).

8.3.3. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR lub TRP w terapii adjuwantowej po radioterapii wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK w 6,4-letnim okresie obserwacji (RR = 0,59 [0,38; 0,93]; NNT = 26 [14; 160]; EORTC 22961).

8.3.4. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) w terapii adjuwantowej po prostatektomii związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK w okresie obserwacji:

- 7,1-letnim (RR = 0,20 [0,06; 0,65]; NNT = 4 [3; 10]; Messing 2006),
- 11,9-letnim (RR = 0,30 [0,15; 0,64]; NNT = 3 [2; 6]; Messing 2006).

8.3.5. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako leczenia adjuwantowego po radioterapii w porównaniu do samej radioterapii w 4,5-letnim okresie obserwacji nie wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu z powodu RGK (RR = 0,08 [0,004; 1,37];

D'Amico 2004a), natomiast po 7,6 latach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy adjuwantu (RR = 0,29 [0,10; 0,86]; NNT = 11 [6; 51]; D'Amico 2004a).

8.3.6. Zestawienie wyników

Dostępne dane wskazują, że stosowanie kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej w monoterapii, jak również w połączeniu z AA, związane jest z istotną statystycznie redukcją zgonów z powodu RGK. Różnice na korzyść adjuwantu wykazano praktycznie we wszystkich badaniach, bez względu na rodzaj terapii podstawowej (RT lub PT), jak również bez względu na wcześniejsze stosowanie HT (przed lub w trakcie RT). Pewne rozbieżności pomiędzy badaniami dotyczyły natomiast okresu obserwacji, po którym różnice pomiędzy grupami osiągały poziom istotności statystycznej – w zależności od badania okres ten wynosił od około 5 do około 7 lat. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu z powodu RGK w przypadku stosowania BIC₁₅₀ w ramach terapii adjuwantowej dodanej do PT, RT lub WW (Tabela 8-VI).

Tabela 8-VI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	2	5,5 –7,6 lat	0,60 [0,47; 0,75]	średni	H
GSR^c	RT	1	45 mies. ^b	0,23 [0,10; 0,55]	wysoki	-
GSR^c	RT + HT	1	5,8 lat ^b	0,61 [0,44; 0,85]	średni	IND
GSR	RT	1	4,5 lat ^b	0,71 [0,49; 1,02]	średni	IM
		1	5,6 lat ^b	0,80 [0,59; 1,08]	średni	IM
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	3 lata ^b	N/A	-	-
			5,4 lat ^b	0,87 [0,71; 1,06]	średni	IM
			7,4 lat ^b	0,85 [0,73; 1,001]	średni	IM
			9,7 lat ^b	0,92 [0,81; 1,06]	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	6,4 lat ^b	0,59 [0,38; 0,93]	niski	Q, IND
GSR/ORX	PT	1	7,1 lat ^b	0,20 [0,06; 0,65]	wysoki	-
			11,9 lat ^b	0,30 [0,15; 0,64]	wysoki	-
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^b	0,08 [0,004; 1,37]	średni	IM
			7,6 lat ^b	0,29 [0,10; 0,86]	wysoki	-
			8,4 lat ^b	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostreżeń.

8.4. Przeżycie specyficzne dla nowotworu

Przeżycie specyficzne dla nowotworu raportowano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym (RT, PT). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR w monoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 24 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 66 miesięcy do 11,9 lat. W jednym badaniu nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-VII). Szczegółowe definicje CSS znajdują się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-VII.
Zestawienie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Okres obserwacji	Liczebność	CSS 5 letnie [%]	Mediana CSS [lata]	HR [95%CI] ^a	Różnica między grupami ^a
EORTC 22863	GSR ^c vs NT	RT	36 mies.	66 mies. ^b	207 vs 208	94 vs 79	bd	0,26 [0,15; 0,44] ^d	p = 0,0001
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	7,6 lat ^b	47 vs 51	bd	bd	0,16 [0,05; 0,56] ^d	p < 0,01
				11,9 lat ^b	47 vs 51	96 vs 74	bd vs 12,3 ^e	4,09 [1,76; 9,49]	p = 0,0004
RTOG 92-02	GSR ^c vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. W trakcie RT)	24 mies.	~11,3 lat ^b	758 vs 763	95 vs 91	bd	bd	p = 0,0042

a) HR i wartość p dla różnicy przeżycia specyficznego dla nowotworu dla okresu obserwacji podanego w tabeli; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostreżeń; d) czas do zgonu z powodu RGK; e) mediana CSS w grupie adjuwantu nie została osiągnięta.

8.4.1. Goserelina

W badaniu EORTC 22863 wykazano, że stosowanie GSR po RT u pacjentów nieleczonych uprzednio hormonalnie (tj. w ramach neoadjuwantu) przyczyniało się do zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć specyficznych dla nowotworu (RB = 1,19 [1,10; 1,29]; NNT = 7 [5; 12]; EORTC 22863). Analiza czasu do zgonu z powodu RGK przeprowadzona przez autorów publikacji źródłowej wskazuje również na przewagę grupy adjuwantu (HR = 0,26 [0,15; 0,44]).

W badaniu RTOG 92-02, obejmującym populację leczoną uprzednio HT neoadjuwantową stosowaną przed i w trakcie RT, wykazano istotne statystycznie różnice pod względem 5-letniego przeżycia specyficznego dla nowotworu na korzyść GSR (RB = 1,04 [1,01; 1,07]; NNT = 29 [17; 109]; RTOG 92-02). Analiza przeżycia, przeprowadzona przez autorów badania dla okresu obserwacji, którego mediana wynosi 11,3 lat, potwierdza powyższą zależność (p = 0,0042).

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pracy EORTC 22863 ze względu na znaczą heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej. W badaniu RTOG 92-02 wszyscy pacjenci otrzymywali HT przez 4 miesiące w ramach neoadjuwantu, podczas gdy w badaniu EORTC 22863 uczestniczyli pacjenci nieleczeni hormonalnie.

8.4.2. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po prostatektomii w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć specyficznych dla nowotworu (RR = 1,29 [1,07; 1,55]; NNT = 5 [3; 15]; Messing 2006). Analiza przeprowadzona przez autorów publikacji źródłowej wykazała istotne wydłużenie czasu do zgonu z powodu RGK w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 7,1 lat (HR = 0,16 [0,05; 0,56]; Messing 2006), a także przewagę grupy adjuwantu odnośnie przeżycia specyficznego dla nowotworu w horyzoncie czasowym badania (mediana około 12 lat) (HR = 4,09 [1,76; 9,49]; Messing 2006).

8.4.3. Zestawienie wyników

Dostępne dane wskazują, że stosowanie GSR lub ORX wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć specyficznych dla nowotworu. Różnice utrzymywały się również w dłuższym horyzoncie czasowym (do około 12 lat) (Tabela 8-VIII).

Tabela 8-VIII.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^c	RT	1	5 lat	1,19 [1,10; 1,29]	wysoki	-
			5,5 lat ^b	HR = 0,26 [0,15; 0,44]^d	wysoki	-
GSR ^c	RT + HT	1	5 lat	1,04 [1,01; 1,07]	średni	IND
GSR/ORX	PT	1	5 lat	1,29 [1,07; 1,55]	wysoki	-
			7,1 lat ^b	HR = 0,16 [0,05; 0,56]^d	wysoki	-
			11,9 lat ^b	HR = 4,09 [1,76; 9,49]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowno AA w prewencji zespołu zaostreżeń; d) czas do zgonu.

8.5. Przeżycie wolne od choroby

Przeżycie wolne od choroby raportowano w 4 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR lub GSR/ORX. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 24 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 4,5 11,3 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-IX). Szczegółowe definicje DFS znajdują się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-IX.
Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Okres obserwacji	Liczebność	5-letni DFS [%]	Mediana DFS [lata]	HR [95%CI] ^a	Różnica między grupami ^a
EORTC 22863	GSR ^c vs NT	RT	36 mies.	66 mies. ^b	207 vs 208	74 vs 40	bd	0,34 [0,26; 0,46] ^d	p < 0,0001
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	7,1 lat ^b	47 vs 51	81 vs 37	bd	bd	bd
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	4,5 lat ^b	477 vs 468	60 vs 44	bd	bd	p < 0,0001 ^e
RTOG 92-02	GSR ^b vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	~11,3 lat ^b	758 vs 763	23 vs 13	bd	bd	p < 0,0001 ^f

a) HR i wartość p dla różnicy przeżycia wolnego od choroby dla okresu obserwacji podanego w tabeli; b) mediana c) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) czas do nawrotu choroby; e) dla 5 lat; f) dla 10 lat.

8.5.1. Goserelina

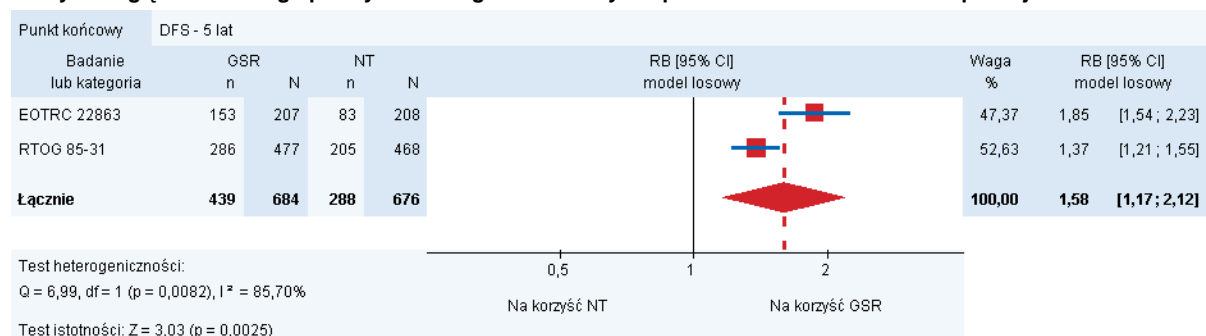
W obu badaniach dotyczących stosowania GSR po RT u pacjentów nieleczonych uprzednio hormonalnie (tj. w ramach neoadjuwantu) zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od choroby. Skumulowane wyniki obu badań wskazują również na istotną statystycznie przewagę terapii adjuwantowej (RB = 1,58 [1,17; 2,12]; NNT = 4 [3; 14]), jednakże stwierdzono znaczną heterogeniczność, której źródeł nie udało się wyjaśnić, aczkolwiek jedną z możliwych przyczyn są różnice w długości stosowania HT (36 miesięcy w badaniu EORTC 22863 oraz brak danych w badaniu RTOG 85-31) (Wykres 8-V). Z uwagi na rozbieżność pomiędzy badaniami, wynik metaanalizy może mieć charakter pomocniczy i nie powinien być interpretowany w oderwaniu od wyników pojedynczych prac.

W badaniu RTOG 92-02, obejmującym populację leczoną uprzednio HT neoadjuwantową, nie były dostępne (w żadnej postaci) dane dla przeżycia 5-letniego wolnego od choroby. Natomiast analiza dla okresu obserwacji wynoszącego wskazuje na istotną statystycznie przewagę leczenia adjuwantowego (RB = 1,71 [1,37; 2,14]; NNT = 11 [8; 19]; RTOG 92-02).

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pozostałych prac ze względu na znaczną heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej, a także rozbieżności w okresie obserwacji.

Wykres 8-V.

Korzyść względna 5-letniego przeżycia wolnego od choroby dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK



8.5.2. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od choroby (RB = 2,17 [1,48; 3,18]; NNT = 3 [2; 4]; Messing 2006).

8.5.3. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie terapii adjuwantowej GSR lub ORX przyczynia się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od choroby (Tabela 8-X).

Tabela 8-X.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	2	5 lat	1,58 [1,17; 2,12]	średni	H
GSR	RT + HT	1	10 lat	1,71 [1,37; 2,14]	średni	IND
GSR/ORX	PT	1	5 lat	2,17 [1,48; 3,18]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.6. Progresja choroby

Dane dotyczące odsetka pacjentów z progresją raportowano w 6 badaniach z randomizacją, oceniających skuteczność terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 4,5 do 11,9 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XI). Szczegółowe definicje progresji choroby znajdują się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-XI.
Zestawienie wyników badań dotyczących progresji choroby – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	biochemiczna	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	102 vs 104	21% vs 41% (4,5 lat) ^a	IS ^b
EORTC 22863	kliniczna	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	13% vs 43% (66 mies.) ^a	IS ^b
EORTC 22961	kliniczna	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	12% vs 24% (6,4 lat) ^a	IS ^b
	biochemiczna	GSR/TRP vs NT		30 mies.	487 vs 483	15% vs 38% (6,4 lat) ^a	IS ^b
EPC	obiektywna kliniczna	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4052 vs 4061	37% vs 38% (9,7 lat) ^a	NS ^b
Messing 2006	kliniczna	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	40% vs 75% (11,9 lat) ^a	IS ^b
Messing 2006	biochemiczna	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	47% vs 86% (11,9 lat) ^a	IS ^b
RTOG 92-02	biochemiczna	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	51% vs 67% (10 lat)	p < 0,0001

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.6.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej do leczenia podstawowego (RT) w porównaniu do samej RT oceniono w dwóch próbach klinicznych. W pierwszym badaniu, dotyczącym pacjentów nieleczonych hormonalnie w ramach neoadjuwantu, zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji klinicznej w grupie GSR w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,30 [0,21; 0,44]; NNT_{66mies.} = 4 [3; 5]; EORTC 22863).

W drugim badaniu, dotyczącym populacji leczonej HT w ramach neoadjuwantu zaobserwowano znamienne statystycznie redukcję ryzyka progresji biochemicznej w grupie GSR w porównaniu z grupą kontrolną (RR = 0,75 [0,69; 0,82]; NNT_{10lat} = 6 [5; 9]; RTOG 92-02).

8.6.2. Bicalutamid

Nie wykazano znamiennego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej na wystąpienie progresji klinicznej (RR = 0,96 [0,91; 1,02]; EPC).

8.6.3. Goserelina lub tryptorelina

Wykazano, iż stosowanie GSR/TRP jako adjuwantu po leczeniu podstawowym przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby:

- klinicznej (RR = 0,50 [0,37; 0,66]; NNT_{6,4lat} = 9 [6; 14]; EORTC 22961),
- biochemicznej (RR = 0,38 [0,30; 0,49]; NNT_{6,4lat} = 5 [4; 6]; EORTC 22961).

8.6.4. Goserelina lub orchiektomia

Wykazano, iż stosowanie GSR/ORX jako adjuwantu po leczeniu podstawowym wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji choroby:

- klinicznej (RR = 0,54 [0,37; 0,80]; NNT_{11,9lat} = 3 [2; 7]; Messing 2006),
- biochemicznej (RR = 0,54 [0,39; 0,75]; NNT_{11,9lat} = 3 [2; 5]; Messing 2006).

8.6.5. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako adjuwantu do RT w porównaniu do samej RT wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia progresji biochemicznej (RR = 0,50 [0,32; 0,78]; NNT_{4,5lat} = 5 [3; 12]; D'Amico 2004a).

8.6.6. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej w monoterapii, a także w terapii łącznej z AA, prowadzi do istotnej statystycznie redukcji ryzyka progresji klinicznej i biochemicznej. Nie wykazano natomiast wpływu BIC₁₅₀ na redukcję ryzyka progresji klinicznej (Tabela 8-XII).

Tabela 8-XII.
Podsumowanie wyników dotyczących progresji choroby – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Definicja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^c	kliniczna	RT	1	66 mies. ^b	0,30 [0,21; 0,44]	wysoki	-
GSR ^c	biochemiczna	RT + HT	1	10 lat	0,75 [0,69; 0,82]	średni	H
BIC ₁₅₀	kliniczna	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^b	0,96 [0,91; 1,02]	wysoki	-
GSR/TRP	kliniczna	RT + HT	1	6,4 lat ^b	0,50 [0,37; 0,66]	niski	Q, IND
	biochemiczna		1		0,38 [0,30; 0,49]	niski	Q, IND
GSR/ORX	kliniczna	PT	1	11,9 lat ^b	0,54 [0,37; 0,80]	wysoki	-
	biochemiczna		1		0,54 [0,39; 0,75]	wysoki	-

Interwencja	Definicja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR/LPR + FLU	biochemiczna	RT	1	4,5 lat ^b	0,50 [0,32; 0,78]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostżeń.

8.7. Przeżycie wolne od progresji

Przeżycie wolne od progresji raportowano w 6 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, FLU, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 4,5 do 11,9 lat. W trzech badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XIII). Szczegółowe definicje PFS znajdują się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-XIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	TP	Okres interwencji	Okres obserwacji	Liczebność	PFS 5-letni [%]	Mediana PFS [lata]	HR [95%CI] ^a	Różnica między grupami ^a
D'Amico 2004a	bPFS	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	4,5 lat ^b	102 vs 104	82 vs 58	bd	bd	p=0,002
EORTC 22863	bPFS	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	66 mies. ^b	207 vs 208	76 vs 45	bd	0,42 [0,28; 0,64] ^e	p < 0,0001
EORTC 22961	cPFS	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	6,4 lata ^b	487 vs 483	81 vs 69	bd	1,77 [1,4; 2,24]	bd
EPC	cPFS	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	9,7 lat ^b	4052 vs 4061	84 vs 78	bd	0,85 [0,79; 0,91] ^e	p = 0,001
Messing 2006	bPFS	GSR/ORX vs NT	PT	bd	11,9 lat ^b	47 vs 51	83 vs 31	13,9 vs 2,4	3,42 [1,96; 5,98]	p < 0,0001
Wirth 2004a	cPFS	FLU vs NT	PT	bd	6,1 lat ^b	152 vs 157	88 vs 69 (4,8 lat)	bd	0,51 [0,32; 0,81] ^e	p =0,0041

a) HR i wartość p dla różnicy przeżycia wolnego od progresji dla okresu obserwacji podanego w tabeli ; b) mediana; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; e) czas do progresji.

8.7.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,70 [1,43; 2,01]; NNT = 4 [3; 5]; EORTC 22863). Analiza danych po okresie obserwacji 5,5 roku (mediana) wskazuje na istotną statystycznie przewagę GSR odnośnie czasu do progresji (HR = 0,42 [0,28; 0,64]; EORTC 22863).

8.7.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć bez progresji (RB = 1,08 [1,06; 1,11]; NNT = 16 [13; 22]; EPC). Analiza danych w okresie obserwacji 9,7 lat (mediana), przeprowadzona przez autorów badania metodą Coxa, również wskazuje na przewagę grupy adjuwantowej odnośnie czasu do wystąpienia progresji (HR = 0,85 [0,79; 0,91]).

8.7.3. Flutamid

Stosowanie FLU jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 4,8-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,27 [1,13; 1,44]; NNT = 6 [4; 11]; Wirth 2004a). Analiza przeprowadzona przez autorów publikacji w okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,1 lat, również wskazuje na przewagę FLU odnośnie czasu do progresji (HR = 0,51 [0,32; 0,81]; Wirth 2004a).

8.7.4. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR lub TRP jako terapii adjuwantowej po radioterapii w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się z istotną statystycznie różnicą w odsetku 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,17 [1,09; 1,27]; NNT = 9 [6; 16]; EOTRC 22961). Analiza przeprowadzona przez autorów badania po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 6,4 lat, również wskazuje na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (HR = 1,77 [1,4; 2,24]; EOTRC 22961).

8.7.5. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 2,82 [1,81; 4,40]; NNT = 2,0 [1,5; 2,8]; Messing 2006). Analiza

wyników, przeprowadzona przez autorów badania po 11,9 latach obserwacji (mediana), również wskazuje na przewagę GSR/ORX odnośnie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (HR = 3,42 [1,96; 5,98]; Messing 2006).

8.7.6. Goserelina lub leuprorelina + AA

Wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) w sposób istotny statystycznie było związane ze zwiększeniem odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji (RB = 1,41 [1,17; 1,70]; NNT = 5 [3; 9]; D'Amico 2004a). Analogiczne rezultaty uzyskano w analizie statystycznej, przeprowadzonej przez autorów badania dla przeżycia wolnego od progresji po 4,5 latach obserwacji (p = 0,002), aczkolwiek w badaniu nie podano wartości HR.

8.7.7. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej w monoterapii, a także w terapii łącznej z AA, wiąże się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów wolnych od progresji po 5 latach, jak również z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji, analizowanego metodą krzywych przeżycia. Stosowanie AA (BIC₁₅₀, FLU) również związane było z istotną statystycznie poprawą odsetka 5-letnich przeżyć bez progresji, a także wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (FLU) lub czasu do wystąpienia progresji (BIC₁₅₀) (Tabela 8-XIV).

Tabela 8-XIV.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^c	RT	1	5 lat	1,70 [1,43; 2,01]	wysoki	-
			5,5 lat ^b	HR = 0,42 [0,28; 0,64] ^d	wysoki	-
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	5 lat	1,08 [1,06; 1,11]	wysoki	-
			9,7 lat ^b	HR = 0,85 [0,79; 0,91] ^d	wysoki	-
FLU	PT	1	4,8 lat	1,27 [1,13; 1,44]	wysoki	-
			6,1 lat ^b	HR = 0,51 [0,32; 0,81] ^d	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	5 lat	1,17 [1,09; 1,27]	niski	Q, IND
			6,4 lat ^b	HR = 1,77 [1,4; 2,24]	niski	Q, IND
GSR/ORX	PT	1	5 lat	2,82 [1,81; 4,40]	wysoki	-
			11,9 lat ^b	HR = 3,42 [1,96; 5,98]	wysoki	-

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^b	1,41 [1,17; 1,70]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) czas do progresji

8.8. Przerzuty odległe

Dane dotyczące przerzutów odległych raportowano w 5 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT). W grupie adjuwantu stosowano GSR, TRP lub ORX. Okres leczenia w odnalezionych badaniach wynosił od 24 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 5 do 11,9 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XV).

Tabela 8-XV.
Zestawienie wyników badań dotyczących przerzutów odległych – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EORTC 22863	GSR ^c vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	11% vs 27% (66 mies.) ^a	IS ^b
EORTC 22961 ^d	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	6% vs 14% (5 lat)	p < 0,0001
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	9% vs 69% (11,9 lat) ^a	IS ^b
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	477 vs 468	27% vs 39% (7,6 lat) ^a	p < 0,0001
RTOG 92-02	GSR ^c vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	14% vs 22% (10 lat)	p < 0,0001

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) przerzuty odległe lub zgon z powodu RGK.

8.8.1. Goserelina

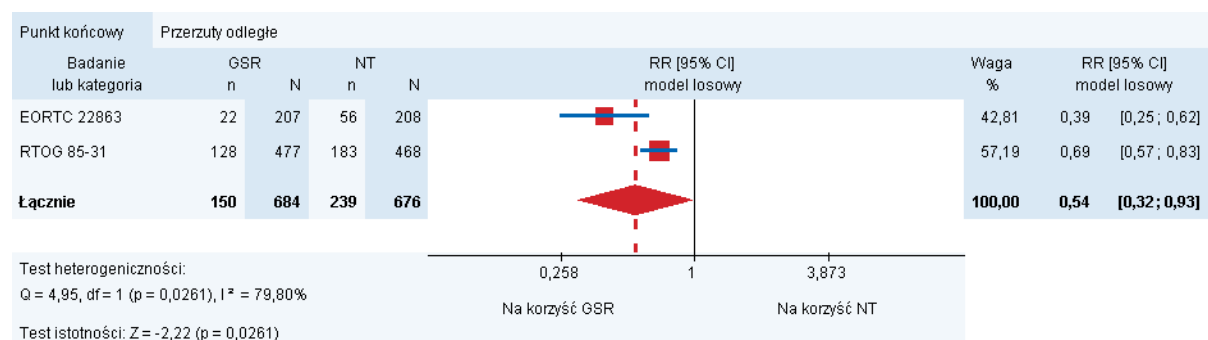
W obu badaniach dotyczących stosowania GSR po RT u pacjentów nieleczonych hormonalnie w ramach neoadjuwantu zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia przerzutów odległych w grupie adjuwantu. Skumulowane wyniki obu badań wskazują również na istotną statystycznie przewagę terapii adjuwantowej (RR = 0,54 [0,32; 0,93]; NNT_{5,5-7,6lat} = 8 [6; 11]), jednakże stwierdzono znacznego stopnia heterogeniczność, której źródeł nie udało się wyjaśnić, aczkolwiek jedną z możliwych przyczyn mogą być różnice w długości stosowania HT (36 miesięcy w badaniu EORTC 22863 oraz brak danych w badaniu RTOG 85-31) (Wykres 8-VI).

Z uwagi na rozbieżność pomiędzy badaniami, wynik metaanalizy może mieć charakter pomocniczy i nie powinien być interpretowany w oderwaniu od wyników pojedynczych prac.

W badaniu RTOG 92-02, obejmującym populację leczoną uprzednio HT neoadjuwantową, również wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (RR = 0,64 [0,52; 0,80]; NNT_{10lat} = 13 [9; 26]; RTOG 92-02).

Wyniki badania RTOG 92-02 nie zostały skumulowane z wynikami pozostałych prac ze względu na znaczą heterogeniczność w zakresie uprzedniego stosowania terapii hormonalnej. W badaniu RTOG 92-02 wszyscy pacjenci otrzymywali HT przez 4 miesiące w ramach neoadjuwantu, podczas gdy w dwóch pozostałych badaniach (EORTC 22863 i RTOG 85-31) uczestniczyli pacjenci nieleczeni HT.

Wykres 8-VI.
Ryzyko względne wystąpienia przerzutów odległych dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK



8.8.2. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR lub TRP jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od przerzutów odległych (HR = 0,49 [0,35; 0,70]; NNT_{5lat} = 12 [9; 22]; EORTC 22961).

8.8.3. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) w terapii adjuwantowej po prostatektomii związane było ze znamiennej statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (RR = 0,12 [0,05; 0,32]; NNT_{11,9lat} = 1,7 [1,3; 2,2]; Messing 2006).

8.8.4. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej istotnie statystycznie zmniejsza odsetek pacjentów, u których pojawiają się przerzuty odległe. W badaniach dotyczących BIC₁₅₀ i FLU nie oceniano tego punktu końcowego (Tabela 8-XVI).

Tabela 8-XVI.
Podsumowanie wyników dotyczących przerzutów odległych – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	2	5,5–7,6 lat	0,54 [0,32; 0,93]	średni	H
GSR^c	RT + HT	1	10 lat	0,64 [0,52; 0,80]	średni	IND
GSR/TRP	RT + HT	1	5 lat	HR = 0,49 [0,35; 0,70]	niski	Q, IND
GSR/ORX	PT	1	11,9 lat ^b	0,12 [0,05; 0,32]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.9. Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do niepowodzenia leczenia raportowano w 1 badaniu z randomizacją, oceniającym skuteczność terapii adjuwantowej po RT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano monoterapię GSR. Okres leczenia wynosił 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji – 45 miesięcy (Tabela 8-XVII). Szczegółowa definicja TTF znajduje się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-XVII.
Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	TTF (lata)	Różnica między grupami
EORTC 22863	GSR ^a vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	6,6 vs 4,4	p < 0,001

a) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.9.1. Goserelina

Wykazano, że stosowanie GSR w ramach terapii adjuwantowej związane jest z wydłużeniem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (6,6 vs 4,4 lat; p < 0,001). Hazard względny dla wystąpienia niepowodzenia leczenia wskazuje również na przewagę grupy adjuwantu (HR = 0,17 [0,11; 0,48]).

8.9.2. Zestawienie wyników

Wykazano istotną statystycznie przewagę GSR dodanej do RT w porównaniu do samej RT odnośnie wystąpienia niepowodzenia leczenia (Tabela 8-XVIII).

Tabela 8-XVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	HR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^b	RT	207 vs 208	45 mies.	0,17 [0,11; 0,48]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostżeń.

8.10. Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA

Odsetek pacjentów z poziomem PSA świadczącym o braku progresji RGK raportowano w 1 badaniu z randomizacją, w którym oceniano skuteczność terapii adjuwantowej po RT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem LPR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionej pracy wyniósł 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji 24 miesiące (Tabela 8-XIX). Szczegółowa definicja utrzymania prawidłowego poziomu PSA znajduje się w Aneksie (Rozdział 12.).

Tabela 8-XIX.

Zestawienie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA (≤ 1 ng/ml) – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Laverdiere 1997	LPR + FLU vs NT	RT	6 mies.	36 vs 41	85% vs 33% (24 mies.)	IS ^a

a) na podstawie obliczeń własnych.

8.10.1. Leuprorelina + flutamid

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem odsetka pacjentów, u których PSA utrzymywało się ≤ 1 ng/ml po 24 miesiącach (RB = 2,44 [1,56; 3,83]; NNT_{24mies.} = 2,0 [1,5; 3,3]; Laverdiere 1997).

8.10.2. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie LPR + FLU w terapii adjuwantowej przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów, u których poziom PSA utrzymywał się ≤ 1 ng/ml po 24 miesiącach obserwacji (Tabela 8-XX).

Tabela 8-XX.
Podsumowanie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
LPR + FLU	RT	1	24 mies.	2,44 [1,56; 3,83]	średni	Q

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

8.11. Ból

Ból raportowano w 1 badaniu z randomizacją, w którym oceniano skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była RT, PT lub WW. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe podawano BIC₁₅₀ w monoterapii. W odnalezionej pracy nie określono długości okresu leczenia, natomiast okres obserwacji wynosił 5,4 lat (Tabela 8-XXI).

Tabela 8-XXI.
Zestawienie wyników badań dotyczących bólu – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	7% vs 8% (5,4 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych.

8.11.1. Bicalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej odnośnie wystąpienia bólu (RR = 0,89 [0,77; 1,04]; EPC).

8.11.2. Zestawienie wyników

BIC₁₅₀ stosowany w ramach terapii adjuwantowej nie przyczynia się do zmniejszenia nasilenia bólu. Brak jest danych dla pozostałych leków odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia bólu (Tabela 8-XXII).

Tabela 8-XXII.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania bólu – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	5,4 lat ^b	0,89 [0,77; 1,04]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana.

8.12. Ból kostny

Ból kostny (ból miednicy oraz ból stawów) raportowano w 1 badaniu z randomizacją, w którym oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była radioterapia, prostatektomia lub czujne wyczekiwanie. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano BIC₁₅₀ w monoterapii. W odnalezionej pracy nie określono długości okresu leczenia, natomiast ocenę przeprowadzono po 5,4 oraz 7,4 latach (Tabela 8-XXIII).

Tabela 8-XXIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących bólu kostnego – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EPC ^c	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	7% vs 7% (5,4 lat) ^a	NS ^b
EPC ^d	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	9% vs 10% (7,4 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) raportowano ból miednicy; d) raportowano ból stawów.

8.12.1. Bicalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej na zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu miednicy (RR = 1,00 [0,85; 1,17]; EPC) oraz ryzyka bólu stawów (RR = 0,88 [0,77; 1,01]; EPC).

8.12.2. Zestawienie wyników

BIC₁₅₀ stosowany w ramach terapii adjuwantowej nie przyczynia się do zmniejszenia nasilenia bólu kostnego. Brak jest danych dla pozostałych leków odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia bólu kostnego (Tabela 8-XXIV).

Tabela 8-XXIV.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia bólu kostnego – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
EPC ^d	RT/PT/WW	1	5,4 lat ^d	1,00 [0,85; 1,17]	wysoki	-
EPC ^c	RT/PT/WW	1	7,4 lat ^d	0,88 [0,77; 1,01]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) raportowano ból miednicy; c) raportowano ból stawów; d) mediana.

8.13. Wycofanie z powodu braku skuteczności

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności raportowano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀ TRP lub FLU w monoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił 30 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6,1 do 7,4 lat. W dwóch pracach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XXV).

Tabela 8-XXV.
Zestawienie wyników dotyczących wycofania z powodu braku skuteczności – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	3% vs bd (6,4 lat) ^a	IS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4052 vs 4061	5% vs 13% (7,4 lat) ^a	IS ^b
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	152 vs 157	3% vs 45% (6,1 lat) ^a	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych.

8.13.1. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,43 [0,37; 0,50]; NNT_{7,4lat} = 14 [12; 17]; EPC).

8.13.2. Flutamid

Stosowanie FLU jako terapii adjuwantowej po prostatektomii w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności (RR = 0,07 [0,03; 0,18]; NNH_{6,1lat} = 2,4 [2,0; 3,0]; Wirth 2004a).

8.13.3. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR lub TRP jako terapii adjuwantowej po radioterapii wiązało się z wycofaniem z badania z powodu braku skuteczności 3% pacjentów (EORTC 22961). Nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów w grupie kontrolnej, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej.

8.13.4. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie BIC₁₅₀ lub FLU związane było z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej odnośnie tego punktu końcowego (Tabela 8-XXVI).

Tabela 8-XXVI.

Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z powodu braku skuteczności – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	7,4 lat ^b	0,43 [0,37; 0,50]	wysoki	-
FLU	PT	1	6,1 lat ^b	0,07 [0,03; 0,18]	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	6,4 lat ^b	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana.

8.14. Jakość życia

Jakość życia opisano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano skuteczność terapii adjuwantowej stosowanej po radioterapii lub prostatektomii. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano BIC₁₅₀, GSR lub TRP w monoterapii, albo całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz BIC₅₀ lub FLU.

8.14.1. Bikalutamid

Analizę jakości życia w badaniu BIC₁₅₀ w terapii adjuwantowej przeprowadzono w oparciu o kwestionariusz GRISS dotyczący satysfakcji seksualnej. Autorzy badania raportowali relatywnie niewielkie różnice pomiędzy stosowaniem BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej w każdym z ocenianych punktów czasowych. W obliczeniach własnych parametrów względnych i bezwzględnych wykazano jednak znamienne statystycznie zmniejszenie sprawności seksualnej, oceniane po 48 tygodniach odnośnie:

- utrzymania minimalnej częstości kontaktów seksualnych (64% vs 78%; RB = 0,81 [0,75; 0,87]; NNH_{48tyg.} = 6 [5; 10]; EPC-25),
- utrzymania dotychczasowej częstości kontaktów seksualnych (32% vs 48%; RB = 0,66 [0,57; 0,76]; NNH_{48tyg.} = 6 [4; 9]; EPC-25)
- zachowania minimalnych funkcji seksualnych (75% vs 85%; RB = 0,88 [0,83; 0,93]; NNH_{48tyg.} = 10 [6; 18]; EPC-25)

- zachowania dotychczasowych funkcji seksualnych (35% vs 53%; RB = 0,65 [0,57; 0,74]; NNH_{48tyg.} = 5 [4; 7]; EPC-25).

8.14.2. Goserelina lub tryptorelina

Dla porównania GSR/TRP vs NT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do całkowitej oceny jakości życia ($p = 0,37$) w skali EORTC QLQ-C30. Pomimo to stosowanie GSR lub TRP wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca ($p < 0,001$), osłabienia funkcji seksualnych ($p < 0,001$), osłabienia zainteresowania seksem ($p < 0,001$), bezsenności ($p = 0,006$), a także powiększenia gruczołów sutkowych ($p = 0,009$). Różnice określono jako istotne klinicznie odnośnie uderzeń gorąca, zainteresowania seksem oraz osłabienia funkcji seksualnych.

8.14.3. Goserelina lub leuprorelina + AA

Dla porównania GSR/LPR + BIC₅₀/FLU vs NT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia w zakresie sprawności umysłowej ($p = 0,45$) i sprawności fizycznej ($p = 0,20$) w kwestionariuszu SF-36 oraz zaburzenia erekcji ($p = 0,32$) w skali UCLA-SFS. Natomiast w grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe obserwowano istotne statystycznie osłabienie funkcji seksualnych w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,001$) w skali UCLA-SFS, które po zaprzestaniu leczenia powróciły do wartości nieróżniących się istotnie od wartości opisanych w grupie kontrolnej.

8.14.4. Zestawienie wyników

Stosowanie LHRHa wiązało się z występowaniem uderzeń gorąca, powiększeniem gruczołów sutkowych, a także pogorszeniem funkcji seksualnych, które jednak wracały do wartości nieróżniących się znamienne od grupy kontrolnej po zaprzestaniu terapii. Nie obserwowano natomiast pogorszenia całkowitej oceny jakości życia, jak również poszczególnych jej komponentów, takich jak sprawność fizyczna czy sprawność umysłowa. W przypadku stosowania BIC₁₅₀ obserwowano pogorszenie funkcji seksualnych, aczkolwiek autorzy badania określali to pogorszenie jako niewielkie (Tabela 8-XXVII).

Tabela 8-XXVII.
Podsumowanie wyników dotyczących oceny jakości życia – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Definicja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC ₁₅₀	utrzymanie min. częstości kontaktów seksualnych	RT/PT/WW	1	3 lata ^b	0,81 [0,75; 0,87]	wysoki	-
	utrzymanie dotychczasowej częstości kontaktów		1		0,66 [0,57; 0,76]	wysoki	-

Interwencja	Definicja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
	seksualnych		1		0,88 [0,83; 0,93];	wysoki	-
	zachowanie min. funkcji seksualnych						
	zachowanie dotychczasowych funkcji seksualnych						

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyn ków, IM – brak precyzji wyników; b) mediana.

BEZPIECZEŃSTWO

8.15. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w 7 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była RT, PT lub WW. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano monoterapię (GSR, BIC₁₅₀, FLU, TRP) lub całkowitą blokadę androgenową (GSR/LPR oraz FLU). Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 60 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 4,5 do 11,9 lat. W trzech badaniach nie określono długości okresu interwencji (Tabela 8-XXVIII). Szczegółowe kryteria wycofania z badania ogółem znajdują się w Aneksie (rozdział 12.).

Tabela 8-XXVIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	102 vs 104	4% vs 1% (4,5 lat) ^a	NS ^b
EORTC 22863	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	7% vs 7% (bd) ^f	NS ^b
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	60 mies.	487 vs 483	22% vs bd (6,4 lat) ^a	bd
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	51% vs 49% (5,4 lat) ^a	IS ^b
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	48 vs 52	6% vs 6% (11,9 lat) ^a	NS ^b
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	775 vs 779	3% vs 2% ^e (10 lat)	NS ^b

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	152 vs 157	31% (6,1 lat) ^a	bd

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostżeń; ; e) pacjenci wykluczeni z analizy; f) wycofanie przed zakończeniem RT.

8.15.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania przed końcem radioterapii (RR = 1,00 [0,50; 2,00]; EORTC 22863). Dla grupy GSR dostępne są dodatkowo informacje na temat pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia adjuwantowego (33%) oraz pacjentów, którzy wcześniej zakończyli terapię GSR (10%). Leczenie w grupie GSR, trwające przez zakładany w protokole 3-letni okres, kontynuowało 10% pacjentów w grupie adjuwantu. Nie ma żadnych danych na temat utraty po zakończeniu RT w grupie kontrolnej, zatem obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe.

W drugim badaniu podano jedynie odsetek pacjentów nieuwzględnionych w analizie z powodu braku wymaganych danych z okresu obserwacji lub ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do badania. Stwierdzono, że różnica pomiędzy grupami w odsetkach pacjentów nieuwzględnionych w analizie nie była znamieną statystycznie (RR = 1,23 [0,66; 2,27]; RTOG 92-20).

8.15.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po RT, PT lub WW w porównaniu z samą terapią podstawową wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania ogółem (RR = 1,05 [1,004; 1,09]; NNH_{5,4lat} = 42 [21; 529]; EPC).

8.15.3. Flutamid

W jednym odnalezionym badaniu dla FLU podano informację, że łącznie z badania wycofano 31% pacjentów (Wirth 2004a).

8.15.4. Goserelina lub tryptorelina

W badaniu podano jedynie informację na temat odsetka pacjentów, którzy przerwali HT przed upływem zakładanych w protokole 30 miesięcy (dla grupy adjuwantu). Terapię przerwano u 22% pacjentów w grupie TRP/GSR. W publikacji nie podano informacji na temat pacjentów wycofanych

z badania w grupie kontrolnej, zatem obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe (EORTC 22961).

8.15.5. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) w terapii adjuwantowej po PT nie wiązało się ze znamieną statystycznie różnicą pomiędzy grupami w odniesieniu do wycofania z badania ogółem (RR = 1,08 [0,23; 5,11]; Messing 2006).

8.15.6. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie GSR/LPR + FLU przez 6 miesięcy przed, w trakcie oraz po RT w porównaniu do samej RT nie wiązało się z istotną statystycznie różnicą w odniesieniu do wycofania z badania ogółem (RR = 4,08 [0,46; 35,87]; D'Amico 2004a).

8.15.7. Zestawienie wyników

W żadnym z badań nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wycofania z badania ogółem pomiędzy grupą otrzymującą leczenie adjuwantowe a grupą kontrolną (Tabela 8-XXIX).

Tabela 8-XXIX.
Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^{bc}	RT	1	bd	1,00 [0,50; 2,00]	średni	IM
GSR	RT + HT	1	10 lat	1,23 [0,66; 2,27]	niski	IND, IM
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	5,4 lat ^d	1,05 [1,004; 1,09]	wysoki	-
FLU	PT	1	6,1 lat ^d	N/A	-	-
GSR/TRP	RT + HT	1	6,4 lat ^d	N/A	-	-
GSR/ORX	PT	1	11,9 lat ^d	1,08 [0,23; 5,11]	średni	IM
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^d	4,08 [0,46; 35,87]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) wycofanie przed zakończeniem RT; d) mediana.

8.16. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu AE raportowano w 7 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była RT, PT lub

WW. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano monoterapię (GSR, GSR/TRP, BIC₁₅₀, FLU) lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz BIC₅₀ lub FLU. Okres leczenia wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6 miesięcy do 9,7 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu interwencji (Tabela 8-XXX).

Tabela 8-XXX.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^e	102 vs 104	25% ^d vs bd (4,5 lata) ^a	nd
Dockery 2009	GSR ^c vs BIC ₁₅₀	WW	6 mies.	21 vs 21	5% vs 14% (6 mies.)	NS ^b
EORTC 22863	GSR ^c vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	5% vs bd (66 mies.) ^a	bd
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	5% vs 0% (6,4 lata) ^a	IS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	29% vs 10% (9,7 lat) ^a	IS ^b
PAAD	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	PT	12 mies.	21 vs 22	24% vs bd (24 mies.)	bd
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	152 vs 157	43% vs 3% (6,1 lat) ^a	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) przerwanie terapii FLU; e) przed, w trakcie oraz po RT.

8.16.1. Goserelina

Goserelina vs NT

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po RT związane było z wycofaniem z badania z powodu AE u 5% pacjentów. Nie obliczano parametrów względnych i bezwzględnych z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej.

Goserelina vs bicalutamid

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a BIC₁₅₀ stosowanymi jako terapia adjuwantowa po czujnym wyczekiwaniu w odniesieniu do wycofania z badania z powodu AE (RR = 0,33 [0,04; 2,95]; Dockery 2009), aczkolwiek badanie przeprowadzono na małej liczbie próbie, najpewniej zbyt małej do wykazania ewentualnych różnic między grupami.

8.16.2. Bicalutamid

Bicalutamid vs NT

Stosowanie BIC₁₅₀ w terapii adjuwantowej po RT, PT lub WW w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu AE (RR = 2,93 [2,64; 3,25]; NNH_{9,7lat} = 5 [4; 5]; EPC).

Bicalutamid vs goserelina

Dane dotyczące utraty z badania z powodu AE dla porównania BIC₁₅₀ względem GSR pochodzą z jednego badania (opis wyników – rozdz. 8.16.1).

8.16.3. Flutamid

Stosowanie FLU jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu AE (RR = 13,43 [5,56; 32,43]; NNH_{6,1lat} = 2,5 [2,1; 3,2]; Wirth 2004a). Wysoka wartość parametru względnego oraz niska wartość NNH wskazuje, że różnica pomiędzy grupami jest bardzo duża.

8.16.4. Goserelina lub tryptorelina

Wykazano, że stosowanie GSR/TRP jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu AE (RR = 46,61 [2,84; 765,27]; NNH_{6,4lat} = 21 [15; 35]; EORTC 22961).

8.16.5. Goserelina lub leuprorelina + AA

W badaniu PAAD stosowanie GSR/LPR + BIC₅₀/FLU jako leczenia adjuwantowego po PT związane było z wycofaniem z badania z powodu AE 24% pacjentów. Nie obliczano parametrów względnych i bezwzględnych z uwagi na brak danych dla grupy kontrolnej.

W drugiej pracy, oceniającej schemat GSR/LPR + FLU, podano jedynie informację odnośnie odsetka pacjentów, którzy przerwali terapię FLU z powodu AE. Konieczność zaprzestania przyjmowania FLU dotyczyła 25% pacjentów (D'Amico 2004a).

8.16.6. Zestawienie wyników

Dostępne dane wskazują, że odsetek pacjentów wycofywanych z badania z powodu AE w grupie leczonej HT adjuwantową był znamienne wyższy niż w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a BIC₁₅₀, aczkolwiek dane pochodzą z jednego badania na małej liczbie próbie.

W dwóch badaniach dotyczących schematu GSR/LPR + AA informacje o utracie z powodu AE podano tylko w ramieniu adjuwantu, stąd nie można wnioskować o różnicach między grupami (Tabela 8-XXXI).

Tabela 8-XXXI.

Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia adjuwantowa RGK

Interwencja	Komparator	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^b	BIC ₁₅₀	WW	1	6 mies.	0,33 [0,04; 2,95]	średni	IM
	NT	RT	1	66 mies. ^d	N/A	-	-
BIC₁₅₀	NT	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^d	2,93 [2,64; 3,25]	wysoki	-
	GSR	WW	1	6 mies.	3,00 [0,34; 26,56]	średni	IM
FLU	NT	PT	1	6,1 lat ^d	13,43 [5,56; 32,43]	wysoki	-
GSR/TRP	NT	RT + HT	1	6,4 lata ^d	46,61 [2,84; 765,27]	b.niski	Q, IND, IM
GSR/LPR + BIC₅₀/FLU	NT	PT	1	24 mies.	N/A	-	-
GSR/LPR + FLU^c	NT	RT	1	4,5 lat ^d	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) przerwanie terapii FLU; d) mediana.

8.17. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano w 2 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym, którym była RT, PT lub WW. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR lub BIC₁₅₀ w monoterapii. W jednym badaniu okres leczenia wynosił 24 miesiące, natomiast w drugim nie określono czasu trwania terapii. Okres obserwacji wynosił od 5 do 9,7 lat (Tabela 8-XXXII).

Tabela 8-XXXII.

Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	98% vs 89% (9,7 lat) ^a	IS ^b

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
RTOG 92-02^d	GSR ^c vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	753 vs 761	5% vs 4% (5 lat)	NS ^b

a) mediana ; b) na podstawie obliczeń własnych; c) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; d) raportowano tylko AE w stopniu 3. do 5.

8.17.1. Goserelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR dodanej do RT w porównaniu do samej RT na zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w stopniu od 3. do 5. (RR = 1,30 [0,82; 2,06]; RTOG 92-02).

8.17.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej związane było ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem (RR = 1,10 [1,08; 1,11]; NNH_{9,7lat} = 11 [10; 13]; EPC).

8.17.3. Zestawienie wyników

Dane dotyczące występowania AE ogółem w wyniku stosowania terapii adjuwantowej raportowano tylko w 2 badaniach. W jednym, dotyczącym monoterapii GSR, nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej, w drugim wykazano wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w grupie leczonej BIC₁₅₀. Warto zwrócić uwagę, że badanie EPC dotyczące BIC₁₅₀ przeprowadzone było na próbie ponad 8 tys. pacjentów, a zatem miało zdecydowanie większą moc statystyczną do wykazania różnic między grupami niż badanie RTOG 92-02 oceniające GSR (Tabela 8-XXXIII).

Tabela 8-XXXIII.
Podsumowanie wyników dotyczących działań niepożądanych ogółem – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^d	RT + HT	1	5 lat	1,30 [0,82; 2,06]	niski	IND, IM
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^c	1,10 [1,08; 1,11]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana

8.18. Ciężkie działania niepożądane

Odsetek pacjentów z ciężkimi działaniami niepożądanymi raportowano w 4 badaniach z randomizacją, w których oceniano terapię adjuwantową po RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR lub GSR/ORX. W jednym badaniu okres leczenia wynosił 24 miesiące, w drugim 36 miesięcy, w dwóch nie podano informacji. Okres obserwacji wahał się od 45 miesięcy do 7,1 lat (Tabela 8-XXXIV).

Tabela 8-XXXIV.
Zestawienie wyników badań dotyczących ciężkich działań niepożądanych – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EORTC 22863	GSR ^b vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	≤1% w każdej z grup (45 mies.) ^a	bd
Messing 2006^c	GSR/ORX vs NT	PT	bd	47 vs 51	4% vs 0% (7,1 lat) ^a	bd
RTOG 85-31	GSR vs NT	RT	bd	488 vs 489	bd (6,5 roku) ^a	p = 0,48
RTOG 92-02	GSR ^b vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	753 vs 761	AE stopnia 3: 4% AE stopnia 4: <1% (5 lat)	bd

a) mediana ; b) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) raportowano wyłącznie odsetki pacjentów z SAE w stopniu 4. (zagrożające życiu).

8.18.1. Goserelina

W jednym badaniu ciężkie AE raportowano u mniej niż 1% pacjentów w każdej z grup (EORTC 22863). W drugiej próbie klinicznej podano informację, że nie było znamiennej statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE stopnia ≥3. (p = 0,48; RTOG 85-31), przy czym AE stopnia 4. raportowano tylko w grupie GSR i dotyczyły one mniej niż 1% pacjentów. W kolejnej pracy podano informację, iż ciężkie działania niepożądane 3. stopnia raportowano u 4%, zaś 4. u mniej niż 1% w obydwu grupach (RTOG 92-02). W żadnym przypadku obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe.

8.18.2. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) w terapii adjuwantowej po PT nie wiązało się ze znamiennej statystycznie różnicą pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń zagrażających życiu (RR = 5,42 [0,27; 109,99]; Messing 2006).

8.18.3. Zestawienie wyników

Ciężkie działania niepożądane raportowano sporadycznie. W jednym badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami, w pozostałych nie przeprowadzono analizy statystycznej z uwagi na brak danych (Tabela 8-XXXV).

Tabela 8-XXXV.
Podsumowanie wyników dotyczących ciężkich działań niepożądanych – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^b	RT	1	45 mies. ^c	N/A	-	-
GSR	RT	1	6,5 lat ^c	N/A	-	-
GSR ^b	RT + HT	1	5 lat	N/A	-	-
GSR/ORX ^c	PT	1	7,1 lat ^c	5,42 [0,27; 109,99]	niski	IM (-2)

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) raportowano wyłącznie odsetki pacjentów z SAE w stopniu 4. (zagrożające życiu).

8.19. Ginekomastia

Występowanie ginekomastii raportowano w 8 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT lub WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano monoterapię (GSR, BIC₁₅₀, FLU, TRP) lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU/BIC₁₅₀. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 24 miesięcy do 10 lat. W trzech badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XXXVI).

Tabela 8-XXXVI.
Zestawienie wyników badań dotyczących ginekomastii – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	98 vs 103	18% vs 3% (4,5 lat) ^a	IS ^b
EORTC 22863	GSR vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	2% vs bd (45 mies.) ^a	bd
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	18% vs bd (30 mies.) ^a	bd
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	69% vs 8% (9,7 lat) ^a	IS ^b

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Messing 2006	GSR/ORX vs NT ^d	PT	bd	46 vs 50	22% vs 2% (7,1 lat) ^a	p < 0,01
PAAD	GSR/LPR +BIC ₅₀ /FLU vs NT	PT	12 mies.	16 vs 16	6% vs 0% ^f (24 mies.)	p = 0,054
RTOG 92-02	GSR ^e vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	0% vs 0% (10 lat)	NS ^b
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	139 vs 144	21% vs 0% (6,1 lat) ^a	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) w przypadku nawrotu choroby stosowano GSR; e) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; f) zdarzenia raportowane na podstawie kwestionariusza.

8.19.1. Goserelina

W badaniu RTOG 92-02 nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT na zwiększenie ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 3,02 [0,12; 74,01]; RTOG 92-02).

W drugim badaniu dotyczącym GSR (EORTC 22863) w grupie adjuwantu ginekomastię raportowano u 2% pacjentów. Nie podano danych dla grupy kontrolnej, co uniemożliwia obliczenie wartości parametrów względnych i bezwzględnych.

8.19.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po RT, PT lub WW w porównaniu do samej terapii podstawowej jest związane ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 8,30 [7,47; 9,22]; NNH_{7,1lat} = 1,65 [1,61; 1,70]; EPC). Uzyskane wyniki wskazują na bardzo silną zależność pomiędzy stosowaniem BIC a wystąpieniem ginekomastii.

8.19.3. Flutamid

Wykazano, iż stosowanie FLU jako terapii adjuwantowej po PT jest związane z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii w porównaniu z samą PT (RR = 61,11 [3,77; 990,45]; NNH_{bd} = 4 [3; 7], Wirth 2004a). Również wyniki tej analizy świadczą o silnej zależności pomiędzy stosowaniem FLU a wystąpieniem ginekomastii.

8.19.4. Goserelina lub tryptorelina

W badaniu EORTC 22961 dane raportowano po pierwszych 6 miesiącach badania, podczas których wszyscy pacjenci otrzymywali HT równoległe z RT. W tym okresie ginekomastia wystąpiła u 7% leczonych. W grupie kontynuującej leczenie HT w ramach terapii adjuwantowej po 30 miesiącach terapii ginekomastia wystąpiła u 18% pacjentów (EORTC 22961). Nie podano informacji dla grupy kontrolnej, czyli nieleczonej adjuwantowo, dlatego nie było możliwe obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych.

8.19.5. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po PT związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 10,87 [1,45; 81,63]; NNH_{7,1 lat} = 5 [3; 13]; Messing 2006) w porównaniu samej do terapii podstawowej.

8.19.6. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako leczenia adjuwantowego po RT w porównaniu do samej RT wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 6,31 [1,92; 20,74]; NNH_{10lat} = 6 [4; 14]; D'Amico 2004a).

W innym badaniu dotyczącym porównania schematu GSR/LPR + BIC₅₀/FLU po PT względem PT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 3,00 [0,13; 68,57]; PAAD). Jednakże z uwagi na małą liczebność próby i sposób raportowania danych (kwestionariusz) uzyskane wyniki obarczone są niepewnością.

8.19.7. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie BIC lub FLU w monoterapii lub CAB adjuwantowej związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii, a wartości parametrów względnych i bezwzględnych świadczą o dużej różnicy w sile interwencji. W dwóch badaniach dotyczących GSR odsetek pacjentów z ginekomastią był niski (0–2%). W jednym badaniu zaobserwowano jednak istotny statystycznie wzrost odsetka pacjentów z ginekomastią w grupie GSR/ORX, natomiast w innym badaniu odsetek pacjentów z ginekomastią w grupie GSR/TRP wynosił 18%. Podsumowując, stosowanie AA związane jest z wyższym ryzykiem ginekomastii, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można wnioskować o wpływie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznych na występowanie tego zjawiska (Tabela 8-XXXVII).

Tabela 8-XXXVII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia ginekomastii – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^b	RT	1	45 mies. ^a	N/A	-	-
GSR ^b	RT + HT	1	10 lat	3,02 [0,12; 74,01]	b. niski	IND, IM (-2)
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^c	8,30 [7,47; 9,22]	wysoki	-
FLU	PT	1	6,1 lat ^c	61,11 [3,77; 990,45]	średni	IM
GSR/ORX ^d	PT	1	7,1 lat ^c	10,87 [1,45; 81,63]	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	30 mies. ^c	N/A	-	-
GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU ^d	PT	1	24 mies.	3,00 [0,13; 68,57]	średni	IM
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lata ^c	6,31 [1,92; 20,74]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostżeń; c) mediana; d) zdarzenie raportowano na podstawie kwestionariusza.

8.20. Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca raportowano w 6 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym, którym była radioterapia, prostatektomia lub czujne wyczekiwanie. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU/BIC₅₀. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 12 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 24 miesięcy do 10 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XXXVIII).

Tabela 8-XXXVIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EORTC 22863	GSR vs NT	RT	36 mies.	207 vs 208	62% vs bd (45 mies.) ^a	bd
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	72% vs bd (30 mies.)	bd
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	9% vs 5% (7,4 lat) ^a	IS ^b
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	46 vs 50	59% vs 0% (7,1 lat) ^a	p<0,001

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
PAAD	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	PT	12 mies.	16 vs 16	13% vs 19% (24 mies.)	NS ^b
RTOG 9202	GSR ^c vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	<1% vs 0% (10 lat)	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.20.1. Goserelina

W jednym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR stosowaną w terapii adjuwantowej w porównaniu do samej RT odnośnie ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 3,02 [0,12; 74,01]; RTOG 92-02). W badaniu tym odsetek pacjentów z uderzeniami gorąca był zdecydowanie niższy niż w pozostałych pracach dla LHRHa.

W drugim badaniu, oceniającym GSR w terapii adjuwantowej po RT względem samej RT (bez wcześniejszej HT neoadjuwantowej), podano informację, że uderzenia gorąca wystąpiły u 62% pacjentów w grupie GSR (EORTC 22863). Analiza statystyczna nie była możliwa ze względu na brak danych dotyczących grupy kontrolnej.

8.20.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ w terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do terapii podstawowej wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 1,72 [1,46; 2,02]; NNH_{7,4lat} = 26 [20; 36]; EPC).

8.20.3. Goserelina lub tryptorelina

Wystąpienie uderzeń gorąca raportowano u 72% pacjentów w grupie GSR/TRP podczas terapii adjuwantowej, nie podano jednak wyników dla pacjentów, u których nie stosowano terapii adjuwantowej, zatem obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe (EORTC 22961). Dodatkowo w publikacji podano wyniki łączne dla 6-miesięcznego okresu, kiedy wszyscy pacjenci (w obydwu grupach) stosowali HT w trakcie RT. Uderzenie gorąca, występujące >3 razy dziennie, raportowano wówczas u 29% pacjentów.

8.20.4. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po PT związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 59,68 [3,74; 951,16]; NNH_{7,4lat} = 1,7 [1,4; 2,3], Messing 2006).

8.20.5. Goserelina lub tryptorelina + AA

W badaniu PAAD nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą stosującą terapię adjuwantową (GSR/LPR + BIC₅₀/FLU) po PT a grupą kontrolną odnośnie wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 0,67 [0,13; 3,47; PAAD), jednakże badanie przeprowadzono na małej liczbie próbie, która nie była wystarczająca do wykazania różnic między grupami w tym zakresie.

8.20.6. Zestawienie wyników

W większości badań obserwowano, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej wiąże się z bardzo częstym występowaniem uderzeń gorąca, zgłaszanym przez 59-72% pacjentów, a tam, gdzie możliwa była analiza statystyczna, wykazywano różnice istotne statystycznie na niekorzyść HT względem grupy kontrolnej. Jedynie w badaniu RTOG 92-02, dotyczącym monoterapii GSR, uderzenia gorąca raportowano u mniej niż 1% pacjentów, aczkolwiek dane te wydają się być niewiarygodne w świetle wyników pozostałych badań. Wśród chorych leczonych BIC₁₅₀ uderzenia gorąca raportowano u 9% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej u 5%. Różnica między grupami jest istotna statystycznie (Tabela 8-XXXIX).

Tabela 8-XXXIX.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^b	RT	1	45 mies. ^c	N/A	-	-
GSR ^b	RT + HT	1	10 lat	3,02 [0,12; 74,01]	b. niski	IND, IM (-2)
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	7,4 lat ^c	1,72 [1,46; 2,02]	wysoki	-
GSR/TRP	RT + HT	1	30 mies	N/A	-	-
GSR/ORX	PT	1	7,1 lat ^c	59,68 [3,74; 951,16]	średni	IM
GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU	PT	1	24 mies.	0,67 [0,13; 3,47]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana.

8.21. Impotencja

Impotencję raportowano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀ w monoterapii oraz całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem LPR/GSR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 24 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 4,5 roku do 10 lat. W jednym badaniu nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XL).

Tabela 8-XL.
Zestawienie wyników badań dotyczących impotencji – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia [%]	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	98 vs 103	34% vs 31% (4,5 lata) ^a	NS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	9% vs 7% (9,7 lat) ^a	IS ^b
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	0% vs <1% (10 lat)	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.21.1. Goserelina

W badaniu RTOG 92-02 impotencję raportowano bardzo rzadko, zarówno w grupie otrzymującej GSR w ramach terapii adjuwantowej po RT, jak również w grupie kontrolnej (0% vs 1%). Różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie (RR = 0,34 [0,01; 8,22]; RTOG 92-02). Przy czym biorąc pod uwagę mechanizm działania leku oraz schorzenie podstawowe, wydaje się, że uzyskane wyniki odbiegają od rzeczywistości. Niewykluczone, że przyczyną jest sposób zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów, aczkolwiek w publikacji brak jest informacji na ten temat.

8.21.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia impotencji (RR = 1,43 [1,23; 1,66]; NNH_{9,7lat} = 35 [25; 61]; EPC).

8.21.3. LHRHa + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako leczenia adjuwantowego po radioterapii w porównaniu do samej radioterapii nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia impotencji (RR = 1,08 [0,73; 1,62]; D'Amico 2004a).

8.21.4. Zestawienie wyników

W jednym badaniu dotyczącym GSR odsetek mężczyzn zgłaszających impotencję był bardzo niski, w innym dla porównania GSR/LPR + FLU nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej. W badaniu EPC dotyczącym BIC₁₅₀ wykazano natomiast istotny statystycznie wzrost ryzyka impotencji w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 8-XLI).

Tabela 8-XLI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia impotencji – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^b	RT + HT	1	10 lat	0,34 [0,01; 8,22]	niski	IND, IM
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^c	1,43 [1,23; 1,66]	wysoki	-
GSR/LPR + FLU ^c	RT	1	4,5 lat ^c	1,08 [0,73; 1,62]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana.

8.22. Zaburzenia libido

W odnalezionych publikacjach oceniających bezpieczeństwo stosowania terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym nie raportowano danych na temat występowania zaburzeń libido.

8.23. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgony z przyczyn SN raportowano w 5 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowej stosowano GSR, BIC₁₅₀, TRP w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem LPR/GSR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 30 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 6,4 do 9,7 lat. W dwóch badaniach nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XLII).

Tabela 8-XLII.
Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z przyczyn SN – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	102 vs 104	13% vs 13% (7,6 lat) ^a	NS ^b
EORTC 22961	GSR/TRP vs NT ^c	RT + HT (HT przez 6 mies. od rozpoczęcia RT)	30 mies.	487 vs 483	5% vs 6% (6,4 lat) ^a	NS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	7% vs 6% (9,7 lat) ^a	NS ^b
RTOG 85-31	GSR vs NT ^d	RT	bd	477 vs 468	11% vs 14% (8,1 lat) ^a	p=0,16
RTOG 92-02	GSR ^e vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	13% vs 11% (8,1 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) w przypadku nawrotu choroby w grupie kontrolnej stosowano GSR; e) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.23.1. Goserelina

W odnalezionych badaniach nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania GSR jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT na wzrost ryzyka zgonu z przyczyn SN:

- RR = 1,24 [0,94; 1,62]; RTOG 92-02,
- RR = 0,78 [0,56; 1,10]; RTOG 85-31.

Nie przeprowadzono kumulacji ilościowej ze względu na heterogeniczność badań w zakresie stosowania HT w grupie kontrolnej (w badaniu RTOG 92-02 w grupie kontrolnej stosowano HT przez 4 miesiące, w RTOG 85-31 w grupie NT nie stosowano HT).

W jednym z badań przeprowadzono również analizę w odniesieniu do czasu do zgonu z przyczyn SN, która również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (HR = 0,77 [0,53; 1,11]; p = 0,16; RTOG 85-31).

8.23.2. Bicalutamid

Wykazano, że stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej nie wiązało się w sposób istotny statystycznie ze wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn SN, do których zaliczono zgon z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, niewydolności serca oraz nagłego zatrzymania krążenia (RR = 1,13 [0,96; 1,34]; EPC).

8.23.3. Goserelina lub tryptorelina

Stosowanie GSR/TRP w terapii adjuwantowej po radioterapii nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka zgonu z przyczyn SN (RR = 0,80 [0,48; 1,13]; EORTC 22961).

8.23.4. Goserelina lub leuprorelina + AA

W badaniu D'Amico 2004a nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem adjuwantowym po RT (GSR/LPR + FLU) w porównaniu do samej RT odnośnie ryzyka zgonu z przyczyn SN (RR = 1,02 [0,50; 2,09]; D'Amico 2004a).

8.23.5. Zestawienie wyników

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu terapii adjuwantowej na wzrost ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Tabela 8-XLIII).

Tabela 8-XLIII.
Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z przyczyn SN podczas terapii oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR	RT	1	8,1 lat ^c	0,78 [0,56; 1,10] HR = 0,77 [0,53; 1,11] ^d	średni	IM
GSR^b	RT + HT	1	8,1 lat ^c	1,24 [0,94; 1,62]	niski	IND, IM
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	9,7 lat ^c	1,13 [0,96; 1,34]	średni	IM
GSR/TRP	RT + HT	1	6,4 lat	0,80 [0,48; 1,13]	b. niski	Q, IND, IM
GSR/LPR + FLU	RT	1	7,6 lat ^c	1,02 [0,50; 2,09]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano dodatkowo AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana; d) czas do zgonu z przyczyn SN.

8.24. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego raportowano w 2 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej stosowanej po leczeniu podstawowym (PT lub WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀ w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR oraz FLU. Okres leczenia wynosił 6 miesięcy w jednym badaniu, natomiast w drugim nie podano na ten temat informacji. Okres obserwacji wynosił od 6 miesięcy do 7,1 lat. W jednym badaniu nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-XLIV).

Tabela 8-XLIV.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawałów mięśnia sercowego – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Dockery 2009	GSR ^d vs BIC ₁₅₀	WW	6 mies.	21 vs 21	5% vs 5% ^c (6 mies.)	NS ^b
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	46 vs 50	2% vs 0% (7,1 lat) ^a	NS ^b

a) mediana ; b) na podstawie obliczeń własnych; c) ostry zespół wieńcowy; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.24.1. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po prostatektomii nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego (RR = 3,26 [0,14; 77,97]; Messing 2006).

8.24.2. Goserelina vs bicalutamid

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy GSR a BIC₁₅₀ stosowanymi jako terapia adjuwantowa do czujnego wyczekiwania w ryzyku wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (RR = 1,00 [0,07; 14,95]; Dockery 2009).

8.24.3. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań nie stwierdzono wpływu HT na ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby wnioskowanie obarczone jest niepewnością. Nie ma również podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a GSR (Tabela 8-XLV).

Tabela 8-XLV.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^{bc} vs BIC ₁₅₀	WW	1	6 mies.	1,00 [0,07; 14,95]	średni	IM
BIC ₁₅₀ ^d vs GSR	WW	1	6 mies.	1,00 [0,07; 14,95]	średni	IM
GSR/ORX ^d	PT	1	7,1 lat	3,26 [0,14; 77,97]	niski	IM (-2)

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) ostry zespół wieńcowy; c) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń.

8.25. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Dane dotyczące dolegliwości żołądkowo-jelitowych raportowano w 1 badaniu z randomizacją, w którym oceniano terapię adjuwantową po PT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR/ORX w monoterapii. W odnalezionej pracy nie określono długości okresu leczenia, natomiast okres obserwacji wynosił 7,1 lat (Tabela 8-XLVI).

Tabela 8-XLVI.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania żołądkowo-jelitowych – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	46 vs 50	26% vs 6% (7,1 lat) ^a	p<0,01

a) mediana.

8.25.1. Goserelina lub orchiektomia

Wykazano, iż stosowanie GSR/ORX jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu z samą PT prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (RR = 4,35 [1,31; 14,44]; NNH_{7,1lat} = 4 [2; 17]; Messing 2006).

8.25.2. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie GSR lub ORX związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Nie odnaleziono danych dla innych rodzajów HT (Tabela 8-XLVII).

Tabela 8-XLVII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR/ORX ^d	PT	1	7,1 lat ^c	4,35 [1,31; 14,44]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) w przypadku nawrotu choroby stosowano GSR; c) mediana.

8.26. Nudności i/lub wymioty

Nudności oraz nudności lub wymioty raportowano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano terapię adjuwantową po leczeniu podstawowym (RT lub PT). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR lub FLU w monoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach

wynosił od 24 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 45 miesięcy do 10 lat. W jednym badaniu nie określono długości leczenia ani obserwacji (Tabela 8-XLVIII).

Tabela 8-XLVIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących nudności i/lub wymiotów – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
EORTC 22863	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	201 vs 195	<1% vs 0% ^c (45 mies.) ^a	NS ^b
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	<1% vs <1% ^e (10 lat)	NS ^b
			24 mies.	758 vs 763	<1% vs <1% ^f (10 lat)	NS ^b
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	139 vs 144	7% vs 1% ^g (6,1 lat) ^a	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) nudności lub wymioty w stopniu 3. i 4.; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostreń; e) nudności, f) wymioty; g) raportowano nudności lub wymioty.

8.26.1. Goserelina

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu GSR stosowanej jako terapia adjuwantowa po radioterapii w porównaniu do samej radioterapii na wzrost ryzyka wystąpienia:

- nudności (RR = 0,67 [0,11; 4,00]; RTOG 92-02),
- wymiotów (RR = 0,67 [0,11; 4,00]; RTOG 92-02),
- nudności lub wymiotów w stopniu 3. lub 4. (RR = 2,91 [0,12; 71,02]; EORTC 22863).

8.26.2. Flutamid

Wykazano, że stosowanie flutamidu jako terapii adjuwantowej po PT, w porównaniu do samej PT wiąże się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia nudności lub wymiotów (RR = 5,18 [1,16; 23,22], NNH_{6,1lat} = 17 [9; 90]; Wirth 2004a).

8.26.3. Zestawienie wyników

Brak jest podstaw do stwierdzenia, że GSR stosowana w terapii adjuwantowej prowadzi do wzrostu ryzyka nudności lub wymiotów, natomiast wykazano, że stosowanie FLU w tym wskazaniu związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka nudności lub wymiotów (Tabela 8-XLIX).

Tabela 8-XLIX.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia nudności i/lub wymiotów – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^{bc}	RT	1	45 mies. ^f	2,91 [0,12; 71,02]	niski	IM (-2)
GSR^{bd}	RT + HT	1	10 lat	0,67 [0,11; 4,00]	niski	IND, IM
GSR^{ce}	RT + HT	1	10 lat	0,67 [0,11; 4,00]	niski	IND, IM
FLU	PT	1	bd	5,18 [1,16; 23,22]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) nudności lub wymioty w stopniu 3. i 4.; d) nudności, e) wymioty; f) mediana.

8.27. Biegunka

Dane dotyczące występowania biegunki raportowano w 5 badaniach z randomizacją, w których oceniano terapię adjuwantową po leczeniu podstawowym (RT, PT lub WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀ w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU/BIC₅₀. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji od 24 miesięcy do 10 lat. W jednym badaniu nie określono długości okresu leczenia (Tabela 8-L).

Tabela 8-L.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunek – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	98 vs 103	29% vs 29% (4,5 lat) ^a	NS ^b
EORTC 22863^e	GSR ^d vs NT	RT	36 mies.	201 vs 195	5% vs 11% (45 mies.) ^a	IS ^b
EPC	BIC ₁₅₀ vs NT	RT/PT/WW	bd	4022 vs 4031	7% vs 7% (5,4 lata) ^a	NS ^b
PAAD	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	PT	12 mies.	16 vs 15	19% vs 13% (24 mies.)	NS ^b
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	4% vs 7% (10 lat)	IS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; e) biegunki w stopniu 3. lub 4.

8.27.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po RT w porównaniu do samej RT związane było z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- biegunki ogółem (RR = 0,56 [0,36; 0,87]; NNT_{10lat} = 34 [20; 136]; RTOG 92-02);
- ciężkich biegunek (RR = 0,49 [0,24; 0,97]; NNT_{45mies.} = 18 [9; 272]; EORTC 22863).

8.27.2. Bicalutamid

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po RT, PT lub WW w porównaniu do samej terapii podstawowej na zwiększenie ryzyka wystąpienia biegunek (RR = 0,98 [0,84; 1,16]; EPC).

8.27.3. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + AA) jako leczenia adjuwantowego po radioterapii lub prostatektomii w porównaniu do samej terapii podstawowej nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia biegunki, zarówno w badaniu, w którym jako AA stosowano FLU/BIC₅₀ (RR = 1,41 [0,27; 7,28]; PAAD), jak również wówczas gdy pacjenci stosowali wyłącznie FLU (RR = 0,98 [0,64; 1,51]; D'Amico 2004a). Warto jednak zwrócić uwagę, że oba badania przeprowadzono na małych liczebnie próbach, które najpewniej nie są wystarczające do wykazania różnic pomiędzy grupami.

8.27.4. Zestawienie wyników

W dwóch badaniach wykazano, że stosowanie GSR po RT w porównaniu do samej RT związane było z mniejszym ryzykiem wystąpienia biegunki. Nie wykazano natomiast wpływu BIC₁₅₀, jak również schematów złożonych (LHRHa + AA), na występowanie biegunek (Tabela 8-LI).

Tabela 8-LI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia biegunek – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR ^D	RT	1	45 mies. ^C	0,49 [0,24; 0,97]	wysoki	-
GSR ^{Dc}	RT + HT	1	10 lat	0,56 [0,36; 0,87]	średni	IND
BIC ₁₅₀	RT/PT/WW	1	5,4 lat ^C	0,98 [0,84; 1,16]	wysoki	-
GSR/LPR + FLU/BIC ₅₀	PT	1	24 mies.	1,41 [0,27; 7,28]	średni	IM

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR/LPR + FLU ^c	RT	1	4,5 lat ^c	0,98 [0,64; 1,51]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana

8.28. Zaburzenia funkcji wątroby

Zaburzenia funkcji wątroby raportowano w 3 badaniach z randomizacją, w których oceniano terapię adjuwantową po RT lub PT. W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR lub FLU w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz FLU. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 6 do 24 miesięcy, natomiast okres obserwacji wahał się od 4,5 do 10 lat. W jednym badaniu nie określono długości okresu interwencji (Tabela 8-LII).

Tabela 8-LII.
Zestawienie wyników badań dotyczących zaburzeń funkcji wątroby – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	GSR/LPR + FLU vs NT	RT	6 mies. ^c	98 vs 103	0% vs 2% (4,5 lat) ^a	NS ^b
RTOG 92-02	GSR ^d vs NT	RT + HT (HT 2 mies. przed i 2 mies. w trakcie RT)	24 mies.	758 vs 763	17% vs 10% ^e (10 lat)	IS ^b
Wirth 2004a	FLU vs NT	PT	bd	139 vs 144	3% vs 0% (6,1 lat) ^a	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; e) podwyższony poziom AST.

8.28.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po radioterapii w porównaniu do samej radioterapii w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia podwyższonego poziomu AST (RR = 1,64 [1,26; 2,12]; NNH_{10 lat} = 15 [9; 31]; RTOG 92-02).

8.28.2. Flutamid

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU stosowanym jako terapia adjuwantowa po PT a samą PT w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby (RR = 9,32 [0,51; 171;54]; Wirth 2004a).

8.28.3. Goserelina lub leuprorelina + AA

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + FLU) jako leczenia adjuwantowego po radioterapii w porównaniu do samej terapii podstawowej nie wiązało się ze znamionym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby (RR = 0,21 [0,01; 4,32]; D'Amico 2004a).

8.28.4. Zestawienie wyników

W jednym badaniu wykazano, że GSR stosowana w terapii adjuwantowej po RT przyczynia się do istotnego statystycznie wzrostu odsetka pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby manifestujących się wzrostem poziomu AST. W badaniach dla FLU oraz terapii skojarzonej LHRHa + FLU nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą otrzymującą leczenie adjuwantowe a grupą kontrolną, aczkolwiek ograniczeniem tych wyników jest mała liczebność próby, a co za tym idzie niska precyzja wyniku (Tabela 8-LIII).

Tabela 8-LIII.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	Leczenie podstawowe	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^b	RT + HT	1	10 lat	1,64 [1,26; 2,12]	średni	IND
FLU	PT	1	6,1 lat ^c	9,32 [0,51; 171;54]	niski	IM (-2)
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^c	0,21 [0,01; 4,32]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; c) mediana.

8.29. Złamania

Jedyną informację na temat występowania złamań u pacjentów stosujących HT jako terapię adjuwantową po leczeniu podstawowym odnaleziono w badaniu Messing 2006, w którym oceniano leczenie adjuwantowe (GSR/ORX) dodane do PT porównywano z samą PT (Tabela 8-LIV).

Tabela 8-LIV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania złamań – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Porównanie	TP	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
Messing 2006	GSR/ORX vs NT	PT	bd	46 vs 50	0% vs bd (11,9 lat) ^a	bd

a) mediana.

8.29.1. Goserelina lub orchiektomia

Odnotowano jedynie, iż u żadnego pacjenta w grupie GSR/ORX nie stwierdzono złamań osteoporotycznych. Dane dla grupy kontrolnej nie były dla tego badania dostępne, stąd też nie wykonano obliczeń statystycznych.

8.30. Obniżenie BMD

W odnalezionych publikacjach oceniających bezpieczeństwo stosowania terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym nie raportowano obniżenia BMD.

8.31. Działania niepożądane związane z układem moczowym

Działania niepożądane związane z układem moczowym raportowano w 5 badaniach z randomizacją, w których oceniano bezpieczeństwo terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym (RT, PT, WW). W grupie otrzymującej leczenie adjuwantowe stosowano GSR, BIC₁₅₀ w monoterapii lub całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR/LPR oraz BIC₅₀/FLU. W dwóch odnalezionych badaniach nie podano informacji odnośnie długości okresu leczenia, w pozostałych okres interwencji wynosił od 6 do 36 miesięcy, natomiast okres obserwacji wahała się od 24 miesięcy do 7,1 lat. (Tabela 8-LIV).

Tabela 8-LV.
Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia adjuwantowa oRGK

Badanie	Rodzaj zdarzenia	Porównanie	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
D'Amico 2004a	nietrzymanie moczu - całkowite	GSR/LPR + FLU vs NT	6 mies. ^c	98 vs 103	4% vs 5% (4,5 lat) ^a	NS ^b
	nietrzymanie moczu - wysiłkowe	GSR/LPR + FLU vs NT	6 mies. ^c	98 vs 103	29% vs 26% (4,5 lat) ^a	NS ^b
	krwiomocz	GSR/LPR + FLU vs NT	6 mies. ^c	98 vs 103	16% vs 14% (4,5 lat) ^a	NS ^b
EORTC 22863	częstomocz ^f	GSR ^d vs NT	36 mies.	201 vs 195	5% vs 5% (45 mies.) ^a	NS ^b
	dyzuria ^f	GSR ^d vs NT	36 mies.	201 vs 195	2% vs 3% (45 mies.) ^a	NS ^b
	krwiomocz ^f	GSR ^d vs NT	36 mies.	201 vs 195	0% vs 1% (45 mies.) ^a	NS ^b
	nietrzymanie moczu ^f	GSR ^d vs NT	36 mies.	201 vs 195	29% vs 16% (45 mies.) ^a	IS ^b
	zwężenie cewki moczowej ^f	GSR ^d vs NT	36 mies.	201 vs 195	20% vs 13% (45 mies.) ^a	NS ^b
EPC	zakażenie układu moczowego	BIC ₁₅₀ vs NT	bd	4022 vs 4031	8% vs 7% (5,4 lat) ^a	IS ^b
	nietrzymanie moczu	BIC ₁₅₀ vs NT	bd	4022 vs 4031	7% vs 6% (5,4 lat) ^a	NS ^b
	zaburzenia układu moczowego	BIC ₁₅₀ vs NT	bd	4022 vs 4031	6% vs 7% (5,4 lat) ^a	NS ^b
	krwiomocz	BIC ₁₅₀ vs NT	bd	4022 vs 4031	5% vs 6% (5,4 lat) ^a	IS ^b
Messing 2006	nietrzymanie moczu/brak kontroli oddawania moczu	GSR/ORX vs NT ^e	bd	46 vs 50	43% vs 30% (7,1 lat) ^a	p=0,22
	częstomocz	GSR/ORX vs NT ^e	bd	46 vs 50	15% vs 2% (7,1 lat) ^a	p=0,05
	nykturia	GSR/ORX vs NT ^e	bd	46 vs 50	13% vs 4% (7,1 lat) ^a	p=0,15
	niespecyficzne objawy ze strony układu moczowego	GSR/ORX vs NT ^e	bd	46 vs 50	48% vs 12% (7,1 lat) ^a	p<0,01
PAAD	problemy z oddawaniem moczu	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	12 mies.	16 vs 16	13% vs 0% 24 mies.	NS ^b

Badanie	Rodzaj zdarzenia	Porównanie	Okres interwencji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia (okres obserwacji)	Różnica między grupami
	nietrzymanie moczu/brak kontroli oddawania moczu	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	12 mies.	16 vs 16	6% vs 13% 24 mies.	NS ^b
	częstomocz	GSR/LPR + BIC ₅₀ /FLU vs NT	12 mies.	16 vs 16	13% vs 0% 24 mies.	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) przed, w trakcie oraz po RT; d) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrzeń; e) w przypadku nawrotu choroby w grupie kontrolnej stosowano GSR; f) zdarzenia w stopniu 3. i 4.

8.31.1. Goserelina

Stosowanie GSR jako terapii adjuwantowej po radioterapii w porównaniu do samej RT wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkiego nietrzymania moczu (RR = 1,82 [1,23; 2,68]; NNH_{45mies.} = 7 [4; 20]; EORTC 22863. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących:

- ciężki częstomocz (RR = 0,97 [0,41; 2,28]; EORTC 22863),
- ciężką dyzurię (RR = 0,65 [0,19; 2,26]; EORTC 22863),
- ciężki krwimocz (RR = 0,32 [0,01; 7,89]; EORTC 22863),
- ciężkie zwężenie cewki moczowej (RR = 1,55 [0,98; 2,46]; EORTC 22863).

8.31.2. Bicalutamid

Stosowanie BIC₁₅₀ jako terapii adjuwantowej po radioterapii, prostatektomii lub czujnym wyczekiwaniu w porównaniu do samej terapii podstawowej wiązało się ze znamienym statystycznie wzrostem ryzyka zakażenia układu moczowego (RR = 1,20 [1,03; 1,40]; NNH_{5,4lata} = 71 [38; 410]; EPC), istotną statystycznie redukcją ryzyka krwimoczu (RR = 0,80 [0,67; 0,95]; NNT_{5,4lat} = 77 [44; 349]; EPC).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących:

- nietrzymanie moczu (RR = 1,11 [0,94; 1,31]; EPC),
- zaburzenia ze strony układu moczowego (RR = 0,89 [0,75; 1,04]; EPC).

