



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Network meta-analýzy v hodnocení zdravotnických technologií**

**Network meta-analysis in health technology assessment**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Vojtěch Kamenský

**Bc. Adéla Drahozalová**

---

**Kladno 2020**

# Zadání práce



## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

### I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	<b>Drahozalová</b>	Jméno:	<b>Adéla</b>	Osobní číslo:	<b>461591</b>
Fakulta:	<b>Fakulta biomedicínského inženýrství</b>				
Garantující katedra:	<b>Katedra biomedicínské techniky</b>				
Studijní program:	<b>Biomedicínská a klinická technika</b>				
Studijní obor:	<b>Systémová integrace procesů ve zdravotnictví</b>				

### II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Meta-analýzy typu network v hodnocení zdravotnických technologií**

Název diplomové práce anglicky:

**Network meta-analysis in health technology assessment**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je provedení nepřímého srovnání efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu pomocí meta-analýzy typu network. V rámci diplomové práce analyzujte současný stav použití metod a postupů při tvorbě meta-analýz typu network pro porovnávání zdravotnických technologií v ČR a ve světě. Dále se zaměřte na analýzu možnosti intraoperativní radioterapie u onemocnění karcinomem prsu. V praktické části vyhledejte vhodné studie pro nepřímé srovnání a aplikujte metody meta-analýz typu network. Výstupem práce bude nepřímé srovnání efektivity intraoperativní radioterapie u onemocnění karcinomem prsu a dále zhodnocení výhod, nevýhod a limitací použití meta-analýz typu network.

Seznam doporučené literatury:

- [1] M.M.G. Leeflang, Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy., Clinical Microbiology and Infection, ročník 20, číslo 2, 2014
- [2] Clifford S. Goodman, Introduction to Health Technology Assessment, HTA 101, ed. 1.st, National Institute for Health, [Falls Church, Virginia, USA ], 2004, [Revidováno 2011]

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Vojtěch Kamenský**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**

  
prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.  
podpis vedoucí(ho) katedry

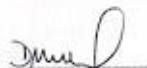
  
prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.  
podpis odborníky

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

11. 3. 2020

Datum převzetí zadání



Podpis studenta(ky)

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Network meta-analýzy v hodnocení zdravotnických technologií“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne: 20. 5. 2020

.....

Bc. Adéla Drahozalová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala zejména vedoucímu diplomové práce Ing. Vojtěchu Kamenskému za cenné rady a jeho precizní přístup k odbornému vedení celé práce. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině a svým blízkým, kteří mě podporovali během celé doby studia.

# ABSTRAKT

**Název diplomové práce: Network meta-analýzy v hodnocení zdravotnických technologií**

**Cíle studie:** Hlavním cílem diplomové práce je nepřímé srovnání efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu a radioterapie zevním zářením. Součástí dílčích cílů je analýza současného stavu v oblasti využití network meta-analýz a intraoperativní radioterapie, zpracování analýz výskytu rekurence onemocnění a úmrtí na onemocnění a interpretace výsledků zpracovaných analýz. Pro splnění cílů jsou vybrané vhodné metody a postupy, které jsou aplikovány v praktické části diplomové práce. Základním kamenem pro vypracování metodologického postupu je analýza současných metod využívaných pro network meta-analýzy.

**Metody:** Pro analýzu efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu pomocí network meta-analýz byla zvolena tvorba systematické rešerše. Pro nastavení rešerše bylo použito doporučení postupu dle metodologie PRISMA NMA. Pro sběr dat byly použity databáze Scopus, Web of Science a Medline (pomocí Pubmed). Pro zařazení a vyřazení studií byl použit online nástroj Abstrackr. Pro zpracování dat byl použit statistický program R. Pro hodnocení efektivity intraoperativní radioterapie byly celkem vybrány 4 studie s použitím různých přístrojů a radioterapií s vnějším zářením.

**Výsledky:** V rámci analýzy byly hodnoceny přístroje INTRABEAM, LINAC, VARIAN a NOVAC7, LIAC a intervence pomocí EBRT. Pomocí network meta-analýzy byly zhodnoceny klinické výstupy rekurence onemocnění a úmrtí. Pravděpodobnost výskytu pozorované události rekurence je nejmenší ve skupině EBRT se zjištěným p-skóre = 0,8803. Pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události úmrtí je nejmenší ve skupině INTRABEAM s p-skóre = 0,8798.

**Závěr:** Z výsledků provedených analýz bylo zjištěno, že efektivní léčbou pro klinický výstup rekurence onemocnění je léčba EBRT, a pro klinický výstup úmrtí je efektivní léčba IORT (pomocí přístroje INTRABEAM).

## **Klíčová slova**

Intraoperativní radioterapie, radioterapie, radioterapie s vnějším zářením, karcinom prsu.

# ABSTRACT

**The title of the Thesis: Network meta-analysis in health technology assessment**

**Objectives of the study:** The main aim of this diploma thesis is the indirect comparison of the effectivity of the intraoperative radiotherapy used in treating the carcinoma of the breast with the external beam radiotherapy. Included within the particular aims of this study is also the analysis of the status quo in the field of utilization of the network meta-analysis and intraoperative radiotherapy, the processing of the analyses concerned with the occurrence of the disease recurrence and the mortality of the disease and the interpretation of the processed analyses.

In order to fulfill the aims, suitable methods and processes have been implemented and are applied in the practical part of the thesis. The key basis for elaborating the methodological process is the analysis of the current methods used in network meta-analyses.

**Methods:** For the effectivity-analysis of the intraoperative radiotherapy in treating the carcinoma of the breast using network meta-analyses, an elaboration of a systematic research has been applied. For the settings of the research a recommended approach by to the PRISMA NMA methodology has been implemented. In the process of data collection the databases Scopus, Web of Science and Medline (via Pubmed) have been utilised. For the purpose of inclusion and elimination of studies, an online Abstrackr has been used. In processing the data a statistical programme R has been utilised. In order to evaluate the effectivity of the intraoperative radiotherapy a total number of 4 studies, using various devices and radiotherapies with the external beam radiotherapy, have been selected.

**Results:** Within the analysis, the devices INTRABEAM, LINAC, VARIAN and NOVAC7, LIAC and an intervention via EBRT, have been assessed. Using the network meta-analysis, the clinical outcomes of recurrence and mortality of the disease, have been evaluated. The probability of the occurrence of the observed incident recurrence is the smallest in the group EBRT with the detected p-score = 0,8803. The probability of the occurrence of the risk of the observed incident mortality is the smallest in the group INTRABEAM with the p-score = 0,08798.

**Conclusion:** The outcomes of the performed analyses detect, that an effective treatment for the clinical outcome of the disease recurrence is the treatment EBRT, and for the clinical outcome mortality, the IORT treatment (devices INTRABEAM) is effective.

## **Keywords**

Intraoperative radiotherapy, radiotherapy, external beam radiotherapy, breast cancer.

# Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
<b>1 Úvod .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Přehled současného stavu.....</b>	<b>15</b>
2.1 Medicína založená na důkazech .....	15
2.1.1 Pyramida důkazů v EBM.....	16
2.1.2 Popis EBM pyramidy .....	16
2.2 Meta-analýza .....	17
2.2.1 Doporučené postupy .....	19
2.2.2 Cíle meta-analýzy .....	20
2.2.3 Principy v meta-analýzách .....	20
2.2.4 Výhody a nevýhody meta-analýz .....	21
2.2.5 Typy meta-analýz .....	22
2.3 Network meta-analýza.....	23
2.4 Analýza využití NMA .....	24
2.4.1 Léčivé přípravky.....	24
2.4.2 Léčebné intervence .....	28
2.4.3 Souhrn kapitoly NMA .....	32
2.5 Intaoperativní radioterapie (IORT) .....	32
<b>3 Cíle práce.....</b>	<b>35</b>
3.1 Postup diplomové práce .....	35
<b>4 Metody .....</b>	<b>36</b>
4.1 Systematická rešerše .....	36
4.1.1 Metodologický postup .....	37
4.1.2 Metodologie PRISMA NMA .....	37
4.2 Tvorba NMA .....	39
4.2.1 Statistické metody NMA .....	40
4.2.2 Postup tvorby NMA .....	42
<b>5 Výsledky.....</b>	<b>44</b>
5.1 Rešerše klinických výstupů .....	44
5.2 Hodnocení výsledků klinických výstupů .....	48



5.2.1	Analýza výstupu rekurence na onemocnění – Relativní riziko .....	48
5.2.2	Analýza výstupu rekurence na onemocnění – Poměr šancí .....	55
5.2.3	Analýza výstupu úmrtí na onemocnění – Relativní riziko .....	62
5.2.4	Analýza výstupu úmrtí na onemocnění – Poměr šancí .....	69
<b>6</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>72</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>75</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>76</b>
	<b>Příloha A: Strategie vyhledávání.....</b>	<b>82</b>
	<b>Příloha B: Příkazy ke skriptům.....</b>	<b>83</b>
	<b>Příloha D: Obsah přiloženého DVD.....</b>	<b>84</b>

## Seznam symbolů a zkratek

**AA** – alfa2-adrenergní agonisty

**AED** – Antiepileptika

**AF** – fibrilace síní

**APLD** – automatická perkutánní řezná disektomie

**ATB** – antibiotika

**AZA** – Azathioprin

**BB** – beta-blokátory

**BLM** – Belimumab

**BVSS** – konvenční bipolární systém pro těsnění cév

**CAI** – inhibitory karboanhydrázy

**CM** – vrozené malformace

**CN** – chemonukleolýza

**CS** – kortikosteroidy

**CSA** – Cyklosporin

**CVD** – kardiovaskulární onemocnění

**CYC** – Cyklofosamid

**EBM** – Evidence Based Medicine (medicína založena na důkazech)

**EBRT** – External Beam Radiotherapy (terapie s vnějším zářením)

**ECZ** – Eculizumab

**ESRD** – konečné stádium onemocnění ledvin

**GI** – gastrointestinální krvácení

**CHI** – čínské bylinné injekce

**IC/ ICr** – interval spolehlivosti

**IM** – infarkt myokardu

**IORT** – intraoperativní radioterapie

**LN** – Lupus Nephritis

**MED** – mikroendoskopická disektomie

**MMF** – Mykofenolát mofetil

**NMA** - network meta-analýza

**NOAC** – perorální antikoagulancia

**NRT** – substituční terapie nikotinem

**OR** – poměr šancí

**PELD** – perkutánní endoskopická disektomie

**PGA** – prostaglandiny

**PLDD** – perkutánní laser disková dekomprese

**PRISMA** – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews a Metaanalyses

**QMGS** – redukce kvantitativního MG skóre

**RCT** – randomizované kontrolované studie

**RR** – poměr rizika

**RTX** – Rituximab

**SLE** – systémový lupus erythematosus

**SMD** – odhad průměrného rozdílu

**SOD** – standardní otevřená disektomie

**SOMD** – standardní otevřená mikrochirurgická disektomie

**TAC** – Takrolimus

## Seznam použitých obrázků

Obrázek 2-1: Popis pyramidy EBM [3].....	16
Obrázek 4-1: Tabulky a výsledky analýzy: velikosti souhrnného účinku pro výsledky účinnosti [39] .....	41
Obrázek 5-1: Postup provedení systematické rešerše [vlastní zdroj] .....	45
Obrázek 5-2: Graf forest plot srovnání vůči EBRT [vlastní zdroj] .....	52
Obrázek 5-3: Graf forest plot srovnání vůči INTRABEAM [vlastní zdroj].....	53
Obrázek 5-4: Graf forest plot srovnání vůči LINAC [vlastní zdroj] .....	54
Obrázek 5-5: Graf forest plot srovnání vůči NOVAC7, LIAC [vlastní zdroj].....	54
Obrázek 5-6: Graf forest plot srovnání vůči VARIAN [vlastní zdroj] .....	55
Obrázek 5-7: Výsledná síť network meta-analýzy pro klinický výstup rekurence [vlastní zdroj].....	61
Obrázek 5-8: Graf forest plot porovnání vůči EBRT (RR) [vlastní zdroj].....	65
Obrázek 5-9: Graf forest plot porovnání vůči INTRABEAM (RR) [vlastní zdroj]	65
Obrázek 5-10: Graf forest plot porovnání vůči LINAC (RR) [vlastní zdroj].....	66
Obrázek 5-11: Graf forest plot porovnání vůči NOVAC7, LIAC (RR) [vlastní zdroj] .....	66
Obrázek 5-12: Výsledná síť network meta-analýzy pro klinický výstup rekurence [vlastní zdroj].....	71

## Seznam použitých tabulek

Tabulka 2-1: Analýza vybraných studií NMA .....	30
Tabulka 4-1: Provedení NMA: základní kroky dle doporučení PRISMA NMA [39] .....	42
Tabulka 5-1: Přehled relevantních studií [vlastní zdroj] .....	46
Tabulka 5-2: Tabulka obsahující data pro klinický výstup [vlastní zdroj] .....	49
Tabulka 5-3: Výsledky výpočtu TE, seTE výskytu událostí pro klinický výstup rekurence (RR) [vlastní zdroj] .....	50
Tabulka 5-4: Výsledky odhadu porovnaných léčeb (RR) .....	51
Tabulka 5-5: Výsledky horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj] .....	51
Tabulka 5-6: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj] .....	52
Tabulka 5-7: Výsledky výpočtu TE, seTE výskytu událostí pro klinický výstup rekurence (OR) [vlastní zdroj] .....	57
Tabulka 5-8: Výsledky porovnaných léčeb (OR) [vlastní zdroj] .....	58
Tabulka 5-9: Výsledky horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj] .....	58
Tabulka 5-10: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj] .....	58
Tabulka 5-11: Výpočet p-skóre pro RR a OR [vlastní zdroj] .....	60
Tabulka 5-12: Tabulka obsahující data pro klinický výstup (úmrtní) [vlastní zdroj]	62
Tabulka 5-13: Výpočet TE, seTE (RR) [vlastní zdroj] .....	63
Tabulka 5-14: Výpočet odhadu porovnaných léčeb RR [vlastní zdroj] .....	64
Tabulka 5-15: Výpočet horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj] .....	64
Tabulka 5-16: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj] .....	64
Tabulka 5-17: Výpočet TE, seTE (OR) [vlastní zdroj] .....	68
Tabulka 5-18: Výsledky odhadu porovnaných léčeb (OR) [vlastní zdroj] .....	69
Tabulka 5-19: Výpočet horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj] .....	69

Tabulka 5-20: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj].....	69
Tabulka 5-21: Výpočet p-skóre RR, OR [vlastní zdroj].....	70

# 1 Úvod

V dnešní době oblast medicíny a zdravotnictví má velmi rychlý rozvoj pomocí nových technologií a metod. Nedílnou součástí je přítomnost zdravotnické techniky (výpočetní technologie), která je nenahraditelná a všudypřítomná. Rozvoj výpočetní techniky je z ekonomického hlediska velmi nákladná nejen pro výrobce, ale i pro spotřebitele. Cílem použití nových technologií je dosažení efektivnější léčby s co nejmenším postižením zdraví pacienta.

Meta-analýza je statistická metoda, která syntetizuje výsledky z jednotlivých studií tak, aby bylo možné kombinovat závěry jednotlivých studií do souhrnného výsledku. V ČR meta-analýzy (nebo studie s podobným principem) již byly provedeny, a tudíž jejich princip je znám. Avšak network meta-analýzy v ČR nejsou doposud tolik rozšířené.

