DOI: 10.22122/jhsr.v16i2.3901 Published by Vesnu Publications

Journal of Health System Research Vol. 16, No. 2, Summer

Received: 02.02.2019 Accepted: 10.07.2019 Published: 05.07.2020

Network Meta-analysis Application in Comparison of Clinical Trial Studies

Khojasteh Ghasemi[1], Marjan Mansourian[2], Golnaz Vaseghi[3]

Original Article

Abstract

Background: Healthcare decisions should be based on evidence generally provided by randomized controlled trials (RCTs) comparing two or more interventions for a condition that affects the target population.

Methods: When more than one study is available, meta-analysis can be used to combine several intervention effects and obtain an overall estimate of that effect size in the target population. However, for most clinical conditions, there are more than two effective interventions. In such cases, it is not possible to perform multiple pairwise meta-analysis. Additionally, direct clinical trials may not be designed and implemented for all interventions.

Findings: Network meta-analysis (NMA) is a method for comparing multiple interventions simultaneously in a single study using a combination of direct and indirect evidence in a network of RCTs the results of which enable us to rank all the interventions in a coherent way.

Conclusion: The present study was designed to provide a basic explanation of the benefits of producing a direct and indirect evidence-based network, reviewing key assumptions in NMA, and explaining the stages of performing NMA. In addition, by using an example to evaluate the cardiac toxicity of different interventions to treat HER-2 positive breast cancer, the implementation and production steps of the meta-analysis network were presented.

Keywords: Meta-analysis; Network meta-analysis; Systematic review; Clinical trial

Citation: Ghasemi K, Mansourian M, Vaseghi G. **Network Meta-analysis Application in Comparison of Clinical Trial Studies.** J Health Syst Res 2020; 16(2): 143-50.

1- Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Cardiovascular Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Marjan Mansourian; Associate Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: jmansourian@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

DOI: 10.22122/jhsr.v16i2.3901 Published by Vesnu Publications

متاآنالیز شبکه‌ای و کاربرد آن در مقایسه نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی

خجسته قاسمی[۱]، مرجان منصوریان[۲]، گلناز واثقی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تصمیمات بهداشتی باید مبتنی بر شواهد به دست آمده از کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی باشد. این مطالعات به مقایسه دو یا چند مداخله تأثیرگذار در یک شرایط خاص بر جمعیت هدف مورد نظر می‌پردازد.

روش‌ها: هنگامی که برای یک مسأله بالینی مشخص در مطالعات کارآزمایی کنترل شده تصادفی، حداقل اثر سه مداخله تأثیرگذار بررسی شود، می‌توان از متاآنالیز برای ترکیب اثر مداخلات و به دست آوردن یک برآورد کلی از آن اندازه اثر در جمعیت هدف استفاده نمود؛ در حالی که برای بیشتر شرایط بالینی، بیش از دو مداخله تأثیرگذار وجود دارد. در چنین مواردی، انجام متاآنالیزهای متعدد امکان‌پذیر نمی‌باشد. همچنین، ممکن است برای همه مداخلات، کارآزمایی بالینی مستقیم طراحی و اجرا نشده باشد.

یافته‌ها: متاآنالیز شبکه‌ای روشی برای مقایسه چندین مداخله به طور هم‌زمان در یک مطالعه واحد با استفاده از ترکیب شواهد مستقیم و غیر مستقیم در یک شبکه از کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی می‌باشد که نتایج به دست آمده از آن، امکان رتبه‌بندی مداخلات مختلف را نیز فراهم می‌نماید.

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر با هدف ارایه توضیحات اساسی در رابطه با مزایای تولید یک شبکه مبتنی بر شواهد مستقیم و غیر مستقیم، هدایت متاآنالیز شبکه‌ای، بررسی مفروضات اصلی و مراحل انجام تجزیه و تحلیل تهیه گردید. علاوه بر این، با استفاده از یک مثال در ارتباط با بررسی سمیت قلبی ناشی از مداخله‌های مختلف برای درمان مبتلایان به سرطان پستان HER-2 مثبت، مراحل اجرا و تولید شبکه متاآنالیز نیز ارایه و تفسیر شد.

واژه‌های کلیدی: متاآنالیز؛ متاآنالیز شبکه‌ای؛ مرور نظامند؛ کارآزمایی بالینی

ارجاع: قاسمی خجسته، منصوریان مرجان، واثقی گلناز. **متاآنالیز شبکه‌ای و کاربرد آن در مقایسه نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی.** مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۹؛ ۱۶ (۲): ۱۵۰-۱۴۳

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۱۱/۱۳ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۴/۱۹ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۴/۱۵