8.31.3. Goserelina lub orchiektomia

Stosowanie kastracji farmakologicznej (GSR) lub chirurgicznej (ORX) jako terapii adjuwantowej po PT w porównaniu do samej PT wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka:

- niespecyficznych objawów ze strony układu moczowego (RR = 3,99 [1,77; 8,95]; NNH_{7,1lat} = 2 [1; 5]; Messing 2006)

- częstomoczu (RR = 7,61 [0,97; 59,50]; NNH_{7,1 lat} = 7 [4; 46]; Messing 2006).

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka:

- nietrzymania moczu lub braku kontroli oddawania moczu (RR = 1,45 [0,85; 2,48]; Messing 2006),
- nykturii (RR = 3,26 [0,69; 15,35]; Messing 2006).

8.31.4. Goserelina lub leuprorelina + AA

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy GSR/LPR + BIC₅₀/FLU stosowanymi w terapii adjuwantowej po leczeniu podstawowym w porównaniu do samej terapii podstawowej w odniesieniu do:

- nietrzymania moczu – całkowitego (RR = 0,84 [0,23; 3,04]; D'Amico 2004a),
- nietrzymania moczu – wysiłkowego (RR = 1,09 [0,69; 1,71]; D'Amico 2004a),
- krwimoczu (RR = 1,20 [0,62; 2,33]; D'Amico 2004a),
- nietrzymania moczu/braku kontroli oddawania moczu (RR = 0,50 [0,05; 4,98]; PAAD),
- problemów z oddawaniem moczu (RR = 5,00 [0,26; 96,59]; PAAD),
- częstomoczu (RR = 5,00 [0,26; 96,59]; PAAD).

Uzyskane wyniki dla schematu GSR/LPR obarczone są niepewnością, gdyż pochodzą z badań o małej liczebności próby, a zatem mogły być niewystarczające do wykazania różnic między grupami.

8.31.5. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, że stosowanie terapii adjuwantowej z wykorzystaniem LHRHa (w monoterapii lub jako CAB) prowadziło do wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z układem moczowym. Stosowanie BIC₁₅₀ w w terapii adjuwantowej prowadziło do wzrostu ryzyka wystąpienia zakażeń układu moczowego oraz redukcji ryzyka krwimoczu (Tabela 8-LVI).

Tabela 8-LVI.
Zestawienie wyników dotyczących działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia adjuwantowa oRGK

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR^b	RT	1	45 mies. ^c	ciężki częstomocz	0,97 [0,41; 2,28]	średni	IM
		1	45 mies. ^c	ciężka dyzuria	0,65 [0,19; 2,26]	średni	IM
		1	45 mies. ^c	ciężki krwimocz	0,32 [0,01; 7,89]	średni	IM
		1	45 mies. ^c	ciężkie nietrzymanie moczu	1,82 [1,23; 2,68]	wysoki	-
		1	45 mies. ^c	ciężkie zwężenie cewki moczowej	1,55 [0,98; 2,46]	średni	IM

Interwencja	TP	Liczba badań	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
BIC₁₅₀	RT/PT/WW	1	5,4 lat ^c	zakażenie układu moczowego	1,20 [1,03; 1,40]	wysoki	-
		1	5,4 lat ^c	nietrzymanie moczu	1,11 [0,94; 1,31]	średni	IM
		1	5,4 lat ^c	zaburzenia układu moczowego	0,89 [0,75; 1,04]	wysoki	-
		1	5,4 lat ^c	krwiomocz	0,80 [0,67; 0,95]	wysoki	-
GSR/ORX	PT	1	7,1 lat ^c	nietrzymanie moczu/brak kontroli oddawania moczu	1,45 [0,85; 2,48]	średni	IM
		1	7,1 lat ^c	częstomocz	7,61 [0,97; 59,50]	niski	IM (-2)
		1	7,1 lat ^c	nykturia	3,26 [0,69; 15,35]	średni	IM
		1	7,1 lat ^c	niespecyficzne objawy ze strony układu moczowego	3,99 [1,77; 8,95]	wysoki	-
GSR/LPR + BIC₅₀/FLU	PT	1	24 mies.	problemy z oddawaniem moczu	5,00 [0,26; 96,59]	niski	IM (-2)
		1	24 mies.	nietrzymanie /brak kontroli oddawania moczu	0,50 [0,05; 4,98]	średni	IM
		1	24 mies.	częstomocz	5,00 [0,26; 96,59]	niski	IM (-2)
GSR/LPR + FLU	RT	1	4,5 lat ^c	nietrzymanie moczu – całkowite	0,84 [0,23; 3,04]	średni	IM
		1	4,5 lat ^c	nietrzymanie moczu – wysiłkowe	1,09 [0,69; 1,71]	średni	IM
		1	4,5 lat ^c	krwiomocz	1,20 [0,62; 2,33]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) stosowano AA w prewencji zespołu zaostrej; c) mediana.

9. WYNIKI DLA MONOTERAPII ZAAWANSOWANEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

9.1. Zgony ogółem

Zgony raportowano w 16 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR, LPR, TRP) stosowane w monoterapii względem CPA, ORX, kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) oraz wzajemnie między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 3 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-I).

Tabela 9-I.
Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów ogółem – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	67 vs 75 tyg. ^c	186 vs 190	17% vs 8%	IS ⁱ
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	61 vs 66 tyg. ^b	150 vs 154	42% vs 38%	NS ⁱ
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	86 tyg. ^b	243 vs 243	3% vs 5% ^d	NS ⁱ
Badanie 306 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	202 tyg. ^b	86 vs 42	27% vs 40% ^g	NS ⁱ
Badanie 307 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	205 tyg. ^b	234 vs 118	32% vs 26% ^g	NS ⁱ
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	4% vs 8% ^e	NS ⁱ
Botto 2007	TRP vs ORX	8 lat	40 vs 40	63 zgony łącznie	bd
De Sy 1986	TRP vs ORX	po 3 mies.	37 vs 13	11% vs 8%	NS ⁱ
		po 12 mies.	45 vs 22	22% vs 18%	NS ⁱ
		po 24 mies.	45 vs 22	36% vs 32%	NS ⁱ
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	77% vs 81%	p=0,1252 ^j
Green 2002a	GSR vs CPA	6 mies.	20 vs 18	0% vs 2% ^e	NS ⁱ
	LPR vs CPA	6 mies.	20 vs 18	0% vs 2% ^e	NS ⁱ
	LPR vs GSR	6 mies.	20 vs 20	0% vs 0%	NS ⁱ
	GSR vs LPR	6 mies.	20 vs 20	0% vs 0%	NS ⁱ
Heyns 2003	TRP vs LPR	9 mies. ^a	140 vs 144	4% vs 10%	IS ⁱ
Kaisary 1991	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg. ^b	176 vs 182	58% vs 64%	p = 0,23 ^j
Parmar 1985	TRP vs ORX	15 mies.	38 vs 32	5% vs 6%	NS

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
		24 mies.	55 vs 49	15% vs 14%	
		45 mies.	55 vs 49	51% vs 51%	
Schulze 1988	GSR vs ORX	3 mies. ^a	17 vs 19	24% vs 5% ^h	NS ⁱ
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	10% vs 14%	NS ⁱ
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	71% vs 67%	NS ⁱ

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) zgony stanowiące składową TTF; e) zgony raportowane jako element wycofania z badania; g) dodatkowo podano informację, że po upływie 6,3 lat (mediana) odsetek zgonów wyniósł 56%; h) dane skumulowano na potrzeby analizy statystycznej; i) na podstawie obliczeń własnych; j) na podstawie publikacji źródłowej.

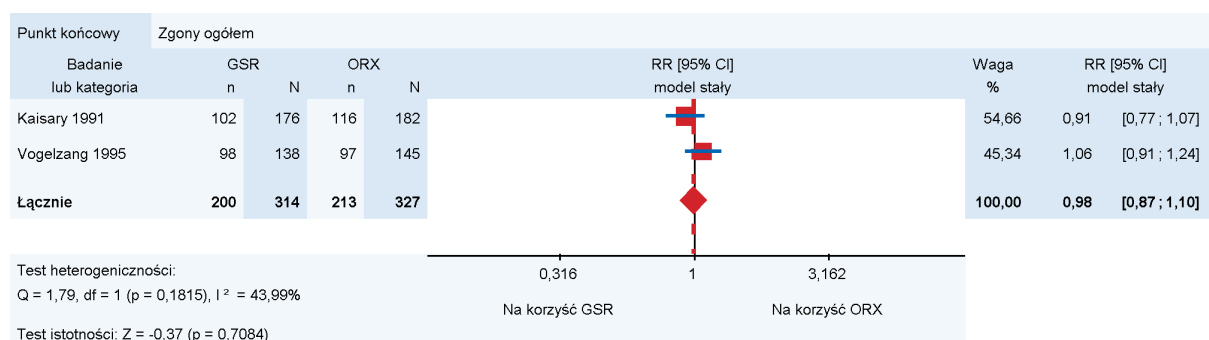
9.1.1. Goserelina

Zastosowanie GSR w okresie leczenia wynoszącym 3 miesiące nie wiąże się ze znamionym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonów ogółem (RR = 4,47 [0,55; 36,19]; Schulze 1988). Podobne wyniki otrzymano dla okresu obserwacji wynoszącego 24–48 miesięcy (RR = 0,98 [0,87; 1,10]; Wykres 9-I).

Wykazano, że zastosowanie GSR zamiast CPA nie skutkuje istotnymi statystycznie różnicami w częstości wystąpienia zgonów ogółem po okresie obserwacji do 48 miesięcy (RR = 0,72 [0,41; 1,27]; Thorpe 1996). W badaniu Green 2002a, gdzie zgony raportowano jako przyczynę utraty z badania, nie odnotowano przypadków zgonu zarówno w grupie GSR, jak i w grupie LPR, podczas gdy w grupie CPA odnotowano 2 przypadki zgonu (RR_{GSR vs CPA} = 0,18 [0,01; 3,54]; Green 2002a).

Wykres 9-I.

Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.1.2. Leuprorelina

Po 9 miesiącach leczenia odsetek zgonów w grupie LPR był wyższy niż w grupie TRP (10% vs 4%), przy czym różnica między grupami dla parametru względnego nie osiągnęła znamionności

statystycznej (RR = 2,43 [0,97; 6,09]; Heyns 2003), podczas gdy wartość parametru bezwzględnego wskazuje na przewagę TRP (NNH_{9mies.} = 16 [8; 843]).

W badaniu Green 2002a, gdzie zgony raportowano jako przyczynę utraty z badania, nie odnotowano przypadków zgonu zarówno w grupie LPR, jak i w grupie GSR, podczas gdy w grupie CPA odnotowano 2 przypadki zgonu (RR_{LPR vs CPA} = 0,18 [0,01; 3,54]; Green 2002a).

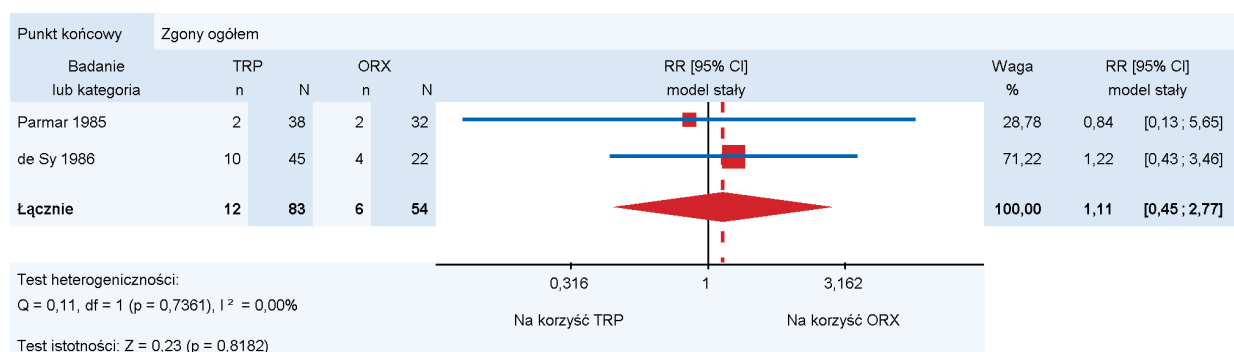
9.1.3. Tryptorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP i ORX odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów po okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące (RR = 1,41 [0,17; 11,46]; de Sy 1986). Podobne wyniki uzyskano kumulując wyniki 2 badań (w tym de Sy 1986) po 12–15 miesiącach (RR = 1,11 [0,45; 2,77]; Wykres 9-II), jak również po 24 miesiącach (RR = 1,07 [0,60; 1,91]; Wykres 9-III). Wydłużenie czasu obserwacji do 45 miesięcy także nie pozwoliło na wykazanie znamienych statystycznie różnic między interwencjami (RR = 1,00 [0,68; 1,46]; Parmar 1985).

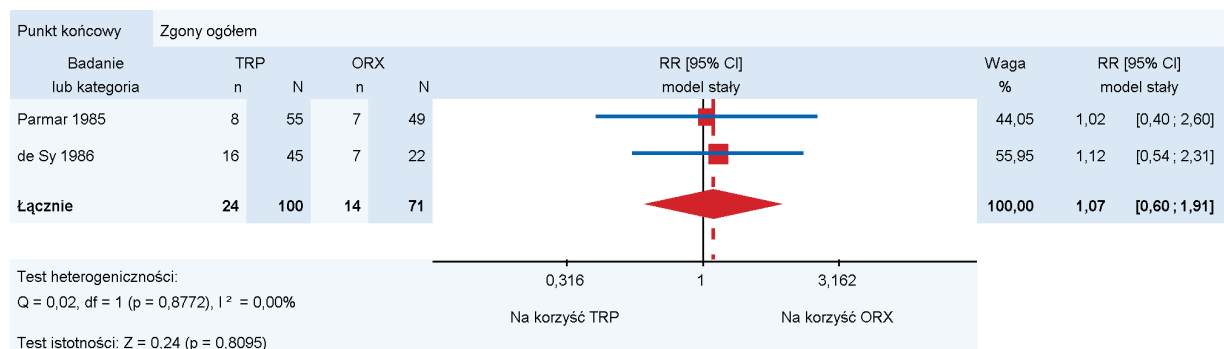
Po 9 miesiącach leczenia odsetek zgonów w ramieniu TRP był niższy niż w ramieniu LPR (4% vs 10%), przy czym różnica między grupami dla parametru względnego nie osiągnęła znamienności statystycznej (RR = 0,41 [0,16; 1,03]; Heyns 2003), natomiast wartość parametru bezwzględnego wskazuje na przewagę TRP (NNT_{9mies} = 17 [9; 844]; Heyns 2003).

Sposób raportowania zgonów w badaniu Botto 2007 uniemożliwił analizę statystyczną, w publikacji podano jedynie informację, iż w okresie 8 lat zmarło w sumie 63 pacjentów w obydwu grupach (TRP, ORX).

Wykres 9-II.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 12-15 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania TRP vs ORX – monoterapia rRGK



Wykres 9-III.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 24-miesięcznym okresie obserwacji dla porównania TRP vs ORX – monoterapia rRGK

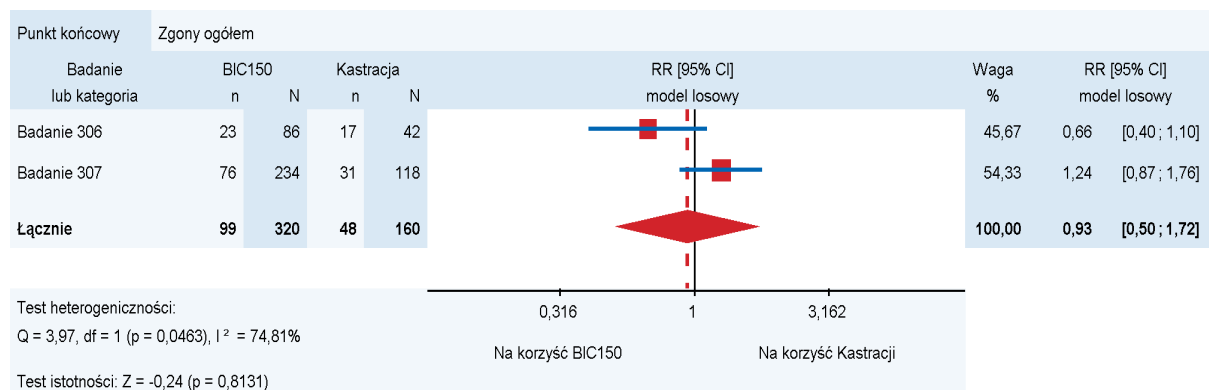


9.1.4. Bicalutamid

Stwierdzono, że stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX wiąże się w sposób istotny statystycznie ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zgonów ogółem (RR = 2,04 [1,16; 3,59]; NNH_{67-75tyg} = 11 [6; 48]; Badanie 301), natomiast w porównaniu z ORX/GSR uzyskano nieistotną statystycznie różnicę (RR = 1,12 [0,85; 1,47], Badanie 302). Autorzy Badania 303 nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów raportowanych w formie części składowej niepowodzenia leczenia w grupie BIC₅₀ i ORX/GSR (RR = 0,64 [0,25; 1,61]; Badanie 303). Ze względu na różnice dotyczące klasyfikowania zgonów, nie przeprowadzono metaanalizy wyników Badania 302 oraz Badania 303.

W przypadku porównania BIC₁₅₀ z ORX/GSR nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pod względem ryzyka wystąpienia zgonów ogółem w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (RR = 0,93 [0,50; 1,72]; Wykres 9-IV). Odnotowano istotną heterogeniczność wyników, będącą prawdopodobnie rezultatem braku stratyfikacji pacjentów w zależności od stadium zaawansowania nowotworu przed randomizacją do badania, co mogło wpłynąć na różnice w ryzyku wyjściowym.

Wykres 9-IV.
Ryzyko względne wystąpienia zgonów ogółem dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.1.5. Flutamid

W badaniu porównującym FLU z CPA nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami w ryzyku wystąpienia zgonu (RR = 0,96 [0,85; 1,07]; EORTC 30892). W badaniu Boccon-Gibod 1997, gdzie oceniano zgony raportowane łącznie z współistnieniem choroby, będące dodatkowo przyczyną wycofania z badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a ORX w ryzyku wystąpienia zgonu (RR = 0,46 [0,09; 2,42]; Boccon-Gibod 1997).

9.1.6. Zestawienie wyników

W dostępnych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR oraz TRP a ORX pod względem ryzyka zgonu. Nie odnaleziono natomiast badań dla porównania LPR vs ORX, z kolei jedno dostępne badanie porównujące LPR z TRP sugeruje przewagę TRP, aczkolwiek różnica między grupami znajduje się na granicy istotności statystycznej. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR a CPA.

Wyniki dotyczące zgonów dla BIC są niespójne – w jednym badaniu wykazano niższą skuteczność BIC₅₀ niż ORX, podczas gdy w drugim badaniu dla tej samej dawki różnice względem kastracji (ORX lub GSR) były nieistotne statystycznie. Z kolei dla wyższej dawki BIC (150 mg/dobę) nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem kastracji (ORX lub GSR). Uzyskane wyniki dla bicalutamidu cechowały się stosunkowo dużą heterogenicznością, co obniża wiarygodność uzyskanych wyników. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a ORX odnośnie ryzyka zgonu/współistniejącej choroby dodatkowo stanowiących przyczynę wycofania z badania (Tabela 9-II).

Tabela 9-II.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów ogółem – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	3 mies. ^a	4,47 [0,55; 36,19]	niski	IM, Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
	ORX	2	24–48 mies.	0,98 [0,87; 1,10]	wysoki	-
	CPA	1	48 mies.	0,72 [0,41; 1,27]	wysoki	-
	CPA	1	6 mies.	0,18 [0,01; 3,54]	niski	IM, Q
	LPR	1	6 mies.	N/A	-	-
LPR	GSR	1	6 mies.	N/A	-	-
	TRP	1	9 mies.	2,43 [0,97; 6,09]	wysoki	-
	CPA	1	6 mies.	0,18 [0,01; 3,54]	niski	IM, Q
TRP	ORX	1	3 mies.	1,41 [0,17; 11,46]	niski	Q, IM
	ORX	2	12-15 mies.	1,11 [0,45; 2,77]	średni	Q
	ORX	2	24 mies.	1,07 [0,60; 1,91]	średni	Q
	ORX	1	45 mies.	1,00 [0,68; 1,46]	średni	Q
	LPR	1	9 mies. ^a	0,41 [0,16; 1,03]	wysoki	-
BIC ₅₀	ORX	1	67–75 tyg. ^c	2,04 [1,16; 3,59]	wysoki	-
	kastracja	1	61 vs 66 tyg. ^b	1,12 [0,85; 1,47]	średni	Q
	kastracja	1	86 tyg. ^b	0,64 [0,25; 1,61]	niski	IM (-2)
BIC ₁₅₀	kastracja	2	202–205 tyg. ^b	0,93 [0,50; 1,72]	niski	Q, H
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	0,46 [0,09; 2,42]	niski	IM, Q
	CPA	1	8,6 lat ^b	0,96 [0,85; 1,07]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite raportowano w 11 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR, TRP) stosowane w monoterapii z ORX, kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) lub między sobą. W większości badań dostępne były HR dla czasu do zgonu (TTD), natomiast w jednej pracy (EORTC 30892) dodatkowo przedstawiono dane dla przeżycia całkowitego (OS). Okres leczenia/obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 9 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 7-XV).

Tabela 9-III.
Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie całkowite [%]			TTD		Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.]	HR [95%CI]	
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	67 vs 75 tyg. ^c	186 vs 190	78 vs 87	43 vs 57	bd	18,5 vs 26,8	1,76 [1,27; 2,44]	p = 0,0007 ^e
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	61 vs 66 tyg. ^b	150 vs 154	75 vs 79	52 vs 54	bd	24,6 vs 24,3	1,34 [0,94;1,95]	bd
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	86 tyg. ^b	259 vs 257	84 vs 86	bd	bd	bd	1,29 [0,96; 1,72]	p = 0,09
Badanie 306/307 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	6,3 lat ^b	320 vs 160	94 vs 94	88 vs 81	53 vs 57	63,5 vs 69,9	1,05 [0,81; 1,36]	p = 0,70
Badanie 306/307 (M1)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg ^b	537 vs 268	80 vs 85	53 vs 59	bd	24,2 vs 25,6	1,30 [1,04;1,64]	p = 0,02
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	69 mies.	54 vs 50	bd	bd	bd	bd	bd	NS dla 69 mies.
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	bd	bd	36 vs 32	42 vs 36	1,22 [0,95; 1,57] ^f	p = 0,1252 ^e
Heyns 2003	TRP vs LPR	9 mies. ^a	140 vs 144	97 vs 91 ^d	bd	bd	bd	bd	p = 0,033
Kaisary 1991	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg ^b	176 vs 182	79 vs 81	58 vs 53	bd	27,5 vs 14,1	bd	p = 0,23
Parmar 1988	TRP vs ORX	45 mies.	58 vs 55	74 vs 80	55 vs 62	bd	16 vs 18 ^c	bd	bd
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	79 vs 93	59 vs 63	27 vs 27	27,4 vs 31,3	1,12 [0,85; 1,49]	p = 0,42

a) okres interwencji; b) mediana ; c) średnia; d) 9 mies.; e) dla OS; f) dla OS CPA vs FLU.

9.2.1. Goserelina

W badaniu Vogelzang 1995 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a ORX odnośnie czasu do zgonu, analizowanego metodą hazardu Coxa (HR = 1,12 [0,85; 1,49]). W drugim badaniu (Kaisary 1991), dotyczącym tego samego porównania, również nie stwierdzono różnic między interwencjami (p = 0,23), jednakże nie podano szczegółowych wyników analizy statystycznej (brak HR).

W metaanalizie obu badań dla poszczególnych okresów obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR oraz ORX odnośnie odsetka:

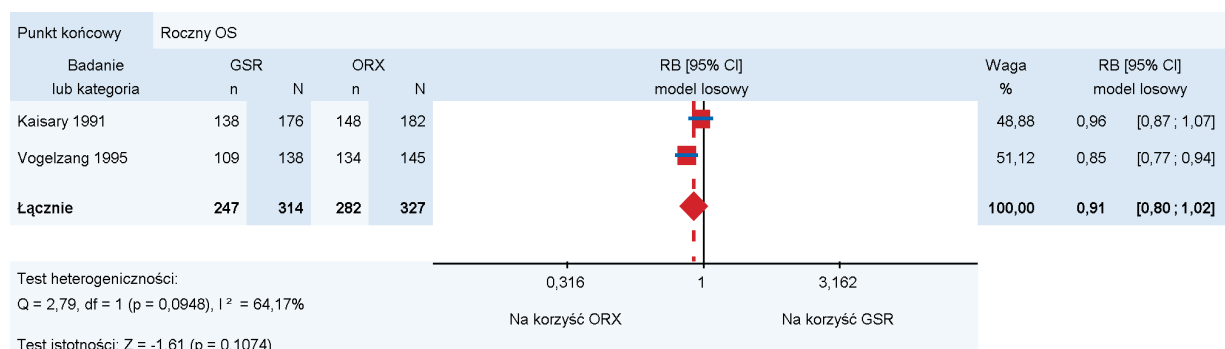
- przeżyć 1-roczych (RB = 0,91 [0,80; 1,02]; Wykres 9-V);
- przeżyć 2-letnich (RB = 1,01 [0,89; 1,16]; Wykres 9-VI);

Dodatkowo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR oraz ORX odnośnie odsetka przeżyć 5-letnich (RB = 1,00 [0,68; 1,46]; Vogelzang 1995).

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność dla wyników po 1. roku, której przyczyn nie udało się ustalić.

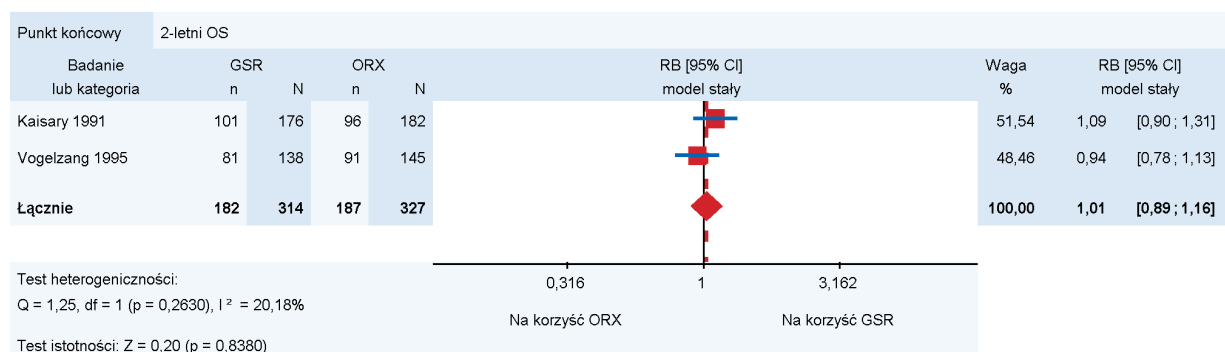
Wykres 9-V.

Korzyść względna rocznego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



Wykres 9-VI.

Korzyść względna 2-letniego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.2.2. Leuprorelina

Wyniki porównania LPR z TRP podane przez autorów publikacji wskazują na obecność istotnej statystycznie różnicy w całkowitym przeżyciu po 9 miesiącach na korzyść TRP ($p = 0,033$). Wyniki analizy statystycznej dla parametrów względnych i bezwzględnych wskazują na graniczną istotność zaobserwowanej różnicy (RB = 0,936 [0,880; 0,996]; NNH = 16 [8; 239]; Heyns 2003), co świadczy o niskiej precyzji uzyskanego wyniku.

9.2.3. Tryptorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP a ORX odnośnie:

- przeżycia 1-letniego (RB = 0,91 [0,74; 1,11]; Parmar 1985);
- przeżycia 2-letniego (RB = 0,89 [0,64; 1,23]; Parmar 1985).

Wyniki analizy dla porównania TRP względem LPR dla 9-miesięcznego przeżycia całkowitego przedstawiono w rozdz. 9.2.2.

9.2.4. Bicalutamid

Stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem śmiertelności całkowitej, analizowanej metodą hazardu Coxa (HR = 1,76 [1,27; 2,44]; Badanie 301). Podobne wyniki, wskazujące na przewagę ORX nad BIC₅₀, uzyskano analizując odsetki:

- przeżyć 1-letnich (RB = 0,90 [0,82; 0,99]; NNH = 11 [6; 81]; Badanie 301);
- przeżyć 2-letnich (RB = 0,75 [0,61; 0,92]; NNH = 6 [4; 22]; Badanie 301).

Stosowanie BIC₅₀ zamiast kastracji wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem śmiertelności całkowitej, analizowanej metodą hazardu Coxa (HR = 1,31 [1,04; 1,64]; Wykres 9-VII).

Natomiast dla porównania BIC₅₀ z kastracją (ORX/GSR) różnice dotyczące przeżycia całkowitego nie były istotne statystycznie w odniesieniu do:

- przeżycia 1-letniego (RB = 0,97 [0,91; 1,03]; Wykres 9-VIII)
- przeżycia 2-letniego (RB = 0,96 [0,78; 1,19]; Badanie 302).

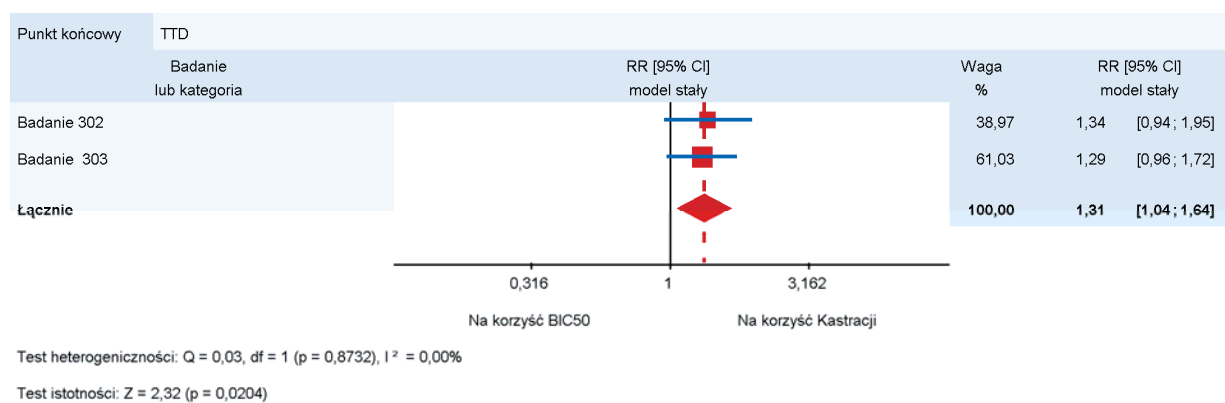
W łącznej analizie badań 306/307 wykazano równoważny wpływ BIC₁₅₀ oraz kastracji (ORX/GSR) na przeżycie całkowite (HR = 0,93 [0,66; 1,31]; $p = 0,67$) przy założonym 25-procentowym marginesie uprawniającym do stwierdzenia równoważności pomiędzy interwencjami. Dodatkowo w ramach badania przeprowadzono analizę z uwzględnieniem stopnia zaawansowania RGK (M0, M1).

Dane z badania 306/307, dotyczące porównania BIC₁₅₀ z kastracją (ORX/GSR), analizowano w podziale uwzględniającym stopień zaawansowania RGK (M0, M1). W subpopulacji z rakiem miejscowo zaawansowanym (M0) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie czasu do zgonu, analizowanego metodą hazardu Coxa (HR = 1,05 [0,81; 1,36]; Badanie

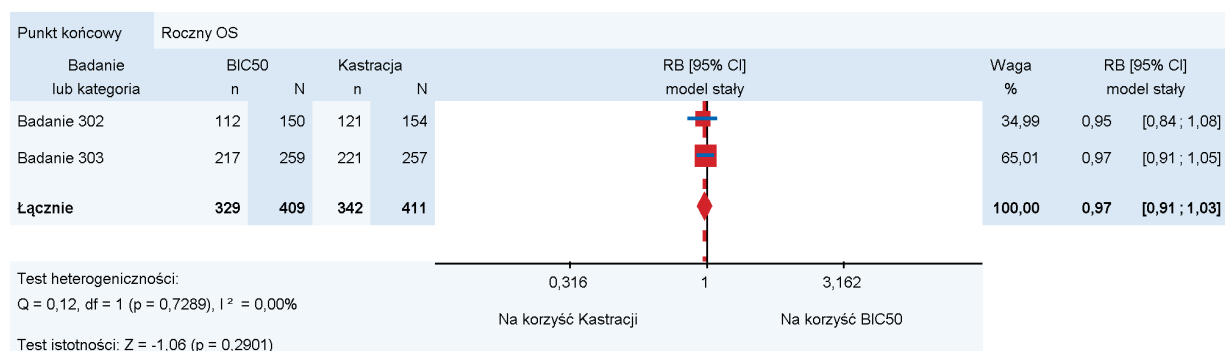
306/307 (M0)). W analizie dla poszczególnych okresów obserwacji wykazano, że odsetek całkowitych przeżyć nie różnił się istotnie statystycznie po roku (RB = 1,00 [0,95; 1,05]; Badanie 306/307), natomiast po 2 latach wykazano już przewagę BIC₁₅₀ (RB = 1,09 [1,00; 1,19]; NNT = 14 [7; 1093]; Badanie 306/307).

W subpopulacji z rozsiałym RGK (M1) wykazano, że stosowanie BIC₁₅₀ zamiast ORX/GSR związane było z niekorzystnym wpływem na czas do zgonu, analizowany metodą hazardu Coxa (HR = 1,30 [1,04; 1,64]; Badanie 306/307 (M1)). W analizie dla poszczególnych okresów obserwacji wykazano, że odsetek całkowitych przeżyć nie różnił się istotnie statystycznie zarówno po roku (RB = 0,94 [0,88; 1,01]; Badanie 306/307), jak i po dwóch latach (RB = 0,90 [0,79; 1,02]; Badanie 306/307).

Wykres 9-VII.
Hazard względny czasu do zgonu dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Wykres 9-VIII.
Korzyść względna wystąpienia rocznego przeżycia całkowitego dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.2.5. Flutamid

Porównując FLU z ORX w okresie obserwacji wynoszącym 69 miesięcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą FLU a ORX (Boccon-Gibod 1997), aczkolwiek w publikacji źródłowej nie przedstawiono danych liczbowych.

W innym badaniu oceniającym FLU względem CPA również nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie całkowitego przeżycia analizowanego metodą hazardu Coxa ($HR_{CPA \text{ vs } FLU} = 1,22$ [0,95; 1,57; EORTC 30892]). Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,6 lat.

9.2.6. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych danych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR i TRP a kastracją chirurgiczną pod względem przeżycia całkowitego. Nie odnaleziono danych dla porównania LPR vs ORX, natomiast wyniki jednego badania wskazują na istotną statystycznie przewagę TRP nad LPR po 9 miesiącach leczenia.

Podanie BIC_{50} w porównaniu do ORX wiąże się ze zwiększeniem śmiertelności w grupie BIC. Stosowanie BIC_{50} zamiast kastracji wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem śmiertelności całkowitej ($HR = 1,31$ [1,04; 1,64]).

Na podstawie dostępnych danych nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy BIC_{150} a kastracją pod względem czasu do zgonu dla populacji M0, podczas gdy obserwowano istotną statystycznie różnicę dla populacji M1 na korzyść kastracji.

Dane dla porównania FLU z ORX, pochodzące z jednego badania przeprowadzonego na małej próbie, wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami pod względem całkowitego przeżycia. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a CPA odnośnie tego punktu końcowego (Tabela 9-IV).

Tabela 9-IV.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1/2	1 rok	RB = 0,91 [0,80; 1,02]	średni	H
			2 lata	RB = 1,01 [0,89; 1,16]	wysoki	-
			5 lat	RB = 1,00 [0,68; 1,46]	wysoki	-
LPR	TRP	1	9 mies. ^a	RB = 0,94 [0,88; 1,00]	wysoki	-
TRP	ORX	1	1 rok	RB = 0,91 [0,74; 1,11]	średni	Q
	ORX	1	2 lata	RB = 0,89 [0,64; 1,23]	średni	Q
	LPR	1	9 mies. ^a	RB = 1,07 [1,00; 1,14]	wysoki	-
BIC₅₀	ORX	1	67 vs 75 tyg. ^c	HR = 1,76 [1,27; 2,44]	wysoki	-
	Kastracja	2	61 vs 66 tyg. ^d	HR = 1,31 [1,04; 1,64]	średni	Q
BIC₁₅₀ (M0)	Kastracja	2	6,3 lat ^d	HR = 1,05 [0,81; 1,36]	średni	Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
BIC₁₅₀ (M1)	Kastracja	2	100 tyg ^b	HR = 1,30 [1,04;1,64]	średni	Q
FLU	ORX	1	69 mies.	N/A	-	-
	CPA	1	8,6 lat ^b	HR = 1,22 [0,95; 1,57]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.2.7. Zgony z powodu RGK

Zgony z powodu RGK raportowano w 7 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR, TRP) stosowane w monoterapii względem CPA, ORX oraz kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej). Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 3 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-V).

Tabela 9-V.
Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów z powodu RGK – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	67 vs 75 tyg. ^c	186 vs 190	15% vs 6%	IS ^e
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	61 vs 66 tyg. ^b	150 vs 154	31% vs 27%	NS ^e
De Sy 1986 (M1)	TRP vs ORX	12 mies.	22 vs 14	11% vs 9%	NS ^e
	TRP vs ORX	24 mies.	22 vs 14	68% vs 43%	NS ^e
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	47% vs 54%	p = 0,1195 ^f
Kaisary 1991	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg. ^b	148 vs 144	52% vs 54% ^d	NS ^e
Schulze 1988	GSR vs ORX	3 mies. ^a	17 vs 19	18% vs 0%	NS ^e
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	48% vs 48%	NS ^e

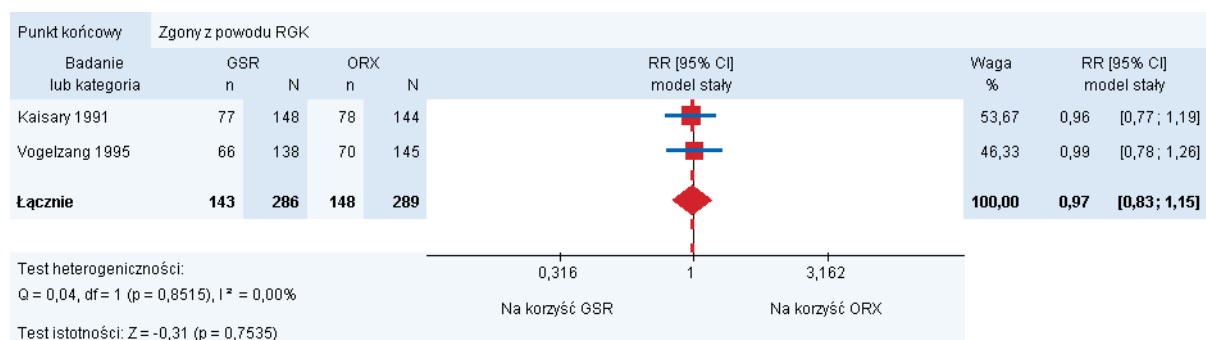
a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) kumulowane wyniki zgonów z powodu choroby oraz z powodu choroby i innych przyczyn; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

9.2.8. Goserelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a ORX pod względem ryzyka wystąpienia zgonu z powodu RGK w metaanalizie 2 badań (RR = 0,97 [0,83; 1,15]; Wykres 9-IX), w których okres obserwacji wynosił 24 (Kaisary 1991) i 48 miesięcy (Vogelzang 1995). W jednym małym badaniu po 3 miesiącach leczenia również nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic odnośnie ryzyka zgonów (RR = 7,78 [0,43; 140,50]; Schulze 1988).

Wykres 9-IX.

Ryzyko względne występowania zgonów z powodu RGK dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.2.9. Tryptorelina

W jednej publikacji podano informację odnośnie liczby zgonów z powodu progresji choroby, jednakże wyniki te odnosiły się jedynie do podgrupy pacjentów, którzy przed rozpoczęciem terapii mieli rozsiałą postać raka. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka zgonu z powodu progresji choroby zarówno po 1. (RR = 1,59 [0,36; 7,11]; de Sy 1986), jak i po 2. roku obserwacji (RR = 1,59 [0,82; 3,11]; de Sy 1986).

9.2.10. Bicalutamid

Wykazano, że podanie BIC₅₀ zamiast ORX jest związane z istotnie statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia zgonów z powodu RGK (RR = 2,60 [1,33; 5,07]; NNH_{67-75tyg.} = 10 [6; 31]; Badanie 301), natomiast podanie BIC₅₀ zamiast ORX/GSR nie stwierdzono istotnie statystycznego zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonów z powodu RGK (RR = 1,12 [0,79; 1,60], Badanie 302).

9.2.11. Flutamid

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU oraz CPA odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów z powodu RGK (RR = 0,87 [0,70; 1,08]; EORTC 30892).

9.2.12. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu z powodu RGK, podczas gdy różnice pomiędzy LHRHa (GSR, TRP) a ORX nie były istotne statystycznie. Nie wykazano również przewagi FLU nad CPA pod względem ryzyka zgonu związanego z RGK (Tabela 9-VI).

Tabela 9-VI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów z powodu RGK – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	3 mies. ^a	7,78 [0,43; 140,50]	b. niski	IM (-2), Q
	ORX	2	24–48 mies.	0,97 [0,83; 1,15]	średni	IM
TRP	ORX	1	12 mies.	1,59 [0,36; 7,11]	niski	Q, IM
	ORX	1	24 mies.	1,59 [0,82; 3,11]	niski	Q, IM
BIC₅₀	ORX	1	67 vs 75 tyg. ^c	2,60 [1,33; 5,07]	wysoki	-
	Kastracja	1	61 vs 66,6 tyg. ^b	1,12 [0,79; 1,60]	średni	Q
FLU	CPA	1	8,6 lat ^b	0,87 [0,70; 1,08]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.2.13. Przeżycie specyficzne dla nowotworu

Dane dotyczące przeżycia specyficznego dla nowotworu raportowano tylko w jednym badaniu dla porównania monoterapii TRP z ORX, w którym okres obserwacji wynosił 8 lat (Tabela 9-VII).

Tabela 9-VII.
Zestawienie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie specyficzne dla nowotworu [%]			Mediana [mies.]	HR [95%CI]	Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie			
Botto 2007	TRP vs ORX	8 lat	40 vs 40	93 vs 98	71 vs 73	41 vs 29	37,5 vs 33,0	bd	p = 0,99

9.2.14. Tryptorelina

W jedynym badaniu porównującym TRP z ORX nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu specyficznym dla nowotworu w okresie obserwacji wynoszącym 8 lat ($p = 0,99$), jednakże nie podano szczegółowych wyników analizy statystycznej (brak HR). W analizie dla odsetka pacjentów również nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami po:

- 1 roku (RB = 0,95 [0,86; 1,05]; Botto 2007),
- 2 latach (RB = 0,97 [0,73; 1,28]; Botto 2007);
- 5 latach (RB = 1,45 [0,77; 2,73]; Botto 2007).

9.2.15. Zestawienie wyników

Dane dotyczące przeżycia specyficznego dla RGK raportowano tylko w jednym badaniu porównującym TRP z ORX, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Z uwagi na małą liczebność próby uzyskane wyniki należy traktować z ostrożnością.

Tabela 9-VIII.
Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
TRP	ORX	1	1 rok	0,95 [0,86; 1,05]	średni	Q
			2 lata	0,97 [0,73; 1,28]		
			5 lat	1,45 [0,77; 2,73]		

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.3. Progresja choroby

Progresję choroby raportowano w 15 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, FLU, LPR, TRP) stosowane w monoterapii względem ORX, kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) oraz wzajemnie między sobą. W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria oceny progresji, niemniej jednak w większości obejmowały bądź to wystąpienie objawów klinicznych (np. powiększenie lub pojawienie się przerzutów), bądź uzyskanie odpowiednich wartości wskaźników laboratoryjnych (np. wzrost PSA lub fosfatazy alkalicznej). Szczegółowe definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie (rozdział 13.). Okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił od 3 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-IX).

Tabela 9-IX.
Zestawienie wyników dotyczących występowania progresji choroby – monoterapia rRGK

Badanie	Rodzaj progresji	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	Obiektywna kliniczna	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 153	52% vs 36%	IS ^e
Badanie 302	Obiektywna kliniczna	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	119 vs 126	45% vs 45%	NS ^f
Badanie 303	Obiektywna kliniczna	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	243 vs 243	43% vs 33%	p = 0,002 ^f
Badanie 306 (M0)	Obiektywna kliniczna	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	202 tyg. ^b	86 vs 42	48% vs 64%	NS ^e
Badanie 307 (M0)	Obiektywna kliniczna	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	205 tyg. ^b	234 vs 118	65% vs 53%	IS ^e
Badanie 306/307 (M1)	Obiektywna kliniczna	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	862 vs 423	69% (łącznie)	bd
Boccon-Gibod 1997	Obiektywna kliniczno-biochemiczna	FLU vs ORX	min 36 mies.	44 vs 42	93% vs 86%	NS ^e
De Sy 1986 (M1)	bd	TRP vs ORX	24 mies.	22 vs 14 ^e	68% vs 43%	NS ^e
EORTC 30892	Obiektywna kliniczna ^d	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	34% vs 35%	NS ^e
Kasiary 1991	Obiektywna kliniczna	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg. ^b	148 vs 144	11% vs 6%	NS ^f
Parmar 1985	Obiektywna kliniczno-biochemiczna	TRP vs ORX	24 mies.	55 vs 49	16% vs 18%	NS ^e
Schulze 1988	bd	GSR vs ORX	3 mies. ^a	17 vs 19	0% vs 5%	NS ^e
Sciarra 2004	Kliniczna lub biochemiczna	BIC ₁₅₀ vs TRP	24 mies.	24 vs 24	0% vs 0%	bd
Smith 2004	Obiektywna kliniczno-biochemiczna	LPR vs BIC ₁₅₀	12 mies.	26 vs 25	0% vs 4%	NS ^e
Thorpe 1996	Obiektywna kliniczno-biochemiczna	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	53% vs 48%	NS ^e
Vogelzang 1995	Obiektywna kliniczna	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	9% vs 10%	NS ^e

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) suma pacjentów, u których zaobserwowano progresję kliniczną oraz progresję kliniczną/biochemiczną; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

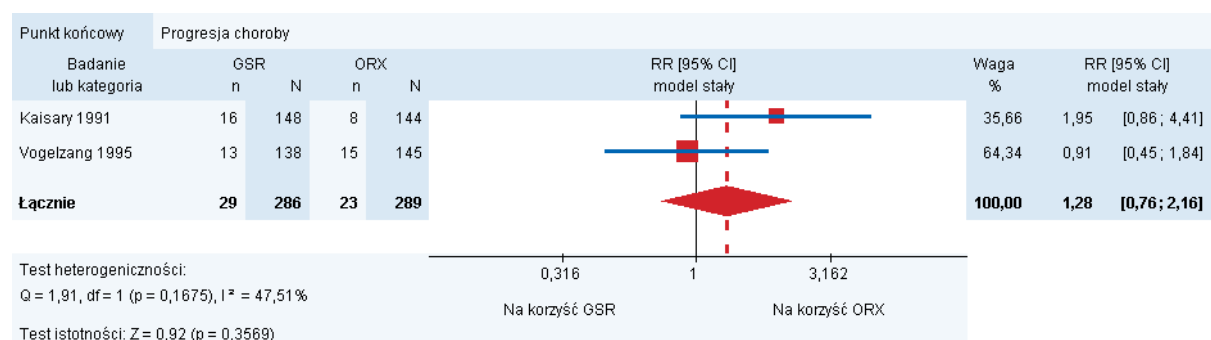
9.3.1. Goserelina

Zastosowanie GSR nie wiąże się z istotnym statystycznie spadkiem ryzyka wystąpienia progresji choroby (brak definicji) w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (RR = 0,37 [0,02; 8,53]; Schulze 1988).

W badaniach o dłuższym okresie obserwacji (od ok. 2 do 4 lat) również nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pod względem progresji obiektywnej klinicznej (Kaisary 1991, Vogelzang 1995). Wyniki metaanalizy tych dwóch badań również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GSR i ORX (RR = 1,28 [0,76; 2,16]; Wykres 9-X).

W badaniu porównującym GSR z CPA nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów z progresją obiektywną kliniczno-biochemiczną w okresie obserwacji do 48 miesięcy (RR = 1,10 [0,89; 1,35]; Thorpe 1996).

Wykres 9-X.
Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.3.2. Leuprorelina

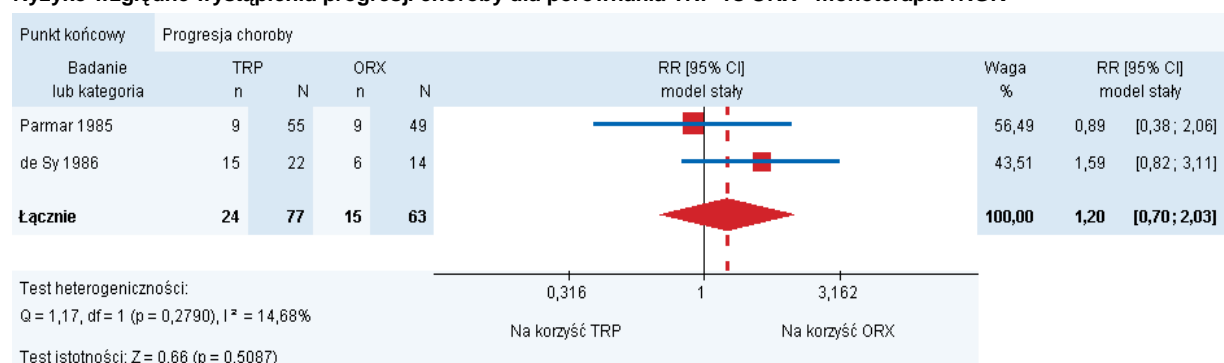
W jednym badaniu po 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a BIC₁₅₀ pod względem ryzyka wystąpienia progresji obiektywnej kliniczno-biochemicznej (RR = 0,32 [0,01; 7,34]; Smith 2004).

9.3.3. Tryptorelina

Podanie TRP zamiast ORX nie wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia obiektywnej, kliniczno-biochemicznej progresji choroby, u pacjentów w stadium zaawansowania M1 (RR = 1,20 [0,70; 2,03]; Wykres 9-XI).

Nie odnotowano przypadku wystąpienia progresji choroby (klinicznej lub biochemicznej) w żadnej z badanych grup (TRP vs BIC₁₅₀; Sciarra 2004).

Wykres 9-XI.
Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania TRP vs ORX - monoterapia rRGK



9.3.4. Bicalutamid

Zastosowanie BIC₅₀ zamiast ORX związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia progresji objektywnej klinicznej (RR = 1,45 [1,12; 1,89]; NNH_{36,6–40,3tyg.} = 6 [3; 18]; Badanie 301). Skumulowane wyniki dwóch badań porównujących BIC₅₀ z kastracją (ORX/GSR) wskazują na wyższe ryzyko progresji objektywnej klinicznej, zaobserwowana różnica jest nieistotna statystycznie (RR = 1,18 [0,99; 1,41]; Wykres 9-XII).

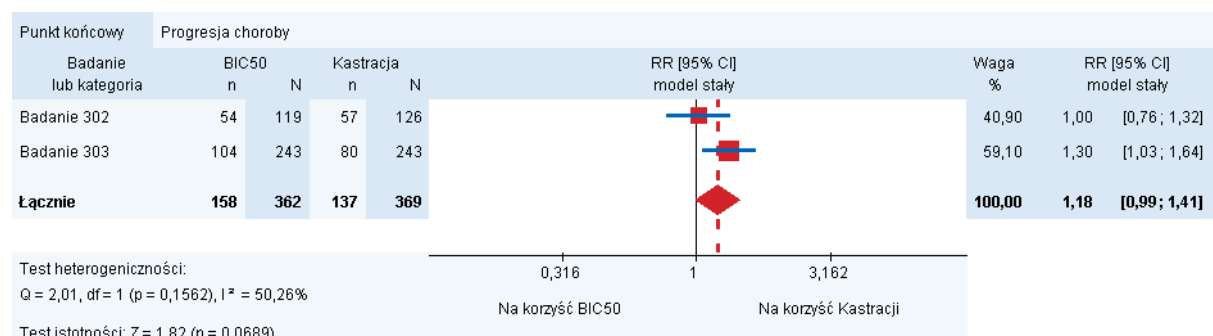
Stwierdzono że podanie BIC₁₅₀ zamiast kastracji u pacjentów w stadium zaawansowania choroby M0 nie wiąże się w sposób istotny statystycznie ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia objektywnej, klinicznej progresji choroby (RR = 0,97 [0,59; 1,57]; Wykres 9-XIII). Stwierdzono heterogeniczność wyników, spowodowaną prawdopodobnie różnicami metodologicznymi badań:

- ORX/GSR: RR= 0,74 [0,54; 1,02]; Badanie 306,
- ORX/GSR: RR = 1,22 [1,00; 1,48]; NNH_{202–205tyg.} = 8 [4; 145]; Badanie 307.

Analizując wyniki dla populacji M1 wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 100 tygodni u 69% pacjentów zaobserwowano objektywną, kliniczną progresję choroby (Badanie 306/307).

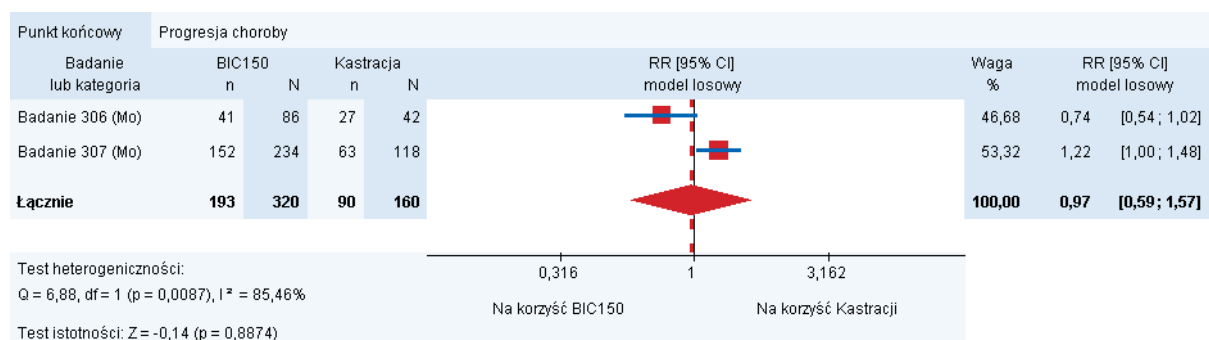
Pod względem ryzyka wystąpienia objektywnej, kliniczno-biochemicznej progresji BIC₁₅₀ nie różnił się istotnie statystycznie zarówno od LPR po 12 miesiącach (RR = 3,12 [0,13; 73,06]; Smith 2004). Nie odnotowano przypadku wystąpienia progresji choroby (klinicznej lub biochemicznej) w żadnej z badanych grup (BIC₁₅₀ vs TRP; Sciarra 2004).

Wykres 9-XII.
Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Wykres 9-XIII.

Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.3.5. Flutamid

W jedynym badaniu porównującym FLU z ORX nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka pacjentów, u których wystąpiła obiektywna, kliniczno-biochemiczna progresja choroby (RR = 1,09 [0,94; 1,26]; Boccon-Gibod 1997).

Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy FLU a CPA pod względem ryzyka wystąpienia obiektywnej klinicznej progresji choroby (RR = 0,96 [0,70; 1,30]; EORTC 30892).

9.3.6. Zestawienie wyników

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem progresji choroby pomiędzy LHRHa (GSR, TRP) a ORX, jak również pomiędzy LHRHa a AA (GSR vs CPA, LPR vs BIC₁₅₀, TRP vs BIC₁₅₀).

Wykazano, że stosowanie BIC₅₀ może wiązać się z wyższym ryzykiem progresji niż stosowanie ORX, jak również ORX/GSR, aczkolwiek w tym ostatnim porównaniu uzyskano różnice na granicy istotności. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy wyższą dawką bicalutamidu (LPR vs BIC₁₅₀) a kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną, jak również pomiędzy FLU a ORX oraz pomiędzy FLU a CPA (Tabela 9-X).

Tabela 9-X.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania progresji choroby – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	3 mies. ^a	0,37 [0,02; 8,53]	niski	IM, Q
	ORX	2	od 24 do 48 mies.	1,28 [0,76; 2,16]	wysoki	-
	CPA	1	48 mies.	1,10 [0,89; 1,35]	wysoki	-
LPR	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	0,32 [0,01; 7,34]	niski	IM, Q
TRP	ORX	2	24 mies.	1,20 [0,70; 2,03]	średni	Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
	BIC ₁₅₀	1	24 mies.	N/A	-	-
BIC ₅₀	ORX	1	36,6-40,3 tyg. ^c	1,45 [1,12; 1,89]	wysoki	-
	Kastracja	2	35,3-42 tyg. ^{ab}	1,18 [0,99; 1,41]	średni	Q
BIC ₁₅₀	Kastracja	2	202-205 tyg. ^b	0,97 [0,59; 1,57]	niski	Q, H
	TRP	1	24 mies.	N/A	-	-
	LPR	1	12 mies.	3,12 [0,13; 73,06]	niski	IM, Q
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	1,09 [0,94; 1,26]	średni	Q
	CPA	1	8,6 lat ^b	0,96 [0,70; 1,30]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.4. Czas do progresji choroby

Progresję choroby za pomocą krzywych przeżycia analizowano w 10 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR) stosowane w monoterapii względem ORX, ORX/GSR lub między sobą. We wszystkich badaniach dostępne były HR dla czasu do wystąpienia progresji (TTP), natomiast w jednej pracy (EORTC 30892) dodatkowo przedstawiono dane dla przeżycia wolnego od progresji (PFS). W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria oceny progresji, niemniej jednak w większości obejmowały bądź to wystąpienie objawów klinicznych (np. powiększenie lub pojawienie się przerzutów), bądź uzyskanie odpowiednich wartości wskaźników laboratoryjnych (np. wzrost PSA lub fosfatazy alkalicznej). Szczegółowe definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie (rozdział 13). Okres leczenia/obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 35,3 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XI).

Tabela 9-XI.
Zestawienie wyników dotyczących czasu do progresji choroby – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Odsetek pacjentów bez progresji			TTP		Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.]	HR [95%CI]	
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg ^c	153 vs 153	bd	bd	bd	bd	2,34 [1,62; 3,39]	IS
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	119 vs 126	32 vs 36	bd	bd	8,6 vs 10,4	1,14 [0,78; 1,67]	NS
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	243 vs 243	49 vs 67	bd	bd	11,8 vs 16,6	1,60 [1,19; 2,15]	p = 0,002
Badanie 306/307 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	6,3 lata ^b	320 vs 160	83 vs 85	62 vs 65	bd	bd	1,20 [0,96; 1,51]	0,11
Badanie 306/307 (M1)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	537 vs 268	50 vs 62	23 vs 35	bd	12 vs 16,1	1,44 [1,20; 1,73]	p < 0,0001
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	44 vs 42	bd	bd	bd	13 vs 12,2	bd	p = 0,9
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	bd	bd	19 vs 21 ^d	22 vs 24	0,96 [0,75; 1,22] ^d	p = 0,7213
				bd	bd	26 vs 33	26 vs 32	0,84 [0,64; 1,11] ^e	p = 0,2218
Schulze 1988	GSR vs ORX	48 tyg. ^a	19 vs 26	32 vs 70 ^f	bd	bd	bd	bd	bd
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	46 vs 36	31 vs 20	bd	11,4 vs 7,4	bd	p = 0,016
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	81 vs 83	54 vs 46	bd	bd	bd	bd	p = 0,22

a) okres leczenia; b) mediana; c) średnia; d) PFS dla CPA vs FLU; e) czas do pierwszej obserwowanej progresji choroby (TTP) CPA vs FLU; f) dla 48 tyg.

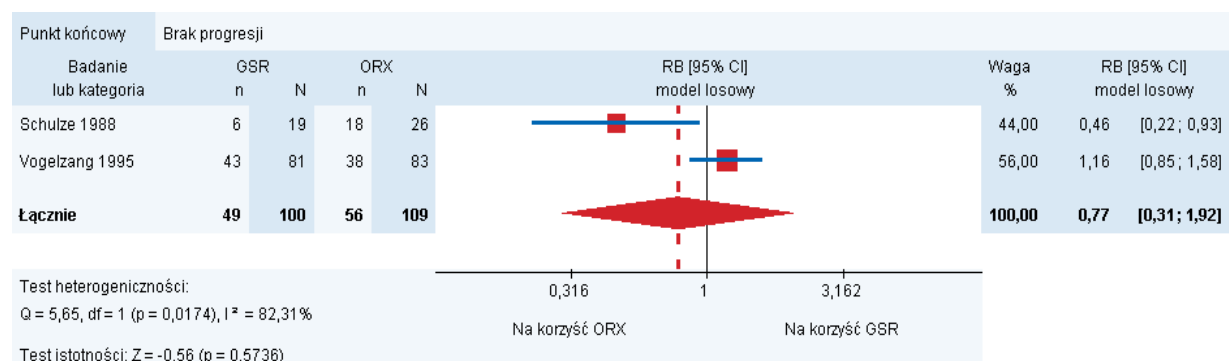
9.4.1. Goserelina

W jednym z badań dla porównania GSR względem ORX nie stwierdzono różnic między grupami odnośnie czasu do wystąpienia obiektywnej, klinicznej progresji choroby (Tabela 9-XI), podczas gdy w badaniu Schulze 1988 nie podano informacji dotyczących czasu do wystąpienia progresji choroby (brak definicji). Skumulowane wyniki obu badań dla odsetka pacjentów bez progresji choroby również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RB = 0,77 [0,31; 1,92]; Wykres 9-XIV). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność, która może wynikać z różnic w wielkości próby pomiędzy badaniami.

W badaniu Thorpe 1996 w analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, że podanie GSR zamiast CPA prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do wystąpienia kliniczno – biochemicznej progresji choroby (11 vs 7 mies.; p = 0,016). Porównanie odsetka pacjentów bez progresji wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie między lekami po roku (RB = 1,27 [0,98; 1,64]; Thorpe 1996) oraz przewagę GSR po 2 latach obserwacji (RB = 1,54 [1,07; 2,23]; NNT= 10 [5; 56]; Thorpe 1996).

Wykres 9-XIV.

Korzyść względna dla braku progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK

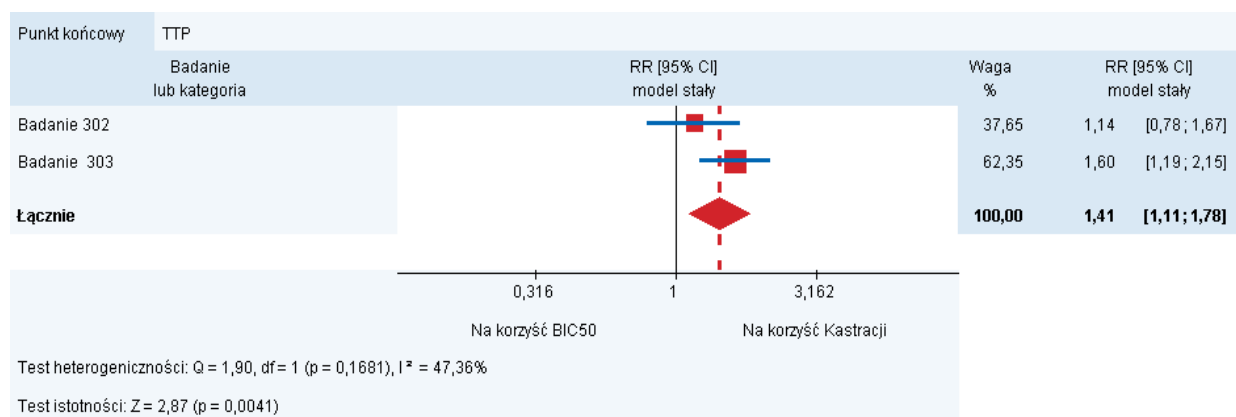


9.4.2. Bicalutamid

Analiza metodą hazardu Coxa wskazuje na przewagę ORX względem BIC₅₀ odnośnie czasu do wystąpienia obiektywnej, klinicznej progresji choroby (HR = 2,34 [1,62; 3,39]; Badanie 301). Metaanaliza 2 badań dla porównania BIC₅₀ względem ORX/GSR również wskazuje na przewagę grupy kontrolnej (HR = 1,41 [1,11; 1,78]; Wykres 9-XV).

Wykres 9-XV.

Hazard względny czasu do progresji choroby dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Dane z badań 306/307, oceniających BIC₁₅₀ względem ORX/GSR, zaprezentowano w podziale na subpopulacje wyodrębnione ze względu na stopień zaawansowania choroby. Analiza metodą hazardu Coxa w subpopulacji pacjentów z przerzutami odległymi (M₁) wskazuje na przewagę ORX/GSR względem BIC₁₅₀ odnośnie czasu do progresji (HR = 1,44 [1,20; 1,73]; Badanie 306/307). Natomiast w subpopulacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (HR = 1,20 [0,96; 1,51]; Badanie 306/307).

9.4.3. Flutamid

W analizie metodą Kaplana-Meiera nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu do wystąpienia kliniczno - biochemicznej progresji choroby pomiędzy FLU a ORX (p = 0,9; Boccon-Gibod 1997), jak również pomiędzy FLU a CPA (HR = 0,84 [0,64; 1,11]; EORTC 30892). W badaniu EORTC 30892 przeprowadzono dodatkowo analizę dla przeżycia wolnego od obiektywnej, klinicznej progresji choroby, która również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między FLU i CPA (HR = 0,96 [0,75; 1,22]; EORTC 30892).

9.4.4. Zestawienie wyników

Pod względem czasu do wystąpienia progresji choroby stwierdzono, że GSR nie różniła się istotnie statystycznie od ORX, natomiast pozwalała na wydłużenie progresji w porównaniu do CPA. Nie odnaleziono danych dla pozostałych leków z grupy LHRHa.

Stosowanie BIC zarówno w dawce 50 mg, jak również 150 mg związane było z gorszym rokowaniem odnośnie czasu do wystąpienia progresji choroby niż zastosowania kastracji chirurgicznej lub chemicznej (GSR). Nie wykazano różnic pomiędzy FLU a ORX, jednakże wynik pochodzi z jednego badania na małej liczbie próbie, dlatego nie jest wystarczający do jednoznacznego wnioskowania odnośnie ewentualnych różnic między lekami. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a CPA (Tabela 9-XII).

Tabela 9-XII.
Podsumowanie wyników dotyczących czasu do progresji choroby – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	2	1 rok	RB = 0,77 [0,31; 1,92]	niski	IM, H
	CPA	1	1 rok	RB = 1,27 [0,98; 1,64]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,54 [1,07; 2,23]		
BIC₅₀	ORX	1	36,6–40,3 tyg. ^c	HR = 2,34 [1,62; 3,39]	wysoki	-
	Kastracja	2	35,3 vs 42 tyg. ^{ab}	HR = 1,41 [1,11; 1,78]	średni	Q
BIC₁₅₀ (M0)	Kastracja	2	6,3 lata ^b	HR = 1,20 [0,96; 1,51]	średni	Q
BIC₁₅₀ (M1)	Kastracja	2	100 tyg. ^b	HR = 1,44 [1,20; 1,73]	średni	Q
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	N/A	-	-
	CPA	1	8,6 lat ^d	HR = 0,84 [0,64; 1,11]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.5. Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do niepowodzenia leczenia oceniano w 7 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR) w monoterapii względem ORX lub ORX/GSR. Szczegółowe definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie (rozdział 13.). Okres obserwacji/leczenia w analizowanych pracach wahał się od 35,3 tygodnia do 48 miesięcy (Tabela 9-XIII).

Tabela 9-XIII.
Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Odsetek pacjentów bez niepowodzenia leczenia			TTF		Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.]	HR [95%CI]	
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 153	bd	bd	bd	bd	2,24 [1,58; 3,18]	IS
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	119 vs 126	33 vs 37	bd	bd	8,1 vs 10,3	1,16 [0,81; 1,67]	bd
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ac}	243 vs 243	38 vs 54	bd	bd	10,8 vs 15,5	1,54 [1,18; 2,00]	p = 0,002
Badanie 306 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	202–205 tyg. ^b	320 vs 160	bd	bd	bd	39,5 vs 20	0,66 [0,42; 1,04]	p = 0,074
Badanie 307 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	202–205 tyg. ^b	320 vs 160	bd	bd	bd	22,3 vs 27,5	1,24 [0,96; 1,61]	p = 0,097
Badanie 306/307 (M1)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	573 vs 268	44 vs 53	17 vs 28	bd	11 vs 12,8	1,43 [1,20; 1,71]	p < 0,0001
Kaisary 1991	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg. ^b	148 vs 144	38 vs 35	bd	bd	6,2 vs 9,3	bd	p = 0,52
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	54 vs 54	28 vs 28	bd	12 vs 12,2	bd	p = 0,99

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia.

9.5.1. Goserelina

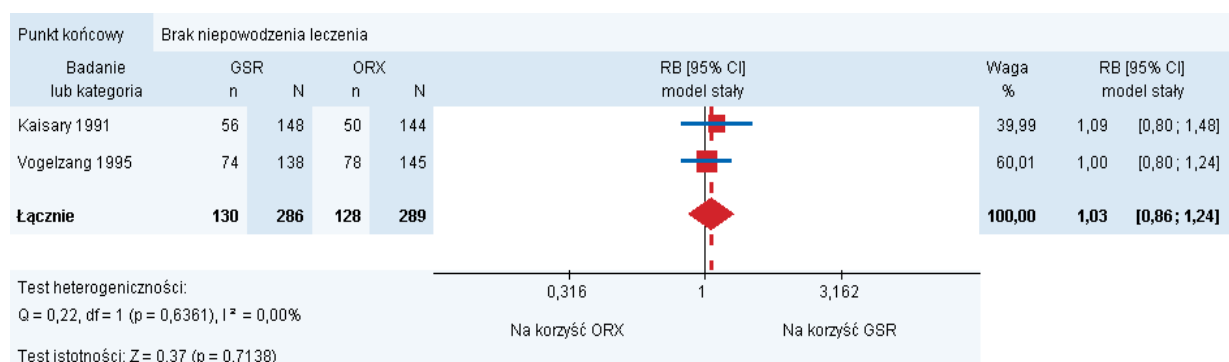
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia zarówno w badaniu Kaisary 1991 ($p = 0,52$; test logrank), jak również w badaniu Vogelzang 1995 ($p = 0,99$; metoda hazardu Coxa).

Uzyskane wyniki potwierdzono również w analizie dla odsetka pacjentów u których nie stwierdzono niepowodzenia leczenia po okresie obserwacji wynoszącym:

- 1 rok: (RB = 1,03 [0,86; 1,24]; Wykres 9-XVI),
- 2 lata: (RB = 1,00 [0,68; 1,46]; Vogelzang 1995).

Wykres 9-XVI.

Korzyść względna odsetka pacjentów bez niepowodzenia leczenia w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.5.2. Bicalutamid

W analizie metodą hazardu Coxa wykazano, że stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX związane jest z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia (HR = 2,24 [1,58; 3,18]; Badanie 301)

W metaanalizie dwóch badań wykazano także istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BIC₅₀ względem ORX/GSR odnośnie czasu do niepowodzenia leczenia, analizowanego metodą hazardu Coxa; HR = 1,40 [1,13; 1,73]; Wykres 9-XVII).

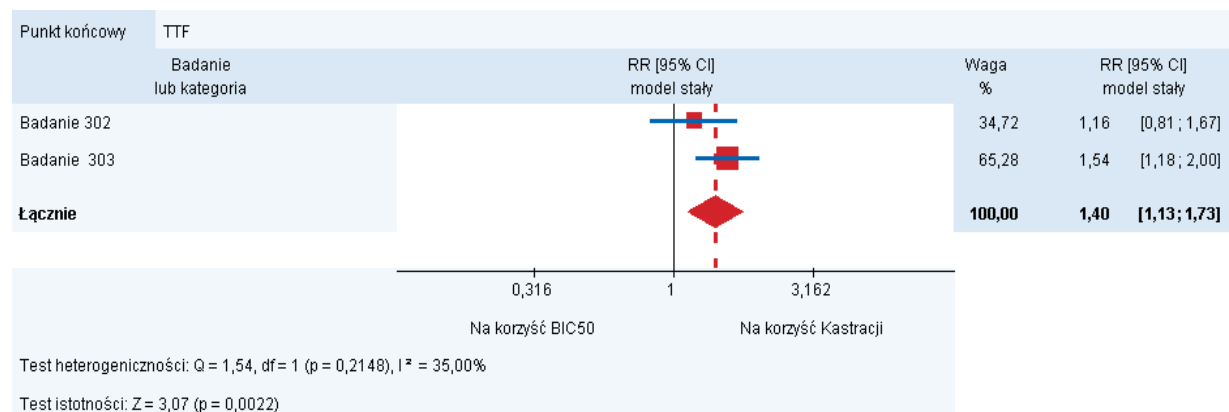
Dane z badań 306/307, oceniających BIC₁₅₀ względem GSR/ORX, zaprezentowano w podziale na subpopulacje wyodrębnione ze względu na stopień zaawansowania choroby. Analiza metodą hazardu Coxa wskazuje, że w subpopulacji pacjentów z przerzutami odległymi (M₁) czas do niepowodzenia leczenia w grupie BIC₁₅₀ był znamienne statystycznie dłuższy niż w grupie ORX/GSR (HR = 1,43 [1,20; 1,71]; Badanie 306/307).

Natomiast w żadnym z tych badań w subpopulacji z miejscowo zaawansowanym RGK (M₀) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (analiza metodą Coxa). Przeprowadzona

na potrzeby niniejszej analizy kumulacja wyników również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (HR = 0,93 [0,50; 1,72]; Wykres 9-XVIII). Wykazano istotną statystycznie heterogeniczność wyników, której przyczyn nie udało się ustalić (badania jednorodne pod względem metodycznym i klinicznym).

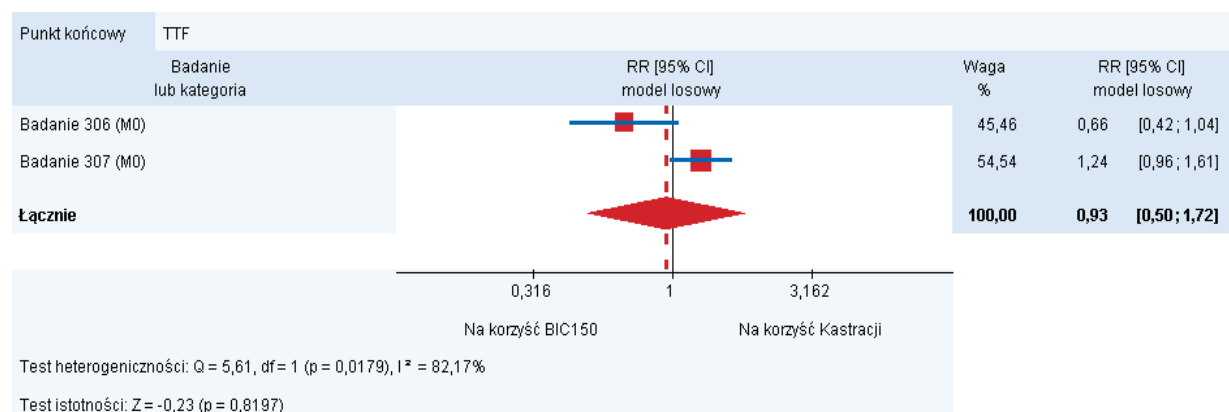
Wykres 9-XVII.

Hazard względny czasu do niepowodzenia leczenia dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Wykres 9-XVIII.

Hazard względny czasu do niepowodzenia leczenia dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.5.3. Zestawienie wyników

W odniesieniu do niepowodzenia leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GSR a ORX. Wykazano natomiast, że w porównaniu z ORX oraz kastracją, stosowanie BIC₅₀ związane było ze skróceniem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia. W przypadku wyższej dawki (BIC₁₅₀) różnice na niekorzyść tego leku wykazano w podgrupie z przerzutami odległymi, podczas gdy w subpopulacji z miejscowo zaawansowanym RGK różnice były nieznamiennie statystycznie (Tabela 9-XIV).

Tabela 9-XIV.
Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1/2	1 rok	RB = 1,03 [0,86; 1,24]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,00 [0,68; 1,46]		
BIC₅₀	ORX	1	36,6 tyg. –40,3 tyg. ^c	HR = 2,24 [1,58; 3,18]	wysoki	-
	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	HR = 1,40 [1,13; 1,73]	średni	Q
BIC₁₅₀ (M0)	Kastracja	2	202–205 tyg. ^b	HR = 0,93 [0,50; 1,72]	b.niski	Q, H, IM
BIC₁₅₀ (M1)	Kastracja	2	100 tyg. ^b	HR = 1,43 [1,20; 1,71]	niski	Q, H

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia, d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.6. Spadek poziomu PSA

Odnaleziono 3 badania z randomizacją, porównujące BIC₅₀ względem ORX oraz kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), w których oceniano odsetek pacjentów uzyskujących prawidłowe wartości PSA w trakcie leczenia. Okres obserwacji wahał się od 35,3 do 42 tygodni (Tabela 9-XV). W żadnej z odnalezionych prac nie podano prawidłowej wartości poziomu PSA, do której się odwoływano.

Tabela 9-XV.
Zestawienie wyników badań dotyczących spadku poziomu PSA – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	150 vs 151	13% vs 36%	IS ^d
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	115 vs 123	20% vs 40%	IS ^d
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	217 vs 202	17% vs 47%	IS ^d

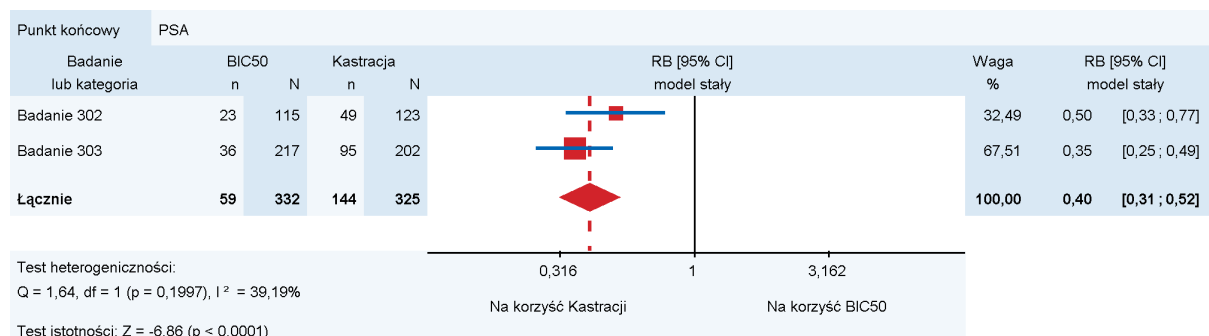
a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia, d) na podstawie obliczeń własnych.

9.6.1. Bikalutamid

Wykazano, że w grupie BIC₅₀ odsetek pacjentów uzyskujących prawidłowe wartości poziomu PSA był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do grupy ORX (RB = 0,37 [0,24; 0,59]; NNH_{36,6-40,3tyg} = 4 [3; 7]; podobnie rezultaty otrzymano w porównaniu z kastracją (RB = 0,40 [0,31; 0,52], NNH_{35,3-42tyg} = 3 [2; 5]; Wykres 9-XIX).

Wykres 9-XIX.

Korzyść względna dla spadku poziomu PSA (do wartości prawidłowych) dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.6.2. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie BIC₅₀ związane jest z istotnie statystycznie niższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości PSA niż stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej. Nie odnaleziono badań dla pozostałych porównań oceniających ten punkt końcowy (Tabela 9-XVI).

Tabela 9-XVI.

Podsumowanie wyników dotyczących spadku poziomu PSA (do wartości prawidłowych) – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
BIC₅₀	ORX	1	36,6 – 40,3 tyg. ^c	0,37 [0,24; 0,59]	średni	IND
	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	0,40 [0,31; 0,52]	niski	Q, IND

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników (oceniano surogaty), IM – brak precyzji wyników.

9.7. Ból

Ból oceniano w 10 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, LPR, TRP) stosowane w monoterapii względem ORX, ORX/GSR oraz między sobą. Okres obserwacji w badaniach wahał się od 3 miesięcy do 48 miesięcy (Tabela 9-XVII).

Tabela 9-XVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania bólu – monoterapia rRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abbou 1997	Ból kostny	LPR vs TRP	6 mies. ^a	36 vs 32	14% vs 22%	NS ^d

Badanie	Definicja	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	Zmiany nasilenia bólu oceniane w ramach jakości życia	BIC ₅₀ vs ORX	36,3 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	Większa redukcja nasilenia bólu w grupie ORX w porównaniu z grupą BIC	p = 0,007 ^e
Badanie 303	Ból kostny	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	14% vs 13%	NS ^d
Badanie 306	Ból ogółem	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	202 tyg. ^b	288 vs 141	12% vs 12%	NS ^d
Badanie 307	Ból ogółem	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	205 tyg. ^b	576 vs 283	18% vs 20%	IS ^d
Heyns 2003	Ból kostny	TRP vs LPR	9 mies. ^a	140 vs 144	21% vs 17%	NS ^d
Kaisary 1991	Przemijający wzrost bólu kostnego w okresie pierwszych 4 tyg. leczenia	GSR vs ORX	104 vs 97 tyg. ^b	176 vs 182	3% vs 0%	IS ^d
Kuhn 1997	Ból ogółem	TRP vs LPR	3 mies. ^a	33 vs 34	15% vs 9%	NS ^e
Parmar 1985	Zwiększenie nasilenia bólu, związanego z progresją/obecnością powiększeniem się ognisk przerzutowych.	TRP vs ORX	24 mies.	55 vs 49	11% vs 12%	NS ^d
Vogelzang 1995	Ból związany z nowotworem	GSR vs ORX	48 mies.	135 vs 141	47% vs 28%	IS ^d

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia, d) na podstawie obliczeń własnych; e) na podstawie publikacji źródłowej.

9.7.1. Goserelina

W jednym badaniu wykazano, że GSR w porównaniu z ORX jest związane z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia bólu związanego z nowotworem (RR = 1,64 [1,20; 2,26]; NNH_{48mies.} = 5 [3; 14]; Vogelzang 1995).