Cílem diplomové práce je zhodnocení nepřímého srovnání efektivity intraoperativní radioterapie (IORT) při léčbě časného karcinomu prsu pomocí vytvoření network meta-analýzy. V rámci diplomové práce bude provedena analýza, která porovnává léčbu IORT a terapii s vnějším zářením. Jako komparátor byla vybrána terapie s vnějším zářením (EBRT). Celá práce je zaměřena na léčbu časného karcinomu prsu a výskytu klinického výstupu rekurence a úmrtí na onemocnění. Dílčími cíli, jejichž splnění je nezbytné pro tvorbu analýzy z poskytnutých dat jsou: nastavení systematické rešerše včetně kritérií pro zařazení a vyřazení relevantních studií a provedení analýzy pomocí statistického programu R.

Závěrem práce je interpretace nepřímého srovnání efektivity intraoperativní radioterapie u onemocnění karcinomu prsu s výsledky z jiných studií. Následné zhodnocení výhod a nevýhod limitace použití network meta-analýz.

## 2 Přehled současného stavu

V teoretickém úvodu budou stručně popsány základy medicíny založené na důkazech (Evidence based medicine; EBM) a postavení meta-analýzy. Dále je charakterizována meta-analýza, její druhy a více se práce zaměřuje na tzv. network meta-analýzy, u kterých je popsáno jejich použití na příkladech odborných studií.

### 2.1 Medicína založená na důkazech

Evidence based medicine (EBM), neboli medicína založená na důkazech, byla z počátku zaměřena na vzdělávání lékařů v chápání a využívání publikované odborné literatury pro optimalizaci klinické péče. EBM postupem času pokročila v identifikaci limitací samotných vědeckých důkazů a stále více zdůrazňovala potřebu kombinovat kritické hodnocení důkazů s hodnotami a preferencemi pacienta prostřednictvím sdíleného rozhodování [1; 2].

EBM rozvíjí vědu o vytváření důvěryhodných doporučení pro klinickou praxi, kterou výzkumníci v 80. letech 20. století propagovali. Příspěvky EBM do klinické medicíny zahrnují stavění medicínských poznatků na pevném vědeckém základě, vývoj sofistikovanější hierarchie důkazů, uznání klíčové role preferencí pacientů v klinickém rozhodování, vývoj metodiky pro klinické rozhodování a generování důvěryhodných doporučení [1].

Dnes je využití EBM součástí běžné lékařské praxe. Poskytované důkazy mají různé stupně spolehlivosti. Kde a jak bude dále zmíněno, randomizované klinické studie (RCT) nebo systematickém přezkoumání RCT poskytují nejvyšší míru důvěryhodnosti, oproti tomu expertní názor se jeví jako důkaz nejnižší kvality [2].

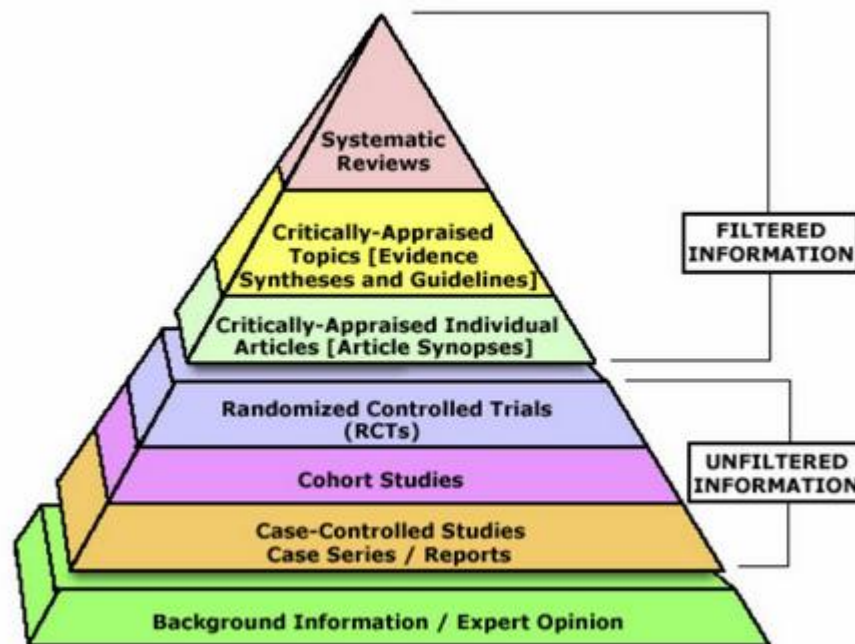
#### Zásady EBM [2]:

- Asociace nikdy nemůže prokázat příčinu.
- Předpoklady mohou ovlivnit závěry jak RCT, tak v observačních studiích.
- Analýzy podskupin nemohou potvrdit hypotézu, i když je mohou generovat.
- Chyba I. typu se vyskytuje s větší pravděpodobností:
  - když se provádí více analýz,
  - když jsou zkoušky předčasně zastaveny z hlediska přínosu,
  - v malých studiích, které mají výrazné výsledky a které jsou selektivně publikovány.
- Chyba II. typu se vyskytuje, když nastane selhání v nalezení rozdílu mezi skupinami, ale nemusí to znamenat, že žádný rozdíl neexistuje.



### 2.1.1 Pyramida důkazů v EBM

Princip pyramidy EBM (viz. Obrázek 2-1) je založen na důvěryhodnosti poskytovaných důkazů z jednotlivých zdrojů dat. Jedná se o jednoduché schéma, které uživateli pomáhá pochopit, jak hodnotit různé úrovně poskytovaných důkazů, aby bylo možné učinit rozhodnutí. Pyramida nám dává výsledky každé studie do určité perspektivy [3].



Obrázek 2-1: Popis pyramidy EBM [3]

### 2.1.2 Popis EBM pyramidy

Pyramida EBM je rozdělena do několika úrovní. Každá vzestupná úroveň představuje odlišný typ designu studie a odpovídá zvyšující se přesnosti, kvalitě a spolehlivosti důkazů. Postupujeme-li přes jednotlivé typy designu studií, získáváme výsledky, které jsou přesnější a je u nich menší předpoklad, že jsou zkresleny [3].

#### 1. úroveň pyramidy – informace

První úroveň pyramidy EBM je základem. Informace jsou důležité a užitečné. Nicméně, tento typ důkazů EBM může být ovlivněn vírou, názory, ale i politikou. Úroveň může zahrnovat i neoficiální důkazy [3].

#### 2. úroveň pyramidy – případově studie

Tato úroveň představuje prvotní fázi výzkumu. Případově studie jsou podobné případovým sériím, s výjimkou retrospektivního pohledu na jednotlivce a srovnání

s podobnou skupinou, která intervenci neměla. Studie jsou prováděny v raných fázích výzkumu, aby pomohly identifikovat proměnné, které by mohly předpovídat stav. Nevýhodou tohoto typu studie je, že mají malý počet probandů, kteří nejsou randomizováni ani kontrolováni kvůli zavádějícím proměnným [3].

### **3. úroveň pyramidy – kohortové studie**

Také známé jako longitudinální nebo epidemiologické studie. Kohortové studie sledují velkou skupinu lidí po delší dobu. Tento typ se používá obvykle k posouzení účinků rizikových faktorů, které nelze experimentálně kontrolovat (např. vliv kouření na rakovinu plic). Studie se spíše využívají ke stanovení dlouhodobých účinků (např. životního stylu, stravy) [3].

### **4. úroveň pyramidy – RCT**

Jedná se o jednu z nejdůležitějších úrovní pyramidy důkazů. V tomto typu studie jsou jednotlivci přiřazeni speciálními metodami randomizace do dvou nebo více skupin, kde jedna skupina dostává hodnocenou intervenci a druhá skupina nedostane žádnou léčbu, placebo nebo například standardní intervenci.

Velké dvojité zaslepené randomizované kontrolované studie jsou nejvíce spolehlivým typem studie. Nevýhodou je, že zmíněné studie jsou náročné na provedení, velmi drahé a mohou být i eticky problematické [3].

### **5. úroveň pyramidy – kriticky hodnocená témata**

Kriticky hodnocená témata nejsou typem klinické studie. Jedná se o krátká shrnutí nejlepších dostupných důkazů. V zásadě je to zkrácená systematická rešerše vytvořená pro zodpovězení konkrétní klinické otázky [3].

### **6. úroveň pyramidy – systematické rešerše**

Jedná se o nejvyšší vrchol pyramidy (viz. Obrázek 2-1). Systematické přehledy jsou považovány za nejsilnější důkazy a měly by zahrnovat důkazy nejvyšší kvality. Autoři systematického přehledu řeší konkrétní klinickou otázku, kdy provedou komplexní rešerši literatury, odstraní nevhodně provedené studie a na základě provedených studií se pokusí poskytnout praktická doporučení [3; 4]. Do této úrovně můžeme zahrnout meta-analýzu, která je více popsána v kapitole 2.2 a její typy jako je NMA.

## **2.2 Meta-analýza**

Meta-analýza tak patří mezi metody používané ke kombinování nebo integraci dat z primárních zdrojů. Další metody používané pro integraci dat jsou [5]:

- systematický přehled literatury,
- modelování,

- posouzení skupiny,
- přehled nestrukturované literatury,
- odborný posudek.

Rešerše (review) neboli přehledy, se řadí k důležité formě vědeckého sdělení. Přehledy jsou klasifikovány do čtyř tříd. První třída identifikuje a posuzuje nové trendy ve vědě. Druhá třída pracuje s empirickými důkazy k osvětlení, ilustraci nebo také hodnocení teorií a také navrhuje nové teorie. Třetí třída třídí a hodnotí znalosti z různých směrů výzkumu. Do čtvrtého typu se řadí právě meta-analýzy; tzv. „integrativní typ“, který usiluje o zobecnění výsledku množiny studií pro zodpovězení specifické vědecké otázky.

Meta-analýza používá statistické metody ke zpracování kvantitativních reprezentací výsledků studií. První pokusy o snahu integrovat výsledky z několika nezávislých studií provedli statistici K. Pearson a R. A. Fisher. R. A. Fisher navrhl jednodušší techniku kombinování p-hodnot z nezávislých testů stejné hypotézy. Tyto poznatky a postupy se v minulosti nezačaly široce používat [6].

V 60. letech minulého století nastala prudká změna, kdy výzkumníci Glass a Smith provedli přehled výsledků výzkumů. V roce 1976 Glass jako první prosazoval název meta-analýzy pro statistickou analýzu velkého množství analytických výsledků různých studií za účelem integrace jejich závěrů [6].

Kombinace výsledků studií může vést k silnějšímu závěru, než jaký může poskytnout jakákoli jednotlivá studie. Cílem je odvodit závěry o daném výzkumném souboru. Analyzujeme velikost účinků (effect size), které byly zjištěny v jednotlivých, vybraných studiích. Meta-analýzy nejsou stejné jako systematické přezkoumání, i když mnoho systematických rešerší zahrnuje meta-analýzy, kde to je metodicky proveditelné [6; 7].

Meta-analýza je často založena na výsledcích jednotlivých studií (např. randomizovaných kontrolovaných klinických studií). Avšak výsledky z meta-analýzy mohou zahrnovat přesnější odhad účinků léčby nebo vlivu rizikového faktoru na onemocnění, než jakákoli jednotlivá studie přispívající ke společné analýze [7].

Protože v meta-analýze kombinujeme výsledky několika různých studií, je nutné identifikovat zdroje variací ve výsledcích hodnocených studií. Tento krok se nazývá zkoumání heterogenity/homogenity studií. Zkoumání heterogenity/homogenity je důležitým krokem při zpracování meta-analýz [7]. Jaké jsou další kroky při tvorbě meta-analýz a jak postupovat při zpracování meta-analýz je popsáno ve vydávaných doporučených postupech.

## 2.2.1 Doporučené postupy

### Definování výzkumných otázek

K objasnění výzkumných otázek je nejdůležitějším krokem v celém procesu systematického přehledu. Důrazně doporučuje, aby otázky byly tvořeny podle strukturovaného rámce nazývaného PICO. Vzniklý název je spojení prvních písmen jednotlivých složek klinické otázky. P (population), jedná se o účastníky/ pacienty/ populace a znamená specifikování pacientů nebo populace, která má být zkoumána. I (intervention), intervence či indexový text, který bude hodnocen. C (comparator), komparátor, což je test či intervence, které mají být porovnány s indexovým testem. O (outcomes) je požadovaný výsledek, jehož prostřednictvím bude intervence hodnocena. V některých případech se používá modifikovanější PICO (TS), kdy T (timing–čas) a S (setting–prostředí). Je důležité uvést klinické okolnosti nebo prostředí, ve kterém je diagnostický test použit [8].

### Cochrane

Organizace Cochrane je dlouholetým lídrem ve vývoji metod v oboru systematických rešerší a meta-analýz. Mezi hlavní činnosti patří vývoj doporučených postupů, který poskytuje návod pro postup vyhledávání literatury a výzkum nových analytických metod pro hodnocení výstupů meta-analýz [7].

### Příručka metod AHRQ pro hodnocení účinnosti a srovnávací účinnosti

Agentura pro výzkum a kvalitu ve zdravotnictví je přední federální agentura pověřená zlepšováním bezpečnosti a kvality amerického systému zdravotní péče. AHRQ rozvíjí znalosti, nástroje a údaje potřebné ke zlepšení systému zdravotní péče a pomáhá Američanům, zdravotnickým pracovníkům a tvůrcům politik přijímat informovaná rozhodnutí v oblasti zdraví [9].

### Systematické rešerše: Pokyny CRD pro provádění rešerší ve zdravotnictví

Doporučení je vhodné jako zdroj dobré praxe agenturami, jako je Národní ústav pro výzkum zdraví. Program posuzování zdravotnických technologií (NIHR HTA) a Národní institut pro zdraví a klinickou excelenci (NICE). Je široce využíván na vnitrostátní i mezinárodní úrovni. Cílem je prosazovat vysoké standardy při uvádění do provozu a chování tím, že poskytují praktické pokyny pro provádění systematických rešerší hodnocení účinků zdravotnických zásahů [10].

### PRISMA

Pro systematické rešerše a meta-analýzy účinnosti zdravotních zásahů. Skládá se z 27 položek o vykazování meta-analýz klasifikovaných podle názvu, shrnutí, úvodu, metodologie, výsledků, diskuse a zdrojů financování. Směrnice PRISMA byla dále rozšířena na systematické rešerše a metaanalýzy, které zahrnují současné metody široce

používané v posledních letech, jmenovitě network meta-analýzy a meta-analýzy jednotlivých údajů o účastnících [11].

### **2.2.2 Cíle meta-analýzy**

Cílem meta-analýzy je odvodit závěry se zvýšenou silou a přesností, než jaké by nebylo možné dosáhnout v jednotlivých studiích. Před analýzou je klíčové zhodnotit směr účinku, velikost účinku, homogenitu účinku mezi studiemi a sílu (věrohodnost) jednotlivých důkazů [5].

Souhrnný odhad je výsledkem meta-analýzy a je typicky prezentován pomocí tzv. forest plotu [5].

#### **Účel meta-analýzy [5]:**

- Podporuje systematické utřídění studií.
- Zvyšuje statistickou sílu primárních výsledků.
- Zvyšuje obecnou použitelnost zjištění.
- Řeší nejistotu, pokud se informace rozcházejí.
- Posuzuje variabilitu mezi studiemi a poskytuje kvantitativní odhady efektů.
- Identifikuje studijní charakteristiky spojené s účinnou léčbou.
- Přitahuje pozornost na silné a slabé stránky v konkrétní oblasti.
- Poukazuje na potřebu nového sběru primárních dat.