مقدمه

تصمیماتی که در ارتباط با انتخاب بهترین روش درمانی اخذ می‌شوند، باید بر اساس کلیه شواهد انجام گیرد. این شواهد به طور معمول از طریق کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی (Randomized controlled trials یا RCT) که کامل‌ترین نوع مطالعات مداخله‌ای می‌باشد، به مقایسه دو یا چند مداخله برای یک شرایط خاص که در یک جمعیت هدف مشخص تأثیر می‌گذارد، ارایه می‌شود (۱). در صورتی که در مطالعات در رابطه با یک مسأله بالینی مشخص، حداقل سه روش مداخله‌ای مختلف در دسترس باشد، می‌توان از متاآنالیز (Meta-analysis) جهت ترکیب چندین تحقیق و به دست آوردن یک برآورد کلی از اثر درمانی مخصوص مورد نظر در جمعیت هدف استفاده کرد. به منظور ارزیابی اثربخشی بالینی، اثرات نسبی تخمین زده شده برای درمان‌های RCT با استفاده از روش‌هایی که تصادفی‌سازی درون هر پژوهش را حفظ می‌کنند، ترکیب می‌شوند. با این وجود، برای اغلب شرایط درمانی ممکن است بیش از دو مداخله مناسب وجود داشته باشد. در چنین مواردی، انجام متاآنالیزهای متعدد به صورت زوج (مقایسه دو مداخله در یک زمان) یا هرگونه مداخله درمانی برای مقایسه با «کنترل»، به منظور تصمیم‌گیری کاربردی، منسجم و شفاف محدودیت ایجاد می‌کند (۲). این در حالی است که با نگاهی به چندین کارآزمایی که به طور جداگانه برای مقایسه‌های زوجی مختلف در یک شرایط بالینی مشخص انجام شده‌اند، تصمیم‌گیری در مورد بهترین مداخله مهم است. همچنین، بدیهی است که اغلب برای همه مقایسه‌ها، RCT انجام نشده است.

متاآنالیز شبکه‌ای (Network meta-analysis) مزایایی نسبت به متاآنالیز دو به دو مداخله‌ها دارد که از جمله این مزایا می‌توان به قابلیت شفاف‌سازی نتایج متناقض از تحقیقات متعدد با چندین مقایسه‌کننده مشترک و انجام مقایسه‌های غیر مستقیم در کارآزمایی بالینی مبتنی بر یک مقایسه‌کننده مشترک (به عنوان مثال دارونما یا برخی درمان استاندارد) اشاره کرد. همچنین، متاآنالیز شبکه‌ای امکان افزایش قدرت آماری و اعتبارسنجی متقاطع را با استفاده از طراحی شبکه مناسب و اندازه نمونه کافی فراهم می‌کند. مانند متاآنالیز سنتی، اعتبار متاآنالیز شبکه‌ای نیز بر پایه دو اصل مهم است؛ اول کیفیت شواهد و دیگری شباهت میان کارآزمایی‌های بالینی که درون شبکه وارد می‌شوند (۳).

۱- کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، پژوهشکده قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده مسؤول: مرجان منصوریان؛ دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: jmansourian@gmail.com

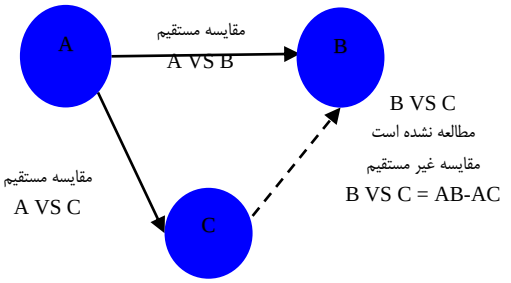
کیفیت شواهد به عوامل متعدد داخلی و خارجی بستگی دارد. از نظر عوامل داخلی، هنگام تهیه متاآنالیز شبکه‌ای، باید از یک مرور نظام‌مند (Systematic review) به منظور شناسایی مطالعات مربوط استفاده شود. استفاده از یک مرور نظام‌مند، تضمین می‌کند که هیچ‌گونه تورشی در انتخاب مطالعات وجود ندارد (۴).

به طور کلی، جهت تشکیل یک متآنالیز شبکه‌ای، به مطالعاتی نیاز است که در آن حداقل سه اثر شیوه مداخله متفاوت بر یک مسأله بالینی مشخص مورد بررسی قرار گرفته باشند و مقایسه‌های انجام شده در این پژوهش‌ها به گونه‌ای باشد که حداقل دو رابطه مستقیم میان این سه شیوه مداخله متفاوت موجود باشد. متاآنالیز شبکه‌ای تمام چالش‌های موجود در یک متاآنالیز استاندارد را به دنبال دارد، اما با افزایش پیچیدگی متاآنالیز شبکه‌ای به دلیل وجود مقایسه‌های متعدد درگیر، ممکن است ناسازگاری یا عدم انسجام در مدل ایجاد شود. بنابراین، لازم است که مفروضاتی همچون شباهت، همگونی و سازگاری میان تحقیقات با استفاده از روش‌های ارزیابی معتبر مورد بررسی قرار گیرد (۵).

هدف از انجام پژوهش حاضر، نشان دادن فرایند کامل انجام یک مطالعه متاآنالیز شبکه‌ای به همراه ارایه یک مثال کاربردی بود.