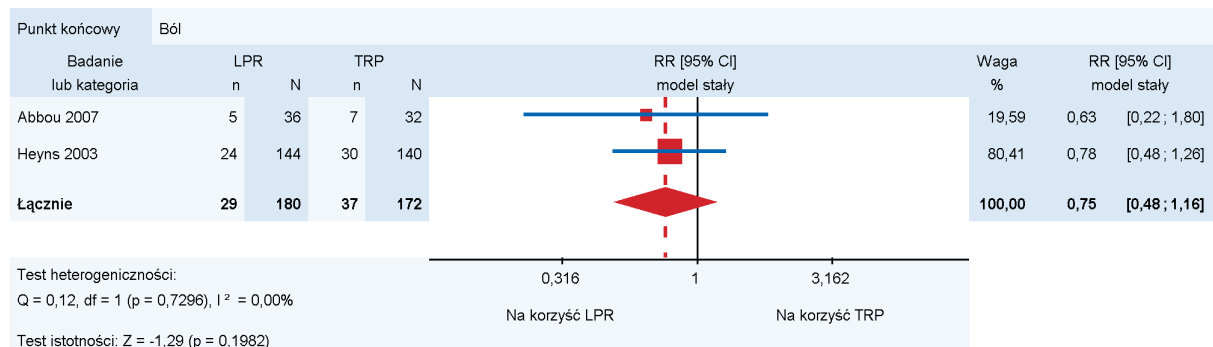
W innym badaniu dla tego samego porównania (GSR vs ORX) również stwierdzono istotne statystycznie różnice między grupami odnośnie ryzyka wzrostu nasilenia przemijającego bólu kostnego w okresie 4 pierwszych tygodni leczenia (RR = 13,44 [0,76; 236,82]; NNH_{97-104tyg.} = 29 [15; 186]; Kaisary 1991).

9.7.2. Leuprorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a TRP odnośnie ryzyka występowania bólu ogółem (RR = 0,58 [0,15; 2,24]; Kuhn 2003). Przeprowadzona metaanaliza badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia bólu kostnego pomiędzy grupą LPR a TRP (RR = 0,75 [0,48; 1,16]; Wykres 9-XX).

Wykres 9-XX.

Ryzyko względne wystąpienia bólu kostnego dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK



9.7.3. Tryptorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP oraz ORX pod względem ryzyka wystąpienia narastającego bólu, związanego z progresją, obecnością lub powiększeniem się ognisk przerzutowych (RR = 0,89 [0,31; 2,58]; Parmar 1985).

Dane dotyczące występowania bólu dla porównania TRP vs LPR pochodzące z trzech badań (opis wyników – rozdz. 9.7.2).

9.7.4. Bicalutamid

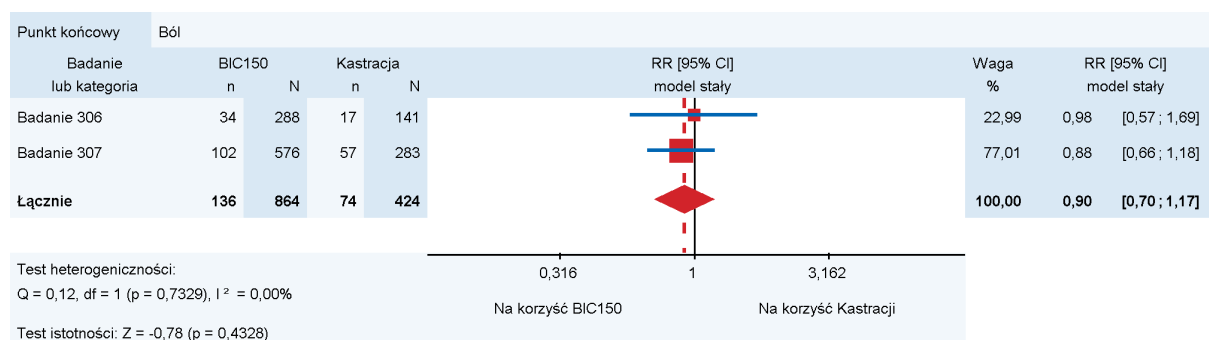
W Badaniu 301 w ramach oceny jakości życia po 1. oraz po 3. mies. leczenia w grupie ORX odnotowano większą poprawę w zakresie zmniejszenia dolegliwości bólowych niż w grupie BIC₅₀ (po upływie 3 miesięcy: p = 0,007).

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₅₀ a ORX/GSR pod względem odsetka pacjentów raportujących wystąpienie bólu kostnego (RR = 1,08 [0,68; 1,72]; Badanie 303).

Podobne wnioski otrzymano metaanalizując dane dotyczące bólu ogółem, dostępne dla porównania BIC₁₅₀ względem ORX/GSR (RR = 0,90 [0,70; 1,17]; Wykres 9-XXI).

Wykres 9-XXI.

Ryzyko względne wystąpienia bólu ogółem dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.7.5. Zestawienie wyników

W jednym badaniu wykazano wyższe ryzyko wystąpienia bólu związanego z nowotworem w grupie GSR w porównaniu z grupą ORX po 48 miesiącach leczenia, a uzyskany wynik oceniono w skali GRADE jako wysoki. W pozostałych badaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy LHRHa a ORX, jak również między poszczególnymi preparatami z grupy LHRHa, jednakże wyniki z tych badań uzyskały niższą ocenę, głównie ze względu na ich małą precyzję. Wyniki dotyczące porównania BIC z ORX/GSR odnośnie bólu są niejednoznaczne.

Tabela 9-XVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania bólu – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	48 mies.	1,64 [1,20; 2,26]^f	wysoki	-
	ORX	1	97-104 tyg. ^b	13,44 [0,76; 236,82] ^d	niski	IM (-2)
LPR	TRP	1	3 mies. ^a	0,58 [0,15; 2,24] ^e	średni	IM, Q
	TRP	2	6–9 mies. ^a	0,75 [0,48 1,16] ^d	średni	-
TRP	ORX	1	24 mies.	0,89 [0,31; 2,58]	niski	Q, IM
	LPR	2	6–9 mies. ^a	1,33 [0,86; 2,07] ^d	średni	IM
	LPR	1	3 mies. ^a	1,72 [0,45; 6,62] ^e	średni	IM, Q
BIC₅₀	ORX	1	36,6 – 40,3. ^c	N/A	-	-
	kastracja	1	39–42 tyg. ^{ab}	1,08 [0,68; 1,72] ^d	średni	Q
BIC₁₅₀	kastracja	2	202–205 tyg. ^b	0,90 [0,70; 1,17] ^e	średni	Q

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) ból kostny, e) ból ogółem; f) ból związany z nowotworem; g) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.8. Jakość życia

Jakość życia oceniano w 10 badaniach z randomizacją, porównujących monoterapię (BIC, GSR, FLU, TRP) z ORX, CPA oraz kastracją (chirurgiczną lub farmakologiczną).

9.8.1. Goserelina

Pogorszeniem funkcji seksualnych mierzone za pomocą EORTC-QLQ-C30 w trakcie leczenia obserwowano w grupie GSR ($p = 0,001$) oraz LPR ($p = 0,051$), natomiast nie stwierdzono pogorszenia w grupie CPA (Green 2002a). Nie podano danych umożliwiających porównanie leków między sobą. W odniesieniu do pozostałych komponentów nie stwierdzono zmiany względem wartości wyjściowych.

9.8.2. Leuprorelina

W pracy Heyns 2003 w ocenianych komponentach jakości życia nie odnotowano zmiany w trakcie leczenia względem wartości wyjściowej w grupie LPR. Nie podano danych liczbowych umożliwiających porównanie leków między sobą.

W badaniu Smith 2004 (publikacja Pirl 2007) dokonano oceny depresji oraz zmęczenia chorych przyjmujących leczenie (LPR vs BIC₁₅₀) w oparciu o skalę BDI (ang. *Beck Depression Inventory*) oraz FSS (ang. *Fatigue Severity Scale*). Po 6 oraz 12 miesiącach leczenia średnia zmiana w skali BDI w grupie LPR była wyższa niż dla BIC₁₅₀, wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami (7,36 vs 4,36; $p = 0,04$; 6,76 vs 3,72; $p = 0,02$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka pacjentów z łagodną depresją pomiędzy LPR w porównaniu z BIC₁₅₀ w okresie 12 miesięcy leczenia (25% vs 8,7%, $p = 0,15$). W ocenie nasilenia zmęczenia (FSS) po 12 miesiącach leczenia odnotowano istotny wzrost zmęczenia w grupie LPR w porównaniu do BIC₁₅₀ (34,86 vs 22,50; $p = 0,003$).

W badaniu porównującym LPR względem GSR i CPA w trakcie leczenia obserwowano pogorszenie funkcji seksualnych w grupach GSR ($p = 0,001$) oraz LPR ($p = 0,051$), natomiast nie stwierdzono pogorszenia w grupie CPA (Green 2002a). Nie podano danych umożliwiających porównanie leków między sobą. W odniesieniu do pozostałych komponentów ocenianych w badaniu Green 2002a nie stwierdzono zmiany względem wartości wyjściowych.

9.8.3. Tryptorelina

W badaniu Parmar 1985 (publikacja Parmar 1988) pacjenci włączeni do leczenia zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego efektów psychologicznych. Po 6 miesiącach leczenia w grupie TRP nie odnotowano istotnych statystycznie zmian w zakresie zmęczenia, złości, depresji i lęku, zadowolenia oraz energii (brak wartości liczbowych).

W pracy Heyns 2003 w ocenianych komponentach jakości życia nie odnotowano zmiany w trakcie leczenia względem wartości wyjściowej w grupie TRP. Nie podano danych liczbowych umożliwiających porównanie leków między sobą.

9.8.4. Bicalutamid

W Badaniu 301 porównującym BIC₅₀ z ORX wykazano istotną statystycznie poprawę na korzyść:

- BIC₅₀ w zakresie zainteresowania seksem w pierwszym miesiącu ($p = 0,005$),
- ORX w zakresie zmniejszenia nasilenia bólu po 3 miesiącach ($p = 0,007$),
- ORX w komponentcie dotyczącym funkcjonowania w społeczeństwie po 6 miesiącach leczenia (brak wartości liczbowych),
- ORX w komponentcie dotyczącym samopoczucia emocjonalnego po 3 miesiącach.

W odniesieniu do pozostałych komponentów nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami BIC₅₀ oraz ORX.

W Badaniu 302 wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ORX/GSR względem BIC₅₀ odnośnie ogólnego stanu zdrowia po 6 miesiącach leczenia ($p = 0,009$). Natomiast nie stwierdzono różnic między grupami w poszczególnych komponentach po 1., 3., 6. i 12. miesiącu (nasilenie bólu, funkcjonowanie w społeczeństwie, zainteresowanie seksem, ogólny stan zdrowia, ocena funkcji seksualnych, sprawność fizyczna, witalność, ograniczenie aktywności oraz samopoczucie emocjonalne).

W Badaniu 303 oceniano jakość życia w oparciu o kwestionariusz składający się z 5 komponentów w okresie pierwszych 12 miesięcy. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BIC₅₀ względem ORX/GSR w komponentcie:

- zainteresowanie seksem po 6 miesiącach (-0,3 vs -0,9; $p \leq 0,01$), ale brak różnic po 12 miesiącach,
- funkcjonowanie w społeczeństwie po 1. miesiącu (0,7 vs -0,2; $p \leq 0,01$), natomiast brak różnic po 3, 6, 12 miesiącach,
- ogólny stan zdrowia po 1. miesiącu (0,8 vs 0,2; $p \leq 0,01$), natomiast brak różnic po 3, 6, 12 miesiącach,
- poprawa samopoczucia emocjonalnego po 1. miesiącu (1,8 vs 0,8; $p \leq 0,01$), natomiast brak różnic po 3, 6, 12 miesiącach,
- funkcje seksualne po 3. miesiącu (0,0 vs 1,4; $p \leq 0,01$), natomiast brak różnic po 6, 12 miesiącach.

W Badaniach 306/307 oceniano jakość życia w oparciu o kwestionariusz składający się z 10 komponentów. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść BIC₁₅₀ względem ORX/GSR w komponentcie:

- zainteresowanie seksem w grupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK; ($p = 0,029$) oraz rozsiałym RGK ($p = 0,0041$),
- fizyczny stan zdrowia w grupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK ($p = 0,046$) oraz rozsiałym RGK ($p = 0,032$).

Natomiast dla pozostałych komponentów różnice nie były istotne statystycznie.

W badaniu Smith 2004 (publikacja Pirl 2007) dokonano oceny depresji oraz zmęczenia dla porównania BIC₁₅₀ vs LPR (rozdział – 9.8.2)

9.8.5. Flutamid

W badaniu EORTC 30892 porównującym FLU z CPA oceniano funkcje seksualne. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem odsetka pacjentów z przejściową utratą sprawności seksualnej (78,1% vs 88,2%; $p = 0,189$).

9.8.6. Zestawienie wyników

Leczenie z zastosowaniem LHRHa wiąże się z pogorszeniem funkcji seksualnych, co wykazano w badaniu o niewielkiej liczebności. Stosowanie BIC w porównaniu z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną związane jest z istotnie statystycznie lepszym utrzymaniem funkcji seksualnych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach terapii. Nie wykazano różnic między FLU a CPA odnośnie funkcji seksualnych.

9.9. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w 10 próbach klinicznych porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR, LPR, TRP) względem ORX, CPA, ORX/GSR, a także między sobą. Istnieją duże rozbieżności dotyczące założeń protokołów poszczególnych badań odnośnie definicji wycofania z badania – dokładne przyczyny wycofania przedstawiono w Aneksie (rozdział 13.). Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 3 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-XIX).

Tabela 9-XIX.
Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abbou 1997	LPR vs TRP	6 mies. ^a	36 vs 32	19% vs 9%	NS ^e
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	243 vs 243	11% vs 19% ^d	NS ^e
Boccon-Gibbod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	19% vs 12%	NS ^e
De Sy 1986	TRP vs ORX	24 mies.	45 vs 22	Łącznie 10 pacjentów	bd
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	16% vs 17%	NS ^e
Green 2002a	GSR vs CPA	6 mies.	20 vs 18	0% vs 39%	IS ^e
Green 2002a	GSR vs LPR	6 mies.	20 vs 20	0% vs 5%	NS ^e
Green 2002a	LPR vs CPA	6 mies.	20 vs 18	5% vs 39%	IS ^e
Green 2002a	LPR vs GSR	6 mies.	20 vs 20	5% vs 0%	NS ^e
Heyns 2003	LPR vs TRP	9 mies. ^a	144 vs 140	16% vs 14%	NS ^e
Kuhn 1997	LPR vs TRP	3 mies. ^a	34 vs 33	6% vs 9%	NS ^e
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	5% vs 11%	NS ^e
Smith 2004	LPR vs BIC ₁₅₀	12 mies.	26 vs 25	Łącznie 4 pacjentów	bd

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) utarta z badania stanowiła składową definicję dotyczącą niepowodzenia leczenia; e) na podstawie obliczeń własnych.

9.9.1. Goserelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a LPR w odniesieniu do odsetka pacjentów wycofanych z badania (RR = 0,33 [0,01; 7,72]; Green 2002a).

W jednym badaniu przeprowadzonym na niewielkiej liczebnej próbie stwierdzono, że GSR w porównaniu do CPA istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wycofania z badania ogółem (RR = 0,06 [0,00; 0,99]; NNT_{6mies.} = 3 [2; 7]; Green 2002a).

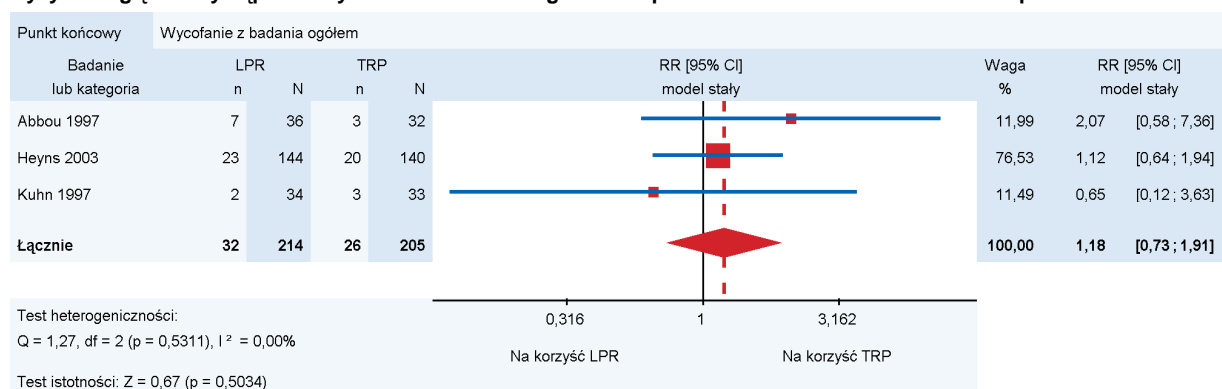
9.9.2. Leuprorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie wycofania z badania ogółem pomiędzy LPR a GSR (RR = 3,00 [0,13; 69,52]; Green 2002a), jak również pomiędzy LPR a TRP (RR = 1,18 [0,73; 1,91]; Wykres 9-XXII).

Podanie LPR w porównaniu z CPA związane było z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania z badania ogółem (RR = 0,13 [0,02; 0,95]; NNT_{6mies.} = 3 [2; 11]; Green 2002a).

W badaniu Smith 2004, oceniającym LPR względem BIC₁₅₀, łącznie (w obu grupach) wycofanych zostało 4 pacjentów.

Wykres 9-XXII.
Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania ogółem dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK

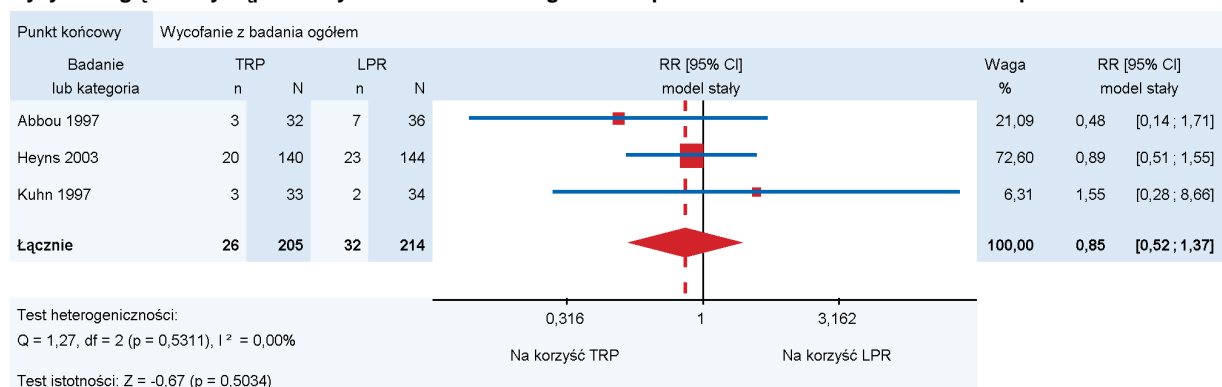


9.9.3. Tryptorelina

Pod względem wycofania z badania ogółem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP a ORX (RR = 0,47 [0,12; 1,80]; Parmar 1985), jak również pomiędzy TRP a LPR (RR = 0,85 [0,52; 1,37], Wykres 9-XXIII).

Dodatkowo w badaniu de Sy 1986, porównującym TRP z ORX w okresie 2 lat, z okresu obserwacji utracono łącznie (w obu grupach) 10 chorych.

Wykres 9-XXIII.
Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania ogółem dla porównania TRP vs LPR – monoterapia rRGK



9.9.4. Bicalutamid

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₅₀ a ORX/GSR pod względem ryzyka wycofania z badania ogółem (RR = 1,13 [0,66; 1,92]; Badanie 303).

Dodatkowo w badaniu porównującym BIC₁₅₀ względem LPR łącznie w obu grupach wycofano z badania 4 pacjentów (Smith 2004).

9.9.5. Flutamid

Stwierdzono, że podanie FLU zamiast ORX nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania ogółem (RR = 1,54 [0,61; 3,94]; Boccon-Gibod 1997). Podobne wyniki otrzymano dla porównania FLU vs CPA (0,94 [0,57; 1,54]; EORTC 30892).

9.9.6. Zestawienie wyników

Pod względem ryzyka wycofania z badania ogółem (tj. bez względu na przyczynę) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy LHRHa (GSR, TRP) a ORX, jak również pomiędzy poszczególnymi preparatami z grupy LHRHa. W jednym badaniu wykazano, że stosowanie LPR lub GSR związane było z niższym ryzykiem wycofania z badania niż stosowanie CPA.

Nie wykazano różnic pomiędzy ocenianymi AA (BIC, FLU) a ORX/GSR, jak również pomiędzy FLU a CPA (Tabela 9-XX).

Tabela 9-XX.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania wycofania z badania ogółem – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	LPR	1	6 mies.	0,33 [0,01; 7,72]	niski	IM, Q
	CPA	1	6 mies.	0,06 [0,00; 0,99]	niski	Q, IM
LPR	GSR	1	6 mies.	3,00 [0,13; 69,52]	niski	IM,
	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	N/A	-	-
	TRP	3	3-9 mies. ^a	1,18 [0,73; 1,91]	średni	Q
	CPA	1	6 mies.	0,13 [0,02; 0,95]	niski	Q, IM
TRP	ORX	1	24 mies.	0,47 [0,12; 1,80]	średni	Q
	ORX	1	24 mies.	N/A	-	-
	LPR	3	3-9 mies. ^a	0,85 [0,52; 1,37]	średni	Q
BIC₅₀	Kastracja	1	39 vs 42 tyg. ^{ab}	1,13 [0,66; 1,92]	średni	Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
BIC ₁₅₀	LPR	1	12 mies.	N/A	-	-
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	1,54 [0,61; 3,94]	niski	IM, Q
	CPA	1	8,6 lat ^b	0,94 [0,57; 1,54]	średni	IM

a) okres interwencji; b) mediana; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM - brak precyzji wyników.

9.10. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano w 13 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, GSR, LPR, TRP) względem ORX, ORX/GSR, CPA oraz wzajemnie między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 3 miesięcy do 8,6 lat (Występowanie ginekomastii raportowano w 2 badaniach z randomizacją, oceniających terapię neoadjuwantową stosowaną przed PT. W grupie otrzymującej leczenie neoadjuwantowe podawano BIC₁₅₀ w monoterapii. W grupie kontrolnej stosowano wyłącznie leczenie podstawowe, bez wcześniejszej hormonoterapii. Okres leczenia w odnalezionych pracach wynosił od 3 do 4 miesięcy (Tabela 7-XXXVI).

Tabela 7-XXXVI).

Tabela 9-XXI.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	2% vs 1%	NS ^e
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	1% vs 2%	NS ^e
Badanie 306	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	288 vs 141	6% vs bd	bd
Badanie 307	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	576 vs 283	7% vs bd	bd
Boccon-Gibbod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	7% vs 0%	NS ^e
De Sy 1986	TRP vs ORX	24 mies.	45 vs 22	0% vs bd	bd
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	18% vs 7%	p = 0,0085 ^f
Heyns 2003	LPR vs TRP	9 mies. ^a	144 vs 140	0% vs 1%	NS ^e
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	148 vs 144	0% vs 0%	bd
Schulze 1988	GSR vs ORX	3 mies. ^a	17 vs 19	0% vs 0% ^d	bd
Smith 2004	LPR vs BIC ₁₅₀	12 mies.	26 vs 25	8% vs 0%	NS ^e

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	4% vs 6%	NS ^e
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	135 vs 141	1% vs 0%	NS ^e

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) dotyczy poważnych AE, prowadzących do wycofania leczenia; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

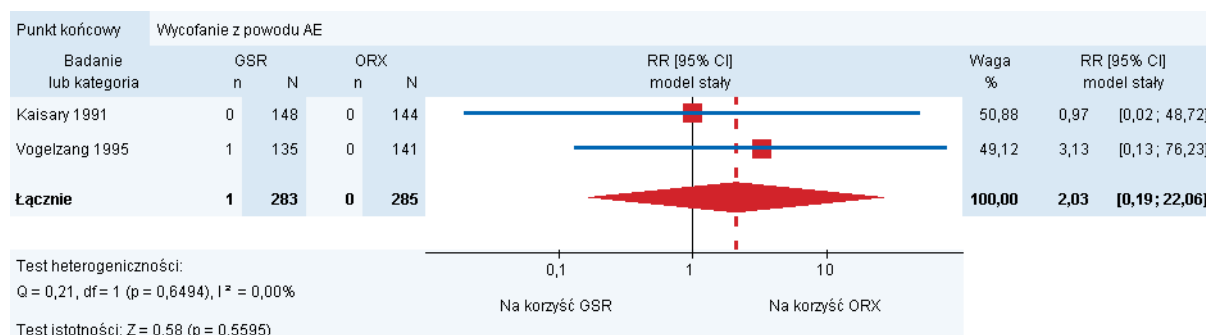
9.10.1. Goserelina

W badaniu Schulze 1988 podczas 3-miesięcznej terapii nie odnotowano przypadków wycofania z powodu AE w żadnej z analizowanych grup (GSR, ORX). W pozostałych 2 badaniach dla porównania GSR z ORX o dłuższym okresie obserwacji odnotowano łącznie tylko jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (w grupie GSR). Metaanaliza obu badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupami (RR = 2,03 [0,19; 22,06], Wykres 9-XXIV).

Nie stwierdzono również różnic pomiędzy GSR a CPA (RR = 0,70 [0,27; 1,80], Thorpe 1996).

Wykres 9-XXIV.

Ryzyko względne wycofania z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK



9.10.2. Leuprorelina

W badaniu oceniającym LPR względem BIC₁₅₀ stwierdzono tylko 2 zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania (obie w grupie LPR). Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 4,81 [0,24; 95,58], Smith 2004).

W badaniu Heyns 2003 podano, iż z powodu poważnych AE związanych z leczeniem wycofano 1 chorego w grupie TRP. Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 0,32 [0,01; 7,89]; Heyns 2003).

9.10.3. Tryptorelina

W badaniu de Sy 1986 nie odnotowano przypadków wycofania z badania z powodu AE w grupie TRP. Brak danych dla grupy kontrolnej uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej.

W badaniu Heyns 2003 podano, iż z powodu poważnych AE związanych z leczeniem wycofano 1 chorego w grupie TRP. Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 3,09 [0,13; 75,10]; Heyns 2003).

9.10.4. Bikalutamid

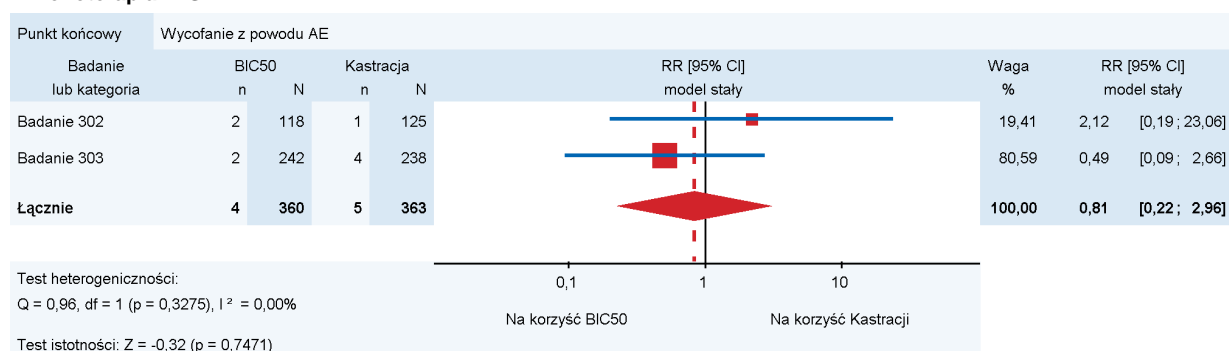
W badaniach porównujących BIC₅₀ z ORX/GSR odnotowano pojedyncze przypadki przerwania terapii z powodu AE, a skumulowana różnica między grupami była nieistotna statystycznie (RR = 0,81 [0,22; 2,96]; Wykres 9-XXV).

W badaniu porównującym BIC₁₅₀ względem LPR odnotowano tylko 2 zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania (obie w grupie LPR). Różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 0,21 [0,01; 4,12]; Smith 2004).

W badaniach porównujących BIC₁₅₀ z ORX/GSR w grupie BIC₁₅₀ odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu AE wynosił 6% i 7% odpowiednio w Badaniu 306 i w Badaniu 307. Brak danych dla grupy kontrolnej uniemożliwił przeprowadzenie analizy statystycznej.

Wykres 9-XXV.

Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.10.5. Flutamid

W badaniu oceniającym FLU względem ORX zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania odnotowano u 7% pacjentów z grupy FLU oraz u żadnego z grupy kontrolnej, jednak różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 8,35 [0,46; 151,19]; Boccon-Gibod 1997).

W innym badaniu wykazano, że podanie FLU zamiast CPA wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu AE (RR = 2,47 [1,27; 4,80]; NNH_{8,6lat} = 9 [5; 30]; EORTC 30892).

9.10.6. Zestawienie wyników

W większości badań przypadki zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowywano sporadycznie, bez istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyższe ryzyko AE prowadzących do utraty z badania stwierdzono jedynie w grupie FLU w porównaniu z CPA (Tabela 9-XXII).

Tabela 9-XXII.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	ORX	1	3 mies. ^a	N/A	-	-
	ORX	2	12-48 mies.	2,03 [0,19; 22,06]	niski	Q, IM
	CPA	1	48 mies.	0,70 [0,27; 1,80]	średni	IM
LPR	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	4,81 [0,24; 95,58]	niski	IM, Q
	TRP	1	9 mies. ^a	0,32 [0,01; 7,89]	średni	IM
TRP	ORX	1	24 mies.	N/A	-	-
	LPR	1	9 mies. ^a	3,09 [0,13; 75,10]	średni	IM
BIC ₅₀	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	0,81 [0,22; 2,96]	średni	Q
BIC ₁₅₀	kastracja	2	100 tyg. ^b	N/A	-	-
	LPR	1	12 mies.	0,21 [0,01; 4,12]	niski	Q, IM
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	8,35 [0,46; 151,19]	niski	IM, Q
	CPA	1	8,6 lat ^b	2,47 [1,27; 4,80]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyn ków, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.11. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano w 4 badaniach z randomizacją, w których porównywano oceniane interwencje (BIC, GSR, LPR) względem ORX/GSR, CPA oraz wzajemnie między sobą. Okres obserwacji w badaniach wahał się od 6 do 48 miesięcy (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 9-XXIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych ogółem – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abbou 1997	LPR vs TRP	6 mies. ^a	36 vs 32	64% vs 56%	NS ^d
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	93% vs 91%	NS ^d
Heyns 2003	LPR vs TRP	9 mies. ^a	144 vs 140	95% vs 94% ^c	NS ^d
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	19% vs 19%	NS ^d

a) okres interwencji; b) mediana; c) podano łącznie kumulując wyniki dla AE, prowadzących/nie prowadzących do wycofania; d) na podstawie obliczeń własnych

9.11.1. Goserelina

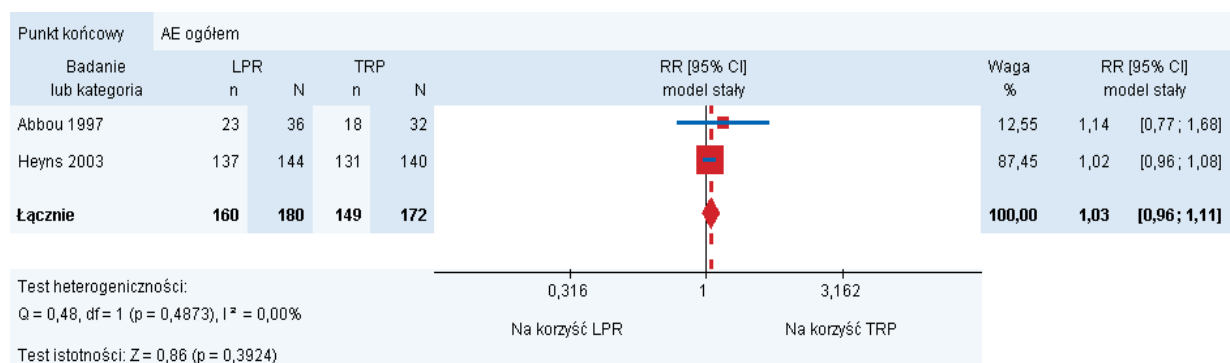
Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a CPA pod względem ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 1,03 [0,67; 1,58]; Thorpe 1996).

9.11.2. Leuprorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR oraz TRP w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 1,03 [0,96; 1,11], **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Wykres 9-XXVI.

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK



9.11.3. Tryptorelina

Dane dotyczące występowania AE w trakcie terapii TRP pochodzą z 2 badań oceniających ten lek bezpośrednio względem LPR (opis wyników – rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

9.11.4. Bicalutamid

Stosowanie BIC₅₀ zamiast kastracji nie wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia AE ogółem (RR = 1,02 [0,96; 1,07]; Badanie 303).

9.11.5. Zestawienie wyników

W żadnym z ocenianych porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie występowania działań niepożądanych ogółem (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 9-XXIV.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania AE ogółem – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	CPA	1	48 mies.	1,03 [0,67; 1,58]	średni	IM
LPR	TRP	2	6–9 mies. ^a	1,03 [0,96; 1,11]	wysoki	-
TRP	LPR	2	6–9 mies. ^a	0,97 [0,90; 1,04]	wysoki	-
BIC ₅₀	Kastracja	1	39–42 tyg. ^{ab}	1,02 [0,96; 1,07]	średni	Q

a) okres interwencji; b) mediana; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.12. Ciężkie działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane raportowano w 2 badaniach z randomizacją porównujących TRP vs LPR oraz w badaniu porównującym GSR vs ORX. Okres leczenia wynosił od 3 do 9 miesięcy (Tabela 9-XXV).

Tabela 9-XXV.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ciężkich działań niepożądanych – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abou 1997	TRP vs LPR	6 mies. ^a	32 vs 36	4 vs 6 ^b	bd
Heyns 2003	TRP vs LPR	9 mies. ^a	140 vs 144	21% vs 30%	NS ^d
Schulze 1988	GSR vs ORX	3 mies. ^a	17 vs 19	0 % vs 0% ^c	bd

a) okres interwencji; b) liczba zdarzeń; c) dotyczy poważnych AE prowadzących do wycofania leczenia; d) na podstawie obliczeń własnych.

9.12.1. Goserelina

Nie odnotowano przypadków wystąpienia poważnych działań niepożądanych w żadnej z grup (Schulze 1988).

9.12.2. Leuprorelina

W jednym 9-miesięcznym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a TRP odnośnie wystąpienia ciężkich AE (RR = 1,44 [0,96; 2,17]; Heyns 2003). W drugiej pracy podano jedynie informację, że w trakcie 6-miesięcznej obserwacji odnotowano 6 ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie LPR oraz 4 w grupie TRP (Abbou 1997). Z uwagi na brak danych o liczbie pacjentów ze zdarzeniami nie przeprowadzono obliczeń statystycznych.

9.12.3. Tryptorelina

Dane dotyczące występowania ciężkich AE w trakcie terapii TRP pochodzą z 2 badań oceniających ten lek bezpośrednio względem LPR (opis wyników – rozdz. 9.12.2).

9.12.4. Zestawienie wyników

Odnaleziono tylko 3 badania, w których podano informacje na temat ciężkich zdarzeń niepożądanych; dwa porównujące bezpośrednio LPR względem TRP oraz jedno porównujące GSR względem ORX. W jednym dla porównania LPR vs TRP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami, natomiast w drugim dane podano w postaci uniemożliwiającej analizę statystyczną (Tabela 9-XXVI).

Tabela 9-XXVI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
GSR	ORX	1	3 mies. ^a	N/A	-	-
LPR	TRP	1	6 mies. ^a	N/A	-	-
	TRP	1	9 mies. ^a	1,44 [0,96; 2,17]	wysoki	-
TRP	LPR	1	9 mies. ^a	0,69 [0,46; 1,04]	wysoki	-
	LPR	1	6 mies. ^a	N/A	-	-

a) okres interwencji; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.13. Ginekomastia

Ginekomastię raportowano w 8 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (TRP, BIC, FLU) względem ORX, CPA oraz ORX/GSR. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XXVII).

Tabela 9-XXVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	16% vs 0%	IS ^f
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	23% vs 2%	IS ^f
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ac}	242 vs 238	32% vs 5%	IS ^f
Badanie 306	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	288 vs 141	35% vs 1%	IS ^f
Badanie 307	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	576 vs 283 ^e	40% vs 4%	IS ^f
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	30% vs 8%	IS ^f
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	66% vs 30% ^d	p < 0,001 ^g
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	0% vs 0% ^e	bd

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) wyn ki kumulowano na potrzeby analizy statystycznej e) związana z leczeniem; f) na podstawie obliczeń własnych; g) na podstawie publikacji źródłowej.

9.13.1. Tryptorelina

W badaniu Parmar 1985, oceniającym TRP względem ORX, nie stwierdzono ani jednego przypadku ginekomastii związanej z leczeniem w żadnej grupie.

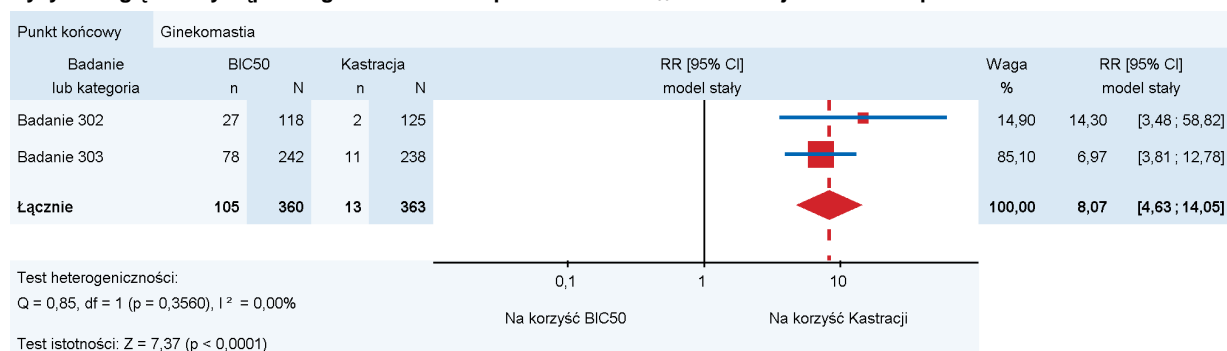
9.13.2. Bicalutamid

Wykazano, że stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia ginekomastii (RR = 50,01 [3,07; 814,02]; NNH_{36,6–40,3tyg.} = 6 [4; 9]; Badanie 301). Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania BIC₅₀ z ORX/GSR (RR = 8,07 [4,63; 14,05]; NNH_{35,3–42tyg.} = 3,9 [3,3; 4,9]; Wykres 9-XXVII).

W metaanalizie 2 badań wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy BIC₁₅₀ stosowanym zamiast kastracji (ORX/GSR) odnośnie ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 12,50 [7,27; 21,48]; NNH_{100tyg.} = 2 [2; 3]; Wykres 9-XXVIII).

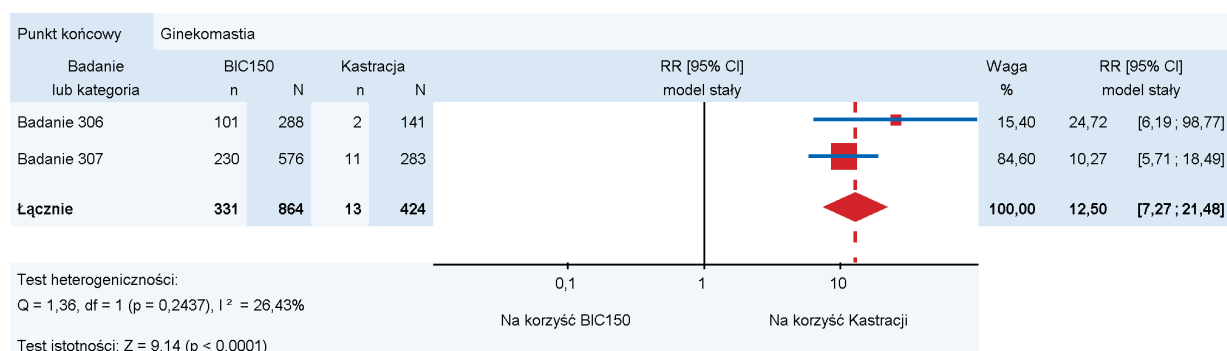
Wykres 9-XXVII.

Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Wykres 9-XXVIII.

Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.13.3. Flutamid

Na podstawie jednego badania wykazano, że stosowanie FLU wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia ginekomastii w porównaniu z ORX (RR = 3,70 [1,33; 10,33]; NNH_{36mies.} = 4 [2; 13]); Boccon-Gibod 1997), jak również względem CPA (RR = 2,17 [1,66; 2,83]; NNH_{8,6lat} = 2 [2; 4], EORTC 30892).

9.13.4. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono, że ginekomastia stosunkowo rzadko występowała w przypadku zastosowania kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (od 0 do 8%), natomiast zdecydowanie częściej u pacjentów otrzymujących AA. Wykazano, że BIC oraz FLU znamienne statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia ginekomastii w porównaniu z kastracją, a FLU zwiększa również ryzyko w porównaniu z CPA (Tabela 9-XXVIII).

Tabela 9-XXVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania ginekomastii – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
TRP	ORX	1	24 mies.	N/A	-	-
BIC ₅₀	ORX	1	36,6–40,3 tyg. ^c	50,01 [3,07; 814,02]	średni	IM
	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	8,07 [4,63; 14,05]	średni	Q
BIC ₁₅₀	Kastracja	2	100 tyg. ^b	12,50 [7,27; 21,48]	średni	Q
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	3,70 [1,33; 10,33]	średni	Q
	CPA	1	8,6 lat ^d	2,17 [1,66; 2,83]	średni	IM

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.14. Uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca raportowano w 14 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (GSR, LPR, TRP, BIC, FLU) względem ORX, ORX/GSR, CPA oraz wzajemnie między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XXIX).

Tabela 9-XXIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abbou 1997	LPR vs TRP	6 mies. ^a	36 vs 32	33% vs 38%	NS ^f
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	5% vs 41%	IS ^f
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	9% vs 40%	IS ^f
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	10% vs 45%	IS ^f
Badanie 306	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	288 vs 141	6% vs 39%	IS ^f
Badanie 307	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	576 vs 283	13% vs 44%	IS ^f
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min 36 mies.	54 vs 50	7% vs 26%	IS ^f
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	33% vs 37% ^e	p = 0,442 ^g
Heyns 2003	LPR vs TRP	9 mies. ^a	144 vs 140	54% vs 59%	NS ^g
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	152 vs 163	63% vs 58%	NS ^g

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	67% vs 58%	NS ^f
Smith 2004	LPR vs BIC ₁₅₀	12 mies.	26 vs 25	96% vs 8%	p <0,001 ^g
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	w pierwszych 6 mies. częstsze w grupie GSR	bd
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	135 vs 141	54% vs 43%	NS ^f

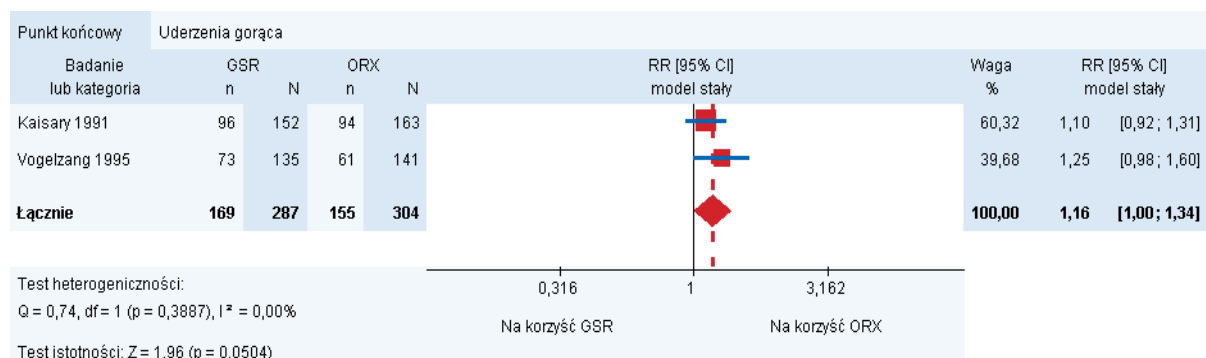
a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; e) skumulowano na potrzeby analizy statystycznej; f) na podstawie obliczeń własnych; g) na podstawie publikacji źródłowej.

9.14.1. Goserelina

Stwierdzono, że GSR w porównaniu z ORX prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca, przy czym uzyskany wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,16 [1,00; 1,34]; NNH_{15-48mies.} = 12 [6; 2811]; Wykres 9-XXIX). Podobnie wykazano, iż podanie GSR zamiast CPA jest związane ze znamionym zwiększeniem częstości wystąpienia uderzeń gorąca w okresie pierwszych 6 miesięcy trwania badania, jednakże w publikacji źródłowej (Thorpe 1996) nie podano wartości liczbowych ani wyników analizy statystycznej.

Wykres 9-XXIX.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK

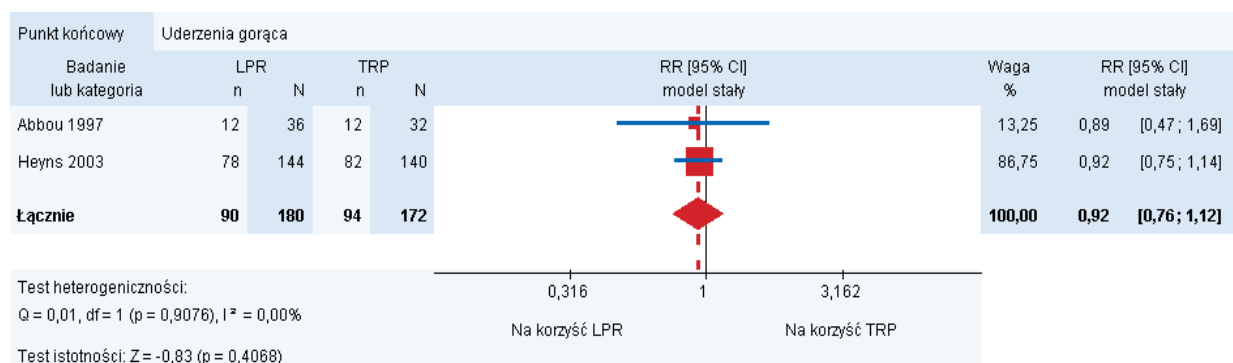


9.14.2. Leuprorelina

Stwierdzono, że LPR w porównaniu z BIC₁₅₀ jest związane z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 12,02 [3,17; 45,51]), NNH_{12mies.} = 1,1 [1,0; 1,3]; Smith 2004), podczas gdy w porównaniu z TRP nie wykazano znamionnych statystycznie różnic (RR = 0,92 [0,76; 1,12]; Wykres 9-XXX).

Wykres 9-XXX.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK

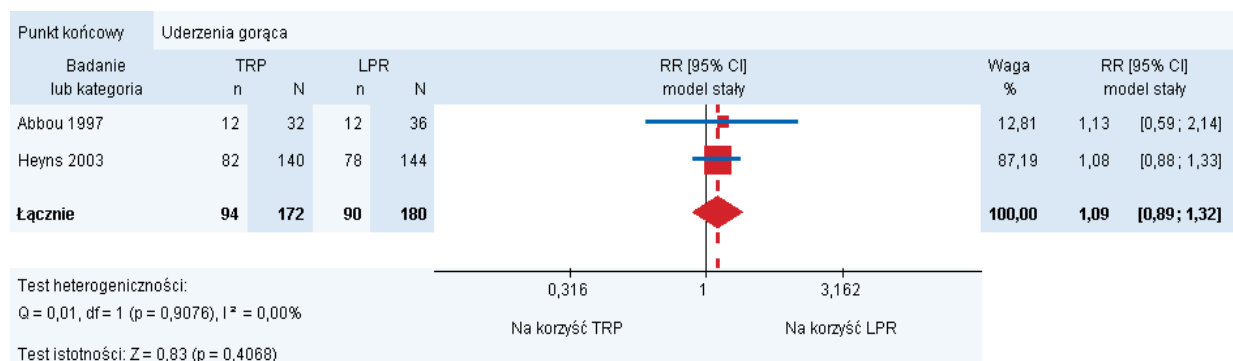


9.14.3. Tryptorelina

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w ryzyku występowania uderzeń gorąca, zarówno w porównaniu z ORX (RR = 1,16 [0,87; 1,54]; Parmar 1985), jak również względem LPR (RR = 1,09 [0,89; 1,32], Wykres 9-XXXI).

Wykres 9-XXXI.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania TRP vs LPR – monoterapia rRGK



9.14.4. Bicalutamid

Stosowanie BIC₅₀ zamiast ORX związane było z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 0,13 [0,06; 0,26]; NNT_{36,6–40,3tyg.} = 2,8 [2,2; 3,6]; Badanie 301). Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania tego leku z kastracją chemiczną lub farmakologiczną (RR = 0,23 [0,17; 0,32]; NNT_{35,5–42tyg.} = 3,0 [2,6; 3,7]; Wykres 9-XXXII).

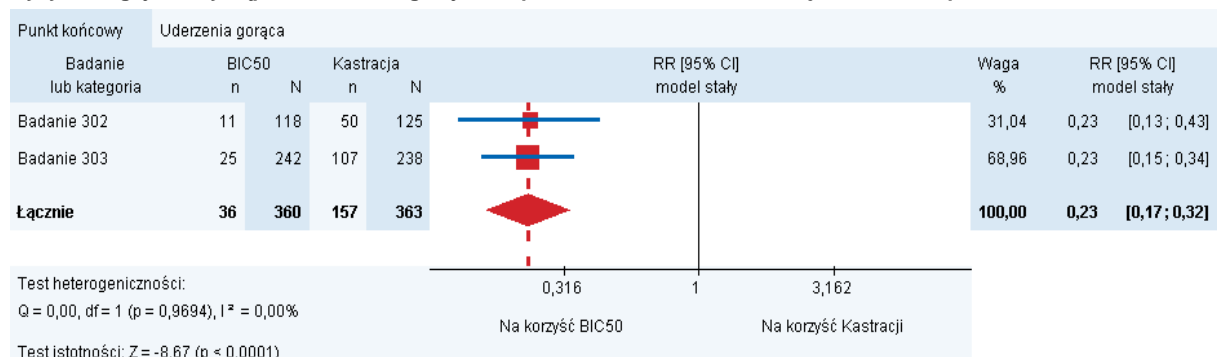
Na podstawie metaanalizy 2 badań wykazano, że w grupie BIC₁₅₀ ryzyko wystąpienia uderzeń gorąca było znamienne statystycznie niższe w porównaniu z ORX/GSR (RR = 0,23 [0,12; 0,41]; NNT_{100tyg.} = 3,1 [2,7; 3,8];

Wykres 9-XXXIII). Wykazano heterogeniczność wyników, której przyczyn nie udało się odnaleźć (oba włączone badania cechowały się stosunkowo zbliżoną charakterystyką kliniczną i metodyczną).

Stwierdzono również, że podanie BIC₁₅₀ zamiast LPR wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 0,08 [0,02; 0,32]; NNT_{12mies.} = 1,1 [1,0; 1,3], Smith 2004).

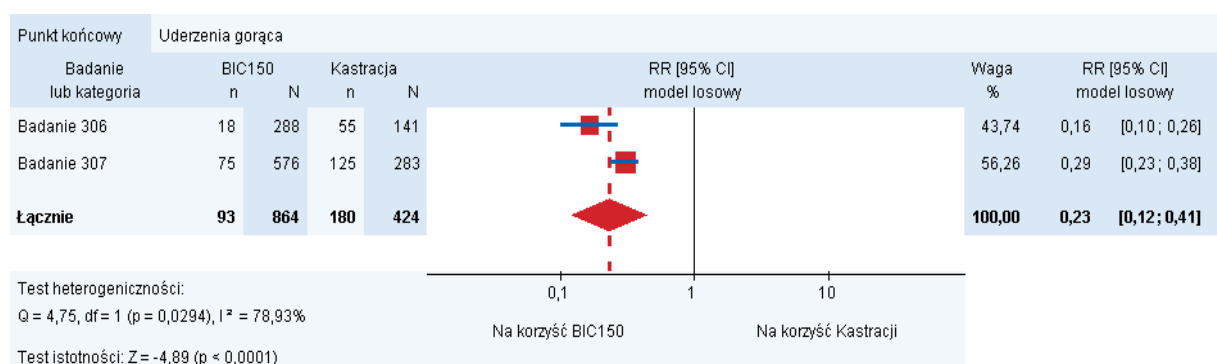
Wykres 9-XXXII.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



Wykres 9-XXXIII.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.14.5. Flutamid

Zastosowanie FLU zamiast ORX wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia uderzeń gorąca (RR = 0,28 [0,10; 0,82]; NNT_{36mies.} = 6 [4; 22]; Boccon-Gibod 1997), podczas gdy dla porównania z CPA nie wykazano znamienych statystycznie różnic (RR = 0,85 [0,62; 1,16]; EORTC 30892).

9.14.6. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie LHRHa oraz ORX związane jest ze znamienne wyższym ryzykiem występowania uderzeń gorąca niż w przypadku stosowania AA. Z kolei LHRHa wydają się nieco częściej powodować uderzenia gorąca niż ORX, aczkolwiek wyniki w tym zakresie nie są jednoznaczne, gdyż w porównaniu z GSR uzyskano wynik znajdujący się na granicy istotności statystycznej. W jednym badaniu oceniającym TRP z ORX nie uzyskano znamienych statystycznie różnic, jednak z uwagi na małą liczebnie próbę wnioskowanie obarczone jest znaczną niepewnością. Badania z porównaniem bezpośrednim wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy

poszczególnymi preparatami z grupy LHRHa, jak również pomiędzy preparatami z grupy AA (Tabela 9-XXX).

Tabela 9-XXX.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania uderzeń gorąca – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	2	15–48 mies.	1,16 [1,00; 1,34]	wysoki	-
	CPA	1	48 mies.	N/A	-	-
LPR	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	12,02 [3,17; 45,51]	niski	Q, IM
	TRP	2	6–9 mies. ^a	0,92 [0,76; 1,12]	wysoki	-
TRP	ORX	1	24 mies.	1,16 [0,87; 1,54]	niski	IM, Q
	LPR	2	6–9 mies. ^a	1,09 [0,89; 1,32]	wysoki	-
BIC₅₀	ORX	1	37–40 tyg. ^c	0,13 [0,06; 0,26]	wysoki	-
	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	0,23 [0,17; 0,32]	średni	Q
BIC₁₅₀	LPR	1	12 mies.	0,08 [0,02; 0,32]	średni	Q
	Kastracja	2	100 tyg. ^b	0,23 [0,12; 0,41]	średni	H
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	0,28 [0,10; 0,82]	średni	Q
	CPA	1	8,6 lat ^d	0,85 [0,62; 1,16]	średni	IM

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.15. Impotencja

Impotencję raportowano w 7 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, LPR, TRP) względem ORX oraz kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej), a także między sobą. Sposób raportowania zdarzeń oraz świadomość pacjentów mogły wpłynąć na istniejące rozbieżności w wynikach. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 48 miesięcy (Tabela 9-XXXI).

Tabela 9-XXXI.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania impotencji – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	1% vs 1%	N/A
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	0% vs bd ^f	N/A

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
De Sy 1986	TRP vs ORX	24 mies.	45 vs 22	2% vs 0% ^f	N/A
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	51 vs 48	84% vs 85% ^d	NS ⁱ
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	72% vs 80% ^d	NS ^h
Smith 2004	BIC ₁₅₀ vs LPR	12 mies.	25 vs 26	40% vs 81% ^e	p = 0,003 ⁱ
Vogelzang 1995	GSR vs ORX	48 mies.	135 vs 141	10% vs 1%	N/A

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) oceniano w grupie pacjentów, u których w.w. objawy występowały w momencie włączenia do badania; e) brak zainteresowanie seksem; f) działania zgłaszane spontanicznie; g) pacjenci przyjmujący leczenie zostali wcześniej poinformowani o jego skutkach; h) na podstawie obliczeń własnych; i) na podstawie publikacji źródłowej.

9.15.1. Goserelina

W badaniu Vogelzang 1995 zaburzenia funkcji seksualnych raportowano u 10% pacjentów z grupy GSR i u 1% w grupie ORX. Odsetek raportowanych zdarzeń jest mniejszy od spodziewanego, jak również zdecydowanie niższy niż w innych pracach, pomimo tego autorzy publikacji nie przedstawili wyjaśnienia rozbieżności. Niewykluczone, że przyczyną jest sposób zgłaszania działań niepożądanych przez pacjentów, aczkolwiek brak jest informacji na ten temat w publikacji. Wykazano, że stosowanie GSR zamiast ORX nie wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia impotencji (RR = 0,99 [0,84; 1,17]; Kaisary 1991).

9.15.2. Leuprorelina

Stwierdzono, że podanie LPR zamiast BIC₁₅₀ wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia impotencji (RR = 2,02 [1,21; 3,38]; NNH_{12mies.} = 2 [1; 6]; Smith 2004).

9.15.3. Tryptorelina

Ze względu na różny sposób raportowania danych, nie zdecydowano się na przeprowadzenie analizy ilościowej dla badań Parmar 1985 oraz de Sy 1986. Podanie TRP nie wiąże się wystąpieniem zwiększonego ryzyka impotencji w porównaniu do ORX (RR = 0,91 [0,74; 1,11]; Parmar 1985). W badaniu de Sy 1986, gdzie raportowano przypadki impotencji zgłaszanej spontanicznie, podano, iż wystąpiła ona u 1 chorego z grupy TRP.

9.15.4. Bicalutamid

Pacjenci biorący udział w Badaniu 301 zostali poinformowani o konsekwencjach leczenia, w tym o możliwej impotencji, co może mieć związek z niewielkim odsetkiem raportowanych zdarzeń.

Zastosowanie leczenia skutkowało wystąpieniem impotencji u 1% pacjentów w każdej z ocenianych grup (BIC, ORX). W Badaniu 302 podano, iż nie odnotowano przypadków spontanicznie raportowanej impotencji.

Stwierdzono, że podanie BIC₁₅₀ zamiast LPR związane jest z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka wystąpienia impotencji (RR = 0,50 [0,30; 0,83]; NNT_{12mies.} = 3 [2; 7]; Smith 2004).

9.15.5. Zestawienie wyników

W części badań odsetek raportowanych przypadków impotencji był niski zarówno w grupach LHRHa, jak również ORX, co sugeruje, że zdarzenia te nie były przez pacjentów zgłaszane jako działania niepożądane. Brak jest jednak szczegółowych informacji na temat sposobu raportowania danych odnośnie bezpieczeństwa w poszczególnych pracach. W dwóch badaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy LHRHa (TRP, GSR) a ORX natomiast w jednym wykazano przewagę BIC₁₅₀ nad LPR (Tabela 9-XXXII).

Tabela 9-XXXII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania impotencji – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	0,99 [0,84; 1,17]	wysoki	-
	ORX	1	48 mies.	N/A	-	-
LPR	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	2,02 [1,21; 3,38]	średni	Q
TRP	ORX	1	24 mies.	0,91 [0,74; 1,11]	średni	Q
BIC₅₀	ORX	1	36,6-40,3 tyg. ^c	0,98 [0,14; 6,87]	niski	IM (-2)
	Kastracja	1	35,3-37,7 tyg. ^{ab}	N/A	-	-
BIC₁₅₀	LPR	1	12 mies.	0,50 [0,30; 0,83]	średni	Q

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.16. Zaburzenia libido

Odnaleziono 6 badań z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, TRP) względem ORX, CPA oraz kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej). Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodnia do 48 miesięcy (Tabela 9-XXXIII).

Tabela 9-XXXIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń libido – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7tyg. ^{ac}	118 vs 125	0,8% vs bd	Bd
Badanie 306	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	288 vs 141	IS różnica na korzyść leczenia BIC ₁₅₀ w odniesieniu do wzrostu zainteresowania seksem.	p = 0,041 ^g
Badanie 307	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	576 vs 283		
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	51 vs 43	73% vs 79% ^d	NS ^g
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	72% vs 80% ^e	NS ^f
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	65% (łącznie)	NS ^g

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) oceniano w grupie pacjentów, u których w.w. objawy występowały w momencie włączenia do badania; e) obniżenie libido lub impotencja; f) na podstawie obliczeń własnych; g) na podstawie publikacji źródłowej.

9.16.1. Goserelina

Wykazano, że stosowanie GSR zamiast ORX nie wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń libido (RR = 0,92 [0,73; 1,15]; Kaisary 1991). W badaniu Thorpe 1996 podano, iż nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaburzeń libido pomiędzy grupą leczoną GSR a CPA (łączny odsetek – 65%).

9.16.2. Tryptorelina

Stwierdzono, że podanie TRP nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń libido w porównaniu do ORX (RR = 0,91 [0,74; 1,11]; Parmar 1985).

9.16.3. Bicalutamid

W Badaniu 302 podano, iż w grupie BIC₅₀ odsetek pacjentów, którzy spontanicznie zgłosili zaburzenia libido wynosił 0,8%. W badaniach 306/307, w ramach oceny jakości życia, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia BIC₁₅₀ w odniesieniu do wzrostu zainteresowania seksem.

9.16.4. Zestawienie wyników

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dotyczących ryzyka wystąpienia obniżenia libido pomiędzy LHRHa a ORX. Sposób przedstawienia wyników dla BIC uniemożliwia ocenę ryzyka wystąpienia obniżenia libido w porównaniu do ORX lub ORX/GSR (Tabela 9-XXXIV).

Tabela 9-XXXIV.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń libido – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	ORX	1	24 mies.	0,92 [0,73; 1,15]	wysoki	-
	CPA	1	48 mies.	N/A	-	-
TRP	ORX	1	24 mies.	0,91 [0,74; 1,11]	średni	Q
BIC₅₀	Kastracja	1	35,3 vs 37,7tyg. ^{ab}	N/A	-	-
BIC₁₅₀	Kastracja	2	100 tyg. ^b	N/A	-	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.17. Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Zdarzenia sercowo-naczyniowe raportowano w 4 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (FLU, GSR, TRP) względem ORX oraz CPA. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 59,6 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XXXV).

Tabela 9-XXXV.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	6% vs 8%	p = 0,5177 ^f
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^c	148 vs 144	1% vs 0%	NS ^e
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	0% vs 0% ^d	bd
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	2% vs 3%	NS ^e

b) mediana; c) średnia; d) związane z leczeniem; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

9.17.1. Goserelina

W ponad rocznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a ORX pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 4,87 [0,24; 100,38]; Kaisary 1991). Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania GSR z CPA w okresie obserwacji wynoszącym 48 miesięcy (RR = 0,80 [0,22; 2,93]; Thorpe 1996).

9.17.2. Tryptorelina

W badaniu Parmar 1985, porównującym TRP względem ORX, w okresie 24 miesięcy terapii nie raportowano żadnego zdarzenia sercowo-naczyniowego związanego z przyjmowanym leczeniem.

9.17.3. Flutamid

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a CPA pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,75 [0,33; 1,74]; EORTC 30892).

9.17.4. Zestawienie wyników

Dane dotyczące zdarzeń sercowo-naczyniowych podano tylko w 4 badaniach. Zdarzenia te obserwowano stosunkowo rzadko, bez istotnych statystycznie różnic między ocenianymi interwencjami. Wydaje się, że dostępne badania nie są wystarczające do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych zarówno LHRHa, jak też AA (Tabela 9-XXXVI).

Tabela 9-XXXVI.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	ORX	1	65,8 vs 59,6 tyg. ^b	4,87 [0,24; 100,38]	niski	IM (-2)
	CPA	1	48 mies.	0,80 [0,22; 2,93]	wysoki	-
TRP	ORX	1	24 mies.	N/A	-	-
FLU	CPA	1	8,6 lat ^a	0,75 [0,33; 1,74]	średni	IM

a) mediana; b) średnia; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.18. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano w 5 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, TRP) względem ORX, CPA oraz kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej). Okres obserwacji w badaniach wynosił od 3 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-XXXVII).

Tabela 9-XXXVII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	186 vs 190	2% vs 3%	NS ^e

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	150 vs 154	5% vs 5%	NS ^e
De Sy 1986	TRP vs ORX	3 mies. ^a	32 vs 12	9% vs 8% ^d	NS ^e
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	154 vs 156	12% vs 9%	NS ^e
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	1 pacjent z grupy ORX został wykluczony z analizy ze względu na zgon z powodu zawału serca	bd

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) w badaniu podano informację dotyczącą liczby zgonów z powodu chorób serca; e) na podstawie obliczeń własnych.

9.18.1. Tryptorelina

W jednym małym badaniu (de Sy 1986) podano informację dotyczącą występowania zgonów z powodu choroby serca w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia. Odsetek zgonów związanych z chorobą serca był zbliżony w grupie TRP i ORX (9% vs 8%), a różnica między grupami była nieistotna statystycznie (RR = 1,13 [0,13; 9,79]; de Sy 1986).

W badaniu Parmar 1986 podano, iż jeden pacjent z grupy ORX został wykluczony z analizy danych z powodu przedwczesnego zgonu w przebiegu zawału serca.

9.18.2. Bicalutamid

W badaniu oceniającym BIC₅₀ względem ORX zgony spowodowane chorobą serca raportowano odpowiednio u 2% i 3% pacjentów, a różnica między grupami była nieistotna statystycznie (RR = 0,82 [0,22; 3,00]; Badanie 301).

W innym badaniu oceniającym BIC₅₀ względem ORX/GSR zgony sercowo-naczyniowe odnotowano odpowiednio u 7% i 8% pacjentów; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie (RR = 0,90 [0,33; 2,42]; Badanie 302).

9.18.3. Flutamid

W jednym badaniu porównującym FLU z CPA nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,30 [0,67; 2,52]; EORTC 30892).

9.18.4. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych danych z badań RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami odnośnie ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych. Niemniej jednak z uwagi na małe liczebności prób, krótki okres obserwacji w większości badań oraz stosunkowo wysokie ryzyko wyjściowe w populacji wydaje się, że dostępne badania nie są wystarczające do wnioskowania o różnicach między interwencjami odnośnie ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych (Tabela 9-XXXVIII).

Tabela 9-XXXVIII.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
TRP	ORX	1	3 mies ^a	1,13 [0,13; 9,79]	niski	Q, IM
BIC ₅₀	ORX	1	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	0,82 [0,22; 3,00]	średni	IM
	Kastracja	1	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	0,90 [0,33; 2,42]	niski	Q, IM
FLU	CPA	1	8,6 lat ^b	1,30 [0,67; 2,52]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.19. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego raportowano w 2 badaniach z randomizacją, spośród których w jednym oceniano TRP względem ORX, a w drugim FLU względem CPA. Okres obserwacji w badaniach wahał się od 24 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-XXXIX).

Tabela 9-XXXIX.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawału mięśnia serca – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	1% vs 1%	NS ^c
Parmar 1985	TRP vs ORX	24 mies.	58 vs 55	Jeden pacjent z grupy ORX został wykluczony z analizy ze względu na wystąpienia zgonu spowodowanego zawałem serca	bd

a) okres interwencji; b) mediana; c) na podstawie obliczeń własnych.

9.19.1. Tryptorelina

W badaniu Parmar 1985 podano, iż jeden pacjent z grupy ORX został przedwcześnie wykluczony z badania z powodu zawału mięśnia sercowego.

9.19.2. Flutamid

W badaniu porównującym FLU z CPA zawał mięśnia sercowego odnotowano u 1% pacjentów w każdej z grup. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zawału mięśnia sercowego (RR = 2,01 [0,18; 21,97]; EORTC 30892).

9.19.3. Zestawienie wyników

Dane dotyczące zawałów mięśnia sercowego raportowano tylko w 2 badaniach, a zdarzenia te odnotowywano sporadycznie. Na podstawie dostępnych danych nie można wnioskować o różnicach pomiędzy interwencjami odnośnie ryzyka wystąpienia zawału serca (Tabela 9-XL).

Tabela 9-XL.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zawału mięśnia sercowego – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
TRP	ORX	1	24 mies.	N/A	-	-
FLU	CPA	1	8,6 lat ^a	2,01 [0,18; 21,97]	niski	IM (-2)

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyn ków, IM – brak precyzji wyników.

9.20. Nudności

Nudności raportowano w 6 badaniach, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, LPR) względem ORX, ORX/GSR, CPA oraz między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 6 miesięcy do 8,6 lat (Tabela 9-XLI).

Tabela 9-XLI.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Abbou 1997	LPR vs TRP	6 mies. ^a	36 vs 32	3% vs 9%	NS ^e
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	8% vs 1%	IS ^e
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	6% vs 1%	IS ^e

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	8% vs 5%	NS ^e
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	9% vs 0% ^d	IS ^e
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	17% vs 9%	p = 0,025 ^f

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) nudności/wymioty; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

9.20.1. Leuprorelina

W jednym małym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR oraz TRP pod względem ryzyka wystąpienia nudności (RR = 0,30 [0,03; 2,71]; Abbou 1997).

9.20.2. Tryptorelina

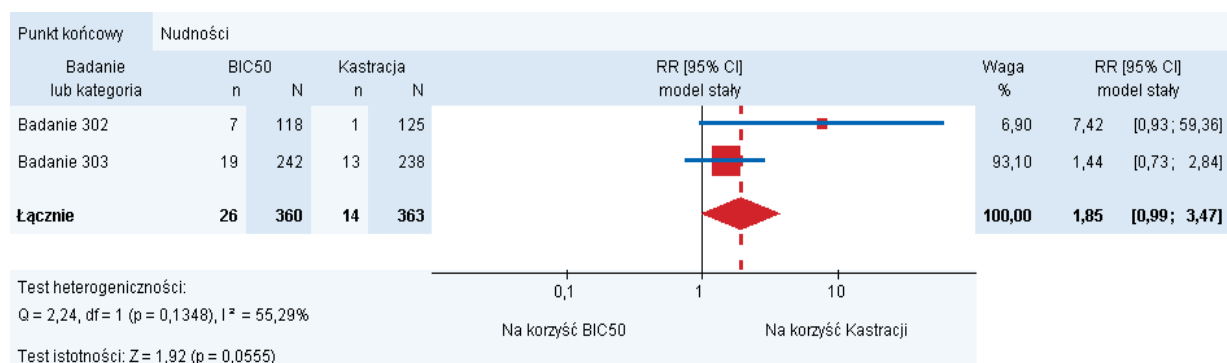
Dane dotyczące występowania nudności w trakcie terapii TRP pochodzą z badania oceniającego ten lek bezpośrednio względem LPR (opis wyników – rozdz. 9.20.1).

9.20.3. Bicalutamid

W jednym badaniu wykazano, że stosowanie BIC₅₀ istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia nudności w porównaniu z ORX (RR = 6,37 [1,46; 27,76]; NNH_{36,6–40,3 tyg.} = 13 [8; 42]; Badanie 301), podczas gdy w porównaniu z kastracją (ORX/GSR) różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej (RR = 1,85 [0,99; 3,47]; Wykres 9-XXXIV).

Wykres 9-XXXIV.

Ryzyko względne wystąpienia nudności dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.20.4. Flutamid

W jednym badaniu wykazano, że FLU w porównaniu z ORX wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia nudności lub wymiotów, aczkolwiek uzyskany wynik znajduje się na granicy istotności statystycznej (RR = 10,20 [0,58; 179,88], NNH_{36mies.} = 10 [5; 113]; Boccon-Gibod 1997).

W innym badaniu stwierdzono ponadto, że podawanie FLU zamiast CPA wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia nudności (RR = 2,01 [1,08; 3,77]; NNH_{8,6lat} = 11 [6; 84]; EORTC 30892).

9.20.5. Zestawienie wyników

Z uwagi na brak danych z badań RCT, w których raportowano wystąpienie nudności, nie można wnioskować o różnicach pomiędzy LHRHa a ORX pod względem ryzyka nudności. Dostępne badania wskazują, że pacjenci leczeni BIC znamienne częściej doświadczali nudności niż chorzy po zabiegu ORX, natomiast wnioskowanie o różnicach pomiędzy BIC a kastracją (chirurgiczną lub farmakologiczną) jest utrudnione z uwagi na niejednorodność grupy kontrolnej (ORX lub GSR). FLU zwiększał ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów względem ORX, jak również nudności względem CPA (Tabela 9-XLII).

Tabela 9-XLII.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania nudności – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
LPR	TRP	1	6 mies. ^a	0,30 [0,03; 2,71]	wysoki	IM
TRP	LPR	1	6 mies. ^a	3,38 [0,37; 30,84]	średni	IM
BIC ₅₀	ORX	1	36,6–40,3 tyg. ^c	6,37 [1,46; 27,76]	średni	IM
	Kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	1,85 [0,99; 3,47]	niski	Q, IM
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	10,20 [0,58; 179,88] NNH = 10 [5; 113]	b.niski	IM (-2), Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
	CPA	1	8,6 lat ^b	2,01 [1,08; 3,77]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.21. Wymioty

Wymioty raportowano w 3 badaniach z randomizacją, porównujących BIC lub FLU względem kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej). Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 36 miesięcy (Tabela 9-XLIII).

Tabela 9-XLIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania wymiotów – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6 vs 40,3 tyg. ^c	153 vs 150	5% vs 1%	NS ^e
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	4% vs 2%	NS ^e
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min 36 mies.	54 vs 50	9% vs 0% ^d	IS ^e

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) nudności/wymioty; e) na podstawie obliczeń własnych.

9.21.1. Bicalutamid

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₅₀ a ORX odnośnie ryzyka wystąpienia wymiotów (RR = 3,43 [0,72; 16,25]; Badanie 301). Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania BIC₅₀ z ORX/GSR (RR = 2,65 [0,52; 13,39]; Badanie 302).

9.21.2. Flutamid

W badaniu Boccon-Gibod 1997 raportowano łącznie wystąpienie nudności lub wymiotów. Analizę dla tego punktu końcowego przedstawiono w rozdz. 9.20.4.

9.21.3. Zestawienie wyników

Dane dotyczące odsetka pacjentów z wymiotami raportowano tylko w badaniach dotyczących BIC oraz FLU. Wyniki tych prac wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami (Tabela 9-XLIV).

Tabela 9-XLIV.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania wymiotów – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
BIC ₅₀	ORX	1	36,6–40,3 tyg. ^c	3,43 [0,72; 16,25]	wysoki	-
	Kastracja	1	35,3–37,7 tyg. ^{ab}	2,65 [0,52; 13,39]	średni	Q
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	10,20 [0,58; 179,88] NNH= 10 [5; 113]	b.niski	IM (-2),Q

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.22. Biegunka

Biegunkę raportowano w 8 badaniach z randomizacją, w których porównywano oceniane interwencje (GSR, BIC, FLU) względem ORX, ORX/GSR oraz CPA. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XLV).

Tabela 9-XLV.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 301	BIC ₅₀ vs ORX	36,6–40,3 tyg. ^c	153 vs 150	3% vs 0%	NS ^d
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3–37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	3% vs 1%	NS ^d
Badanie 303	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39–42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	8% vs 5%	NS ^d
Badanie 306/307 (M0)	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	6,3 lat ^b	314 vs 160	6% vs 13%	IS ^d
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min 36 mies.	54 vs 50	7% vs 0%	NS ^d
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	23% vs 13%	p = 0,016 ^e
Kaisary 1991	GSR vs ORX	3 mies.	128 vs 112	1% vs 0%	NS ^d

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) na podstawie obliczeń własnych; e) na podstawie publikacji źródłowej.

9.22.1. Goserelina

Dane dotyczące występowania biegunek raportowano w badaniu Kaisary 1991 dla części pacjentów po 3 miesiącach leczenia. Odnotowano jeden przypadek biegunki w ramieniu GSR oraz brak zdarzeń w ramieniu ORX; różnica pomiędzy grupami jest nieistotna statystycznie (RR = 2,63 [0,11; 63,87]; Kaisary 1991).

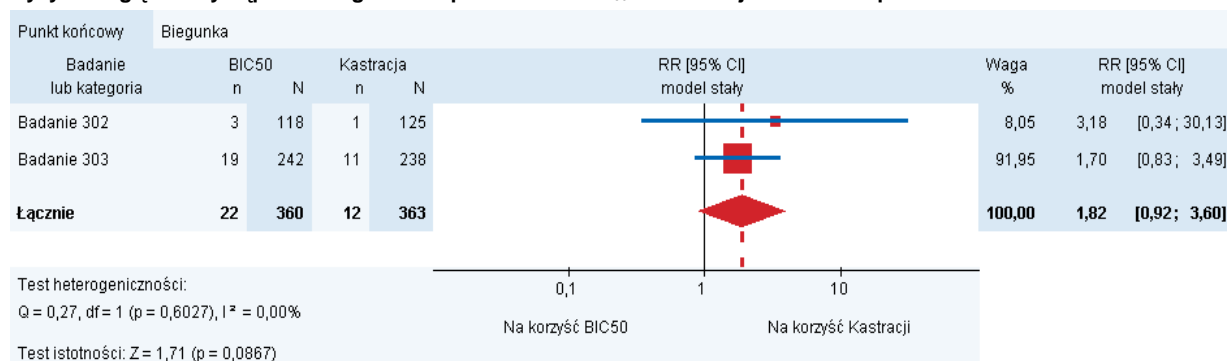
9.22.2. Bicalutamid

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₅₀ a ORX odnośnie ryzyka wystąpienia biegunki (RR = 8,82 [0,48; 162;50], Badanie 301), jak również pomiędzy BIC₅₀ a ORX/GSR (RR = 1,82 [0,92; 3,60], Wykres 9-XXXV).

W badaniach 306 i 307, porównujących wyższą dawkę bicalutamidu (BIC₁₅₀) względem ORX/GSR, dane dotyczące biegunek raportowano tylko dla subpopulacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK. Analiza tych danych wskazuje na istotnie niższe ryzyko biegunki w ramieniu BIC₁₅₀ niż w ramieniu kontrolnym (RR = 0,51 [0,28; 0,92]; NNT_{6,3lat} = 17 [9; 296]; Badanie 306/307), aczkolwiek z uwagi na fakt, że dane dotyczą tylko części pacjentów uczestniczących w badaniach, do uzyskanych rezultatów należy podchodzić z ostrożnością.

Wykres 9-XXXV.

Ryzyko względne wystąpienia biegunki dla porównania BIC₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.22.3. Flutamid

W badaniu oceniającym FLU względem ORX nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia biegunki (RR = 8,35 [0,46; 151,19]; Boccon-Gibod 1997), aczkolwiek ryzyko w grupie FLU było wyższe niż w grupie ORX (7% vs 0%).

Jednocześnie zaobserwowano, że podanie FLU zamiast CPA związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka biegunki (RR = 1,85 [1,11; 3,09]; NNH_{8,6lat} = 9 [5; 46]; EORTC 30892).

9.22.4. Zestawienie wyników

W większości prac nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Zaobserwowano wprawdzie niższe ryzyko biegunki w grupie BIC₁₅₀ niż w grupie ORX/GSR, ale dane obejmuje tylko jedną subpopulację uczestniczącą w badaniu, a dodatkowo ze względu na niejednorodność grupy kontrolnej (ORX lub GSR) uzyskane wyniki są trudne do interpretacji. W badaniach dotyczących FLU wykazano, że powoduje on biegunki częściej niż CPA, natomiast względem ORX różnica była nieznamienne statystycznie, co jednak może być związane z małą liczebnością próby dla tego porównania (Tabela 9-XLVI).

Tabela 9-XLVI.

Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania biegunki – monoterapii rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^d
GSR	ORX	1	3 mies.	2,63 [0,11; 63,87]	średni	IM
BIC ₅₀	ORX	1	36,6–40,3 tyg. ^c	8,82 [0,48; 162;50]	średni	IM (-2)
	kastracja	2	35,3–42 tyg. ^{ab}	1,82 [0,92; 3,60]	średni	Q
BIC ₁₅₀ (M0)	kastracja	2	6,3 lat ^b	0,51 [0,28; 0,92]	niski	IM, Q
FLU	ORX	1	min.36 mies.	8,35 [0,46; 151,19]	b.niski	IM (-2), Q
	CPA	1	8,6 lat ^b	1,85 [1,11; 3,09]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) średnia; d) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.23. Zaburzenia funkcji wątroby

Zaburzenia funkcji wątroby raportowano w 4 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, FLU, LPR) względem ORX, CPA, kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) oraz między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 35,3 tygodni do 8,6 lat (Tabela 9-XLVII).

Tabela 9-XLVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – monoterapii rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 302	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	118 vs 125	bd vs 1%	bd
Boccon-Gibod 1997	FLU vs ORX	min. 36 mies.	54 vs 50	2% vs 0% ^c	NS ^e
EORTC 30892	FLU vs CPA	8,6 lat ^b	151 vs 152	10% vs 5% ^d	p = 0,128 ^f
Smith 2004	LPR vs BIC ₁₅₀	12 mies.	26 vs 25	Jeden pacjent z grupy BIC ₁₅₀ przerwał czasowo leczenie z powodu podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych	bd

a) okres interwencji; b) mediana; c) punkt końcowy definiowano jako podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych; d) punkt końcowy definiowano jako zaburzenie pracy wątroby; e) na podstawie obliczeń własnych; f) na podstawie publikacji źródłowej.

9.23.1. Leuprorelina

W badaniu Smith 2004, oceniającym LPR względem BIC₁₅₀ podano, iż u jednego pacjenta z grupy BIC₁₅₀ przerwano terapię na okres 3 miesięcy z powodu wzrostu poziomu enzymów wątrobowych (ASPART/ALAT > 1,5/2,5 powyżej dopuszczalnej górnej granicy normy).

9.23.2. Bicalutamid

W Badaniu 302 u jednego pacjenta z grupy ORX odnotowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALAT).

Wyniki badania Smith 2004, oceniającego BIC₁₅₀ względem LPR, przedstawiono w rozdz. 9.23.1.

9.23.3. Flutamid

W jednym badaniu zaburzenia funkcji wątroby odnotowano u 2% chorych w grupie FLU oraz u żadnego w grupie ORX, jednakże różnica nie była znamienna statystycznie (RR = 2,78 [0,12; 66,75]; Boccon-Gibod 1997).

W innym badaniu, oceniającym FLU względem CPA, odsetek pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosił odpowiednio 10% i 5%, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie (RR = 1,89 [0,82; 4,32], EORTC 30892).

9.23.4. Zestawienie wyników

Dane dotyczące zaburzeń funkcji wątroby raportowano głównie w badaniach dotyczących AA. W żadnym z nich nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem komparatorów, tym niemniej w grupie FLU występowały one u 2–10% pacjentów. Wydaje się, że dostępne badania nie miały wystarczającej mocy do wykazania różnic między interwencjami odnośnie zaburzeń funkcji wątroby (Tabela 9-XLVIII).