#### **Etapy při tvorbě meta-analýzy [6]:**

- Specifikace problému zájmu.
- Hledání a selekce primárních studií.
- Vytváření matice dat kódováním získaných informací z primárních studií.
- Agregace výsledků jednotlivých studií.
- Hledání proměnných, analýza citlivosti.
- Interpretace výsledků.
- Prezentace výsledků.
- Principy v meta-analýzách.

### **2.2.3 Principy v meta-analýzách**

#### **Vyhledávání studií**

Systematické metody jsou používány pro minimalizaci zkreslení výsledků. Oproti standardním metodám tak poskytují spolehlivější zjištění, z nichž lze vyvodit závěry. Systematické rešerše nemusí obsahovat meta-analýzu. Empirické studie ukázaly, že do meta-analýz byly zahrnuty jak randomizované, tak nerandomizované studie, které měly větší léčebné účinky [7].

### **Hodnocení účinků**

Nejběžnějšími měřítky účinku pro dichotomní údaje jsou poměr rizika (relativní riziko) a poměr pravděpodobnosti. Dominantní metodou používanou pro kontinuální data je standardizovaný odhad průměrného rozdílu (SMD). Metody užívané v meta-analýze pro post hoc analýzu nálezů jsou poměrně přesné pro meta-analýzy zahrnující analýzu heterogenity, analýzu citlivosti a hodnocení zkreslení publikací [12].

### **Kombinace výsledků studií**

Většina meta-analýz je založena na řadě studií, jejichž cílem je vytvořit bodový odhad účinku a odhad variability. Byly vyvinuty metody pro meta-analýzy, které umožňují kombinaci dat ze získaných studií. Tento přístup (existují různé metody pro různé druhy hodnocených dat) se považuje za „zlatý standard“ v meta-analýze. Nabízí výrazné výhody oproti analýzám s využitím prosté agregace (např. zprůměrováním) dat, včetně větší schopnosti ověřit kvalitu dat a provádět vhodné statistické analýzy [7].

### **Vážení studií**

Všechny použité metody by měly umožnit vážení studií. Studie jsou obvykle váženy podle inverze jejich rozptylu. Proto studie, které jsou obvykle obsáhlé přispívají k odhadům celkového účinku méně [12].

### **Zkoumání homogenity/heterogenity výsledků**

Nejdůležitějším rozhodnutím při provádění meta-analýzy je výběr vhodného modelu. První model s pevnými účinky je založen na předpokladu, že jediným zdrojem variací pozorovaných výsledků je ten, který se vyskytuje v rámci studie. Každý očekávaný účinek studie je stejný. Druhý model náhodných efektů má základní předpoklad, že existuje distribuce efektů, což má za následek heterogenitu mezi výsledky studií [7].

Největším přínosem provádění meta-analýzy je pravděpodobně zkoumání zdrojů heterogenity. Pokud je přítomna heterogenita mezi studiemi, musí být souhrnné opatření vykládáno opatrně. Důležité je, položit si otázku, zda a jak zobecnit výsledky v přítomnosti heterogenity [7].

## **2.2.4 Výhody a nevýhody meta-analýz**

Panuje shoda, že využití postupů meta-analýz, přináší následující výhody při pokusu shrnout aktuální výzkum. Výsledky studií je možné formálně porovnat a zodpovědět otázku zobecnitelnosti. Metody používané u meta-analýz zvyšují přesnost odhadu průměrného efektu a standardizovaný přístup zmenšuje riziko subjektivního pohledu nebo zkreslení. Metody umožňují identifikovat velikost veličiny efektů nebo testovat předem dané hypotézy. Meta-analýza přispívá ke zkrácení doby, kdy dochází k využití

nových intervenčních postupů. Metoda především odhaluje slabá místa důkazů a identifikuje oblasti, kde je zapotřebí provádět další výzkum [6].

Jako nevýhody se uvádí obtížná a časově náročná identifikace vhodných studií. Studie nemusí poskytovat dostatečné údaje pro zařazení a analýzu. Studované populace v jednotlivých studiích by měly být homogenní. Je nutné využívat pokročilé statistické metody [12; 6].

### **2.2.5 Typy meta-analýz**

Při integraci dat pomocí metod meta-analýz existuje více typů meta-analýz, které se liší svým zaměřením nebo typem dat, která využívají. V literatuře můžeme najít meta-analýzy specificky zaměřené na diagnostickou přesnost, prospektivní meta-analýzy (Prospective meta-analysis; PMA) a dále například tzv. multivariační meta-analýzy (Multivariate meta-analysis; MVA)

#### **Prospective meta-analysis**

Prospektivní meta-analýza je meta-analýza (obvykle RCT studií), které byly identifikovány, vyhodnoceny a stanoveny jako způsobilé pro meta-analýzy dříve, než budou známy výsledky kterékoli z těchto studií. Mají společné vlastnosti jak s kumulativními meta-analýzami, tak s těmi, které zahrnují individuální údaje o pacientech. PMA umožňují specifikovat hypotézy před výsledky jednotlivých studií. Umožňují zvolit kritéria výběru do budoucna a také mají apriorní vyjádření zamyšlených analýz. PMA také poskytuje jedinečnou příležitost pro návrh studie, sběr dat a další procesy klinického hodnocení, které mají být standardizovány napříč experimenty. Tato metoda MA byla v posledních letech využívána v oblasti kardiovaskulárních chorob, dětské leukémie a obezité [13].

#### **Multivariate meta-analysis**

Multivariační analýza je založena na statistickém principu vícerozměrné statistiky, která zahrnuje pozorování a analýzu více než jedné proměnné statistického výsledku najednou. Při navrhování a analýze se tato technika používá k provádění obchodních studií napříč různými dimenzemi, přičemž se přihlíží k účinkům všech proměnných na odpovědi, které nás zajímají.

MVA může být komplikovaná touhou zahrnout analýzu založenou na fyzice pro výpočet účinků proměnných pro hierarchický „systém systémů“. Studie, které si přejí použít vícerozměrnou analýzu jsou často zastaveny dimenzí problému [14].

#### **Meta-analýza diagnostické přesnosti**

Diagnostické testy se používají k identifikaci přítomnosti či nepřítomnosti určitého onemocnění za účelem volby vhodného postupu léčby. Diagnostická přesnost se vztahuje ke schopnosti testu rozlišovat pacienty s onemocněním a bez onemocnění. Diagnostické

testy se využívají pro zobrazovací a biochemické metody, různé patologické vyšetření, pozorování symptomů a klinické hodnocení. Nové diagnostické testy se neustále vyvíjejí, protože se zvyšují požadavky pro zlepšení rychlosti, snadnosti provedení, zvýšení bezpečnost, přesnosti a také snížení nákladů [15; 16].

V primárních studiích na diagnostickou přesnost je test zájmu (indexový test) porovnáván s existujícím diagnostickým testem (referenční test). Výsledky těchto testů se dále porovnávají za účelem vyhodnocení přesnosti indexového testu. Dva hlavní typy studií na diagnostickou přesnost jsou case-control studie a cross-sectional. V case-control studiích pacienti s určitým onemocněním pocházejí z jiné populace než zdraví pacienti. V cross-sectional studiích pacienti, který mají podezření na danou chorobu podstupují oba testy [15; 16].

### 2.3 Network meta-analýza

Network meta-analýza (NMA) je typ meta-analýzy, který rozšiřuje principy meta-analýzy na hodnocení vícenásobných léčeb v jediné analýze. Porovnání je prováděno pomocí kombinace přímých a nepřímých důkazů v rámci sítě RCT. Přímým důkazem se rozumí důkaz získaný z RCT studií (např. Ve studii, kde se srovnává léčba A a B, která je přímým důkazem odhadu relativních účinků mezi A a B.). Nepřímé důkazy jsou získány prostřednictvím jedné nebo více běžných srovnávacích látek (př. V nepřítomnosti RCT, které přímo hodnotí A a B, mohou být intervence A a B porovnány nepřímo, pokud byly obě studie porovnány s C ve studiích – tvořících smyčku A – B – C – tzv. „smyčku“ důkazů). Kombinace těchto zmíněných důkazů se nazývají smíšené důkazy. Národní agentury pro posuzování zdravotnických technologií a regulátoři léčiv stále více používají tyto metody. Network meta-analýza může pomoci posoudit srovnávací účinnost různých léčebných postupů, které se používají pravidelně v klinické praxi [17].

**Network meta-analýzy jsou nejvhodnější pro [17]:**

- 1) Porovnání mezi více intervencemi.
- 2) Využití kombinací přímých a nepřímých interakcí.
- 3) Odpovědět na další relevantní klinické otázky.
- 4) Provedení odhadů léčby pro celou léčebnou síť namísto skenování každého jednotlivého párového srovnání.
- 5) Pro získání přesnosti zvážení všech dostupných důkazů, nikoli pouze srovnání A vs. B.
- 6) Potenciál pro explicitnější „určení pořadí“ léčbu pomocí souhrnných výstupů.



## 2.4 Analýza využití NMA

V této kapitole byly reprezentovány studie pro analýzu studií, které využily metodiku network meta-analýz. Tabulka obsahuje číslo studie, autor, rok, název studie a kritéria, která byla zahrnuta ve vybraných studiích. Studie byly dále rozděleny na kategorie, dle jejich zaměření. Analyzované studie se zaměřovaly na hodnocení léčiv a intervencí.

### 2.4.1 Léčivé přípravky

V této části kapitoly byly vybrány studie (viz. Tabulka 2-1), které se zaměřovaly na léčiva a jejich působení. Každá studie obsahovala více jak dvě léčiva, které byly téměř vždy porovnány s placebem. Bylo zkoumáno, jak který lék léčí dané onemocnění, které bylo stanoveno a na kterých byly studie provedeny.

Singh a kol. porovnávají přínosy a poškození indukční léčby. Imunosupresivní léčiva snižují kumulativní dávku kortikosteroidů (CS) [18].

Pro systematické přezkoumání a NMA byly použity metody založené na doporučeních Agentury pro výzkum a kvalitu zdravotní péče, příručky Cochrane a doporučení pro meta-analýzy. Pro systematické přezkoumání byly zahrnuty RCT studie, kontrolované klinické studie pro LN publikované v anglickém jazyce [18].

Z Cochrane knihovny byla získána data z tabulek Review Manager systému Cochrane Systematic Review, která obsahovala studie do dubna 2012 [18].

Pro posouzení komparativní účinnosti různých imunosupresivních léčiv byly provedeny meta-analýzy Bayesovské smíšené léčby (MTC). Byly použity Bayesovské modely fixních a náhodných efektů pro přístupy NMA při zvažování bezpečnostních výsledků a vzácnosti často spojené s takovými výsledky. Správný model byl vybrán na základě posouzení kritéria informace o odchylce a porovnání zbytkové odchylky s počtem neomezených datových bodů. Bodové odhady (OR a RR) a 95% intervaly spolehlivosti pro OR byly odvozeny metodami Markovova řetězce Monte Carlo. K dalšímu zkoumání heterogenity (pokud byla přítomna) byly zváženy analýzy podskupin a metaregrese. Pro zajištění konvergence modelu byla hodnocena modelová diagnostika včetně trasových grafů a statistika Brooks-Gelman-Rubina [18].

Do výsledků byly zaznamenány rozdíly v účinnosti a poškození různých způsobů léčby (použití nepřímých a přímých srovnání NMA). Počet pokusů a údajů dostupných pro testy byl malý, což neumožnilo provést smysluplnou analýzu NMA. Byl použit model náhodných efektů, protože model s fixním efektem by mohl zahrnovat informativní distribuce proměnných vyjadřujících variabilitu mezi studiemi [18].

Trelle a kol. ve studii analyzovali dostupné důkazy o kardiovaskulární bezpečnosti nesteroidních protizánětlivých léčiv pomocí NMA. Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) byly základem léčby bolesti způsobené onemocněním osteoartrózou [19].

V této studii byla použita network meta-analýza, která umožňuje sjednocenou a koherentní analýzu všech RCT studií, které srovnávají nesteroidní protizánětlivá léčiva s jinými nesteroidními protizánětlivými léky metodou head-to-head nebo placebem pro jakýkoli zdravotní stav. Byla použita integrace všech dostupných přímých a nepřímých důkazů network meta-analýzy. Byl použit Bayesovský model náhodných efektů, který plně zachovává randomizaci porovnání léčby v rámci studií. Analýzy byly provedeny pomocí řetězce Monte Carlo. Jako měřítko účinků léčby byly vypočteny poměry míry na základ pacientských let a byly odhadnuty poměry míry ze střední hodnoty zadního rozdělení a odpovídající 95% intervalů spolehlivosti. Na závěr byly spočteny úrovně spolehlivosti, definované jako zadní pravděpodobnost, že zvýšení rizika je menší než stanovený práh [19].

Pro ověření důkladnosti analýz byly vypočteny Bayesovské náhodné účinky meta-analýzy pro všechna dostupná přímá srovnání a bylo provedeno několik citlivostních analýz, včetně omezení pokusů u pacientů s muskuloskeletálními podmínkami. Pro všechny analýzy byly použity Stata release a WinBUGS [19].

Veroniki a kol. se zabývali srovnáním bezpečnosti Antiepileptik během těhotenství. Epilepsie u těhotných žen způsobuje časté záchvaty, což zvyšuje riziko komplikací, které souvisí s těhotenstvím [20].

Studie srovnávala bezpečnost AED u kojenců a dětí vystavených in utero prostřednictvím systematického přezkumu a network meta-analýzy. Protokol byl registrován u PROSPERO a zveřejněn v časopise s otevřeným přístupem. NMA odpovídala pokynům ISPOR a PRISMA-NMA. Byly použity strategie pro vyhledávání pomocí MEDLINE, EMBASE a COCHRANE CENTRAL. Recenzenti nezávisle hodnotili kvalitu pomocí nástroje Cochrane Risk-of-Bias a Newcastle-Otawa Scale [20].

Pro syntézu zahrnutých studií byl použit model meta-analýzy s náhodnými účinky, protože studie se lišily metodicky i klinicky. Výsledné údaje byly shromážděny s použitím poměru pravděpodobnosti (OR) a pro dvě nebo více studií byl OR odhadnut pomocí Bayesovských hierarchických modelů a Markovova řetězce Monte Carlo. Poté, co bylo porovnání léčby propojeno sítí důkazů, provedla se NMA s náhodnými účinky s použitím uzlů léčby předem určených. MA a NMA byly provedeny pomocí OpenBUGS za předpokladu neinformativních předchůdců pro všechny modelové parametry a rozdělení pro standardní odchylku mezi studiemi. Vzorčky iterací byly použity pro výpočet mediánu 95% intervalu věrohodnosti (CrI) pro každou hodnotu parametru [20].

ZHANG a kol. se zabývali posouzením účinnosti a bezpečnosti čínských bylinných injekcí (CHI) v kombinaci s chemoterapií pro léčbu rakoviny pankreatu [21].

Ve studii byl použit Cochrane s pokyny PRISMA. Do network meta-analýzy byly zahrnuty pouze RCT studie, které splňovaly určitá kritéria. Posouzení kvality bylo provedeno pomocí nástroje Cochrane risk of bias. Každá RCT studie byla hodnocena jako

„vysoká“, což znamenalo nesprávné náhodné metody a „nízká“ znamenalo, že podrobný popis náhodných metod byl správný. Heterogenita byla hodnocena pomocí chí-kvadrátu. Pokud heterogenita nebyla indikována, byla provedena meta-analýza pomocí Mantel-Haenszelův modelu náhodných účinků. Data byla analyzována softwarem WinBUGS, zadní pravděpodobnost byla odvozena z předchozích pravděpodobností a provedla se Bayesovská inference, za předpokladu stabilního stavu konvergence [21].