روش‌ها

متآنالیز شبکه‌ای در چارچوب یک مرور نظام‌مند، یک متاآنالیز است که در آن بیش از دو مداخله با استفاده از هر دو نوع مقایسه مستقیم انجام می‌گیرد (مقایسه در یک RCT) و مقایسه غیر مستقیم (مقایسه با RCTهایی که یک مقایسه‌کننده مشترک دارند) با یکدیگر ترکیب می‌شوند. به عنوان مثال، در یک RCT با مقایسه درمان‌های A و B، شواهد مستقیم برآورد اثرات نسبی بین A و B است و شواهد غیر مستقیم به شواهد به دست آمده از طریق یک یا چند مقایسه‌کننده متداول اشاره دارد. به عبارت دیگر، در صورت عدم وجود RCTهایی که به طور مستقیم A و B را ارزیابی می‌کنند، مداخلات A و B می‌توانند غیر مستقیم مقایسه شوند. اگر هر دو در مطالعات با C مقایسه شده باشند (۶) (تشکیل حلقه شواهد A-B-C) (شکل ۱)، حلقه بسته به بخشی از شبکه اشاره دارد که در آن تمام مداخلات به طور مستقیم با تشکیل یک شکل هندسی بسته (به عنوان مثال مثلث، مربع) به هم وصل می‌شوند. در این حالت، هر دو شواهد مستقیم و غیر مستقیم وجود دارد. حلقه‌های باز یا بدون قفل به اتصالات ناقص در شبکه گفته می‌شود (۵).



شکل ۱. شبکه متاآنالیز

هدف از تشکیل شبکه‌ای از مداخلات و مقایسه RCTها با یکدیگر، تولید برآوردهای منسجم از تأثیرات نسبی هر مداخله در مقایسه با سایر موارد با استفاده از شواهد مستقیم و غیر مستقیم می‌باشد، اما پرسش اصلی این است که آیا مطالعات موجود در شبکه به اندازه کافی به نتایج مشابه و معنی‌داری از مقایسه‌های مستقیم و غیر مستقیم رسیده‌اند یا خیر؟

استراتژی جستجو و ارزیابی کیفیت مطالعات

انتخاب مقالات مورد استفاده در متاآنالیز شبکه‌ای با استفاده از دستورالعمل Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) و با در نظر گرفتن Participants, Interventions, Comparators, and Outcomes (PICO) لازم انجام می‌گیرد (۷). پس از غربالگری مطالعات بر اساس معیارهای ورود و خروج، اطلاعات مورد نظر استخراج می‌شود. اغلب معیارهای ورود و خروج به گونه‌ای انتخاب می‌شود تا متغییرهای تأثیرگذار در شبکه تعدیل شود که از جمله این معیارها می‌توان به مشخصات جمعیت مورد بررسی (سن، جنسیت و...)، طراحی مطالعه و موارد مختلف تورش اشاره کرد.

ارزیابی خطر تورش و بررسی آن در متاآنالیز شبکه‌ای به مراتب چالش‌برانگیزتر از متاآنالیز سنتی است؛ چرا که تفاوت اساسی بین متاآنالیز سنتی و متاآنالیز شبکه‌ای در این است که یک متاآنالیز سنتی تنها به برآورد یک اندازه اثر منتج می‌شود؛ در حالی که در یک متاآنالیز شبکه‌ای مطالعات متفاوت‌تری وارد شبکه و بیش از یک اندازه اثر گزارش می‌شود (۸). خطر تورش به مشکلات مربوط به طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی تکی اشاره دارد که سؤالاتی در مورد اعتبار یافته‌های آن‌ها ایجاد می‌کند. در میان ابزارهای مختلف برای ارزیابی کیفیت تحقیقات تکی RCT، ابزار استاندارد خطر تورش گروه Cochrane که مطالعات را به سه دسته کم‌تورش، پرتورش و مبهم از نظر تورش‌ها، دسته‌بندی و گزارش می‌نمایند، بیش از دیگران مورد توجه و استفاده قرار گرفته است (۴).

برقراری مفروضات مطرح شده در یک متاآنالیز شبکه‌ای، باعث می‌شود که نتایج حاصل از شواهد مستقیم و غیر مستقیم قابل اطمینان و معنی‌دار باشد. از جمله مفروضات که باید مورد بررسی قرار گیرد، فرض همگنی، فرض سازگاری و فرض تشابه می‌باشد.

فرض همگنی: به طور معمول در یک متاآنالیز، نتایج چندین RCT که به مقایسه با مداخلات مشابه A و B پرداخته‌اند، برای برآورد اثر نسبی استفاده می‌شود و ممکن است تفاوت میان این مطالعات بر اثر نهایی برای مقایسه دو مداخله A و B تأثیر بگذارد. این تفاوت‌ها ممکن است منشأ بالینی و یا منشأ متدلوژیک داشته باشد که هر کدام از این موارد باعث بروز ناهمگنی آماری می‌شود (۹). به منظور ارزیابی میزان ناهمگنی، از روش‌های معمول در متاآنالیز سنتی از جمله معیار I^2 و Q استفاده می‌گردد (۱۰). بررسی ریشه ایجاد ناهمگونی از طریق انجام تحلیل زیرگروها، یکی از شیوه‌های مقابله با ناهمگونی آماری درون مطالعات می‌باشد. انجام متاآنالیز شبکه‌ای با استفاده از مدل‌های تصادفی و مدل‌های متارگرسیون، از دیگر راه‌های مقابله با عدم تجانس در میان مطالعات به شمار می‌رود.