Tabela 9-XLVIII.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń funkcji wątroby – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
LPR	BIC ₁₅₀	1	12 mies.	N/A	-	-
BIC ₅₀	kastracja	1	35,3–37,7 tyg. ^{ab}	N/A	-	-
BIC ₁₅₀	LPR	1	12 mies.	N/A	-	-
FLU	ORX	1	min. 36 mies.	2,78 [0,12; 66,75]	b.niski	IM (-2), Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
	CPA	1	8,6 lat ^b	1,89 [0,82; 4,32]	wysoki	-

a) okres interwencji; b) mediana; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.24. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowano w 5 badaniach, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, TRP) względem ORX, ORX/GSR oraz CPA. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 59,6 tygodni do 48 miesięcy (Tabela 9-XLIX).

Tabela 9-XLIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – monoterapia rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 306	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^a	288 vs 141	3,9% vs bd	bd
Badanie 307	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^a	576 vs 283	5,8% vs bd	bd
De Sy 1986	TRP vs ORX	24 mies.	45 vs 22	4% vs 5% ^c	NS ^d
Kaisary 1991	GSR vs ORX	65,8 vs 59,6 tyg. ^b	148 vs 144	4% vs 0%	IS ^d
Thorpe 1996	GSR vs CPA	48 mies.	175 vs 175	1% vs 2%	NS ^d

a) mediana; b) średnia c) działania zgłaszane spontanicznie; d) na podstawie obliczeń własnych.

9.24.1. Goserelina

W jednym badaniu zaobserwowano, że podanie GSR zamiast ORX prowadziło do wzrostu ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, aczkolwiek różnica między grupami znajduje się na granicy istotności statystycznej (RR = 12,65 [0,72; 222,53]; NNH_{59,6–65,8 tyg.} = 24 [13; 156]; Kaisary 1991).

W innym badaniu, porównującym GSR z CPA nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy odnośnie odsetka pacjentów zgłaszających dolegliwości żołądkowo-jelitowe (RR = 0,50 [0,09; 2,70]; Thorpe 1991).

9.24.2. Tryptorelina

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP a ORX pod względem ryzyka występowania zgłaszanych spontanicznie zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR = 0,98 [0,09; 10,21]; de Sy 1986).

9.24.3. Bicalutamid

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe w trakcie terapii BIC₁₅₀ odnotowano u 3,9% w Badaniu 306 oraz u 5,8% w Badaniu 307. Brak danych dotyczących odsetka pacjentów ze zdarzeniem w grupie kontrolnej uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

9.24.4. Zestawienie wyników

W jednym badaniu, oceniającym GSR względem ORX, wykazano nieznacznie wyższe ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych w grupie GSR w porównaniu z ORX, przy czym różnica była na granicy istotności statystycznej. W pozostałych przypadkach różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Wydaje się, że dostępne badania nie są wystarczające do wnioskowania o różnicach między interwencjami odnośnie występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych (Tabela 9-L).

Tabela 9-L.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^c
GSR	ORX	1	65,8 vs 59,6 tyg ^b	12,65 [0,72; 222,53], NNH=24 [13; 156]	niski	IM (-2)
	CPA	1	48 mies.	0,50 [0,09; 2,70]	średni	Q
TRP	ORX	1	24 mies.	0,98 [0,09; 10,21]	średni	Q
BIC ₁₅₀	Kastracja	2	100 tyg. ^a	N/A	-	-

a) mediana; b) średnia; c) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

9.25. Złamania

W badaniu Kuhn 1997, oceniającym TRP względem LPR odnotowano 1 przypadek utraty z badania z powodu złamania szyjki kości udowej (w grupie TRP). W badaniu Vogelzang 1995 (GSR vs ORX) u dwóch pacjentów z grupy GSR stwierdzono wystąpienie zespołu ucisku kręgowego.

9.26. Obniżenie BMD

W żadnym z odnalezionych badań nie raportowano informacji dotyczącej odsetka pacjentów, u których wystąpiło obniżenie wartości BMD.

9.27. Działania niepożądane związane z układem moczowym

Działania niepożądane związane z układem moczowym raportowano w 6 badaniach z randomizacją, porównujących oceniane interwencje (BIC, GSR, TRP) względem ORX, kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) oraz między sobą. Okres leczenia/obserwacji w badaniach wahał się od 3 do 48 miesięcy (Tabela 9-LI).

Tabela 9-LI.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – monoterapia rRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Badanie 303	Krwimocz	BIC ₅₀ vs ORX/GSR	39 vs 42 tyg. ^{ab}	242 vs 238	9% vs 21%	IS ^c
	Nykturia				5% vs 14%	IS ^c
	Częstomocz				3% vs 15%	IS ^c
Badanie 306	Zatrzymanie moczu	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	288 vs 141	6% vs 11%	NS ^c
Badanie 307	Zatrzymanie moczu	BIC ₁₅₀ vs ORX/GSR	100 tyg. ^b	576 vs 283	7% vs 7%	NS ^c
Kaisary 1991	Niedrożność moczowodów	GSR vs ORX	24 mies.	176 vs 182	0% vs 0%	bd
Kuhn 1997	Częstomocz	TRP vs LPR	3 mies. ^a	33 vs 34	39% vs 50%	NS ^c
	Dyzuria				27% vs 26%	NS ^c
Vogelzang 1995	Zespół objawów ze strony dolnych dróg moczowych	GSR vs ORX	48 mies.	138 vs 145	50% vs 41%	NS ^c
	Inne związane z ukł. moczowym				12% vs 11%	NS ^c

a) okres interwencji; b) mediana; c) na podstawie obliczeń własnych.

9.27.1. Goserelina

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a ORX odnośnie odsetka pacjentów, u których wystąpił zespół objawów ze strony dolnych dróg moczowych (RR = 1,20 [0,93; 1,56]; Vogelzang 1995) oraz innych objawów związanych z układem moczowym (RR = 1,03 [0,54; 1,96]; Vogelzang 1995).

W badaniu Kaisary 1991 nie odnotowano przypadków niedrożności moczowodów w żadnej z analizowanych podgrup (GSR vs ORX).

9.27.2. Leuprorelina

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a TRP odnośnie ryzyka wystąpienia częstomoczku (RR = 1,27 [0,74;2,18]; Kuhn 1997), jak również dyzurii (RR = 0,97 [0,44; 2,14]; Kuhn 1997).

9.27.3. Tryptorelina

Dane dotyczące występowania AE związanych z układem moczowym dla porównania TRP vs LPR pochodzą z jednego badania o niewielkiej liczebności grup (opis wyników – rozdz. 9.27.2).

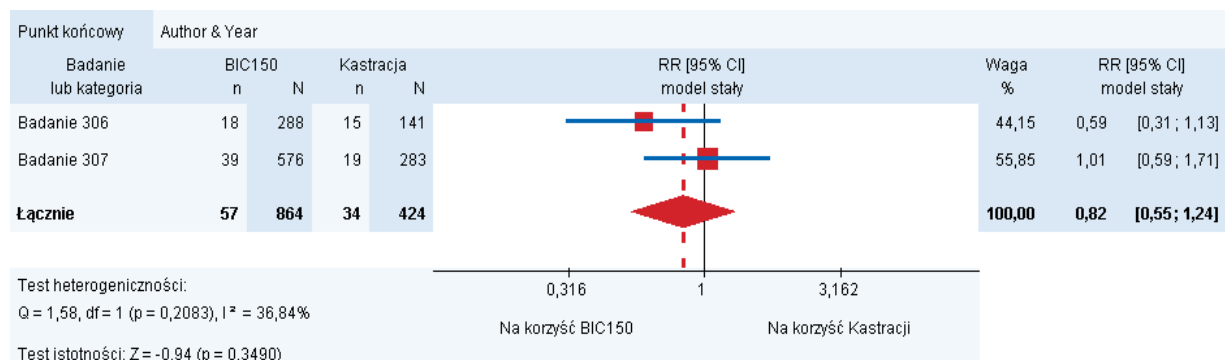
9.27.4. Bicalutamid

Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść leczenia BIC₅₀ w częstości występowania krwimoczku (RR = 0,41 [0,26; 0,67]; NNT_{39-42tyg} = 9 [6; 17], nykturii (RR = 0,38 [0,20; 0,69]; NNT_{39-42tyg} = 12 [8; 28] oraz częstomoczku (RR = 0,22 [0,11; 0,47]; NNT_{39-42tyg} = 9 [7; 16]; Badanie 303).

Metaanaliza Badań 306 oraz 307 wykazała, iż podanie BIC₁₅₀ w porównaniu do ORX/GSR nie wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zatrzymania moczu (RR= 0,82 [0,55; 1,24]; Wykres 9-XXXVI).

Wykres 9-XXXVI.

Ryzyko względne wystąpienia AE związanych z układem moczowym dla porównania BIC₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK



9.27.5. Zestawienie wyników

Podanie LHRHa zamiast ORX nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem moczowym. Natomiast podanie BIC w porównaniu z ORX/GSR powoduje istotny statystycznie spadek ryzyka wystąpienia takich dolegliwości, jak: krwimocz, częstomocz, nykturia (Tabela 9-LII).

Tabela 9-LII.
Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania AE związanych z układem moczowym – monoterapia rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^k
GSR	ORX	1	24 mies	N/A ^c	-	-
		1	48 mies.	1,20 [0,93; 1,56] ^d	wysoki	-
		1	48 mies	1,03 [0,54; 1,96] ^e	wysoki	-
LPR	TRP	1	3 mies. ^a	1,27 [0,74; 2,18] ^f	wysoki	-
	TRP	1	3 mies. ^a	0,97 [0,44; 2,14] ^g	wysoki	-
TRP	LPR	1	3 mies. ^a	0,79 [0,46; 1,35] ^f	wysoki	-
	LPR	1	3 mies. ^a	1,03 [0,47; 2,27] ^g	wysoki	-
BIC₅₀	kastracja	1	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	0,41 [0,26; 0,67] ^h	średni	Q
	kastracja	1	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	0,38 [0,20; 0,69] ⁱ	średni	Q
	kastracja	1	35,3 vs 37,7 tyg. ^{ab}	0,22 [0,11; 0,47] ^f	średni	Q
BIC₁₅₀	kastracja	2	100 tyg. ^b	0,82 [0,55; 1,24] ^j	średni	Q

a) okres interwencji; b) mediana; c) niedrożność moczowodów; d) LUTS; e) inne związane z ukł. moczowym; f) częstomocz; g) dyzuria; h) krwimocz; i) nykturia; j) zatrzymanie moczu; k) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyn ków, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

10. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA CAŁKOWITEJ BLOKADY ANDROGENOWEJ ZAAWANSOWANEGO RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO

10.1. Zgony ogółem

Zgony ogółem raportowano w 12 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR + CPA, GSR/LPR + BIC₅₀, ORX + FLU). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 12 tygodni do 7 lat (Tabela 10-I).

Tabela 10-I.

Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Bono 1998 ^f	LPR + FLU vs LPR	43,7 mies. ^a	121 vs 120	69% vs 69%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies. ^b	129 vs 133	62% vs 51%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	39 mies. ^b	129 vs 133	70% vs 62%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies. ^{be}	129 vs 133	79% vs 80%	NS ^c
Di Silverio 1990	GSR + FLU vs GSR + CPA	6 mies.	52 vs 48	4% vs 60%	IS ^c
Di Silverio 1990	GSR + FLU vs GSR + CPA	12 mies.	52 vs 48	33% vs 90%	IS ^c
Di Silverio 1990	GSR + FLU vs GSR + CPA	18 mies.	52 vs 48	56% vs 100%	IS ^c
Di Silverio 1990	GSR + FLU vs GSR + CPA	24 mies.	52 vs 48	69% vs 100%	IS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	1,5 roku ^b	164 vs 163	34% vs 32%	NS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	4 lata ^b	164 vs 163	57% vs 63%	NS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat ^b	164 vs 163	65% vs 71%	NS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata ^b	164 vs 163	78% vs 80%	NS ^c
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	25 mies. ^{bf}	293 vs 293	35% vs 37%	NS ^c
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	4,9 lat ^{be}	293 vs 293	73% vs 76%	NS ^c
Kulkarni 2003 ^d	ORX + FLU vs ORX	6–24 mies.	100	10%	nd
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	49% vs 60%	IS ^c
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	57% vs 66%	IS ^c

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	81% vs 83%	NS ^c
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	18 mies. ^b	187 vs 186	20% vs 19%	NS ^c
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies. ^b	187 vs 186	33% vs 37%	NS ^c
Rana 1995	ORX + FLU vs ORX	12 mies.	10 vs 10	10% vs 20%	NS ^c
Rana 1995	ORX + FLU vs ORX	36 mies.	10 vs 10	30% vs 50%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	49 tyg. ^b	404 vs 409	17% vs 18%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	95 tyg. ^b	404 vs 409	32% vs 35%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg. ^b	404 vs 409	53% vs 57%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg. ^b	268 vs 272	54% vs 54%	NS ^c
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg. ^b	136 vs 137	49% vs 64%	IS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ /FLU	160 tyg. ^b	540 vs 273	54% vs 57%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg. ^b	268 vs 136	54% vs 49%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg. ^b	272 vs 137	54% vs 64%	IS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs ORX	12 tyg.	23 vs 19	0% vs 5%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs GSR	12 tyg.	23 vs 17	0% vs 24%	IS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs ORX	12 tyg.	21 vs 19	10% vs 5%	NS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs GSR	12 tyg.	21 vs 17	10% vs 24%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs ORX + FLU	12 tyg.	23 vs 21	0% vs 10%	NS ^c
SWOG / NCI 1015	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies. ^b	697 vs 685	67% vs 70%	NS ^c

a) średnia; b) mediana; c) na podstawie obliczeń własnych; d) zgony z powodu progresji; e) długość okresu obserwacji raportowana dla przeżycia całkowitego; f) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostżeń.

10.1.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

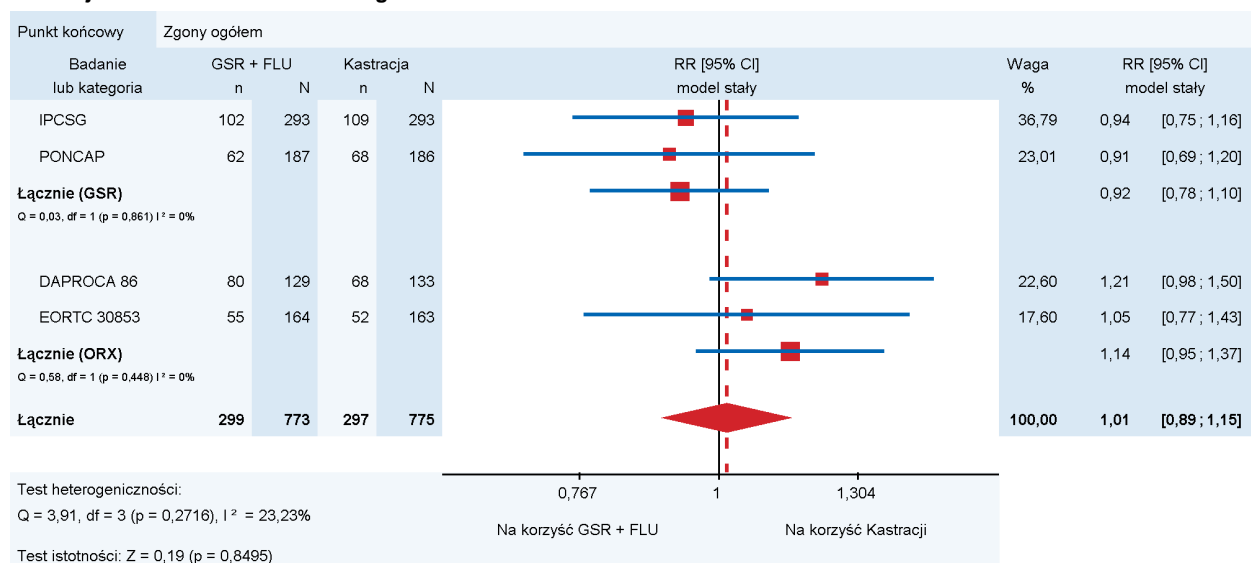
Dla porównania GSR + FLU względem kastracji (chirurgicznej lub farmakologicznej) nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka zgonu po 18–30 miesiącach (RR = 1,01 [0,89; 1,15], Wykres 10-I). Analiza w podgrupach w zależności od rodzaju kastracji w grupie kontrolnej (ORX lub GSR) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem CAB oraz kastracją chirurgiczną i farmakologiczną.

Istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR + FLU a kastracją (zarówno chirurgiczną, jak i farmakologiczną) nie wykazano również w 5-letnim okresie obserwacji (RR = 0,96 [0,90; 1,03]; Wykres 10-II). Analiza w warstwach wskazuje na brak różnic pomiędzy CAB a monoterapią, bez względu na rodzaj stosowanej w grupie kontrolnej kastracji (GSR, ORX).

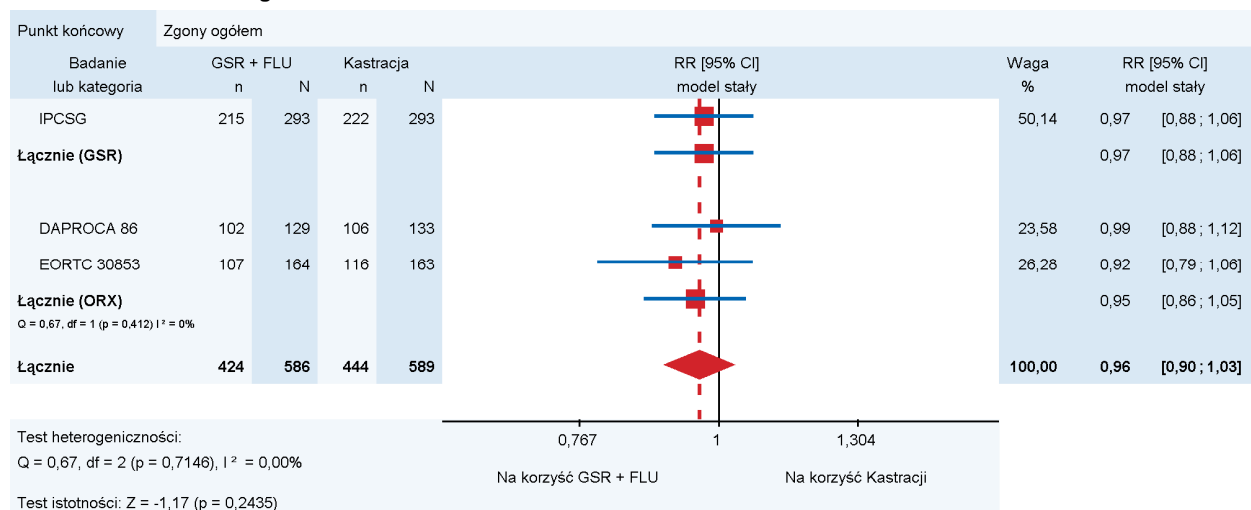
Dodatkowo w 4 badaniach (DAPROCA 86, EORTC 30853, PONCAP oraz Schulze 1988) przedstawiono wyniki porównania GSR + FLU z GSR lub ORX, które nie zostały uwzględnione w metaanalizach ze względu na różnice w długości okresów obserwacji. W jednym z badań wykazano znamiennej statystycznie redukcję ryzyka zgonu w grupie GSR + FLU w porównaniu z GSR po 12 tygodniach. W pozostałych porównaniach nie stwierdzono różnic pomiędzy schematem CAB oraz monoterapią:

- GSR + FLU vs GSR
 - 12 tygodni (RR = 0,08 [0,005; 1,45]; NNT_{12tyg.} = 5 [3; 37]; Schulze 1988),
 - 18 miesięcy (RR = 1,05 [0,69; 1,59]; PONCAP).
- GSR + FLU vs ORX
 - 12 tygodni (RR = 0,28 [0,01; 6,45]; Schulze 1988),
 - 39 miesięcy (RR = 1,13 [0,95; 1,35]; DAPROCA 86),
 - 4 lata (RR = 0,90 [0,75; 1,07]; EORTC 30853),
 - 7,2 lata (RR = 0,97 [0,87; 1,09]; EORTC 30853).

Wykres 10-I.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 18-30 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-II.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 5-letnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



GSR + FLU vs ORX + FLU

W badaniu porównującym GSR + FLU z ORX + FLU, nie wykazano istotnych statystycznych różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów ogółem dla 12 tygodni obserwacji (RR = 0,18 [0,01; 3,61]; Schulze 1988).

GSR + AA vs LPR + AA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GSR + FLU/BIC₅₀ w porównaniu z LPR + FLU/BIC₅₀ odnośnie ryzyka wystąpienia zgonu ogółem (RR = 0,96 [0,84; 1,09]; Schellhammer 1997). W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na stosowany antyandrogen (BIC₅₀ lub FLU) znamiennej statystycznie przewagą GSR wykazano tylko w podgrupie stosującej FLU

(RR = 0,84 [0,71; 0,99]; NNT_{160tyg.} = 10 [5; 466]; Schellhammer 1997), podczas gdy w podgrupie BIC₅₀ różnica względem LPR nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (RR = 1,11 [0,90; 1,35]; Schellhammer 1997).

10.1.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Wyniki dotyczące zgonów ogółem dla porównania LPR + FLU względem LPR odnaleziono w dwóch badaniach (Bono 1998, NCI 0036), przy czym informacje odnośnie okresu obserwacji podano tylko w jednej pracy (Bono 1998), natomiast w żadnej z publikacji do badania NCI 0036 nie określono długości obserwacji. Znamienne statystycznie różnice na korzyść całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR wykazano w dwóch publikacjach do badania NCI 0036:

- RR = 0,82 [0,71; 0,95]; NNT = 10 [6; 35] (najkrótszy okres obserwacji),
- RR = 0,86 [0,76; 0,98]; NNT = 11 [6; 67] (średni okres obserwacji).

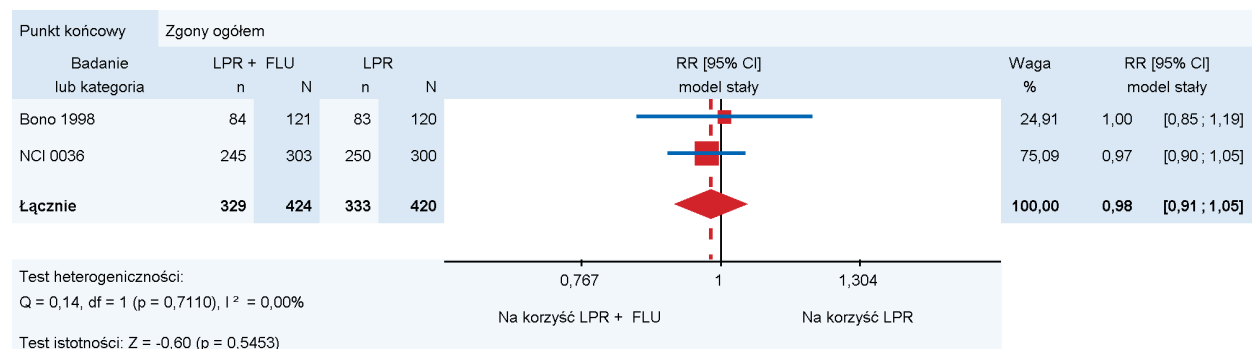
Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy LPR + FLU a LPR (RR = 0,97 [0,90; 1,05]) w publikacji badania NCI 0036, w której raportowano najwięcej zdarzeń, a więc najpewniej dotyczącej najdłuższego okresu obserwacji. Podobnie, znamienych statystycznie różnic nie wykazano również w badaniu Bono 1998, w którym wyniki dotyczące zgonów ogółem raportowano dla 43-miesięcznego okresu obserwacji (RR = 1,00 [0,85; 1,19], Bono 1998).

Metaanaliza wyników badań Bono 1998 oraz NCI 0036 dla najdłuższego okresu obserwacji (RR = 0,98 [0,91; 1,05]; Wykres 10-III) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LPR + FLU vs LPR odnośnie występowania zgonów ogółem. Kumulacje ilościowe, w których uwzględniono pozostałe wyniki badania NCI 0036, wykazały brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie odsetka zgonów ogółem (RR = 0,90 [0,74; 1,11]; Wykres 10-V) w przypadku najkrótszego okresu obserwacji oraz istotną statystycznie korzyść całkowitej blokady androgenowej dla pośredniego okresu obserwacji (LPR + FLU) (RR = 0,90 [0,82; 0,999]; NNT_{bd} = 16 [8; 1188]; Wykres 10-IV).

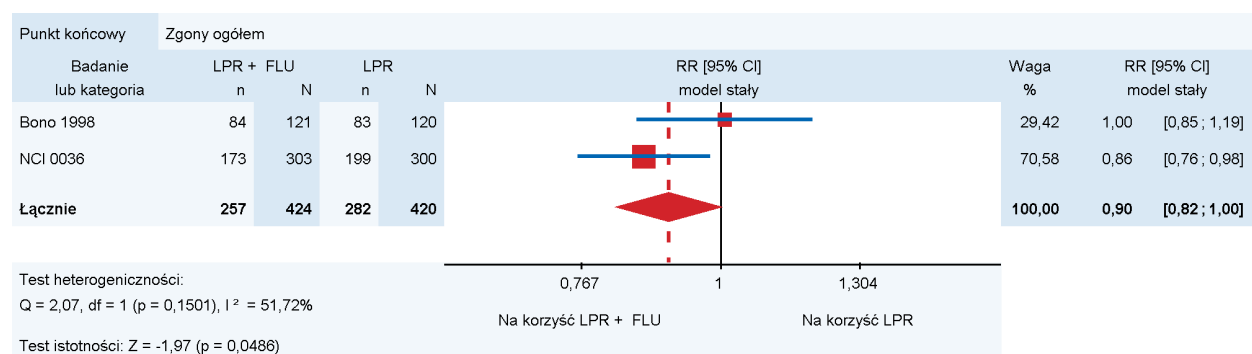
LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące występowania zgonów ogółem dla całkowitej blokady androgenowej LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.1.1).

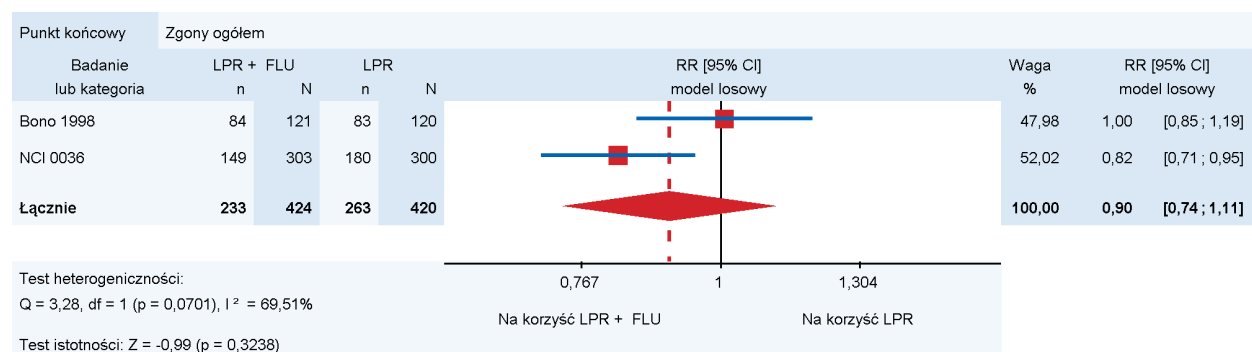
Wykres 10-III.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w obu badaniach)



Wykres 10-IV.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników dla średniego okresu obserwacji w badaniu NCI 0036)



Wykres 10-V.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników dla najkrótszego okresu obserwacji w badaniu NCI 0036)



10.1.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs kastracja

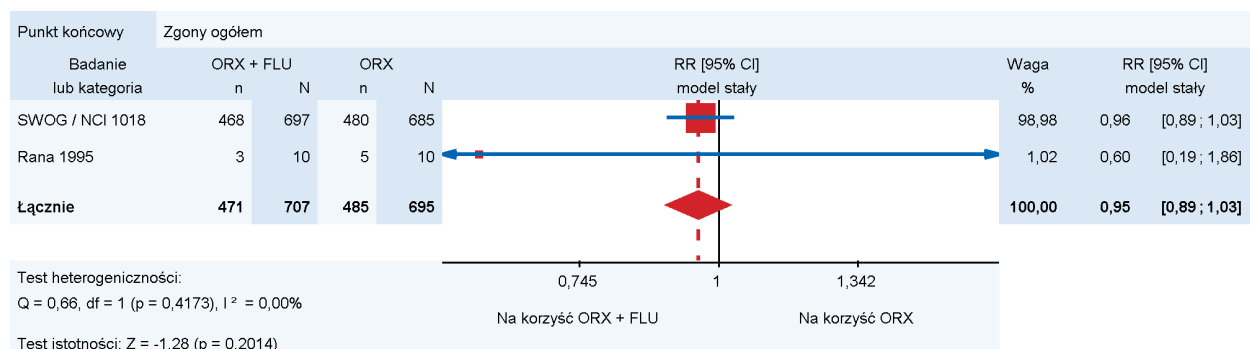
W metanalizie wyników badań dla porównania ORX + FLU z samą ORX, dla okresu obserwacji 36-50 miesięcy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu (RR = 0,95 [0,89; 1,03]; Wykres 10-VI).

W 3 badaniach (Kulkarni 2003, Rana 1995 oraz Schulze 1988) przedstawiono wyniki dotyczące zgonów dla porównania ORF + FLU z ORX lub GSR, które nie zostały uwzględnione w metaanalizie ze względu na różne długości okresów obserwacji lub niepełne raportowanie wyników. W żadnym z porównań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami:

- ORX + FLU vs GSR
 - 12 tygodni (RR = 1,81 [0,18; 18,39]; Schulze 1988),
- GSR + FLU vs ORX
 - 12 tygodni (RR = 0,40 [0,08; 1,95]; Schulze 1988),
 - 12 miesięcy (RR = 0,50 [0,05; 4, 67]; Rana 1995).

W badaniu Kulkarni 2003 podano jedynie informację, że po 6–24 miesiącach obserwacji, z powodu progresji choroby, zmarło 10% pacjentów.

Wykres 10-VI.
Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w ok. 36-50 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania ORX+ FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.1.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka wystąpienia zgonu pomiędzy terapią LHRHa + FLU a schematem LHRHa + BIC₅₀ nie wykazano dla żadnego z ocenianych okresów obserwacji:

- 49 tyg. (RR = 1,06 [0,79; 1,43]; Schellhammer 1997),
- 95 tyg. (RR = 1,10 [0,91; 1,34]; Schellhammer 1997),
- 160 tyg. (RR = 1,09 [0,96; 1,23]; Schellhammer 1997).

W analizie w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stosowany LHRHa (GSR lub LPR) istotne statystycznie wyniki na korzyść BIC₅₀ uzyskano w podgrupie stosującej LPR (RR = 1,30 [1,06; 1,61]; NNH_{160tyg.} = 6 [3; 29]; Schellhammer 1997), podczas gdy w podgrupie otrzymującej GSR różnice pomiędzy FLU a BIC₅₀ nie były istotne statystycznie (RR = 0,99 [0,85; 1,16]; Schellhammer 1997).

GSR + FLU vs GSR + CPA

Stosowanie GSR + FLU zamiast GSR + CPA u pacjentów wcześniej leczonych całkowitą blokadą androgenową (GSR + CPA), u których nastąpiła progresja, zmniejsza śmiertelność. W badaniu Di Silverio 1990 po 18 miesiącach leczenia zmarli wszyscy pacjenci w grupie GSR + CPA oraz 59% w ramieniu GSR + FLU. Znamienne statystycznie różnice na korzyść GSR + FLU wykazano dla wszystkich dostępnych okresów obserwacji:

- RR = 0,06 [0,02; 0,25]; NNT_{6mies.} = 1,8 [1,4; 2,4],
- RR = 0,36 [0,24; 0,55]; NNT_{12mies.} = 1,8 [1,4; 2,4],
- RR = 0,56 [0,44; 0,72]; NNT_{18mies.} = 3 [2; 4],
- RR = 0,70 [0,58; 0,84]; NNT_{24mies.} = 4 [3; 6].

Uzyskany wynik wskazuje, że pacjenci, u których pomimo stosowania HT wystąpiła progresja, mogą odnieść korzyści z zastąpienia octanu cyproteronu flutamidem.

10.1.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania zgonów ogółem dla całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.1.4).

10.1.6. Zestawienie wyników

Dla większości odnalezionych porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do śmiertelności pomiędzy CAB a monoterapią, aczkolwiek zaobserwowano pewne różnice pomiędzy poszczególnymi schematami. Wydaje się, że dodanie FLU do GSR nie wpływa na redukcję ryzyka zgonu zarówno w porównaniu z ORX, jak również z GSR. Nie wykazano również korzystnego wpływu dodania FLU do ORX względem ORX. W przypadku porównania LPR + FLU vs LPR w jednym badaniu uzyskano wprawdzie wyniki istotne statystycznie (na korzyść CAB) dla dwóch analizowanych okresów obserwacji, jednak nie potwierdzono ich w publikacji z tego samego badania, obejmującej wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Porównanie różnych leków stosowanych w ramach CAB wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a FLU w terapii dodanej do AA (FLU/BIC₅₀), jak również pomiędzy BIC₅₀ a FLU w terapii dodanej do LHRHa (GSR/LPR). Analiza w warstwach w zależności od rodzaju stosowanego analogu pozwala stwierdzić, że u pacjentów stosujących FLU obserwowano istotną statystycznie przewagę GSR nad LPR, podczas gdy w podgrupie leczonej BIC₅₀ nie stwierdzono różnic pomiędzy analogami LHRH. Z kolei analiza w warstwach w zależności od rodzaju LHRHa sugeruje przewagę BIC₅₀ nad FLU w podgrupie leczonej LPR oraz brak różnic w podgrupie otrzymującej GSR.

U pacjentów z progresją choroby po terapii GSR + CPA wykazano znamiennej statystycznie redukcję śmiertelności ogółem po zamianie terapii na GSR + FLU we wszystkich ocenianych okresach obserwacji (6, 12, 18, 24 miesiące), jednakże podkreślenia wymaga fakt, że w grupie GSR + CPA po 18 miesiącach okresu obserwacji 100% pacjentów zmarło (Tabela 10-II).

Tabela 10-II.
Podsumowanie wyników dotyczących zgonów ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	12 tyg. [†]	0,08 [0,005; 1,45]	niski	Q, IM
		1	18 mies.	1,05 [0,69; 1,59]	niski	Q, IM
		2	ok. 25 mies.	0,92 [0,78; 1,10]	średni	Q
		1	4,9 lat	0,97 [0,88; 1,06]	średni	Q
	ORX	2	18–30 mies.	1,14 [0,95; 1,37]	średni	IM
		2	ok. 60 mies.	0,95 [0,86; 1,05]	wysoki	-
		1	4 lata	0,90 [0,75; 1,07]	wysoki	-
		1	39 mies.	1,13 [0,95; 1,35]	średni	IM
		1	7,2 lata	0,97 [0,87; 1,09]	wysoki	-
		1	12 tyg. [†]	0,28 [0,01; 6,45]	niski	Q, IM
LPR + FLU	LPR	1	bd	0,82 [0,71; 0,95]	średni	IM
			bd	0,86 [0,76; 0,98]	wysoki	-
		2	44 mies. ^e	0,98 [0,91; 1,05]	wysoki	-
ORX + FLU	ORX	1	12 tyg. [†]	1,81 [0,18; 18,39]	niski	Q, IM
		1	12 mies. [†]	0,50 [0,05; 4,67]	niski	Q, IM
		2	36-50 mies.	0,95 [0,89; 1,03]	wysoki	-
		1	6-24 mies.	N/A	-	-
	GSR	1	12 tyg. [†]	0,40 [0,08; 1,95]	średni	IM
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	49 tyg.	1,06 [0,79; 1,43]	średni	IM
			95 tyg.	1,10 [0,91; 1,34]	średni	IM
			160 tyg.	1,09 [0,96; 1,23]	wysoki	-
GSR + FLU	GSR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,99 [0,85; 1,16]	wysoki	-
LPR + FLU	LPR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,30 [1,06; 1,61]	wysoki	-

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	49 tyg.	0,94 [0,70; 1,27]	średni	IM
			95 tyg.	0,91 [0,75; 1,10]	wysoki	-
			160 tyg.	0,92 [0,81; 1,04]	wysoki	-
GSR + BIC₅₀	GSR + FLU	1	160 tyg.	1,01 [0,86; 1,18]	wysoki	-
LPR + BIC₅₀	LPR + FLU	1	160 tyg.	0,77 [0,62; 0,95]	wysoki	-
GSR + FLU	GSR + CPA	1 ^c	6 mies. ^f	0,06 [0,02; 0,25]	średni	Q
			12 mies. ^f	0,36 [0,24; 0,55]	średni	Q
			18 mies. ^f	0,56 [0,44; 0,72]	średni	Q
			24 mies. ^f	0,70 [0,58; 0,84]	średni	Q
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg. [†]	0,18 [0,01; 3,61]	średni	IM
GSR + AA	LPR + AA	1	160 tyg.	0,96 [0,84; 1,09]	wysoki	-
GSR + FLU	LPR + FLU	1	160 tyg.	0,84 [0,71; 0,99]	wysoki	-
GSR + BIC₅₀	LPR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,11 [0,90; 1,35]	średni	IM
LPR + AA	GSR + AA	1	160 tyg.	1,05 [0,92; 1,19]	wysoki	-
LPR + BIC₅₀	GSR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,90 [0,74; 1,11]	wysoki	-
LPR + FLU	GSR + FLU	1	160 tyg.	1,19 [1,01; 1,40];	wysoki	-

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) od pierwszego zrandomizowanego pacjenta; d) pacjenci po niepowodzeniu leczenia GSR + CPA; e) średnia; f) maksymalny okres obserwacji.

10.2. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite oceniano w 12 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 15 miesięcy do 7 lat (Tabela 10-III).

Tabela 10-III.
Zestawienie wyników badań dotyczących całkowitego przeżycia – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie całkowite [%]			TTD		Różnica między grupami ^{ag}
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.] ^e	HR [95%CI]	
Ansari 2004	ORX + FLU vs ORX	3,5 roku ^b	52 vs 48	86 vs 83	70 vs 67	23 vs 21	bd	bd	p = 0,75
Bono 1998^l	LPR + FLU vs LPR	43,7 mies. ^b	121 vs 120	95 vs 95	78 vs 79	15 vs 10	32,1 vs 31,6 ^f	bd	p = 0,83
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies. ^c	129 vs 133	80 vs 77	47 vs 58	20 vs 20	22,7 vs 27,6	bd	p = 0,49
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	4 lata ^c	163 vs 163	85 vs 83	61 vs 54	28 vs 20	7 (różnica)	0,75 [0,57; 1,00]	p = 0,05
		5 lat ^c					34,4 vs 27,1	0,73 [0,56; 0,95]	p = 0,02
		7,2 lata ^c					34,0 vs 27,0	0,77 [0,60; 0,99]	p = 0,04
Ferrari 1996^l	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^{cd}	74 vs 76	bd	bd	bd	bd	bd	NS
Fourcade 1990	GSR + FLU vs GSR	15 mies.	120 vs 125	78 vs 80	bd	bd	nie osiągnięto	bd	p = 0,78
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	4,9 lat ^c	287 vs 282	87 vs 90	72 vs 65	42 vs 34	39,6 vs 38,4	0,88 [0,73; 1,06]	p = 0,172
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	90 vs 84	66 vs 59	26 vs 23	35,0 vs 29,0	bd	p = 0,035
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies. ^c	187 vs 186	85 vs 85	67 vs 60	bd	34,0 vs 32,0	bd	p = 0,40
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	49 tyg. ^c	404 vs 409	87 vs 87	70 vs 65	bd	bd	0,97 [0,70; 1,35]	bd

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie całkowite [%]			TTD		Różnica między grupami ^{ag}
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.] ^e	HR [95%CI]	
		95 tyg. ^c					bd	0,88 [0,69; 1,11]	p = 0,29 ^h
		160 tyg. ^c					41,4 vs 34,0	0,87 [0,72; 1,05]	p = 0,15 ^h
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg. ^c	268 vs 272	87 vs 87	80 vs 80	bd	bd	bd	p = 0,99
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg. ^c	136 vs 137	87 vs 83	73 vs 60	bd	bd	bd	p = 0,008
Schellhammer 1997	GSR + AA vs LPR + AA	95 tyg. ^c	540 vs 273	86 vs 85	67 vs 65	bd	bd	0,84	NS
		160 tyg. ^c						0,91 [0,75; 1,11]	p = 0,34
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg. ^c	268 vs 136	87 vs 87	80 vs 73	bd	bd	bd	p = 0,26
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg. ^c	272 vs 137	87 vs 83	80 vs 60	bd	bd	bd	p = 0,047
SWOG / NCI 1015	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies. ^c	697 vs 685	86 vs 85	63 vs 62	32 vs 28	33,5 vs 29,9	0,91 [0,81; 1,01]	p = 0,14
Zalcberg 1996	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	74 vs 88	48 vs 60	bd	23,0 vs 31,0	bd	p = 0,21

a) wartość p dla różnicy przeżycia całkowitego dla całego okresu badania; b) średnia; c) mediana; d) w badaniu raportowano dwa rozbieżne okresy obserwacji: medianę 102 tygodnie oraz medianę 3 lata dla każdego ramienia badania; e) chyba, że w poszczególnych komórkach określono inaczej; f) w badaniu raportowano jako średni czas do zgonu; g) na podstawie publikacji źródłowej; h) spełniono kryteria równoważności; i) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostżeń.

10.2.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

W pracy IPCSG analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową GSR + FLU a monoterapią GSR odnośnie czasu do zgonu (HR = 0,88 [0,73; 1,06]; p = 0,172).

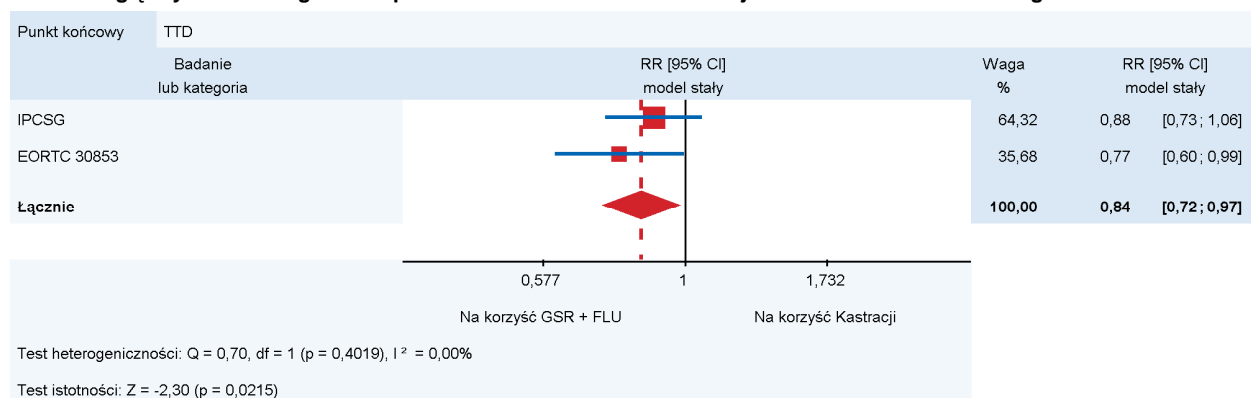
W badaniu EORTC 30853 dla porównania GSR + FLU vs ORX po 4 latach obserwacji analiza metodą Kaplana-Meiera dla czasu do zgonu wykazała obecność trendu na korzyść CAB, przy czym różnica pomiędzy grupami była na granicy istotności statystycznej (HR = 0,75 [0,57; 1,00]; p = 0,05), natomiast przewagę schematu GSR + FLU wykazano dla:

- 5-letniego okresu obserwacji (HR = 0,73 [0,56; 0,95]; p = 0,02),
- 7,2-letniego okresu obserwacji (HR = 0,77 [0,60; 0,99]; p = 0,04).

Istotne statystycznie różnice na korzyść całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU potwierdzono w metaanalizie obydwu badań (Wykres 10-VII).

Wykres 10-VII.

Hazard względny czasu do zgonu dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



W metaanalizie badań dla porównania GSR + FLU względem kastracji (GSR lub ORX) nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie odsetka:

- przeżyć rocznych (RB = 0,99 [0,95; 1,03]; Wykres 10-VIII),
- przeżyć 2-letnich (RB = 1,05 [0,93; 1,19], Wykres 10-IX),

Istotną statystycznie przewagę schematu GSR + FLU nad kastracją (chirurgiczną lub farmakologiczną) odnotowano natomiast dla odsetka przeżyć 5-letnich (RB = 1,23 [1,03; 1,47]; NNT_{5lat} = 17 [9; 96]; Wykres 10-X).

Analiza w podgrupach w zależności od rodzaju kastracji w grupie kontrolnej sugeruje, że korzyści ze stosowania schematu GSR + FLU wydają się być wyższe względem monoterapii GSR, niż względem ORX (Wykres 10-X), aczkolwiek wyniki te nie zostały potwierdzone w analizie czasu do zgonu metodą Kaplana-Meiera, co utrudnia wyciąganie jednoznacznych wniosków.

GSR + AA vs LPR + AA

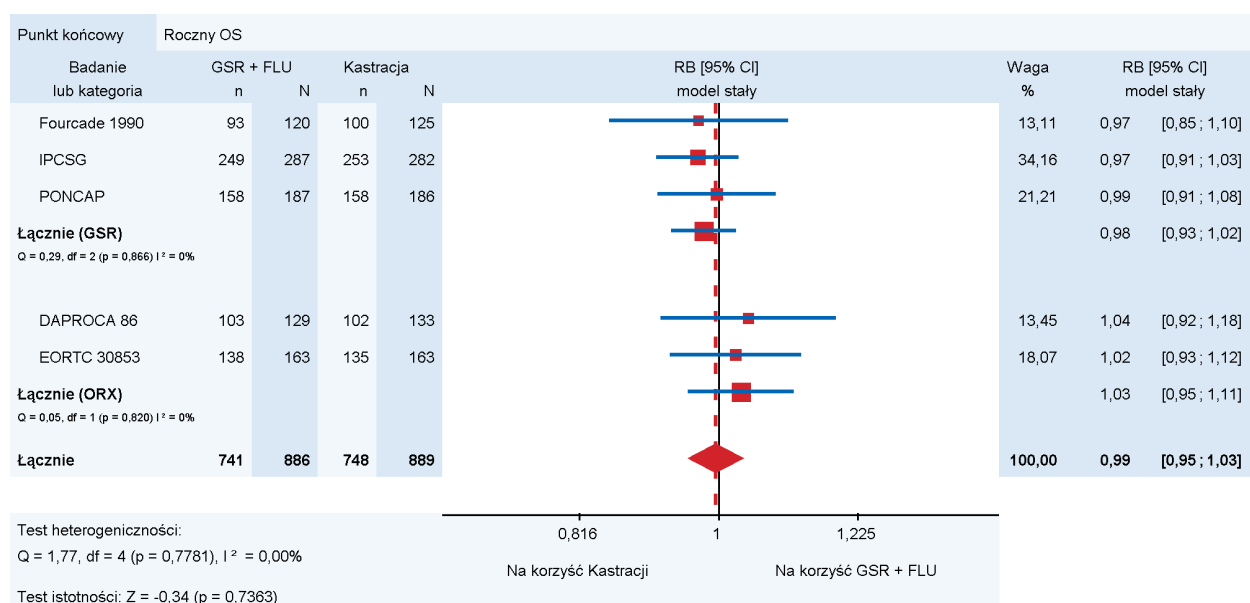
W jedynym odnalezionym badaniu nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem GSR + AA a schematem LPR + AA zarówno w analizie metodą Kaplana-Meiera dla czasu do zgonu (HR = 0,91 [0,75; 1,11]; p = 0,34; Schellhammer 1997), jak również pod względem odsetka przeżyć:

- rocznych (RB = 1,01 [0,95; 1,07], Schellhammer 1997),
- 2-letnich (RB = 1,03 [0,93; 1,15], Schellhammer 1997).

Analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanego antyandrogeny wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżyć rocznych, natomiast dla odsetka przeżyć 2-letnich wykazano przewagę GSR nad LPR w terapii dodanej do flutamidu (RB = 1,33 [1,15; 1,55]; NNT_{24mies.} = 6 [4; 10]; Schellhammer 1997), podczas gdy w podgrupie otrzymującej BIC₅₀ różnice pomiędzy GSR a LPR nie były istotne statystycznie. W badaniu nie raportowano natomiast danych dla przeżyć 5-letnich.

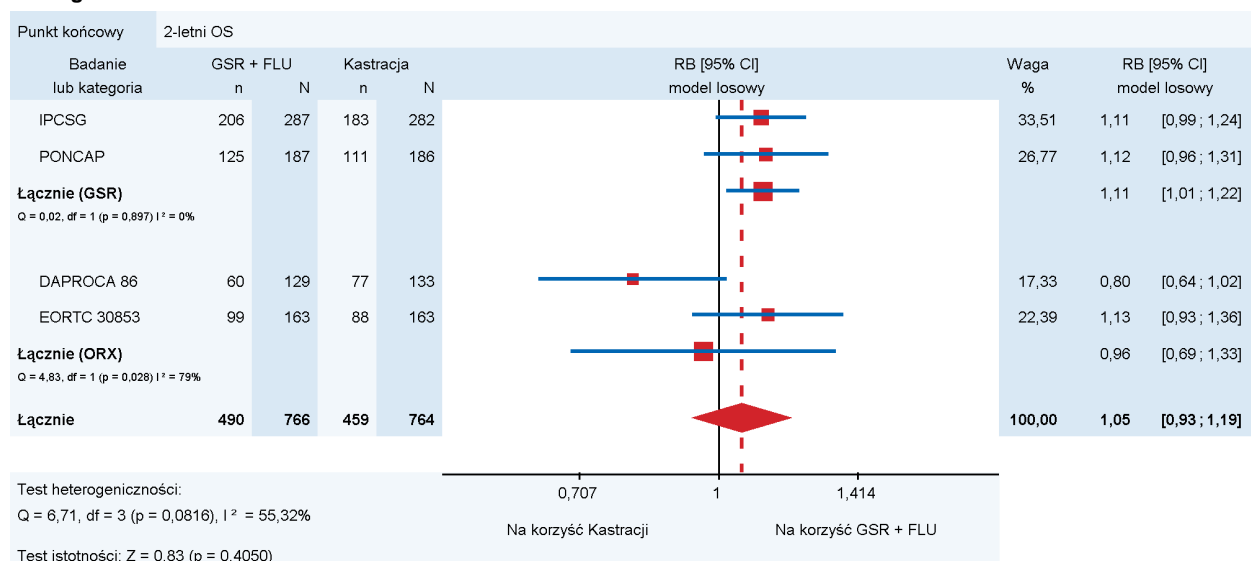
Wykres 10-VIII.

Korzyść względna całkowitego rocznego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



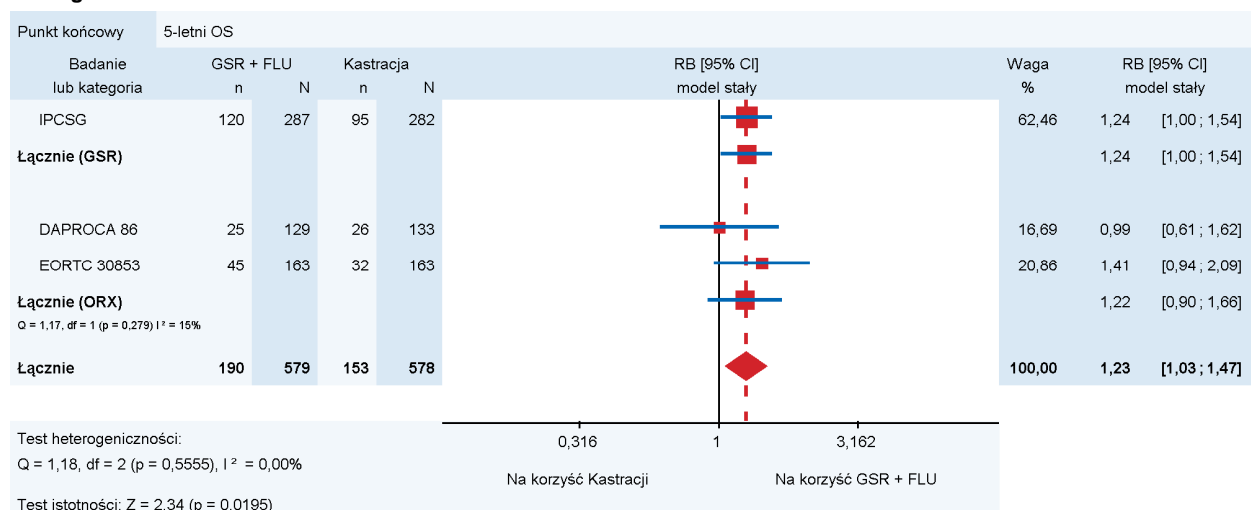
Wykres 10-IX.

Korzyść względna całkowitego 2-letniego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-X.

Korzyść względna całkowitego 5-letniego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.2.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W największym badaniu wykazano istotną statystycznie przewagę LPR + FLU nad LPR pod względem przeżycia całkowitego (p = 0,035). Skumulowane wyniki dla porównania LPR + FLU względem LPR wskazują jednak na nieistotne statystycznie różnic pod względem odsetka przeżyć:

- rocznych (RB = 1,03 [0,95; 1,11]; Wykres 10-XI)
- 2-letnich (RB = 1,07 [0,97; 1,18]; Wykres 10-XII),
- 5-letnich (RB = 1,17 [0,90; 1,52]; Wykres 10-XIII).

W metaanalizie wyników dla przeżycia rocznego stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność, która wynika z faktu, że w badaniu NCI 0036 wykazano przewagę schematu złożonego (RB = 1,07 [1,00; 1,14]; $NNT_{48mies.} = 18$ [9; 252]), podczas gdy w drugim badaniu nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami (RB = 0,99 [0,93; 1,05]; Bono 1998).

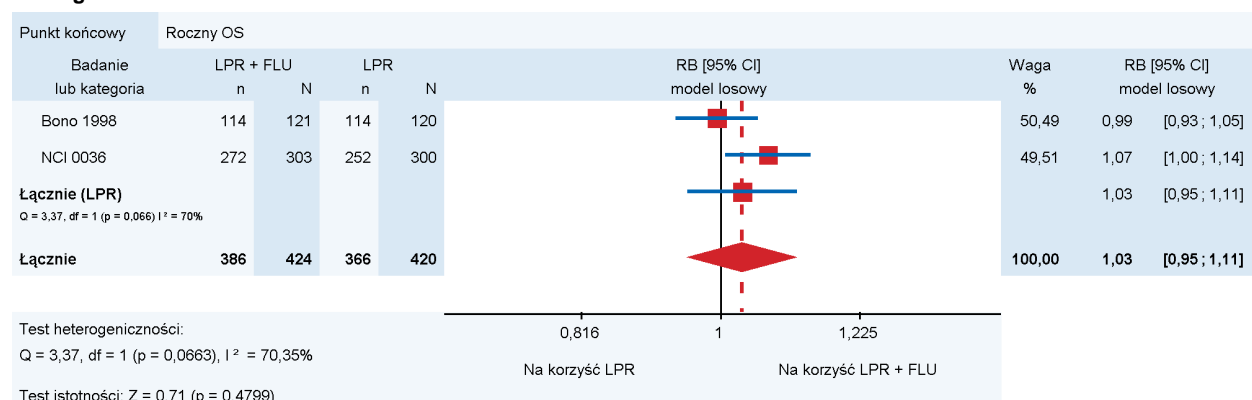
W metaanalizach nie uwzględniono wyników badania Ferrari 1996, w którym nie raportowano danych odnośnie przeżyć w analizowanych punktach czasowych, podano jedynie informację o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LPR + FLU oraz LPR (Ferrari 1996).

LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące przeżycia całkowitego dla porównania LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.2.1.)

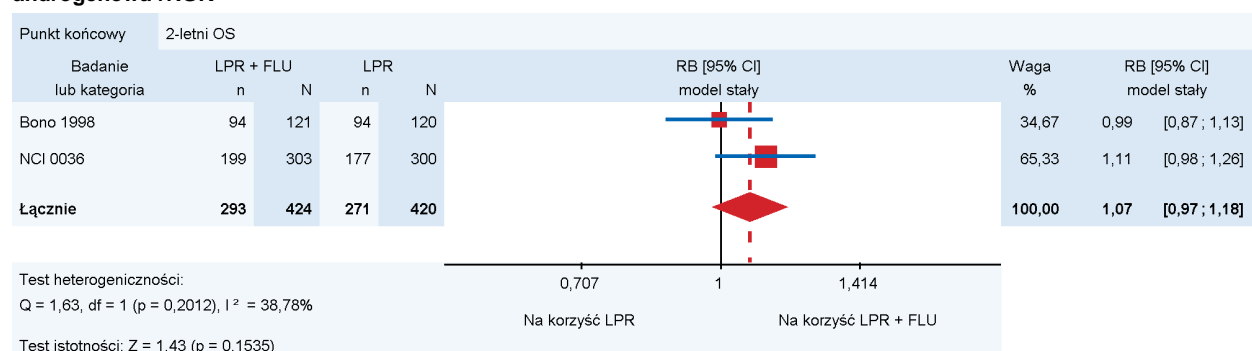
Wykres 10-XI.

Korzyść względna rocznego całkowitego przeżycia dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



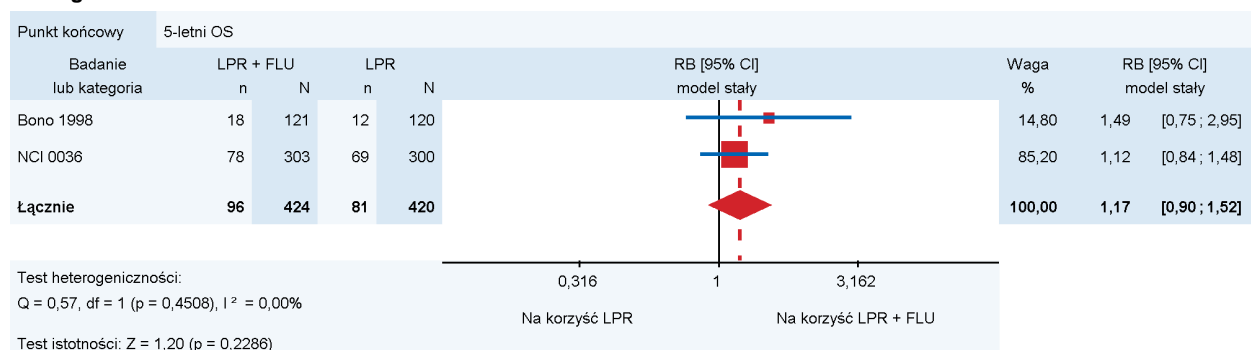
Wykres 10-XII.

Korzyść względna 2-letniego przeżycia całkowitego dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-XIII.

Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.2.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

W pracy SWOG NCI 1015 analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ORX + FLU a monoterapią ORX odnośnie czasu do zgonu (HR = 0,91 [0,81; 1,01]; p = 0,14).

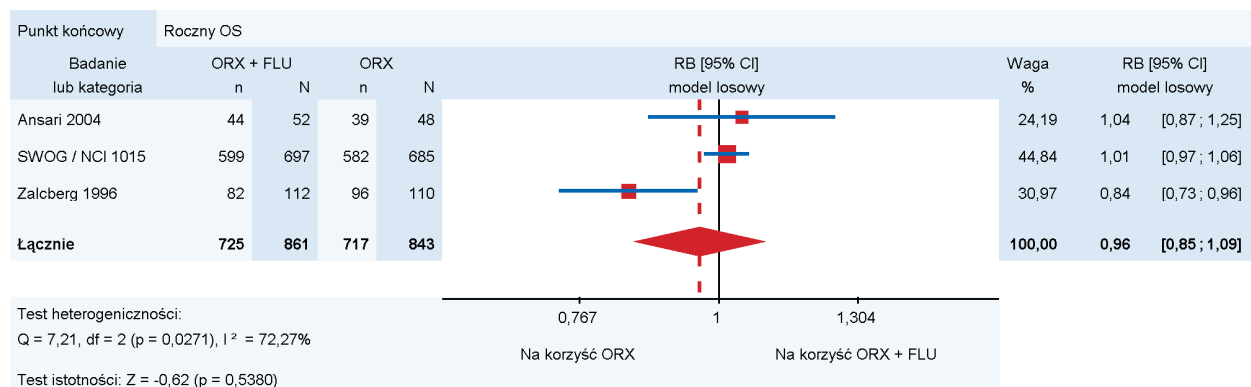
Metaanaliza wyników 3 badań również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka przeżyć:

- rocznych (RB = 0,96 [0,85; 1,09]; Wykres 10-XIV),
- 2-letnich (RB = 0,99 [0,92; 1,07]; Wykres 10-XV),
- 5-letnich (RB = 1,15 [0,98; 1,34]; Wykres 10-XVI).

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność w przypadku metaanalizy po roku, której przyczyn nie udało się ustalić, przy czym w żadnym badaniu nie wykazano przewagi schematu ORX + FLU względem ORX, natomiast w jednym badaniu odsetek rocznych przeżyć był znamienne wyższy w grupie ORX (RB = 0,84 [0,73; 0,96], NNH_{12mies.} = 7 [4; 26]; Wykres 10-XIV).

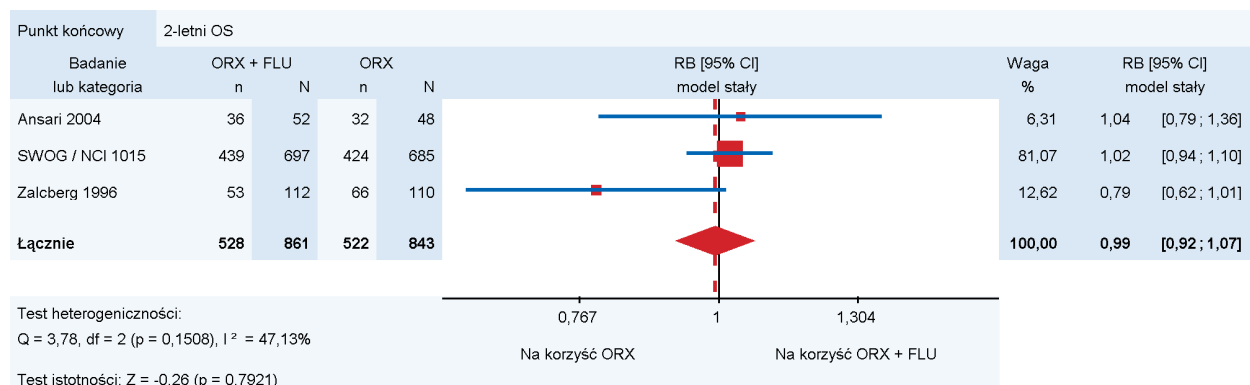
Wykres 10-XIV.

Korzyść względna rocznego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX



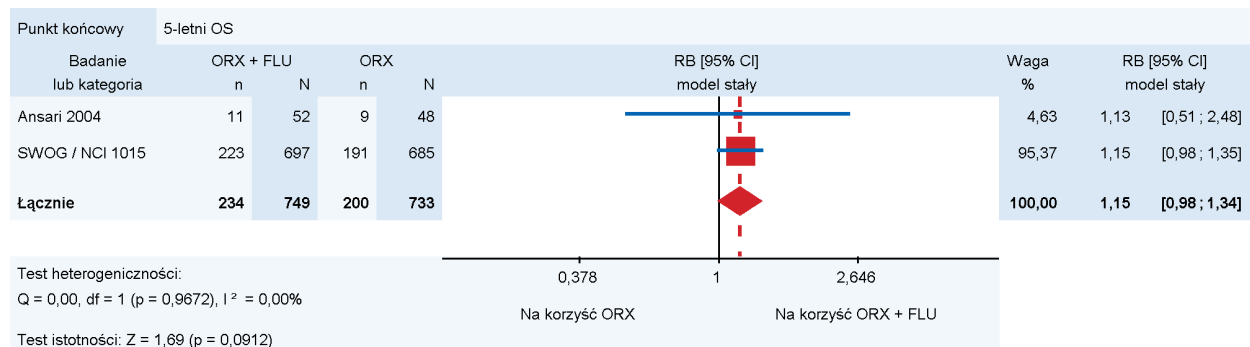
Wykres 10-XV.

Korzyść względna 2-letniego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-XVI.

Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.2.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Dane przeżycia całkowitego dla LHRHa + FLU pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem LHRHa + BIC₅₀ (opis wyników – rozdz.10.2.5).

10.2.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

W pracy Schellhammer 1997 analiza dotycząca czasu do zgonu metodą Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy LHRHa + BIC₅₀ a LHRHa + FLU w żadnym z ocenianych okresów obserwacji:

- 49 tyg. (HR = 0,97 [0,70; 1,35]),
- 95 tyg. (HR = 0,88 [0,69; 1,11]),
- 160 tyg. (HR = 0,87 [0,27; 1,05]).

Analogiczne wyniki, wskazujące na brak różnic pomiędzy BIC₅₀ i FLU w terapii dodanej do LHRHa (GSR lub LPR), uzyskano dla:

- odsetka przeżyć rocznych (RB = 1,00 [0,95; 1,06], Schellhammer 1997),
- odsetka przeżyć 2-letnich (RB = 1,08 [0,0,98; 1,19], Schellhammer 1997).

Nie raportowano natomiast danych dla przeżyć 5-letnich.

Analiza w warstwach wyodrębnionych ze względu na rodzaj stosowanej kastracji (GSR lub LPR) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżyć rocznych, natomiast dla odsetka przeżyć dwuletnich wykazano przewagę BIC₅₀ nad FLU w terapii dodanej do leuproreliny (RB = 1,22 [1,02; 1,44]; NNT_{24mies.} = 8 [5; 55]; Schellhammer 1997), podczas gdy w podgrupie otrzymującej GSR różnice pomiędzy BIC₅₀ a FLU nie były istotne statystycznie.

Ponadto w badaniu Schellhammer 1997 raportowano spełnienie kryterium równoważności dla porównania obu grup (LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU) po okresie obserwacji 95 oraz 160 tygodni (mediana).

10.2.6. Zestawienie wyników

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU przyczynia się do wydłużenia czasu do zgonu względem ORX, natomiast różnice względem monoterapii GSR nie były istotne statystycznie. Z kolei odsetek 2-letnich i 5-letnich przeżyć był istotnie statystycznie wyższy w grupie GSR + FLU niż w grupie leczonej monoterapią GSR. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie korzyści z dodania FLU do ORX, jak również do LPR pod względem odsetka przeżyć całkowitych.

W porównaniu bezpośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a LPR w terapii dodanej do AA, jak również pomiędzy FLU a BIC₅₀ w terapii dodanej do LHRHa. Jedynie analiza w warstwach w zależności od rodzaju stosowanego preparatu wykazała przewagę GSR nad LPR w podgrupie leczonej FLU, jak również przewagę BIC₅₀ nad FLU w terapii dodanej LPR (Tabela 10-IV).

Tabela 10-IV.
Podsumowanie wyników dotyczących całkowitego przeżycia – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	3	1 rok	RB = 0,98 [0,93; 1,02]	średni	Q
		2	2 lata	RB = 1,11 [1,01; 1,22]	średni	Q
		1	5 lat	RB = 1,24 [1,00; 1,54];	średni	Q
			4,9 lat ^a	HR = 0,88 [0,73; 1,06]	średni	Q

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
	ORX	2	1 rok	RB = 1,03 [0,95; 1,11]	wysoki	-
		2	2 lata	RB = 0,96 [0,69; 1,33]	średni	IM
		2	5 lat	RB = 1,22 [0,90; 1,66]	średni	IM
		1	7,2 lata ^a	HR = 0,77 [0,60; 0,99]	wysoki	-
LPR + FLU	LPR	2	1 rok	RB = 1,03 [0,95; 1,11]	średni	H
			2 lata	RB = 1,07 [0,97; 1,18]	wysoki	-
			5 lat	RB = 1,17 [0,90; 1,52]	średni	IM
ORX + FLU	ORX	3	1 rok	RB = 0,96 [0,85; 1,09]	średni	H
		3	2 lata	RB = 0,99 [0,92; 1,07]	wysoki	-
		2	5 lat	RB = 1,15 [0,98; 1,34]	średni	IM
		1	50,1 vs 49,2 mies. ^a	HR = 0,91 [0,81; 1,01]	wysoki	-
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	1 rok	RB = 1,00 [0,95; 1,05]	wysoki	-
			2 lata	RB = 0,93 [0,84; 1,02]	wysoki	-
			160 tyg. ^a	HR = 1,15 [0,95; 1,39]	średni	IM
GSR + FLU	GSR + BIC ₅₀	1	1 rok	RB = 1,00 [0,93; 1,07]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 1,00 [0,92; 1,09]	wysoki	-
LPR + FLU	LPR + BIC ₅₀	1	1 rok	RB = 0,95 [0,86; 1,05]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 0,82 [0,69; 0,98]	wysoki	-
LHRHa + BIC ₅₀	LHRHa + FLU	1	1 rok	RB = 1,00 [0,95; 1,06]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,08 [0,98; 1,19]	wysoki	-
			160 tyg. ^a	HR = 0,87 [0,72; 1,05]	średni	IM
GSR + BIC ₅₀	GSR + FLU	1	1 rok	RB = 1,00 [0,94; 1,07]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 1,00 [0,92; 1,09]	wysoki	-
LPR + BIC ₅₀	LPR + FLU	1	1 rok	RB = 1,05 [0,95; 1,16]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 1,22 [1,02; 1,44]	wysoki	-
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR + AA	1	1 rok	RB = 1,01 [0,95; 1,07]	wysoki	-

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
			2 lata	RB = 1,03 [0,93; 1,15]	wysoki	-
			160 tyg. ^a	HR = 0,91 [0,75; 1,11]	wysoki	-
GSR + FLU	LPR + FLU	1	1 rok	RB = 1,05 [0,96; 1,15]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 1,33 [1,15; 1,55]	wysoki	-
LPR + FLU	GSR + FLU	1	1 rok	RB = 0,95 [0,87; 1,04]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 0,75 [0,65; 0,87]	wysoki	-
LPR + AA	GSR + AA	1	1 rok	RB = 0,99 [0,93; 1,05]	wysoki	-
			2 lata	RB = 0,97 [0,87; 1,08]	wysoki	-
			160 tyg. ^a	HR = 1,10 [0,90; 1,33]	średni	IM
GSR + BIC₅₀	LPR + BIC ₅₀	1	1 rok	RB = 1,00 [0,92; 1,09]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 1,10 [0,97; 1,24]	wysoki	-
LPR + BIC₅₀	GSR + BIC ₅₀	1	1 rok	RB = 1,00 [0,92; 1,08]	wysoki	-
		1	2 lata	RB = 0,91 [0,81; 1,03]	wysoki	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyn ków, IM – brak precyzji wyników.

10.3. Zgony z powodu RGK

Zgony z powodu RGK raportowano w 6 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (ORX + FLU, GSR/LPR + BIC₅₀). Okres obserwacji wahał się od 12 tygodni do 7,2 lat (Tabela 10-V).

Tabela 10-V.
Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z powodu RGK – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Bono 1998^a	LPR + FLU vs LPR	43,7 ^a	121 vs 120	51% vs 51%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies. ^b	129 vs 133	53% vs 44%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	39 mies. ^b	129 vs 133	57% vs 53%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies. ^b	129 vs 133	67% vs 68%	NS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	1,5 roku ^b	164 vs 163	24% vs 26%	NS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat ^b	164 vs 163	49% vs 60%	IS ^c

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata ^b	164 vs 163	57% vs 67%	NS ^c
Rana 1995	ORX + FLU vs ORX	12 mies.	10 vs 10	10% vs 20%	NS ^c
Rana 1995	ORX + FLU vs ORX	36 mies.	10 vs 10	20% vs 40%	NS ^c
Schellhammer 1995	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	95 tyg. ^b	404 vs 409	20% vs 23%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs ORX + FLU	12 tyg.	23 vs 21	0% vs 5%	NS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs ORX	12 tyg.	21 vs 19	5% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs GSR	12 tyg.	21 vs 17	5% vs 18%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs ORX	12 tyg.	23 vs 19	0% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs GSR	12 tyg.	23 vs 17	0% vs 18%	NS ^c

a) średnia; b) mediana; c) na podstawie obliczeń własnych; d) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostrzeń.

10.3.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania GSR + FLU z monoterapią GSR w odniesieniu do zgonów z powodu RGK po 12 tygodniach obserwacji (RR = 0,11 [0,01; 1,95]; Schulze 1988).

GSR + FLU vs ORX

W żadnym z badań włączonych do analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zgonu z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs ORX. W jednym z badań nominalnie więcej zgonów odnotowano w grupie ORX, jednakże różnice znajdowały się na granicy istotności statystycznej zarówno po 5 latach (RR = 0,82 [0,67; 1,002]; NNT_{5lat} = 10 [5; 16218]; EORTC 30853), jak również po 7,2 latach (RR = 0,85 [0,72; 1,01]; EORTC 30853). Skumulowane wyniki badań dla odsetka zgonów z powodu RGK wskazują na brak istotnych statystycznie różnic zarówno po 18-30 miesiącach obserwacji (RR = 1,10 [0,89; 1,35]; Wykres 10-XVII), jak również po około 5 latach (RR = 0,90 [0,79; 1,03], Wykres 10-XVIII).

W analizie zbiorczej nie uwzględniono wyników badania Schulze 1988 z uwagi na zbyt krótki okres obserwacji (12 tygodni). W badaniu tym dla porównania GSR + FLU vs ORX nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,83 [0,02; 40,14]).

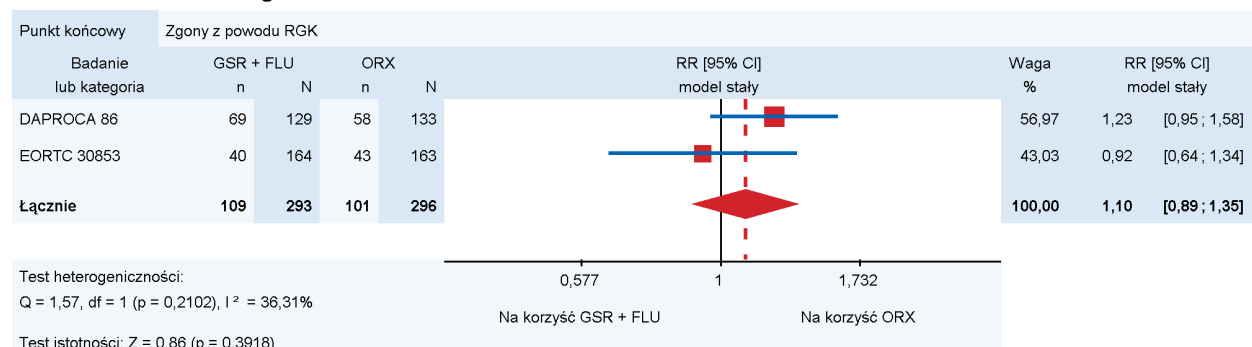
W badaniu DAPROCA 86 raportowano ponadto występowanie zgonów dla 39 miesięcy obserwacji. Podobnie jak w przypadku pozostałych okresów obserwacji, nie odnotowano w tej próbie klinicznej istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 1,07; [0,86; 1,34]).

GSR + FLU vs ORX + FLU

Nie wykazano istotnych statystycznych różnic w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu RGK dla 12 tyg. obserwacji (RR = 0,31 [0,01; 7,12]; Schulze 1988).

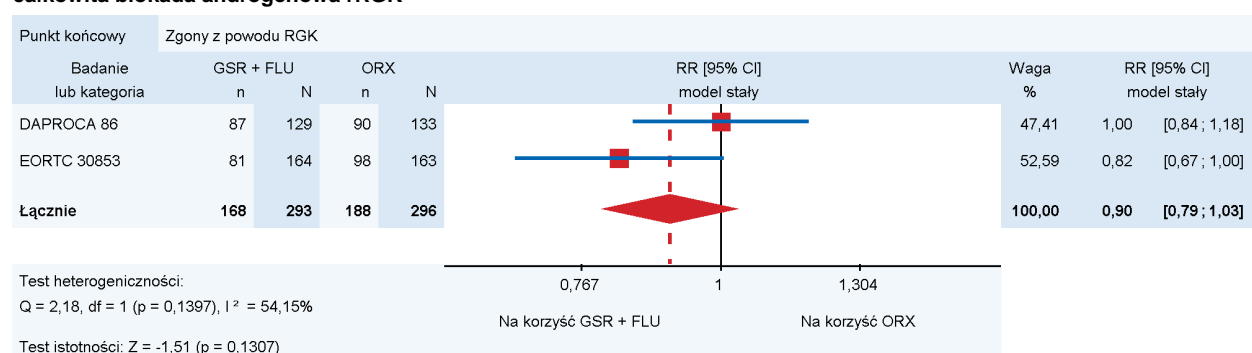
Wykres 10-XVII.

Ryzyko względnego zgonu z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs ORX po 18-30 miesiącach obserwacji – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-XVIII.

Ryzyko względnego zgonu z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs ORX po 57-60 miesiącach obserwacji – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.3.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Dodanie FLU do LPR w porównaniu z LPR nie wpływa w sposób znamieny statystycznie na zmniejszenie śmiertelności z powodu RGK po 44 miesiącach okresu obserwacji (RR = 1,01 [0,79; 1,29]; Bono 1998).

10.3.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs kastracja

W żadnym z odnalezionych badań dla porównania ORX + FLU vs kastracja nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAB a kastracją w odniesieniu do ryzyka zgonu z powodu RGK, niezależnie od tego, czy w grupie kontrolnej stosowano kastrację chirurgiczną (ORX), czy farmakologiczną (GSR). Z uwagi na rozbieżności pomiędzy badaniami pod względem długości okresu obserwacji nie poddano kumulacji ilościowej wyników badań porównujących ORX + FLU vs ORX. Poszczególne wyniki zestawiono poniżej:

- ORX + FLU vs ORX:
 - 12-mies. okres obserwacji (RR = 0,50 [0,05; 4,67]; Rana 1995),
 - 36-mies. okres obserwacji (RR = 0,50 [0,12; 2,14]; Rana 1995),
 - 12-tyg. okres obserwacji (RR = 2,73 [0,12; 63,19]; Schulze 1988),
- ORX + FLU vs GSR:
 - 12-tyg. okres obserwacji (RR = 0,27 [0,03; 2,37]; Schulze 1988).

10.3.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC50

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a BIC₅₀ dodanymi do LHRHa (GSR lub LPR) w odniesieniu do ryzyka zgonów z powodu RGK dla mediany okresu obserwacji 95 tyg. (RR = 1,16 [0,89; 1,51]; Schellhammer 1997). Informacje na temat odsetka zgonów z powodu RGK w zależności od rodzaju stosowanego analogu (GSR, LPR) nie były dostępne.

10.3.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIC₅₀ i FLU w terapii dodanej do LHRHa (GSR lub LPR) w odniesieniu do zgonów z powodu RGK po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 95 tyg. (RR = 0,86 [0,66; 1,12]; Schellhammer 1997). Informacje na temat odsetka zgonów z powodu RGK w zależności od rodzaju stosowanego analogu (GSR, LPR) nie były dostępne.

10.3.6. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań klinicznych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy żadnym z analizowanych schematów CAB a kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy FLU a BIC₅₀ w terapii dodanej do analogu LHRH. Dostępne dane nie pozwoliły na przeprowadzenie szczegółowego porównania pomiędzy antyandrogenami w zależności od rodzaju stosowanego LHRHa (Tabela 10-VI).

Tabela 10-VI.
Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z powodu RGK – całkowita blokada androgenowa rGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	12 tyg. ^d	0,11 [0,01; 1,95]	średni	Q
	ORX	2	18-30 mies.	1,10 [0,89; 1,35]	średni	IM
		2	ok. 60 mies.	0,90 [0,79; 1,03]	średni	IM
		1	12 tyg. ^d	0,83 [0,02; 40,14]	b. niski	Q, IM (-2)
		1	7,2 lata	0,85 [0,72; 1,01]	średni	IM
		1	39 mies.	1,07 [0,86; 1,34]	średni	IM
LPR + FLU	LPR	1	43,7 ^c	1,01 [0,79; 1,29]	niski	Q, IM
ORX + FLU	ORX	1	12 mies. ^d	0,50 [0,05; 4,67]	niski	Q, IM
			36 mies. ^d	0,50 [0,12; 2,14]	niski	Q, IM
	1	12 tyg. ^d	2,73 [0,12; 63,19]	b. niski	Q, IM (-2)	
	GSR	1	12 tyg. ^d	0,27 [0,03; 2,37]	niski	Q, IM
Porównanie różnych AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	95 tyg.	1,16 [0,89; 1,51]	średni	IM
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	95 tyg.	0,86 [0,66; 1,12]	średni	IM
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg. ^d	0,31 [0,01; 7,12]	średni	IM

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) średnia (SD); d) maksymalny okres obserwacji.

10.4. Przeżycie specyficzne dla nowotworu

Przeżycie specyficzne dla nowotworu oceniano w dwóch badaniach porównujących GSR + FLU vs ORX. Okres obserwacji wahał się od 4 do 7,2 lat (Tabela 10-VII).

Tabela 10-VII.

Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Przeżycie specyficzne dla nowotworu [%]			Czas do zgonu RGK		Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.] ^a	HR [95%CI]	
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies. ^a	129 vs 133	82 vs 79	50 vs 62	26 vs 25	24 vs 36	bd	p = 0,59
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	4 lata ^a	163 vs 163	91 vs 88	71 vs 58	40 vs 27	15 ^b	0,69 [0,51; 0,94]	p = 0,02
		5 lat ^a					43,9 vs 28,8	0,67 [0,49; 0,90]	p = 0,007
		7,2 lata ^a					42 vs 29	0,69 [0,52; 0,90]	p = 0,008

a) mediana; b) różnica.

10.4.1. Goserelina

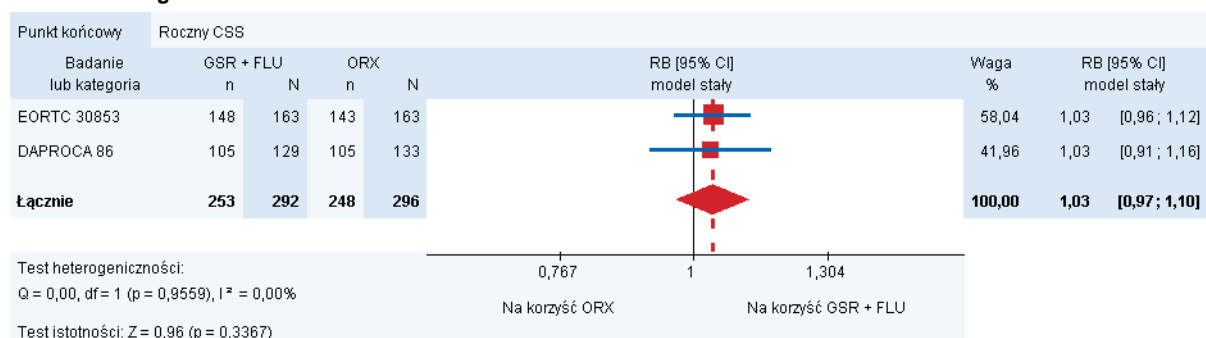
GSR + FLU vs ORX

W jednym z badań w analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano znamioną statystycznie przewagę GSR + FLU nad monoterapią ORX w odniesieniu do czasu do zgonu z powodu nowotworu po 4 latach (HR = 0,69 [0,51; 0,94]), po 5 latach (HR = 0,67 [0,49; 0,90]), jak również po 7,2 latach (HR = 0,69 [0,52; 0,90]; EORTC 30853). W drugim z badań nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami po około 5 latach obserwacji (p = 0,59; DAPROCA 86).