XU Wei-Wei se zabývali antitrombotickou léčbou s použitím nových perorálních antikoagulancií (NOAC) pro gastrointestinální krvácení (GI) a intrakraniální krvácení u pacientů trpících fibrilací síní (AF) [22].

Komplexní rešerše identifikovala RCT studie s podáváním zpráv o GIB nebo ICH u pacientů užívajících NOACs ve srovnání se standardní léčbou Warfarinem. Studie byly vyhledávány pomocí databází MEDLINE, EMBASE a Cochrane do dubna 2014 bez omezení [22].

Při statistické analýze byla použita Bayesovská síť, meta-analýza, párová meta-analýza. Analýzy byly provedeny pomocí binomického modelu pravděpodobnosti. Bayesovské metody umožňují přímý výpočet pořadí pravděpodobností sady alternativy léčby. Statistické poměry a 95% intervaly spolehlivosti byly modelovány použitím Markovova řetězce metody Monte Carlo. Dále byly analýzy provedeny pomocí programů R (R jazyk a prostředí pro statistické výpočty) a softwaru WinBUGS [22].

Wang Liang a kol. se zabývali porovnáním a zařazením veškeré imunoterapie včetně imunosupresivních látek nebo monoklonálních protilátek pro Myasthenia Gravis (MG). Myasthenia gravis (MG) je nejčastější poruchou nervosvalového přenosu v důsledku protilátek proti receptoru Acetylcholinu (AChR), kináza, lipoprotein nebo jiné složky v postsynaptické membráně na nervosvalové ploténce [23].

Studie byly vyhledávány pomocí databází Medline, Cochrane, Embase a ClinicalTrial. Pro zkrácení výsledků byl použit program Cochrane. Poissonův model byl použit pro poměr rizika při počtu proměnných s 95% intervalem spolehlivosti. Plocha pod křivkou kumulativního žebříčku byla použita k získání hierarchie účinnosti konkurenčních intervencí [23].

Naing Cho a kol. se zabývali porovnáním léčby antibiotiky (ATB) pro Leptospirozu. Leptospiroza je zoonóza způsobená infekcí patogenní Leptospira, která má celosvětovou distribuci s významným dopadem na zdraví, zejména v tropických zemích [24].

Studie byly vyhledány pomocí elektronických databází EMBASE, Medline. Studie byly zkoumány pomocí Cochrane a EBSCO CINAHL. Jednotlivé studie byly vybrány na základě daných kritérií v PICOS. Pro hodnotící kritéria byl doporučen nástroj Rob, doporučený Cochrane Collaboration. RCT studie, které hodnotily účinnost antibiotik pro léčbu Leptospirozy zahrnovaly Penicilin, Doxycyklin a Cedralospori. Párová meta-analýza byla provedena syntézou studií, které ve srovnání stejné intervence s náhodným

modelem účinku, za předpokladu, že různé studie hodnotily různé, ale související účinky. Heterogenita nepřímého srovnání byla hodnocena za použití Tau 2 [24].

Li Fei a kol. se zabývali posouzením účinnosti a bezpečnosti různých režimů, včetně monoterapie a dvojité terapie u primárního glaukomu s otevřeným úhlem (POAG) nebo oční hypertenze. Glaukom je jednou z hlavních příčin, která vede ke slepotě [25].

Pro vyhledávání studií byly použity databáze PUBMED, EMBASE a Clinicaltrials. Studie byly RCT, pokusy porovnávaly glaukom a režim glaukomů. Doba trvání zkoušek musela být nejméně 3 měsíce. Kombinace dvou léků byla klasifikována do fixní kombinace a současného užívání léčiv. Předchozí studie ukázaly, že fixní kombinace dvou léčiv vedla ke snížení nitroočního tlaku. Pro vyhodnocení zkreslení studie byl použit nástroj Cochrane Collaboration. Studie, které bývají zdrojem nekonzistence se vyhodnocují citlivostní analýzou [25].

Mills Edward J. a kol. se zabývali primární prevencí kardiovaskulární úmrtnosti a událostí při léčbě statiny. Zvýšená hladina cholesterolu je prokázaným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění (CVD) [26].

Celkem byly zahrnuty pouze RCT studie v délce minimálně 12-ti měsíců. K vyhledávání studií byly použity databáze EMBASE, MEDLINE, Cochrane CENTRAL, AMED, CINAHL, TOXNET, Development and Reproductive Toxicology, Web of Science apod. Relativní riziko (RR) a odpovídající 95% intervaly spolehlivosti (CI) výsledků byly vypočteny podle počtu hlášených v původních studiích. K vyhodnocení relativní účinnosti každého studijního léku byla použita metoda Lu-Ades pro kombinování přímých a nepřímých důkazů při srovnání kombinací. Pravděpodobnost hustoty byla získána pro každý model pomocí Markovova řetězce Monte Carlo. K očekávanému malému počtu zahrnutých pokusů byla provedena logistická regrese náhodných účinků, která posuzovala dopad kvality studie. Dodatečně byla vypracována samostatná podskupinová analýza populačních testů s nízkým rizikem pro výsledek smrti CVD. Definováno bylo populačně nízké riziko, kdy pacienti neměli hemodynamicky významné aterosklerotické onemocnění nebo měli méně než 3 rizikové faktory CVD. Analýzy byly provedeny pomocí systému StatsDirect, Stata a WinBUGS [26].

Bannuru Raveendhara R. a kol. se srovnávali účinnost farmakologických intervencí pro osteoartrózu kolene. Studie srovnávala účinnost farmakologických intervencí pro osteoartrózu kolene [27].

NMA byla provedena pomocí Bayesovského modelu náhodných efektů. V OpenBUGS byly provedeny 2 samostatné analýzy, které byly použity pro hlavní analýzu. První analýza se redukuje na standardní Bayesiánskou meta-analýzu, kdy druhá analýza poskytuje nepřímý odhad stejného srovnání jako ve standardní Bayesiánské meta-analýze. Analýzy byly provedeny pomocí simulace Markovova modelu Monte Carlo (MCMC) realizované prostřednictvím OpenBUGS. Výsledky byly prezentovány jako medián ES pro bolest, funkci a ztuhlost spolu s 95% intervalem spolehlivosti. Každý

cyklus Markovova řetězce Monte Carlo poskytoval žebříček léčebných postupů podle odhadované velikosti efektu [27].

Cahill Kate a kol. se zabývali farmakologickou intervencí pro odvykání kouření. Kouření zůstává celosvětově hlavní preventivní příčinou nemoci a předčasného úmrtí, které představuje 20% úmrtí ve věku nad 30 let a 5 % u žen [28].

Pomocí simulace MCMC byl odhadnut poměr šancí z modelu konzistence homogenních náhodných efektů. Pomocí diagnostického nástroje Brooks-Gelman-Rubin byla hodnocena konvergence. Byly vytvořeny pravděpodobnostní poměry pro network meta-analýzu [28].

Na závěr bylo vyhledávání omezeno na Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) a v názvu, souhrnu nebo klíčových slov bylo identifikováno 60 recenzí s kouřením. 36 studií bylo vyřazeno, protože neobsahovaly požadavek farmakoterapie. Přehled zahrnoval 12 recenzí Cochrane, které zkoumají 26 farmakoterapií [28].

## 2.4.2 Léčebné intervence

V této části kapitoly byly vybrány dvě studie (viz. Tabulka 2-1), které se nezaměřily na léčivé přípravky, jako k tomu bylo v předchozí části, ale byly zaměřeny pouze na léčebné intervence. NMA se zaměřením na intervence nejsou časté, avšak díky využití NMA mohou autoři porovnávat více intervencí najednou. V těchto studiích byly porovnány vždy dvě a více intervencí. Aby mohli porovnat dosažené výsledky, tak byly zvoleny kritéria, které porovnávaly dle úspěšnosti.

Fenq a kol. se zabývali porovnáním 7 chirurgických zákroků pro výhřez bederní ploténky. Výhřez bederní ploténky je způsoben kompresí nebo podrážděním nervových kořenů [29].

Pro vyhledávání studií byly použity následující databáze: EMBASE, PubMed, Cochrane Central Register a Google Scholar. Pro posouzení rizika zkreslení byl použit nástroj Cochrane risk of bias. Nástroj má 7 domén včetně generování náhodných sekvencí, konsolidace alokací, zaslepení účastníků a experimentátorů, zaslepení hodnocení výsledků, neúplné údaje o výsledcích a selektivní vykazování. Ve studii se použila párová meta-analýza pro studie, které přímo porovnávaly různé způsoby léčby pomocí softwaru Stata. Byl použit model náhodných efektů DeSimonian a Laird. Ukázaly se souhrnné odhady poměrů pravděpodobnosti (ORS) a 95% intervalu spolehlivosti 3 výstupů. Chí-kvadrát test a I<sup>2</sup> test byly použity pro testování homogenity mezi studii [29].

Poté byla provedena NMA pomocí WinBUGS s modely náhodných efektů. Pro získání výsledků byla použita metoda Markovova řetězce Monte Carlo. Pro zařazení léčby byly použity 2 způsoby. V prvním způsobu byl proveden výpočet pravděpodobnosti řazení léčby posteriorní pravděpodobnosti výsledků. Druhý způsob bylo použití povrchu

pod kumulativním řazením pravděpodobnosti (SUCRA). Analýza citlivosti byla provedena vyloučením studií s různou délkou následování a studií s vysokým rizikem podjatosti. Protokol o přezkumu Cochrane nebyl vyžadován [29].

Guo Tao a kol. vytvořili nejlepší hemostatickou strategii pro hysterektomii prostřednictvím NMA. Hysterektomie je jedním z nejčastějších a neúčinnějších chirurgických zákroků k léčbě gynekologických onemocnění u žen [30].

Pro elektronické vyhledávání byly použity následující databáze: EMBASE, PubMed, Cochrane. K posouzení kvality jednotlivých studií byl použit nástroj Cochrane risk of bias. Výzkum se věnoval problematikou hemostatické účinnosti různých zákroků. Bylo nutné provést srovnání každé hemostatické strategie prostřednictvím komplexně zpracované meta-analýzy založené na principu Bayesovské věty. Konzistentnost byla hodnocena kombinací kvantitativních odhadů z přímého a nepřímého srovnání. Dále byla provedena analýza podskupin, použití přímých dat syntézou a srovnáním [30].

Tabulka 2-1: Analýza vybraných studií NMA

Číslo studie	Název studie	Autor	Rok	Kritérium
1	<b>Treatments for Lupes Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis</b>	Singh J., Hossain A., Kotb A. et all	2016	Onemocnění ledvin; Renální odpověď; Malignita, Pásový opar
2	<b>Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis</b>	Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P. M., Egger M., Juni P.	2011	Infarkt myokardu; Mrtvice; Smrt z kardiovaskulárních příčin; Smrt z jiné příčiny
3	<b>Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes</b>	Veroniki Areti Angeliki, Cogo Elise, Rios Patricia et all	2017	Srdeční malformace; Hypospadie; Rozštěp rtu a patra; Koňská noha; Tříselná kýla
4	<b>Network meta-analysis of Chinese herbal injections combined with the chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer</b>	ZHANG, Dan, Jiarui WU, Shi LIU, Xiaomeng ZHANG a Bing ZHANG.	2017	Stav výkonnosti; Leukopenie; Nevolnost a zvracení;
5	<b>Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis</b>	Xu Wei-wei, Hu Shen-jiang, Wu Tao	2017	Gastrointestinální krvácení; Intrakraniální krvácení
6	<b>Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis</b>	Wang Liang, Huan Xiao, Xi Jian-Ying, Wu Hui, Zhou Lei, Lu Jia-Hong, Zhang Tian-Song, Zhao Chong-Bo	2019	Účinnost s redukcí QMGs; Účinnost s redukcí GC; Bezpečnost AE
7	<b>Comparing antibiotic treatment for leptospirosis using network meta-analysis: a tutorial</b>	Naing Cho, Reid Simon A., Aung Kyan	2017	Penicilin; Doxycyklin; Cefalosporin
8	<b>Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis</b>	Li Fei, Huang Wenbin, Zhang Xiulan	2018	Nitrooční tlak; Hyperémie

<b>Číslo studie</b>	<b>Název studie</b>	<b>Autor</b>	<b>Rok</b>	<b>Kritérium</b>
9	<b>Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments</b>	Mills Edward J., Rachlis Beth, Wu Ping a kol.	2008	Atorvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pravastatin; Rosuvastatin; Simvastatin
10	<b>Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis</b>	Bannuru, Raveendhara R., Christopher H. SCHMID a kol.	2015	Acetaminofen; Diklofenak; Ibuprofen; Naproxen; Celexib, Intraartikulární kortikosteroidy
11	<b>Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis</b>	Cahill Kate, Stevens Sarah, Perera Rafael, Lancaster Tim	2013	Nikotin (NRT); Antidepresiva; Parciální agonisty nikotinového receptoru; Anxiolytika
12	<b>Comparison of 7 Surgical Interventions for Lumbar Disc Herniation: A Network Meta-analysis</b>	Fenq F, Xu Q, Yan F, Xie Y, Denq Z, Hu C, Zhu X, Cai L	2017	Perkutánní endoskopická disektomie, Standardní otevřená disektomie, Standardní otevřená mikrochirurgická disektomie, Chemonukleolýza, Mikroendoskopická disektomie, Perkutánní laser disková dekomprese, Automatická perkutánní řezná disektomie
13	<b>A network meta-analysis of updated haemostatic strategies for hysterectomy</b>	Guo Tao, Ren Liang, Wang Quanxiong, Li Kun	2016	LigaSure; BVSS; Misoprostol; Pituitrin; Kyselina tranexamová; Konvenční metody šití nebo upínání



### 2.4.3 Souhrn kapitoly NMA

Na závěr bych chtěla zmínit, že NMA jsou vždy zaměřeny na konkrétní léčiva. V každé studii, která byla vybraná bylo sděleno proč se tato studie vytvářela, co s čím bylo porovnáno a jaký výsledek studie přinesla. Studie, která byla zaměřena na léčiva vždy obsahovala placebo. Placebo bylo porovnáváno s různými léčivy, který vyvolávaly vedlejší účinky. Každá studie obsahovala libovolný počet respondentů různého věku a pohlaví. Některé studie na závěr uváděly, že jejich výsledky jsou pouze orientační, protože nebyl možný dostatek poskytnutého materiálu, aby NMA byla přesná. Čím více studií, tím silnější výsledek studie. Některé studie mají jiný závěr, než je předpokládán a tímto poskytují věrohodné informace nejen pro lékaře, ale také pro jiné skupiny badatelů.

## 2.5 Intraoperativní radioterapie (IORT)

Intraoperativní radioterapie využívá ionizující záření, které je dodáváno během chirurgického zákroku přímo do dutiny, kde byl odstraněn nádor. IORT je tak termín, který popisuje techniku dodání částečné radiační terapie do nádorového ložiska během operačního výkonu. Celá terapeutická dávka je podávána okamžitě v době lumpektomie (odstranění nádoru) nebo kvadrantektomie (chirurgické odstranění kvadrantu), zatímco je pacient v jedné anestezii. IORT šetří nejen čas, ale také bylo zjištěno, že léčba snižuje vedlejší účinky, jako je podráždění pokožky a vyrážka. Pomocí IORT se z ozáření vylučují části nebo všechny citlivé struktury omezující dávku, čímž se zvyšuje účinná dávka do ložiska tumoru bez významného zvýšení normální morbidity tkáně. Je zde předpoklad, že díky této metodě, většina způsobilých pacientů nebude muset později podstupovat žádnou další radiační terapii [31; 32].