فرض تشابه: مطالعاتی که در متاآنالیز شبکه‌ای قرار می‌گیرند باید با توجه به اندازه اثری که مورد بررسی قرار داده‌اند و نیز خصوصیات بیمارانی که می‌توانند اثر درمان را تحت تأثیر قرار دهند، قابل مقایسه باشند. این فرضیه به این معنی است که اگر C عملکرد بهتری نسبت به B و B عملکرد بهتری نسبت به A داشته باشد، C باید از A عملکرد بهتری داشته باشد. این فرض زمانی برقرار می‌باشد که تحقیقات با توجه به خصوصیات بیان شده قابل مقایسه

باشند (۱۱). به فرضیه تشابه در برخی از پژوهش‌ها با نـام فرضـیه انتقال‌پـذیری (Transitivity) اشاره شده است.

به علت فقدان روش‌های علمی و معتبر بـرای بررسـی و یـا بهبـود فـرض تشابه میان مطالعات، اغلب از آزمون‌های مطرح شده برای بررسی فرض همگنی استفاده می‌شود (۱۲) که ممکن است غیررسمی و ذهنی تلقی شود.

فرض سازگاری: زمانی که شواهد مستقیم و غیر مسـتقیم بـا هـم ترکیـب می‌شوند، بسیار مهم است که میان این شواهد اختلافی وجود نداشته باشـد. بـه طور مثال، ارتباط میان B و C را هم می‌توان از مقایسه مستقیم درمـان B و C و هم می‌توان به طور غیر مستقیم از آزمایش‌های AB و AC به دست آورد که در این صورت نباید تفاوت معنی‌داری میان نتایج این دو راه باشد. سازگاری فقط در مورد حلقه‌های بسته شواهد اعمال می‌شود. به عنوان مثال، معنـی‌دار نیسـت که گفته شود مقایسه‌های AC با AB سازگار هستند. تنها می‌تـوان گفـت کـه مقادیر BC و AC و AB سازگار هستند (۱۳).

از جمله روش‌های پرکاربرد در بررسی ناسازگاری درون یک شبکه متاآنالیز می‌توان به روش Boucher و روش تقسیم گره اشاره کرد (۱۴).

روش‌های تحلیلی متاآنالیز شبکه‌ای: متاآنالیز شـبکه‌ای می‌توانـد در قالـب مدل‌های با اثرات ثابت یا تصادفی انجام شود. در یک مدل اثرات ثابـت، فـرض شده است که میان اندازه اثرهـای مـداخلات مختلـف در مطالعـات بـرای یـک مقایسه دو به دو تفاوت وجود ندارد و اختلاف‌هایی که ممکن اسـت بـرای یـک مقایسه خاص در میان نتایج تحقیقات مشاهده شود، تنها به علت شانس است و در صورتی که ناهمگونی وجود داشته باشـد، می‌تـوان تفاوت‌هـای موجـود را بـا استفاده از مدل‌های با اثرات تصادفی کنترل نمود (۱۵).

روش‌های برآورد اندازه اثر در متاآنالیز شبکه‌ای: در متاآنالیز شـبکه‌ای، هـر کدام از مدل‌های تعریف شده می‌تواند در یک چارچوب کلاسیک یا Bayesian انجام شود.

رویکرد کلاسیک در حالی احتمال مربوط به مداخلات را محاسـبه می‌کنـد که داده‌های مشاهده شده تحت یـک توزیـع مشـخص ماننـد توزیـع نرمـال بـا پارامترهای فرضی رخ داده باشد. نتایج تجزیه و تحلیل به عنوان ارایه یک اندازه اثر (مانند نسبت شانس، خطر نسبی، میانگین اخـتلاف) بـا فاصـله اطمینـان ۹۵ درصد، مشابه نتایج متاآنالیز برای هر زوج مداخله ارایه می‌شود (۱۶).

رویکرد کلاسیک روشی است که بـه طـور معمـول بـرای انجـام متاآنـالیز شبکه‌ای انجام می‌گیرد و شامل میانگین‌های وزنی و فاصـله اطمینان‌هـا بـرای برآوردگرهای هرکدام از مـدل‌های اثـرات ثابـت و تصـادفی می‌باشـد. رویکـرد Bayesian، تابع درست‌نمایی و توزیع احتمال پیشین را به منظور دسـتیابی بـه توزیع احتمال پسین پارامترها و همچنین، یک راه ساده بـرای بـرآورد آن‌هـا بـا یکدیگر را ترکیب می‌کند. نتایج اغلب به عنوان یک برآورد نقطـه‌ای بـا فاصـله اطمینان ۹۵ درصد ارایه می‌شود کـه بـا اسـتفاده از شبیه‌سـازی‌های زنجیـره‌ای Markov chain Monte Carlo (MCMC) تولیـد می‌شـوند (۱۷). روش Bayesian چارچوب مناسبی برای انتخـاب بهتـرین درمـان و بـرآورد احتمـال تمامی آن‌ها دارد و همچنین، دارای قابلیت رتبه‌بندی درمان‌ها بر اسـاس میـزان اثربخشی می‌باشد.