W metaanalizie obu badań dla odsetka przeżyć specyficznych dla nowotworu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU oraz ORX po roku (RB = 1,03 [0,97; 1,10]; Wykres 10-XIX), jak również po 2 latach (RB = 1,00 [0,66; 1,51]; Wykres 10-XX), natomiast po 5 latach wykazano przewagę GSR + FLU (RB = 1,29 [1,002; 1,65]; NNT = 14 [7; 606]; Wykres 10-XXI).

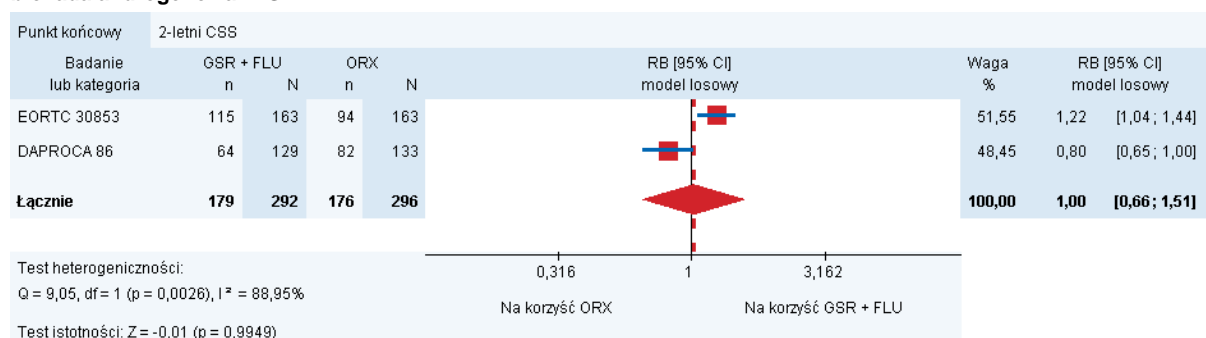
Wykres 10-XIX.

Korzyść względna rocznego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



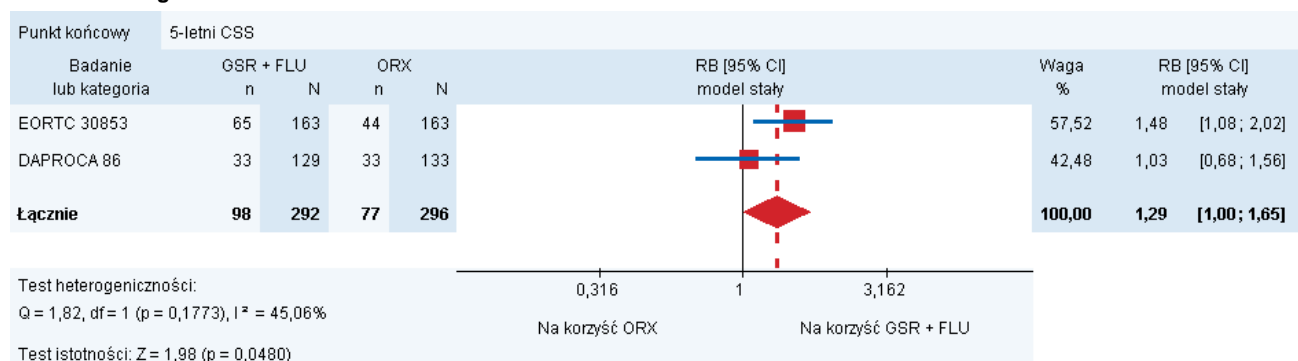
Wykres 10-XX.

Korzyść względna 2-letniego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-XXI.

Korzyść względna 5-letniego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.4.2. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań możliwe było jedynie przeprowadzenie porównania GSR + FLU z ORX w odniesieniu do przeżycia wolnego od nowotworu. Wykazano znamienne statystycznie przewagę GSR + FLU nad ORX po pięciu latach obserwacji, natomiast różnice uzyskane dla krótszych okresów obserwacji nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (Tabela 10-VIII).

Tabela 10-VIII.

Podsumowanie wyników dotyczących CSS – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	ORX	2	1 rok	RB = 1,03 [0,97; 1,10]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,00 [0,66; 1,51]	niski	H, IM
			5 lat	RB = 1,29 [1,002; 1,65]	wysoki	-
	1	7,2 lata ^b	HR = 0,69 [0,52; 0,90]	wysoki	-	

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) mediana.

10.5. Progresa choroby

Progresa choroby raportowano w 13 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR + CPA, ORX + FLU, GSR/LPR + BIC₅₀). W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria oceny progresji, szczegółowe definicje zestawiono w Aneksie (rozdział 14.). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 12 tygodni do około 6 lat. W trzech badaniach (IPCSG, NCI 0036, Zalcborg 1996) nie podano okresu obserwacji (Tabela 10-IX).

Tabela 10-IX.
Zestawienie wyników badań dotyczących progresji choroby – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Bono 1998 ^h	LPR + FLU vs LPR	43,7 mies. ^b	121 vs 120	54% vs 58%	NS ^c
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies.	119 vs 128	18% vs 31%	IS ^c
Di Silverio1990 ^f	GSR + FLU vs GSR + CPA	6 mies. ^g	52 vs 48	17% vs 100%	IS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat	164 vs 163	41% vs 47%	NS ^c
Ferrari 1996 ⁿ	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^e	74 vs 76	35% vs 37%	NS ^c
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	bd	287 vs 284	5% vs 7%	NS ^c
Kulkarni 2003	ORX + FLU vs ORX	6–24 mies.	50 vs 50	26% vs 24%	NS ^c
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	85% vs 87%	NS ^c
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	150 vs 154	17% vs 24%	p = 0,06 ^d
Rana 1995	ORX + FLU vs ORX	36 mies. ^g	10 vs 10	40% vs 60%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	404 vs 409	71% vs 72%	NS ^c
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	136 vs 137	69% vs 77%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	268 vs 272	72% vs 70%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ /FLU	160 tyg.	540 vs 273	71% vs 73%	NS ^c
Schellhammer 1997	LPR + FLU vs GSR + FLU	160 tyg.	137 vs 272	77% vs 70%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	268 vs 136	72% vs 69%	NS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs ORX	12 tyg. ^g	21 vs 19	10% vs 5%	NS ^c
Schulze 1988	ORX + FLU vs GSR	12 tyg. ^g	21 vs 17	10% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs ORX	12 tyg. ^g	23 vs 19	0% vs 5%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs GSR	12 tyg. ^g	23 vs 17	0% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988	GSR + FLU vs FLU + ORX	12 tyg. ^g	23 vs 21	0% vs 10%	NS ^c
Zalcberg 1996	ORX + FLU vs ORX	bd	109 vs 107	2% vs 1%	NS ^c

a) mediana chyba, że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) średnia; c) na podstawie obliczeń własnych; d) na podstawie publikacji źródłowej; e) w badaniu raportowano dwie sprzeczne wartości dla długości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; f) pacjenci po niepowodzeniu leczenia GSR + CPA pozostający w progresji; g) maksymalny okres obserwacji; h) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostrzeń.

10.5.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

W jednym z badań włączonych do analizy, oceniających występowanie obiektywnej progresji klinicznej, wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść GSR + FLU w porównaniu z kastracją chirurgiczną po 30-miesięcznej medianie okresu obserwacji (RR = 0,56 [0,35; 0,90]; NNT_{30mies.} = 8 [5; 33]; DAPROCA 86). W pozostałych porównaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Metaanaliza badań o okresie obserwacji wynoszącym od 18 do 60 miesięcy oraz zbliżonych kryteriach definiowania progresji (obiektywna kliniczna) wykazała, iż zastosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia obiektywnej progresji choroby w porównaniu z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną (RR = 0,75 [0,62; 0,91]; NNT_{18-60mies.} = 18 [11; 51]; Wykres 10-XXII). Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju kastracji w grupie kontrolnej wskazuje na przewagę GSR + FLU nad ORX (RR = 0,77 [0,62; 0,96]; NNT_{18-30mies.} = 11 [6; 66]; Wykres 10-XXII), przy czym stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność. Przyczyn heterogeniczności poszukiwano w obszarach populacji, metodyki oraz porównano długości okresów obserwacji w obu badaniach, jednak nie udało się ich w sposób jednoznaczny ustalić. Metaanaliza dla porównania GSR + FLU względem GSR nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (RR = 0,71 [0,49; 1,03]; Wykres 10-XXII).

Dodatkowo w jednym badaniu dostępne były wyniki po krótkim okresie obserwacji (12 tygodni), przez co nie zostały one uwzględnione w kumulacji ilościowej. Ponadto, w pracy tej nie określono w sposób należyty kryteriów progresji. Wyniki porównania GSR + FLU z ORX oraz GSR na podstawie pojedynczego badania o krótkim okresie obserwacji nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami:

- GSR + FLU vs ORX:
 - progresja (brak definicji) po 12 tyg. (RR = 0,28 [0,01; 6,45], Schulze 1988),
- GSR + FLU vs GSR:
 - progresja (brak definicji) po 12 tyg. (RR = 0,75 [0,02; 36,03], Schulze 1988).

W jednym z badań (EORTC 30853) oprócz progresji obiektywnej raportowano również dane dotyczące występowania progresji subiektywnej, które zostały przedstawione w Aneksie (rozdział 14.).

GSR + FLU vs ORX + FLU

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia progresji choroby po 12 tygodniach dla porównania dwóch różnych schematów całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU oraz ORX + FLU (RR = 0,18 [0,01; 3,61], Schulze 1988). W pracy tej nie określono

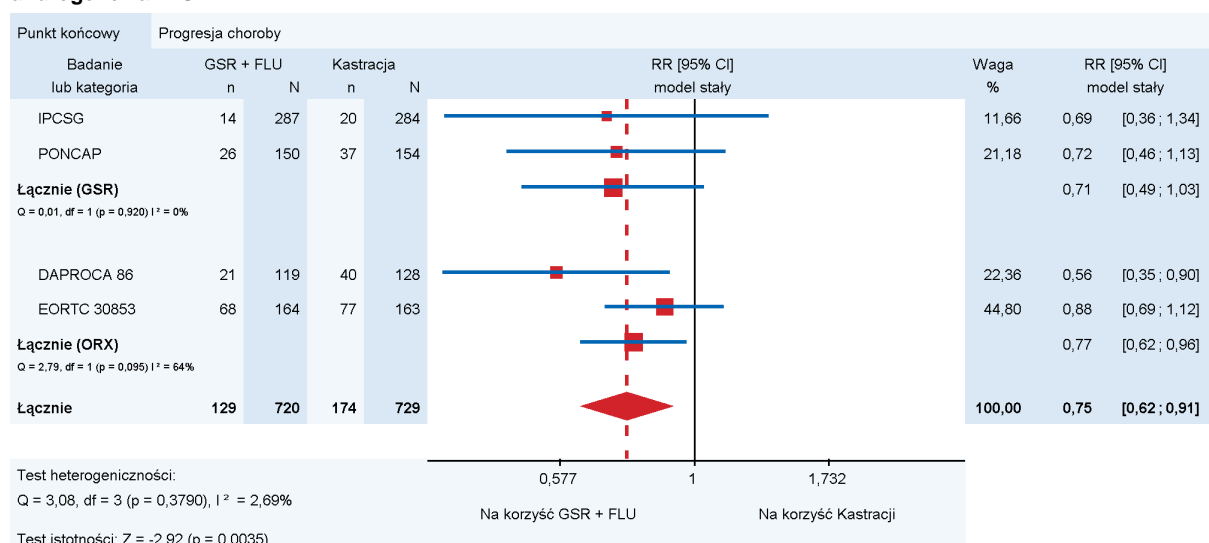
szczegółowej definicji wystąpienia progresji choroby, a ponadto krótki okres obserwacji był niewystarczający do stwierdzenia różnic między interwencjami.

GSR + AA vs LPR + AA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR oraz LPR podawanych razem z AA (FLU lub BIC₅₀) w ramach terapii CAB w odniesieniu do ryzyka obiektywnej progresji klinicznej w okresie obserwacji wynoszącym 160 tygodni (RR = 0,97 [0,89; 1,06]; Schellhammer 1997). Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju AA również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic niezależnie od tego czy do analogu LHRH dodawano BIC₅₀ czy FLU.

Wykres 10-XXII.

Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.5.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

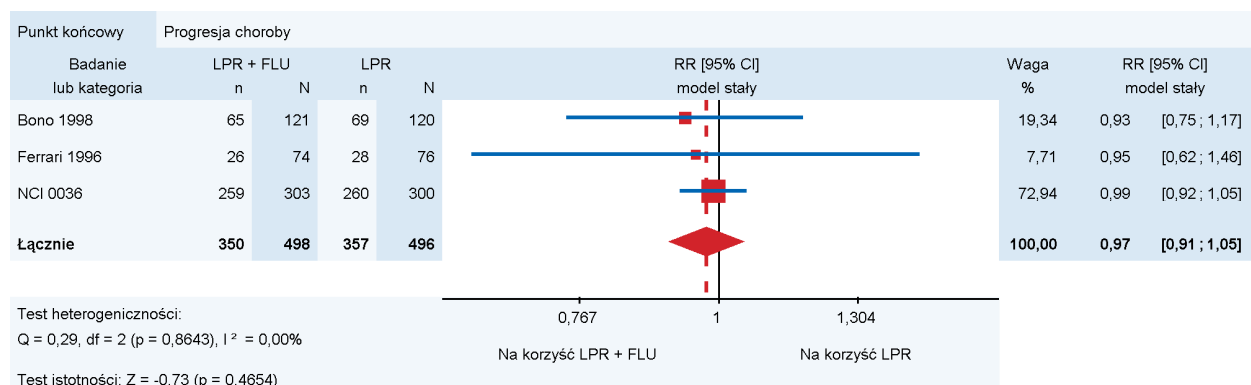
Na podstawie kumulacji ilościowej włączonych badań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy schematem LPR + FLU a monoterapią LPR (RR = 0,97 [0,91; 1,05]; Wykres 10-XXIII). W dwóch badaniach spośród włączonych do metaanalizy progresję definiowano zgodnie z kryteriami „National Prostatic Cancer Project”, natomiast w pracy Bono 1998 nie podano informacji na temat sposobu oceny progresji, jednakże z uwagi na homogeniczność wyników tego badania z wynikami pozostałych prób klinicznych jego wyniki zostały włączone do metaanalizy.

LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące ryzyka progresji w przypadku stosowania schematu całkowitej blokady androgenowej LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.5.1).

Wykres 10-XXIII

Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.5.3. Orchiektomia

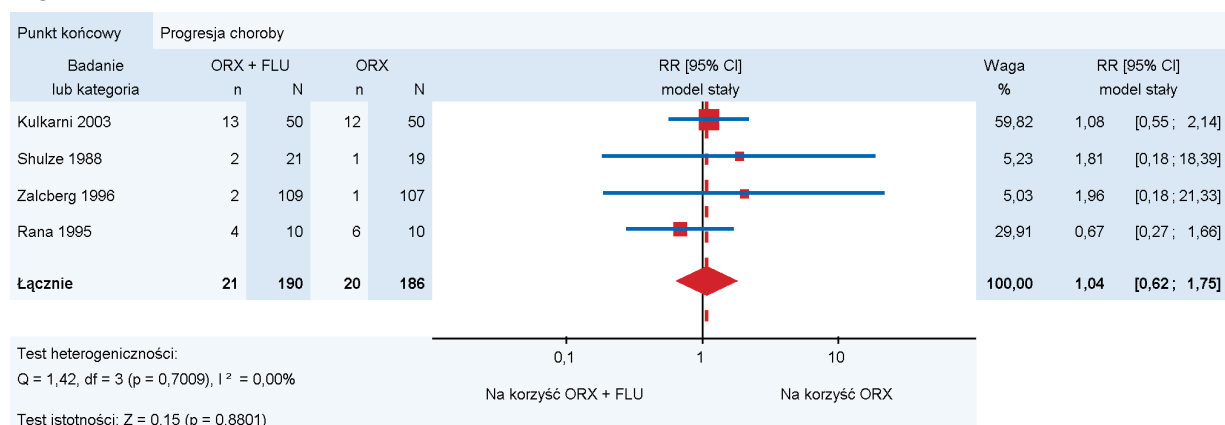
ORX + FLU vs kastracja

W żadnym z włączonych badań nie stwierdzono różnic w odniesieniu do ryzyka progresji choroby pomiędzy schematem ORX + FLU w porównaniu z samą ORX. Pomimo nieznacznie różniących się definicji progresji, wyniki włączonych do metaanalizy badań nie wykazywały istotnej heterogeniczności. Kumulacja ilościowa wyników tych badań nie wykazała znamiennej różnicy pomiędzy interwencjami (RR = 1,04 [0,62; 1,75]); Wykres 10-XXIV).

W jednym 12-tygodniowym badaniu nie stwierdzono różnicy w odsetku pacjentów z progresją choroby pomiędzy całkowitą blokadą androgenową przy zastosowaniu ORX + FLU a monoterapią GSR (RR = 4,09 [0,21; 79,88], Schulze 1988).

Wykres 10-XXIV

Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.5.4. Flutamid

GSR + FLU vs GSR + CPA

Wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy dwoma analizowanymi schematami CAB na korzyść GSR + FLU w odniesieniu do ryzyka obiektywnej progresji klinicznej choroby po 6 miesiącach okresu obserwacji (RR = 0,18 [0,10; 0,32]; $NNT_{6mies.} = 1,2$ [1,1; 1,4]; Di Silvero 1990).

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic po 160 (mediana) tygodniach obserwacji w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obiektywnej progresji klinicznej dla porównania dwóch różnych schematów całkowitej blokady androgenowej LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀ (RR = 1,02 [0,93; 1,11]; Schellhammer 1997). Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju LHRHa również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic niezależnie od tego czy do antyandrogenu dodawano GSR czy LPR.

10.5.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące ryzyka progresji w przypadku stosowania schematu całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.5.4).

10.5.6. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych badań stwierdzono korzyść dodania FLU do GSR w porównaniu z terapią za pomocą ORX, przy czym wynik ten był wrażliwy na zastosowany model statystyczny. W żadnym z pozostałych porównań nie stwierdzono korzyści z dodania FLU do kastracji w porównaniu ze stosowaniem samej kastracji, czyli ORX, GSR lub LPR. W bezpośrednich porównaniach nie wykazano różnic pomiędzy GSR a LPR dodanymi do AA (BIC₅₀ lub FLU), jak również pomiędzy BIC₅₀ a FLU dodanymi do LHRHa. U pacjentów po progresji choroby w trakcie leczenia GSR + CPA dalsze stosowanie tego schematu związane było z wyższym ryzykiem progresji niż stosowanie schematu GSR + FLU (Tabela 10-X).

Tabela 10-X.
Podsumowanie wyników dotyczących progresji choroby – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	ok. 24 mies.	0,71 [0,49; 1,03]	niski	Q, IM
		1	12 tyg. ^c	0,75 [0,02; 36,03]	b. niski	Q, IM (-2)
	ORX	2	30-60 mies.	0,77 [0,62; 0,96]	średni	H
		1	12 tyg. ^c	0,28 [0,01; 6,45]	niski	Q, IM
LPR + FLU	LPR	3	24-44 mies.	0,97 [0,91; 1,05]	wysoki	-
ORX + FLU	GSR	1	12 tyg. ^c	4,09 [0,21; 79,88]	b. niski	Q, IM (-2)
	ORX	4	12 tyg.-36 mies.	1,04 [0,62; 1,75]	średni	IM
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,02 [0,93; 1,11]	wysoki	-
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,98 [0,90; 1,07]	wysoki	-
GSR + FLU	GSR + CPA	1	6 mies. ^c	0,18 [0,10; 0,32]	średni	Q
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg. ^c	0,18 [0,01; 3,61]	niski	Q, IM
GSR + AA	LPR + AA	1	160 tyg.	0,97 [0,89; 1,06]	wysoki	-
LPR + AA	GSR + AA	1	160 tyg.	1,03 [0,94; 1,13]	wysoki	-

a) mediana i/lub zakres, chyba że określono inaczej w poszczególnych komórkach; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) maksymalny okres obserwacji.

10.6. Czas do progresji choroby

Czas do progresji choroby, analizowano za pomocą krzywych przeżycia w 11 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (ORX + FLU, GSR/LPR + BIC₅₀). W dwóch badaniach (EORTC 30853, Schellhammer 1997) dostępne były wyniki analizy dla czasu do wystąpienia progresji (TTP), w czterech pracach (EORTC 30853, NCI 0036, PONCAP, SWOG / NCI 1015) raportowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast w pozostałych podano odsetki pacjentów bez progresji w kolejnych punktach czasowych (1, 2 i 5 lat od rozpoczęcia leczenia). W poszczególnych badaniach stosowano różne kryteria oceny progresji, szczegółowe definicje zestawiono w Aneksie (rozdział 14.). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 12 miesięcy do 7 lat (Tabela 10-III).

Tabela 10-XI.

Zestawienie wyników badań dotyczących czasu do progresji choroby oraz przeżycia wolnego od progresji – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Odsetek pacjentów bez progresji [%]			Czas do progresji		Różnica między grupami
				Roczny	2-letni	5-letni	Mediana [mies.] ^f	HR [95%CI]	
Bono 1998^l	LPR + FLU vs LPR	43,7 mies. ^b	121 vs 120	63 vs 72	28 vs 29	5 vs 3	20,0 vs 19,4	bd	p = 0,64 ^d
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	bd	129 vs 133	65 vs 58	32 vs 41	bd	16,5 vs 16,8	bd	p = 0,69 ^d
EORTC 30853^{eg}	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata	163 vs 163	65 vs 58	47 vs 35	21 vs 14	bd	0,75 [0,58; 0,95]	p = 0,02 ^d
EORTC 30853^g	GSR + FLU vs ORX	4 lata	163 vs 163	73 vs 67	58 vs 43	34 vs 22	różnica 25 tyg.	0,64 [0,49; 0,85]	p = 0,002
		5 lat					71 vs 46 tyg.	0,64 [0,49; 0,84]	p = 0,002
		7,2 lata					30,0 vs 20,0	0,69 [0,52; 0,91]	p = 0,009
Ferrari 1996^l	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^c	74 vs 76	bd	bd	bd	13,0 vs 12,8	bd	NS ^d
Fourcade 1990	GSR + FLU vs GSR	15 mies. ^h	120 vs 125	50 vs 58	bd	bd	12,0 vs 12,8	bd	p = 0,8 ^d
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	bd	279 vs 278	67 vs 67	52 vs 55	bd	25,0 vs 31,7	bd	p = 0,74 ^d
NCI 0036^e	LPR + FLU vs LPR	bd	303 vs 300	64 vs 55	43 vs 35	20 vs 20	17,0 vs 14,0	bd	p = 0,039 ^d
PONCAP^e	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	187 vs 186	70 vs 63	50 vs 41	bd	24,0 vs 18,0	bd	p = 0,09 ^d
Schellhammer 1997	LHRHa + BIC ₅₀ vs LHRHa + FLU	95 tyg.	404 vs 409	72 vs 66	48 vs 41	bd	bd	0,9 [0,75; 1,08]	p = 0,26 ^h
		160 tyg.					22,3 vs 17,7	0,93 [0,79; 1,10]	p = 0,41 ^h
Schellhammer 1997	GSR + AA vs LPR + AA	95 tyg.	540 vs 273	68 vs 68	42 vs 46	bd	bd	0,981	NS
		160 tyg.						0,99 [0,84; 1,18]	p = 0,92
Schulze 1988	GSR+FLU vs ORX+FLU	12 mies. ^h	28 vs 26	68 vs 58	bd	bd	bd	bd	NS ^d

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Odsetek pacjentów bez progresji [%]			Czas do progresji		Różnica między grupami
				Roczny	2-letni	5-letni	Mediana [mies.] ^f	HR [95%CI]	
SWOG / NCI 1015^e	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies.	697 vs 685	bd	bd	bd	20,4 vs 18,8	bd	p = 0,21 ^d

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) średnia; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne długości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lata dla każdego ramienia; d) na podstawie publikacji źródłowej; e) PFS; f) chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; g) punkt końcowy odnosi się do progres objektywnej i/lub subiektywnej; h) spełniono kryteria równoważności; h) maksymalny okres obserwacji; i) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostżeń.

10.6.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

W jednej z prac w analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano, iż w grupie CAB (GSR + FLU) czas do wystąpienia obiektywnej progresji klinicznej był istotnie statystycznie dłuższy w porównaniu z ORX dla mediany okresu obserwacji:

- 4 lat (HR = 0,64 [0,49; 0,85]); EORTC 30853),
- 5 lat (HR = 0,64 [0,49; 0,84]; EORTC 30853),
- 7 lat (HR = 0,69 [0,52; 0,91], EORTC 30853).

Analogiczne wyniki uzyskano również dla przeżycia wolnego od progresji w okresie 7,2 lat (HR = 0,75 [0,58; 0,95], EORTC 30853). W pozostałych badaniach nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU a kastracją zarówno chirurgiczną, jak i farmakologiczną.

W metaanalizie wyników badań porównujących GSR + FLU z kastracją (GSR lub ORX) nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów bez progresji obiektywnej zarówno po rocznym (RB = 1,02 [0,94; 1,10]; Wykres 10-XXV), jak również po 2-letnim (RB = 1,01 [0,77; 1,34]; Wykres 10-XXVI) okresie obserwacji. Analogiczne wyniki uzyskano w analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanej kastracji w grupie kontrolnej (Wykres 10-XXV, Wykres 10-XXVI).

Dane dla 5-letniego okresu obserwacji dostępne były tylko w jednym badaniu (EORTC 30853), w którym wykazano przewagę GSR + FLU nad ORX (RB = 1,57 [1,09; 2,26]; NNT_{60mies.} = 9 [5; 38]).

Dodatkowo w badaniu EORTC 30853 oraz PONCAP dostępne były dane dla odsetka przeżyć wolnych od progresji (subiektywnej i/lub obiektywnej). Metaanaliza wyników tych badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy dla porównania GSR + FLU vs kastracja dla przeżycia wolnego od progresji po roku obserwacji (RB = 1,11 [0,99; 1,24]; Wykres 10-XXVII), natomiast po 2 latach stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść GSR + FLU (RB = 1,27 [1,07; 1,50]; NNT_{24mies.} = 10 [6; 35]; Wykres 10-XXVIII). Przeżycie wolne od progresji po 5 latach obserwacji oceniano jedynie w badaniu EORTC 30853, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU vs ORX (RB = 1,55 [0,95; 2,52]).

GSR + FLU vs ORX + FLU

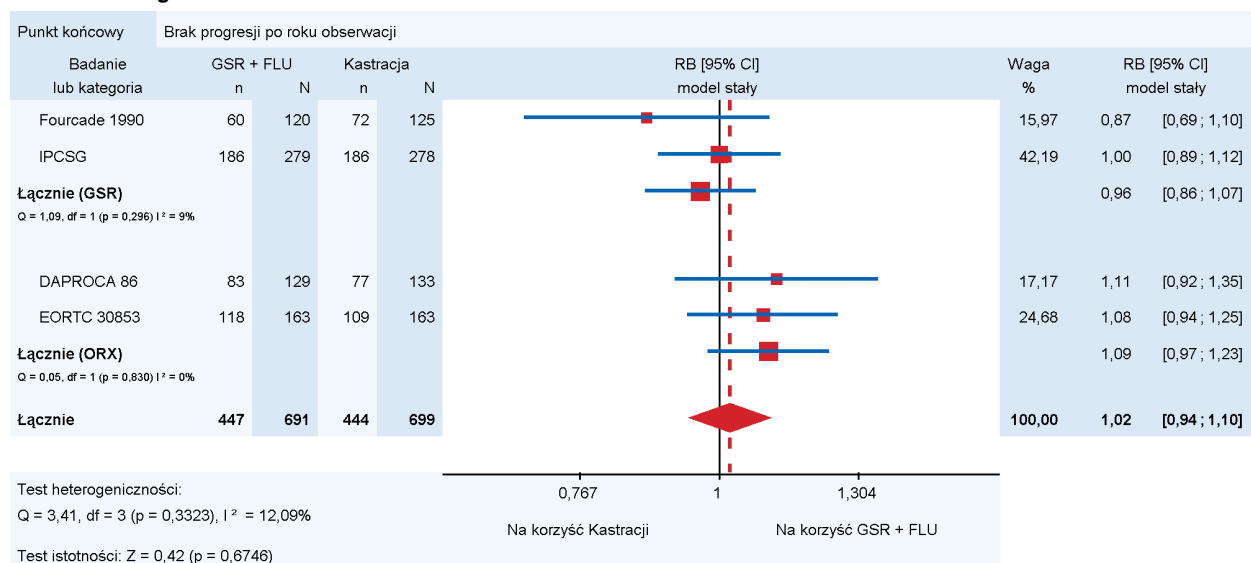
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR oraz LPR podawanymi w ramach CAB w odniesieniu do odsetka pacjentów bez progresji po rocznym okresie obserwacji (RB = 1,18 [0,78; 1,78]; Schulze 1988).

GSR + AA vs LPR + AA

W jednym z badań dla okresu obserwacji 160 tygodni (mediana), w analizie metodą Kaplana–Meiera nie wykazano różnic pomiędzy GRS oraz LPR dodanymi do AA w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji (HR = 0,99 [0,84; 1,18]; Schellhammer 1997). Odsetki pacjentów bez progresji dla porównania GSR + AA vs LPR + AA nie różniły się istotnie statystycznie zarówno po roku (RB = 1,00 [0,91; 1,11]), jak i po dwóch latach obserwacji (RB = 0,91 [0,78; 1,08]; Schellhammer 1997).

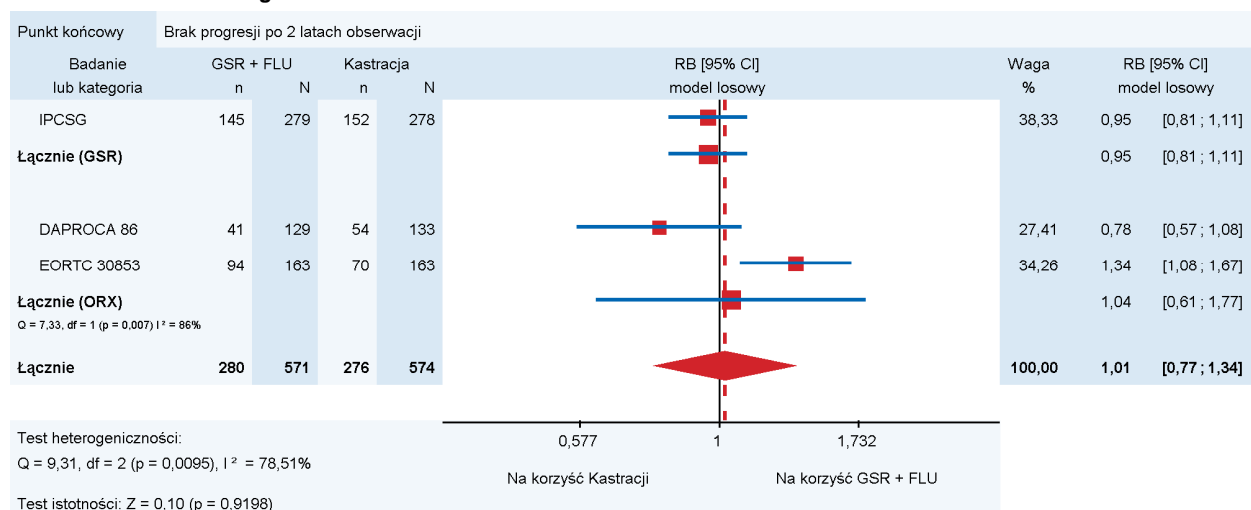
Wykres 10-XXV.

Korzyść względna braku progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



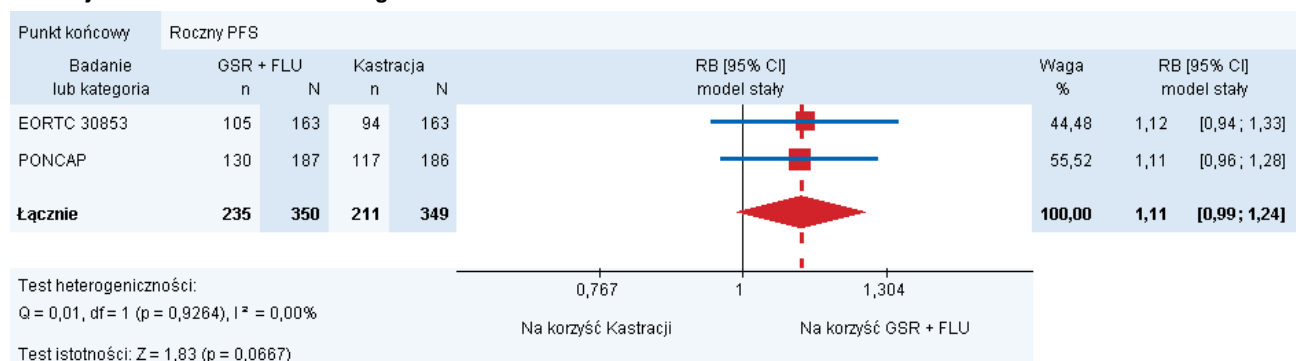
Wykres 10-XXVI.

Korzyść względna braku progresji w dwuletnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



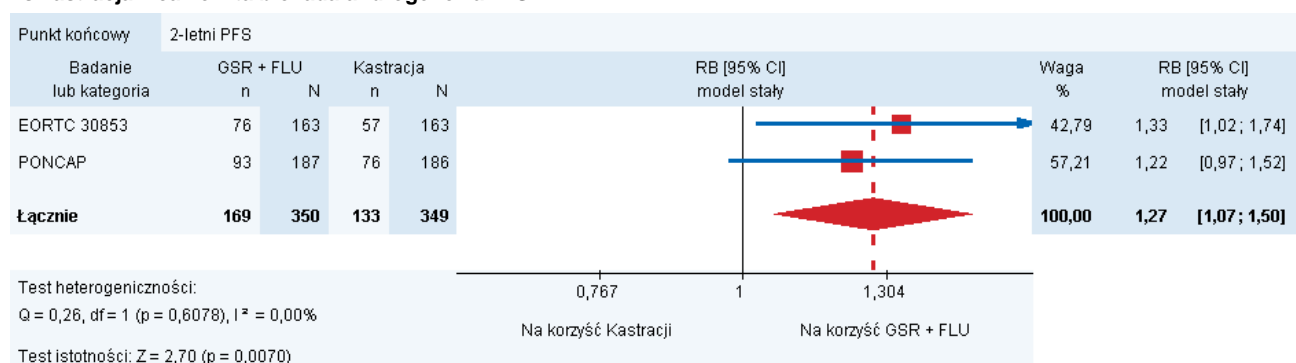
Wykres 10-XXVII.

Korzyść względna przeżycia wolnego od progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



Wykres 10-XXVIII.

Korzyść względna przeżycia wolnego od progresji w dwuletnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.6.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W jednym z badań wykazano istotną statystycznie przewagę LPR + FLU nad LPR pod względem przeżycia wolnego od progresji (p = 0,039). Analiza dotycząca odsetka przeżyć wolnych od progresji wskazuje również na przewagę LPR + FLU po:

- 12 miesiącach obserwacji (RB = 1,16 [1,01; 1,32]; NNT_{12mies.} = 12 [7; 113]; NCI 0036),
- 24 miesiącach obserwacji (RB = 1,23 [1,002; 1,50]; NNT_{24mies.} = 13 [7; 684]; NCI 0036).

W pracy tej nie odnotowano jednak istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów przeżywających 5 lat bez progresji choroby (RB = 0,99 [0,72; 1,36]; NCI 0036).

W innym badaniu dla porównania LPR + FLU vs LPR nie wykazano istotnych statystycznie różnic odsetka pacjentów bez progresji po 1, 2 i 5 latach (odpowiednio: RB = 0,88 [0,73; 1,05], RB = 0,96 [0,64; 1,45], RB = 1,98 [0,51; 7,75]; Bono 1998).

W trzecim z włączonych badań dla porównania LPR + FLU vs LPR podano jedynie informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji (Ferrari 1996).

LPR + AA vs GSR + AA

Analiza dla czasu do wystąpienia progresji w przypadku stosowania schematu całkowitej blokady androgenowej LPR + AA dostępna jest w badaniu oceniającym tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.5.1).

10.6.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Dla porównania ORX + FLU vs ORX raportowano jedynie brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji ($p = 0,21$; SWOG / NCI 1015). W badaniu tym podano także medianę czasu do wystąpienia progresji w grupie badanej (20,4 miesiąca) oraz kontrolnej (18,8 miesięcy).

10.6.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

W analizie metodą Kaplana–Meiera nie wykazano różnic pomiędzy FLU oraz BIC₅₀ stosowanymi w ramach CAB pod względem ryzyka wystąpienia obiektywnej progresji klinicznej zarówno po 95 tygodniach (HR = 1,11 [0,93; 1,33]), jak i po 160 tygodniach obserwacji (mediana) (HR = 1,08 [0,91; 1,27], Schellhammer 1997). Odsetki pacjentów bez progresji dla porównania LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀ nie różniły się istotnie statystycznie po roku (RB = 0,92 [0,83; 1,01]), natomiast po dwóch latach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść FLU (RB = 0,85 [0,73; 0,998]; NNH_{24mies.} = 14 [7; 780]; Schellhammer 1997).

Ponadto w badaniu Schellhammer 1997 raportowano spełnienie kryterium równoważności dla porównania obu grup (LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀) po okresie obserwacji 95 oraz 160 tygodni.

10.6.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Analiza dla czasu do wystąpienia progresji w przypadku stosowania schematu całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ dostępna jest w badaniu oceniającym tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.6.4).

10.6.6. Zestawienie wyników

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR + FLU oraz GSR w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji. Podobnie analiza dotycząca odsetka przeżyć bez progresji wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy po roku oraz po dwóch latach. W badaniach porównujących schemat GSR + FLU względem ORX nie wykazano różnic pod względem odsetka pacjentów bez progresji, natomiast w jednym badaniu zaobserwowano że stosowanie schematu złożonego przyczynia się do wydłużenia czasu do wystąpienia progresji w długim okresie obserwacji. W jednym badaniu wykazano, że stosowanie LPR + FLU względem LPR przyczynia się do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji, natomiast wyniki analizy dotyczącej odsetka przeżyć wolnych od progresji nie są jednoznaczne. W bezpośrednich porównaniach nie wykazano różnic pomiędzy GSR a LPR dodanymi do AA (BIC₅₀ lub FLU). Porównanie pomiędzy BIC₅₀ a FLU dodanymi do LHRHa wykazało przewagę BIC₅₀ po 2 latach obserwacji, natomiast dla pozostałych okresów obserwacji nie stwierdzono istotności statystycznej (Tabela 10-XII).

Tabela 10-XII.
Podsumowanie wyników dotyczących czasu do progresji – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	1 rok	RB = 0,96 [0,86; 1,07]	średni	Q
		1	2 lata	RB = 0,95 [0,81; 1,11]	średni	Q
		1	1 rok	RB = 1,11 [0,96; 1,28] ^b	niski	Q, IM
			2 lata	RB = 1,22 [0,97; 1,52] ^b	niski	Q, IM
	ORX	1	7,2 lata ^c	HR = 0,75 [0,58; 0,95]^b	wysoki	-
		2	1 rok	RB = 1,09 [0,97; 1,23]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,04 [0,61; 1,77]	średni	H
		1	5 lat	RB = 1,57 [1,09; 2,26]	wysoki	-
			4 lata ^c	HR = 0,64 [0,49; 0,85]	wysoki	-
			5 lat ^c	HR = 0,64 [0,49; 0,84]	wysoki	-
		7,2 lata ^c	HR = 0,69 [0,52; 0,91]	wysoki	-	
LPR + FLU	LPR	1	1 rok	RB = 0,88 [0,73; 1,05]	niski	Q, IM
			2 lata	RB = 0,96 [0,64; 1,45]	niski	Q, IM
			5 lat	RB = 1,98 [0,51; 7,75]	niski	Q, IM
	1	1 rok	RB = 1,16 [1,01; 1,32]^b	wysoki	-	
		2 lata	RB = 1,23 [1,002;	wysoki	-	

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
				1,50^b		
			5 lat	RB = 0,99 [0,72; 1,36] ^b	średni	IM
		1	102 tyg. ^{dc}	N/A	-	-
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies. ^c	N/A	-	-
Porównanie AA stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	1 rok	RB = 1,18 [0,78; 1,78]	niski	Q, IM
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	1 rok	RB= 0,92 [0,83; 1,01]	wysoki	-
			2 lata	RB = 0,85 [0,73; 0,998]	wysoki	-
			95 tyg. ^c	HR = 1,11 [0,93; 1,33]	średni	IM
			160 tyg. ^c	HR = 1,08 [0,91; 1,27]	średni	IM
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	1 rok	RB= 1,09 [0,99; 1,20]	wysoki	-
			2 lata	RB = 1,17 [1,002; 1,37]	wysoki	-
			95 tyg. ^c	HR = 0,9 [0,75; 1,08]	wysoki	-
			160 tyg. ^c	HR = 0,93 [0,79; 1,10]	wysoki	-
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR + AA	1	1 rok	RB = 1,00 [0,91; 1,11]	wysoki	-
			2 lata	RB = 0,91 [0,78; 1,08]	wysoki	-
			160 tyg. ^c	HR = 0,99 [0,84; 1,18]	wysoki	-
LPR + AA	GSR + AA	1	1 rok	RB= 1,00 [0,90; 1,10]	wysoki	-
			2 lata	RB= 1,09 [0,93; 1,29]	wysoki	-
			160 tyg. ^c	HR = 1,01 [0,85; 1,19]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; b) PFS; c) mediana; d) w badaniu raportowano dwa odmienne okresy obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia.

10.7. Niepowodzenie leczenia

Dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia, raportowano w jednym badaniu z randomizacją dla porównania LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 95 tygodni (Tabela 10-XIII.)

Tabela 10-XIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Schellhammer 1997	LHRHa+BIC ₅₀ vs LHRHa+FLU	95 tyg. ^a	404 vs 409	68% vs 72%	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych.

10.7.1. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem LHRHa + FLU a schematem LHRHa + BIC₅₀ odnośnie ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia (RR = 1,06 [0,97; 1,16]; Schellhammer 1997).

10.7.2. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania niepowodzenia leczenia dla całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.7.1).

10.7.3. Zestawienie wyników

Wyniki dla niepowodzenia leczenia dostępne były jedynie dla porównania antyandrogenów stosowanych w całkowitej blokadzie androgenowej. Nie wykazano różnic pomiędzy BIC₅₀ a FLU w terapii dodanej do LHRHa pod względem wpływu na ryzyko wystąpienia niepowodzenia leczenia (Tabela 10-XIV).

Tabela 10-XIV.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa+FLU	BIC ₅₀ + LHRHa	1	95 tyg.	1,06 [0,97; 1,16]	wysoki	-
LHRHa+BIC ₅₀	FLU + LHRHa	1	95 tyg.	0,94 [0,86; 1,03]	wysoki	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

10.8. Czas do niepowodzenia leczenia

Czas do niepowodzenia leczenia oceniano w 3 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (LPR + FLU, GSR + FLU, GSR/LPR + FLU) względem monoterapii (LPR, GSR) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Szczegółowe definicje punktów końcowych odnoszących się do niepowodzenia leczenia przedstawiono w Aneksie (rozdział 14.). Okres obserwacji w analizowanych pracach wahał się od 49 tygodni do około 5 lat (Tabela 9-XIII).

Tabela 10-XV.
Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Odsetek pacjentów bez niepowodzenia leczenia			TTF		Różnica między grupami
				Roczne	2-letnie	5-letnie	Mediana [mies.]	HR [95%CI]	
Bono 1998^g	LPR + FLU vs LPR	43,7 mies. ^a	121 vs 120	89 vs 91	59 vs 61	33 vs 29	20,3 vs 20,2 ^c	bd	p = 0,99 ^e
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	4,9 lata ^a	287 vs 282	bd	bd	bd	11,6 vs 13,0	bd	p = 0,085 ^e
Schellhammer 1997	LHRHa + BIC ₅₀ vs LHRHa + FLU	49 tyg. ^b	404 vs 409	58 vs 50	46 vs 18	bd	16,7 vs 11,9	0,749 [0,61; 0,92] ^e	p = 0,005 ^e
		95 tyg. ^b					bd	0,87 [0,74; 1,03] ^e	p = 0,10 ^{ef}
Schellhammer 1997	GSR + AA vs LPR + AA	49 tyg. ^b	540 vs 273	bd	bd	bd	bd	1,045 [0,84; 1,30]	NS ^e

a) średnia; b) mediana; c) w publikacji źródłowej raportowane, jako średnia (SD); d) w badaniu raportowano dwie rozbieżne długości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; e) na podstawie publikacji źródłowej; f) spełniono kryteria równoważności; g) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostżeń.

10.8.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

W badaniu IPCSG stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR + FLU a GSR odnośnie czasu do niepowodzenia leczenia zdefiniowanego, jako spełnienie jednego z kryteriów: wystąpienie obiektywnej progresji, przerwanie zrandomizowanego leczenia, odmowa przyjęcia terapii lub wycofanie z badania ($p = 0,085$). Średni czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia u pacjentów w grupie badanej wyniósł 11,6 mies., a w grupie kontrolnej – 13,0 mies.

GSR + AA vs LPR + AA

W odnalezionym badaniu po 49 tygodniach (mediana) obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + AA a LPR + AA pod względem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia, analizowanego metodą Kaplana-Meiera ($HR = 1,045$ [0,84; 1,30]; Schellhammer 1997).

10.8.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W badaniu Bono 1998 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla porównania LPR + FLU vs LPR odnośnie odsetka pacjentów bez niepowodzenia leczenia zarówno po roku ($RB = 0,97$ [0,89; 1,06]), dwóch ($RB = 0,96$ [0,78; 1,19]) jak i pięciu latach okresu obserwacji ($RB = 1,14$ [0,77; 1,67]). Autorzy pracy raportowali ponadto, iż mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia była zbliżona w obu grupach (20,3 vs 20,2 miesięcy).

LPR + AA vs GSR + AA

Analiza dla czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w przypadku stosowania schematu LPR + AA dostępna jest w badaniu oceniającym tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.8.1).

10.8.3. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

W analizie metodą Kaplana-Meiera wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść LHRHa + FLU pod względem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 49 tygodni ($HR = 1,34$ [1,09; 1,64]), natomiast analiza w dłuższym horyzoncie

czasowym (95 tygodni) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między interwencjami (HR = 1,15 [0,97; 1,35]).

Badanie to było ukierunkowane na stwierdzenie równoważności pomiędzy BIC₁₅₀ a FLU dodanych do LHRHa odnośnie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia. Wyniki uzyskane po 95-tygodniowym okresie obserwacji wskazują, że hazard względny wynosi 0,88 [0,69; 1,11], natomiast górny limit 95-procentowego przedziału ufności w teście jednostronnym wynosi 1,07, co przy założonym w protokole marginesie (< 1,25), uprawnia do stwierdzenia równoważności obu interwencji.

Wykazano, że w grupie leczonej schematem LHRHa + FLU odsetek pacjentów niedoświadczających niepowodzenia leczenia był niższy niż w grupie LHRHa + BIC₅₀ po:

- 12 miesiącach: RB = 0,86 [0,76; 0,98]; NNH_{12mies.} = 12 [6; 82]; Schellhammer 1997,
- 24 miesiącach: RB = 0,39 [0,31; 0,49]; NNH_{24mies.} = 3 [2; 4]; Schellhammer 1997.

Ponadto w badaniu Schellhammer 1997 raportowano spełnienie kryterium równoważności dla porównania obu grup (LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀) po okresie obserwacji 95 tygodni (mediana).

10.8.4. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące odsetka pacjentów bez niepowodzenia leczenia dla całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.8.3).

10.8.5. Zestawienie wyników

Dodanie FLU do GSR lub LPR nie wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia w porównaniu z monoterapią GSR lub LPR. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy GSR a LPR stosowanymi w ramach całkowitej blokady androgenowej z AA. Wykazano natomiast, że BIC₅₀ w porównaniu z FLU przyczynia do wydłużenia czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia oraz zmniejszenia odsetka pacjentów z niepowodzeniem leczenia po roku i po 2 latach (Tabela 10-XVI).

Tabela 10-XVI.
Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB względem monoterapii						
GSR + FLU	GSR	1	4,9 lat ^a	n/a	-	-

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	Parametr [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
LPR + FLU	LPR	1	1 rok	RB = 0,97 [0,89; 1,06]	średni	Q
			2 lata	RB = 0,96 [0,78; 1,19]	średni	Q
			5 lat	RB = 1,14 [0,77; 1,67]	średni	Q
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	BIC ₅₀ + LHRHa	1	1 rok	RB = 0,86 [0,76; 0,98]	wysoki	-
			2 lata	RB = 0,39 [0,31; 0,49]	wysoki	-
			49 tyg. ^a	HR = 1,34 [1,09; 1,64]	wysoki	-
			95 tyg. ^a	HR = 1,15 [0,97; 1,35]	wysoki	-
LHRHa + BIC ₅₀	FLU + LHRHa	1	1 rok	RB = 1,16 [1,02; 1,32]	wysoki	-
			2 lata	RB = 2,57 [2,03; 3,24]	wysoki	-
			49 tyg. ^a	HR = 0,749 [0,61; 0,92]	wysoki	-
			95 tyg. ^a	HR = 0,87 [0,74; 1,03]	wysoki	-
GSR + AA	LPR + AA	1	49 tyg. ^a	HR = 1,05 [0,84; 1,30]	wysoki	-
LPR + AA	GSR + AA	1	49 tyg. ^a	HR = 0,96 [0,77; 1,19]	wysoki	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) średnia.

10.9. Utrzymanie prawidłowego poziomu PSA

Utrzymanie odpowiedniego poziomu PSA analizowano w 3 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, ORX lub GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). W zależności od badania stosowano różne kryteria dotyczące prawidłowego poziomu PSA. Okres obserwacji we włączonych badaniach wahał się od 3 do 50 miesięcy (Tabela 10-XVII).

Tabela 10-XVII.

Zestawienie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Definicja	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
EORTC 30853	Poziom PSA ≤ 10 ng/ml w 3. lub 6. mies. leczenia	GSR + FLU vs ORX	3 lub 6 mies.	38 vs 34	84% vs 65%	NS ^d
Schellhammer 1997	PSA w normie	GSR /LPR + BIC ₅₀ vs GSR/ LPR + FLU	3 mies.	685 ^a	ok. 70% vs ok. 70%	bd
Schellhammer 1997	Niemierzalny poziom PSA	GSR /LPR + BIC ₅₀ vs GSR/ LPR + FLU	3 mies.	685 ^a	ok. 22% vs ok. 22%	bd
SWOG / NCI 1015	Co najmniej jeden pomiar PSA wynoszący ≤ 4 ng/ml	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies. ^b	407 vs 382 ^a	74% vs 62%	p<0,001 ^c

a) analizowano u pacjentów, u których wykonano pomiar PSA na początku badania; b) mediana; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) na podstawie obliczeń własnych.

10.9.1. Goserelina

GSR + FLU vs ORX

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy CAB (GSR + FLU) a ORX w odniesieniu do odsetka pacjentów z poziomem PSA < 10 ng/ml po 3 lub 6 miesiąch terapii (RB=1,30 [0,98; 1,73]; EORTC 30853).

10.9.2. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX + PLC

W jednym z badań włączonych do niniejszego opracowania, po okresie obserwacji około 50 miesięcy stwierdzono istotną statystycznie przewagę całkowitej blokady androgenowej ORX + FLU nad ORX w odniesieniu do normalizacji poziomu PSA (RB = 1,20 [1,09; 1,33]; NNT_{50mies.} = 8 [5; 17]; SWOG / NCI 1015).

10.9.1. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których doszło do normalizacji poziomu PSA (około 70%), a także u których poziom ten spadł poniżej progu detekcji (22%) (Schellhammer 1997).

10.9.2. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Wyniki dotyczące poziomu PSA dla porównania LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU przedstawiono w rozdz. 10.9.1.

10.9.3. Zestawienie wyników

W jednym badaniu wykazano, że stosowanie ORX + FLU w porównaniu z ORX przyczynia się do zwiększenia odsetka pacjentów z prawidłowym poziomem PSA. W odniesieniu do pozostałych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 10-XVIII).

Tabela 10-XVIII.
Podsumowanie wyników dotyczących poziomu PSA – całkowita blokada androgenowa rGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RB [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	ORX	1	3-6 mies.	1,30 [0,98; 1,73]	niski	IND, IM
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies. ^a	1,20 [1,09; 1,33]	średni	IND
Porównanie AA stosowanych w CBA						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	3 mies.	N/A	-	-
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	3 mies.	N/A	-	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników c) normalizacja PSA; d) PSA poniżej progu detekcji.

10.10. Jakość życia

Jakość życia analizowano w 6 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀).

10.10.1. Goserelina

GSR + FLU vs ORX

W badaniu DAPROCA 86 (Iversen 1990b) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU oraz ORX w odniesieniu do poprawy (RR = 0,96 [0,69; 1,32]), pogorszenia (RR = 1,24 [0,31; 3,51]) oraz braku zmian (RR = 0,97 [0,79; 1,21]) ogólnej sprawności, ocenianej po 3 miesiącach

leczenia na podstawie kwestionariusza WHO (*WHO performance status*). Zmiana oceny nasilenia bólu raportowana w badaniu DAPROCA 86 stanowi przedmiot odrębnej analizy (patrz Rozdział 10.11).

W próbie klinicznej EORTC 30853 (da Silva 1996) zmianę jakości życia w trakcie 15-miesięcznego okresu obserwacji analizowano na podstawie kwestionariusza oceniającego funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne, a także zmęczenie, dolegliwości ze strony układu moczowego oraz sprawność seksualną. Zmiana oceny nasilenia bólu raportowana w badaniu EORTC 30 853 stanowi przedmiot odrębnej analizy (patrz Rozdział 10.11). Niewielka liczba uzyskanych kwestionariuszy nie pozwoliła na przeprowadzenie analizy porównawczej pomiędzy grupami. W analizie uwzględniającej wszystkich pacjentów, dla których dostępne były wypełnione kwestionariusze (bez względu na rodzaj terapii) wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych po 12 miesiącach leczenia w odniesieniu do objawów ze strony układu moczowego, takich jak dysuria ($p < 0,01$), nagłe parcie na mocz ($p < 0,001$) oraz nietrzymanie moczu ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych zmian w trakcie leczenia w odniesieniu do pozostałych komponentów jakości życia.

W badaniu EORTC 30853 (Rosendahl 1999) przeprowadzono również retrospektywną analizę przeżycia z uwzględnieniem jakości życia (Q-TWIST, *quality adjusted survival*). Za związane z leczeniem czynniki wpływające na jakość życia uznano: uderzenia gorąca, progresję choroby, działania niepożądane. Analizę wyników przeprowadzono za pomocą dwóch modeli, z których w pierwszym uwzględniono zarówno kryteria obiektywne, jak i subiektywne, natomiast w drugim jedynie zwiększenie nasilenia bólu. W obu modelach przeżycie z uwzględnieniem jakości życia było dłuższe w grupie GSR + FLU niż ORX, jednak w żadnym z nich różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (model 1: 5,3 mies. [-0,9; 11,5]; model 2: 5,2 mies. [-1,1; 11,5]).

GSR + FLU vs GSR

W badaniu IPCSG (Tyrrell 1991) oceniano poprawę sprawności ogólnej jako składową odpowiedzi subiektywnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do poprawy sprawności ogólnej (RR=0,97 [0,79; 1,19]).

10.10.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W badaniu NCI 0036 (Crawford 1989) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do polepszenia (RR = 1,18 [0,69; 2,01]; $p=0,376$), braku zmiany (RR = 1,02 [0,93; 1,13]), jak również pogorszenia (RR = 0,82 [0,93; 1,13]) sprawności ogólnej mierzonej w skali ECOG.

10.10.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX + PLC

Na podstawie danych z badania SWOG / NCI 1015 (Mainpour 1998) przeprowadzono analizę jakości życia za pomocą kwestionariusza oceniającego nasilenie objawów choroby, funkcjonowanie emocjonalne oraz fizyczne, a także zmęczenie i objawy ze strony układu moczowego. Ocenę przeprowadzono przed leczeniem oraz po 1., 3. i 6. miesiącu terapii. Jako poziom istotności statystycznej przyjęto wartość 0,003 ($\alpha = 0,003$). W grupie ORX + FLU w porównaniu do ORX + PLC istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie biegunki po 3 miesiącach leczenia ($p=0,001$). Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w żadnym z analizowanych okresów w odniesieniu do bolesnych wzdęć oraz postrzegania własnego ciała. W ocenie stanu emocjonalnego pacjenci po zabiegu orchiektomii stosujący FLU uzyskali istotnie statystycznie gorszy wynik w porównaniu do pacjentów z grupy PLC po 3. i 6. miesiącu obserwacji (odpowiednio: $p = 0,001$ oraz $p = 0,002$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego. Pacjenci przyjmujący PLC rzadziej raportowali przypadki zmęczenia. Występowanie takich zdarzeń jak nietrzymanie moczu i częste oddawanie moczu było porównywalne w obydwu grupach. W grupie pacjentów przyjmujących FLU częściej raportowano dyskomfort spowodowany najczęstszymi objawami choroby. Nie przedstawiono jednak wyników analizy statystycznej dla wymienionych punktów końcowych.

10.10.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

W próbie klinicznej Schellhammer 1997 (Soloway 1996) analizowano jakość życia pacjentów przy użyciu kwestionariusza opracowanego przez sponsora, w którym oceniano nasilenie bólu, sprawność fizyczną oraz samopoczucie. W obu grupach odnotowano poprawę ocenianych komponentów jakości życia w trakcie leczenia, jednakże nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami za wyjątkiem funkcjonowania fizycznego po 6 miesiącach terapii, które było znamienne statystycznie lepsze w grupie LHRHa + FLU ($p<0,001$). W innych okresach czasu nie raportowano natomiast różnic pomiędzy grupami

10.10.5. Bicalutamid

Wyniki dotyczące jakości życia dla porównania LHRHa + BIC vs LHRHa + FLU przedstawiono w rozdz. 10.10.4.

10.10.6. Zestawienie wyników

W żadnym z badań nie wykazano by stosowanie CAB zamiast monoterapii przyczyniało się do poprawy jakości życia. Dodanie FLU do ORX w porównaniu z ORX związane było natomiast z pogorszeniem stanu emocjonalnego oraz zwiększeniem częstości występowania biegunek.

Nie wykazano ponadto różnic pomiędzy FLU oraz BIC stosowanymi w ramach całkowitej blokady androgenowej w odniesieniu do poprawy jakości życia.

10.11. Ból

Ból analizowano w 6 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Okres leczenia w odnalezionych pracach wyniósł od 3 mies. do około 3 lat (Tabela 10-XIX).

Tabela 10-XIX.
Zestawienie wyników badań dotyczących odczuwania i nasilenia bólu – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Odczuwanie bólu					
Schellhammer 1997	GSR + AA vs LPR + AA	160 tyg. ^a	535 vs 273	34% vs 32%	NS
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg. ^a	269 vs 138	32% vs 30%	NS
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg. ^a	266 vs 135	36% vs 35%	NS
Schellhammer 1997	LHRHa + BIC ₅₀ vs LHRHa+FLU	160 tyg. ^a	401 vs 407	35% vs 31%	NS
Schellhammer 1997	GSR+BIC ₅₀ vs GSR+FLU	160 tyg. ^a	266 vs 269	36% vs 32%	NS
Schellhammer 1997	LPR+BIC ₅₀ vs LPR+FLU	160 tyg. ^a	135 vs 138	35% vs 30%	NS
Zmniejszenie nasilenia bólu					
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	3 mies.	119 vs 124	48% vs 41%	NS
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	2 lata ^a	170 vs 175	48% vs 38%	NS
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	3 mies.	280 vs 272	23 % vs 18%	NS

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	2 lata ^a	152 vs 152	Większa redukcja nasilenia bólu w grupie GSR + FLU w porównaniu z GSR	bd
Zwiększenie nasilenia bólu					
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	3 mies.	119 vs 124	4% vs 5%	NS
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	3 mies.	280 vs 272	15% vs 18%	NS
Brak zmiany nasilenia bólu					
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	3 mies.	119 vs 124	48% vs 53%	NS
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	3 mies.	280 vs 272	65% vs 68%	NS

a) mediana.

10.11.1. Goserelina

GSR + FLU vs ORX

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic względem odsetka pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia nastąpiło:

- zmniejszenie nasilenia bólu (RB = 1,14 [0,86; 1,51]; DAPROCA 86),
- brak zmiany nasilenia bólu (RR = 0,90 [0,70; 1,16]; DAPROCA 86),
- zwiększenie nasilenia bólu (RR = 0,87 [0,27; 2,77]; DAPROCA 86).

Zmiana nasilenia bólu związanego z nowotworem względem wartości wyjściowych w badaniu EORTC była raportowana jako składowa jakości życia. Pacjenci uczestniczący w badaniu (analiza bez względu na rodzaj terapii) raportowali istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości bólowych po 12-miesięcznym leczeniu. Z uwagi na małą liczebność próby nie przeprowadzono analizy porównawczej pomiędzy grupami.

GSR + FLU vs GSR

W badaniu IPCSG (Tyrrell 1991) oceniano nasilenie bólu kostnego jako składową odpowiedzi subiektywnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy sprawności ogólnej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia bólu kostnego (RB = 1,26 [0,99; 1,62]).

W badaniu PONCAP raportowano szybsze zmniejszenie bólu kości pacjentów leczonych GSR + FLU niż w grupie GSR, jednak nie przedstawiono wyników analizy statystycznej dla tego porównania.

GSR + AA vs LPR + AA

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu leczenia schematem GSR + BIC₅₀/FLU w porównaniu z LPR + BIC₅₀/FLU na zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu (RR = 1,05 [0,85; 1,29]; Schellhammer 1997). Analogiczne wyniki uzyskano w analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanego AA (BIC₅₀, FLU).

10.11.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Po 12 tygodniach leczenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do:

- zmniejszenia dolegliwości bólowych (RB=1,30 [0,93; 1,81]; NCI 0036),
- braku zmiany dolegliwości bólowych (RR=0,96 [0,85; 1,08]; NCI 0036),
- pogorszenia dolegliwości bólowych (RR=0,83 [0,54; 1,26]; NCI 0036).

LPR + AA vs GSR + AA

Wyniki dotyczące występowania dolegliwości bólowych w trakcie leczenia schematem LPR + AA dostępne są w badaniu oceniającym tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.11.1).

10.11.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX + PLC

W badaniu SWOG / NCI 0015 (Mainpour 1998) intensywność bólu raportowano w ramach analizy jakości życia. Pacjenci z grupy ORX + PLC raportowali mniejszą częstotliwość oraz nasilenie zdarzeń bólowych niż osoby leczone ORX + FLU, jednak nie podano wyników porównawczej analizy statystycznej.

10.11.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej LHRHa + FLU w porównaniu z LHRHa + BIC₅₀ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia bólu (RR = 0,88 [0,72; 1,07]; Schellhammer 1997). Analogiczne wyniki uzyskano w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanego LHRHa (GSR, LPR).

10.11.5. Bikalutamid

LHRHa + BIC vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania dolegliwości bólowych w przypadku stosowania schematu LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.11.4).

10.11.6. Zestawienie wyników

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową a samą kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną w odniesieniu do występowania i nasilenia objawów bólowych lub dane prezentowano w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie analizy statystycznej. W bezpośrednich porównaniach nie wykazano różnic pomiędzy GSR a LPR dodanymi do AA (BIC₅₀ lub FLU), jak również pomiędzy BIC₅₀ a FLU dodanymi do LHRHa (Tabela 10-XX).

Tabela 10-XX.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania bólu – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	2 lata ^a	1,26 [0,99; 1,62] ^b	niski	Q, IM
		1	2 lata ^a	bd	-	-
	ORX	1	3 mies.	1,14 [0,86; 1,51] ^b	średni	IM
		1	3 mies.	0,90 [0,70; 1,16] ^c	wysoki	-
		1	3 mies.	0,87 [0,27; 2,77] ^d	średni	IM
		1	bd	bd	-	-
LPR + FLU	LPR	1	3 mies.	1,30 [0,93; 1,81] ^b	średni	IM
		1	3 mies.	0,96 [0,85; 1,08] ^c	wysoki	-
		1	3 mies.	0,83 [0,54; 1,26] ^d	średni	IM
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀		160 tyg. ^a	0,88 [0,72; 1,07]	średni	IM
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg. ^a	1,13 [0,93; 1,38]	średni	IM
GSR + BIC₅₀	GSR + FLU	1	160 tyg. ^a	1,12 [0,88; 1,42]	średni	IM

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR + AA	1	160 tyg. ^a	1,05 [0,85; 1,29]	średni	IM
LPR + AA	GSR + AA	1	160 tyg. ^a	0,95 [0,77; 1,17]	średni	IM

a) mediana i/lub zakres; b) zmniejszenie nasilenia bólu; c) brak zmiany nasilenia bólu; d) zwiększenie nasilenia bólu.

10.12. Wycofanie z badania ogółem

Wycofanie z badania ogółem raportowano w 4 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX). W jednej pracy nie określono długości okresu obserwacji, w pozostałych wahał się od 30 miesięcy do 5 lat (Tabela 7-XXX).

Tabela 10-XXI.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies. ^a	129 vs 133	6%	nd
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat ^a	164 vs 163	88% ^c	nd
Ferrari 1996^d	LPR + FLU vs LPR ^d	102 tyg. ^{ab}	74 vs 76	7%	nd
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	13% vs 16%	NS ^e

a) mediana; b) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; c) w tym ok. 2/3 pacjentów utracono z powodu progresji; d) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostreżeń; e) na podstawie obliczeń własnych.

10.12.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wycofania z badania ogółem dla porównania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU z monoterapią GSR (RR = 0,77 [0,52; 1,15]; IPCSG). W analizie nie uwzględniono pacjentów wycofanych na skutek obiektywnej progresji, zgonu lub poważnych działań niepożądanych.

GSR + FLU vs ORX

W dwóch badaniach dotyczących porównania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU z ORX raportowano liczbę pacjentów wycofanych z badania ogółem, jednak tylko w odniesieniu do całej próby, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami. W jednym badaniu

wycofanych zostało 6% pacjentów (DAPROCA 86), natomiast w drugim badaniu wycofano aż 88% leczonych (EORTC 30853), przy czym w około 2/3 przypadków przyczyną wycofania była progresja choroby. W żadnym przypadku obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych nie było możliwe.

10.12.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W badaniu dotyczącym porównania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU z monoterapią LPR podano jedynie liczbę pacjentów wycofanych z badania łącznie (bez podziału na grupy), co uniemożliwia przeprowadzenie porównania między interwencjami. W pracy tej utrata ogółem wynosiła 10% (Ferrari 1996).

10.12.3. Zestawienie wyników

Dana dotyczące wycofania z badania ogółem dostępne są jedynie dla porównania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU z monoterapią GSR i wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 10-XXII).

Tabela 10-XXII.
Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
GSR + FLU	GSR	1	bd	0,77 [0,52; 1,15]	niski	Q, IM
GSR + FLU	ORX	1	5 lat ^b	N/A	-	-
GSR + FLU	ORX	1	30 mies.	N/A	-	-
LPR + FLU	LPR	1	102 tyg. ^{bc}	N/A	-	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM - brak precyzji wyników; b) mediana; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia badania.

10.13. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych raportowano w 7 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 102 tygodni do 5 lat, przy czym w dwóch badaniach nie podano informacji odnośnie długości okresu obserwacji (Tabela 7-XXXII).

Tabela 10-XXIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 ^a	129 vs 133	2% vs 0%	NS ^d
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat ^a	164 vs 163	<1% vs bd	nd
Ferrari 1996 ^d	LPR + FLU vs LPR ^b	102 tyg. ^{ac}	74 vs 76	10%	bd
Fourcade 1990	GSR + FLU vs GSR	bd	120 vs 125	4% vs 3%	NS ^d
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	15% vs 1%	IS ^d
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg. ^a	404 vs 409	10% vs 16%	IS ^d
SWOG / NCI 1015	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies. ^a	700 vs 687	5% vs 1%	p = 0,003 ^e

a) mediana; b) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostrzeń; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; d) na podstawie obliczeń własnych; e) na podstawie publikacji źródłowej.

10.13.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

Dla porównania GSR + FLU względem kastracji nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 4,96 [0,76; 32,25]; Wykres 10-XXIX). Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju kastracji w grupie kontrolnej (GSR, ORX) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR + FLU względem:

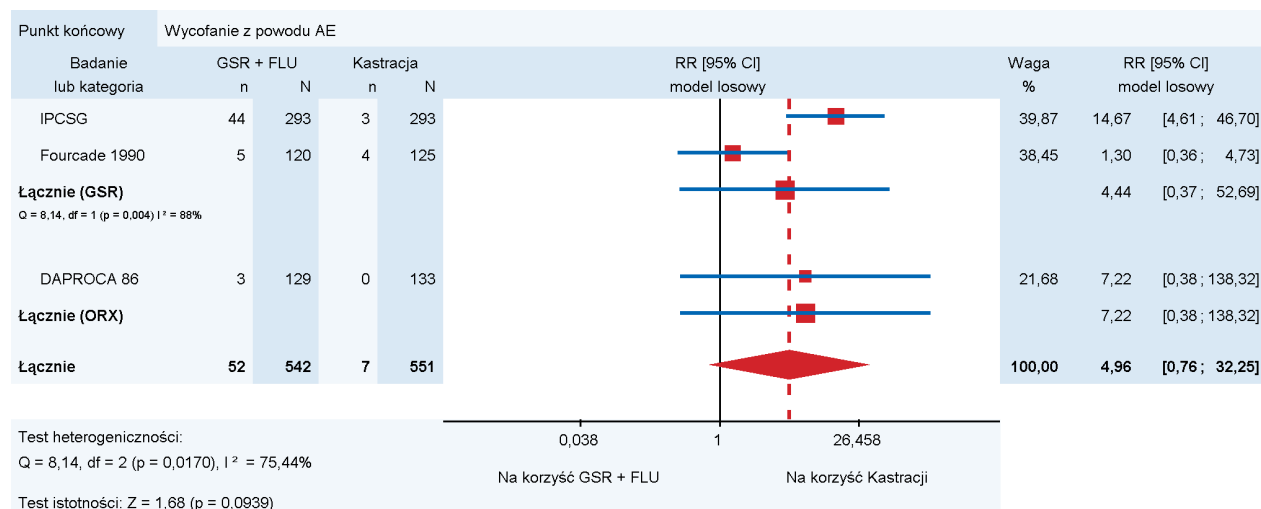
- GSR (RR = 4,44 [0,37; 52,69]),
- jak i ORX (RR = 7,22 [0,38; 138,32]).

Zaobserwowano znamienne statystycznie heterogeniczność, która może wynikać z różnic w długości okresu obserwacji, aczkolwiek w przypadku dwóch badań nie podano informacji odnośnie czasu trwania obserwacji.

Do metaanalizy nie włączono wyników badania EORTC 30853. W pracy tej raportowano, iż na skutek działań niepożądanych wycofano jednego pacjenta z grupy stosującej całkowitą blokadę androgenową GSR + FLU, nie podano natomiast informacji o utracie pacjentów z grupy ORX, co uniemożliwiło analizę porównawczą.

Wykres 10-XXIX.

Ryzyko względne wycofania z badania z powodu AE dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.



10.13.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W badaniu podano liczbę pacjentów wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych łącznie dla obu grup, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami. Łącznie 7% pacjentów przerwało badanie z powodu wystąpienia działań niepożądanych (Ferrari 1996).

10.13.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej ORX + FLU zamiast monoterapii ORX istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (RR = 3,24 [1,61; 6,52]; NNH_{50mies.} = 30 [19; 68]; SWOG / NCI 1015).

10.13.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Wykazano, że stosowanie FLU zamiast BIC₅₀ w ramach całkowitej blokady androgenowej łącznie z LHRHa (GSR, LPR) związane jest z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wycofania z badania z powodu AE (RR = 1,59 [1,10; 2,29]; NNH_{160tyg.} = 16 [9; 73]; Schellhammer 1997).

10.13.5. Bikalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące wycofania z badania z powodu AE dla całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.13.4).

10.13.6. Zestawienie wyników

Dodanie FLU do ORX w porównaniu do monoterapii ORX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W porównaniu bezpośrednim wykazano ponadto, że FLU częściej niż BIC₅₀ powodował zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z badania. Nie wykazano natomiast, aby dodanie FLU do GSR związane było ze wzrostem ryzyka AE prowadzących do utraty z badania (Tabela 10-XXIV).

Tabela 10-XXIV.

Podsumowanie wyników wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^b	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	bd	4,44 [0,37; 52,69]		IM (-2)
	ORX	1	30	7,22 [0,38; 138,32]		IM (-2)
	ORX	1	5 lat	N/A	-	-
LPR + FLU	LPR	1	102 tyg. ^c	N/A	-	-
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies.	3,24 [1,61; 6,52]	wysoki	-
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,59 [1,10; 2,29]	wysoki	-
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,63 [0,44; 0,91]	wysoki	-

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM - brak precyzji wyników; b) mediana; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tygodni oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia.

10.14. Działania niepożądane ogółem

Działania niepożądane ogółem raportowano tylko w jednym badaniu randomizowanym dla porównania GSR + FLU vs ORX, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy (Tabela 10-XXV).

Tabela 10-XXV.
Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies. ^a	129 vs 133	Częściej w grupie CAB	bd

a) mediana.

10.14.1. Goserelina

GSR + FLU vs ORX

W odnalezionej pracy podano jedynie informację, że działania niepożądane ogółem częściej obserwowano w grupie pacjentów stosujących całkowitą blokadę androgenową GSR + FLU niż w grupie ORX (DAPROCA 86).

10.14.2. Zestawienie wyników

Na podstawie wyników jednego badania stwierdzono, że działania niepożądane częściej obserwowano u pacjentów leczonych schematem GSR + FLU niż w grupie, w której zastosowano ORX, jednakże w publikacji nie podano żadnych wartości liczbowych, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej (Tabela 10-XXVI).

Tabela 10-XXVI.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania AE ogółem - całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	ORX	1	30 mies. ^a	N/A	-	-

a) mediana.

10.15. Poważne/ciężkie działania niepożądane

Poważne lub ciężkie działania niepożądane raportowano w 4 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, ORX w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR lub ORX) lub względem innego schematu całkowitej blokady androgenowej

(ORX + FLU). W 3 spośród odnalezionych badań raportowano poważne AE (IPCSG, Kulkarni 2003, Schulze 1988), natomiast w jednym (Zalberg 1996) – ciężkie AE. Okres obserwacji w dwóch spośród odnalezionych prac wynosił 12 tygodni oraz 24 miesiące, natomiast w dwóch badaniach nie podano informacji dotyczącej okresu obserwacji (Tabela 10-XXVII).

Tabela 10-XXVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących poważnych/ciężkich AE – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
IPCSG ^a	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	15% vs 1%	IS ^c
Kulkarni 2003 ^{ad}	ORX + FLU vs ORX	6–24 mies.	42 vs 44	5/86 (6%)	bd
Schulze 1988 ^{ae}	GSR + FLU vs ORX + FLU	12 tyg.	23 vs 21	4% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988 ^{ae}	ORX + FLU vs ORX	12 tyg.	21 vs 19	0% vs 0%	nd
Schulze 1988 ^{ae}	ORX + FLU vs GSR	12 tyg.	21 vs 17	0% vs 0%	nd
Schulze 1988 ^{ae}	GSR + FLU vs ORX	12 tyg.	23 vs 19	4% vs 0%	NS ^c
Schulze 1988 ^{ae}	GSR + FLU vs GSR	12 tyg.	23 vs 17	4% vs 0%	NS ^c
Zalberg 1996 ^d	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	29% vs 24%	NS ^c

a) poważne działania niepożądane; b) ciężkie działania niepożądane; c) na podstawie obliczeń własnych; d) SAE w wyniku których złamano kod randomizacyjny; e) prowadzące do przerwania terapii GSR + FLU.

10.15.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU w ramach całkowitej blokady androgenowej w porównaniu do monoterapii GSR w sposób istotny statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (RR = 12,68 [4,36; 36,88]; Wykres 10-XXX).

GSR + FLU vs ORX

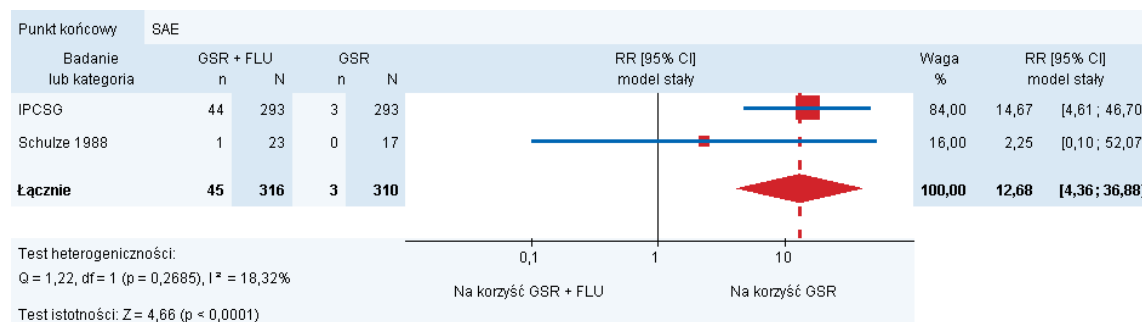
Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR + FLU a ORX w odniesieniu do występowania poważnych działań niepożądanych (RR=2,50 [0,11; 58,06]; Schulze 1988), aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby uzyskany wynik cechuje się bardzo niską precyzją.

GSR + FLU vs ORX + FLU

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy GSR a ORX w terapii z FLU w ramach całkowitej blokady androgenowej odnośnie zmniejszenia ryzyka poważnych działań niepożądanych (RR = 2,75 [0,12; 64,04]; Schulze 1988), aczkolwiek z uwagi na małą liczebność próby uzyskany wynik cechuje się bardzo niską precyzją.

Wykres 10-XXX.

Ryzyko względne wystąpienia poważnych AE dla porównania GSR + FLU vs GSR – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.15.2. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Spośród 3 badań dotyczących porównania ORX + FLU vs ORX, w jednym nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych (Schulze 1988). W drugim liczbę pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane, podano łącznie dla obydwóch ramion, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pomiędzy grupami (Kulkarni 2003). Natomiast w trzeciej próbie klinicznej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ORX + FLU a monoterapią ORX w odniesieniu do ciężkich działań niepożądanych (RR = 1,21 [0,77; 1,89]; Zalcborg 1996).

ORX + FLU vs GSR

Dla porównania ORX + FLU vs GSR nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

10.15.3. Zestawienie wyników

Dodanie FLU do GSR skutkuje znamionym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii GSR. W przypadku pozostałych porównań różnice nie były znamienne statystycznie lub dane prezentowano w postaci uniemożliwiającej przeprowadzenie analizy statystycznej.

Tabela 10-XXVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania poważnych/ciężkich AE – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	12 tyg.	12,68 [4,36; 36,88]^{ad}	średni	Q
	ORX	1	12 tyg.	2,50 [0,11; 58,06] ^{ad}	niski	IM (-2)
ORX + FLU	GSR	1	12 tyg.	n/a ^{ad}	niski	IM (-2)
	ORX	1	bd	1,21 [0,77; 1,89] ^c	średni	IM
		1	12 tyg.	n/a ^{ad}	niski	IM (-2)
		1	6-24 mies.	n/a	-	-
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg.	2,75 [0,12; 64,04] ^a	niski	IM (-2)

a) prowadzące do przerwania terapii GSR + FLU; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) ciężkie działania niepożądane; d) poważne działania niepożądane.

10.16. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii antyandrogenem

Występowanie działań niepożądanych prowadzących do wycofania antyandrogenu raportowano w 3 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadą androgenową (GSR + FLU) względem monoterapii (GSR lub ORX). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wynosił od 30 miesięcy do 5 lat, przy czym w jednym badaniu nie podano informacji odnośnie okresu obserwacji (Tabela 10-XXIX).

Tabela 10-XXIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących AE prowadzących do wycofania AA – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność G _B	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies.	119	6%	nd
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat	149	7%	nd
Fourcade 1990	GSR + FLU vs GSR	bd	120	4%	nd

a) mediana.

10.16.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Wycofanie FLU raportowano u 4% pacjentów w grupie CAB (Fourcade 1990). Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii tym lekiem obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

GSR + FLU vs ORX

Występowanie działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii FLU dodanej do GSR raportowano u 6% w badaniu DAPROCA 86 oraz u 7% pacjentów w badaniu EORTC 30853.

10.16.2. Zestawienie wyników

W przypadku stosowania schematu GSR + FLU działania niepożądane prowadzące do odstawienia FLU raportowano u 4 do 7% pacjentów.

Tabela 10-XXX.
Podsumowanie wyników dotyczących działań niepożądanych prowadzących do wycofania AA – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	N/A	-	-
	ORX	1	30 mies.	N/A	-	-
		1	5 lat	N/A	-	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

10.17. Ginekomastie

Występowanie ginekomastii oceniano w 5 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR lub ORX). Okres obserwacji w większości odnalezionych prac wahał się od ok. 1,5 roku do 7,2 lat, natomiast w dwóch publikacjach nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji (Tabela 10-XXXI).