Cílem IORT bylo dostatečné pokrytí chirurgického okraje, ve kterém zůstaly nádorové buňky homogenní dávkou elektrony nebo fotony s nízkou energií. Studie Holland a kol. potvrdila, že u 43 % pacientů s invazivním tumorem, byla nalezena další ložiska tumoru za poloměrem 2 cm obklopující nádor. Při poloměru 3 cm se počet snížil na 17 % pacientů a při 4 cm na 10 % pacientů. Výzkum potvrzuje požadavek, aby ozáření lem po chirurgickém odstranění tumoru byl objemově zvětšen. Ozáření většího cílového objemu může vyžadovat vyšší energii elektronu nebo více kV RTG paprsků. To může způsobit větší dávku v okolních tkáních, tudíž je potřeba dodatečná ochrana rizikových tkání [33].

Dodání dávky IORT může být provedeno pomocí několika různých technik. První možností je použití lineárních urychlovačů. Lineární urychlovače se používají pro zevní ozáření. Vývojem techniky byly vyvinuty lineární urychlovače s elektronovým svazkem (IOERT-Intraoperative Electron Radiation Therapy). Pomocí speciálních aplikátorů je dodání dávky omezeno pouze do vybrané oblasti, kde došlo k chirurgickému odstranění.

Dále se používá technika HDR brachyterapie. Jedná se o terapii, kdy se používá vysoký dávkový příkon, kdy je radioaktivní zdroj fotonů aplikován na místo chirurgického zákroku pouze po dobu ozařování a pak je odstraněn. Poslední technika IORT se nazývá XRay-IORT. Tato technika využívá rentgenové ozařovače [34].

Od vzniku v 60. letech v Japonsku a 70. letech ve Spojených státech amerických, bylo IORT používáno při léčbě hluboce uložených nádorů pánve, břicha, mozku a dalších míst v těle. V této době několik center, které se zabývaly novou technikou IORT publikovali výsledky léčby rakoviny slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva, konečníku a CNS (centrálního nervového systému). Pro léčbu rakoviny prsu tato technika byla zakázána až na udělenou výjimku pro lékařské fakulty v Ohio [35].

Během 90. let začalo několik středisek prokazovat, že IORT v kombinaci s chirurgickým zákrokem zachovávající prs a konvenční pooperační EBRT, by mohl být imponantní doplněk pro raná stádia karcinomu mléčné žlázy. Zdůvodnění pilotních studií bylo přesnější zaměření paprsků s dermální, subkutánní a plicní tkáně, které byly vyloučené z těchto paprsků. Výsledek by mohl vést k lepší kosmezi, méně dermálních fibrotik, teleangiektické změny, zlepšení lokální kontroly rakoviny a redukce v době potřebné k podání celkového průběhu kombinované modální terapie, aniž by byla ohrožena účinnost léčby [35].

V poslední době existuje zájem o použití IORT jako techniky parciálního ozařování prsu u žen s časným karcinomem. Přesněji se používá technika TARGIT IORT, která se stala od roku 2007 nejpoužívanější technikou. TARGIT IORT se používá ve více než 350 centrech v 35 zemích a bylo léčeno více než 20 tis. pacientů. Pacienti s rakovinou prsu, kteří by za normálních okolností podstoupili lumpectomii následovanou ozářením, jsou vhodnými kandidáty na IORT. Převážně se jedná o pacienty, kteří mají onemocnění raného stádia, jsou starší 50 let a mají malé nádory [32].

V současné době jsou na trhu k dispozici tři komerční lineární urychlovače (LU) IORT (Linacs). Přístroje jsou navrženy jako mobilní zařízení bez nutnosti rekonstrukce pro montáž na zeď. Tímto způsobem zamezují transportu pacienta, protože pohyb akcelérátoru je umožněn směrem k pacientovi, nikoli naopak [33].

Současné LU poskytují elektronové paprsky s energií mezi 4 a 12 MeV. Energie paprsku se postupně zvyšuje po 2 MeV nebo 3 MeV, čímž je vyrovnán nárůst penetrace cca 7 mm nebo 1 cm. LU s vyšší energií než 12 MeV se nabízejí zřídka, protože při tak vysoké energii dochází ke kontaminaci neutronů, a to by vyžadovalo dodatečné stínění. Pro lineární urychlovače IORT (linacs) od výrobců Soriani, Loi, Jaradat a Biggs je prokázáno, že produkované dávky neutronů jsou podstatně menší než dávky u konvenčních linaců [33].

Příklady mobilních urychlovačů elektronů pro IORT [33]:

- The Mobetron;
- The Liac;
- The Novac 7.

#### **IORT ozařovače používající kV X-Rays**

- Externí kV X-Ray generátory

Tento typ IORT používá zařízení, která využívají rentgenové paprsky s nízkou energií. Nejčastěji používaným zařízením je systém Intrabeam od výrobce Carl Zeiss Meditec AG. Intrabeam je miniaturní rentgenový generátor (50 kV). Výrobce Carl Zeiss zakoupil systém, který nemění fyzikální vlastnosti generovaných rentgenových paprsků. Tento systém je základní technologií Intrabeamu. Zařízení bylo prvně použito pro ozařování mozkových nádorů. S použitím sférických plastových aplikátorů se dnes používá k intraoperačnímu ozařování prsu. Technika umožňuje zrychlení a zesílení léčby částečného ozáření prsu (APBI-Accelerated Partial Breast Irradiation) [33].

- Elektronová brachyterapie (miniaturní rentgenový zdroj The Xoft Axxent)

Technika, která díky svým malým rozměrům umísťuje zdroj do aplikátoru pomocí flexibilního vodního chladícího katétru o průměru 5,4 mm. Používá se pro IORT prsu společně s balónkovým katétrem. Zdroj má napětí 40 kV, 45 kV a 50 kV [33].

Hlavní výhodou kV-IORT je potřeba menší radiační ochrany ve srovnání s vysokými energetickými urychlovači [33].

## 3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je provedení network meta-analýzy pro hodnocení zdravotnických technologií. Pro analýzu byla vybrána léčba pomocí IORT a EBRT. Hodnoceny jsou klinické výstupy rekurence a úmrtí na onemocnění. Na konkrétní vybranou technologii je provedena NMA. Součástí práce je popsán postup a využití metody při tvorbě NMA. Výstupem práce je vytvoření systematické rešerše studií pro potřeby NMA a interpretace výsledků porovnaných léčeb.

### 3.1 Postup diplomové práce

- Výběr hodnocených technologií.
- Nastavení procesu systematické rešerše, určení databází, klíčových slov, kritéria zařazení/vyřazení atd. (doporučení nástroje PRISMA NMA, nastavení PICO).
- Provedení systematické rešerše pomocí databáze Scopus, Web of Science a Medline (pomocí Pubmed).
- Kritické hodnocení nalezených studií pomocí vybraných nástrojů (doporučení nástroje PRISMA NMA, online nástroj Abstrackr).
- Zpracování NMA pomocí programu R verze 4.0.0.
- Interpretace výsledků NMA.

## 4 Metody

Tato kapitola se zabývá metodami a postupy, které byly vybrány pro analýzu efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu pomocí meta-analýz typu network. Pro výběr vhodných studií a následné získání dat byla zvolena tvorba systematické rešerše. Pro správné nastavení rešerše je použita metodologie PRISMA NMA. Získaná data budou následně použita a zpracována v praktické části diplomové práce.

### 4.1 Systematická rešerše

V diplomové práci byla provedena systematická rešerše zabývající se problematikou hodnocení klinických efektů při léčbě karcinomu prsu pomocí techniky IORT (intraoperativní radioterapie). Rešerše byla provedena pomocí metodiky PRISMA, která popisuje správný postup provedení systematické rešerše.

Systematická rešerše byla provedena na přelomu března/dubna 2020. Pro vyhledávání odborných studií byly použity databáze Scopus, Web of Science a Pubmed. Do systematické rešerše byly zařazeny pouze takové studie, které splňovaly kritéria nastavení PICO.

Kritéria, na základě kterých, byly studie zařazeny do analýzy odborných článků:

- Studie se zabývala problematikou IORT při léčbě karcinomu prsu.
- Studie porovnávají dvě léčebné metody EBRT a IORT.
- Vybrané studie byly randomizované.
- Léčba byla zaměřena na ranné stádium karcinomu prsu.
- Zaměření analýzy na populaci žen ve věku od 40 let.
- Studie porovnávaly klinické výstupy: rekurence na onemocnění a úmrtí.

Kritéria, na základě kterých, byly studie vyřazovány do analýzy odborných článků:

- Léčba jiná než lokalizované karcinomu prsu.
- Použití jiné léčby než IORT.
- Nepřímé porovnání s léčbou IORT.
- Studie nebyla v požadovaném anglickém jazyce.
- Studie, které se zabývaly pouze rekurencí na onemocnění nebo úmrtím.

## Plán rešerše

Autoři recenze (posouzení) stanovili metodicky postupný plán nazvaný protokol. Protokol popisuje kroky, které budou dodržovány při přípravě recenze. Protokoly Cochrane jsou publikovány v knihovně Cochrane Library a popisují následující body [36]:

- jakým způsobem jsou studie nalezeny;
- jak jsou posuzovány relevantní studie z hlediska jejich užitečnosti při zodpovězení otázky přezkumu;
- jak jsou spojeny výsledky studií, aby poskytovaly míru účinnosti (přínosu a poškození) – statistické techniky (meta-analýzy).

## Otázka rešerše

Účelem přezkumu je obecně uváděn jako: Posoudit účinky (intervence nebo srovnání) pro (zdravotní problém) u (typu lidí, onemocnění) a nastavení zdravotní péče, je-li to vhodné. Části kontrolní otázky jsou označovány jako „PICO“ (population, intervention, comparator, outcomes). Zahrnuté studie náhodně přiřadí účastníky k vyšetřovanému zásahu nebo ke kontrolnímu či srovnávacímu zásahu [36].

### **4.1.1 Metodologický postup**

V rámci diplomové práce byla provedena systematická rešerše zabývající se problematikou hodnocení efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu pomocí meta-analýz typu network. Rešerše byla provedena pomocí metodiky PRISMA NMA, která popisuje postup provádění systematické rešerše.

### **4.1.2 Metodologie PRISMA NMA**

V roce 2015 byla vytvořena PRISMA NMA, kontrolní seznam položek/oblastí, které musí být uvažovány při tvorbě systematické rešerše zahrnující NMA [37].

Vytvořený checklist obsahuje následující body [38]:

- 1. Abstrakt (stručný souhrn)**, jehož cílem je:
  - Poskytnout stručný souhrn studie.
  - Stanovit hlavní cíle práce.
  - Stanovit metody: zdroje dat, kritéria způsobilosti studie, hodnocená populace, hodnocené intervence, metody hodnocení studií, metody syntézy dat jako je NMA.
  - Shrnutí výsledky: uvést počet identifikovaných studií s počty účastníků, souhrnné odhady výstupů s odpovídající důvěryhodností nebo intervaly spolehlivosti apod.
  - Diskuze/závěry: uvést limitace, závěry a důsledky zjištění studie.

## 2. Úvod

- Odůvodnění: popsat stručně zdůvodnění tvorby systematické rešerše.
- Cíle: Explicitní vyjádření otázek, které jsou systematickou rešerší řešeny s odkazem na hodnocené intervence, populaci, srovnání, výstupy a studie (v návaznosti na PICOS – podrobněji popsán v kapitole 2.2.1).

## 3. Metody

- Protokol a registrace: Uvést, zda existuje protokol systematické rešerše a kde je přístupný (např. webová stránka). Pokud je k dispozici, je nutné uvést registrační informace, včetně registračního čísla (pokud byla systematická rešerše registrována, např. na stránkách Cochrane).
- Kritéria způsobilosti: Specifikace charakteristik studií (v návaznosti na PICOS) a jiné charakteristiky publikací (např. omezení časového období, jazyku publikace).
- Informační zdroje: Popsat všechny použité informační zdroje (databáze, autory studií, datum posledního vyhledávání).
- Vyhledávání: Předložit úplnou strategii elektronického vyhledávání alespoň v jedné databázi, včetně jakýchkoli použitých filtrů, omezení apod.
- Výběr studie: Proces výběru studií (průběh hodnocení, kritéria pro výběr vhodných studií).
- Sběr dat: Proces sběru dat. Jakou metodou (formuláře, pilotní studie, samostatný výběr).
- Datové položky: Seznam a definování všech proměnných, pro které byla vyhledána data (v návaznosti na PICOS).

## 4. Geometrie sítě

- Riziko zkreslení uvnitř individuální studie: Popsat metody používané k posouzení rizika zkreslení studie a jak se tyto informace použijí při jakékoli syntéze dat.
- Sumární charakteristiky: Uvést hlavní použité sumární charakteristiky (poměr rizika, rozdíl mezi průměry atd.).
- Plánované metody: Popsat metody nakládání s údaji a kombinování výsledků studie pro každou NMA.

## 5. Výsledky

- Výběr studie: Uvést počet zkoumaných studií, které byly posouzeny z hlediska způsobilosti a zahrnuty do rešerše s důvody pro vyloučení ostatních studií (zveřejnění pomocí diagramu apod.)
- Prezentace NMA: Poskytnutí NMA grafu zahrnutých studií do vizualizace geometrie léčebné sítě.

- Shrnutí NMA: Stručný přehled charakteristik léčebné sítě. Možno zahrnout komentář k množství studií a randomizaci pacientů pro různé intervence v NMA.
- Výsledky individuálních studií: Uvést všechny uvažované výsledky (přínosy nebo poškození), zvláště pro každou hodnocenou studii.
- Syntéza výsledků: Prezentace výsledků každé provedené NMA, včetně intervalů spolehlivosti.

#### 6. Diskuze

- Shrnout hlavní přínosy a sílu důkazů pro každý výsledek. Zvážit význam výsledků pro uživatele systematické rešerše (poskytovatelé zdrav. péče, výrobci apod.)
- Limitace: Diskuze o omezeních na úrovni studií a celkových výsledků (riziko zkreslení).

#### 7. Závěry

- Obecné shrnutí výsledků v kontextu dalších důkazů a důsledky pro budoucí výzkum.

## 4.2 Tvorba NMA

Při plánování NMA je důležité zhodnotit možné parametry s vlivy na výsledky a zahrnuté patientské rysy (průměrný věk pacienta, rozdělení pohlaví, závažnost onemocnění a široký rozsah dalších uvažovaných znaků). Aby NMA poskytla platné výsledky, je důležité, aby distribuce změny účinků a patientské rysy v jednotlivých studiích byly podobné, protože tato rovnováha zvyšuje věrohodnost výstupů nepřímého srovnání [39].

Klíčovým rysem NMA je, že umožňuje syntézu přímých a nepřímých odhadů relativních účinků mnoha konkurenčních terapií na stejný zdravotní stav. Rozmanitost a síla NMA je určována různými intervencemi a porovnáními, která jsou k dispozici tak, jak jsou zastoupeny v NMA. Zvýšená složitost v důsledku velkého množství zahrnutých srovnání (heterogenita, konzistence, preciznost) mohou v modelu způsobit nekonzistenci nebo nesoudržnost [39]. Nekonzistence může vyplývat z charakteristik studií, protože jsou obvykle odlišně navrženy, nebo když jsou v literatuře dostupné přímé i nepřímé odhady velikosti účinků, ale jsou rozdílné (např. A a C se měří přímo i prostřednictvím nepřímého B) [39].