نحوه تفسیر نتایج متاآنالیز شبکه‌ای: مقـالات متاآنـالیز شـبکه‌ای بـه طـور معمول دو دسته خروجی به صورت اندازه اثـر مقایسـه‌های جفتـی و رتبه‌بنـدی درمان‌ها را گزارش می‌کنند.

اندازه اثر مقایسه‌های دو به دو از تمام شواهد مـرتبط در شـبکه بـه همـراه فواصل اطمینان مربوط به هرکدام برآورد می‌شود که تفسیر آن‌هـا می‌توانـد بـه تصمیم‌گیری بهتر کمک کند. لیستی از اندازه‌های اثر بـرای تمـامی زوج‌هـا، بـه ویژه هنگامی که یکی از درمان‌ها با درمان مرجع مانند دارونما یا درمان استاندارد مقایسه می‌شود، حاوی اطلاعات مفیدی می‌باشد. تفسیر نتایج مشابه با متاآنـالیز سنتی است که به صورت مقایسه‌های جفتی ارایه می‌شـود و وضـعیت تک‌تـک درمان‌ها را نسبت به هم مشخص می‌کند. نمودارهای درختـی نیـز بـه صـورت گرافیکی مقادیر اندازه‌های اثر و فاصله اطمینان آن‌ها را گزارش می‌نماینـد (۱۸). خروجی دیگر، احتمال رتبه‌بندی درمان‌هـا می‌باشـد. گـزارش دقیـق رتبه‌بنـدی ممکـن اسـت شـامل شـاخص‌های آمـاری ماننـد رتبـه‌های متوسـط (Median ranks) با فواصل اطمینان، نمودار رتبه‌ها (Rankogram) و سطح منحنـی انباشـتگی Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) می‌باشد (۵).

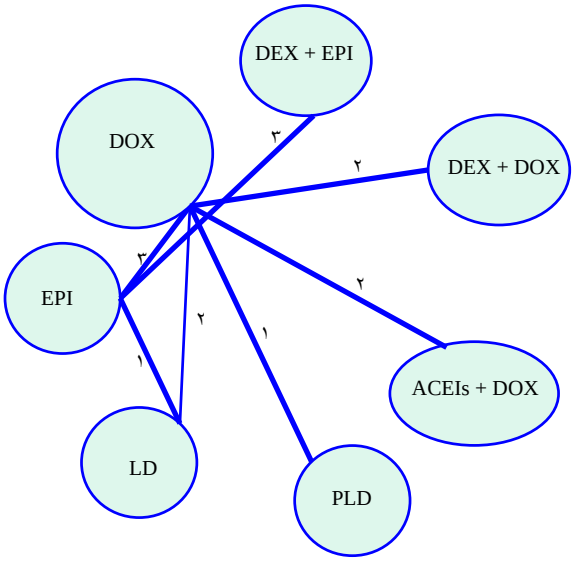
مثال: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان ایرانی می‌باشد. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در درمان سرطان پستان، میزان مرگ و میر ناشـی از این سرطان پستان کاهش یافته است که منجر به افزایش روزافزون بازمانـدگان می‌شود (۱۹). با وجود این که بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان با تشـخیص بیماری در مراحل اولیه افزایش یافته و شیوه‌های درمانی پیشرفت کـرده اسـت، عوارض جانبی درمان‌های سرطانی از قبیل سمیت قلبی، از نظر بالینی همچنـان اهمیت دارند. در حالی که نمی‌توان روش‌هـای درمـانی را متوقـف کـرد و بایـد اقداماتی در جهت بهبود سلامت قلب برای بیماران مبتلا به سـرطان پسـتان در نظر گرفت، برای مقایسه تمام مداخلات موجود در این زمینه جهـت مقایسـه بـا یکـدیگر، یـک متاآنـالیز شـبکه‌ای بـرای بـرآورد اثربخشـی نسـبی بـین تمـام استراتژی‌های مختلف انجام گردید.

کلیـه RCTهـایی کـه شـامل حـداقل دو بـازوی درمـانی ماننـد «Doxorubicin (DOX)، Pegylated liposomal doxorubicin (PLD)، Liposomal doxorubicin (LD)، Epirubicin (EPI)، Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) و Dexrazoxane (DEX)» بین بیماران مبتلا به سـرطان پسـتان متاسـتاتیک HER-2 مثبت بودند، معیارهای ورود به مطالعه بود. مطالعاتی کـه پیامـد مـورد نظر و اندازه اثر نسبت شانس گزارش نشده بودند، تحقیقاتی که با سایر داروهای جلوگیری از سمیت قلبی ارزیابی شده بودند و مطالعـاتی کـه مـردان مبـتلا بـه سرطان پستان را نیز وارد پژوهش کرده بودند، از مطالعه خارج شدند.

طی بررسی‌های صورت گرفته، ۱۴ مطالعه (۳۳-۲۰) متشکل از ۲۹۴۵ بیمار به منظور بررسـی اعتبـار علمـی مـورد بررسـی قـرار گرفتنـد. از روش ارزیـابی Cochrane جهت اعتبارسنجی استفاده گردید (۴). جدول مرور نظام‌مند چهارده مطالعه، فرض شباهت میان پژوهش‌ها را تأییـد نمـود؛ چـرا کـه جمعیـت مـورد بررسی همگی زنان در یک دره سنی مشخص مبتلا به سرطان پستان HER-2 مثبت بودند که دز داروهای مصرفی یکسانی داشتند. پس از اسـتخراج داده‌هـای مورد نیاز از ۱۴ تحقیق، یک شبکه شامل هفت مداخله تشکیل گردید (شکل ۲).