Tabela 10-XXXI.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	8% vs 1%	IS ^b
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata	149 vs 148	22% vs 8%	IS ^b
IPCSG ^d	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	1% vs 1%	NS ^b
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	264 vs 268	13% vs 13%	NS ^c
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	150 vs 154	24% vs 21%	NS ^c

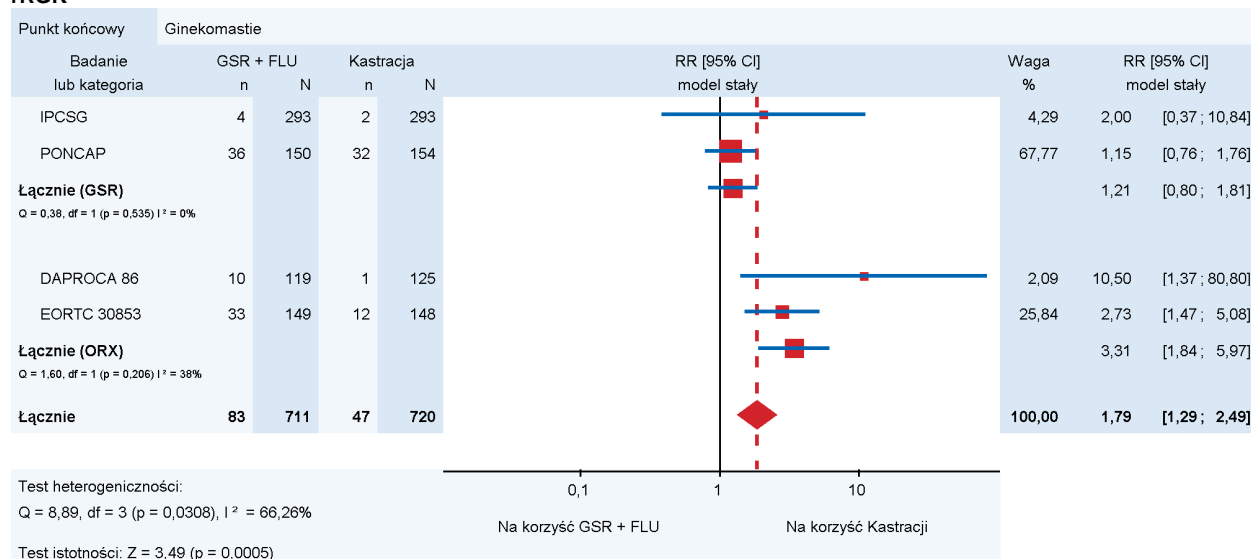
a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) prawdopodobnie zaniżony odsetek pacjentów raportujący ginekomastie.

10.17.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

Dodanie FLU do GSR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia ginekomastii w porównaniu z samą kastracją (RR = 1,79 [1,29; 2,49]; NNH_{24mies-7,2lat.} = 19 [12; 42]; Wykres 10-XXXI). Analiza w podgrupach ze względu na rodzaj stosowanej kastracji w grupie kontrolnej wykazała, iż różnice na niekorzyść GSR + FLU były istotne statystycznie jedynie w porównaniu z ORX (RR = 3,31 [1,84; 5,97]; NNH_{57mies.-7,2lat.} = 8 [6; 16]; Wykres 10-XXXI).

Wykres 10-XXXI.
Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.17.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową LPR + FLU a monoterapią LPR odnośnie ryzyka wystąpienia ginekomastii (RR = 1,05 [0,67; 1,62]; NCI 0036).

10.17.3. Zestawienie wyników

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU zamiast ORX znamienne statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia ginekomastii, podczas gdy w porównaniu z GSR nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Podobnie nie stwierdzono znamienego statystycznie wpływu stosowania LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR na odsetek pacjentów raportujących wystąpienie ginekomastii (Tabela 10-XXXII).

Tabela 10-XXXII.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania ginekomastii - całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	24 mies. ^a	1,21 [0,80; 1,81]	niski	Q, IM
	ORX	2	57 mies.–7,2 lata	3,31 [1,84; 5,97]	średni	H
LPR + FLU	LPR	1	bd	1,05 [0,67; 1,62]	średni	IM

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

10.18. Uderzenia gorąca

Występowanie uderzeń gorąca oceniano w 9 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX lub GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Okres obserwacji wahał się od 24 miesięcy do 7,2 lat, przy czym dla trzech prób klinicznych nie podano informacji na ten temat (Tabela 10-XXXIII).

Tabela 10-XXXIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	61% vs 46%	IS ^c
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat	149 vs 148	68% vs 57%	NS ^c

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata	149 vs 148	70% vs 59%	IS ^c
Ferrari 1996ⁿ	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^e	74 vs 76	57% vs 58%	NS ^c
IPCSG^d	GSR + FLU vs GSR	bd	290 vs 287	63% vs 64%	NS ^d
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	264 vs 268	64% vs 61%	NS ^d
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	187 vs 186	bd	NS ^d
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	53% vs 53%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ /FLU	160 tyg.	535 vs 273	52% vs 55%	NS ^c
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	55% vs 55%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	52% vs 52%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	52% vs 55%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	52% vs 55%	NS ^c
SWOG / NCI 1015^g	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies.	667 vs 669	10% vs 10%	p=0,784 ^d
Zalcborg 1996^f	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	3% vs 3%	NS ^c

a) mediana; b) działania niepożądane oceniane u pacjentów, u których nie występowały uderzenia gorąca na początku badania; c) na podstawie obliczeń własnych; d) na podstawie publikacji źródłowej; e) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; f) ciężkie działania niepożądane; g) umiarkowane działania niepożądane (≥2 w skali toksyczności); h) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostżeń.

10.18.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

Wyniki metaanalizy wskazują, iż pomiędzy GSR + FLU a kastracją farmakologiczną (GSR) lub chirurgiczną (ORX) nie ma znamiennej statystycznie różnicy pod względem odsetka pacjentów raportujących uderzenia gorąca (RR = 1,12 [0,94; 1,33]; Wykres 10-XXXII). Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, której przyczyn nie udało się ustalić.

Spośród 4 odnalezionych badań dla porównania GSR + FLU vs kastracja, do kumulacji ilościowej włączono wyniki 3 badań DAPROCA 86, IPCSG oraz EORTC 30853 o najbardziej zbliżonych okresach obserwacji. Nie uwzględniono wyników pracy PONCAP, w której podano jedynie informację o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W badaniu EORTC 30853 dostępne były

również dane po 7,2 latach obserwacji, które wskazują na istotne statystycznie zwiększenie ryzyka uderzeń gorąca w grupie GSR + FLU w porównaniu z ORX (RR = 1,19 [1,0004; 1,41]; NNH_{7lat} = 9 [4; 533]; EORTC 30853).

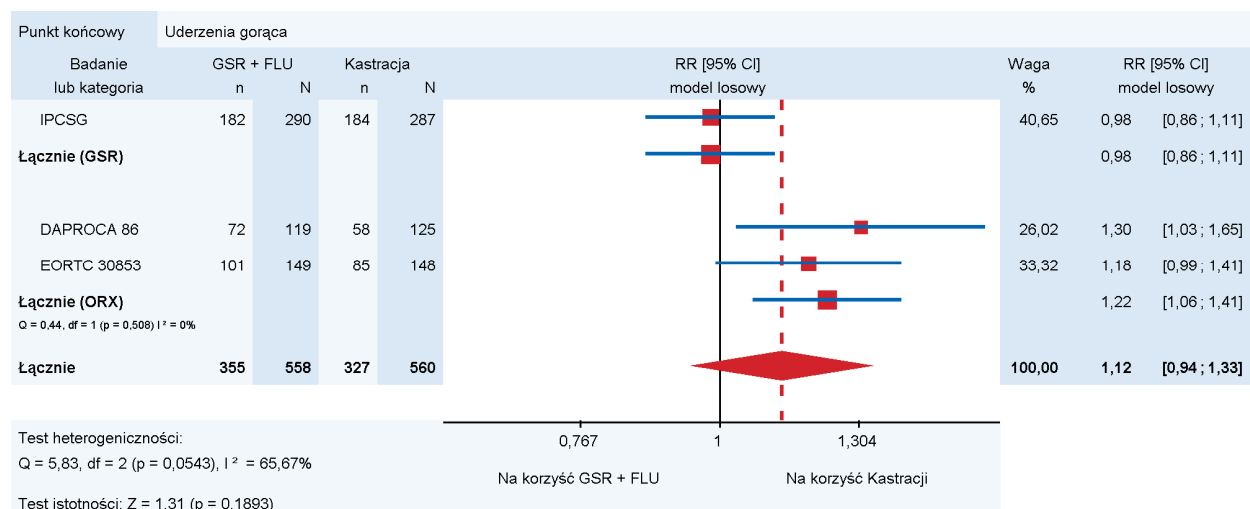
Analiza w podgrupach ze względu na rodzaj kastracji (farmakologicznej lub chirurgicznej) pokazuje natomiast, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej (GSR + FLU) zamiast ORX znamienne statystycznie zwiększa ryzyko występowania uderzeń gorąca (RR = 1,22 [1,06; 1,41]; NNH_{5lat} = 8 [4; 26]; Wykres 10-XXXII), podczas gdy w porównaniu z GSR różnice nie były znamienne statystycznie (RR = 0,98 [0,86; 1,11]; Wykres 10-XXXII).

GSR + AA vs LPR + AA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GSR + BIC₅₀/FLU w porównaniu z LPR + BIC₅₀/FLU odnośnie ryzyka występowania uderzeń gorąca (RR = 0,95 [0,83; 1,08]; Schellhammer 1997). Podobnie, znamienne statystycznie różnic nie stwierdzono również w analizach w podziale na podgrupy ze względu na rodzaj antyandrogeny (BIC₅₀ lub FLU).

Wykres 10-XXXII.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



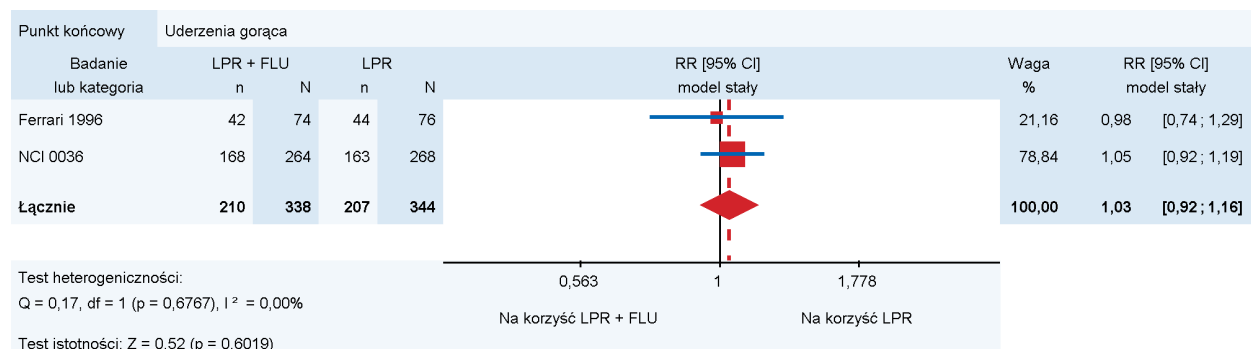
10.18.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania LPR + FLU vs LPR w odsetku pacjentów raportujących uderzenia gorąca (RR = 1,03 [0,92; 1,16]; Wykres 10-XXXIII).

Wykres 10-XXXIII.

Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



LPR + AA vs GSR + AA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią LPR + BIC₅₀/FLU w porównaniu z GSR + BIC₅₀/FLU odnośnie ryzyka występowania uderzeń gorąca (RR = 1,06 [0,92; 1,21]; Schellhammer 1997). Podobnie, znamiennej statystycznie różnic nie stwierdzono również w analizach w podziale na podgrupy ze względu na stosowany antyandrogen (BIC₅₀ lub FLU).

10.18.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową ORX + FLU a monoterapią ORX nie wykazano dla uderzeń gorąca:

- w stopniu 2 lub wyższym (RR = 1,06 [0,77; 1,47]; SWOG / NCI 1015),
- ciężkich (RR = 1,31 [0,30; 5,72]; Zalberg 1996).

10.18.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów raportujących występowanie uderzeń gorąca dla porównania LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀ (RR = 1,01 [0,89; 1,15]; Schellhammer 1997). Znamiennej statystycznie różnic nie odnotowano również w analizie w warstwach z uwzględnieniem rodzaju stosowanego LHRHa (GSR lub LPR).

10.18.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące uderzeń gorąca dla całkowitej blokady androgenowej LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.13.4).

10.18.6. Zestawienie wyników

Wykazano, iż stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU zamiast ORX istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia uderzeń gorąca. Znamiennej statystycznie różnic pomiędzy CAB a monoterapią nie stwierdzono natomiast w przypadku dodania FLU do GSR, LPR lub ORX. Podobnie istotnych statystycznie różnic nie wykazano dla porównania różnych LHRHa (GSR oraz LPR) oraz różnych AA (BIC₅₀ oraz FLU), stosowanych w całkowitej blokadzie androgenowej (Tabela 10-XXXIV).

Tabela 10-XXXIV.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania uderzeń gorąca – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparat or	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	0,98 [0,86; 1,11]	średni	Q
	GSR	1	24 mies.	N/A	-	-
	ORX	2	5 lat	1,22 [1,06; 1,41]	wysoki	-
	ORX	1	7,2 lat	1,19 [1,0004; 1,41]	wysoki	-
LPR + FLU	LPR	2	102 tyg. ^c	1,03 [0,92; 1,16]	średni	Q
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies.	1,06 [0,77; 1,47]	średni	IM
		1	bd	1,31 [0,30; 5,72] ^d	niski	IND, IM
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,01 [0,89; 1,15]	wysoki	-
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,99 [0,87; 1,12]	wysoki	-
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR vs AA	1	160 tyg.	0,95 [0,83; 1,08]	wysoki	-
LPR + AA	GSR vs AA	1	160 tyg.	1,06 [0,92; 1,21]	wysoki	-

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; d) ciężkie działania niepożądane.

10.19. Impotencja

Występowanie impotencji oceniano w 1 próbie klinicznej (PONCAP), w dwóch pracach podano dane na temat zaburzeń erekcji ogółem (Ferrari 1996, IPCSG), natomiast w jednej – zaburzeń erekcji raportowanych jako ciężkie działanie niepożądane (Zalcberg 1996). W odnalezionych badaniach oceniano dodanie FLU do GSR lub LPR względem monoterapii GSR lub LPR. Okres obserwacji dla dwóch odnalezionych prób klinicznych wynosił około 24 miesięcy, natomiast dla pozostałych dwóch dane na temat długości okresu obserwacji nie były dostępne (Tabela 10-XXXV).

Tabela 10-XXXV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania impotencji – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Ferrari 1996 ^{bh}	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^e	74 vs 76	82% vs 80%	NS ^c
IPCSG ^{dg}	GSR + FLU vs GSR	bd	166 vs 141	89% vs 94%	NS ^d
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	187 vs 187	bd	NS ^d
Zalcberg 1996 ^f	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	4% vs 4%	NS ^c

a) mediana; b) zaburzenia erekcji; c) na podstawie obliczeń własnych; d) na podstawie publikacji Źródłowej; e) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; f) AE stopnia ≥ 2 ; g) działania niepożądane oceniane u pacjentów, u których nie raportowano zaburzeń erekcji na początku badania; h) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostreżeń.

10.19.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Dla porównania GSR + FLU vs GSR nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla odsetka pacjentów raportujących zaburzenia erekcji (RR = 0,94 [0,88; 1,005]; IPCSG). W innym badaniu (PONCAP) nie stwierdzono natomiast różnic pod względem występowania impotencji, jednakże w publikacji nie podano wartości liczbowych umożliwiających obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych, a jedynie informację o braku istotnych statystycznie różnic.

10.19.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Dla porównania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU z monoterapią LPR nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów raportujących zaburzenia erekcji (RR = 1,03 [0,88; 1,20]; Ferrari 1996).

10.19.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Dla porównania całkowitej blokady androgenowej ORX + FLU z monoterapią ORX nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia impotencji w stopniu ciężkim (RR = 1,23 [0,34; 4,45]; Zalcberg 1996).

10.19.4. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych danych brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy CAB a kastracją odnośnie ryzyka wystąpienia zaburzeń erekcji (Tabela 10-XXXVI).

Tabela 10-XXXVI.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania impotencji/zaburzeń erekcji – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	24 mies.	N/A	-	-
		1	bd	0,94 [0,88; 1,005] ^e	średni	Q
LPR + FLU	LPR	1	102 tyg. ^d	1,03 [0,88; 1,20] ^e	średni	Q
ORX + FLU	ORX	1	bd	1,23 [0,34; 4,45] ^c	średni	IM

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) ciężkie działania niepożądane; d) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; e) zaburzenia erekcji.

10.20. Zaburzenia libido

Występowanie obniżenia libido raportowano w 3 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR lub ORX w połączeniu z FLU) względem monoterapii GSR, LPR lub ORX. Okres obserwacji w jednym z badań wyniósł około 2 lat, natomiast w pozostałych 2 pracach nie podano informacji odnośnie długości okresu obserwacji (Tabela 10-XXXVII).

Tabela 10-XXXVII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń libido – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Ferrari 1996 ⁿ	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^{ad}	74 vs 76	81% vs 78%	NS ^b
IPCSG ^f	GSR + FLU vs GSR	bd	159 vs 146	91% vs 95%	NS ^c
Zalcberg 1996 ^e	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	3% vs 4%	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; e) AE stopnia ≥ 2 ; f) działania niepożądane oceniane u pacjentów, u których nie stwierdzono zaburzeń libido na początku badania; g) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostreżeń.

10.20.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU w porównaniu do monoterapii GSR na ryzyko wystąpienia obniżenia libido (RR = 0,95 [0,89; 1,01]; IPCSG).

10.20.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej LPR + FLU w porównaniu do monoterapii LPR na ryzyko wystąpienia obniżenia libido (RR = 1,04 [0,89; 1,23]; Ferrari 1996).

10.20.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu stosowania całkowitej blokady androgenowej ORX + FLU w porównaniu z monoterapią ORX odnośnie ryzyka zaburzeń libido, ocenianych jako ciężkie działanie niepożądane (RR = 0,74 [0,17; 3,22]; Zalcberg 1996).

10.20.4. Zestawienie wyników

Dane dotyczące występowania zaburzeń libido dostępne były jedynie dla schematów oceniających dodanie FLU do GSR, LPR lub ORX w porównaniu z taką samą formą monoterapii. W żadnym przypadku różnica pomiędzy CAB a monoterapią nie była znamienna statystycznie (Tabela 10-XXXVIII).

Tabela 10-XXXVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania zaburzeń libido – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	0,95 [0,89; 1,01]	średni	Q
LPR + FLU	LPR	1	102 tyg. ^d	1,04 [0,89; 1,23]	średni	Q
ORX + FLU	ORX	1	bd	0,74 [0,17; 3,22] ^c	niski	IND, IM

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) ciężkie działanie niepożądane; d) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia.

10.21. Zdarzenia sercowo-naczyniowe ogółem

Występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych raportowano w jednym badaniu randomizowanym dla porównania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU względem monoterapii GSR. W pracy nie podano informacji odnośnie długości okresu obserwacji (Tabela 7-XLI).

Tabela 10-XXXIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zdarzeń SN ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
IPCSG	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	2% vs 1%	NS ^a

a) na podstawie obliczeń własnych.

10.21.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU w porównaniu z monoterapią GSR nie wpływa w sposób istotny statystycznie na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych ogółem (RR = 1,25 [0,34; 4,61]; IPCSG).

10.21.2. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych danych brak jest podstaw do wnioskowania o różnicach pomiędzy CAB a monoterapią odnośnie wpływu na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych (Tabela 10-XL).

Tabela 10-XL.

Podsumowanie wyników dotyczących zdarzeń SN ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	1,25 [0,34; 4,61]	niski	Q, IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM - brak precyzji wyników.

10.22. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych

Występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano w 2 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową GSR + FLU względem monoterapii ORX. Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 30 miesięcy do 5 lat (Tabela 10-XLI).

Tabela 10-XLI.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z przyczyn SN – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	30 mies.	129 vs 133	5% vs 3%	NS ^b
EORTC 30853	GSR + FLU vs ORX	5 lat	164 vs 163	7% vs 7%	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych.

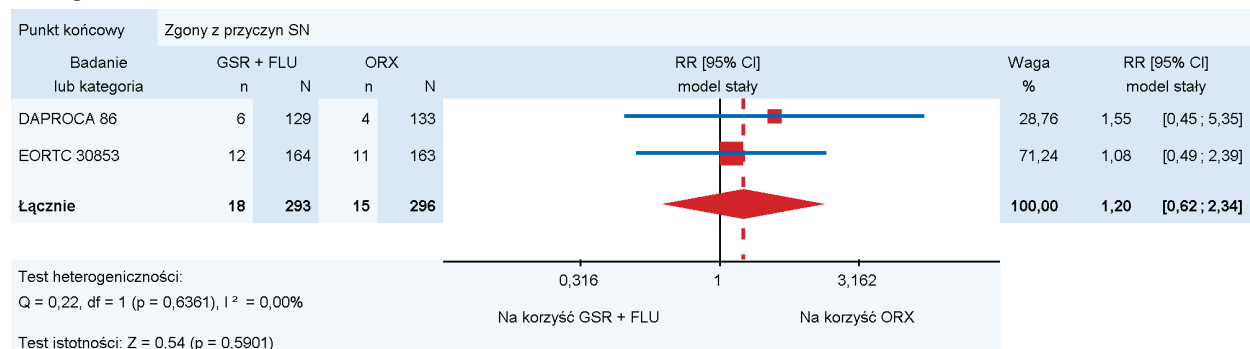
10.22.1. Goserelina

GSR + FLU vs ORX

Stosowanie GSR + FLU w porównaniu z ORX nie wpływa istotnie statystycznie na ryzyko występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,20 [0,62; 2,34]; Wykres 10-XXXIV).

Wykres 10-XXXIV.

Ryzyko względne wystąpienia zgonów z przyczyn SN dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.22.2. Zestawienie wyników

Na podstawie dostępnych danych brak jest podstaw do wnioskowania o różnicach pomiędzy CAB a monoterapią odnośnie wpływu na występowanie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (Tabela 10-XLII).

Tabela 10-XLII.

Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z przyczyn SN – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	ORX	2	30-60 mies.	1,20 [0,62; 2,34]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników.

10.23. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem

Występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem raportowano w 6 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR lub ORX w połączeniu z FLU) względem monoterapii GSR lub ORX. W analizie nie uwzględniono badania IPCSG w uwagi na nieścisłości w raportowaniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych⁷. Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 6 miesięcy do 7,2 lat. W jednym badaniu nie podano informacji odnośnie długości okresu obserwacji (Tabela 10-XLIII).

⁷ zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowano u 19 pacjentów w grupie GSR + FLU, podczas gdy same tylko biegunki raportowano u 33 pacjentów.

Tabela 10-XLIII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	8% vs 3%	NS ^b
EORTC 30853^d	GSR + FLU vs ORX	7,2 lata	149 vs 148	3% vs 0%	NS ^b
Fourcade 1990^e	GSR + FLU vs GSR	6 mies. ^f	120 vs 125	4% vs bd	nd
PONCAP	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	150 vs 154	12% vs 1%	p < 0,01 ^c
Zalcborg 1996^d	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	13% vs 3%	IS ^b

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) na podstawie obliczeń własnych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) AE stopnia 3-4; e) działania niepożądane wymagające modyfikacji leczenia; e) działania niepożądane wymagające wycofania FLU oraz wycofania z badania; f) maksymalny okres obserwacji.

10.23.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

GSR + FLU w porównaniu z kastracją zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego, przy czym różnica była istotna statystycznie w teście dla parametru bezwzględnego, podczas gdy dla parametru względnego nie uzyskano istotności statystycznej (RR = 5,95 [0,79; 45,00]; NNH_{57mies.} = 11 [6; 42]; Wykres 10-XXXV).

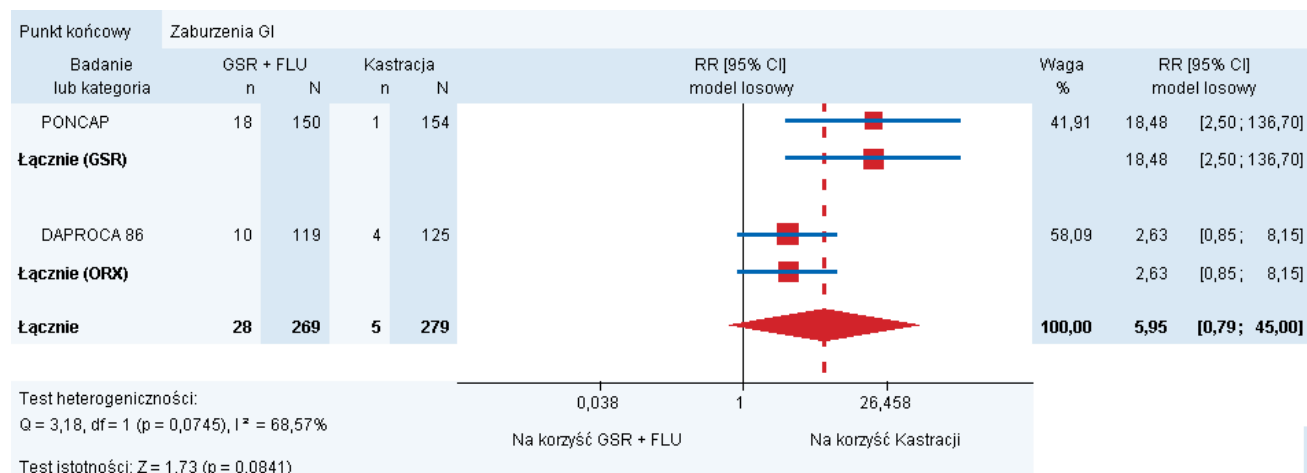
Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność wyników, spowodowaną najpewniej różnicami w typie kastracji (farmakologiczna, chirurgiczna) w grupie kontrolnej. Analiza w podgrupach wykazała, iż ryzyko występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych w wyniku zastosowania całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU było istotnie statystycznie większe w porównaniu z monoterapią GSR (RR = 18,48 [2,50; 136,70]; NNH_{24mies.} = 8 [5; 16];]; Wykres 10-XXXV), podczas gdy w porównaniu z ORX różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (RR = 2,63 [0,85; 8,15]; Wykres 10-XXXV).

Wyników dwóch prac nie uwzględniono w kumulacji ilościowej. W jednej z nich raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono występowanie zaburzeń żołądkowo-jelitowych powodujących modyfikację leczenia. Różnica pomiędzy GSR + FLU a monoterapią ORX nie była jednak znamienna statystycznie (RR = 8,94 [0,49; 164,59]; EORTC 30853).

W drugiej, nieuwzględnionej w metaanalizie próbie klinicznej (Fourcade 1990), podano tylko, że 4% pacjentów zakończyło udział w badaniu z powodu wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do odstawienia FLU.

Wykres 10-XXXV.

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK



10.23.2. Orchiektomia

ORX+ FLU vs ORX

Stosowanie FLU u pacjentów po zabiegu ORX istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (RR = 4,58 [1,35; 15,51]; NNH_{bd} = 10 [6; 34]; Zalberg 1996).

10.23.3. Zestawienie wyników

Wykazano, iż stosowanie FLU w ramach całkowitej blokady androgenowej w porównaniu do samej kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej związane jest z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia dolegliwości żołądkowo-jelitowych (Tabela 10-XLIV).

Tabela 10-XLIV.

Podsumowanie wyników dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	24 mies.	18,48 [2,50; 136,70]	średni	Q
		1	6 mies. ^d	N/A	-	-
	ORX	1	7,2 lata	8,94 [0,49; 164,59]	niski	IM (-2)
		1	57 mies.	2,63 [0,85; 8,15]	średni	IM
ORX + FLU	ORX	1	bd	4,58 [1,35; 15,51]^c	średni	IND

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) raportowano zdarzenia w stopniu ciężkim; d) maksymalny okres obserwacji.

10.24. Nudności

Występowanie nudności raportowano w 7 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR, ORX lub GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, lub ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (ORX + FLU, GSR/LPR + BIC₅₀). W trzech spośród odnalezionych badań nudności raportowano wraz z występowaniem wymiotów jako złożony punkt końcowy (IPCSG, NCI 0036, Schulze 1988). W dwóch pracach podano natomiast dane ograniczone do zdarzeń poważnych lub ciężkich (Schulze 1988, Zalberg 1996). W trzech publikacjach nie podano informacji odnośnie długości trwania okresu obserwacji, natomiast w pozostałych okres obserwacji wahał się od 12 tygodni do około 3 lat (Tabela 9-XLI).

Tabela 10-XLV.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	7% vs 2%	IS ^c
IPCSG^{DN}	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	7% vs 1%	IS ^c
NCI 0036^b	LPR + FLU vs LPR	bd	264 vs 268	12% vs 14%	NS ^d
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	14% vs 13%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	15% vs 14%	NS ^c
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	13% vs 12%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	15% vs 13%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	14% vs 12%	NS ^c
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ FLU	160 tyg.	535 vs 273	14% vs 12%	NS ^c
Schulze 1988^{DT}	GSR + FLU vs ORX + FLU	12 tyg. ^l	23 vs 21	4% vs 0%	NS ^b
SWOG / NCI 1015^g	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies.	667 vs 669	2% vs 3%	p = 0,859 ^d
Zalberg 1996^e	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	7% vs 1%	IS ^c

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) nudności i/lub wymioty; c) na podstawie obliczeń własnych; d) na podstawie publikacji źródłowej; e) AE stopnia 3-4; f) poważne działania niepożądane prowadzące do wycofania terapii; g) AE stopnia ≥ 2 ; h) prawdopodobnie zaniżony odsetek pacjentów raportujący nudności i/lub wymioty; i) maksymalny okres obserwacji.

10.24.1. Goserelina

GSR+ FLU vs GSR

Występowanie nudności raportowano jako złożony punkt końcowy wraz z występowaniem wymiotów. Wykazano, iż połączenie FLU z GSR w porównaniu do monoterapii GSR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia nudności i/lub wymiotów (RR = 10,00 [2,36; 42,40]; NNH_{bd} = 16 [10; 32]; IPCSG).

GSR+ FLU vs ORX

Wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU zamiast monoterapii ORX zwiększa ryzyko występowania nudności, przy czym istotną statystycznie różnicę wykazano tylko w teście dla parametru bezwzględnego (RR = 4,20 [0,91; 19,39]; NNH_{57mies.} = 19 [9; 87]; DAPROCA 86).

GSR + FLU vs ORX + FLU

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich nudności i wymiotów pomiędzy GSR a ORX, stosowanymi w skojarzeniu z FLU jako całkowita blokada androgenowa (RR = 2,75 [0,12; 64,04]; Schulze 1988), jednakże dane pochodzą z jednego badania, przeprowadzonego na małej liczbie próbie.

GSR + AA vs LPR + AA

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia nudności pomiędzy GSR a LPR stosowanymi w skojarzeniu z AA (FLU lub BIC₅₀) jako całkowita blokada androgenowa (RR = 1,14 [0,78; 1,66]; Schellhammer 1997). Analiza w podgrupach wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR i LPR bez względu na rodzaj stosowanego AA (BIC₅₀ lub FLU).

10.24.2. Leuprorelina

LPR+ FLU vs LPR

Występowanie nudności raportowano jako złożony punkt końcowy wraz z występowaniem wymiotów. Nie wykazano znamienego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia nudności lub wymiotów u pacjentów stosujących całkowitą blokadę androgenową LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR (RR = 0,83 [0,53; 1,29]; NCI 0036).

LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące występowania nudności u pacjentów leczonych schematem LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.24.1).

10.24.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Nie wykazano, aby podawanie FLU po zabiegu ORX prowadziło do istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka nudności w stopniu 3 lub 4 (RR = 0,88 [0,45; 1,76]; SWOG / NCI 1015). Natomiast w innym badaniu wykazano, że nudności w stopniu ciężkości 2 lub wyższym raportowano znamienne statystycznie częściej w grupie ORX + FLU niż w grupie ORX (RR = 7,86 [0,999; 61,78]; NNH_{bd} = 16 [8; 87]; Zalcborg 1996).

10.24.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia nudności pomiędzy FLU a BIC₅₀ stosowanymi łącznie z LHRHa (GSR, LPR) w ramach całkowitej blokady androgenowej (RR = 0,95 [0,67; 1,34]; Schellhammer 1997). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a BIC₅₀, nie odnotowano również w analizie w warstwach z uwzględnieniem rodzaju stosowanego LHRHa (GSR lub LPR).

10.24.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania nudności u pacjentów leczonych schematem LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.24.4).

10.24.6. Zestawienie wyników

Wykazano, iż stosowanie całkowitej blokady androgenowej GSR + FLU zamiast kastracji, zarówno farmakologicznej (GSR), jak i chirurgicznej (ORX), istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia nudności. Analogiczne rezultaty uzyskano dla nudności w stopniu 2 lub wyższym dla porównania ORX + FLU z monoterapią ORX. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR + FLU a monoterapią LPR odnośnie wpływu na ryzyko wystąpienia nudności lub wymiotów.

W badaniu bezpośrednio porównującym różne preparaty stosowane w ramach CAB nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a LPR w terapii dodanej do AA (BIC₅₀ lub FLU), jak również pomiędzy BIC₅₀ a FLU w terapii dodanej LHRHa (Tabela 10-XLVIII).

Tabela 10-XLVI.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania nudności – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	10,00 [2,36; 42,40]	średni	IND, Q
	ORX	1	57 mies.	4,20 [0,91; 19,39] NNH=19 [9; 872]	średni	IM
LPR + FLU	LPR	1	bd	0,83 [0,53; 1,29]	średni	IM
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies.	0,88 [0,45; 1,76] ^c	średni	IM
		1	bd	7,86 [0,999; 61,78]^d NNH = 16 [8; 87]	średni	IND
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,95 [0,67; 1,34]	średni	IM
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	1,05 [0,74; 1,49]	średni	IM
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg. ^e	2,75 [0,12; 64,04] ^c	niski	IND, IM
GSR + AA	LPR vs AA	1	160 tyg.	1,14 [0,78; 1,66]	średni	IM
LPR + AA	GSR vs AA	1	160 tyg.	0,88 [0,60; 1,28]	średni	IM

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) AE stopnia 3-4; d) AE stopnia ≥2; e) maksymalny okres obserwacji.

10.25. Wymioty

Występowanie wymiotów ogółem raportowano w 6 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, LPR lub ORX, GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR lub ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀). Okres obserwacji w odnalezionych publikacjach wahał się od 12 tygodni do 50 miesięcy (Tabela 10-XLVII). W czterech publikacjach wymioty raportowano jako element składowy złożonego punktu końcowego łącznie z występowaniem nudności (IPCSG, NCI 0036, Schellhammer 1997, Schulze 1988).

Tabela 10-XLVII.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania wymiotów – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami ^b
IPCSG ^e	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	7% vs 1%	IS ^c
NCI 0036 ^e	LPR + FLU vs LPR	bd	264 vs 268	12% vs 14%	NS ^d
Schellhammer 1997 ^{be}	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	1% vs 2%	NS ^c
Schulze 1988 ^{bef}	GSR + FLU vs ORX + FLU	12 tyg. ^h	23 vs 21	4% vs 0%	NS ^c
SWOG / NCI 1015 ^g	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies.	667 vs 669	2% vs 2%	p = 0,846 ^d
Zalcberg 1996 ^f	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	4% vs 1%	NS ^c

a) mediana, chyba że w poszczególnych komórkach określono inaczej; b) działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii; c) na podstawie obliczeń własnych; d) na podstawie publikacji źródłowej; e) nudności i/lub wymioty; f) ciężkie/poważne działania niepożądane; g) AE stopnia ≥ 2 ; h) maksymalny okres obserwacji.

10.25.1. Goserelina

GSR + FLU vs GSR

W przypadku tego porównania dostępne były dane dla złożonego punktu końcowego (wymioty lub nudności). Wyniki przedstawiono w części dotyczącej występowania nudności (rozdz. 10.24.1).

GSR + FLU vs ORX + FLU

W przypadku tego porównania dostępne były dane dla złożonego punktu końcowego (wymioty lub nudności). Wyniki przedstawiono w części dotyczącej występowania nudności (rozdz. 10.24.1).

10.25.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

W przypadku tego porównania dostępne były dane dla złożonego punktu końcowego (wymioty lub nudności). Wyniki przedstawiono w części dotyczącej występowania nudności (rozdz. 10.24.2).

10.25.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową ORX + FLU a monoterapią ORX pod względem ryzyka wystąpienia:

- wymiotów w stopniu 2 lub wyższym (RR= 0,93 [0,43; 2,01]; SWOG / NCI 1015);
- ciężkich wymiotów (RR = 3,93 [0,45; 34,60; Zalberg 1996]).

10.25.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia wymiotów pomiędzy FLU a BIC₅₀ stosowanymi łącznie z LHRHa (GSR, LPR) w ramach całkowitej blokady androgenowej (RR = 2,63 [0,70; 9,83]; Schellhammer 1997). Istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a BIC₅₀ nie odnotowano również w analizie w warstwach z uwzględnieniem rodzaju stosowanego LHRHa (GSR lub LPR).

10.25.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania wymiotów u pacjentów leczonych schematem LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.25.4).

10.25.6. Zestawienie wyników

W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CAB a monoterapią pod względem ryzyka wystąpienia wymiotów. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy BIC₅₀ a FLU w terapii dodanej do LHRHa pod względem tego punktu końcowego (Tabela 10-XLVIII). Wnioski odnośnie złożonego punktu końcowego (nudności i/lub wymioty) przedstawiono w rozdz. 10.24.6.

Tabela 10-XLVIII.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania wymiotów – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	10,00 [2,36; 42,40]^c	niski	IND, Q
LPR + FLU	LPR	1	bd	0,83 [0,53; 1,29] ^c	niski	IND, IM
ORX + FLU	ORX	1	50 mies. ^a	0,93 [0,43; 2,01] ^e	średni	IM
		1	bd	3,93 [0,45; 34,60] ^d	niski	IND, IM

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg. ^a	2,63 [0,70; 9,83] ^{cf}	niski	IND, IM
LHRHa + BIC ₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg. ^a	0,38 [0,10; 1,42] ^{cf}	niski	IND, IM
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + FLU	ORX + FLU	1	12 tyg.	2,75 [0,12; 64,04] ^{cd}	b. niski	IND, IM (-2)

a) mediana; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) nudności i/lub wymioty; d) ciężkie/poważne działania niepożądane; e) AE stopnia ≥2; f) działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii.

10.26. Biegunka

Występowanie biegunek raportowano w 8 badaniach z randomizacją, porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, ORX lub LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, LPR, ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR w połączeniu z BIC₅₀). Okres obserwacji w odnalezionych pracach wahał się od 25 do 57 miesięcy (Tabela 10-XLIX).

Tabela 10-XLIX.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86 [†]	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	5% vs bd	nd
EORTC 30853 [†]	GSR + FLU vs ORX	4 lata	149 vs 148	1% vs 0%	NS ^b
Ferrari 1996 ⁿⁱ	LPR + FLU vs LPR	102 tyg. ^g	63 vs 62	11% vs 0%	IS ^b
IPCSG ^g	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	11% vs 0%	IS ^b
NCI 0036	LPR + FLU vs LPR	bd	264 vs 268	14% vs 5%	p < 0,001 ^c
Schellhammer 1997	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	12% vs 26%	IS ^b
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	13% vs 25%	IS ^b
Schellhammer 1997	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	10% vs 30%	IS ^b
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ / FLU vs LPR + BIC ₅₀ / FLU	160 tyg.	535 vs 273	19% vs 20%	NS ^b
Schellhammer 1997	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	25% vs 30%	NS ^b

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Schellhammer 1997	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	13% vs 10%	NS ^b
SWOG / NCI 1015^e	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies	667 vs 669	6% vs 3%	p = 0,002 ^c
Zalcberg 1996^d	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	2% vs 0%	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) AE stopnia 3-4; e) AE stopnia ≥ 2 ; f) uporczywa biegunka wymagająca modyfikacji leczenia; g) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; h) AE związane z leczeniem; i) w grupie kontrolnej stosowano dodatkowo krótkoterminowy AA w celu prewencji zespołu zaostreń.

10.26.1. Goserelina

GSR + FLU vs kastracja

Całkowita blokada androgenowa GSR + FLU w porównaniu z GSR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia biegunek (RR = 33,00 [4,54; 239,69], NNH_{4lata} = 9 [6; 13]; IPCSG), natomiast w porównaniu z ORX różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (RR = 2,98 [0,12; 72,57]; EORTC 30853). Z kolei w badaniu DAPROCA 86 podano informację, że z powodu uporczywej biegunki u 5% pacjentów w grupie CAB zaprzestano podawania FLU.

GSR+ AA vs LPR + AA

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia biegunki pomiędzy GSR a LPR stosowanymi w skojarzeniu z AA (FLU lub BIC₅₀) jako całkowita blokada androgenowa (RR = 0,94 [0,70; 1,26]; Schellhammer 1997). Analiza w podgrupach wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR i LPR bez względu na rodzaj stosowanego AA (BIC₅₀ lub FLU).

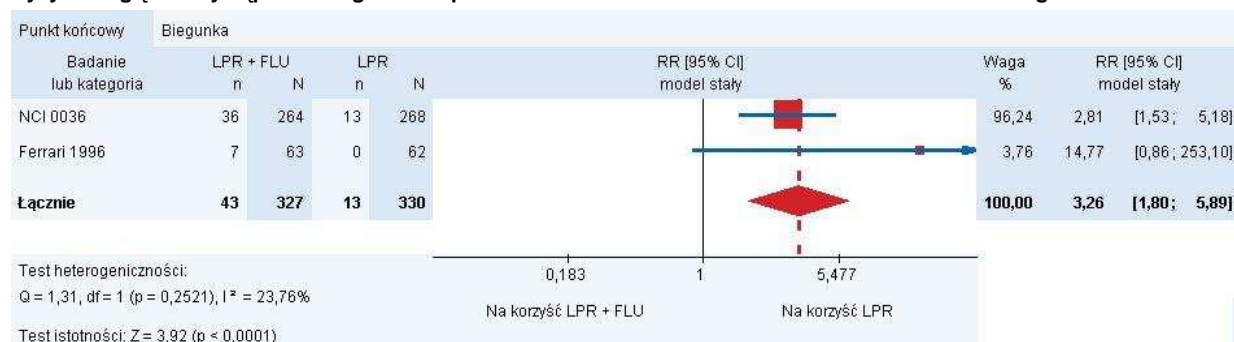
10.26.2. Leuprorelina

LPR + FLU vs LPR

Całkowita blokada androgenowa LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia biegunki (RR = 3,26 [1,80; 5, 89]; NNH_{102tyg} = 10 [7; 20]; Wykres 10-XXXVI).

Wykres 10-XXXVI.

Ryzyko względne wystąpienia biegunki dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK



LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące występowania biegunek u pacjentów leczonych schematem LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.26.1).

10.26.3. Orchiektomia

Stosowanie FLU po zabiegu ORX w porównaniu do monoterapii ORX skutkuje znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia biegunek w stopniu 2. lub wyższym (RR = 2,34 [1,36; 4,02]; $NNH_{50mies.} = 27$ [17; 71]; SWOG / NCI 1015). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich biegunek (RR = 4,91 [0,24; 101,15]; Zalcberg 1996).

10.26.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Wykazano, że stosowanie całkowitej blokady androgenowej LHRHa + FLU zamiast LHRHa + BIC₅₀ skutkuje znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia biegunek (RR = 2,15 [1,58; 2,93]; $NNH_{160tyg.} = 7$ [5; 11]; Schellhammer 1997). Różnice pomiędzy FLU a BIC₅₀ były istotne statystycznie niezależnie od stosowanego LHRHa (GSR, LPR).

10.26.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania biegunek u pacjentów leczonych schematem LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.26.4).

10.26.6. Zestawienie wyników

Dodanie FLU do kastracji farmakologicznej (GSR, LPR) lub chirurgicznej (ORX) istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia biegunek w porównaniu z samą kastracją (GSR, LPR oraz ORX). Ponadto w bezpośrednim porównaniu zaobserwowano wyższe ryzyko biegunki w grupie leczonej FLU dodanym do LHRHa niż w przypadku stosowania BIC₅₀ w analogicznym schemacie. Natomiast rodzaj stosowanego LHRHa (GSR, LPR) nie miał wpływu na ryzyko wystąpienia tego zdarzenia (Tabela 10-L).

Tabela 10-L.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania biegunki – całkowita blokada androgenowa w rGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	1	bd	33,00 [4,54; 239,69]^g	niski	Q, IM
	ORX	1	4 lata	2,98 [0,12; 72,57] ^f	niski	IM (-2)
	ORX	1	57 mies.	N/A	-	-
LPR + FLU	LPR	2	102 tyg. ^c	3,26 [1,80; 5, 89]	wysoki	Q
ORX + FLU	ORX	1	50,1 vs 49,2 mies.	2,34 [1,36; 4,02]^e	wysoki	-
		1	bd	4,91 [0,24; 101,15] ^d	niski	IM, IND
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	2,15 [1,58; 2,93]	wysoki	-
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,46 [0,34; 0,63]	wysoki	-
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR vs AA	1	160 tyg.	0,94 [0,70; 1,26]	wysoki	-
LPR + AA	GSR vs AA	1	160 tyg.	1,07 [0,80; 1,43]	wysoki	-

a) mediana i/lub zakres; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM - brak precyzji wyników; c) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji: medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia d) AE stopnia 3-4; e) AE stopnia ≥2; f) uporczywa biegunka wymagająca modyfikacji leczenia; g) w badaniu raportowano dwie rozbieżne wartości okresu obserwacji, medianę 102 tyg. oraz medianę 3 lat dla każdego ramienia; h) działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE).

10.27. Zaburzenia funkcji wątroby

Występowanie zaburzeń funkcji wątroby raportowano w 7 badaniach z randomizacją porównujących całkowitą blokadę androgenową (GSR, ORX lub GSR/LPR w połączeniu z FLU) względem monoterapii (GSR, ORX) lub innego schematu całkowitej blokady androgenowej (GSR/LPR + BIC₅₀).

W badaniach powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako zaburzenia funkcji wątroby (Schellhammer 1997, SWOG/NCI 1015), toksyczne uszkodzenia wątroby (DAPROCA 86, EORTC 30853), podwyższony poziom transaminaz (PONCAP) lub ciężkie zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych (Zalcborg 1996). Okres obserwacji w odnalezionych publikacjach wahał się od 24 do 57 miesięcy, przy czym w jednym badaniu nie podano informacji odnośnie długości okresu obserwacji (Tabela 10-LI).

Tabela 10-LI.
Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
DAPROCA 86 ^e	GSR + FLU vs ORX	57 mies.	119 vs 125	1% vs 0%	NS ^b
EORTC 30853 ^{ej}	GSR + FLU vs ORX	4 lata	149 vs 148	3% vs 0%	IS ^b
IPCSG ^d	GSR + FLU vs GSR	bd	293 vs 293	4% vs 1%	IS ^b
PONCAP ^f	GSR + FLU vs GSR	24 mies.	150 vs 154	12% vs 3%	p = 0,01 ^c
Schellhammer 1997 ^d	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	7% vs 11%	NS ^b
Schellhammer 1997 ^d	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC/FLU	160 tyg.	535 vs 273	10% vs 9%	NS ^b
Schellhammer 1997 ^d	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	8% vs 9%	NS ^b
Schellhammer 1997 ^d	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	7% vs 8%	NS ^b
Schellhammer 1997 ^d	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	7% vs 12%	IS ^b
Schellhammer 1997 ^d	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	12% vs 9%	NS ^b
SWOG / NCI 1015 ^{fh}	ORX + FLU vs ORX	50,1 vs 49,2 mies.	667 vs 669	2% vs 2%	p = 0,708 ^c
Zalcborg 1996 ^{gi}	ORX + FLU vs ORX	bd	112 vs 110	1% vs 0%	NS ^b

a) mediana; b) na podstawie obliczeń własnych; c) na podstawie publikacji źródłowej; d) zaburzenia funkcji wątroby; e) toksyczne uszkodzenia wątrobowe; f) podwyższony poziom transaminaz; g) zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych; h) AE stopnia ≥2; i) AE stopnia 3-4; j) AE wymagające modyfikacji leczenia.

10.27.1. Goserelina

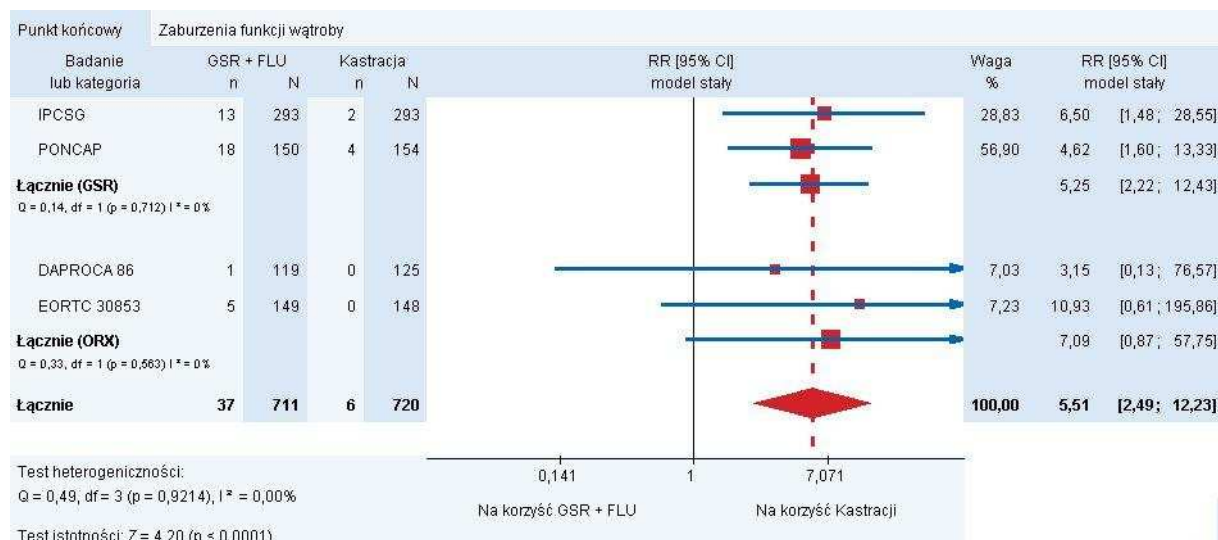
GSR + FLU vs kastracja

Całkowita blokada androgenowa GSR + FLU w porównaniu z kastracją farmakologiczną (GSR) lub chirurgiczną (ORX) istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby (RR = 5,51 [2,49; 12,23], NNH_{24-57mies.} = 22 [16; 38]; Wykres 10-XXXVII). Wyniki w podgrupach wskazują na wyższe ryzyko wystąpienia dolegliwości bez względu na rodzaj kastracji w grupie kontrolnej:

- GSR (RR = 5,25 [2,22; 12,43], NNH_{24 mies.} = 17 [12; 32]),
- ORX (RR = 7,09 [0,87; 57,75]; NNH_{48-57mies.} = 45 [23; 504]).

Wykres 10-XXXVII.

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby dla porównania GSR + FLU vs GSR – całkowita blokada androgenowa rRGK



GSR + AA vs LPR + AA

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby pomiędzy GSR a LPR stosowanymi w skojarzeniu z AA (FLU lub BIC₅₀), jako całkowita blokada androgenowa (RR = 1,11 [0,70; 1,75]; Schellhammer 1997). Analiza w podgrupach wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR i LPR bez względu na rodzaj stosowanego AA (BIC₅₀ lub FLU).

10.27.2. Leuprorelina

LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące występowania zaburzeń funkcji wątroby u pacjentów leczonych schematem LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz. 10.27.1).

10.27.3. Orchiektomia

ORX + FLU vs ORX

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy całkowitą blokadą androgenową ORX + FLU a ORX pod względem ryzyka wystąpienia:

- dysfunkcji wątroby w stopnia 2. lub wyższym (RR = 1,23 [0,60; 2,55]; SWOG / NCI 1015)
- zaburzeń funkcji wątroby i dróg żółciowych w stopniu 3. lub 4. (RR = 2,95 [0,12; 71,57]; Zalcborg 1996).

10.27.4. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby pomiędzy FLU a BIC₅₀, stosowanymi w ramach całkowitej blokady androgenowej łącznie z LHRHa (RR = 1,51 [0,97; 2,34]; Schellhammer 1997). Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju LHRHa wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka w przypadku dodania FLU do GSR (RR = 1,72 [1,002; 2,94]; NNH_{160tyg.} = 19 [9; 769]), podczas gdy dla skojarzenia z LPR różnice pomiędzy FLU i BIC₅₀ nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (RR = 1,16 [0,54; 2,49]; Schellhammer 1997).

10.27.5. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące występowania zaburzeń funkcji wątroby u pacjentów leczonych schematem LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.27.4).

10.27.6. Zestawienie wyników

Wykazano, że dodanie FLU do GSR w porównaniu z monoterapią GSR skutkuje znamienym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby, nie wykazano natomiast istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka w przypadku łącznego stosowania ORX + FLU względem ORX. Porównanie bezpośrednio wskazuje, że stosowanie FLU zamiast BIC₅₀ łącznie z GSR związane jest z wyższym ryzykiem zaburzeń funkcji wątroby, natomiast nie wykazano różnic dla porównania tych leków w terapii dodanej do LPR (Tabela 10-LII).

Tabela 10-LII.
Podsumowanie wyników dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – całkowita blokada androgenowa rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie CAB z monoterapią						
GSR + FLU	GSR	2	24 mies.	5,25 [2,22; 12,43]	średni	Q
	ORX	2	48-57 mies.	7,09 [0,87; 57,75] NNH = 45 [23; 504]	niski	IM (-2)
ORX + FLU	ORX	1	50 mies.	1,23 [0,60; 2,55] ^e	średni	IM
		1	bd	2,95 [0,12; 71,57] ^f	niski	IND, IM
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,51 [0,97; 2,34]	średni	IM
GSR + FLU	GSR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,72 [1,002; 2,94]	wysoki	-
LPR + FLU	LPR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,16 [0,54; 2,49]	średni	IM
LHRHa + BIC₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,66 [0,43; 1,03]	średni	IM
GSR + BIC₅₀	GSR + FLU	1	160 tyg.	0,58 [0,34; 0,998]	wysoki	-
LPR + BIC₅₀	LPR + FLU	1	160 tyg.	0,86 [0,40; 1,86]	średni	IM
Porównanie różnych metod kastracji stosowanych w CAB						
GSR + AA	LPR vs AA	1	160 tyg.	1,11 [0,70; 1,75]	średni	IM
LPR + AA	GSR vs AA	1	160 tyg.	0,90 [0,57; 1,43]	średni	IM

a) okres obserwacji; b) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) podwyższony poziom transaminaz; d) toksyczne uszkodzenia wątroby; e) dysfunkcje wątroby stopnia ≥ 2 ; f) zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych stopnia 3-4; g) działania niepożądane powodując modyfikację leczenia.

10.28. Działania niepożądane związane z układem moczowym

Działania niepożądane związane z układem moczowym raportowano w jednym badaniu z randomizacją porównującym ze sobą zarówno różne rodzaje LHRHa (GSR oraz LPR), a także różne

rodzaje AA (BIC₅₀, FLU) stosowane w całkowitej blokadzie androgenowej. Mediana okresu obserwacji w tym badaniu wynosiła około 3 lat (Tabela 10-LIII).

Tabela 10-LIII.

Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – całkowita blokada androgenowa rRGK

Badanie	Punkt końcowy	Porównanie	Okres obserwacji ^a	Liczebność	Ryzyko zdarzenia	Różnica między grupami
Schellhammer 1997	nykturia	GSR+ BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ /FLU	160 tyg.	535 vs 273	13% vs 13%	NS ^d
	nykturia	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	13% vs 14%	NS ^d
	nykturia	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	12% vs 12%	NS ^d
	nykturia	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	12% vs 14%	NS ^d
	nykturia	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	12% vs 13%	NS ^d
	nykturia	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	12% vs 14%	NS ^d
	hematuria	GSR + BIC ₅₀ /FLU vs LPR + BIC ₅₀ /FLU	160 tyg.	535 vs 273	9% vs 9%	NS ^d
	hematuria	GSR + FLU vs LPR + FLU	160 tyg.	269 vs 138	6% vs 7%	NS ^d
	hematuria	GSR + BIC ₅₀ vs LPR + BIC ₅₀	160 tyg.	266 vs 135	12% vs 11%	NS ^d
	hematuria ^c	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	12% vs 6%	IS ^d
	hematuria	GSR + BIC ₅₀ vs GSR + FLU	160 tyg.	266 vs 269	12% vs 6%	IS ^d
	hematuria	LPR + BIC ₅₀ vs LPR + FLU	160 tyg.	135 vs 138	11% vs 7%	NS ^d
	niewydolność nerek ^b	GSR/LPR + BIC ₅₀ vs GSR/LPR + FLU	160 tyg.	401 vs 407	<1% vs <1%	NS ^d

a) mediana; b) działanie niepożądane prowadzące do przerwania terapii; c) hematuria nie związana z terapią w przypadku 47 pacjentów w grupie LHRHa+BIC₅₀ i 24 pacjentów w grupie LHRHa+FLU; d) na podstawie obliczeń własnych.

10.28.1. Goserelina

GSR + AA vs LPR + AA

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy GSR a LPR, stosowanymi w skojarzeniu z AA (FLU lub BIC₅₀) jako całkowita blokada androgenowa pod względem ryzyka:

- nykturii (RR = 0,96 [0,66; 1,40]; Schellhammer 1997),

- hematurii (RR = 1,00 [0,63; 1,58]; Schellhammer 1997).

Analiza w podgrupach również wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy GSR a LPR niezależnie od rodzaju AA (BIC₅₀ lub FLU).

10.28.2. Leuprorelina

LPR + AA vs GSR + AA

Dane dotyczące występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym u pacjentów leczonych schematem LPR + AA pochodzą z badania oceniającego tę interwencję bezpośrednio względem GSR + AA (opis wyników – rozdz.10.28.1).

10.28.3. Flutamid

LHRHa + FLU vs LHRHa + BIC₅₀

Stosowanie całkowitej blokady androgenowej LHRHa + FLU zamiast LHRHa + BIC₅₀ związane jest ze znamienne statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia hematurii (RR = 0,53 [0,34; 0,84]; NNT_{160tyg.} = 18[11; 62]; Schellhammer 1997), nie wykazano natomiast różnic pod względem ryzyka:

- nykturii (RR = 1,11 [0,77; 1,58]; Schellhammer 1997),
- niewydolności nerek prowadzącej do przerwania terapii (RR = 1,97 [0,18; 21,65]).

Analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanego LHRHa (GSR/LPR) wykazała, iż stosowanie LHRHa + FLU w porównaniu z LHRHa + BIC₅₀ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania hematurii jedynie w przypadku zastosowania GSR (RR = 0,48 [0,27; 0,85]; NNT_{160tyg.} = 16[9; 63]; Schellhammer 1997), podczas gdy w podgrupie, w której stosowano LPR, różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

W odniesieniu do nykturii analiza w warstwach wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR i LPR niezależnie od rodzaju stosowanego AA. Z kolei dla wystąpienia niewydolności nerek prowadzącej do przerwania terapii nie odnaleziono danych niezbędnych do przeprowadzenia analizy w podgrupach.

10.28.4. Bicalutamid

LHRHa + BIC₅₀ vs LHRHa + FLU

Dane dotyczące działań niepożądanych związanych z układem moczowym u pacjentów leczonych schematem LHRHa + BIC₅₀ pochodzą z badania oceniającego tą interwencję bezpośrednio względem LHRHa + FLU (opis wyników – rozdz. 10.28.3).

10.28.5. Zestawienie wyników

Stosowanie LHRHa + BIC₅₀ w całkowitej blokadzie androgenowej istotnie statystycznie zwiększa ryzyko wystąpienia hematurii w porównaniu z LHRHa + FLU. W analizie w podgrupach wydzielonych ze względu na rodzaj stosowanego LHRHa wykazano, iż znamienne statystycznie różnice dotyczą jedynie pacjentów otrzymujących GSR. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy AA odnośnie ryzyka nocnego oddawania moczu oraz niewydolności nerek. Dla porównania GSR z LPR w terapii dodanej do AA znamienych statystycznie różnic nie wykazano dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (Tabela 10-LIV).

Tabela 10-LIV.

Podsumowanie wyników dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – całkowita blokada androgenowa w rRGK

Interwencja	Komparator	Liczba badań	Okres obserwacji ^a	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^b
Porównanie AA stosowanych w CAB						
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,11 [0,77; 1,58] ^c	średni	IM
LHRHa + BIC ₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,90 [0,63; 1,30] ^c	średni	IM
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,53 [0,34; 0,84]^d	wysoki	-
GSR + FLU	GSR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,48 [0,27; 0,85]^d	wysoki	-
LPR + FLU	LPR + BIC ₅₀	1	160 tyg.	0,65 [0,30; 1,40] ^d	średni	-
LHRHa + BIC ₅₀	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	1,87 [1,19; 2,96]^d	wysoki	-
GSR + BIC ₅₀	GSR + FLU	1	160 tyg.	2,09 [1,18; 3,70]^d	wysoki	-
LPR + BIC ₅₀	LPR + FLU	1	160 tyg.	1,53 [0,71; 3,29] ^d	średni	IM
LHRHa + FLU	LHRHa + BIC ₅₀	1	160 tyg.	1,97 [0,18; 21,65] ^e	średni	IM
LHRHa + BIC ₅₀ ^c	LHRHa + FLU	1	160 tyg.	0,51 [0,05; 5,57] ^e	średni	IM
Porównanie różnych metod kastracji w CAB						
GSR + AA	LPR + AA	1	160 tyg.	0,96 [0,66; 1,40] ^c	średni	IM
LPR + AA	GSR + AA	1	160 tyg.	1,04 [0,71; 1,51] ^c	średni	IM
GSR + AA	LPR + AA	1	160 tyg.	1,00 [0,63; 1,58] ^d	średni	IM
LPR + AA	GSR + AA	1	160 tyg.	1,00 [0,63; 1,58] ^d	średni	IM

a) mediana; b) czynnik wpływający na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników, IM – brak precyzji wyników; c) nykturia; d) hematuria; e) niewydolność nerek.

11. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA ANTYANDROGENÓW STOSOWANYCH W PREWENCJI ZESPOŁU ZAOSTRZEŃ

11.1. Poziom testosteronu

11.1.1. LHRHa + AA vs LHRHa

W badaniu Tsushima 2001 zaobserwowano, że wzrost poziomu testosteronu był prawie identyczny we wszystkich 5 grupach (tj. niezależnie od stosowania AA, jak również czasu rozpoczęcia stosowania AA).

W pracy Noguchi 2001 w grupie nieotrzymującej AA odnotowano istotny statystycznie wzrost średniego poziomu testosteronu w 2. dniu po podaniu LHRHa w porównaniu do wartości wyjściowych ($6,5 \pm 1,9$ vs $4,0 \pm 1,1$ ng/ml; $p < 0,01$). W grupie FLU również odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu testosteronu względem wartości sprzed podania FLU ($8,4 \pm 3,6$ vs $5,9 \pm 1,40$ ng/ml; $p < 0,05$). W obydwu grupach obserwowano istotny spadek poziomu testosteronu po 2 tygodniach, który osiągnął wartości kastracyjne po 4 tygodniach od podania pierwszej dawki LHRHa.

11.1.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W badaniu Sugiono 2005 w grupie GSR + CPA od pierwszego dnia stosowania LHRHa obserwowano spadek poziomu testosteronu, który osiągał wartości kastracyjne po 27 dniach. Natomiast w grupie stosującej BIC odnotowano przejściowy wzrost poziomu testosteronu (trwający do 8. dnia od rozpoczęcia leczenia LHRHa), po którym obserwowano systematyczny spadek do wartości kastracyjnych osiągniętych po 27 dniach.

W badaniu Waxman 1988 porównywano FLU z CPA w prewencji zespołu zaostreń u pacjentów rozpoczynających leczenie busereliną. We wszystkich grupach odnotowano istotny statystycznie wzrost poziomu testosteronu, osiągający wartość najwyższą w 2. dniu podawania BUS ($p < 0,01$). Następnie obserwowano spadek poziomu testosteronu do wartości kastracyjnych po tygodniu w grupie otrzymującej CPA w dawce 100 mg/dobę oraz po 2 tygodniach w grupie leczonej CPA w dawce 100 mg/dobę. W grupie FLU odnotowano natomiast dalszy wzrost poziomu testosteronu w trakcie pierwszego tygodnia leczenia ($p < 0,02$), zaś poziom kastracyjny osiągnano po 3 tygodniach od momentu podania LHRHa.

11.2. Poziom PSA

11.2.1. LHRHa + AA vs LHRHa

W badaniu Noguchi 2001 podano odsetek pacjentów ze znaczącym wzrostem poziomu PSA w 2 lub 7. dniu od podania LHRHa w porównaniu do wartości sprzed podania LHRHa (zespół zaostreń; *PSA flare*). Zespół zaostreń stwierdzono u 3 z 11 (27%) pacjentów w grupie otrzymującej FLU dodany do LHRHa oraz u 10 z 13 (77%) pacjentów w grupie stosującej wyłącznie LHRHa. Zaobserwowana różnica była istotna statystycznie na korzyść FLU (RR = 0,30 [0,11; 0,80]; $NNT_{14 \text{ tyg.}} = 3$ [2; 7]; $p=0,015$; Noguchi 2001).

W badaniu Tsushima 2001 oceniano zmianę poziomu PSA po podaniu LHRHa. W grupie przyjmującej wyłącznie LHRHa u 5 z 6 (83%) pacjentów obserwowano przejściowy wzrost poziomu PSA do 7. dnia po podaniu LHRHa. W grupach otrzymujących AA w prewencji zespołu zaostreń u 5 z 20 (25%) pacjentów odnotowano przejściowy wzrost poziomu PSA (RR = 0,30 [0,13; 0,69]; $NNT_{56 \text{ dni}} = 1,7$ [1,1; 4,4], Tsushima 2001). Po tym okresie we wszystkich grupach poziom PSA ulegał spadkowi.

11.2.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W badaniu Sugiono 2005 dane dotyczące poziomu PSA prezentowano w formie mediany zmiany w stosunku do wartości wyjściowych. W grupie LHRHa + CPA obserwowano szybszy spadek poziomu PSA w porównaniu do grupy LHRHa + BIC, jednakże uzyskana różnica nie była znamienne statystycznie w żadnym z ocenianych okresów obserwacji:

- po 6 dniach ($p = 0,25$),
- po 10 dniach ($p = 0,42$),
- po 27 dniach ($p = 0,97$).

W żadnej z grup nie odnotowano natomiast wzrostu poziomu PSA.

11.3. Zgony

11.3.1. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W pracy Sugiono 2005 nie odnotowano żadnych zgonów w okresie obserwacji.

W badaniu Waxman 1988 w okresie pierwszych 2 miesięcy leczenia odnotowano 4 zgony, w tym 2 związane z RGK, przy czym wyniki podano łącznie dla całej badanej populacji, co uniemożliwiło analizę statystyczną.

11.4. Progresja choroby

11.4.1. LHRHa + AA vs LHRHa

W badaniu Tsushima 2001 nie odnotowano przypadków pogorszenia stanu zdrowia u pacjentów.

11.4.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W badaniu Waxman 1998 progresję choroby odnotowano u 2 pacjentów (dane podano łącznie dla obu grup, co uniemożliwiło analizę statystyczną).

11.5. Ból kostny

11.5.1. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie wzrostu ryzyka:

- nasilenia bólu kostnego dla porównania:
 - BUS + FLU vs BUS + CPA₅₀ (RR = 0,33 [0,04; 2,56]; Waxman 1988),
 - BUS + FLU vs BUS + CPA₁₀₀ (RR = 3,00 [0,14; 64,26]; Waxman 1988).
- wystąpienia bólu kostnego dla porównania:
 - GSR + BIC vs GSR + CPA (RR = 1,00 [0,07; 14,90]; Sugiono 2005).

11.6. Wycofanie z badania ogółem

11.6.1. LHRHa + AA vs LHRHa

Dane dotyczące wycofania z badania raportowano tylko w jednej pracy (Noguchi 2001). Z obu grup zostało wycofanych 3 pacjentów (dane podano łącznie dla obu grup, co uniemożliwiło analizę statystyczną).

11.6.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W grupie GSR + CPA jeden pacjent został wycofany z dalszego leczenia z powodu konieczności hospitalizacji związanej z infekcją. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących ryzyka wycofania z badania pomiędzy grupą przyjmującą GSR + BIC a grupą przyjmującą GSR + CPA (RR = 0,33 [0,01; 7,72]; Sugiono 2005).

11.7. Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych

11.7.1. LHRHa + AA vs LHRHa

W pracy Tsushima 2001 podano, iż u jednego pacjenta nastąpiła konieczności czasowego przerwania leczenia, które po tygodniu zostało wznowione (brak danych dla grupy kontrolnej).

11.7.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W pracy Sugiono 2005 jeden pacjent z grupy GSR + CPA przerwał badanie z powodu konieczności hospitalizacji związanej z infekcją (RR = 0,33 [0,01; 7,72]; Sugiono 2005).

11.8. Działania niepożądane ogółem

11.8.1. LHRHa + AA vs LHRHa

W jednym badaniu raportowano, iż zastosowanemu leczeniu towarzyszyło wystąpienie tępego bólu głowy (1 pacjent) oraz zaburzeń funkcji wątroby, jednakże nie podano danych liczbowych umożliwiających przeprowadzenie analizy statystycznej wyników (Tsushima 2001).

11.8.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W pracy Sugiono 2005 u 3 z 20 (15%) pacjentów z grupy GSR + BIC oraz 11 z 20 (55%) pacjentów z grupy GSR + CPA wystąpiły niespecyficzne działania niepożądane. Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie na niekorzyść GSR + CPA (RR= 0,27 [0,09; 0,83]; NNT_{27dni} = 3 [2; 8]; p < 0,001).

11.9. Ciężkie działania niepożądane

11.9.1. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

Nie wykazano różnic pomiędzy GSR + BIC oraz GSR + CPA odnośnie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,20 [0,01; 3,92]; Sugiono 2005). Nie odnotowano wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem.

11.10. Zaburzenia funkcji wątroby

11.10.1. LHRHa + AA vs LHRHa

Zaburzenia funkcji wątroby o lekkim nasileniu raportowano u 8 z 20 (40%) pacjentów z grupy LPR + FLU. Brak danych w grupie LPR uniemożliwił analizę statystyczną (Tsushima 2001).

11.10.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W badaniu Sugiono 2005 nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak zaburzenia funkcji wątroby lub nerek.

11.11. Zaburzenia związane z układem moczowym

11.11.1. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

W badaniu Sugiono 2005 dolegliwości ze strony układu moczowego oceniano za pomocą skali IPSS.

U 12 z 20 (60%) pacjentów w grupie GSR + BIC oraz u 11 z 20 (55%) pacjentów w grupie GSR + CPA nastąpiło zmniejszenie nasilenia dolegliwości mierzonych w skali IPSS. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (RB = 1,09 [0,64; 1,86]; Sugiono 2005). Dodatkowo u jednego pacjenta z grupy GSR + CPA raportowano wystąpienie ostrego zatrzymania moczu, które wymagało hospitalizacji (RR = 0,33 [0,01; 7,72]; Sugiono 2005).

11.11.2. Zestawienie wyników

Stosowanie AA w prewencji zespołu zaostrzeń związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zespołu zaostrzeń w pierwszych dniach od rozpoczęcia leczenia LHRHa, nie odnotowano natomiast istotnego wpływu tej terapii na poziom testosteronu. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy poszczególnymi AA zarówno odnośnie wpływu na poziom testosteronu, jak również na wzrost poziomu PSA.

W większości badań działania niepożądane raportowano w sposób uniemożliwiający analizę wyników lub różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Tylko w jednym badaniu wykazano wyższe ryzyko AE ogółem grupie CPA w porównaniu z grupą BIC.

Tabela 11-I.
Podsumowanie wyników dotyczących wybranych punktów końcowych- prewencja zespołu zaostżeń RGK

Punkt końcowy	Porównanie	Liczba badań	Okres interwencji	RR [95% CI]	GRADE	Uwagi ^a
Wystąpienie zespołu zaostżeń (PSA flare)	LHRHa + FLU vs LHRHa	1	14 tygodni	0,30 [0,11; 0,80]	średni	IND
Przejściowy wzrost poziomu PSA	LPR + FLU vs LPR	1	56 dni	0,30 [0,13; 0,69]	niski	Q, IND
Ból kostny	BUS + FLU vs BUS + CPA ₅₀	1	35 dni	0,33 [0,04; 2,56]	średni	IM
	BUS + FLU vs BUS + CPA ₁₀₀	1	35 dni	3,00 [0,14; 64,26]	niski	IM (-2)
	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	28 dni	1,00 [0,07; 13,37]	średni	IM
Wycofanie z badania ogółem	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	0,33 [0,01; 7,72]	średni	IM
Wycofanie z badania z powodu AE	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	0,33 [0,01; 7,72]	średni	IM
AE ogółem	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	0,27 [0,09; 0,89]	wysoki	-
Ciężkie działania niepożądane	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	0,20 [0,01; 3,92]	średni	IM
Poprawa w skali IPSS	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	RB = 1,09 [0,64; 1,86]	wysoki	-
Ostre zatrzymanie moczu	GSR + BIC vs GSR + CPA	1	27 dni	0,33 [0,01; 7,72]	średni	IM

a) czynniki wpływające na zmniejszenie siły dowodów w skali GRADE: Q – ograniczenia metodyczne badań, H – heterogeniczność wyników, IND – pośredniość wyników (populacja japońska), IM – brak precyzji wyników.

12. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Dane z badań RCT nie zawsze odzwierciedlają szczegółową ocenę profilu bezpieczeństwa terapii. W związku z tym wyniki uzyskane z badań RCT spełniających kryteria włączenia do analizy uzupełniono danymi z opracowań wtórnych, ukierunkowanych na ocenę profilu bezpieczeństwa, oraz ostrzeżeniami o możliwych działaniach niepożądanych wydanymi przez EMA i FDA.

12.1. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych

W przeglądzie systematycznym Taylor 2009 [279] oceniano wpływ ADT na wystąpienie AE związanych z układem kostnym oraz sercowo-naczyniowym. W wyniku przeszukania baz informacji medycznych zidentyfikowano 14 badań, obejmujących > 100 pacjentów, ukierunkowanych na ocenę kardiologicznych oraz kostnych działań niepożądanych. Wykazano, iż mężczyźni stosujący ADT w porównaniu z chorymi niepoddanymi hormonoterapii mają znamienne statystycznie większe ryzyko wystąpienia złamań kości ogółem (RR = 1,23 [1,10; 1,38]) oraz złamań kręgow (RR = 1,39 [1,20; 1,60]). Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych również występują u pacjentów stosujących ADT istotnie statystycznie częściej niż w populacji nieotrzymującej takiego leczenia (RR = 1,17 [1,07; 1,29]). Na podstawie wyników jednego badania autorzy wnioskuje, iż ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych uzależnione jest od długości leczenia hormonalnego i wydaje się być wyższe w przypadku stosowania terapii krótkoterminowej (< 12 miesięcy) w porównaniu z leczeniem długoterminowym, tj. > 12 miesięcy (HR = 1,37 [1,29; 1,46]).

W pracy Wilt 2008 [280] opublikowano wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa różnych metod leczenia RGK ograniczonego do prostaty. Pamiętać należy, że w tej grupie pacjentów ADT jest rzadko stosowaną opcją terapeutyczną. W omawianym przeglądzie systematycznym przedstawiono dane z randomizowanych badań klinicznych, w których ADT stosowano jako leczenie neoadjuwantowe przed radykalną prostatektomią lub w skojarzeniu z RT. W przypadku neoadjuwantowego ADT i radykalnej prostatektomii stwierdzono jedynie, że stosowanie ADT przez 8 miesięcy wiązało się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim uderzeń gorąca, niż stosowanie takiego leczenia przez 3 miesiące. ADT stosowane w skojarzeniu z RT wiązało się ze wzrostem skuteczności leczenia, jednakże za cenę częstszego występowania działań niepożądanych, w tym ginekomastii (18% wobec 3%; $p = 0,002$) i impotencji (26% wobec 21%; $p = 0,02$).

Spośród badań nierandomizowanych uwzględnionych w przeglądzie systematycznym Wilt 2008 najbardziej wyczerpujące dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w badaniu Prostate Cancer Outcome Study. Najbardziej znamienne różnice pomiędzy ADT a pozostałymi opcjami terapeutycznymi dotyczyła większej częstości występowania zaburzeń erekcji. Dane przedstawione w omawianym badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 12-I.
Odsetek pacjentów zgłaszających poszczególne działania niepożądane w zależności od metody leczenia (Prostate Cancer Outcome Study) na podstawie Wilt 2008

Działania niepożądane	Czujne wyczekiwanie (n = 230)	ADT (n = 179)	RT (n = 583)	Radykalna prostatektomia (n = 1373)	Wartość p
<u>Gwałtowne parcie na stolec</u>					0,00
- rzadko lub w ogóle	83,8	80,9	68,2	85,0	
- czasami	15,9	15,8	28,6	14,1	
- niemal każdego dnia	0,2	3,3	3,2	0,9	
<u>Nietrzymanie moczu</u>					0,00
- w ogóle	78,0	60,0	66,1	38,0	
- raz w tygodniu lub rzadziej	14,9	29,2	22,2	27,2	
- co najmniej raz dziennie	7,0	10,8	11,8	34,8	
<u>Zaburzenia erekcji</u>					0,00
- brak lub nieznaczne	33,2	6,1	23,0	15,6	
- umiarkowane lub nasilone	34,2	8,1	34,3	26,0	
- całkowity brak erekcji	32,5	85,8	42,7	58,4	
<u>Wpływ leczenia na relacje z partnerką/przyjaciółmi</u>					0,00
- brak wpływu	73,4	64,6	68,9	53,4	
- niewielki	16,1	19,0	18,3	24,1	
- umiarkowany lub znaczny	10,5	16,4	12,8	22,5	
<u>Ogólny stan zdrowia w ocenie pacjenta</u>					0,00
- znakomity	14,1	5,4	10,6	17,8	
- bardzo dobry	25,7	32,9	35,4	39,1	
- dobry	37,1	29,8	31,8	31,5	
- umiarkowany bądź zły	23,1	31,9	22,1	11,6	

Autorzy pracy Alibhai 2006 [281] deklarują wprawdzie, że dokonali systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego działań niepożądanych ADT u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez stwierdzonych przerzutów, jednakże nie podają informacji, które pozwoliłyby zweryfikować to stwierdzenie (kryteria włączenia badań do przeglądu, przeszukane bazy danych, zakres czasowy publikacji objęty wyszukiwaniem). W artykule dokonano jedynie jakościowego omówienia wyników poszczególnych badań, nie podjęto natomiast próby ich ilościowego zestawienia. W podsumowaniu autorzy podkreślają wzrost częstości stosowania ADT u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez

stwierdzonych przerzutów oraz negatywny wpływ tej metody leczenia na jakość życia, zwłaszcza w aspekcie fizycznym i seksualnym; omawiają też potencjalne kierunki przyszłych badań.

12.2. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa odnalezione na stronach agencji rządowych

12.2.1. Analogi LHRH

20 października 2010 FDA poinformowała producentów preparatów zawierających analogi gonadoliberynu o konieczności zmiany w opisie bezpieczeństwa leków. [282] Powyższe zalecenie obejmuje takie leki handlowe jak Eligard (leuprorelinum), Lupron (leuprorelinum), Synarel (nafarelinum), Trelstar (tryptorelinum), Vantas (histerelin implant), Viadur (leuprorelinum), Zoladex (goserelinum) oraz ich generyki. W związku z prowadzonymi przez agencję badaniami nad bezpieczeństwem stosowania tych preparatów oraz działań niepożądanych, FDA wymaga umieszczenia ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku wystąpienia u chorych na RGK cukrzycy oraz chorób sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa oraz udar mózgu. [283, 282] Pomimo iż ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jest stosunkowo niskie FDA zaleca regularne badanie u chorych przyjmujących LHRHa poziomu glikowanej hemoglobiny oraz obserwacji pod kątem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. [282]

12.2.1.1. Goserelina

W bazie MedWatch prowadzonej przez FDA odnaleziono informacje o zmianach w ulotkach zaakceptowanych przez FDA. Zmieniono ostrzeżenie o możliwym wystąpieniu hiperglikemii u chorych stosujących preparat GSR. [284] Zmiany w ulotkach dotyczyły też uwzględnienia działań niepożądanych, takich jak rzadkie przypadki guzów przysadki, zaburzenia tolerancji glukozy oraz zaburzenia psychiatryczne.

12.2.1.2. Leuprorelina

W bazie MedWatch prowadzonej przez FDA odnaleziono informacje dotyczące zmian w ulotkach leku. W kwietniu 2010 w związku z wynikami badań porejestacyjnych do możliwych działań niepożądanych dopisano zawał mięśnia sercowego, cukrzycę oraz drgawki. [285]

12.2.1.3. Tryptorelina

W bazie EMA nie odnaleziono żadnych alertów dotyczących tryptoreliny. W bazie FDA odnaleziono tylko informację dotyczącą wszystkich analogów gonadoliberynu (w tym również dla TRP), tak jak opisano to powyżej. [282, 283]

12.2.2. Antyandrogeny

12.2.2.1. Bicalutamid

W bazie EMA odnaleziono informację ze spotkania Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi z czerwca 2006 roku o rozpoczęciu procedury sprawdzającej (*referral procedure*) dla preparatów zawierających bicalutamid. [286] Powodem takiej decyzji były doniesienia o skuteczności i działaniach niepożądanych, związane ze stosowaniem produktu Casodex 150 mg w leczeniu wczesnego RGK. Głównym działaniem niepożądanym z powodu którego wszczęto weryfikację było występowanie problemów kardiologicznych u chorych stosujących ten preparat. [286] 24 maja 2007 roku opublikowano wyniki procesu, w których komisja stwierdziła, że korzyści wynikające ze stosowanie preparatu u chorych na RGK w fazie miejscowo zaawansowanej znacząco przewyższają ryzyko i potencjalne działania niepożądane związane z jego stosowaniem. [287] Podobne decyzje podjęto dla generycznego leku o nazwie Bicalutamide Ingers 150 mg. [288] Równocześnie stwierdzono, że nie jest możliwe wykluczenie związku pomiędzy stosowaniem bicalutamidu a występowaniem u pacjentów niewydolności serca. Uznano także, że konieczne są dalsze badania nad jego wpływem na chorobowość i śmiertelność związaną z układem sercowo-naczyniowym. [287, 288]

W bazie MedWatch prowadzonej przez FDA odnaleziono informacje o działaniach niepożądanych wymienianych w ulotce produktu leczniczego Casodex, zaakceptowanej przez FDA. W 2009 roku dodano informacje o możliwości występowania zaburzeń tolerancji glukozy u pacjentów przyjmujących preparat. [289] W 2010 roku ulotkę uzupełniono o możliwe wystąpienie zgonu lub hospitalizacji z powodu ciężkiej niewydolności wątroby u osób stosujących ten preparat. [290]

12.2.2.2. Flutamid

Od czasu rejestracji EMA nie wydała żadnego ostrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania flutamidu. Na stronach internetowych FDA i FDA – MedWatch również nie odnaleziono żadnych istotnych ostrzeżeń dla tego produktu leczniczego.