### **Příklady příčin nesrovnalostí [39]:**

- Účastníci studií typu „head to head“ s A-B se liší od studií B-C a A-C.
- Verze léčby B je odlišná ve studiích A-B a studiích B-C (dávky, režim, typ léčby atd.).
- Studie různých srovnávání byly prováděny v různých obdobích, různých nastaveních nebo kontextech.

NMA přijímá některé předpoklady, které by měly být dodrženy při tvorbě studie: podobnost nebo směnitelnost, homogenita a přechodnost nebo konzistence [39].

### **Předpoklad podobnosti**

Příklad: „Studie porovnávací A vs. B by měly být podobné studiím porovnávacím B vs. C. Výběr studií pro vytvoření NMA by měl být založen na přísných kritériích a studie by proto měly být podobné. Kromě populací, designu a výsledků musí být studie srovnatelné na změně efektů, aby se získal nestranný souhrnný odhad. Modifikátory účinků jsou charakteristiky studie a pacienta (věk, závažnost onemocnění, trvání sledování) o nichž je známo, že ovlivňují léčebný účinek intervencí. Jejich nevyváženost může zkreslit srovnání, což vede k heterogenitě a nekonzistenci. To znamená, že když jsou si studie podobné a měří stejné základní relativní účinky léčby, tak jsou všechny pozorované rozdíly způsobeny pouze díky náhodě [39].

### **Předpoklad homogenity**

Jedná se o stejnou strukturu složení nebo vlastnost homogenního složení, stejnorodost. Mezi výsledky pokusů párového srovnání nesmí být žádná relevantní heterogenita [39].

### **Předpoklady konzistence**

Nesmí existovat žádný relevantní rozpor nebo nesoulad mezi přímými a nepřímými důkazy. To znamená, že žádoucí vztah mezi přímými a nepřímými zdroji důkazů pro jediné srovnání se typicky vyjadřuje z hlediska konzistence (srovnatelnosti). Statistický projev konzistence se nazývá tranzitivita. Příklad: „V uzavřených smyčkových sítích jsou k dispozici přímé i nepřímé důkazy a předpokládá se, že pro každé párové srovnání (A-B; B-C; A-C) by přímé a nepřímé odhady měly být konzistentní. Kdyby nastalo porušení těchto předpokladů, tak se překračuje teorie tranzitivnosti. Tímto nelze dojít k závěru, že C je lepší než A. A ze zkušebních výsledků, které již prokázaly, že C je lepší než B a B je lepší než A [39].

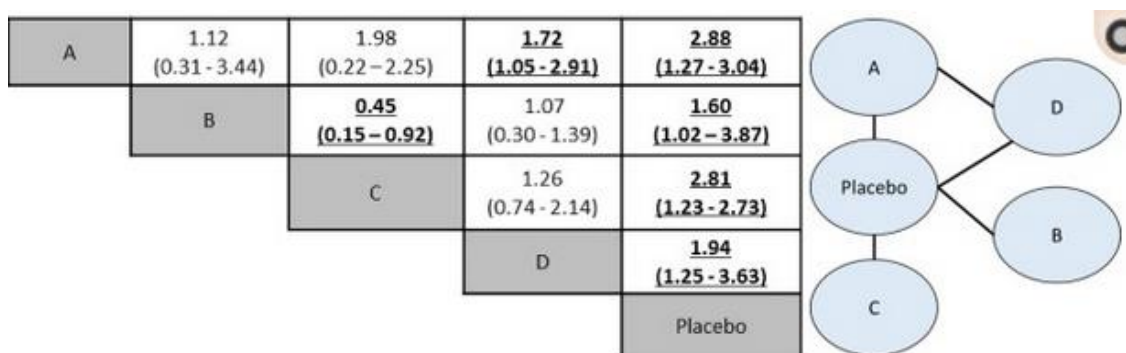
## **4.2.1 Statistické metody NMA**

NMA zahrnuje statistické sdružování výsledků jednotlivých studií. Může být prováděna v rámci frekvenční statistiky nebo bayesovského rámce. Frekvenční a bayesovské přístupy ke statistice se liší v definicích pravděpodobností. Frekvenční

analýzy vypočítávají pravděpodobnost tak, že pozorované údaje by nastaly při jejich odběru z distribuce pro předpokládané hodnoty parametrů. Výsledky analýzy jsou uvedeny jako bodový odhad (efekt míry, jako je například poměr šancí – OR, poměr rizika – RR, střední rozdíl) s 95 % intervalem spolehlivosti (IC) [39].

Bayesovské analýzy se opírají o rozdělení pravděpodobnosti všech parametrů modelu vzhledem k pozorovaným údajům, a navíc o předběžná přesvědčení o hodnotách parametrů. Výsledky jsou obvykle prezentovány jako bodový odhad s 95% důvěryhodností intervalů a jsou vypočteny pomocí Markovových řetězců a Monte Carlo simulací, které umožňují reprodukci modelu. Jednou z výhod Bayesovské analýzy je, že má jednodušší způsob tvorby předpovědí a zahrnuje možnost započítání různých zdrojů nejistot s pružnějším statistickým modelem [39].

Prezentace výsledků se zpravidla provádí pro přímé důkazy, nepřímé důkazy a kombinované důkazy. Kombinovaný důkaz je často reprezentován v tabulkách konzistence. Výsledky jsou obvykle zobrazeny jako hodnota měření efektů (OR, RR, střední rozdíl) a IC (interval spolehlivosti). Příklad prezentace výsledků je vidět na (viz. Obrázek 4-1) **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** Na tomto obrázku je vidět, že síť má čtyři intervence (A, B, C a D) a placebo jako společnou složku. Bylo provedeno přímé i nepřímé porovnání a tyto výsledky jsou uvedeny pro srovnání smíšené léčby. Interpretace výsledků je podobná interpretaci z párové meta-analýzy a je dána dvojicemi porovnání (A vs. B, A vs. C). Na obrázku je viditelné, že všechny intervence byly lepší, než placebo pro hodnocený výsledek (účinnost). Intervence A byla lepší než D, zatímco C byla výhodnější než B. Tyto informace mohou vést k rozhodování o těchto dostupných terapeutických možnostech pro klinický stav ve zdravotnictví [39].



Obrázek 4-1: Tabulky a výsledky analýzy: velikosti souhrnného účinku pro výsledky účinnosti [39]

Podobně jako u tradiční párové meta-analýzy, NMA může využívat přístup s fixním efektem nebo náhodným efektem. Přístup s fixním efektem předpokládá, že všechny studie se pokoušejí odhadovat jednu skutečnou velikost účinku a jakýkoli rozdíl mezi odhady z různých studií lze přičíst pouze chybou vzorkování. Metoda náhodných efektů

předpokládá, že kromě chyby vzorkování pozorovaný rozdíl ve velikosti účinku zvažuje také změnu skutečné velikosti účinku v rámci studií, jinak nazývanou též heterogenitou, (vznikající díky např. rozdílnému věku pacientů, dávce léčiv, období sledování aj). Rozšíření tohoto konceptu na NMA se předpokládá, že odhady velikosti efektu se liší nejen mezi jednotlivými studiemi, ale i v rámci srovnávání (přímých a nepřímých) [39].

## 4.2.2 Postup tvorby NMA

Proces tvorby NMA zahrnuje definování cíle studie NMA, zdrojů dat, kritéria způsobilosti studií (účastníci a intervence), hodnocení studií a metody syntézy studií [38].

Důležité klíčové aspekty se opírají o zprávy NMA, které mohou zajistit konzistentnost, robustnost a reprodukovatelnost údajů. Je také důležité vzít v úvahu, že často jsou NMA doprovázeny předchozími systematickými rešeršemi, které by měly být dobře navrženy s řádně publikovanými výsledky, aby se předešlo chybám ve statistických analýzách. V současnosti je literatura pro NMA velmi řídká a je zřejmé několik nedostatků v provádění a prezentaci výsledků NMA [39].

Postup tvorby NMA (viz. Tabulka 4-1) vychází, z již výše popsaného postupu PRISMA NMA.

**Tabulka 4-1: Provedení NMA: základní kroky dle doporučení PRISMA NMA [39]**

<b>1. definování kritérií pro výběr studií</b>	Definice studijní otázky. Ošetření sítě (uzlů) by mělo být definováno. Zde jsou zahrnuty všechny možné léky nebo léčby. Provádí se systematická kontrola a NMA.
<b>2. vyhledávání a výběr studií</b>	Je důležité se přesvědčit, zda máme dostatečný počet studií, které jsou relevantní.
<b>3. prohledání abstraktů a čtení fulltextových textů</b>	Tento krok by měl být proveden systematicky a pečlivě, protože informace o modifikátorech potencionálních účinků mohou porušit předpoklad NMA tranzitivity.
<b>4. hodnocení rizika zkreslení</b>	Všechny studie by měly být hodnoceny z hlediska metodické kvality a rizika zkreslení, aby byla zachována podobnost a konzistence.
<b>5. extrakce dat, budování sítí a statistické analýzy</b>	Kvantitativní a kvalitativní údaje by měly být získány ze zahrnutých studií. Lze nakreslit první návrh sítě a vyhodnotit její

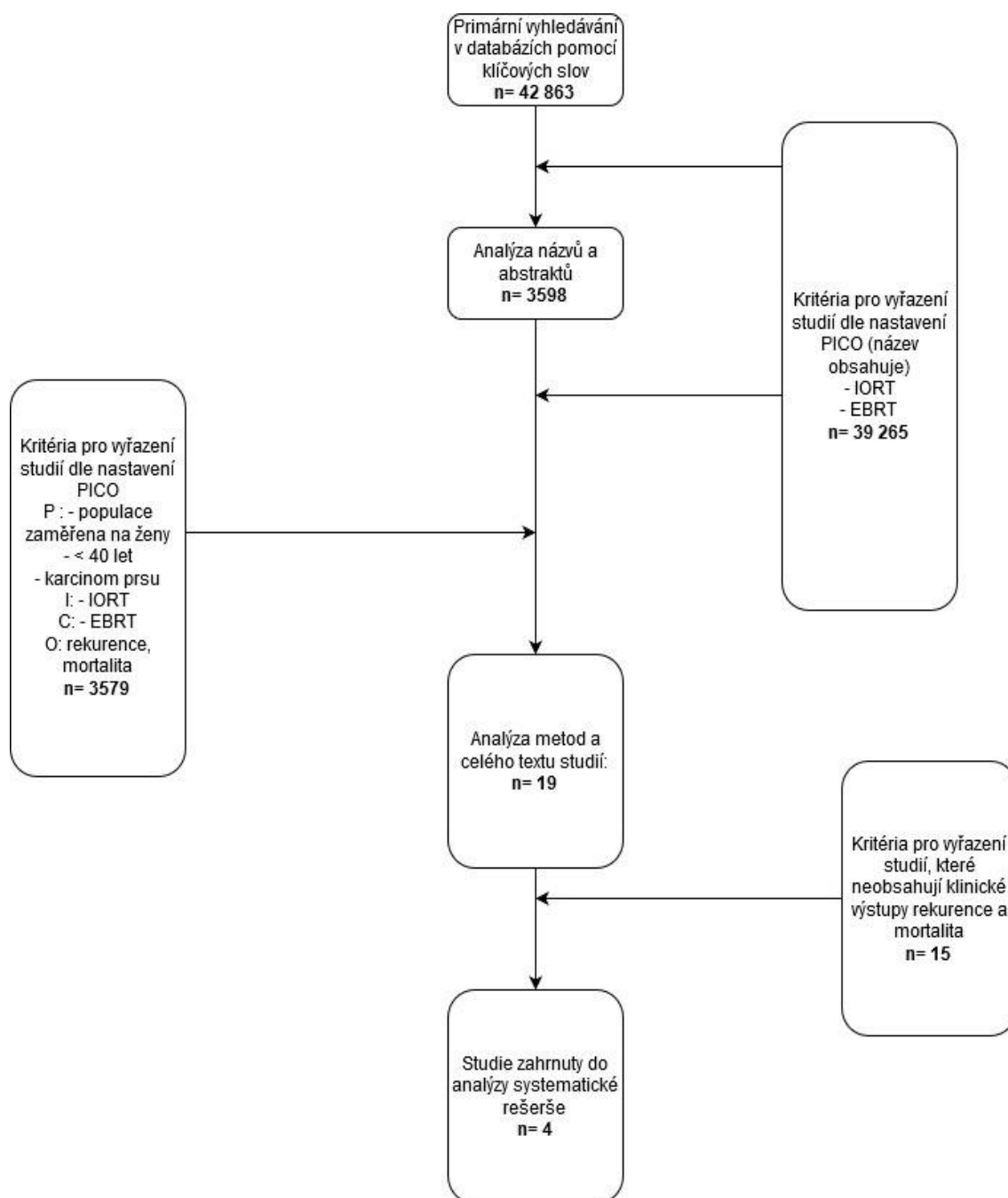
	geometrii. Dále by se měla provést NMA, sestavit modely pro NMA pomocí vhodných statistických metod a vyhodnotit nekonzistenci.
<b>6. syntéza výsledků</b>	Shrnout výsledky pomocí vhodných přístupů (tabulky, diagramy, rankogramy).
<b>7. interpretace výsledků a závěr</b>	Výsledky se interpretují v kontextu onemocnění/ klinického stavu a dostupné léčby.

## 5 Výsledky

V této kapitole je popsána tvorba network meta-analýzy. Proces tvorby obsahuje vytvoření systematické rešerše, analýzu získaných dat z relevantních studií, vytvoření sítě network meta-analýzy a vyhodnocení výsledků.

### 5.1 Rešerše klinických výstupů

V literární rešerši bylo identifikováno 42 863 studií, které byly vyhledány pomocí databází Scopus, Web of Science a Medline (pomocí Pubmed). Na základě obecněji určených klíčových slov (viz. Příloha A: Strategie vyhledávání) byl nalezen větší počet studií. Rozsáhlé nastavení bylo nastaveno tak, aby byly vyhledány veškeré studie potřebné pro vytvoření network meta-analýzy. Do první fáze třídění byly zahrnuty klinické studie, meta-analýzy, observační studie, randomizované kontrolované studie, rešerše a systematické rešerše. Celkem 4 studie byly zařazeny do analýzy pro vytvoření network meta-analýzy (viz. Obrázek 5-1). Seznam zařazených studií s podrobnějšími informacemi jsou uvedeny v tabulce (viz. Tabulka 5-1). Pro prvotní analýzu identifikovaných studií byl použit online nástroj Abstrackr, do kterého byly nahrány informace o všech nalezených studiích z použitých databází. Výstupy z Abstrackr byly následně exportovány do excelovské tabulky, kde se relevantní studie značily číslem 1, nerelevantní studie číslem -1 a studie značené 0 byly konzultovány s vedoucím práce.