دو فرض اصلی دیگر در شبکه تشکیل شده مورد بررسـی قـرار گرفـت. I^2 گزارش شده برای میزان ناهمگونی برای دو مطالعه، DOX + DEX و DOX تنها برابر ۵۳/۲ درصد، در بین سه مطالعه که DOX + EPI و دو مطالعـه کـه DEX و LD را مقایسه کردند، به ترتیب ۵۲/۰ و ۶۸/۷ درصد بود و I^2 مربـوط

به دیگر مطالعات مشابه، صفر گزارش شد. نتایج تجزیه و تحلیل تقسیم گره نیز ناسازگاری معنی‌داری بین مقایسه غیر مستقیم و مستقیم در حلقه‌های بسته شبکه متاآنالیز نتیجه را نشان نداد (مقدار P > ۰/۰۵).



شکل ۲. طرح شبکه متاآنالیز برای پیامد تعداد حوادث قلبی ناشی از سمیت درمان‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته HER-2

ACEIs: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; EPI: Epirubicin; DEX: Dexrazoxane; PLD: Pegylated liposomal doxorubicin; DOX: Doxorubicin; LD: Liposomal doxorubicin

یافته‌ها

نسبت‌های شانس و بازه‌های اطمینان گزارش شده برای همه مقایسه مستقیم و غیر مستقیم از ۱۴ تحقیقی که شبکه متاآنالیز را تشکیل داده‌اند، نشان داد که EPI + DEX در مقایسه با EPI به طور معنی‌داری باعث کاهش نارسایی‌های قلبی می‌شود [نسبت شانس (۰/۵۰-۰/۰۴) ۰/۱۶]. به طور کلی، DOX بدترین دارویی است که ایجاد سمیت قلبی می‌کند. در بین سایر مقایسه‌ها، اختلاف معنی‌داری بین مداخلات وجود نداشت (جدول ۱).

نمودار ترتیب مداخلات بر اساس احتمالات توسط نرم‌افزار تولید گردید. رتبه اول، مؤثرترین مداخله در کاهش سمیت قلب را نشان داد؛ به طوری که EPI + DEX بهترین شیوه درمانی با ۵۲ درصد احتمال بود. DOX + DEX نیز با احتمال ۳۲ درصد در رتبه دوم قرار داشت (شکل۳).

داروهایی که اساس آن‌ها داروهای آنتراسیکلین می‌باشد، نسبت به داروهای غیر آنتراسیکلین سمیت قلبی بیشتری ایجاد می‌کنند. مطالعات گذشته نشان داده است که محدود کردن مدت زمان مصرف داروهای آنتراسیکلین، به طور قابل توجهی باعث کاهش سمیت قلبی آن‌ها می‌شود (۳۴). همچنین، نتایج مشخص کرد که اضافه کردن داروی DEX به EPI که یک داروی آنتراسیکلین برای درمان سرطان پستان می‌باشد، توانسته است میزان سمیت قلبی را در بین سایر رژیم‌های درمانی بهتر کنترل کند.

بحث

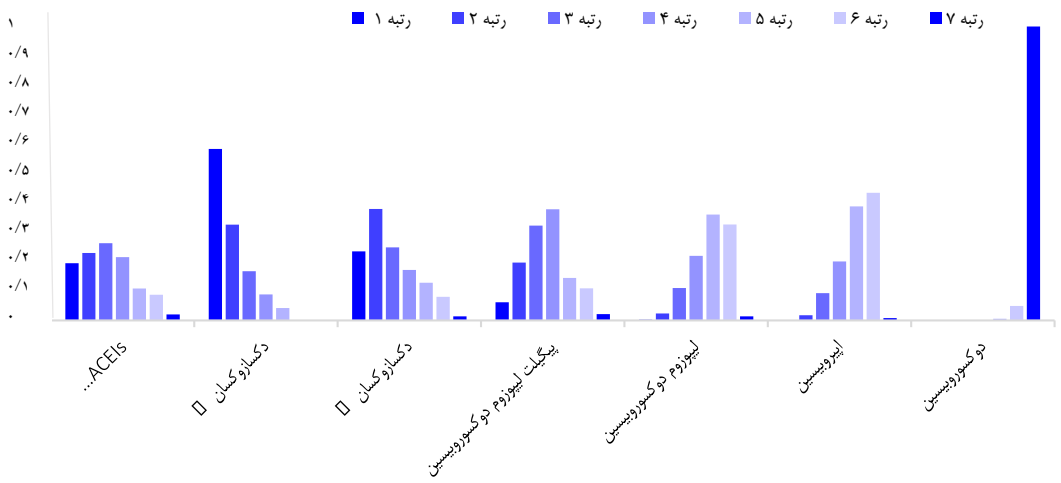
به دلیل عدم وجود یک نمای کلی از چالش‌های روش‌شناختی در زمینه‌های مختلف جهت تحقیق برای انجام یک متاآنالیز شبکه‌ای در منابع فارسی و همچنین، اهمیت متاآنالیز شبکه‌ای در تصمیم‌گیری بالینی، پژوهش حاضر انجام شد تا یک خلاصه کلی از مهم‌ترین مسایل مطرح در انجام یک متاآنالیز شبکه‌ای خوب انجام شود.