12.2.2.3. Octan cyproteronu

Na stronach EMA odnaleziono sprawozdanie z 2009 roku Grupy Roboczej do Spraw Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii. Zgodnie z raportem tej grupy, stosowanie produktu leczniczego zawierającego 10 mg lub więcej substancji czynnej, zwiększa ryzyko wystąpienia oponiaków. Charakterystyki oraz ulotki leków zostały uzupełnione o stosowne informacje. Stosowanie octanu cyproteronu jest przeciwwskazane u chorych z oponiakami w wywiadzie oraz występującymi obecnie. Powyższe ustalenia nie dotyczą preparatów zawierających 2 mg lub mniej substancji czynnej.

13. WNIOSKI DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI

13.1. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

13.1.1. Goserelina

Monoterapia GSR przed PT

GSR podawana przed PT jako hormonoterapia neoadjuwantowa oceniana była w jednym badaniu (Dalkin 1996; 61 pacjentów), cechującym się niską wiarygodnością metodyczną (1 punkt w Jadad). Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu GSR na zmniejszenie ryzyka wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych, zajęcia węzłów chłonnych, jak również pęcherzyków nasiennych. W badaniu nie oceniano długoterminowych efektów stosowania GSR.

Monoterapia GSR w ramach leczenia neoadjuwantowego przed PT jest interwencją o nieudowodnionej skuteczności.

GSR + FLU przed PT

GSR w skojarzeniu z FLU przed PT oceniana była w ramach 2 badań RCT (Fair 1997, Witjes 1997; łącznie 550 pacjentów), charakteryzujących się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (2 punkty w Jadad). W jednym z badań zaobserwowano istotnie większą utratę z badania w grupie neoadjuwantu po 4 latach (22% vs 13%), w drugim utrata była wyższa w grupie kontrolnej po 8 latach (3% vs 14%).

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych, redukcją ryzyka zajęcia węzłów chłonnych bezpośrednio po zabiegu oraz wzrostem odsetka pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie stadium zaawansowania RGK. Nie wykazano natomiast różnic pod względem odsetka pacjentów z zajęciem pęcherzyków nasiennych (ocenianych bezpośrednio po zabiegu), jak również długoterminowych korzyści ze stosowania terapii, takich jak zmniejszenie śmiertelności ogólnej czy śmiertelności związanej z RGK. Wpływ leczenia na ryzyko progresji jest niejednoznaczny, w analizie dla odsetka 5-letnich przeżyć bez progresji wykazano przewagę grupy neoadjuwantowej, natomiast dla ryzyka wystąpienia progresji w okresie obserwacji różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Terapia skojarzona GSR + FLU stosowana przed PT pozwala zmniejszyć stopień zaawansowania RGK, poprawia bezpośrednio efekty zabiegu, nie ma natomiast dowodów na to, że przyczynia się do poprawy przeżycia całkowitego, jak również przeżycia związanego z RGK.

GSR + BIC₅₀ przed PT

Terapię neoadjuwantową GSR + BIC₅₀ przed PT oceniano w ramach 1 badania RCT (PROSIT; 393 pacjentów), o niskiej wiarygodności metodycznej (1 punkt w skali Jadad).

Wykazano, że stosowanie GSR + BIC₅₀ przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych oraz wzrostem odsetka pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie stadium zaawansowania RGK. Nie oceniano zajęcia pęcherzyków nasiennych ani węzłów chłonnych (bezpośrednio po zabiegu). Brak jest również danych odnośnie wpływu terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja).

Stosowanie GSR + BIC₅₀ przed PT zmniejsza stadium zaawansowania RGK oraz poprawia bezpośrednie efekty zabiegu. Nie oceniano natomiast wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby).

GSR + FLU dodane do RT

Hormonoterapia neoadjuwantowa dodana do RT w porównaniu z samą RT oceniana była w ramach 2 badań RCT, przy czym w jednym stosowano ją przez 3 lub 6 miesięcy przed RT (TROG 9601, 818 pacjentów), natomiast w drugim rozpoczynano leczenie 2 miesiące przed RT, a następnie kontynuowano przez kolejne 2 miesiące w trakcie RT (RTOG 86-10; 471 pacjentów). Badania charakteryzują się umiarkowaną lub średnią wiarygodnością (3 punkty w skali Jadad).

Wykazano, że stosowanie GSR + FLU przed i/lub w trakcie RT w porównaniu z samą RT pozwala uzyskać istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu bez względu na przyczynę, zgonu z powodu RGK, a także poprawia przeżycie wolne od choroby, przeżycie wolne od progresji oraz zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia, definiowane jako konieczność wdrożenia terapii przeciw RGK. Ponadto wykazano, że stosowanie GSR + FLU przez 4 miesiące (przed i w trakcie RT) lub przez 6 miesięcy przed RT przyczyniało się do poprawy przeżycia wolnego od przerzutów odległych.

Terapia skojarzona GSR + FLU stosowana przed i/lub w trakcie RT przyczynia się do poprawy odległych skutków leczenia RGK, zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z powodu RGK, poprawia przeżycie wolne od progresji, a stosowana przez okres nie krótszy niż 4 miesiące, poprawia również przeżycie wolne od przerzutów odległych.

13.1.2. Leuprorelina

Monoterapia LPR przed PT

Terapię neoadjuwantową LPR przed PT oceniano w ramach jednego badania RCT (Prezioso 2004; 183 pacjentów), charakteryzującego się umiarkowaną wiarygodnością (2 punkty w skali Jadad).

Wykazano, że stosowanie LPR przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych oraz zmniejszeniem ryzyka zajęcia węzłów chłonnych bezpośrednio po zabiegu (różnica na granicy istotności statystycznej). Nie oceniano zajęcia pęcherzyków nasiennych po zabiegu, jak również odległych skutków leczenia LPR w ramach neoadjuwantu.

Monoterapia LPR stosowana przed PT poprawia bezpośrednie efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne). Nie oceniano natomiast jej wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby).

LPR + FLU przed PT

Terapię neoadjuwantową LPR + FLU przed PT oceniano w ramach 2 badań RCT (Labrie 1993, Soloway 1995; łącznie 464 pacjentów), cechujących się niską lub umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (1–2 punkty w Jadad).

Wykazano, że stosowanie LPR + FLU przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych oraz wzrostem odsetka pacjentów, u których obserwowano zmniejszenie stadium zaawansowania RGK. Nie wykazano natomiast różnic pod względem odsetka pacjentów z zajęciem pęcherzyków nasiennych oraz węzłów chłonnych (ocenianych bezpośrednio po zabiegu). Odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji był porównywalny w obu grupach.

LPR + FLU stosowane przed PT poprawiają bezpośrednie efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne) oraz zmniejszają stadium zaawansowania RGK. Nie potwierdzono natomiast jej wpływu na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby).

LPR + FLU przed RT

Terapię neoadjuwantową LPR + FLU przed RT oceniano w jednym badaniu (Laverdiere 1997; 84 pacjentów), cechującym się niską wiarygodnością metodyczną (1 punkt w Jadad).

Wykazano, że stosowanie LPR + FLU zwiększa odsetek pacjentów, u których poziom PSA utrzymywał się poniżej 1 ng/ml zarówno bezpośrednio po RT, jak również po 24 miesiącach obserwacji. Nie oceniano wpływu terapii na istotne klinicznie punkty końcowe.

LPR + FLU stosowane przed RT zwiększają odsetek pacjentów, u których poziom PSA utrzymuje się w granicach świadczących o braku progresji RGK. Nie oceniano natomiast wpływu tej terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja choroby).

13.1.3. Tryptorelina

TRP przed PT

Terapia neoadjuwantowa TRP przed PT oceniana była w jednym badaniu (Hugosson 1996; 111 pacjentów), cechującym się umiarkowaną wiarygodnością (2 punkty w Jadad).

Stosowanie TRP przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych, natomiast nie odnotowano różnic pod względem odsetka pacjentów z zajęciem pęcherzyków nasiennych oraz węzłów chłonnych (ocenianych bezpośrednio po zabiegu). Nie stwierdzono również wpływu TRP na śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu RGK, odsetek 5-letnich przeżyć ogółem, odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od progresji, ryzyko wystąpienia progresji biochemicznej i klinicznej, jak również ryzyko wystąpienia przerzutów odległych.

TRP stosowana przed PT poprawia bezpośrednie efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne). Nie wykazano natomiast jej wpływu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (śmiertelność, progresja choroby).

13.1.4. Bicalutamid

BIC przed PT

Terapię neoadjuwantową BIC 150 mg/dobę przed PT oceniano w ramach 2 badań RCT (Gravina 2007, Scattoni 2006; łącznie 209 pacjentów), których wiarygodność uznano za umiarkowaną lub średnią (2–3 punkty w skali Jadad).

Wykazano, że stosowanie monoterapii BIC przed PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia dodatkich marginesów chirurgicznych. Nie oceniano zajęcia pęcherzyków nasiennych ani węzłów chłonnych (bezpośrednio po zabiegu). Brak jest również danych odnośnie wpływu terapii na istotne klinicznie punkty końcowe (śmiertelność, progresja). Bicalutamid oceniano również w jednym badaniu w skojarzeniu z GSR przed PT.

BIC stosowany przed PT poprawia bezpośrednie efekty zabiegu (marginesy chirurgiczne). Brak jest natomiast dowodów na skuteczność tej terapii w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (śmiertelność, progresja choroby).

13.1.5. Flutamid

W żadnym badaniu nie oceniano skuteczności FLU jako monoterapii neoadjuwantowej przed leczeniem podstawowym. FLU oceniano natomiast jako element CAB w skojarzeniu z GSR lub LPR.

13.2. Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

13.2.1. Goserelina

Monoterapia GSR lub ORX po PT

Dane dotyczące stosowania GSR lub ORX w ramach terapii adjuwantowej po PT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK oraz obecnością przerzutów w węzłach chłonnych oceniano w jednym badaniu RCT (Messing 2006, 98 pacjentów), cechującym się średnią wiarygodnością metodyczną (3 punkty w Jadad).

Wykazano, że stosowanie GSR lub ORX u pacjentów po PT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu ogółem, zgonu z powodu RGK, wystąpienia przerzutów odległych, jak również wystąpienia progresji biochemicznej i klinicznej. Ponadto stosowanie GSR lub ORX w terapii adjuwantowej przyczynia się do poprawy przeżycia wolnego od nowotworu oraz przeżycia wolnego od progresji.

Terapia GSR/ORX stosowana po PT przyczynia się do poprawy odległych skutków leczenia RGK, zmniejszając śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, jak również redukując ryzyko wystąpienia progresji choroby i przerzutów odległych.

Monoterapia GSR po RT

GSR podawaną po RT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK oceniano w trzech badaniach (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, łącznie 2874 pacjentów), cechujących się umiarkowaną i średnią wiarygodnością metodyczną (2-3 punkt w Jadad). W dwóch pracach pacjenci nie byli wcześniej leczeni HT neoadjuwantową (EORTC 22863, RTOG 85-31), natomiast w jednej uczestniczyli pacjenci, u których przez 4 miesiące (przed i w trakcie RT) stosowano GSR (RTOG 92-02).

Stosowanie GSR po RT u pacjentów nieleczonych wcześniej HT przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu ogółem oraz zwiększenia odsetka 5-letnich przeżyć całkowitych. Ponadto stosowanie terapii adjuwantowej pozwala zmniejszyć ryzyko zgonu z powodu RGK, ryzyko wystąpienia progresji klinicznej, ryzyko wystąpienia przerzutów odległych, a także wydłużyć przeżycie specyficzne dla nowotworu oraz przeżycie wolne od progresji.

Stosowanie GSR po RT u pacjentów leczonych uprzednio HT neoadjuwantową związane było z redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK, ryzyka wystąpienia przerzutów odległych, jak również ryzyka wystąpienia progresji biochemicznej. Ponadto stosowanie terapii adjuwantowej GSR pozwala zwiększyć odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od nowotworu oraz 10-letnich przeżyć wolnych od choroby. Nie wykazano natomiast wpływu stosowania GSR w tej subpopulacji na ryzyko zgonu ogółem oraz odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych.

Terapia GSR stosowana po RT u pacjentów nieleczonych HT neoadjuwantową przyczynia się do poprawy odległych skutków leczenia RGK, zmniejsza śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK oraz ryzyko wystąpienia progresji.

GSR stosowana po RT u pacjentów leczonych uprzednio HT neoadjuwantową przyczynia się do zmniejszenia śmiertelności związanej z RGK i progresji choroby, ale nie wpływa na przeżycie całkowite.

13.2.2. Leuprorelina lub goserelina

GSR/LPR + FLU po RT

Całkowitą blokadę androgenową z wykorzystaniem GSR lub LPR oraz FLU oceniano w jednym badaniu RCT (D'Amico 2004a, 206 pacjentów), cechującym się średnią wiarygodnością metodyczną (3 punkty w Jadad), w którym uczestniczyli pacjenci z ograniczonym RGK, leczonym radykalnie za pomocą radioterapii.

Wykazano, że stosowanie GSR/LPR + FLU związane było z istotną statystycznie poprawą przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji biochemicznej, redukcją ryzyka zgonu z powodu RGK oraz ryzyka progresji biochemicznej.

Terapia GSR/LPR stosowana po RT przyczynia się do poprawy odległych skutków leczenia RGK, zmniejszając śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, jak również redukując ryzyko wystąpienia progresji biochemicznej.

13.2.3. Tryptorelina lub goserelina

Monoterapia GSR/TRP po RT

Dane dotyczące stosowania TRP lub GSR podawanych w ramach terapii adjuwantowej opisano w jednym badaniu RCT (EORTC 22961, 970 pacjentów), cechującym się średnią wiarygodnością (3 punkty w skali Jadad). W pracy tej wszyscy pacjenci otrzymywali hormonoterapię przez 6 miesięcy od chwili rozpoczęcia RT, a następnie w grupie adjuwantu przez okres 30 miesięcy.

Stosowanie GSR/TRP po RT u pacjentów leczonych HT w trakcie RT związane było z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu ogółem, ryzyka zgonu z powodu RGK, jak również ryzyka wystąpienia progresji biochemicznej i klinicznej. Ponadto stosowanie terapii adjuwantowej GSR/TRP przyczyniało się do wydłużenia czasu wolnego od przerzutów odległych.

Terapia GSR/TRP stosowana po RT przyczynia się do poprawy odległych skutków leczenia RGK, zmniejszając śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, jak również redukując ryzyko wystąpienia progresji klinicznej i biochemicznej, a także ryzyko przerzutów odległych.

13.2.4. Bicalutamid

Monoterapia BIC po leczeniu podstawowym

BIC w terapii adjuwantowej dodanej do leczenia podstawowego (RT, PT lub WW) oceniany był w jednym dużym badaniu RCT (EPC, 8113 pacjentów), cechującym się wysoką wiarygodnością metodyczną (5 punktów w Jadad).

Stosowanie BIC związane było z istotnym statystycznie wydłużeniem czasu do progresji oraz mniejszym ryzykiem wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Nie wykazano natomiast istotnego statystycznie wpływu tej terapii na odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych, jak również na ryzyko zgonu ogółem, ryzyko zgonu z powodu RGK, jak również ryzyko wystąpienia progresji klinicznej w okresie obserwacji.

Terapia adjuwantowa BIC przyczynia się do wydłużenia czasu do progresji klinicznej, natomiast nie wpływa na redukcję śmiertelności całkowitej, jak również śmiertelność z powodu RGK.

13.2.5. Flutamid

Monoterapia FLU po PT

FLU w terapii adjuwantowej po PT oceniany był w jednym badaniu RCT (Wirth 2004a, 309 pacjentów), cechującym się umiarkowaną wiarygodnością metodyczną (2 punkty w Jadad). W pracy raportowano dużą utratę z badania ogółem (łącznie 31% w obu grupach).

Wykazano, że stosowanie FLU w terapii adjuwantowej po PT związane było z istotną statystycznie poprawą czasu do progresji biochemicznej oraz niższym ryzykiem wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia. Nie wykazano natomiast wpływu tej terapii na zmniejszenie śmiertelności ogólnej, a punktów końcowych dotyczących śmiertelności związanej z RGK nie oceniano.

Terapia adjuwantowa FLU przyczynia się do poprawy przeżycia wolnego od progresji biochemicznej, natomiast nie wykazano jej wpływu na redukcję śmiertelności całkowitej.

13.3. Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego

13.3.1. Goserelina

Monoterapia GSR oceniana była w 5 badaniach RCT (Green 2002a, Kaisary 1991, Schulze 1988, Thorpe 1996, Vogelzang 1995), spośród których 3 dotyczyły porównania z ORX (Kaisary 1991, Schulze 1988, Vogelzang 1995, łącznie 686 pacjentów), jedno z CPA (Thorpe 1996, 350 pacjentów)

oraz jedno z CPA i LPR (Green 2002a, 58 pacjentów). Wiarygodność badań została oceniona jako niska lub umiarkowana (od 1 do 3 punktów w skali Jadad).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GSR a ORX pod względem ryzyka zgonu ogółem, zgonu z powodu RGK, odsetka rocznych, 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych, czasu do progresji, jak również czasu do niepowodzenia leczenia. W jednym badaniu stwierdzono, że w grupie GSR częściej niż w ramieniu ORX raportowano wystąpienie bólu związanego z nowotworem.

Nie wykazano różnic pomiędzy GSR a pozostałymi komparatorami pod względem ryzyka zgonu ogółem (CPA, LPR), natomiast zaobserwowano, że GSR w porównaniu z CPA wydłuża czas do wystąpienia progresji.

Nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy GSR a ORX odnośnie wpływu na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK oraz progresję choroby. W grupie GSR częściej występowały bóle związane z nowotworem. W porównaniu z CPA, goserelina wydłuża czas do progresji choroby, ale nie wykazano różnic odnośnie wpływu na śmiertelność.

13.3.2. Leuprorelina

W sumie zidentyfikowano 5 badań dotyczących porównania LPR względem innych leków (Abbou 1997, Green 2002a, Heyns 2003, Kuhn 1997, Smith 2004, łącznie 528 pacjentów), jednakże spośród nich cztery to badania przeprowadzone na małej liczbie próbie (od kilkunastu do 34 pacjentów w jednym ramieniu). Jedynie w badaniu Heyns 2003 porównującym LPR względem TRP uczestniczyła większa liczba osób (284 pacjentów). W trzech pracach porównywano LPR z TRP (Abbou 1997, Heyns 2003, Kuhn 1997), w jednym z CPA i GSR (Green 2002a), w jednym LPR z BIC₁₅₀ (Smith 2004). Wiarygodność wszystkich badań oceniono na umiarkowaną lub średnią (2-3 punkty w skali Jadad).

W jednym badaniu (Heyns 2003) wykazano, że przeżycie całkowite po 9 miesiącach leczenia było niższe w grupie leczonej LPR niż w grupie TRP, aczkolwiek uzyskany wynik cechował się niską precyzją (graniczna istotność). Nie obserwowano natomiast różnic pomiędzy LPR a TRP odnośnie ryzyka wystąpienia bólu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a pozostałymi komparatorami w żadnym z analizowanych punktów końcowych dotyczących skuteczności (progresja, zgony), aczkolwiek dostępne badania dla tych porównań przeprowadzono na małych liczbie próbach.

Wyniki jednego badania wskazują, że odsetek całkowitych przeżyć po 9 miesiącach był istotnie statystycznie mniejszy w ramieniu LPR niż w grupie TRP, aczkolwiek jednoznaczne wnioskowanie o przewadze TRP nad LPR wydaje się nieuprawnione z uwagi na krótki okres obserwacji, graniczną istotność stwierdzonej różnicy oraz brak danych odnośnie wpływu na pozostałe punkty końcowe. Nie odnaleziono badań porównujących LPR z ORX.

13.3.3. Tryptorelina

Monoterapia TRP względem ORX porównywana była w 3 badaniach (Botto 2007, Parmar 1985, de Sy 1986, łącznie 269 pacjentów). Dodatkowo w 4 badaniach oceniano TRP względem innych leków (LPR: Abbou 1997, Heyns 2003, Kuhn 1997; BIC₁₅₀: Sciarra 2004, łącznie 467 pacjentów). Wiarygodność badań została oceniona na niską lub umiarkowaną (od 1 do 3 punktów w skali Jadad).

Monoterapia TRP nie różniła się istotnie statystycznie od ORX pod względem ryzyka zgonu ogółem, odsetka rocznych i 2-letnich przeżyć, odsetka rocznych, 2-letnich i 5-letnich przeżyć specyficznych dla nowotworu, jak również ryzyka progresji choroby i ryzyka wystąpienia bólu.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRP a BIC₁₅₀ odnośnie progresji choroby. W jednym badaniu odsetek przeżyć całkowitych po 9 miesiącach w grupie TRP był wyższy niż w grupie LPR, aczkolwiek różnica pomiędzy grupami znajdowała się blisko granicy istotności statystycznej.

Nie ma podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy TRP a ORX odnośnie wpływu na śmiertelność całkowitą, śmiertelność z powodu RGK, jak również progresję choroby. W jednym badaniu zaobserwowano korzystniejszy wpływ TRP niż LPR na przeżycie całkowite, aczkolwiek jednoznaczne wnioskowanie o przewadze TRP nad LPR wydaje się nieuprawnione z uwagi na krótki okres obserwacji, graniczną istotność różnicy oraz brak danych odnośnie wpływu na pozostałe punkty końcowe.

13.3.4. Bicalutamid

Monoterapia BIC oceniana była w 5 badaniach względem ORX (Badanie 301, 376 pacjentów) lub interwencji złożonej ORX/GSR (Badania 302 i 303 oraz Badania 306 i 307, łącznie 2019 pacjentów). Dodatkowo w dwóch małych próbach klinicznych BIC porównywano z LPR lub TRP (Sciarra 2004, Smith 2004, łącznie 100 pacjentów). Większość prac cechowała się niską wiarygodnością (1 punkt w Jadad).

Stosowanie BIC w dawce 50 mg/dobę w porównaniu z ORX/GSR związane jest z gorszym rokowaniem odnośnie śmiertelności całkowitej, czasu do progresji oraz czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia.

W populacji łącznej obejmującej zarówno pacjentów z miejscowo zaawansowanym, jak również rozsiałym RGK nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a kastracją (ORX/GSR) pod względem ryzyka zgonu ogółem. W podgrupie pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK (M0) również nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami odnośnie wpływu na przeżycie całkowite, jak również czas do wystąpienia progresji. Natomiast w subpopulacji pacjentów z przerzutami odległymi (M1) obserwowano różnice na niekorzyść BIC₁₅₀ zarówno dla przeżycia całkowitego, jak również czasu do wystąpienia progresji.

W badaniach z porównaniem bezpośrednim nie stwierdzono różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a analogami LHRH (LPR, TPR), aczkolwiek próby były zbyt małe do wykazania ewentualnych różnic odnośnie istotnych klinicznie punktów końcowych.

Stosowanie BIC₅₀ w porównaniu z kastracją chirurgiczną lub farmakologiczną związane jest z gorszym rokowaniem odnośnie przeżycia całkowitego, przeżycia związanego z RGK, progresji choroby oraz niepowodzenia leczenia.

W populacji z miejscowo zaawansowanym RGK nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIC₁₅₀ a ORX/GSR pod względem wpływu na śmiertelność całkowitą, jak również progresję choroby, natomiast pacjenci z rozsiałym RGK większe korzyści odnosili ze stosowania kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej niż z terapii BIC₁₅₀.

13.3.5. Flutamid

Flutamid oceniano w 2 badaniach RCT. W jednym komparatorem była ORX (Boccon-Gibod 1997, 104 pacjentów), w drugim CPA (EORTC 30892, 310 pacjentów). Obie prace uzyskały umiarkowaną ocenę wiarygodności (2 punkty w skali Jadad).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FLU a ORX pod względem ryzyka zgonu, czasu do progresji choroby oraz ryzyka progresji choroby, jednakże wyniki te pochodzą z jednego badania na małej liczbie próbie, która była niewystarczająca do wykazania ewentualnych różnic.

FLU nie różnił się również od CPA pod względem ryzyka zgonu, zgonu z powodu RGK oraz czasu do wystąpienia progresji.

Nie wykazano różnic pomiędzy FLU a ORX pod względem wpływu na śmiertelność ogólną oraz progresję choroby, jednakże badanie miało zbyt małą liczebność próby dla wykazania ewentualnych różnic między grupami. FLU nie różnił się od CPA pod względem wpływu na śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu RGK, jak również czas do wystąpienia progresji.

13.4. Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego

13.4.1. Goserelina

W pięciu badaniach RCT, cechujących się niską, umiarkowaną lub średnią wiarygodnością metodyczną, porównywano schemat GSR + FLU względem monoterapii GSR (IPCSG, PONCAP, Schulze 1988; 991 pacjentów; Jadad 1–3), monoterapii ORX (DAPROCA 86, EORTC 30583, Schulze 1988; 643 pacjentów; Jadad 1–3) oraz z całkowitą blokadą androgenową złożoną z ORX i FLU (Schulze 1988, 54 pacjentów; Jadad 1) .

Schemat GSR + FLU w porównaniu z monoterapią GSR nie różni się istotnie statystycznie pod względem ryzyka progresji choroby oraz ryzyka zgonu z powodu RGK. Wpływ terapii na śmiertelność całkowitą jest niejednoznaczny, gdyż nie wykazano różnic w ryzyku zgonu po różnych okresach obserwacji, podczas gdy odsetek estymowanych 2-letnich i 5-letnich przeżyć całkowitych był nieznacznie wyższy w grupie GSR + FLU.

Wyniki poszczególnych badań dla porównania GSR + FLU względem ORX nie są jednoznaczne. W jednym wykazano istotną statystycznie przewagę CAB pod względem poprawy przeżycia całkowitego, przeżycia specyficznego dla nowotworu, jak również czasu do wystąpienia progresji choroby. W drugim, porównywalnym pod względem liczebności próby oraz długości okresu leczenia, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic odnośnie żadnego z powyższych punktów końcowych. Metaanaliza obu badań wykazała istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji w grupie CAB, natomiast brak różnic pomiędzy interwencjami odnośnie ryzyka zgonu, jak również ryzyka zgonu z powodu RGK.

Schemat GSR + FLU porównywano ze schematem ORX + FLU w jednym badaniu, w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie zgonu ogółem, zgonu z powodu RGK oraz progresji choroby, aczkolwiek okres obserwacji był zbyt krótki (12 tygodni) do wykazania ewentualnych różnic między grupami.

Wyniki dostępnych badań wskazują na niewielkie i najpewniej nieistotne klinicznie różnice pomiędzy schematem GSR + FLU a monoterapią (GSR lub ORX) pod względem wpływu na śmiertelność ogólną, śmiertelność z powodu RGK, jak również progresję choroby.

13.4.2. Leuprorelina

W trzech badaniach RCT, cechujących się umiarkowaną lub średnią wiarygodnością metodyczną (Jadad 2–3), oceniano schemat LPR + FLU względem monoterapii LPR (Ferrari 1996, NCI 0036, Bono 1998; 994 pacjentów).

W jednym, największym badaniu (NCI 0036) wykazano, że stosowanie schematu LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR przyczynia się do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonów, poprawy przeżycia całkowitego oraz wydłużenia czasu do progresji. W pozostałych badaniach, obejmujących mniejsze liczebnie próby, różnice między interwencjami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Schemat LPR + FLU w porównaniu do monoterapii LPR wydaje się poprawiać przeżycie całkowite oraz czas do progresji, aczkolwiek wobec rozbieżnych wyników poszczególnych badań wniosek ten obarczony jest stosunkowo dużą niepewnością.

13.4.3. Tryptorelina

Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania TRP z AA w całkowitej blokadzie androgenowej.

13.4.4. Bicalutamid

Nie odnaleziono badań oceniających BIC w terapii dodanej do kastracji względem samej kastracji, jak również względem CPA. Wnioski dla porównania BIC vs FLU przedstawiono w rozdz. 13.4.7.

13.4.5. Flutamid

W 6 badaniach oceniano dodanie FLU do ORX (Ansari 2004, Kulkarni 2003, Rana 1995, SWOG / NCI 1015, Schulze 1988, Zalcborg 1996; 1881 pacjentów; Jadad 1–4), natomiast w 1 pracy oceniono FLU względem CPA w terapii dodanej do GSR (Di Silverio 1990; 100 pacjentów; Jadad 1).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem ORX + FLU a monoterapią ORX pod względem ryzyka zgonu, zgonu z powodu RGK, jak również ryzyka progresji choroby.

Wykazano natomiast, że w przypadku wystąpienia progresji w trakcie leczenia GSR + CPA, zastosowanie schematu GSR + FLU w porównaniu z kontynuacją leczenia GSR + CPA związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu ogółem, jak również ryzyka progresji choroby.

Nie stwierdzono wpływu dodania FLU do ORX na poprawę przeżycia całkowitego, jak również progresji choroby. FLU dodany do GSR, u pacjentów po progresji w trakcie stosowania GSR + CPA zmniejsza śmiertelność całkowitą oraz ryzyko progresji w porównaniu z kontynuacją terapii schematem GSR + CPA.

13.4.6. Porównanie gosereliny z leuproreliną

W jednym badaniu o dobrej wiarygodności porównywano skuteczność GSR względem LPR w całkowitej blokadzie androgenowej w połączeniu z BIC₅₀ lub FLU (Schellhammer 1997; 813 pacjentów; Jadad 4).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy LPR a GSR w terapii dodanej do FLU/BIC₅₀ w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem, jak również ryzyka progresji choroby. Analiza w warstwach z uwzględnieniem rodzaju antyandrogenu wykazała, że w podgrupie otrzymującej FLU stosowanie GSR przyczyniało się do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka zgonu ogółem w porównaniu z LPR, natomiast dla progresji choroby różnice nie były istotne statystycznie.

Porównanie GSR z LPR w terapii dodanej do AA nie pozwala na jednoznaczne określenie różnic pomiędzy analogami LHRH, aczkolwiek w podgrupie leczonej flutamidem, goserelina wykazywała się korzystniejszym wpływem na śmiertelność ogólną niż LPR.

13.4.7. Porównanie flutamidu z bicalutamidem

W jednym badaniu o dobrej wiarygodności porównywano skuteczność FLU względem BIC₅₀ w połączeniu z GSR lub LPR (Schellhammer 1997; 813 pacjentów Jadad 4).

W porównaniu FLU z BIC₅₀ w terapii dodanej do LHRHa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka zgonu ogółem, jak również ryzyka progresji choroby. Analiza w podgrupach z uwzględnieniem rodzaju LHRHa wykazała, że w przypadku stosowania LPR ryzyko zgonu było mniejsze u pacjentów leczonych BIC₅₀ niż w grupie otrzymującej FLU, natomiast różnice odnośnie ryzyka progresji nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Porównanie FLU z BIC₅₀ w terapii dodanej do LHRHa nie pozwala jednoznacznie określić różnic pomiędzy interwencjami, aczkolwiek w podgrupie leczonej leuproreliną, BIC₅₀ wykazywał się korzystniejszym wpływem na śmiertelność ogólną niż FLU.

13.5. Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostżeń

13.5.1. LHRHa + FLU vs LHRHa

Wykazano, że stosowanie FLU prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu zaostżeń w pierwszych dniach leczenia antyandrogenem. Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami odnośnie zmiany poziomu testosteronu oraz progresji choroby. Wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa podano w sposób uniemożliwiający porównanie ocenianych schematów.

Wykazano, że FLU stosowany przed i na początku leczenia analogiem LHRH przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zespołu zaostżeń.

13.5.2. LHRHa + BIC/FLU vs LHRHa + CPA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi antyandrogenami (FLU/BIC₅₀ vs CPA) stosowanymi w prewencji zespołu zaostżeń na wystąpienie wzrostu poziomu PSA, jak również zmiany poziomu testosteronu. W jednym badaniu odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi był wyższy w grupie CPA niż w grupie BIC.

Brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy poszczególnymi AA odnośnie skuteczności w prewencji zespołu zaostżeń związanego z rozpoczęciem leczenia LHRHa.

14. WNIOSKI DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

14.1. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

Dane dotyczące działań niepożądanych raportowano tylko w pojedynczych badaniach RCT. Wskazują one, że brak jest podstaw do stwierdzenia różnic pomiędzy grupami odnośnie działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, a tylko w jednej pracy stwierdzono, że odsetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane ogółem był wyższy w grupie LPR niż w grupie kontrolnej. Dostępne dane z badań RCT nie pozwalają na ocenę ryzyka ginekomastii, uderzeń gorąca, zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań, dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz zaburzeń czynności wątroby. W badaniu TROG 9601, oceniającym GSR + FLU przed RT względem samej RT wykazano, że bezpośrednio po zakończeniu RT grupy nie różniły się pod względem dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz ze strony układu moczowego, natomiast aktywność seksualna była istotnie niższa w grupie neoadjuwantu. Po 12 miesiącach od zakończenia RT nadal obserwowano przewagę grupy kontrolnej, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami były mniejsze niż bezpośrednio po RT.

14.2. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

W większości badań wykazano, że stosowanie HT w ramach adjuwantu związane było z wyższym ryzykiem działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania, a dodatkowo w jednym badaniu dotyczącym BIC₁₅₀ obserwowano również wzrost ryzyka działań niepożądanych ogółem. Warto jednak podkreślić, że badanie dotyczące BIC₁₅₀ vs PLC było przeprowadzone na największej liczbie próbie (spośród wszystkich odnalezionych w ramach przeglądu), a zatem najpewniej jako jedyne miało wystarczającą moc do wykazania różnic między grupami.

Stosowanie AA w monoterapii, jak również w ramach CAB związane jest ze znacznym wzrostem ryzyka wystąpienia ginekomastii, natomiast na podstawie dostępnych danych nie można wnioskować o wpływie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej na występowanie tego zjawiska, aczkolwiek dane z jednego badania (dla GSR/ORX) wskazują na wyższe ryzyko zdarzeń w grupie adjuwantu.

W większości badań obserwowano, że stosowanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej jako adjuwantu wiąże się z bardzo częstym występowaniem uderzeń gorąca, zgłaszanym przez 59–72% pacjentów, a tam gdzie była możliwa analiza statystyczna, wykazywano różnice istotne statystycznie na niekorzyść HT. Wśród chorych leczonych BIC₁₅₀ uderzenia gorąca raportowano znacznie rzadziej (9% pacjentów), aczkolwiek znamienne częściej niż w grupie kontrolnej.

Terapia adjuwantowa z wykorzystaniem LHRHa (w monoterapii lub jako CAB) prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z układem moczowym, natomiast stosowanie BIC₁₅₀ w tym

wskazaniu związane było z wyższym ryzykiem zakażeń układu moczowego oraz niższym ryzykiem krwimoczcu.

W pojedynczych badaniach obserwowano, że HT adjuwantowa związana była z wyższym ryzykiem zaburzeń żołądkowo-jelitowych (GSR/ORX), nudności lub wymiotów (FLU) oraz wzrostu poziomu AST (GSR). Z kolei dla GSR stosowanej po RT wykazano niższe ryzyko biegunki (w tym ciężkiej) w grupie adjuwantu w porównaniu z grupą kontrolną.

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu terapii adjuwantowej na wzrost ryzyka zawału mięśnia sercowego, jak również zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badania oceniające jakość życia wskazują, że stosowanie LHRHa w terapii adjuwantowej wiązało z pogorszeniem funkcji seksualnych, które jednak wracały do poziomu nieróżniącego się znamienne statystycznie od grupy kontrolnej po zaprzestaniu terapii. Nie obserwowano natomiast pogorszenia całkowitej oceny jakości życia, jak również poszczególnych jej komponentów, takich jak sprawność fizyczna czy sprawność umysłowa. W przypadku stosowania BIC₁₅₀ obserwowano pogorszenie funkcji seksualnych, aczkolwiek autorzy badania określali to pogorszenie jako niewielkie.

14.3. Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego

W większości badań raportowano odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi prowadzącymi do utraty z badania. Zdarzenia te występowały rzadko, bez istotnych statystycznie różnic między grupami. Wyższe ryzyko utraty z badania obserwowano jedynie w grupie FLU względem CPA.

Nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami odnośnie działań niepożądanych ogółem oraz poważnych działań niepożądanych, aczkolwiek zdarzenia te raportowano tylko w pojedynczych pracach.

Ginekomastia stosunkowo rzadko występowała w przypadku zastosowania kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (od 0 do 8%), natomiast zdecydowanie częściej u pacjentów otrzymujących AA. Wykazano, że BIC oraz FLU znamienne statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia ginekomastii w porównaniu z kastracją, a FLU zwiększa również ryzyko w porównaniu z CPA.

Stosowanie LHRHa oraz ORX związane jest ze znamienne wyższym ryzykiem występowania uderzeń gorąca oraz pogorszeniem funkcji seksualnych niż w przypadku stosowania AA. Z kolei LHRHa wydają się nieco częściej powodować uderzenia gorąca niż ORX, aczkolwiek wyniki w tym zakresie nie są jednoznaczne.

Nudności i biegunkę częściej obserwowano w grupie leczonej BIC niż w grupie ORX. Dla pozostałych porównań nie uzyskano istotnych statystycznie różnic lub dane nie były dostępne. BIC rzadziej niż ORX/GSR prowadził do wystąpienia dolegliwości związanych z układem moczowym. Nie stwierdzono

różnic pomiędzy LHRHa oraz ORX, jak również pomiędzy poszczególnymi preparatami z grupy LHRHa.

Na podstawie badań RCT dotyczących HT zaawansowanego RGK nie można wnioskować o wpływie terapii na ryzyko sercowo-naczyniowe, złamania, zaburzenia funkcji wątroby.

14.4. Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego

Dodanie FLU do ORX w porównaniu z monoterapią ORX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W porównaniu bezpośrednim wykazano, że FLU znamienne statystycznie zwiększał ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych również w porównaniu z BIC₅₀ (obydwa leki w skojarzeniu z LHRHa).

Nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami odnośnie ryzyka impotencji oraz ryzyka zaburzeń erekcji, a także odsetka pacjentów zgłaszających obniżenie libido. Zdarzenia te występowały u znacznego odsetka pacjentów, aczkolwiek raportowano je w pojedynczych badaniach.

W większości badań raportowano natomiast wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie nudności, biegunek, a także zaburzeń funkcji wątroby.

Nudności istotnie statystycznie częściej raportowano u pacjentów stosujących GSR + FLU niż u pacjentów leczonych monoterapią ORX lub GSR. Nie wykazano natomiast wpływu LPR + FLU w porównaniu z monoterapią LPR w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Dodanie FLU do GSR, LPR lub ORX istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia biegunek w porównaniu z monoterapią GSR, LPR oraz ORX. Podobnie, znamienne statystycznie różnice na niekorzyść FLU stwierdzono w porównaniu z BIC₅₀ w terapii dodanej do LHRHa.

FLU stosowany w ramach CAB w porównaniu z kastracją farmakologiczną (GSR) zwiększał również ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy różnymi rodzajami kastracji (GSR vs LPR) stosowanymi w CAB, jak również pomiędzy różnymi antyandrogenami (FLU vs BIC₅₀) stosowanymi w połączeniu z LPR, podczas gdy w skojarzeniu z GSR flutamid częściej powodował zaburzenia funkcji wątroby niż BIC₅₀.

W jednym badaniu raportowano wystąpienie AE związanych z układem moczowym. Wykazano, iż stosowanie w całkowitej blokadzie androgenowej BIC₅₀ zamiast FLU przyczynia się do wzrostu ryzyka hematurii, nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów raportujących nocne oddawanie moczu oraz niewydolność nerek prowadzącą do przerwania terapii.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe raportowano w pojedynczych badaniach, w których zdarzenia te odnotowywano u niewielkiego odsetka pacjentów. W żadnym przypadku nie zaobserwowano różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

14.5. Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostżeń

Ze względu na krótki okres obserwacji oraz małe liczebności prób wnioskowanie na temat bezpieczeństwa AA w oparciu o badania dotyczące prewencji zespołu zaostżeń wydaje się nieadekwatne. W większości prac nie raportowano danych lub nie wykazano różnic między grupami. W jednym badaniu wykazano, że ryzyko AE ogółem było wyższe w grupie BIC niż w grupie CPA.

15. DYSKUSJA

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o badania zidentyfikowane w ramach systematycznego przeglądu literatury, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi AOTM z 2009 roku. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), jak również specyficzne bazy dotyczące tematyki onkologicznej. Zgodnie z protokołem do analizy włączano randomizowane badania kliniczne, ukierunkowane na ocenę HT w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych (zgony, przeżycie całkowite, progresja kliniczna), jak również surogatów (progresja biochemiczna, utrzymanie prawidłowego poziomu PSA, dodatnie marginesy chirurgiczne, stadium zaawansowania RGK). Populację docelową stanowili chorzy z RKG w różnych stadiach zaawansowania choroby. We wczesnym RGK najważniejsze znaczenie ma leczenie radykalne, czyli PT lub RT, natomiast HT pełni rolę wspomagającą i stosowana jest przed leczeniem (neoadjuwant) lub po leczeniu radykalnym (adjuwant). W związku z tym w tej subpopulacji HT oceniano jako terapię dodaną do leczenia podstawowego względem samego leczenia podstawowego. Natomiast w zaawansowanym RGK hormonoterapię porównywano z ORX, gdyż jest to złoty standard leczenia hormonalnego, zapewniający niemal całkowitą eliminację testosteronu z organizmu. Przedmiotem oceny było 5 preparatów najczęściej stosowanych w Polsce (goserelina, leuprorelina, tryptorelina, bicalutamid, flutamid). Na podstawie wytycznych EUA zidentyfikowano wprowadzić kilka dodatkowych substancji (nilutamid, buserelinę, CPA), jednakże spośród nich w Polsce dostępny jest tylko CPA. Ostatecznie więc oceniane interwencje porównywano z ORX lub NT/placebo, a dodatkowo poszczególne preparaty między sobą oraz względem CPA. Uwzględnianie dwóch pozostałych leków (nilutamid, buserelina) uznano za nieuzasadnione, gdyż analiza taka nie odpowiadałaby warunkom polskim. Wykluczano również badania dotyczące populacji japońskiej, gdyż w tej grupie chorych, ze względu na odmienny metabolizm, stosuje się mniejsze dawki LHRHa, a zatem uzyskanych różnic w efektach zdrowotnych nie można odnosić do pacjentów leczonych w Polsce. Jedynym wyjątkiem od powyższej reguły była analiza dotycząca skuteczności AA w prewencji zespołu zaostreń, w ramach której odnaleziono tylko 4 badania, w tym dwa dotyczące populacji japońskiej (Noguchi 2001, Tsushima 2001), natomiast w jednym jako LHRHa stosowano buserelinę (Waxman 1988).

W sumie w wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 64 badania RCT, które oceniały hormonoterapię adjuwantową i neoadjuwantową we wczesnym RGK oraz monoterapię lub CAB w zaawansowanym RGK. W większości dostępnych prac populacja była zróżnicowana pod względem stadium choroby, przy czym HT neoadjuwantowa i adjuwantowa najczęściej były oceniane wśród chorych z rakiem ograniczonym do gruczołu krokowego lub z rakiem miejscowo zaawansowanym, podczas gdy HT paliatywna była badana w raku rozsiałym i miejscowo zaawansowanym. W części prac populacja była bardziej jednorodna, ograniczona tylko do jednego stadium zaawansowania (np. tylko RGK ograniczony), tym niemniej na potrzeby analizy dokonano podziału populacji na dwie podgrupy: 1) rak wczesny (tj. ograniczony lub miejscowo zaawansowany) oraz 2) rak zaawansowany (tj. rozsiały lub miejscowo zaawansowany). Dodatkowo w części prac oceniano stosowanie AA

w prewencji zespołu zaostżeń. W sumie więc analiza została podzielona na 5 schematów, z których dwa dotyczyły wczesnego RGK (neoadjuwant i adjuwant), a trzy zaawansowanego RGK (ocena skuteczności monoterapii, porównanie monoterapii względem CAB, prewencja zespołu zaostżeń). Biorąc jednak pod uwagę, że celem analizy była ocena poszczególnych preparatów, a nie strategii leczenia - we wszystkich schematach ocenę prowadzono z podziałem na rodzaj preparatu. Takie podejście sprawiło, że dla większości porównań dostępne były pojedyncze badania. Tam gdzie było to możliwe, dokonywano kumulacji ilościowej wyników, ale ze względu na różnorodność populacji, interwencji oraz schematów leczenia większość wyników i wniosków pochodzi z pojedynczych prac. Odnalezione badania różniły się również pod względem sposobu dawkowania leków. W starszych publikacjach stosowano analogi LHRH codziennie, podczas gdy aktualnie dostępne są preparaty o zmodyfikowanym uwalnianiu, podawane w odstępach 1, 3 lub 6-miesięcznych. W sumie w 3 badaniach nie określono schematu dawkowania LHRHa (EORTC 22961, Green 2002a, Ferrari 1996), natomiast w jednym preparat podawano raz dziennie (Kaisary 1991). Spośród tych prac, jedynie badanie EORTC 22961, dotyczące HT adjuwantowej do RT, przeprowadzono na stosunkowo dużej liczbie próbie, a jego wyniki były spójne z wynikami pozostałych prób klinicznych w tym wskazaniu. Pozostałe 3 badania przeprowadzono na małych liczbie próbach, a zatem ich wpływ na ostateczne wyniki i wnioski z analizy jest niewielki. W przypadku monoterapii BIC uwzględniano obie dawki leku (tj. 50 i 150 mg/dobę), pomimo że w Polsce w monoterapii zarejestrowana jest tylko dawka 150 mg/dobę. Uzasadnieniem dla takiego postępowania był fakt, że zdaniem FDA dawka 150 mg/dobę nie powinna być stosowana i np. w USA dostępna jest tylko dawka 50 mg, przeznaczona do stosowania łącznie z LHRHa w ramach CAB. [291]

Dane dotyczące skuteczności dla danego punktu końcowego (np. zgon, progresja) raportowano jako liczbę (odsetek) pacjentów ze zdarzeniem w określonym czasie albo jako wynik analizy przeżycia (estymacja metodą Kapłana-Meiera lub hazardu Coxa). W większości przypadków wynik estymacji podawano w postaci parametru względnego (HR) i/lub wartości p, natomiast w niektórych przypadkach dostępna była tylko forma graficzna (na wykresie) lub odsetki estymowanych przeżyć po określonym czasie (podane w postaci wartości liczbowej, ale bez HR i wartości p). W związku z powyższym przeprowadzono oddzielne analizy dla ryzyka wystąpienia zdarzenia w okresie obserwacji oraz oddzielne dla odsetka przeżyć rocznych, 2-letnich i 5-letnich. W przypadku rozbieżności wnioskowano na podstawie hazardu względnego lub wartości p, gdyż analiza metodą krzywych przeżycia pozwala uwzględnić nie tylko fakt wystąpienia zdarzenia, ale również czas, po którym to zdarzenia miało miejsce. W drugiej kolejności wnioskowano na podstawie ryzyka względnego, wyznaczonego w oparciu o odsetki pacjentów z danym punktem końcowym. Wyniki analizy dla odsetka pacjentów przeżywających określony czas uznano za obarczone największą niepewnością, gdyż dane pochodziły z estymacji (odsetek estymowanych przeżyć rzadko odpowiada rzeczywistej liczbie pacjentów po takim samym okresie czasu), a ponadto najczęściej pozyskiwano je z innych opracowań wtórnych lub odczytywano z wykresów, co dodatkowo zwiększa niepewność wyniku.

Większość odnalezionych badań nie była ukierunkowana na ocenę profilu bezpieczeństwa, a sposób raportowania działań niepożądanych w wielu przypadkach był niepełny lub prowadził do zaskakujących wniosków. Przykładowo w badaniu De Sy 1986, oceniającym TRP vs ORX, impotencję raportowano u 2% pacjentów w grupie TRP i u żadnego w grupie ORX. Bardzo podobne wyniki podano w pracy Vogelzang 1995, gdzie impotencję zgłaszano u 10% w grupie GSR i 1% w grupie ORX. Generalnie jednak na podstawie badań RCT można wnioskować o wpływie HT na typowe zdarzenia niepożądane, wynikające z mechanizmu działania substancji czynnej. Wykazano, że stosowanie LHRHa związane było z częstszym występowaniem uderzeń gorąca i pogorszeniem funkcji seksualnych, zwłaszcza w okresie stosowania leków. Podawanie antyandrogenów prowadziło bardzo często do wystąpienia ginekomastii. Pojedyncze badania sugerują również, że stosowanie LHRHa mogło zwiększać ryzyko dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego czy układu moczowego. Natomiast badania dotyczące CAB wskazują, że dodanie flutamidu do LHRHa związane jest z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka występowania działań niepożądanych, w tym w szczególności dolegliwości żołądkowo-jelitowych oraz zaburzenia funkcji wątroby. W żadnym z badań RCT włączonych do analizy klinicznej nie były dostępne dane pozwalające na ocenę wpływu HT na ryzyko sercowo-naczyniowe, układ kostny, rozwój cukrzycy czy występowanie innych rzadkich zdarzeń. W związku z tym przeprowadzono poszerzoną ocenę profilu bezpieczeństwa na podstawie zidentyfikowanych opracowań wtórnych oraz ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa - publikowanych przez FDA i EMA. Dane uzyskane z dostępnych przeglądów systematycznych wskazują, że stosowanie hormonoterapii zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań kostnych oraz chorób sercowo-naczyniowych. Informacje te wydają się być spójne z ostrzeżeniami wydanymi w ostatnich latach przez FDA i EMA, które wskazują na możliwy związek LHRHa z wystąpieniem cukrzycy, drgawek oraz chorób sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa czy udar mózgu. Z kolei stosowanie CPA (w dawkach 10 mg lub więcej) zwiększa ryzyko oponiaków, a podawanie BIC wpływa na wzrost chorobowości sercowo-naczyniowej oraz możliwość wystąpienia ciężkiej niewydolności wątroby.

Zgodnie z protokołem analiza kliniczna oparta została wyłącznie na badaniach z randomizacją, które dotyczą efektywności eksperymentalnej. Teoretycznie w przypadku terapii LHRHa można się spodziewać, że różnice pomiędzy efektywnością eksperymentalną a rzeczywistą nie będą duże, gdyż aktualnie dostępne są w Polsce preparaty o przedłużonym uwalnianiu, w przypadku których stopień zgodności z zaleceniami lekarskimi (*compliance*) jest stosunkowo duży nie tylko w badaniach klinicznych, ale również w praktyce. Z drugiej jednak strony dane dotyczące związku pomiędzy efektywnością eksperymentalną a rzeczywistą odnośnie ocenianego problemu zdrowotnego są ograniczone. W 2009 roku opublikowano analizę danych pochodzących z rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, dotyczących skuteczności HT adjuwantowej po PT u pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK oraz z zajęciem węzłów chłonnych (Wong 2009 [292]). Nie wykazano w niej istotnego statystycznie wpływu HT adjuwantowej na przeżycie całkowite, a więc nie potwierdzono wyników pochodzących z badania randomizowanego Messing 2006, które dotyczyło analogicznej populacji. Autorzy publikacji Wong 2009 wskazują na kilka potencjalnych przyczyn tych rozbieżności, w tym między innymi bardziej zaawansowane stadium RGK oraz młodszy wiek populacji

w badaniu Messing 2006. Warto również zwrócić uwagę, że w publikacji Wong 2009 nie podano informacji odnośnie rodzaju HT. Tymczasem wyniki badań RCT pokazują, że forma HT może mieć wpływ na efekty leczenia. Stosowanie GSR/ORX po PT przyczynia się do poprawy przeżycia całkowitego (Messing 2006), czego nie potwierdzono w przypadku stosowania FLU po PT (Wirth 2004a). Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej HT adjuwantowej lub neoadjuwantowej po RT, jak również HT paliatywnej w rozsianym RGK.

Skuteczność terapii neoadjuwantowej oceniano w 13 badaniach z randomizacją, które cechowały się niską lub umiarkowaną wiarygodnością (od 1 do 3 punktów), głównie z uwagi na brak zaślepienia. Wydaje się jednak, że ze względu na rodzaj terapii zaślepienie mogłoby być nieetyczne, gdyż wymagałoby stosowania przez okres kilku miesięcy placebo w grupie kontrolnej (równolegle do HT w grupie interwencji), co wiązałoby się z koniecznością opóźnienia leczenia podstawowego i mogłoby doprowadzić do postępu choroby, a tym samym do pogorszenia rokowania. Wydaje się zatem, że przynajmniej część dostępnych badań cechuje się maksymalną możliwą do uzyskania wiarygodnością, aczkolwiek wśród 13 badań dla terapii neoadjuwantowej są również prace o niskiej jakości metodycznej, w których nie przedstawiono opisu metody randomizacji i nie podano przyczyn utraty z badania. Spośród odnalezionych prac w trzech terapię podstawową stanowiła RT, natomiast w pozostałych PT.

Analiza kliniczna wskazuje, że stosowanie terapii neoadjuwantowej gosereliną i flutamidem przed RT (lub przed i w trakcie RT) przyczynia się do poprawy długoterminowego rokowania u pacjentów z ograniczonym lub miejscowo zaawansowanym RKG. Dane pochodzą z 2 badań, których wiarygodność w skali Jadad oceniono jako umiarkowaną, przy czym głównym ograniczeniem metodycznym był brak zaślepienia, które w tym przypadku byłoby nieetyczne. W grupie otrzymującej hormonoterapię neoadjuwantową obserwowano zarówno zmniejszenie śmiertelności związanej z RGK, jak również śmiertelności całkowitej. Wartość parametru bezwzględnego dla zgonu ($NNT_{5,9-6,7lat} = 16 [9; 72]$) wskazuje na umiarkowaną, ale najpewniej istotną korzyść kliniczną. W jednym z dwóch badań dla GSR + FLU przed RT (RTOG 8610) nie wykazano wprawdzie istotnych statystycznie różnic w odsetku 5-letnich przeżyć, jednak analiza ta opierała się na danych pochodzących z estymacji metodą krzywych przeżycia, dlatego wydaje się mniej wiarygodna niż analiza na podstawie danych dotyczących rzeczywistej liczby zgonów w okresie obserwacji. W związku z powyższym, wnioskowanie zostało oparte na wynikach uzyskanych dla ryzyka zgonu oraz ryzyka zgonu z powodu RGK, a nie na 5-letnich przeżyciach odczytanych z wykresu. Inną przyczyną tych rozbieżności mogą być różnice w długości okresu obserwacji (przeżycia 5-letnie vs zgony w okresie ok. 6 lat).

Z analizy danych dla poszczególnych okresów obserwacji wynika, że korzystny wpływ HT neoadjuwantowej poprzedzającej RT na śmiertelność całkowitą uwidocznił się po około 6-7 latach, podczas gdy w dłuższym horyzoncie czasowym (>11 lat) różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Można to tłumaczyć tym, że w miarę upływu czasu rośnie wpływ śmiertelności niezwiązanej z RGK. Potwierdza to analiza dla przeżycia wolnego od przerzutów odległych z tego

samego badania (RTOG 86-10), w której wykazano przewagę grupy neoadjuwantu po ok. 12 latach obserwacji (mediana). Generalnie wszystkie 3 schematy stosowania GSR + FLU w terapii neoadjuwantowej do RT okazały się skuteczne pod względem redukcji ryzyka zgonu ogółem czy zgonu z przyczyn RKG, tym niemniej zarysowała się pewna przewaga w grupach stosujących HT dłużej niż 3 miesiące. Przykładowo dla terapii 3-miesięcznej nie uzyskano istotnych statystycznie różnic odnośnie wydłużenia przeżycia specyficznego dla nowotworu (CSS), jak również przeżycia bez przerzutów odległych, a odsetek pacjentów z przerzutami w grupie neoadjuwantu był nawet numerycznie wyższy niż w grupie kontrolnej (22% vs 19%; $p = 0,63$). Tymczasem w grupach leczonych przez 4 lub 6 miesięcy uzyskano istotną statystycznie korzyść odnośnie redukcji przerzutów odległych, a w grupie leczonej przez 6 miesięcy przed RT również przewagę dotyczącą CSS. Z drugiej jednak strony bezpośrednie porównanie różnych długości trwania terapii neoadjuwantowej (Kumar 2006) wskazuje, że terapia 3-miesięczna nie różniła się istotnie statystycznie od terapii 6-miesięcznej (OR = 1,00 [0,54, 1,85]), jak również od terapii 8-miesięcznej (OR = 0,88 [0,62; 1,26]) pod względem przeżycia wolnego od progresji biochemicznej. Analiza w podgrupach w zależności od stopnia złośliwości wskazuje, że korzyści z leczenia neoadjuwantowego odnosili przede wszystkim pacjenci z Gleason score od 2 do 6 punktów, podczas gdy w podgrupach z wyższymi wartościami nie obserwowano korzyści ze stosowania HT neoadjuwantowej.

Dane dotyczące skuteczności pozostałych LHRHa (tj. innych niż GSR + FLU) w terapii neoadjuwantowej przed lub w trakcie RT są ograniczone. W jedynym badaniu dla LPR + FLU (Laverdiere 1997) przed RT wykazano, że w grupie leczonej terapią neoadjuwantową odsetek pacjentów z PSA < 1 ng/ml po 2 latach obserwacji był znamienne wyższy niż wśród pacjentów leczonych samą RT. Wydaje się jednak, że zarówno charakter punktu końcowego (surogat), jak też krótki okres obserwacji i mała liczebność próby nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie na temat odległych korzyści ze stosowania schematu LPR + FLU. Nie odnaleziono żadnych badań RCT dla skuteczności TRP przed RT.

Terapia neoadjuwantowa przed PT była przedmiotem oceny w 10 badaniach RCT (o zróżnicowanej wiarygodności metodycznej). Dane dotyczą wszystkich 3 preparatów z grupy LHRHa, ocenianych w monoterapii lub w terapii dodanej do AA. Odnaleziono również 2 prace dotyczące monoterapii bicalutamidem. We wszystkich pracach (za wyjątkiem jednej, dotyczącej monoterapii GSR) wykazano, że stosowanie terapii neoadjuwantowej przed zabiegiem pozwala na istotną redukcję ryzyka pozytywnych marginesów chirurgicznych, a w części badań obserwowano również korzyści związane ze zmniejszeniem wielkości guza. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu terapii neoadjuwantowej stosowanej przed PT na redukcję śmiertelności ogólnej, jak również śmiertelności związanej z RGK, pomimo że w niektórych badaniach okres obserwacji był stosunkowo długi (do 8 lat). Z drugiej jednak strony badania te zaprojektowano do oceny marginesów chirurgicznych lub zmiany wielkości guza, natomiast żadne nie było zaprojektowane do oceny śmiertelności. Na podstawie metaanalizy 2 badań (GSR + FLU przed PT) wykazano istotną statystycznie redukcję odsetka 5-letnich przeżyć wolnych od progresji biochemicznej, przy czym dane wzięte do analizy pochodziły z krzywych przeżycia. Wyniki tych samych badań, raportowane w okresie obserwacji (bez

estymacji) odnośnie odsetka pacjentów z progresją biochemiczną (Fair 1997), jak również biochemiczną lub kliniczną (Witjes 1997), wskazują na brak istotnych statystycznie różnic. W tej sytuacji, wobec rozbieżności wyników oraz ograniczeń analizy na podstawie estymacji uznano, iż brak jest podstaw do stwierdzenia, że terapia GSR + FLU przed PT zmniejsza ryzyko progresji. Dodatkową przesłanką do takiego wniosku są również ograniczenia metodyczne obu badań, w tym m.in. stosunkowo duży odsetek pacjentów wycofanych z badania.

Tylko w części badań dotyczących HT neoadjuwantowej przed PT przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją w zależności od stadium zawaansowania i/lub stopnia złośliwości wg Gleasona. W jednym z nich (Hugosson 2002) zaobserwowano, że większy rozmiar guza oraz wysoki poziom PSA związane są z większą korzyścią (zmniejszeniem ryzyka pozytywnych marginesów) ze stosowania HT neoadjuwantowej (TRP). W innych pracach, w których również stosowano stratyfikację ze względu na stadium zaawansowania RGK, nie raportowano zależności pomiędzy zaawansowaniem choroby a odpowiedzią na leczenie (Schulman 2000).

W dostępnym przeglądzie systematycznym dotyczącym terapii neoadjuwantowej, opublikowanym przez Cochrane Collaboration (Kumar 2006), uzyskano zbliżone wnioski jak w niniejszej analizie, przy czym w przeciwieństwie do przeglądu Kumar 2006, celem naszej pracy była ocena skuteczności poszczególnych leków w terapii neoadjuwantowej, a nie tylko skuteczności strategii terapeutycznej polegającej na stosowaniu HT przed leczeniem podstawowym.

Hormonoterapia adjuwantowa była oceniana w 13 badaniach RCT, które w większości cechowały się umiarkowaną wiarygodnością (2 do 3 punktów w skali Jadad). Tylko jedno oceniające BIC₁₅₀ względem placebo uzyskało wysoką, 5-punktową notację. Główną przyczyną umiarkowanej oceny wiarygodności większości prac był brak zaślepienia, które w tym przypadku jest możliwe i etycznie dopuszczalne. W większości prac w grupie kontrolnej nie stosowano hormonoterapii, natomiast tylko w jednej małej próbie klinicznej, ukierunkowanej na ocenę parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym, przeprowadzono bezpośrednie porównanie GSR z BIC₁₅₀. Poszczególne badania były zróżnicowane pod względem charakterystyki populacji, interwencji oraz dodatkowych terapii. W większości z nich uczestniczyli pacjenci z miejscowo zaawansowanym RGK, w czterech populacja była mieszana, a w dwóch innych brali udział tylko pacjenci z ograniczonym RGK. Czas trwania leczenia adjuwantowego w badaniach mieścił się w przedziale od 12 do 36 miesięcy – tylko w jednym badaniu dotyczącym ograniczonego RGK był krótszy (6 miesięcy). W dwóch badaniach wszyscy pacjenci początkowo byli leczeni HT przez 4–6 miesięcy. Pomimo różnic pomiędzy badaniami odnośnie populacji i schematów leczenia uzyskano dość spójne wyniki, świadczące o korzystnym wpływie HT adjuwantowej z wykorzystaniem kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej na zmniejszenie progresji, wydłużenie przeżycia specyficznego dla nowotworu, a dla większości porównań również przeżycia całkowitego. Wartości NNT dla zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem w zależności od badania i rodzaju interwencji wynoszą od 5 do 18 w okresie obserwacji od 4,5 do 7,1 lat, co świadczy o istotnej klinicznie różnicy w sile interwencji. Warto jednak zwrócić uwagę, że większość tych prac dotyczyło stosowania LHRHa po RT, podczas gdy tylko jedno

przeprowadzono u pacjentów poddanych PT (Messing 2006). Stosowanie terapii adjuwantowej z wykorzystaniem antyandrogenów w monoterapii związane było ze zmniejszeniem progresji, przy braku poprawy odnośnie przeżycia całkowitego, jak również przeżycia specyficznego dla RGK.

Analiza wyników w zależności od okresu obserwacji wskazuje, że korzyści odnośnie całkowitego przeżycia uwidaczniały się najwyraźniej po okresie od 5 do 7 lat, podczas gdy w dłuższym horyzoncie czasowym (ponad 11 lat) różnica ulegała zmniejszeniu. Jednocześnie różnice w śmiertelności związanej z RGK, progresji oraz redukcji ryzyka przerzutów odległych utrzymywały się na istotnym statystycznie poziomie przez cały okres obserwacji. Należy to tłumaczyć faktem, że w dłuższym horyzoncie czasowym zwiększa się wpływ zgonów z innych przyczyn niż RGK.

W części badań w grupie adjuwantu stosowano jeden konkretny preparat, przy czym tego rodzaju dane dostępne są tylko dla trzech ocenianych substancji czynnych – GSR, BIC i FLU. Ocena pozostałych dwóch preparatów (LPR, TRP) w tym wskazaniu możliwa jest wyłącznie w sposób pośredni, czyli na podstawie badań, gdzie w grupie adjuwantu stosowano jeden z dwóch preparatów LHRHa do wyboru. W badaniu EORTC 22961 większość pacjentów stosowała jednak TRP (ponad 60%), natomiast pozostali GSR (30%) lub inne LHRHa (poniżej 10%). Z kolei w badaniu D'Amico 2004a przeważała LPR (90%), natomiast GSR stosowało tylko około 10% chorych (oba preparaty dodane do FLU). W żadnym z tych badań nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem rodzaju preparatu, tym niemniej biorąc pod uwagę spójne wyniki większości badań oraz odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi preparatami w badaniach D'Amico 2004a i EORTC 22961 wydaje się, że wszystkie 3 preparaty można uznać za leki o potwierdzonej skuteczności, choć faktem jest, że najwięcej danych dotyczy GSR. Wpływ stosowania AA w ramach terapii adjuwantowej oceniano w dwóch badaniach – w jednym stosowano BIC po leczeniu podstawowym (PT, RT lub WW), w drugim FLU po PT. W obu pracach korzyści ze stosowania terapii ograniczały się do zmniejszenia progresji, bez wpływu na śmiertelność całkowitą jak również śmiertelność związaną z RGK.

Z analizy dostępnych doniesień naukowych można również wysnuć wniosek, że korzyści ze stosowania terapii adjuwantowej związane są głównie ze stosowaniem kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej po RT. Dane dotyczące skuteczności HT po prostatektomii są ograniczone i mniej jednoznaczne. W jednej publikacji (Messing 2006) wykazano istotne statycznie wpływ GSR lub ORX na poprawę przeżycia całkowitego i zmniejszenie progresji choroby u pacjentów po PT, przy czym podkreślić należy że była to grupa pacjentów o wyjściowo niekorzystnym rokowaniu (miejscowo zaawansowany RGK, z przerzutami do węzłów chłonnych). W innej pracy dotyczącej terapii adjuwantowej FLU po PT, wykazano tylko różnice odnośnie poprawy przeżycia wolnego od progresji biochemicznej (Wirth 2004a), bez wpływu na śmiertelność całkowitą. Kolejnym aspektem utrudniającym jednoznaczne wnioskowanie na temat korzyści ze stosowania HT adjuwantowej po PT są dane z rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych (Wong 2009), które nie potwierdziły wpływu takiego postępowania na przeżycie całkowite.

Uzyskane w ramach niniejszej analizy wyniki są spójne z wynikami dostępnego przeglądu systematycznego (Kumar 2006), w którym również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii adjuwantowej zarówno po PT, jak i po RT. W przeciwieństwie do pracy Kumar 2006 nasza analiza ukierunkowana była na ocenę poszczególnych preparatów, a nie tylko na ocenę strategii terapeutycznej polegającej na stosowaniu HT po leczeniu podstawowym.

Dane dotyczące skuteczności poszczególnych preparatów w hormonoterapii zaawansowanego RGK dostępne są w 20 badaniach RCT. Spośród nich w ośmiu komparatorem była ORX, w czterech BIC porównywano z ORX lub GSR, a pozostałe to badania oceniające poszczególne leki między sobą. Większość badań cechuje się niską lub co najwyżej umiarkowaną wiarygodnością, ocenioną w skali Jadad na 1 lub 3 punkty. Przyczyną tak niskiej punktacji jest między innymi brak zaślepienia, co w przypadku badań z ORX byłoby technicznie niemożliwe, natomiast w przypadku porównania LHRHa vs AA byłoby trudne ze względu na różny profil działań niepożądanych. Spośród badań oceniających poszczególne LHRHa między sobą, podwójne zaślepienie zastosowano tylko w pracy Heyns 2003. Wśród innych przyczyn niskiej jakości metodycznej należy wymienić brak opisu metody randomizacji i/lub brak danych odnośnie przyczyn utraty z badania.

Dostępne dane wskazują, że dwa spośród trzech preparatów LHRHa (GSR, TRP) nie różnią się pod względem skuteczności od ORX. W żadnym z badań, jak również w metaanalizie tych prac, nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie śmiertelności całkowitej, śmiertelności z powodu RGK, czasu do wystąpienia progresji, odsetka pacjentów z progresją. Tylko w jednym badaniu zaobserwowano, że ból związany z nowotworem częściej raportowali pacjenci leczeni GSR niż chorzy, u których wykonano ORX. BIC oceniano zarówno względem ORX, jak również względem kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej. Wyniki tych prac wskazują, że stosowanie BIC w dawce 50 mg/dobę zamiast kastracji związane było z istotnym statystycznie wzrostem śmiertelności ogólnej, śmiertelności z powodu RGK, progresji choroby, jak również niepowodzenia leczenia. W badaniach z użyciem wyższej dawki bicalutamidu (150 mg/dobę) wpływ na przeżycie całkowite oraz czas do progresji uzależniony był od stadium zaawansowania nowotworu. Pacjenci z przerzutami odległymi większe korzyści odnosili ze stosowania kastracji, podczas gdy w subpopulacji z miejscowo zaawansowanym RGK uzyskano nieistotne statystycznie różnice pomiędzy interwencjami. Wydaje się jednak, że rozbieżności między subpopulacjami niekoniecznie świadczą o różnicach w działaniu leku w zależności od stadium zaawansowania RGK, lecz mogą też być wyrazem tego, że w populacji bardziej obciążonej punkty końcowe (zgon, progresja, niepowodzenie leczenia) pojawiały się szybciej, a co za tym idzie łatwiej było wykazać różnice między lekami. Nie stwierdzono różnic pomiędzy FLU a ORX, niemniej jednak dane te pochodzą z jednego małego badania i z pewnością nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania o równoważności obu metod.

Jedynym preparatem spośród ocenianych, dla którego nie odnaleziono badań z ORX jest LPR, którą porównywano wyłącznie z innymi preparatami hormonalnymi. Spośród 5 dostępnych RCT dla LPR, tylko jedno (Heyns 2003) przeprowadzono na odpowiednio dużej liczbie próbie, umożliwiającej wnioskowanie w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych. W pracy tej zaobserwowano

znamiennie statystycznie mniejszy odsetek 9-miesięcznych przeżyć całkowitych w grupie LPR niż w grupie TRP. Jednakże niska precyzja wyniku oraz krótki okres obserwacji utrudniają jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności LPR względem TRP. Dodatkowym ograniczeniem jest również fakt, że w badaniu Heyns 2003 zaprojektowano nie raportowano danych na temat śmiertelności związanej z RGK oraz progresji klinicznej.

Uzyskane w niniejszej analizie wyniki dotyczące efektywności klinicznej ocenianych leków są generalnie zgodne z aktualnie obowiązującymi wytycznymi oraz dostępnymi przeglądami systematycznymi (Aronson 1999), które wskazują, że LHRHa nie różnią się od ORX pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, a uzasadnieniem dla ich stosowania jest fakt, że zabieg ORX ze względów kulturowych jest trudny do zaakceptowania dla większości chorych. Również wnioski dotyczące niższej skuteczności BIC w porównaniu z kastracją u pacjentów z rozsianym RGK znajdują swoje odzwierciedlenie w wytycznych NICE, które jako opcję preferowaną wskazują ORX lub LHRHa, a możliwość stosowania BIC w monoterapii dopuszczają tylko u tych pacjentów, dla których istotne jest zachowanie funkcji seksualnych, nawet kosztem mniejszej skuteczności i wyższego ryzyka wystąpienia ginekomastii. W odróżnieniu od większości przeglądów ukierunkowanych na ocenę strategii terapeutycznych, niniejsza analiza miała za zadanie przeprowadzić ocenę każdego z leków oddzielnie, co umożliwiło pokazanie różnic pomiędzy poszczególnymi lekami pod względem liczby dostępnych badań klinicznych i ich jakości. Dowody naukowe świadczące o porównywalnej skuteczności LHRHa i ORX pochodzą z badań dla GSR i TRP. W przypadku LPR brak jest wystarczających dowodów do stwierdzenia jej równoważności względem metody referencyjnej, tym niemniej żadne wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują na różnice pomiędzy preparatami z grupy LHRHa. [2, 3]

Ocena skuteczności całkowitej blokady androgenowej względem monoterapii była przedmiotem analizy w 14 badaniach, natomiast w trzech porównywano różne schematy CAB między sobą. Badania w większości cechowały się niską lub umiarkowaną wiarygodnością (od 1 do 3 punktów w skali Jadad). Jedynie dwie prace oceniono na 4 punkty (Schellhammer 1997 i SWOG/NCI 1015). Przyczyną niskiej oceny był brak zaślepienia, brak opisu metody randomizacji, a także brak danych o przyczynach utraty z badania. Istotnym ograniczeniem przy interpretacji wyników był również brak dokładnych informacji odnośnie długości okresu obserwacji w niektórych pracach.

W większości badań uczestniczyli pacjenci z rozsianym RGK, natomiast w pięciu populacja była mieszana i obejmowała zarówno miejscowo zaawansowanego, jak również rozsianego RGK. Spośród ocenianych leków, dane dotyczące skuteczności klinicznej w schemacie całkowitej blokady androgenowej dostępne są dla dwóch przedstawicieli z grupy LHRHa (GSR, LPR) oraz dla obu ocenianych AA (FLU, BIC). Nie odnaleziono żadnego badania, w którym oceniano by terapię złożoną z wykorzystaniem TRP.

Wydaje się, że na podstawie dostępnych danych nie można przesądzać w sposób jednoznaczny o przewadze CAB względem monoterapii, gdyż uzyskane wyniki były niespójne pomiędzy poszczególnymi porównaniami, jak również pomiędzy badaniami dla danego schematu. Stosowanie

FLU u pacjentów po ORX w porównaniu do samej ORX nie przyczyniało się do poprawy przeżycia całkowitego, jak również nie miało wpływu zmniejszenie progresji choroby. Dane dotyczące łącznego stosowania LHRHa i FLU są mniej jednoznaczne. W grupie leczonej GSR + FLU odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć (estymowanych) były nieznacznie wyższe niż w grupie otrzymującej monoterapię GSR, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie czasu do zgonu, czasu do progresji, ryzyka zgonu czy ryzyka progresji. Z kolei dla porównania GSR + FLU względem ORX wyniki badań były niespójne – w jednym (EORTC 30853) wykazano przewagę CAB pod względem przeżycia całkowitego, przeżycia specyficznego dla nowotworu oraz czasu do progresji, natomiast w drugim badaniu (DAPROCA 86) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Skumulowane wyniki obu badań wskazują na istotnie niższe ryzyko progresji w grupie GSR + FLU oraz nieistotne różnice pod względem ryzyka zgonu, jak również ryzyka zgonu z powodu RGK. Spośród 3 badań dla porównania LPR + FLU w jednym, największym, wykazano przewagę schematu złożonego, natomiast w dwóch mniejszych nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między grupami. W sumie wydaje się, że CAB z wykorzystaniem LHRHa i FLU w niewielkim stopniu poprawia przeżycie całkowite i czas do progresji, natomiast przyczynia się do wzrostu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Bezpośrednie porównanie różnych LHRHa (GSR, LPR), jak również różnych AA (FLU/BIC) nie dało jednoznacznej odpowiedzi o przewagę którejkolwiek z opcji aczkolwiek analiza w podgrupach wykazała, że stosowanie schematu LPR + FLU wiązało się gorszym rokowaniem odnośnie śmiertelności całkowitej niż stosowanie schematu GSR + FLU. Natomiast porównanie pomiędzy analogami również wykazało, że schemat LPR + FLU związany był z wyższą śmiertelnością niż schemat LPR + BIC₅₀. Autorzy pracy wskazują, że schemat LPR + FLU wydaje się być najmniej korzystną opcją spośród ocenianych. Nie wykazano jednak różnic pomiędzy schematami odnośnie progresji choroby, a zatem zmniejszenie śmiertelności całkowitej przy braku różnic odnośnie progresji podważa wiarygodność uzyskanych wyników i zwiększa niepewność, że zaobserwowane różnice mogły być efektem przypadku.

Warto zwrócić uwagę, że w większości prac uczestniczyli pacjenci nieleczeni hormonalnie z powodu zaawansowanego RGK. Wyjątkiem była praca Di Silverio 1990, w której pacjenci po progresji w trakcie leczenia GSR + CPA zostali przydzieleni losowo do dalszego leczenia tym schematem lub do zmiany terapii na GSR + FLU. W grupie kontynuującej leczenie GSR + CPA po 18 miesiącach wszyscy pacjenci zmarli, podczas gdy w grupie GSR + FLU w tym samym okresie czasu zgonu stwierdzono u 56% chorych, co stanowiło istotną statystycznie różnicę. Wyniki tego badania mogą sugerować, że u pacjentów doświadczających progresji w trakcie HT korzystna może okazać się zmiana rodzaju stosowanego preparatu. Nie przesądza to jednak, czy jest to optymalny sposób postępowania w przypadku wystąpienia hormonooporności. Wytyczne leczenia RGK (NICE, EUA) zalecają w takim przypadku stosowanie chemioterapii.

Uzyskane przez nas wyniki dotyczące efektywności klinicznej CAB są spójne z wynikami dostępnych przeglądów systematycznych, które wskazują na istotną statystycznie poprawę 5-letniego przeżycia

całkowitego w grupie CAB, aczkolwiek autorzy prac (Aronson 1999, Schmitt 2000) zwracają uwagę, że znaczenie kliniczne tych różnic wydaje się być niewielkie i być może nieistotne klinicznie, zwłaszcza w kontekście zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Odzwierciedleniem tych wyników są zalecenia NICE, zgodnie z którymi CAB nie powinien być stosowany jako terapia pierwszej linii.

Odnaleziono tylko 4 badania dotyczące skuteczności antyandrogenów w prewencji zespołu zaostreń, występującego w pierwszych dniach podawania analogów LHRH. Dostępne dane wskazują, że stosowanie FLU pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu zaostreń, jednakże dane pochodzą z badań niskiej jakości, na małych próbach i dodatkowo przeprowadzonych w populacji azjatyckiej, cechującej się odmiennym metabolizmem. W dwóch badaniach uwzględniających populację europejską porównywano AA niesteroidowe (BIC/FLU) względem steroidowego (CPA), w żadnym jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami.

16. OGRANICZENIA

W niniejszym rozdziale przedstawiono ograniczenia, na jakie natrafiono na etapie analizy klinicznej. Zidentyfikowane ograniczenia wynikają z przyczyn obiektywnych, jednakże mogą mieć wpływ na wyniki analizy.

16.1. Hormonoterapia neoadjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

1. Niska, umiarkowana lub średnia wiarygodność większości prac włączonych do analizy: wszystkie badania opisano jako randomizowane, jednak tylko w 4 przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji. Informację dotyczącą zaślepienia podano tylko w 6 badaniach, spośród których 4 przeprowadzono w schemacie otwartym, natomiast w 2 zaślepienie dotyczyło tylko lekarzy oceniających wyniki badań histopatologicznych, a pacjenci i badacze byli poinformowani o przydziale do poszczególnych grup. W 2 badaniach raportowano wysoki (10–20%) odsetek pacjentów wycofanych z badania (Hugosson 1996, Witjes 1997), natomiast w 1 badaniu nie podano informacji odnośnie wycofań pacjentów ogółem (Laverdiere 1997). W 4 badaniach przeprowadzono analizę wyników zgodnie z ITT, w 6 – zgodnie z *per-protocol*, a w pozostałych badaniach nie podano informacji dotyczącej metody analizy wyników.
2. W badaniu Labrie 1993 włączono do analizy pacjentów, którzy odmówili zastosowania terapii przypisanej im w wyniku randomizacji (37% zrandomizowanych do leczenia podstawowego i 4% do terapii neoadjuwantowej). Przeprowadzono regresję logistyczną w celu potwierdzenia wiarygodności badania i stwierdzono, że włączenie tych pacjentów do analizy nie wpływa na rozkład pacjentów w obu grupach i na wyniki końcowe. Badanie to zostało włączone do analizy w przeglądzie systematycznym Kumar 2006.
3. W poszczególnych badaniach stosowano różne definicje następujących punktów końcowych:
 - progresji biochemicznej (od PSA \geq 0,1 ng/ml do PSA \geq 4 mg/ml),
 - niepowodzenia leczenia (w jednym z badań wyłącznie wyniki na podstawie poziomu PSA),
 - wycofania z badanie ogółem,
 - w odniesieniu do bezpieczeństwa – w przypadku poszczególnych działań niepożądanych raportowano albo wystąpienie zdarzenia, albo wystąpienie zdarzenia skutkującego przerwaniem terapii.Różnice w definicji punktów końcowych utrudniały kumulację wyników i ich porównywanie pomiędzy poszczególnymi badaniami.
4. W części prac wyniki raportowano w sposób niepełny, podając tylko:
 - informację o wystąpieniu zdarzeń w obu grupach łącznie (np. wycofania z powodu działań niepożądanych; PROSIT)
 - wyniki tylko dla jednej z grup (np. zaburzenia czynności wątroby; RTOG 8610; Soloway 1995).

5. Dane dotyczące przeżycia po określonym okresie czasu raportowano w oparciu o estymacje z krzywych przeżycia. W części przypadków wartości odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie precyzji wyniku.
6. Brak badań bezpośrednio porównujących FLU jako monoterapię neoadjuwantową z leczeniem podstawowym. W przypadku GSR, TRP i LPR jako monoterapii oraz całkowitej blokady androgenowej GSR + BIC wnioskowanie było oparte wyłącznie na pojedynczych badaniach.
7. Brak informacji na temat długości okresu obserwacji w niektórych badaniach (Dalkin 1996, Gravina 2007, PROSIT), natomiast w pozostałych duża rozbieżność okresów obserwacji (od 6 miesięcy do 13,2 lat).
8. Brak informacji o liczebności pacjentów zrandomizowanych do poszczególnych grup (Schulman 2000). Dane do obliczeń pochodzą z przeglądu systematycznego Kumar 2006.
9. Nie odnaleziono 2 publikacji dodatkowych do badań włączonych do analizy: późniejszej do badania Witjes 1997 (Debruyne 2000) oraz jednej z późniejszych do badania Fair 1997 (Fair 2000) – szczegóły w Aneksie (rozdz. 3.4.).