Obrázek 5-1: Postup provedení systematické rešerše [vlastní zdroj]

Tabulka 5-1: Přehled relevantních studií [vlastní zdroj]

Název studie	Autor	Rok	Metody	Follow-up	Počet	Věk	Rekurence	Úmrtí	Přístroj
A risk-adapted approach to breast radiation using targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT)	Vaidya, J.S. a kol.	2013	TARGIT, EBRT	5 let	TARGIT - 1721, EBRT - 1730	≥ 45 let	TARGIT - <b>23</b> (3.3%), EBRT - <b>11</b> (1.3%)	TARGIT - <b>37</b> (3.9%), EBRT - <b>51</b> (5.3%)	Intrabeam
Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial	Veronesi, U. and Orecchia a kol.	2013	IOERT, EBRT	5.8 let	IOERT - 651, EBRT - 654	48 -75 let	IOERT - <b>35</b> , EBRT - <b>4</b>	IOERT - <b>34</b> , EBRT - <b>31</b>	NOVAC 7, LIAC
Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery	Zhou, S.-F. and Shi a kol.	2012	IOERT po BCS	3-54 měsíců, median 32 měsíců	IOERT - 72 pacientek, EBRT - 71 pacientek	≥ 40 let	IOERT - <b>2</b> pacienti, EBRT - <b>1</b> pacient	IOERT - 0, EBRT - 0, nedošlo k žádné smrti	Lineární urychlovač Varian Clinic 23EX
External Beam Radiation Therapy Versus Intraoperative Radiation Therapy for Breast-Conserving Therapy: A Large Single-Institution Matched-Pair Evaluation	Vanoni a kol.	2014	IOERT, EBRT	3 – 5 let	IOERT - 258, EBRT - 258	≤49 - ≥60	IR IOERT - <b>11</b> (4.2%), IR EBRT - <b>7</b> (2.7%)	IOERT - <b>12</b> , EBRT - <b>11</b> , druhý výskyt rakoviny IOERT - <b>6</b> a EBRT - <b>5</b>	Linac

Jedná se o studie převážně randomizovaného typu, zabývající se klinickými efekty léčby IORT a EBRT. Dále musely splňovat kritérium, kdy klinickým výstupem studie byla rekurence a úmrtí z důvodu karcinomu prsu.

#### **A risk-adapted approach to breast radiation using targeted intraoperative radiotherapy (TARGIT)**

Klinické výstupy, které zkoumal ve své studii Vaidya a kol. byly rekurence onemocnění a úmrtí při léčbě pomocí intraoperativní radioterapie (TARGIT – cílená intraoperační radioterapie rakoviny prsu) a EBRT. Celkem bylo do studie zařazeno 3451 pacientek ve věku od 45 let. Při intraoperativní léčbě byl použit přístroj Intrabeam. Intervenční skupina léčena pomocí metody intraoperativní radioterapie měla 1721 počet subjektů a kontrolní skupina léčena pomocí metody EBRT měla 1730 subjektů. Klinický výstup lokální rekurence se objevil u 23 pacientek v intervenční skupině a v kontrolní skupině se objevil u 11 pacientek. Klinický výstup úmrtí se objevil v intervenční skupině u 37 pacientek a v kontrolní skupině se objevil u 51 pacientek. Na závěr je vhodné zmínit, že se jedná o studii, která obsáhla největšího počtu pacientek zahrnutých do výzkumu [40].

#### **Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial**

Veronesi a kol. taktéž zkoumal ve své studii klinické výstupy rekurence onemocnění a úmrtí. V této studii byla použita metoda v intervenční skupině IOERT (intraoperační radioterapie pomocí elektronů) a v kontrolní skupině metoda EBRT. Celkem bylo do studie zařazeno 1305 pacientek, ve věku od 48 do 75 let. Při léčbě byl použit přístroj NOVAC 7 a LIAC. Z tabulky je viditelné, že klinické výstupy rekurence a úmrtí se v intervenční skupině vyskytly téměř ve stejném počtu výskytů (35 a 34 zaznamenaných událostí), kdežto v kontrolní skupině se rekurence vyskytla pouze u 4 pacientek a úmrtí se vyskytlo u 31 pacientek. V této studii je tedy zajímavé, že léčba pomocí metody EBRT má nízký výskyt případů u klinického výstupu rekurence, ale vysoký počet, téměř na stejné úrovni, počtu případů při léčbě pomocí metody IORT [41].

#### **Interoperative radiotherapy of seventy-two cases of early breast cancer patients during breast-conserving surgery**

Zhou a kol. zkoumal taktéž klinické výstupy rekurence onemocnění a úmrtí. V této studii byla použita v intervenční skupině metoda IORT a v kontrolní skupině metoda EBRT. Celkem bylo randomizováno 143 pacientek ve věku od 40 let. Při léčbě byl použit lineární urychlovač Varian Clinic 23EX. V této studii je viditelné, že doba sledování („follow-up“) je nejnižší ze všech čtyř uvedených relevantních studií. Jednalo se pouze o 32 měsíců. Tudíž je v této studii velmi nízký výskyt obou sledovaných klinických výstupů. Klinický výstup úmrtí má nulovou četnost výskytu, ve sledovaném období nedošlo k žádnému úmrtí. Klinický výstup rekurence onemocnění se u léčby pomocí metody IORT vyskytlo pouze u 2 pacientek a při léčbě pomocí metody



EBRT pouze 1 pacientky. Studie má nejmenší počet výskytů sledovaných výstupů, ale to je dáno nízkým počtem randomizovaných pacientek [42].

### **External Beam Radiation Therapy Versus Intraoperative Radiation Therapy for Breast-Conserving Therapy: A Large Single-Institution Matched-Pair Evaluation**

Vanoni a kol. zkoumal klinické výstupy rekurence onemocnění a úmrtí. U intervenční skupiny použili metodu IORT a v kontrolní skupině metodu EBRT. Celkem bylo do studie zahrnuto 516 pacientek, ve věku od 49 do 60 let. Ve studii bylo uvedeno, že se jednalo o ipsilaterální IORT a EBRT metodu. Při léčbě byl použit přístroj Linac. Klinické výstupy se počtem případů téměř neliší mezi skupinami. Rekurence se při použití IORT objevila u 11 pacientek a v kontrolní skupině u 7 pacientek. Klinickým výstup úmrtí byl zkoumaný ve dvou fázích. V první fázi výzkumu byl počet událostí 12 při použití metody IORT a 11 událostí při použití metody EBRT. V druhé fázi výskytu byl počet případů menší dvojnásobně. Tedy při léčbě metodou IORT se jednalo o 6 případů a při léčbě metodou EBRT se jednalo o 5 případů [43].

## **5.2 Hodnocení výsledků klinických výstupů**

Podkapitola se zabývá postupem tvorby network meta-analýzy při hodnocení klinického výstupu rekurence na onemocnění pomocí parametru relativní riziko (RR). K vytvoření network meta-analýzy byl použit statistický software R verze 4.0.0.

Program R používá příkazy, pomocí nichž jsou vytvářeny statistické analýzy. Pro vytvoření network meta-analýzy je potřeba instalace doplňkového balíčku „netmeta“. Využití balíčku netmeta v programu R (viz. Příloha B: Příkazy ke skriptům) bylo zvoleno na základě doporučení studií (viz. Příloha B: Příkazy ke skriptům) [36; 40; 41; 42; 43].

Pro potřeby analýzy klinického výstupu pomocí balíčku netmeta bylo v excelu potřeba vytvořit vlastní tabulku dat týkající se informací o rekurence na onemocnění (viz. Příloha B: Příkazy ke skriptům).

### **5.2.1 Analýza výstupu rekurence na onemocnění – Relativní riziko**

Tabulka (viz. Tabulka 5-2) popisuje vybrané studie, počet případů, které se při léčbě vyskytly (event1, event2), počet pacientek v jednotlivých skupinách (n1, n2) a druh použitého přístroje/metody (Lecba1, Lecba2). Každá studie rozdělovala pacientky do dvou skupin: intervenční a kontrolní. Kontrolní skupina podstoupila vždy léčbu EBRT a intervenční skupina v každé studii podstoupila léčbu IORT za použití různých přístrojů. Z tabulky je viditelné, že studie od autora Vaidya a kol. [40] randomizovala největší počet pacientek. Zajímavé je, že autor Veronesi a kol. [41] randomizuje menší počet pacientek, ale počet případů, které se objevily, byl v intervenční skupině větší, než u studie od autora

Vaidya a kol. [40]. Studie od autora Zhou a kol. [42] má nejnižší počet výskytu případů, ale vyplývá to z toho, že počet pacientek v obou skupinách je velmi nízký.

**Tabulka 5-2: Tabulka obsahující data pro klinický výstup [vlastní zdroj]**

Rekurence						
Autor studie	event1	n1	event2	n2	Lecba1	Lecba2
Vaidya, J.S. a kol.	23	1679	11	1696	INTRABEAM	EBRT
Veronesi, U. and Orecchia a kol.	35	651	4	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
Zhou, S.-F. and Shi a kol.	2	72	1	71	VARIAN	EBRT
Vanoni a kol.	11	258	7	258	LINAC	EBRT

Následně bylo nutné pro výpočet network meta-analýzy potřeba z analyzovaných dat vypočítat TE (Treatment Effect) a seTE (standard error of Treatment effect). Výsledky byly zapsány do tabulky (viz. Tabulka 5-3). Pomocí příkazu (v příloze je uveden pouze příkaz při výpočtu RR) byla data transformována do potřebného formátu. Informace obsažené v transformovaných datech jsou následující:

- TE (treatment effect) značí odhad účinku léčby, tj. počítá rozdíl mezi výstupy léčby v první a druhé skupině (v našem případě bylo nejdříve počítáno relativní riziko, RR). Pro potřeby NMA je RR počítáno jako přirozený logaritmus výpočtu RR,
- seTE (standard error treatment effect) značí standardní chybu odhadu léčby (odhadujeme variabilitu RR), stejně jako u TE je zde počítána variabilita jako přirozený logaritmus,
- treat1, treat2 značí léčbu 1 a léčbu 2,
- n1 značí počet pozorování v první léčené skupině,
- n2 značí počet pozorování v druhé léčené skupině,
- event1 značí počet událostí v první léčené skupině,
- event2 značí počet událostí ve druhé léčené skupině.

Tabulka 5-3: Výsledky výpočtu TE, seTE výskytu událostí pro klinický výstup rekurence (RR) [vlastní zdroj]

TE	seTE	studlab	treat1	treat2	even t1	n1	even t2	n2	Autor	even t1	n1	even t2	n2	Lecba1	Lecba2
0,7476	0,3649	1	INTRABEAM	EBRT	23	1679	11	1696	Vaidya, a kol.	23	1679	11	1696	INTRABEAM	EBRT
2,1736	0,5248	2	NOVAC7, LIAC	EBRT	35	651	4	654	Veronesi, a kol.	35	651	4	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
0,6791	1,2132	3	VARIAN	EBRT	2	72	1	71	Zhou, S.-F. kol.	2	72	1	71	VARIAN	EBRT
0,4519	0,4754	4	LINAC	EBRT	11	258	7	258	Vanoni a kol.	11	258	7	258	LINAC	EBRT

Poté byla pro potřeby porovnání použitých přístrojů při intraoperativní léčbě vypočítána NMA. Díky tomu mohla být vypočtena jednotlivá RR nejen porovnání s EBRT, ale i párová porovnání jednotlivých přístrojů. V modelu předpokládáme větší variabilitu mezi studiemi (v rámci designu studie, charakteristik pacientek atd.). V rámci vytváření network meta-analýzy byl tudíž použitý model náhodného efektu.

### Interpretace relativního rizika

Relativní riziko primárně srovnává pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu v jednotlivých skupinách. Je-li RR menší než 1, tak nám výsledek vyjadřuje, že se jedná o menší riziko vzniku události v analyzované skupině. Je-li číslo větší než 1, tak nám vyjadřuje, že se jedná o větší riziko vzniku události v analyzované skupině.

Výsledné hodnoty můžeme pro jednotlivé modalitity vidět na následující tabulce (viz. Tabulka 5-4).

**Tabulka 5-4: Výsledky odhadu porovnaných léčeb (RR)**

Odhad RR porovnaných léčebných přístupů					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,4735	0,6364	0,1138	0,5070
INTRABEAM	2,1121	.	1,3441	0,2403	1,0709
LINAC	1,5714	0,7440	.	0,1788	0,7968
NOVAC7, LIAC	8,7903	4,1619	5,5938	.	4,4571
VARIAN	1,9722	0,9338	1,2551	0,2244	.

95% interval spolehlivosti nám ukazuje horní a spodní hranici. V příkazu je použit výpočet pro 95% interval spolehlivosti (viz. Příloha B: Příkazy ke skriptům).

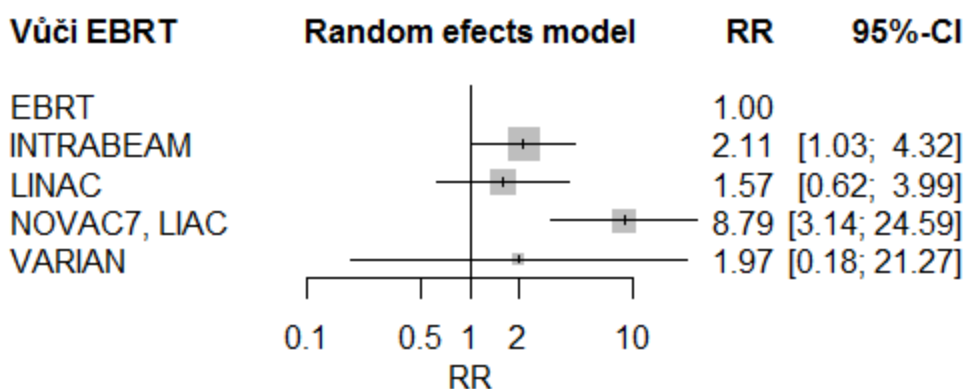
**Tabulka 5-5: Výsledky horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj]**

Horní hranice 95% intervalu spolehlivosti					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,9682	1,6158	0,3183	5,4674
INTRABEAM	4,3189	.	4,3509	0,8412	12,8294
LINAC	3,9899	2,4085	.	0,7163	10,2454
NOVAC7, LIAC	24,5917	14,5704	22,4138	.	59,4687
VARIAN	21,2664	11,1866	16,1381	2,9936	.

Tabulka 5-6: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj]

Dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,2315	0,2506	0,0407	0,0470
INTRABEAM	1,0329	.	0,4152	0,0686	0,0894
LINAC	0,6189	0,2298	.	0,0446	0,0620
NOVAC7, LIAC	3,1421	1,1888	1,3961	.	0,3340
VARIAN	0,1829	0,0779	0,0976	0,0168	.

V případě NMA můžeme výsledky přehledně zobrazit i graficky. Na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-2) jsou vidět výsledné hodnoty jednotlivých RR pro jednotlivé přístroje v porovnání s použitím EBRT (v tabulce tyto hodnoty odpovídají sloupci EBRT). Porovnávaný přístup je v tomto případě vždy brán jako komparátor a na grafu je zobrazen hodnotou 1 (svislá linka).

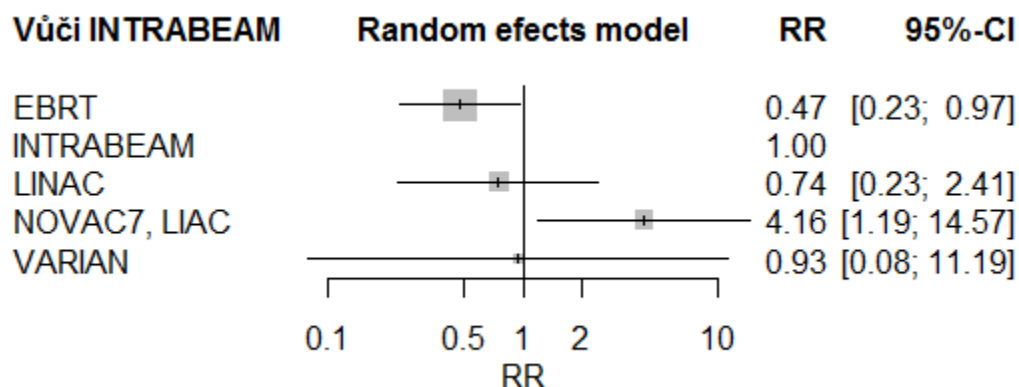


Obrázek 5-2: Graf forest plot srovnání vůči EBRT [vlastní zdroj]

## INTRABEAM

Výsledky (viz. Tabulka 5-4) použití přístroje INTRABEAM vs. EBRT, LINAC a VARIAN ukazují, že pravděpodobnost výskytu událostí klinického výstupu rekurence je u tohoto přístroje větší. Výsledné RR pro přístroj INTRABEAM vs. EBRT se rovná hodnotě 2,1121, INTRABEAM vs. LINAC je 1,3441. RR je větší než 1, tedy INTRABEAM je méně efektivní – je zde pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události větší. Při porovnání přístroje INTRABEAM a VARIAN jsou výsledky srovnatelné. RR se rovná 1,0709. Pouze v porovnání s přístrojem NOVAC7, LIAC je riziko výskytu rekurence menší.