متاآنالیز به عنوان یکی از بالاترین منابع شواهد علمی در نظر گرفته می‌شود، اما در صورت عدم انجام صحیح می‌تواند گمراه‌کننده باشد. استفاده از روش‌های آماری برای ترکیب یافته‌های مطالعات تکی در یک مرور نظام‌مند، می‌تواند اطلاعات مفیدی را برای تصمیم‌گیری بالینی فراهم کند. برای به حداقل رساندن خطا و اطمینان از صحت یافته‌های حاصل از متاآنالیزها (خواه متاآنالیز استاندارد و یا متاآنالیز شبکه‌ای)، باید یک مرور نظام‌مند به طور دقیق طراحی و اجرا شود (۶). جنبه‌های طراحی و انجام مرور نظام‌مند شامل تعریف سؤال از بررسی، تعیین معیارهای صلاحیت، جستجو و انتخاب مطالعات، ارزیابی خطر تورش و کیفیت شواهد، انجام متاآنالیز و تفسیر و گزارش یافته است (۳۵).

جدول ۱. نسبت شانس همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد مقایسه‌های دو به دوی شبکه متاآنالیز در رویکرد Bayesian برای پیامد تعداد حوادث قلبی ناشی از سمیت درمان‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته HER-2

گروه دارویی	DOX + ACEIs	EPI + DEX	DOX + DEX	PLD	LD	EPI	DOX
+ ACEIs	۱						
DOX							
EPI + DEX	۲/۳۰ (۰/۱۴ -۳۶/۰)	۱					
DOX + DEX	۱/۴۰ (۰/۱۱ -۱۶/۰)	۰/۶۱ (۰/۰۵ -۶/۷)	۱				
PLD	۰/۷۰ (۰/۰۴ -۹/۸)	۰/۳۲ (۰/۰۲ -۳/۳)	۰/۵۲ (۰/۰۴ -۴/۹)				
LD	۰/۳۷ (۰/۰۳ -۴/۶)	۰/۱۷ (۰/۰۲ -۱/۲)	۰/۲۸ (۰/۰۳ -۲/۴)	۰/۵۱ (۰/۰۶ -۷/۳)	۱		
EPI	۰/۳۵ (۰/۰۲ -۳/۹)	۰/۱۶ (۰/۰۴ -۰/۵)	۰/۲۶ (۰/۰۳ -۲/۱)	۰/۴۹ (۰/۰۶ -۵/۷)	۰/۹۴ (۰/۲ -۴/۲)	۱	
DOX	۰/۰۹ (۰/۰۱۱ -۰/۶)	۰/۰۴۳ (۰ -۰/۲۲)	۰/۰۷ (۰/۰۱۲ -۰/۲۹)	۰/۱۳ (۰/۰۲۱ -۰/۸۱)	۰/۲۶ (۰/۰۴ -۰/۸۳)	۰/۲۷ (۰/۰۶ -۰/۹)	۱

DOX: Doxorubicin; EPI: Epirubicin; LD: Liposomal doxorubicin; PLD: Pegylated liposomal doxorubicin; ACEIs: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; DEX: Dexrazoxane



شکل ۳. رتبه‌بندی درمان‌ها بر اساس پیامد تعداد حوادث قلبی ناشی از سمیت درمان‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته HER-2

ACEIs: Angiotensin-converting enzyme inhibitors

اندازه هر میله مربوط به احتمال هر درمان برای رتبه‌های یک تا هشت به ترتیب از چپ به راست است.

هنگامی که بیش از دو مداخله در نظر گرفته می‌شود، آنالیز کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از متاآنالیز شبکه‌ای اطمینان حاصل می‌کند که تمام شواهد مربوط (مستقیم و چه غیر مستقیم)، برای تولید برآوردهای منسجم از اندازه اثرهای هر مداخله در مقایسه با سایر موارد در مدل‌بندی لحاظ می‌شوند. این کار باعث می‌شود که از شواهد استفاده بهینه‌تری صورت گیرد و نیز برآوردیابی‌ها را افزایش دهد. علاوه بر این، از آن‌جا که از چندین منبع متفاوت برای استخراج شواهد استفاده می‌شود، برآوردهای نهایی قوی‌تر از حالتی است که فقط منابع مستقیم در مدل‌بندی گنجانده شده باشد (۳۶).

با ارزیابی مفروضات مهمی همچون تشابه، سازگاری، همگنی و اصلاح آن‌ها، در اجرای متاآنالیز شبکه‌ای فرض بر این اساس است که هیچ یک مطالعات دخیل در شبکه یا ویژگی‌های از این تحقیقات وجود ندارد که بتواند اثر نسبی مداخلات را زمانی که با سایر مداخلات مقایسه می‌شود، تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، بررسی دقیق این مفروضات اهمیت زیادی دارد تا در نهایت، پژوهش منجر به نتایج قابل اعتماد شود (۶).