16.2. Hormonoterapia adjuwantowa wczesnego raka gruczołu krokowego

1. Umiarkowana lub średnia wiarygodność (2–3 punkty w skali Jadad) większości badań, niska ocena wiarygodności jednego badania (1 punkt w skali Jadad – Laverdiere 1997). Tylko jedno badanie dotyczące BIC uzyskało wysoką ocenę wiarygodności (5 punktów w skali Jadad - EPC).
2. Brak informacji na temat długości okresu leczenia adjuwantowego w niektórych pracach (Messing 2006, EPC, RTOG 85-31, Wirth 2004a).
3. Brak informacji na temat sposobu dawkowania interwencji (EORTC 22961).
4. Brak wyników odnoszących się do poszczególnych interwencji w przypadku, gdy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie adjuwantowe stosowano zamiennie jeden z LHRHa (EORTC 22961, D'Amico 2004a).
5. Brak spójności wyników w obrębie poszczególnych badań: rozbieżności odnośnie liczby raportowanych zgonów ogółem (EORTC 22961) lub zgonów z powodu RGK (RTOG 85-31) pomiędzy danymi w obrębie tej samej publikacji.
6. W części prac wyniki raportowano w sposób niepełny, podając tylko:
 - informację o wystąpieniu zdarzeń w obu grupach łącznie (zgony ogółem; RTOG 85-31)
 - wyniki tylko dla jednej z grup (wycofanie z badania z powodu braku skuteczności (EORTC 22961)).
7. Brak definicji punktów końcowych, np. przeżycie specyficzne dla nowotworu (EORTC 22863; Messing 2006), natomiast w przeciwieństwie do badań dla terapii neoadjuwantowej obserwowano dość dużą zgodność między badaniami w zakresie podanych definicji dla punktów końcowych.

8. Rozbieżności pomiędzy badaniami dotyczyły schematów terapii adjuwantowej. W większości prac leczenie HT rozpoczynano po zakończeniu terapii podstawowej, aczkolwiek obserwowano również odstępstwa od tej zasady:
- badanie EORTC 22961: u wszystkich pacjentów stosowano CAB (GSR/TRP + FLU) przez 6 miesięcy od pierwszego dnia RT, następnie jedna grupa otrzymywała HT adjuwantową, a druga pozostała bez HT,
 - badanie RTOG 92-02: wszyscy pacjenci otrzymywali HT 2 miesiące przed i 2 miesiące w trakcie RT, następnie jedna grupa otrzymywała HT adjuwantową, a druga pozostała bez HT,
 - badanie D'Amico 2004a: grupa badana otrzymywała HT przed, w trakcie oraz po RT (łącznie 6 miesięcy), podczas gdy grupa kontrolna otrzymała wyłącznie terapię podstawową (RT).
 - w badaniu Laverdiere 1997 w grupie badanej pacjenci otrzymywali przez 3 miesiące całkowitą blokadę androgenową LPR + FLU przed RT oraz 6 miesięcy po zakończeniu terapii podstawowej (RT), podczas gdy pacjenci w grupie kontrolnej otrzymali wyłącznie RT.
9. W pracy Laverdiere 1997 przedstawiono tylko analizę cząstkową wyników (*interim analysis*). W publikacji brak jest natomiast wyników po zakończeniu badania.
10. Badanie EORTC 22961 zaprojektowano do wykazania, że HT stosowana w trakcie i krótko po zakończeniu RT (łącznie 6 miesięcy) jest nie gorsza (*non-inferior*) od HT stosowanej przez 36 miesięcy. W teście jednostronnym nie uzyskano istotności statystycznej ($p = 0,65$ dla *non-inferiority*). W teście dwustronnym wykazano istotną statystycznie przewagę terapii długotrwałej nad krótkotrwałą w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Wobec powyższego wydaje się, że sposób zaprojektowania badania EORTC 22961 nie stanowi ograniczenia przy wnioskowaniu na temat różnic pomiędzy interwencjami.
11. Z uwagi na niewielką liczbę publikacji włączonych do analizy, dla większości schematów leczenia wnioskowanie opiera się wyłącznie na wynikach pojedynczych badań.
12. Dane dotyczące przeżycia po określonym okresie czasu raportowano w oparciu o estymacje z krzywych przeżycia. W części przypadków wartości odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie precyzji wyniku.

16.3. Monoterapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego

1. Niska, umiarkowana lub średnia wiarygodność większości prac (1–3 punkty w skali Jadad). Przyczyną tak niskiej oceny jest głównie brak zaślepienia, które w przypadku ORX byłoby niemożliwe, natomiast w przypadku porównywania LHRHa vs AA byłoby trudne do uzyskania ze względu na różny profil bezpieczeństwa charakterystyczny dla tych grup leków. Dodatkowo w części publikacji nie podano informacji dotyczącej sposobu randomizacji oraz danych dotyczących utraty z badania.
2. Istotnym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leuprorelinę z orchiektomią oraz brak możliwości porównania pośredniego (por. Aneks, rozdział 6.).

3. Znaczna rozpiętość pod względem długości okresu obserwacji (od 3 miesięcy do 8,3 lat).
4. W poszczególnych badaniach stosowano różne definicje następujących punktów końcowych:
 - progresji choroby,
 - wycofania z badania ogółem.Różnice w definicji punktów końcowych utrudniały kumulację wyników i ich porównywanie pomiędzy poszczególnymi badaniami.
5. Brak wyników odnoszących się do poszczególnych interwencji w przypadku, gdy w grupie pacjentów otrzymujących leczenie stosowano zamiennie albo ORX, albo GSR (Badania 302, 303, 306, 307).
6. W badaniu Kuhn 1997, w którym porównywano TRP z LPR, przez 1/3 czasu trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali również AA (NIL/FLU), natomiast około 30% chorych stosowało AA przez cały okres badania (3 mies.).
7. W części badań stosowano preparaty LHRHa do podawania raz dziennie, podczas gdy aktualnie w powszechnym są użyciu postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu. W pracy Kaisary 1991 w trakcie badania dokonano zmiany formy preparatu.
8. W części prac wyniki raportowano w sposób niepełny:
 - wyniki tylko dla jednej z grup lub łącznie dla obu grup (dane dotyczące działań niepożądanych), Boccon-Gibbod 1997: nudności i wymioty raportowano jako łączny punkt końcowy.
9. W części badań nie podano istotnych informacji na temat populacji lub interwencji
 - Green 2002a: nie podano dokładnego sposobu dawkowania żadnego preparatu
 - Parmar 1985: nie podano dokładnego sposobu dawkowania TRP
 - Schulze 1988: nie podano kryteriów włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.
10. Porównanie LPR vs TRP odnośnie wpływu na przeżycie całkowite cechuje się znaczną niepewnością (odsetek przeżyć wyższy w grupie TRP, ale różnica blisko granicy istotności statystycznej), która może być związana ze sposobem zaprojektowania badania. Praca to była ukierunkowane na wykazanie równoważności (*equivalence*) lub przewagi (*superiority*) tryptoreliny nad leuproreliną w odniesieniu do uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu do 29. dnia leczenia oraz jego utrzymania przez kolejne 8 miesięcy.
11. W łącznej analizie wyników badań 306/307 nie wykazano różnic pomiędzy BIC150 a kastracją (ORX/GSR) w populacji ITT, co mogło być jednak związane ze sposobem zaprojektowania badania (*equivalence*). Analiza w podgrupach wykazała przewagę GSR/ORX odnośnie przeżycia całkowitego u pacjentów z rozsianym RGK oraz nieistotną statystycznie różnicę u pacjentów z miejscowo zaawansowanym RGK.
12. Dane dotyczące przeżycia po określonym okresie czasu raportowano w oparciu o estymacje z krzywych przeżycia. W części przypadków wartości odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie precyzji wyniku.

16.4. Całkowita blokada androgenowa zaawansowanego raka gruczołu krokowego

1. Ograniczenia analizy wynikają z zastrzeżeń metodycznych do niektórych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia. Większość badań klinicznych włączonych do analizy zostało ocenionych na niskim, umiarkowanym lub średnim poziomie (1–3 punktów w skali Jadad). Jedynie 2 badania uzyskały dobrą ocenę wiarygodności (4 punkty w skali Jadad). Głównymi przyczynami obniżenia oceny wiarygodności był brak informacji o pacjentach utraconych z badania w trakcie okresu obserwacji, brak zaślepienia oraz brak informacji dotyczących metody randomizacji i/lub zaślepienia.
2. W dużej liczbie badań nie podano okresu obserwacji i/lub długości stosowania interwencji. Dodatkowo istnieją przesłanki, iż w niektórych publikacjach wartości dla odmiennych punktów końcowych uzyskano w różnych momentach czasowych, co nie było należycie opisane. Ponadto w jednym z badań stwierdzono rozbieżności dotyczące długości analizowanego okresu obserwacji. Niejasny lub błędny sposób raportowania długości okresu obserwacji poważnie utrudniał właściwą selekcję badań oraz wyników w celu przeprowadzenia kumulacji ilościowej.
3. Część pacjentów (52 z 571 osób) włączonych do badania IPCSG było również analizowanych w badaniu PONCAP. Istnieje więc ryzyko, iż ta grupa została 2-krotnie uwzględniona w analizie. Uznano jednak, iż odsetek zdublowanych pacjentów nie jest na tyle duży, by mógł wpłynąć na zmianę wnioskowania, a wykluczenie mniejszego z badań (PONCAP) skutkowałoby ryzykiem utraty istotnych danych.
4. W wielu badaniach włączonych do niniejszej analizy nie raportowano częstości występowania działań niepożądanych lub też definicje zdarzeń różniły się znacząco pomiędzy publikacjami, co niejednokrotnie uniemożliwiało przeprowadzenie kumulacji ilościowych wyekstrahowanych wyników. W efekcie, w ramach analizy bezpieczeństwa nie było możliwe wykonanie niektórych porównań pomiędzy różnymi wariantami CAB oraz porównań CAB z monoterapią lub wykonane zostały w oparciu o pojedyncze badania.
5. Wnioskowanie dotyczące wielu punktów końcowych zarówno w analizie skuteczności, jak i w analizie bezpieczeństwa opierało się na wynikach pojedynczych badań, przez co uzyskane wartości cechowały się niską precyzją. W takich przypadkach siła dowodów naukowych musiała zostać obniżona.
6. Dane dotyczące przeżycia po określonym okresie czasu raportowano w oparciu o estymacje z krzywych przeżycia. W części przypadków wartości odczytywano z wykresów, co wiąże się z niepewnością odnośnie precyzji wyniku.
7. W badaniu Schellhammer 1997 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia, jak również w odniesieniu do progresji pomiędzy BIC₅₀ a FLU dodanych do LHRHa (znamiennie statystycznie różnice wykazano jedynie w analizie w podgrupach). Mogło to być spowodowane faktem, że praca ta była ukierunkowana na wykazanie równoważności BIC₅₀ a FLU w terapii dodanej do LHRHa w odniesieniu do czasu do niepowodzenia leczenia.

16.5. Antyandrogeny w prewencji zespołu zaostżeń

1. Włączone badania charakteryzują się niską wiarygodnością ze względu na niekompletny opis rodzaju randomizacji oraz niepełne informacje odnośnie pacjentów wycofanych z badania.
2. Dwa z czterech włączonych do analizy badań przeprowadzona została na populacji azjatyckiej, u której ze względu na różnice w metabolizmie stosuje się niższe dawki leków niż w populacji polskiej. Uwzględniono również jedno badanie dotyczące busareliny – analogu LHRH niedostępnego w Polsce. Badania te zostały włączone ze względu na brak innych prac dotyczących tego zagadnienia.
3. Badania prowadzono na małej liczbie pacjentów, co może wpływać na precyzję otrzymanych wyników.
4. Ze względu na niepełne raportowanie wyników (tylko w formie wykresów, podane łącznie dla obu grup), analiza statystyczna możliwa była tylko dla kilku punktów końcowych.
5. Z uwagi na niewielką liczbę publikacji włączonych do analizy, dla większości ocenianych punktów końcowych wnioskowanie opiera się na wynikach pojedynczych badań, bez możliwości kumulacji.

16.6. Analiza bezpieczeństwa

Protokół niniejszego raportu HTA zakładał zawężenie analizy klinicznej wyłącznie do badań z randomizacją, gdyż stanowią one najlepsze i najbardziej wiarygodne źródło informacji o skuteczności interwencji terapeutycznych. Badań obserwacyjnych nie uwzględniano z uwagi na ich niską wiarygodność i słabą siłę dowodową, jak również z uwagi na stosunkowo krótki czas przeznaczony na realizację projektu.

Pomimo zidentyfikowania znacznej liczby badań o stosunkowo długim okresie obserwacji, nie odnaleziono żadnych danych na temat występowania złamań czy odsetka pacjentów, u których nastąpiło obniżenie BMD. Punkty końcowe dotyczące działań niepożądanych sercowo-naczyniowych, takich jak zawały mięśnia sercowego czy zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowane były stosunkowo rzadko i dotyczyły pojedynczych zdarzeń, zatem na tej podstawie trudno jest wnioskować o wpływie HT na ryzyko sercowo-naczyniowe. Dodatkowo w sporej części badań randomizowanych (23% badań włączonych) w ogóle nie podano żadnych danych na temat działań niepożądanych (Ansari 2003, Bono 1998, Di Silverio 1990, Rana 1995, Sciarra 2004, Botto 2007, Green 2002a, Dalkin 1996, Fair 1997, Hugosson 1996, Labrie 1993, Laverdiere 1997, Witjes 1997, Noguchi 2001, Waxman 1989). W licznych badaniach raportowanie działań niepożądanych było niepełne - szczegóły podano w rozdziałach dotyczących ograniczeń zidentyfikowanych dla poszczególnych schematach (rozd. od 16.1 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** do 16.5).

W związku z powyższymi ograniczeniami przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa hormonoterapii RGK, opartą na wynikach dostępnych opracowań wtórnych (uwzględniających

badania RCT i obserwacyjne) oraz komunikatach o bezpieczeństwie poszczególnych leków publikowanych przez FDA i EMA.

Zgodnie z przyjętymi przez firmę HTA Consulting zasadami numerowania kolejnych wersji analiz klinicznych i raportów HTA, numer 1.0 uzyskuje ostateczna wersja analizy przed dokonaniem ewentualnych recenzji przez zewnętrznych audytorów. Wersja ostateczna, poddana recenzjom przez ekspertów „zewnętrznych”, uzyskuje numer 2.0.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, c. Kraków-Warszawa 2009.
2. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Guidelines on Prostate Cancer EUAh. (2010).
3. NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. (2008).
4. DeVita. *Cancer: Principles & Practice*.c. 2008.
5. Kordek R. *Onkologia*.c. Gdansk 2007.
6. NHS. Rak prostaty.
http://www.nhs.uk/translationpolish/Documents/Cancer_of_the_prostate_Polish_FINAL.pdf.
7. Sheldon M. *Prostate & Cancer: Family Guide to Diagnosis, Treatment & Survival*.c. 2009.
8. Centrum Onkologii. ONKOLOGIA - Centrum Onkologii - Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów.
<http://www.onkologia.org.pl/>.
9. Matych M. Urologia Polska 2006/59/2 - Znaczenie hormonów steroidowych w etiopatogenezie raka gruczołu krokowego. <http://www.urologiapolska.pl/artykul.php?2220>.
10. Antoniewicz A., Senkus-Konefka E., Borkowski A. Zalecenia dotyczące postępowania w raku gruczołu krokowego — konferencja okrągłego stołu. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. 2007; 3(3):
11. Cancer Research UK. Statistics and outlook for prostate cancer.
<http://www.cancerhelp.org.uk/type/prostate-cancer/treatment/statistics-and-outlook-for-prostate-cancer> (2010).
12. AUA. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. (2007).
13. Nargund V.H., Raghavan D., Sandler H.M. *Urological Oncology*.c. 2008.
14. Zakład Brachyterapii - Dla Pacjenta - Prostatah. <http://brachyterapia.coi.pl/html/prost.html>.
15. Mutschler E. *Farmakologia i toksykologia*.c. Wrocław 2004.
16. Aronson N, Seidenfeld J, Samson DJ. *Relative Effectiveness and Cost-Effectiveness of Methods of Androgen Suppression in the Treatment of Advanced Prostate Cancer*.c. Tom Evidence Reports/Technology Assessments, No. 4. 1999.
17. AstraZeneca. Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex LA 10,8 mg.
http://www.astrazeneca.pl/_mshost773786/content/legacy_site_content/resources/media/SPC_ZoladexLA_2008-11-05 (2.9.2010).
18. AstraZeneca. Charakterystyka produktu leczniczego Zoladex 3,6 mg.
http://www.astrazeneca.pl/_mshost773786/content/legacy_site_content/resources/media/SPC_Zoladex_2009-05-22 (2.9.2010).
19. Ministerstwo Zdrowia. Wykaz cen urzędowych na leki i wyroby medyczne z 09.12.2009h.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_ceny_pod_wyr_10122009.pdf (1.9.2010).
20. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki refundowane - Goserelinah.
http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list?newSearch=true (2.9.2010).
21. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Eligard 22,5 mg. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (1.9.2010).
22. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Eligard 7,5 mg. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (1.9.2010).
23. Abbott Poland. Charakterystyka produktu leczniczego Lucrin Depot 3,75 mg.
<http://www.abbott.pl/pdf2/LucrinDepot%203.75%20-%20Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego.pdf> (16.9.2010).
24. Abbott Poland. Charakterystyka produktu leczniczego Lucrin Depot 11,25 mg. (16.9.2010).
25. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki refundowane - Leuprorelinh.
http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list?newSearch=true (2.9.2010).

26. Astellas Pharma. Summary of Product Characteristics (SPC) Eligard 45 mgh. <http://www.medicines.ie/medicine/13305/SPC/Eligard+45mg/> (16.9.2010).
27. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Decapeptyl 0,1 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (1.9.2010).
28. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Decapeptyl 0,5 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (1.9.2010).
29. Medycyna Praktyczna. Indeks leków MP - Triptorelinah. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=804> (27.9.2010).
30. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki refundowane - Triptorelinh. http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list?newSearch=true (2.9.2010).
31. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Triptorelinh. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (2.9.2010).
32. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Andraxanh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
33. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Flutaratioh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
34. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Flutamide NeoPharmh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
35. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki refundowane -Flutamidh. http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list?newSearch=true (2.9.2010).
36. ANPHARM. Charakterystyka produktu leczniczego Flutamid ANPHARM 250 mgh. http://www.egis.pl/fileadmin/user_upload/leki_nowe/nowe_pdf/Flutamid_CPL.pdf (16.9.2010).
37. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego BicaLEK 50 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
38. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Ingers 150 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
39. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Polpharma 50 mgh. (2.9.2010).
40. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego BicaHEXAL 50 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
41. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Calubloc 50 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
42. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Ingers 50 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
43. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Casodex 150 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
44. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Bicalutamide Polpharma 150 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
45. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Charakterystyka produktu leczniczego Calubloc 150 mgh. http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm (2.9.2010).
46. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid1h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=0> (2.9.2010).
47. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid10h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=90> (2.9.2010).
48. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid11h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=100> (2.9.2010).

49. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid2h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=10> (2.9.2010).
50. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid3h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=20> (2.9.2010).
51. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid4h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=30> (2.9.2010).
52. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid5h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=40> (2.9.2010).
53. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid6h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=50> (2.9.2010).
54. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid7h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=60> (2.9.2010).
55. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid8h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=70> (2.9.2010).
56. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki w Polsce - Bicalutamid9h. <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search?ofs=80> (2.9.2010).
57. NFZ. Katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z 3.11.2009h. <http://www.nfz-krakow.pl/index.php?site=art&idd=31&ida=103> (3.9.2010).
58. Bayer. Summary of Product Characteristics (SPC) Androcur 100h. <http://www.medicines.ie/medicine/2757/SPC/Androcur+100/> (14.9.2010).
59. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M. *Farmakologia kliniczna*.c. Lublin 2001 2010.
60. Bayer. PRODUCT MONOGRAPH Androcurh. (13.9.2010).
61. Bayer. PRODUCT INFORMATION Androcur 100 mgh. <http://www.bayerresources.com.au/resources/uploads/PI/file9306.pdf> (13.9.2010).
62. Medycyna Praktyczna. Indeks leków MP Cyproteronh. <http://www.mp.pl/leki/desc.php?id=186> (13.9.2010).
63. Ministerstwo Zdrowia. BIL - Leki refundowane - Androcurh. http://bil.aptek.pl/servlet/specjalista_/list?newSearch=true (14.9.2010).
64. Sam D. Graham, Thomas E Keane. *Glenn's Urologic Surgery*.c. 2009.
65. UPMC Cancer Centers. Orchiectomy Prostate Cancer Informationh. <http://www.upmccancercenters.com/cancer/prostate/hormoneorchtherapy.html>.
66. Surgery encyclopedia. Orchiectomy - procedure, blood, removal, pain, time, infection, operation, medication, pregnancy, heart, types, risk, children, cancer, rate, Definition, Purpose, Demographicsh. <http://www.surgeryencyclopedia.com/La-Pa/Orchiectomy.html>.
67. Zarządzenie Nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.

w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalneh. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3916>.
68. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?e. *Controlled Clinical Trials*. 1996; 17(1):1-12.
69. Points to consider on switching between superiority and non-inferioritye. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001; 52(3):223-228.
70. Snapinn SM. Alternatives for discounting in the analysis of noninferiority trialse. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2004; 14(2):263-273.
71. Brozek J, Oxman A, Schunemann H. *GRADEpro*.c.
72. Dalkin B, Ahmann F, Nagle R, et al. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancere. *J Urol*. 1996; 155(4):1357-1360.
73. Fair W, Cookson M, Stroumbakis N, et al. The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center resultse. *Urology*. 1997; 49(3A Suppl):46-55.
74. Fair, Rabbani, Bastar, et al. Neoadjuvant Hormone Therapy Before Radical Prostatectomy: Update on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Trialse. *Molecular Urology*. 1999; 3(3):253-260.
75. Yee D, Lowrance W, Eastham J, et al. Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy

- before radical prostatectomy in a randomized trial. *BJU Int.* 2010; 105(2):185-190.
76. Gravina G, Festuccia C, Galatioto G, et al. Surgical and biologic outcomes after neoadjuvant bicalutamide treatment in prostate cancer. *Urology.* 2007; 70(4):728-733.
 77. Hugosson J, Abrahamsson P, Ahlgren G, et al. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol.* 1996; 29(4):413-419.
 78. Ahlgren G, Pedersen K, Lundberg S, et al. Tumor cell proliferation in prostate cancer after 3 months of neoadjuvant LHRH analogue treatment is a prognostic marker of recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 1999; 54(2):329-334.
 79. Aus G, Abrahamsson P, Ahlgren G, et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *J Urol.* 1998; 159(6):2013-2016.
 80. Ahlgren G, Pedersen K, Lundberg S, et al. Regressive changes and neuroendocrine differentiation in prostate cancer after neoadjuvant hormonal treatment. *Prostate.* 2000; 42(4):274-279.
 81. Aus G, Abrahamsson P, Ahlgren G, et al. Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002; 90(6):561-566.
 82. Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. Down-staging of early stage prostate cancer before radical prostatectomy: The first randomized trial of neoadjuvant combination therapy with flutamide and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *UROLOGY.* 1994; 44:29-37.
 83. Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luprorelin: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med.* 1993; 16(6):499-509.
 84. Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. .
 85. Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. *Urology.* 1997; 49(3A Suppl):56-64.
 86. Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(1):86-93.
 87. Labrie F, Cusan L, Gomez J, et al. Downstaging by combination therapy with flutamide and an LHRH agonist before radical prostatectomy. *Cancer Surv.* 1995; 23:149-156.
 88. Laverdiere J, Gomez J, Cusan L, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(2):247-252.
 89. Prezioso D, Lotti T, Montironi R, et al. Leuprorelin 1-month depot as neoadjuvant therapy for prostate cancer. Takeda NHT Italian Groupe. *Urol Int.* 1998; 60 Suppl 2:11-17.
 90. Prezioso D, Lotti T, Polito M, et al. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol Int.* 2004; 72(3):189-195.
 91. Bono A, Pagano F, Montironi R, et al. Effect of complete androgen blockade on pathologic stage and resection margin status of prostate cancer: progress pathology report of the Italian PROSIT study. *Urology.* 2001; 57(1):117-121.
 92. Selli C, Montironi R, Bono A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(7):508-513.
 93. Montironi R, Diamanti L, Santinelli A, et al. Effect of total androgen ablation on pathologic stage and resection limit status of prostate cancer. Initial results of the Italian PROSIT study. *Pathology, Research and Practice.* 1999; 195(4):201-208.
 94. Pagano F, Bono M, Zattoni F, et al. Neoadjuvant hormone therapy before surgery for prostate cancer: the Italian experience (PROSIT STUDY). *Molecular Urology.* 1998; 2(3):
 95. Pilepich M, Krall J, al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Groupe. *Urology.* 1995; 45(4):616-623.
 96. Shipley W, Lu J, Pilepich M, et al. Effect of a short course of neoadjuvant hormonal therapy on the response to subsequent androgen suppression in prostate cancer patients with relapse after radiotherapy: a secondary analysis of the randomized protocol RTOG 86-10e. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54(5):1302-1310.
 97. Shipley W, DeSilvio M, Pilepich M, et al. Early initiation of salvage hormone therapy influences survival in patients who failed initial radiation for locally advanced prostate cancer: A secondary analysis of RTOG protocol 86-10e. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(4):1162-1167.
 98. Zhang M, Ho A, Hammond E, et al. Prognostic value of survivin in locally advanced prostate cancer: study

- based on RTOG 8610e. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(4):1033-1042.
99. Pilepich M, Winter K, John M, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(5):1243-1252.
 100. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610e. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4):585-591.
 101. Antonarakis E, Eisenberger M. Does short-term ADT before and during radiation therapy improve outcomes in locally advanced prostate cancer?e. *Nature Clinical Practice Urology*. 2008; 5(9):480-481.
 102. Shipley W. A phase III trial (RTOG 8610) comparing external-beam irradiation plus short-term maximal androgen blockade with radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. The Radiation Therapy Oncology Group. *European Urology*. 1994; 26 Suppl 1:3.
 103. Scattoni V, Montironi R, Mazzucchelli R, et al. Pathological changes of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer after monotherapy with bicalutamide 150 mge. *BJU Int*. 2006; 98(1):54-58.
 104. Soloway M, Sharifi R, Wajsman Z, et al. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol*. 1995; 154(2 Pt 1):424-428.
 105. McLeod D, Johnson C, Klein E, et al. PSA levels and the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens preceded by androgen blockade in clinical B2 (T2bNxMo) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Study Group. *Urology*. 1997; 49(3A Suppl):70-73.
 106. Soloway M, Pareek K, Sharifi R, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year resultse. *J Urol*. 2002; 167(1):112-116.
 107. Denham J, Steigler A, Lamb D, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled triale. *Lancet Oncol*. 2005; 6(11):841-850.
 108. Lamb D, Denham J, Mameghan H, et al. Acceptability of short term neo-adjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. *Radiother.Oncol*. 2003; 68(3):255-267.
 109. Christie D, Denham J, Steigler A, et al. Delayed rectal and urinary symptomatology in patients treated for prostate cancer by radiotherapy with or without short term neo-adjuvant androgen deprivation. *Radiother.Oncol*. 2005; 77(2):117-125.
 110. Denham J, Steigler A, Kumar M, et al. Measuring time to biochemical failure in the TROG 96.01 trial: when should the clock start ticking?e. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75(4):1008-1012.
 111. Denham J, Lamb D, Joseph D, et al. PSA response signatures - a powerful new prognostic indicator after radiation for prostate cancer?e. *Radiother.Oncol*. 2009; 90(3):382-388.
 112. Denham J, Kumar M, Gleeson P, et al. Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(2):404-411.
 113. Cuenca X, Mazon J. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled triale. *Cancer/Radiotherapie*. 2006; 10(1-2):91-92.
 114. Witjes W, Schulman C, Debruyne F. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology*. 1997; 49(3A Suppl):65-69.
 115. Schulman C, Debruyne F, Forster G, et al. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2000; 38(6):706-713.
 116. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, et al. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18):2979-2983.
 117. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled triale. *JAMA*. 2004; 292(7):821-827.
 118. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized triale. *JAMA*. 2008; 299(3):289-295.
 119. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, et al. Interval to testosterone recovery after hormonal therapy for prostate

- cancer and risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(1):10-15.
120. Wo J, Chen M, Nguyen P, et al. Evaluating the combined effect of comorbidity and prostate-specific antigen kinetics on the risk of death in men after prostate-specific antigen recurrence. *J Clin Oncol.* 2009; 27(35):6000-6005.
 121. Nguyen P, Chen M, Beard C, et al. Radiation with or without 6 months of androgen suppression therapy in intermediate- and high-risk clinically localized prostate cancer: a postrandomization analysis by risk group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 77(4):1046-1052.
 122. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, et al. Six-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *Cancer/Radiotherapie.* 2005; 9(2):197-198.
 123. D'Amico A, Chen M, Renshaw A, et al. Causes of death in men undergoing androgen suppression therapy for newly diagnosed localized or recurrent prostate cancer. *Cancer.* 2008; 113(12):3290-3297.
 124. Dockery F, Bulpitt C, Agarwal S, et al. Anti-androgens increase N-terminal pro-BNP levels in men with prostate cancer. *Clinical endocrinology.* 2008; 68(1):59-65.
 125. Dockery F, Bulpitt C, Agarwal S, et al. Effect of androgen suppression compared with androgen receptor blockade on arterial stiffness in men with prostate cancer. *J Androl.* 2009; 30(4):410-415.
 126. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and gosereline. *N Engl J Med.* 1997; 337(5):295-300.
 127. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *The Lancet.* 2002; 360(9327):103-106.
 128. Bolla M, de Reijke T, Van TG, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(24):2516-2527.
 129. See W, McLeod D, Iversen P, et al. The bicalutamide Early Prostate Cancer Program. Demography. *Urol Oncol.* 2001; 6(2):43-47.
 130. See W, Wirth M, McLeod D, et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program. *J Urol.* 2002; 168(2):429-435.
 131. See W, Iversen P, Wirth M, et al. Immediate treatment with bicalutamide 150mg as adjuvant therapy significantly reduces the risk of PSA progression in early prostate cancer. *European Urology.* 2003; 44(5):512-517; discussion 517-518.
 132. See W, Tyrrell C. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132 Suppl 1:S7-16.
 133. Iversen P, Wirth M, See W, et al. Is the efficacy of hormonal therapy affected by lymph node status? data from the bicalutamide (Casodex) Early Prostate Cancer program. *Urology.* 2004; 63(5):928-933.
 134. Tyrrell C, Payne H, See W, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother. Oncol.* 2005; 76(1):4-10.
 135. Tyrrell C. Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2004; 6 Suppl 2:S29-S36.
 136. Iversen P. The third analysis of the bicalutamide Early Prostate Cancer programme. *BJU international.* 2006; 97(3):438-439.
 137. Iversen P, Johansson J, Lodding P, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2006; 40(6):441-452.
 138. Iversen P, Johansson J, Lodding P, et al. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6e. *J Urol.* 2004; 172(5 Pt 1):1871-1876.
 139. Iversen P, Tammela T, Vaage S, et al. A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6e. *Eur Urol.* 2002; 42(3):204-211.
 140. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007; 10(1):87-93.
 141. Fourcade R, Richaud P, Coloby P, et al. Outcome of bicalutamide 150 mg in the treatment of prostate

- cancer: 3rd part of EPC (Early Prostate Cancer) program analysis. *Progres en Urologie*. 2007; 17(4 SUPPL. 1):891-899.
142. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, et al. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology*. 2001; 58(2):146-151.
 143. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(2):194-200.
 144. Wirth M, Iversen P, McLeod D, et al. Immediate therapy in early prostate cancer: Results from the bicalutamide ('Casodex') EPC programme. *European Urology, Supplement*. 2002; 1(7):20-25.
 145. Wirth M, See W, McLeod D, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol*. 2004; 172(5 Pt 1):1865-1870.
 146. McLeod D, See W, Klimberg I, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol*. 2006; 176(1):75-80.
 147. Iversen P, McLeod D, See W, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU international*. 2010; 105(8):1074-1081.
 148. McLeod D, Iversen P, See W, et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 97(2):247-254.
 149. Rauchenwald M. First results of the early prostate cancer program study. *Journal fur Urologie und Urogynakologie*. 2001; 8(5):21-27.
 150. Brawer M. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: First analysis of the early prostate cancer program. *BJU international*. 2003; 91(6):465-466.
 151. Fourcade R. [Early prostate cancer 2005. New 2005 data]. *Ann Urol (Paris)*. 2006; 40 Suppl 2:S44-S48.
 152. Messing E, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med*. 1999; 341(24):1781-1788.
 153. Messing E, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006; 7(6):472-479.
 154. Black P, Basen-Engquist K, Wang X, et al. A randomized prospective trial evaluating testosterone, haemoglobin kinetics and quality of life, during and after 12 months of androgen deprivation after prostatectomy: results from the Postoperative Adjuvant Androgen Deprivation trial. *BJU Int*. 2007; 100(1):63-69.
 155. Souhami L, Bae K, Pilepich M, et al. Impact of the duration of adjuvant hormonal therapy in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a secondary analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009; 27(13):2137-2143.
 156. Efstathiou J, Bae K, Shipley W, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009; 27(1):92-99.
 157. Lawton C, Winter K, Grignon D, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31. *J Clin Oncol*. 2005; 23(4):800-807.
 158. Lawton C, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(4):937-946.
 159. Corn B, Winter K, Pilepich M. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*. 1999; 54(3):495-502.
 160. Pilepich M, Caplan R, Byhardt R, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol*. 1997; 15(3):1013-1021.
 161. Lawton C, Winter K, Byhardt R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective

- randomized trial, RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Groupe. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38(5):931-939.
162. Pilepich M, Winter K, Lawton C, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31e. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005; 61(5):1285-1290.
163. Efstathiou J, Bae K, Shipley W, et al. Obesity and mortality in men with locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 85-31e. *Cancer*. 2007; 110(12):2691-2699.
164. Efstathiou J, Bae K, Shipley W, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02e. *Eur Urol*. 2008; 54(4):816-823.
165. Ray M, Bae K, Hussain M, et al. Potential surrogate endpoints for prostate cancer survival: analysis of a phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(4):228-236.
166. Horwitz E, Bae K, Hanks G, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(15):2497-2504.
167. Hanks G, Pajak T, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02e. *J Clin Oncol*. 2003; 21(21):3972-3978.
168. Wirth M, Weissbach L, Marx F, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol*. 2004; 45(3):267-270.
169. Wirth M, Froehner M. A review of studies of hormonal adjuvant therapy in prostate cancer. *European Urology*. 1999; 36 Suppl 2:14-19.
170. Abbou C, Lucas C, Leblanc V. [Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of treatment with 1-month sustained release LHRH agonists leuprolerin and triptorelin in patients with metastatic prostate cancer]. *Prog Urol*. 1997; 7(6):984-995.
171. Iversen P, Tveter K, Varenhorst E. Randomised study of Casodex 50 MG monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. The Scandinavian Casodex Cooperative Groupe. *Scand J Urol Nephrol*. 1996; 30(2):93-98.
172. Tyrrell C. Tolerability and quality of life aspects with the anti-androgen Casodex (ICI 176,334) as monotherapy for prostate cancer. International Casodex Investigatorse. *Eur Urol*. 1994; 26 Suppl 1:15-19.
173. Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology*. 1996; 47(1A Suppl):38-43; discussion 48-53.
174. Kaisary A, Tyrrell C, Beacock C, et al. A randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Casodex Study Groupe. *Eur Urol*. 1995; 28(3):215-222.
175. Kaisary A. Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate Suppl*. 1994; 5:27-33.
176. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, et al. Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*. 1995; 46(6):849-855.
177. Tyrrell C, Kaisary A, Iversen P, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 1998; 33(5):447-456.
178. Iversen P. Update of monotherapy trials with the new anti-androgen, Casodex (ICI 176,334). International Casodex Investigatorse. *European Urology*. 1994; 26 Suppl 1:5-9.
179. Iversen P, Tyrrell C, Kaisary A, et al. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology*. 1998; 51(3):389-396.
180. Tyrrell C, Blake G, Iversen P, et al. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol*. 2003; 21(1):37-42.
181. Iversen P, Tyrrell C, Kaisary A, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol*. 2000; 164(5):1579-1582.
182. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol*. 1997; 32(4):391-395.
183. Botto H, Roupret M, Mathieu F, et al. [Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer]. *Prog Urol*. 2007; 17(2):235-239.

184. De Sy W, De Meyer J, Casselman J, et al. A comparative study of a long acting luteinizing hormone releasing hormone agonist (Decapeptyl) and orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Preliminary reports. *Acta Urol Belg.* 1986; 54(2):221-229.
185. De Sy W, De WP, De Meyer J, et al. Long term experience in the treatment of advanced prostatic cancer with decapeptyl, compared to orchiectomy. *Acta Urol Belg.* 1988; 56(4):581-588.
186. Green H, Pakenham K, Headley B, et al. Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring. *Psychooncology.* 2002; 11(5):401-414.
187. Green H, Pakenham K, Headley B, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002; 90(4):427-432.
188. Green H, Pakenham K, Headley B, et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2004; 93(7):975-979.
189. Heyns C, Simonin M, Groscurin P, et al. Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2003; 92(3):226-231.
190. Kaisary A, Tyrrell C, Peeling W, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991; 67(5):502-508.
191. Kaisary A, Ryan P, Turkes A, et al. A comparison between surgical orchidectomy and LH-RH analogue ('Zoladex', ICI 118,630) in the treatment of advanced prostatic carcinoma--a multi-centre clinical study. *Prog Clin Biol Res.* 1988; 260:89-100.
192. Peeling W. Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology.* 1989; 33(5 Suppl):45-52.
193. Turkes AO, Griffiths K. Endocrine treatment of prostate cancer. *Progress in Medicinal Chemistry.* 1989; 26:299-321.
194. Peeling W. A comparison between surgical orchidectomy and the LHRH agonist 'Zoladex' (ICI 188630) in the treatment of metastatic cancer of the prostate. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 303:41-45.
195. Turkes A, Nott J, Turkes A, et al. Comparison of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the management of prostatic cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials.* 1988; 11(SUPPL. 2):S77-S79.
196. Ryan P, Peeling W. U.K. trials of treatment for M1 prostatic cancer. The LH-RH analogue Zoladex vs. orchidectomy. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11 Suppl 2:S169-S172.
197. Turkes A, Peeling W, Griffiths K. Treatment of patients with advanced cancer of the prostate: phase III trial, zoladex against castration; a study of the British Prostate Group. *J Steroid Biochem.* 1987; 27(1-3):543-549.
198. Kuhn J, Abourachid H, Brucher P, et al. A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH agonists in patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 1997; 32(4):397-403.
199. Parmar H, Phillips R, Lightman S, et al. Randomised controlled study of orchidectomy vs long-acting D-Trp-6-LHRH microcapsules in advanced prostatic carcinoma. *The Lancet.* 1985; 2(8466):1201-1205.
200. Parmar H, Edwards L, Phillips R, et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol.* 1987; 59(3):248-254.
201. Parmar H, Phillips R, Lightman S, et al. How would you like to have an orchidectomy for advanced prostatic cancer? *Am J Clin Oncol.* 1988; 11 Suppl 2:S160-S168.
202. Schroder F, Whelan P, de Reijke T, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892e. *Eur Urol.* 2004; 45(4):457-464.
203. Collette L, de Reijke T, Schroder F. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892)e. *Eur Urol.* 2003; 44(2):182-189.
204. Schroder F, Collette L, de Reijke T, et al. Prostate cancer treated by anti-androgens: is sexual function preserved? EORTC Genitourinary Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 2000; 82(2):283-290.
205. Schulze H, Kaldenhoff H, Senge T. Evaluation of total versus partial androgen blockade in the treatment of advanced prostatic cancer. *Urol Int.* 1988; 43(4):193-197.
206. Sciarra A, Di SF. Effect of nonsteroidal antiandrogen monotherapy versus castration therapy on neuroendocrine differentiation in prostate carcinoma. *Urology.* 2004; 63(3):523-527.
207. Smith M, Goode M, Zietman A, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate

- cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004; 22(13):2546-2553.
208. Pirl W, Greer J, Goode M, et al. Prospective study of depression and fatigue in men with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Psychooncology*. 2008; 17(2):148-153.
209. Thorpe S, Azmatullah S, Fellows G, et al. A prospective, randomised study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol*. 1996; 29(1):47-54.
210. Soloway M, Chodak G, Vogelzang N, et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. Zoladex Prostate Study Groupe. *Urology*. 1991; 37(1):46-51.
211. Vogelzang N, Chodak G, Soloway M, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Groupe. *Urology*. 1995; 46(2):220-226.
212. Chodak G, Vogelzang N, Caplan R, et al. Independent prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer. The Zoladex Study Groupe. *JAMA*. 1991; 265(5):618-621.
213. Ansari M, Gupta N, Hemal A, et al. Combined androgen blockade in the management of advanced prostate cancer: a sensible or ostensible approach. *Int J Urol*. 2004; 11(12):1092-1096.
214. Bono A, DiSilverio F, Robustelli della CG, et al. Complete androgen blockade versus chemical castration in advanced prostatic cancer: analysis of an Italian multicentre study. Italian Leuprorelin Groupe. *Urol Int*. 1998; 60 Suppl 1:18-24.
215. Iversen P, Christensen M, Friis E, et al. A phase III trial of zoladex and flutamide versus orchiectomy in the treatment of patients with advanced carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1990; 66(5 Suppl):1058-1066.
216. Iversen P. Zoladex plus flutamide vs. orchidectomy for advanced prostatic cancer. Danish Prostatic Cancer Group (DAPROCA)e. *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:41-44.
217. Iversen P, Rasmussen F, Klarskov P, et al. Long-term results of Danish Prostatic Cancer Group trial 86. Goserelin acetate plus flutamide versus orchiectomy in advanced prostate cancer. *Cancer*. 1993; 72(12 Suppl):3851-3854.
218. Iversen P, Suci S, Sylvester R, et al. Zoladex and flutamide versus orchiectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. A combined analysis of two European studies, EORTC 30853 and DAPROCA 86e. *Cancer*. 1990; 66(5 Suppl):1067-1073.
219. Di SF, Sciarra F, D'Eramo G. Advanced prostatic cancer: clinical and hormonal response to flutamide in patients pretreated with LHRH analogue and cyproterone acetate. *Eur Urol*. 1990; 18(1):10-15.
220. Denis L, Smith P, de Moura J, et al. Orchidectomy vs. Zoladex plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer. The EORTC GU Groupe. *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:34-40.
221. Denis L, Keuppens F, Robinson M, et al. Complete androgen blockade: data from an EORTC 30853 trial. *Semin Urol*. 1990; 8(3):166-174.
222. Denis L, Robinson M, Mahler C, et al. Orchidectomy versus Zoladex plus Eulexin in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853)e. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990; 37(6):951-959.
223. Keuppens F, Denis L, Smith P, et al. Zoladex and flutamide versus bilateral orchiectomy. A randomized phase III EORTC 30853 study. The EORTC GU Groupe. *Cancer*. 1990; 66(5 Suppl):1045-1057.
224. Robinson M, Denis L, Newling D, et al. EORTC protocol 30853: Orchidectomy versus zoladex plus flutamide in the management of metastatic carcinoma of the prostate: Interim statistical analysis of the side effects of treatment. *Cancer*. 1990; 66:1022-1024.
225. Cooper E, Armitage T, Robinson M, et al. Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*. 1990; 66(5 SUPPL.):1025-1028.
226. Denis L, Smith P, Carneiro de Moura JL, et al. Total androgen ablation: European experience. The EORTC GU Groupe. *The Urologic Clinics of North America*. 1991; 18(1):65-73.
227. Denis L, Carneiro de Moura J, Bono A, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology*. 1993; 42(2):119-129.
228. Keuppens F, Whelan P, Carneiro de Moura J, et al. Orchidectomy versus goserelin plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer (EORTC 30853). European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Groupe. *Cancer*. 1993; 72(12 Suppl):3863-3869.
229. Newling D, Denis L, Vermeylen K. Orchidectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer--Genitourinary Group Study 30853e. *Cancer*. 1993; 72(12 Suppl):3793-3798.
230. da Silva F, Fossa S, Aaronson N, et al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate

- cancer: experience with EORTC clinical trial 30853e. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(1):72-77.
231. Denis L, Keuppens F, Smith P, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol*. 1998; 33(2):144-151.
 232. Rosendahl I, Kiebert G, Curran D, et al. Quality-adjusted survival (Q-TWiST) analysis of EORTC trial 30853: comparing goserelin acetate and flutamide with bilateral orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Prostate*. 1999; 38(2):100-109.
 233. Carvalho A, de Moura J, Denis L, et al. Zoladex and flutamide vs orchidectomy: a phase III EORTC 30853 trial. EORTC Urological Groupe. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 303:129-143.
 234. Sylvester R, Denis L, de VH. The importance of prognostic factors in the interpretation of two EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Groupe. *Eur Urol*. 1998; 33(2):134-143.
 235. Ferrari P, Castagnetti G, Ferrari G, et al. Combination treatment versus LHRH alone in advanced prostatic cancer. *Urol Int*. 1996; 56 Suppl 1:13-17.
 236. Fourcade R, Cariou G, Coloby P, et al. Total androgen blockade with Zoladex plus flutamide vs. Zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: interim report of a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:45-47.
 237. Tyrrell C, Altwein J, Klippel F, et al. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Groupe. *J Urol*. 1991; 146(5):1321-1326.
 238. Tyrrell C, Altwein J, Klippel F, et al. Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. Survival update. International Prostate Cancer Study Groupe. *Cancer*. 1993; 72(12 Suppl):3878-3879.
 239. Tyrrell C, Altwein J, Klippel F, et al. Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized-trial. International Prostate Cancer Study Groupe. *Eur Urol*. 2000; 37(2):205-211.
 240. Lunglmayr G. 'Zoladex' versus 'Zoladex' plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. First interim analysis of an international trial. International Prostate Cancer Study Groupe. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 303:145-151.
 241. Lunglmayr G. A multicenter trial comparing the luteinizing hormone releasing hormone analog Zoladex, with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Groupe. *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:28-29.
 242. Jurincic Winkler C et al. The treatment of advanced prostate carcinoma with goserelin acetate zoladex 51 and gosereline. *Deutsche Zeitschrift fuer Onkologie*. 1992; 24(3):65-70.
 243. Haefliger J. [Randomized study comparing zoladex versus zoladex plus flutamide in treatment of advanced cancer of the prostate]e. *Helv Chir Acta*. 1992; 59(3):477-483.
 244. Jurincic C, Horlbeck R, Klippel K. Combined treatment (goserelin plus flutamide) versus monotherapy (goserelin alone) in advanced prostate cancer: a randomized study. *Semin Oncol*. 1991; 18(5 Suppl 6):21-25.
 245. Kulkarni Jagdeesh N, Gupta R. Early report of randomized double blind clinical trial of hormonal therapy of carcinoma of prostate (CaP) stage D2e. *Indian Journal of Urology*. 2003; 19(2):135-139.
 246. Crawford E, Blumenstein B, Goodman P, et al. Leuprolide with and without flutamide in advanced prostate cancer. *Cancer*. 1990; 66(5 Suppl):1039-1044.
 247. Crawford E, Eisenberger M, McLeod D, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989; 321(7):419-424.
 248. Crawford E. Combination studies with leuprolide. *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:30-33.
 249. Crawford E, Goodman P, Blumenstein B. Combined androgen blockade: leuprolide and flutamide versus leuprolide and placebo. *Semin Urol*. 1990; 8(3):154-158.
 250. Crawford E, Allen J. Treatment of newly diagnosed state D2 prostate cancer with leuprolide and flutamide or leuprolide alone, phase III, intergroup study 0036e. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1990; 37(6):961-963.
 251. McLeod D, Benson R, Eisenberger M, et al. The use of flutamide in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1993; 72(12 Suppl):3870-3873.
 252. McLeod D, Crawford E, Blumenstein B, et al. Controversies in the treatment of metastatic prostate cancer. *Cancer*. 1992; 70(1 Suppl):324-328.
 253. Benson R. Total androgen blockade: the United States experience. *Eur Urol*. 1993; 24 Suppl 2:72-76.

254. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036e. *Seminars in Oncology*. 1994; 21(5):613-619.
255. Benson R, Crawford E, Eisenberger M, et al. National Cancer Institute study of luteinizing hormone-releasing hormone plus flutamide versus luteinizing hormone-releasing hormone plus placebo. *Semin Oncol*. 1991; 18(5 Suppl 6):9-12.
256. Crawford ED, Nabors WL. Total androgen ablation: American experience. *The Urologic Clinics of North America*. 1991; 18(1):55-63.
257. Tangen C, Faulkner J, Crawford E, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer*. 2003; 2(1):41-45.
258. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. *Eur J Cancer*. 1993; 29A(8):1088-1093.
259. Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, et al. Zoladex with or without flutamide in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer: interim analysis of an ongoing PONCAP study. Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP). *Eur Urol*. 1990; 18 Suppl 3:48-53.
260. Rana A, Habib F, Halliday P, et al. A case for synchronous reduction of testicular androgen, adrenal androgen and prolactin for the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *Eur J Cancer*. 1995; 31A(6):871-875.
261. Soloway M, Schellhammer P, Sharifi R, et al. A controlled trial of Casodex (bicalutamide) vs. flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *Eur Urol*. 1996; 29 Suppl 2:105-109.
262. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *Urology*. 1995; 45(5):745-752.
263. Sarosdy M, Schellhammer P, Sharifi R, et al. Comparison of goserelin and leuprolide in combined androgen blockade therapy. *Urology*. 1998; 52(1):82-88.
264. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. Casodex Combination Study Group. *Urology*. 1996; 47(1A Suppl):54-60.
265. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. CASODEX Combination Study Group. *Cancer*. 1996; 78(10):2164-2169.
266. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology*. 1997; 50(3):330-336.
267. McLeod D, Schellhammer P, Vogelzang N, et al. Exploratory analysis on the effect of race on clinical outcome in patients with advanced prostate cancer receiving bicalutamide or flutamide, each in combination with LHRH analogues. The Casodex Combination Study Group. *Prostate*. 1999; 40(4):218-224.
268. Sarosdy M, Schellhammer P, Johnson R, et al. Does prolonged combined androgen blockade have survival benefits over short-term combined androgen blockade therapy? *Urology*. 2000; 55(3):391-395.
269. Soloway M, Schellhammer P, Sharifi R, et al. Bicalutamide and flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogs, in advanced prostate cancer: Exploratory analysis of impact of extent of disease by bone scan on outcome. *Prostate Journal*. 2000; 2(3):137-145.
270. Eisenberger M, Blumenstein B, Crawford E, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 1998; 339(15):1036-1042.
271. Moinpour C, Savage M, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90(20):1537-1544.
272. Glass T, Tangen C, Crawford E, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*. 2003; 169(1):164-169.
273. Zalcberg J, Raghaven D, Marshall V, et al. Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate--an Australian multicentre trial. *Br J Urol*. 1996; 77(6):865-869.
274. Noguchi K, Uemura H, Harada M, et al. Inhibition of PSA flare in prostate cancer patients by administration of flutamide for 2 weeks before initiation of treatment with slow-releasing LH-RH agonist. *Int J Clin Oncol*.

- 2001; 6(1):29-33.
275. Sugiono M, Winkler M, Okeke A, et al. Bicalutamide vs cyproterone acetate in preventing flare with LHRH analogue therapy for prostate cancer--a pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(1):91-94.
276. Tsushima T, Nasu Y, Saika T, et al. Optimal starting time for flutamide to prevent disease flare in prostate cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Urol Int.* 2001; 66(3):135-139.
277. Waxman J, Williams G, Sandow J, et al. The clinical and endocrine assessment of three different antiandrogen regimens combined with a very long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11 Suppl 2:S152-S155.
278. Waxman J. Short-term anti-androgen therapy and very long-acting depot gonadotrophin-releasing hormone agonist for prostatic cancer. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 303:61-68.
279. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer.* 2009; 115(11):2388-2399.
280. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Annals of Internal Medicine.* 2008; 148(6):435-448.
281. Alibhai SMH, Gogov S, Allibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2006; 60(3):201-215.
282. The Food and Drug Administration. FDA: Include warnings on risk for class of prostate cancer drugsh. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm230334.htm> (2010).
283. The Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability > FDA Drug Safety Communication: Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229986.htm> (2010).
284. The Food and Drug Administration. Safety Information > Zoladex (goserelin acetate) implant. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm> (2009).
285. The Food and Drug Administration. Safety Information > Lupron and Lupron Depot (leuprolide acetate) injection. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm212105.htm> (2010).
286. European Medicines Agency. News and press release archive - European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000756.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&jsenabled=true (2006).
287. European Medicines Agency. Final decisions - Bicalutamide 150 mg. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bicalutamide_150_mg/human_referral_000116.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&url=menus/regulations/regulations.jsp&jsenabled=true (2007).
288. European Medicines Agency. Final decisions - Bicaluplex. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bicaluplex/human_referral_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&url=menus/regulations/regulations.jsp&jsenabled=true (2008).
289. The Food and Drug Administration. Drug Safety Labeling Changes > Casodex (bicalutamide) Tablets February 2009. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm133082.htm> (2009).
290. The Food and Drug Administration. Safety Information > Casodex (bicalutamide) tablet. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm230242.htm> (2010).
291. Casodex. Ulotka dla pacjenta. FDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020498s019s021lbl.pdf.
292. Wong Y, Freedland S, Hedges G, et al. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(1):100-105.

18. SPIS TABEL I WYKRESÓW

18.1. Spis tabel

Tabela 1-I. Preparaty hormonalne przeznaczone do stosowania w RGK.....	39
Tabela 2-I. Klasyfikacja TNM z 2009 roku [2].....	41
Tabela 2-II. Norma wartości PSA dla wieku [5].....	45
Tabela 3-I. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających goserelinę.....	56
Tabela 3-II. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających leuprorelinę.....	57
Tabela 3-III. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających tryptorelinę.....	58
Tabela 3-IV. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających flutamid.....	60
Tabela 3-V. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce preparatów zawierających bicalutamid.....	62
Tabela 4-I. Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania.....	72
Tabela 6-I. Porównania terapii neoadjuwantowej w oRGK w badaniach włączonych do analizy.....	84
Tabela 6-II. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących terapii neoadjuwantowej w oRGK.....	85
Tabela 6-III. Porównania terapii adjuwantowej w oRGK w badaniach włączonych do analizy.....	88
Tabela 6-IV. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących terapii adjuwantowej oRGK.....	90
Tabela 6-V. Porównania monoterapii w rRGK w badaniach włączonych do analizy.....	93
Tabela 6-VI. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących monoterapii w RGK.....	94
Tabela 6-VII. Porównania całkowitej blokady androgenowej w rRGK w badaniach włączonych do analizy.....	97
Tabela 6-VIII. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących całkowitej blokady androgenowej w rRGK.....	99
Tabela 6-IX. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących stosowania AA w prewencji zespołu zaostreń.....	102
Tabela 7-I. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	103
Tabela 7-II. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	105
Tabela 7-III. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia całkowitego 5-letniego – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	106
Tabela 7-IV. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego 5-letniego – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	106
Tabela 7-V. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z powodu RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	107
Tabela 7-VI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z powodu RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	109
Tabela 7-VII. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	109
Tabela 7-VIII. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	110
Tabela 7-IX. Zestawienie wyników badań dotyczących DFS – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	111
Tabela 7-X. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	112
Tabela 7-XI. Zestawienie wyników badań dotyczących progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	113
Tabela 7-XII. Podsumowanie wyników dotyczących progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	115
Tabela 7-XIII. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	117
Tabela 7-XIV. Podsumowanie wyników dotyczących PFS – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	120
Tabela 7-XV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania przerzutów odległych – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	120

Tabela 7-XVI. Podsumowanie wyników dotyczących wystąpienia przerzutów odległych – terapia neoadjuwantowa oRGK	122
Tabela 7-XVII. Zestawienie wyników badań dotyczących niepowodzenia leczenia – terapia neoadjuwantowa oRGK	123
Tabela 7-XVIII. Podsumowanie wyników dotyczących niepowodzenia leczenia – terapia neoadjuwantowa oRGK	124
Tabela 7-XIX. Zestawienie wyników badań dotyczących poziomu PSA – terapia neoadjuwantowa oRGK	124
Tabela 7-XX. Podsumowanie wyników dotyczących poziomu PSA – terapia neoadjuwantowa oRGK	125
Tabela 7-XXI. Zestawienie wyników badań dotyczących zmniejszenia stopnia zaawansowania RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	126
Tabela 7-XXII. Podsumowanie wyników dotyczących zmniejszenia stopnia zaawansowania RGK – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	127
Tabela 7-XXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania dodatnich marginesów chirurgicznych – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	128
Tabela 7-XXIV. Podsumowanie wyników występowania dodatnich marginesów chirurgicznych – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	131
Tabela 7-XXV. Zestawienie wyników badań dotyczących zajęcia węzłów chłonnych – terapia neoadjuwantowa oRGK	132
Tabela 7-XXVI. Podsumowanie wyników dotyczących zajęcia węzłów chłonnych – terapia neoadjuwantowa oRGK	133
Tabela 7-XXVII. Zestawienie wyników badań dotyczących zajęcia pęcherzyków nasiennych - terapia neoadjuwantowa oRGK	134
Tabela 7-XXVIII. Podsumowanie wyników dotyczących zajęcia pęcherzyków nasiennych – terapia neoadjuwantowa oRGK	135
Tabela 7-XXIX. Podsumowanie wyników dotyczących aktywności seksualnej – terapia neoadjuwantowa oRGK	136
Tabela 7-XXX. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK	137
Tabela 7-XXXI. Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK	139
Tabela 7-XXXII. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	140
Tabela 7-XXXIII. Podsumowanie wyników wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	141
Tabela 7-XXXIV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania AE ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK	141
Tabela 7-XXXV. Podsumowanie wyników występowania działań niepożądanych ogółem – terapia neoadjuwantowa oRGK	142
Tabela 7-XXXVI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – terapia neoadjuwantowa oRGK	142
Tabela 7-XXXVII. Podsumowanie wyników występowania ginekomastii terapia neoadjuwantowa oRGK 143	
Tabela 7-XXXVIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	144
Tabela 7-XXXIX. Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów z przyczyn SN – terapia neoadjuwantowa oRGK	145
Tabela 7-XL. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z przyczyn SN – terapia neoadjuwantowa oRGK	146
Tabela 7-XLI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawałów mięśnia sercowego – terapia neoadjuwantowa oRGK	146
Tabela 7-XLII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności i/lub wymiotów – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	147
Tabela 7-XLIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – terapia neoadjuwantowa oRGK	148
Tabela 7-XLIV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – terapia neoadjuwantowa oRGK.....	149
Tabela 7-XLV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – terapia neoadjuwantowa oRGK	150

Tabela 7-XLVI. Podsumowanie wyników występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowej – terapia neoadjuwantowa oRGK	150
Tabela 7-XLVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia neoadjuwantowa oRGK	151
Tabela 7-XLVIII. Podsumowanie wyników występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia neoadjuwantowa oRGK	151
Tabela 7-XLIX. Zestawienie wyników badań dotyczących zaburzeń związanych z trzymaniem moczu – terapia neoadjuwantowa oRGK	152
Tabela 7-L. Podsumowanie wyników zaburzeń związanych z trzymaniem moczu – terapia neoadjuwantowa oRGK	153
Tabela 8-I. Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów ogółem – terapia adjuwantowa oRGK.....	154
Tabela 8-II. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów ogółem – terapia adjuwantowa oRGK	157
Tabela 8-III. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia całkowitego – terapia adjuwantowa oRGK	159
Tabela 8-IV. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – terapia adjuwantowa oRGK	163
Tabela 8-V. Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK	164
Tabela 8-VI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka zgonów z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK	167
Tabela 8-VII. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia adjuwantowa oRGK	169
Tabela 8-VIII. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – terapia adjuwantowa oRGK	171
Tabela 8-IX. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia adjuwantowa oRGK	172
Tabela 8-X. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od choroby – terapia adjuwantowa oRGK	174
Tabela 8-XI. Zestawienie wyników badań dotyczących progresji choroby – terapia adjuwantowa oRGK.....	175
Tabela 8-XII. Podsumowanie wyników dotyczących progresji choroby – terapia adjuwantowa oRGK.....	176
Tabela 8-XIII. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia adjuwantowa oRGK	178
Tabela 8-XIV. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia wolnego od progresji – terapia adjuwantowa oRGK	180
Tabela 8-XV. Zestawienie wyników badań dotyczących przerzutów odległych – terapia adjuwantowa oRGK	181
Tabela 8-XVI. Podsumowanie wyników dotyczących przerzutów odległych – terapia adjuwantowa oRGK	183
Tabela 8-XVII. Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – terapia adjuwantowa oRGK	183
Tabela 8-XVIII. Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – terapia adjuwantowa oRGK	184
Tabela 8-XIX. Zestawienie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA (≤ 1 ng/ml) – terapia adjuwantowa oRGK.....	184
Tabela 8-XX. Podsumowanie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA – terapia adjuwantowa oRGK	185
Tabela 8-XXI. Zestawienie wyników badań dotyczących bólu – terapia adjuwantowa oRGK	185
Tabela 8-XXII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania bólu – terapia adjuwantowa oRGK	185
Tabela 8-XXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących bólu kostnego – terapia adjuwantowa oRGK.....	186
Tabela 8-XXIV. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia bólu kostnego – terapia adjuwantowa oRGK	186
Tabela 8-XXV. Zestawienie wyników dotyczących wycofania z powodu braku skuteczności – terapia adjuwantowa oRGK	187
Tabela 8-XXVI. Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z powodu braku skuteczności – terapia adjuwantowa oRGK.....	188
Tabela 8-XXVII. Podsumowanie wyników dotyczących oceny jakości życia – terapia adjuwantowa oRGK	189

Tabela 8-XXVIII. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia adjuwantowa oRGK	190
Tabela 8-XXIX. Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – terapia adjuwantowa oRGK	192
Tabela 8-XXX. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia adjuwantowa oRGK	193
Tabela 8-XXXI. Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania z powodu AE – terapia adjuwantowa oRGK	195
Tabela 8-XXXII. Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych ogółem – terapia adjuwantowa oRGK	195
Tabela 8-XXXIII. Podsumowanie wyników dotyczących działań niepożądanych ogółem – terapia adjuwantowa oRGK	196
Tabela 8-XXXIV. Zestawienie wyników badań dotyczących ciężkich działań niepożądanych – terapia adjuwantowa oRGK	197
Tabela 8-XXXV. Podsumowanie wyników dotyczących ciężkich działań niepożądanych – terapia adjuwantowa oRGK	198
Tabela 8-XXXVI. Zestawienie wyników badań dotyczących ginekomastii – terapia adjuwantowa oRGK	198
Tabela 8-XXXVII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia ginekomastii – terapia adjuwantowa oRGK	201
Tabela 8-XXXVIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – terapia adjuwantowa oRGK	201
Tabela 8-XXXIX. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia uderzeń gorąca – terapia adjuwantowa oRGK	203
Tabela 8-XL. Zestawienie wyników badań dotyczących impotencji – terapia adjuwantowa oRGK	204
Tabela 8-XLI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia impotencji – terapia adjuwantowa oRGK	205
Tabela 8-XLII. Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z przyczyn SN – terapia adjuwantowa oRGK	206
Tabela 8-XLIII. Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z przyczyn SN podczas terapii oRGK.....	207
Tabela 8-XLIV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawałów mięśnia sercowego – terapia adjuwantowa oRGK.....	208
Tabela 8-XLV. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego – terapia adjuwantowa oRGK.....	208
Tabela 8-XLVI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania żołądkowo-jelitowych – terapia adjuwantowa oRGK	209
Tabela 8-XLVII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych – terapia adjuwantowa oRGK	209
Tabela 8-XLVIII. Zestawienie wyników badań dotyczących nudności i/lub wymiotów – terapia adjuwantowa oRGK	210
Tabela 8-XLIX. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia nudności i/lub wymiotów – terapia adjuwantowa oRGK.....	211
Tabela 8-L. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunek – terapia adjuwantowa oRGK	211
Tabela 8-LI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia biegunek – terapia adjuwantowa oRGK	212
Tabela 8-LII. Zestawienie wyników badań dotyczących zaburzeń funkcji wątroby – terapia adjuwantowa oRGK	213
Tabela 8-LIII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby – terapia adjuwantowa oRGK.....	214
Tabela 8-LIV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania złamań – terapia adjuwantowa oRGK	214
Tabela 8-LV. Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia adjuwantowa oRGK.....	216
Tabela 8-LVI. Zestawienie wyników dotyczących działań niepożądanych związanych z układem moczowym – terapia adjuwantowa oRGK.....	218
Tabela 9-I. Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów ogółem – monoterapia rRGK.....	220
Tabela 9-II. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów ogółem – monoterapia rRGK	224

Tabela 9-III. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – monoterapia rRGK.....	226
Tabela 9-IV. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia całkowitego – monoterapia rRGK.....	230
Tabela 9-V. Zestawienie wyników dotyczących występowania zgonów z powodu RGK – monoterapia rRGK.....	231
Tabela 9-VI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów z powodu RGK – monoterapia rRGK.....	233
Tabela 9-VII. Zestawienie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – monoterapia rRGK.....	234
Tabela 9-VIII. Podsumowanie wyników dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – monoterapia rRGK.....	235
Tabela 9-IX. Zestawienie wyników dotyczących występowania progresji choroby – monoterapia rRGK.....	236
Tabela 9-X. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania progresji choroby – monoterapia rRGK.....	239
Tabela 9-XI. Zestawienie wyników dotyczących czasu do progresji choroby – monoterapia rRGK.....	241
Tabela 9-XII. Podsumowanie wyników dotyczących czasu do progresji choroby – monoterapia rRGK.....	244
Tabela 9-XIII. Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – monoterapia rRGK.....	245
Tabela 9-XIV. Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – monoterapia rRGK.....	248
Tabela 9-XV. Zestawienie wyników badań dotyczących spadku poziomuPSA – monoterapia rRGK.....	248
Tabela 9-XVI. Podsumowanie wyników dotyczących spadku poziomu PSA (do wartości prawidłowych) – monoterapia rRGK.....	249
Tabela 9-XVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania bólu – monoterapia rRGK.....	249
Tabela 9-XVIII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania bólu – monoterapia rRGK.....	252
Tabela 9-XIX. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – monoterapia rRGK.....	256
Tabela 9-XX. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania wycofania z badania ogółem – monoterapia rRGK.....	258
Tabela 9-XXI. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – monoterapia rRGK.....	259
Tabela 9-XXII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – monoterapia rRGK.....	262
Tabela 9-XXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych ogółem – monoterapia rRGK.....	263
Tabela 9-XXIV. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania AE ogółem – monoterapia rRGK.....	264
Tabela 9-XXV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ciężkich działań niepożądanych – monoterapia rRGK.....	264
Tabela 9-XXVI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania ciężkich działań niepożądanych – monoterapia rRGK.....	265
Tabela 9-XXVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – monoterapia rRGK.....	266
Tabela 9-XXVIII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania ginekomastii – monoterapia rRGK.....	268
Tabela 9-XXIX. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – monoterapia rRGK.....	268
Tabela 9-XXX. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania uderzeń gorąca – monoterapia rRGK.....	272
Tabela 9-XXXI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania impotencji – monoterapia rRGK.....	272
Tabela 9-XXXII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania impotencji – monoterapia rRGK.....	274
Tabela 9-XXXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń libido – monoterapia rRGK.....	275
Tabela 9-XXXIV. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń libido – monoterapia rRGK.....	276
Tabela 9-XXXV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zdarzeń sercowo–naczyniowych – monoterapia rRGK.....	276

Tabela 9-XXXVI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK	277
Tabela 9-XXXVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK.....	277
Tabela 9-XXXVIII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych – monoterapia rRGK.....	279
Tabela 9-XXXIX. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zawału mięśnia serca – monoterapia rRGK	279
Tabela 9-XL. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zawału mięśnia sercowego – monoterapia rRGK	280
Tabela 9-XLI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności – monoterapia rRGK	280
Tabela 9-XLII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania nudności – monoterapia rRGK	282
Tabela 9-XLIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania wymiotów – monoterapia rRGK	283
Tabela 9-XLIV. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania wymiotów – monoterapia rRGK	284
Tabela 9-XLV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – monoterapia rRGK.....	284
Tabela 9-XLVI. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania biegunki – monoterapia rRGK	286
Tabela 9-XLVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – monoterapia rRGK	286
Tabela 9-XLVIII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń funkcji wątroby – monoterapia rRGK	287
Tabela 9-XLIX. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – monoterapia rRGK.....	288
Tabela 9-L. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych – monoterapia rRGK.....	289
Tabela 9-LI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – monoterapia rRGK.....	290
Tabela 9-LII. Podsumowanie wyników dotyczących ryzyka występowania AE związanych z układem moczowym – monoterapia rRGK	292
Tabela 10-I. Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	293
Tabela 10-II. Podsumowanie wyników dotyczących zgonów ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	301
Tabela 10-III. Zestawienie wyników badań dotyczących całkowitego przeżycia – całkowita blokada androgenowa rRGK	303
Tabela 10-IV. Podsumowanie wyników dotyczących całkowitego przeżycia – całkowita blokada androgenowa rRGK	311
Tabela 10-V. Zestawienie wyników badań dotyczących zgonów z powodu RGK – całkowita blokada androgenowa rRGK	313
Tabela 10-VI. Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z powodu RGK – całkowita blokada androgenowa rRGK	317
Tabela 10-VII. Zestawienie wyników badań dotyczących przeżycia specyficznego dla nowotworu – całkowita blokada androgenowa rRGK	319
Tabela 10-VIII. Podsumowanie wyników dotyczących CSS – całkowita blokada androgenowa rRGK	321
Tabela 10-IX. Zestawienie wyników badań dotyczących progresji choroby – całkowita blokada androgenowa rRGK	322
Tabela 10-X. Podsumowanie wyników dotyczących progresji choroby – całkowita blokada androgenowa w rRGK.....	327
Tabela 10-XI. Zestawienie wyników badań dotyczących czasu do progresji choroby oraz przeżycia wolnego od progresji – całkowita blokada androgenowa rRGK	328
Tabela 10-XII. Podsumowanie wyników dotyczących czasu do progresji – całkowita blokada androgenowa w rRGK.....	334
Tabela 10-XIII. Zestawienie wyników badań dotyczących niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK	336

Tabela 10-XIV. Podsumowanie wyników dotyczących występowania niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK	336
Tabela 10-XV. Zestawienie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa rRGK	338
Tabela 10-XVI. Podsumowanie wyników dotyczących czasu do niepowodzenia leczenia – całkowita blokada androgenowa w rRGK	340
Tabela 10-XVII. Zestawienie wyników dotyczących utrzymania prawidłowego poziomu PSA – całkowita blokada androgenowa rRGK	342
Tabela 10-XVIII. Podsumowanie wyników dotyczących poziomu PSA – całkowita blokada androgenowa rRGK	343
Tabela 10-XIX. Zestawienie wyników badań dotyczących odczuwania i nasilenia bólu – całkowita blokada androgenowa rRGK	346
Tabela 10-XX. Podsumowanie wyników dotyczących występowania bólu – całkowita blokada androgenowa rRGK	349
Tabela 10-XXI. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	350
Tabela 10-XXII. Podsumowanie wyników dotyczących wycofania z badania ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	351
Tabela 10-XXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – całkowita blokada androgenowa rRGK	352
Tabela 10-XXIV. Podsumowanie wyników wycofania z badania z powodu działań niepożądanych – całkowita blokada androgenowa rRGK	354
Tabela 10-XXV. Zestawienie wyników badań dotyczących działań niepożądanych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	355
Tabela 10-XXVI. Podsumowanie wyników dotyczących występowania AE ogółem - całkowita blokada androgenowa rRGK	355
Tabela 10-XXVII. Zestawienie wyników badań dotyczących poważnych/ciężkich AE – całkowita blokada androgenowa rRGK	356
Tabela 10-XXVIII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania poważnych/ciężkich AE – całkowita blokada androgenowa rRGK	358
Tabela 10-XXIX. Zestawienie wyników badań dotyczących AE prowadzących do wycofania AA – całkowita blokada androgenowa rRGK	358
Tabela 10-XXX. Podsumowanie wyników dotyczących działań niepożądanych prowadzących do wycofania AA – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	359
Tabela 10-XXXI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania ginekomastii – całkowita blokada androgenowa rRGK	360
Tabela 10-XXXII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania ginekomastii - całkowita blokada androgenowa rRGK	361
Tabela 10-XXXIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania uderzeń gorąca – całkowita blokada androgenowa rRGK	361
Tabela 10-XXXIV. Podsumowanie wyników dotyczących występowania uderzeń gorąca – całkowita blokada androgenowa rRGK	365
Tabela 10-XXXV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania impotencji – całkowita blokada androgenowa rRGK	366
Tabela 10-XXXVI. Podsumowanie wyników dotyczących występowania impotencji/zaburzeń erekcji – całkowita blokada androgenowa w rRGK.....	367
Tabela 10-XXXVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń libido – całkowita blokada androgenowa rRGK	368
Tabela 10-XXXVIII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania zaburzeń libido – całkowita blokada androgenowa rRGK	369
Tabela 10-XXXIX. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zdarzeń SN ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	369
Tabela 10-XL. Podsumowanie wyników dotyczących zdarzeń SN ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	370
Tabela 10-XLI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zgonów z przyczyn SN – całkowita blokada androgenowa rRGK	370
Tabela 10-XLII. Podsumowanie wyników dotyczących zgonów z przyczyn SN – całkowita blokada androgenowa w rRGK	371

Tabela 10-XLIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	372
Tabela 10-XLIV. Podsumowanie wyników dotyczących zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem – całkowita blokada androgenowa rRGK	373
Tabela 10-XLV. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania nudności – całkowita blokada androgenowa rRGK	374
Tabela 10-XLVI. Podsumowanie wyników dotyczących występowania nudności – całkowita blokada androgenowa rRGK	377
Tabela 10-XLVII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania wymiotów – całkowita blokada androgenowa rRGK	378
Tabela 10-XLVIII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania wymiotów – całkowita blokada androgenowa rRGK	379
Tabela 10-XLIX. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania biegunki – całkowita blokada androgenowa rRGK	380
Tabela 10-L. Podsumowanie wyników dotyczących występowania biegunki – całkowita blokada androgenowa w rRGK	383
Tabela 10-LI. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – całkowita blokada androgenowa rRGK	384
Tabela 10-LII. Podsumowanie wyników dotyczących występowania zaburzeń funkcji wątroby – całkowita blokada androgenowa rRGK	387
Tabela 10-LIII. Zestawienie wyników badań dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – całkowita blokada androgenowa rRGK	388
Tabela 10-LIV. Podsumowanie wyników dotyczących występowania działań niepożądanych związanych z układem moczowym – całkowita blokada androgenowa w rRGK	390
Tabela 11-I. Podsumowanie wyników dotyczących wybranych punktów końcowych- prewencja zespołu zaostrzeń RGK	396
Tabela 12-I. Odsetek pacjentów zgłaszających poszczególne działania niepożądane w zależności od metody leczenia (Prostate Cancer Outcome Study) na podstawie Wilt 2008	398

18.2. Spis wykresów

Wykres 7-I. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR + FLU vs NT– terapia neoadjuwantowa oRGK	105
Wykres 7-II. Ryzyko względne wystąpienia zgonów z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	108
Wykres 7-III CSS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	110
Wykres 7-IV. DFS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	112
Wykres 7-V bPFS dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	119
Wykres 7-VI Ryzyko względne wystąpienia przerzutów odległych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	122
Wykres 7-VII. Ryzyko względne wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych dla porównania BIC ₁₅₀ vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	130
Wykres 7-VIII. Ryzyko względne wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	130
Wykres 7-IX. Ryzyko względne wystąpienia dodatnich marginesów chirurgicznych dla porównania LPR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	131
Wykres 7-X. Ryzyko względne zajęcia węzłów chłonnych dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	133
Wykres 7-XI. Ryzyko względne zajęcia pęcherzyków nasiennych dla porównania LPR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	135
Wykres 7-XII. Ryzyko względne wycofania z badania dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	139
Wykres 7-XIII. Ryzyko względne wystąpienia zgonu z przyczyn SN dla porównania GSR + FLU vs NT – terapia neoadjuwantowa oRGK	145

Wykres 8-I. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK	156
Wykres 8-II. Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK	161
Wykres 8-III. Korzyść względna 5-letniego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK	161
Wykres 8-IV. Ryzyko względne dla wystąpienia zgonu z powodu RGK – terapia adjuwantowa oRGK.....	166
Wykres 8-V. Korzyść względna 5-letniego przeżycia wolnego od choroby dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK.....	173
Wykres 8-VI. Ryzyko względne wystąpienia przerzutów odległych dla porównania GSR vs NT – terapia adjuwantowa oRGK	182
Wykres 9-I. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	221
Wykres 9-II. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 12-15 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania TRP vs ORX – monoterapia rRGK	222
Wykres 9-III. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 24-miesięcznym okresie obserwacji dla porównania TRP vs ORX – monoterapia rRGK	223
Wykres 9-IV. Ryzyko względne wystąpienia zgonów ogółem dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	224
Wykres 9-V. Korzyść względna rocznego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	227
Wykres 9-VI. Korzyść względna 2-letniego całkowitego przeżycia dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	227
Wykres 9-VII. Hazard względny czasu do zgonu dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	229
Wykres 9-VIII. Korzyść względna wystąpienia rocznego przeżycia całkowitego dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	229
Wykres 9-IX. Ryzyko względne występowania zgonów z powodu RGK dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	232
Wykres 9-X. Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	237
Wykres 9-XI. Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania TRP vs ORX - monoterapia rRGK	238
Wykres 9-XII. Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	238
Wykres 9-XIII. Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	239
Wykres 9-XIV. Korzyść względna dla braku progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	242
Wykres 9-XV. Hazard względny czasu do progresji choroby dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	243
Wykres 9-XVI. Korzyść względna odsetka pacjentów bez niepowodzenia leczenia w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK.....	246
Wykres 9-XVII. Hazard względny czasu do niepowodzenia leczenia dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	247
Wykres 9-XVIII. Hazard względny czasu do niepowodzenia leczenia dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK.....	247
Wykres 9-XIX. Korzyść względna dla spadku poziomu PSA (do wartości prawidłowych) dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK.....	249
Wykres 9-XX. Ryzyko względne wystąpienia bólu kostnego dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK	251
Wykres 9-XXI. Ryzyko względne wystąpienia bólu ogółem dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	252
Wykres 9-XXII. Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania ogółem dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK	257
Wykres 9-XXIII. Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania ogółem dla porównania TRP vs LPR – monoterapia rRGK	257
Wykres 9-XXIV. Ryzyko względne wycofania z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK.....	260

Wykres 9-XXV. Ryzyko względne wystąpienia wycofania z badania z powodu działań niepożądanych dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK.....	261
Wykres 9-XXVI. Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK	263
Wykres 9-XXVII. Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	267
Wykres 9-XXVIII. Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	267
Wykres 9-XXIX. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania GSR vs ORX – monoterapia rRGK	269
Wykres 9-XXX. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania LPR vs TRP – monoterapia rRGK	270
Wykres 9-XXXI. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania TRP vs LPR – monoterapia rRGK	270
Wykres 9-XXXII. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	271
Wykres 9-XXXIII. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	271
Wykres 9-XXXIV. Ryzyko względne wystąpienia nudności dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	282
Wykres 9-XXXV. Ryzyko względne wystąpienia biegunki dla porównania BIC ₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	285
Wykres 9-XXXVI. Ryzyko względne wystąpienia AE związanych z układem moczowym dla porównania BIC ₁₅₀ vs kastracja – monoterapia rRGK	291
Wykres 10-I. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 18-30 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	296
Wykres 10-II. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w 5-letnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK	296
Wykres 10-III. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji w obu badaniach).....	298
Wykres 10-IV. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników dla średniego okresu obserwacji w badaniu NCI 0036)	298
Wykres 10-V. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK (analiza wrażliwości z uwzględnieniem wyników dla najkrótszego okresu obserwacji w badaniu NCI 0036).....	298
Wykres 10-VI. Ryzyko względne wystąpienia zgonu ogółem w ok. 36-50 miesięcznym okresie obserwacji dla porównania ORX+ FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK	299
Wykres 10-VII. Hazard względny czasu do zgonu dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	305
Wykres 10-VIII. Korzyść względna całkowitego rocznego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	306
Wykres 10-IX. Korzyść względna całkowitego 2-letniego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	307
Wykres 10-X. Korzyść względna całkowitego 5-letniego przeżycia dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	307
Wykres 10-XI. Korzyść względna rocznego całkowitego przeżycia dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	308
Wykres 10-XII. Korzyść względna 2-letniego przeżycia całkowitego dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	308
Wykres 10-XIII. Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	309
Wykres 10-XIV. Korzyść względna rocznego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX	309
Wykres 10-XV. Korzyść względna 2-letniego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	310
Wykres 10-XVI. Korzyść względna 5-letniego przeżycia całkowitego dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	310

Wykres 10-XVII. Ryzyko względne zgonu z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs ORX po 18-30 miesiącach obserwacji – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	315
Wykres 10-XVIII. Ryzyko względne zgonu z powodu RGK dla porównania GSR + FLU vs ORX po 57-60 miesiącach obserwacji – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	315
Wykres 10-XIX. Korzyść względna rocznego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK	320
Wykres 10-XX. Korzyść względna 2-letniego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK	320
Wykres 10-XXI. Korzyść względna 5-letniego przeżycia specyficznego dla nowotworu dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK	321
Wykres 10-XXII. Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	324
Wykres 10-XXIII Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	325
Wykres 10-XXIV Ryzyko względne wystąpienia progresji choroby dla porównania ORX + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	325
Wykres 10-XXV. Korzyść względna braku progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	331
Wykres 10-XXVI. Korzyść względna braku progresji w dwuletnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	331
Wykres 10-XXVII. Korzyść względna przeżycia wolnego od progresji w rocznym okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK	332
Wykres 10-XXVIII. Korzyść względna przeżycia wolnego od progresji w dwuletnim okresie obserwacji dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	332
Wykres 10-XXIX. Ryzyko względne wycofania z badania z powodu AE dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	353
Wykres 10-XXX. Ryzyko względne wystąpienia poważnych AE dla porównania GSR + FLU vs GSR – całkowita blokada androgenowa rRGK	357
Wykres 10-XXXI. Ryzyko względne wystąpienia ginekomastii dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK	360
Wykres 10-XXXII. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	363
Wykres 10-XXXIII. Ryzyko względne wystąpienia uderzeń gorąca dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	364
Wykres 10-XXXIV. Ryzyko względne wystąpienia zgonów z przyczyn SN dla porównania GSR + FLU vs ORX – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	370
Wykres 10-XXXV. Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych dla porównania GSR + FLU vs kastracja – całkowita blokada androgenowa rRGK.....	373
Wykres 10-XXXVI. Ryzyko względne wystąpienia biegunki dla porównania LPR + FLU vs LPR – całkowita blokada androgenowa rRGK	382
Wykres 10-XXXVII. Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń funkcji wątroby dla porównania GSR + FLU vs GSR – całkowita blokada androgenowa rRGK	385