میزان پذیرش متاآنالیز شبکه‌ای در جامعه پزشکی، بستگی به چگونگی انجام تحقیقات روش‌شناختی، اعتبار شواهد و سهولت تفسیر آن برای تصمیم‌گیرندگان دارد. علاوه بر این، همکاری بین اپیدمیولوژیست‌ها، آمارشناسان، پزشکان و سایر افراد برای توسعه، اجرا و ارزیابی روش‌های متاآنالیز شبکه‌ای ضروری است؛ چرا که منجر به پیشرفت این روش مفید در حوزه‌های مختلف بالینی می‌شود.

نتیجه‌گیری

متاآنالیز شبکه‌ای یک روش امیدوارکننده می‌باشد که می‌تواند تحقیقات اثربخشی مقایسه‌ای را در حضور چندین درمان انجام دهد، اما باید با استفاده از این روش احتیاط لازم صورت گیرد. سؤال بالینی باید با استفاده از هر یک از متخصصان بالینی حوزه موضوعی و یک کارشناس آمار انجام شود. همچنین، پیش از انجام متاآنالیز شبکه‌ای، بررسی اعتبار تعهد منابع به منظور یک ارزیابی انعطاف‌پذیر و اطمینان از اعتبار نتایج متاآنالیز شبکه‌ای ضروری است. گزارش و تفسیر خوب نیز در جهت این که یک متاآنالیز شبکه‌ای به درستی ارزیابی شود، بسیار مهم است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از شرکت‌کنندگان کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده در این پژوهش تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

References

1. Efthimiou O, Mavridis D, Debray TP, Samara M, Belger M, Siontis GC, et al. Combining randomized and non-randomized evidence in network meta-analysis. Stat Med 2017; 36(8): 1210-26.
2. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranezouli I, Kew K, Clark DM, Ades AE, et al. Psychological and pharmacological interventions for social anxiety disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 2014; 1(5): 368-76.
3. Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: A review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.
4. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011; 343: d5928.

5. Tonin FS, Rotta I, Mendes AM, Pontarolo R. Network meta-analysis: A technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. Pharm Pract (Granada) 2017; 15(1): 943.
6. Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med 2011; 9: 79.
7. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. Ann Intern Med 2015; 162(11): 777-84.
8. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008; 17(3): 279-301.
9. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. Res Synth Methods 2010; 1(2): 97-111.
10. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002; 21(11): 1539-58.
11. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect comparisons and network meta-analyses. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(47): 803-8.
12. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: Survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
13. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc 2006; 101(474): 447-59.
14. van Valkenhoef G., Dias S, Ades AE, Welton NJ. Automated generation of node-splitting models for assessment of inconsistency in network meta-analysis. Res Synth Methods 2016; 7(1): 80-93.
15. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed?effect and random-effects models for meta? Analysis. Research Synthesis Methods 2010; 1(2): 97-111.
16. Greco T, Edefonti V, Biondi-Zoccai G, Decarli A, Gasparini M, Zangrillo A, et al. A multilevel approach to network meta-analysis within a frequentist framework. Contemp Clin Trials 2015; 42: 51-9.
17. Uhlmann L, Jensen K, Kieser M. Bayesian network meta-analysis for cluster randomized trials with binary outcomes. Res Synth Methods 2017; 8(2): 236-50.
18. Higgins JP, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell DM, Salanti G. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. Value Health 2014; 17(7): A324.
19. Chapman JA, Meng D, Shepherd L, Parulekar W, Ingle JN, Muss HB, et al. Competing causes of death from a randomized trial of extended adjuvant endocrine therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100(4): 252-60.
20. Ambrosini G, Balli M, Garusi G, Demicheli R, Jirillo A, Bonciarelli G, et al. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: An Italian multicentre trial. J Clin Oncol 1988; 6(6): 976-82.
21. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19(5): 1444-54.
22. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006; 114(23): 2474-81.
23. Chan S, Davidson N, Juozaityte E, Erdkamp F, Pluzanska A, Azarnia N, et al. Phase III trial of liposomal doxorubicin and cyclophosphamide compared with epirubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15(10): 1527-34.
24. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. French Epirubicin Study Group. J Clin Oncol 1988; 6(4): 679-88.
25. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. Cancer 2002; 94(1): 25-36.
26. Huang G, Zhai J, Huang X, Zheng D. Predictive value of soluble ST-2 for changes of cardiac function and structure in breast cancer patients receiving chemotherapy. Medicine (Baltimore) 2018; 97(38): e12447.
27. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V, et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1985; 3(6): 818-26.
28. Lopez M, Vici P, Di Lauro K, Conti F, Paoletti G, Ferraironi A, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1998; 16(1): 86-92.
29. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. Ann Oncol 2006; 17(4): 614-22.
30. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15(3): 440-9.
31. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with

doxorubicin in women with breast cancer. J Clin Oncol 1992; 10(1): 117-27.
32. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15(4): 1318-32.
33. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14(12): 3112-20.
34. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: A Bayesian network meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51(16): 2314-20.
35. Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2011.
36. Dias S, Caldwell DM. Network meta-analysis explained. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019; 104(1): F8-F12.