Výsledky hodnot RR, v případě, že je INTRABEAM brán jako referenční intervence můžeme vidět na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-3).

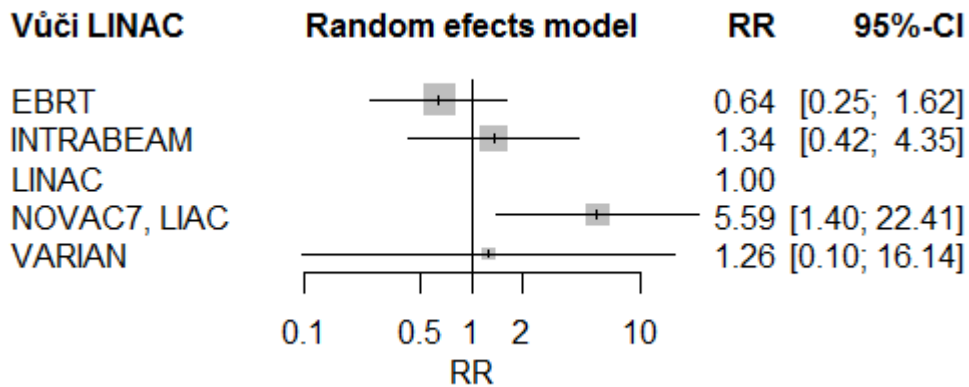


Obrázek 5-3: Graf forest plot srovnání vůči INTRABEAM [vlastní zdroj]

Při výpočtu 95% intervalu spolehlivost ani při uvažování horní hranice 95% intervalu není RR u přístroje INTRABEAM v porovnání s NOVAC7, LIAC vyšší než 1. Při uvažování spodní hranice intervalu, se již výsledky porovnání přístroje INTRABEAM v porovnání LINAC (RR = 0,4152) a VARIAN (RR = 0,0894) dostávají pod hodnotu 1. Pravděpodobnost výskytu pozorované události je u srovnávaných přístrojů větší než u přístroje INTRABEAM. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-5, Tabulka 5-6).

## LINAC

Použití přístroje LINAC vs. EBRT je pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události klinického výstupu rekurence větší, protože RR je 1,5714. Přesto ale můžeme říci, že při porovnání LINAC vs. INTRABEAM, NOVAC7, LIAC a VARIAN to bude opačné. LINAC vs. INTRABEAM je RR 0,7440, pro NOVAC7, LIAC je RR 0,1788 a pro VARIAN je RR 0,7968. Výsledky jsou menší než 1, tedy v tomto případě LINAC má pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události menší. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-4). Výsledky hodnot RR, v případě, že je LINAC brán jako referenční intervence můžeme vidět na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-4).

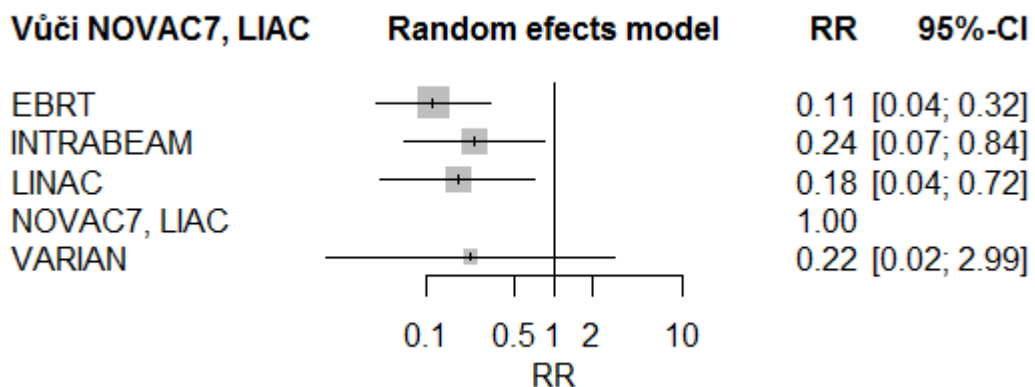


Obrázek 5-4: Graf forest plot srovnání vůči LINAC [vlastní zdroj]

Při výpočtu 95% intervalu spolehlivosti a při uvažování horní hranice 95% intervalu se RR pro přístroj LINAC v porovnání s INTRABEAM (RR = 2,4085) a VARIAN (RR = 10,2454) dostane nad hodnotu 1. LINAC tak má větší riziko výskytu události. V případě uvažování dolní hranice 95% intervalu se hodnota RR dostane pod 1 i v případě EBRT (RR = 0,6189) a pro LINAC je tak v tomto případě nižší riziko výskytu rekurence. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-5, Tabulka 5-6).

#### NOVAC7, LIAC

Přístroj NOVAC7, LIAC vs. EBRT, INTRABEAM, LINAC a VARIAN má pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události větší. NOVAC7, LIAC v každém porovnání má hodnotu čísla nad 1. NOVAC7, LIAC vs. EBRT je 8,7903, NOVAC 7, LIAC je 4,1619, NOVAC7, LIAC vs. LINAC je 5,5938 a NOVAC7, LIAC vs. VARIAN je 4,4571. Jedná se až o čtyřnásobek nebo osminásobek více než v předchozích porovnání. Můžeme tedy říci, že tato skupina bude nejvíce ohrožena při použití tohoto přístroje, protože pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je větší ve skupině NOVAC7 LIAC. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-4). Výsledky hodnot RR, v případě, že je NOVAC7, LIAC brán jako referenční intervence můžeme vidět na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-5).

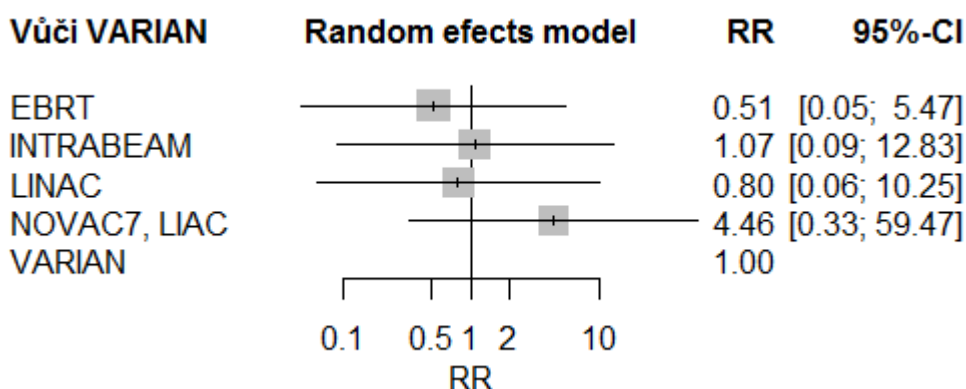


Obrázek 5-5: Graf forest plot srovnání vůči NOVAC7, LIAC [vlastní zdroj]

Při výpočtu 95% intervalu spolehlivost dochází ke změně RR, které je v porovnání s přístrojem VARIAN a to při uvažování dolní hranice 95% intervalu spolehlivost. V tomto případě je velikost RR rovna 0,3340. V ostatních případech došlo jen ke změně velikosti RR a né ke změně interpretace výsledků. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-5, Tabulka 5-6).

## VARIAN

Posledním porovnaným přístrojem je VARIAN. Při porovnání se skupinou EBRT je RR 1,9722 a pro LINAC 1,2551. Tudiž u přístroje VARIAN je pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události větší. Naproti tomu ve srovnání s přístrojem INTRABEAM je RR 0,9338. RR se tudíž blíží číslu 1, pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události klinického výstupu rekurence je přibližně stejné jako u přístroje VARIAN. Jiná situace je při porovnání přístroje VARIAN vs. NOVAC7, LIAC. Výsledné RR je 0,2244 a tedy pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je menší ve skupině VARIAN. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-4). Výsledky hodnot RR, v případě, že je VARIAN brán jako referenční intervence můžeme vidět na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-6).



Obrázek 5-6: Graf forest plot srovnání vůči VARIAN [vlastní zdroj]

Při výpočtu 95% intervalu spolehlivost dochází při uvažování horní hranice 95% intervalu ke změně v porovnání s přístrojem INTRABEAM a NOVAC7, LIAC. Hodnota RR se dostává nad hodnotu 1 a je udiš u přístroje VARIAN vyšší riziko výskytu události. Při uvažování dolní hranice 95% intervalu se hodnota RR dostává pod hranice 1 ve všech případech, dokonce i v porovnání s EBRT. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-5, Tabulka 5-6).

## 5.2.2 Analýza výstupu rekurence na onemocnění – Poměr šancí

Stejně jako u tvorby network meta-analýzy za použití RR, tak u OR je potřeba transformovat data z jednotlivých studií na vhodný formát pro výpočet pomocí balíčku netmeta. Pomocí transformace dat vypočteme:



- TE (treatment effect) značí odhad účinku léčby, tj. počítá rozdíl mezi první a druhou léčbou (stejně jako u RR se jedná logOR),
- seTE (standard error treatment effect) značí standardní chybu odhadu léčby (variabilita logOR),
- treat1, treat2 značí léčbu 1 a léčbu 2,
- n1 značí počet pozorování v první léčené skupině,
- n2 značí počet pozorování v druhé léčené skupině,
- event1 značí počet událostí v první léčené skupině,
- event2 značí počet událostí ve druhé léčené skupině.

Výsledky jsou zapsané v tabulce (viz. Tabulka 5-7). V příkazu je použit výpočet pro OR (viz. Příloha B: Příkazy ke skriptům).

Tabulka 5-7: Výsledky výpočtu TE, seTE výskytu událostí pro klinický výstup rekurence (OR) [vlastní zdroj]

TE	seTE	studlab	treat1	treat2	event1	n1	event2	n2	Autor	event1	n1	event2	n2	Lecba1	Lecba2
0,7476	0,3649	1	INTRABEAM	EBRT	23	1679	11	1696	Vaidya a kol.	23	1679	11	1696	INTRABEAM	EBRT
2,1736	0,5248	2	NOVAC7, LIAC	EBRT	35	651	4	654	Veronesi a kol.	35	651	4	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
0,6791	1,2132	3	VARIAN	EBRT	2	72	1	71	Zhou, S a kol.	2	72	1	71	VARIAN	EBRT
0,4519	0,4754	4	LINAC	EBRT	11	258	7	258	Vanoni a kol.	11	258	7	258	LINAC	EBRT

## Interpretace poměru šancí

Interpretace výsledků porovnaných skupin je podobná jako již tomu bylo v případě u relativního rizika. Avšak na rozdíl od relativního rizika primárně nesrovnává pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu v jednotlivých skupinách, ale jejich šance. Šance vyjadřuje poměr dvou pravděpodobností, pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu a doplňku této pravděpodobnosti.

Tabulka 5-8: Výsledky porovnaných léčeb (OR) [vlastní zdroj]

Odhad OR porovnaných léčebných přístupů					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,4700	0,6262	0,1083	0,5000
INTRABEAM	2,1275	.	1,3323	0,2304	1,0638
LINAC	1,5969	0,7506	.	0,1730	0,7984
NOVAC7, LIAC	9,2330	4,3398	5,7819	.	4,6165
VARIAN	2,0000	0,9401	1,2524	0,2166	.

Tabulka 5-9: Výsledky horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj]

Horní hranice 95% intervalu spolehlivosti					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,9673	1,6417	0,3065	5,6410
INTRABEAM	4,3783	.	4,4413	0,8174	13,3326
LINAC	4,1863	2,5021	.	0,7142	10,8345
NOVAC7, LIAC	26,1304	15,3937	23,8759	.	64,5033
VARIAN	22,5640	11,7821	16,9952	3,0266	.

Tabulka 5-10: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj]

Dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti					
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC	VARIAN
EBRT	.	0,2284	0,2389	0,0383	0,0443
INTRABEAM	1,0338	.	0,3997	0,0650	0,0849
LINAC	0,6091	0,2252	.	0,0419	0,0588
NOVAC7, LIAC	3,2624	1,2235	1,4002	.	0,3304
VARIAN	0,1773	0,0750	0,0923	0,0155	.

## INTRABEAM

Při použití přístroje INTRABEAM oproti EBRT a LINAC je šance výskytu rizika pozorované události klinického výstupu rekurence větší (OR = 2,1275 a OR = 1,3323). Při porovnání přístroje INTRABEAM a VARIAN jsou výsledky stejně jako u RR

srovnatelné. OR se rovná 1,0638. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-8).

Při uvažování dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti je u přístroje INTRABEAM menší šance výskytu rekurence onemocnění oproti NOVAC7, LIAC, ale i LINAC a VARIAN. V porovnání s EBRT je OR blízko 0 a šance výskytu rekurence jsou tedy stejné (OR = 1,0338). V případě horní hranice intervalu se šance výskytu oproti skupině EBRT, LINAC, VARIAN zvyšuje, ale v případě NOVAC7, LIAC ani v tomto případě nepřesáhne hodnotu 1 (OR = 0,8174). Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-9, Tabulka 5-10).

## **LINAC**

Při uvažování použití přístroje LINAC je pouze v porovnání s EBRT poměr šancí výskytu rizika sledované události větší než 1, OR = 1,5969. Při porovnání přístroje LINAC vs. INTRABEAM, NOVAC7, LIAC a VARIAN je situace opačná, všechny hodnoty OR jsou pod 1. Tudíž šance výskytu rekurence je u přístroje LINAC menší (bližší hodnoty viz. Tabulka 5-8). Kompletní výsledky jsou zaznamenány ve výše uvedené tabulce (viz. Tabulka 5-8).

Při uvažování horní hranice 95% intervalu spolehlivosti se hodnota OR dostává nad 1 v porovnání s přístroji INTRABEAM a VARIAN (OR = 2,5021 a OR = 10,8345). Šance výskytu je tudíž v tomto případě vyšší pro přístroj LINAC. Pro přístroj NOVAC7, LIAC se OR ani v tomto případě nedostává nad 1 a je 0,7142. U dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti se pod hodnotu 1 dostává i OR v porovnání s EBRT (OR = 0,6091). Kompletní výsledky jsou zaznamenány do tabulek (Tabulka 5-9, Tabulka 5-10).

## **NOVAC7, LIAC**

Přístroj NOVAC7, LIAC má v porovnání se všemi hodnocenými přístroji hodnotu OR nad 1 (EBRT = 9,2330, INTRABEAM = 4,3398, LINAC = 5,7819 a VARIAN = 4,6165). Šance výskytu sledované události je pro tento přístroj větší. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-8).

Při uvažování horní hranice 95% intervalu spolehlivosti se velikost OR v porovnání s ostatními přístroji pouze navyšuje. V případě dolní hranice klesne hodnota OR pod 1 pouze v porovnání s přístrojem VARIAN (OR = 0,3304). V porovnání s přístrojem INTRABEAM se hodnota OR blíží hodnotě 1 a má hodnotu 1,2235. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-9, Tabulka 5-10).

## **VARIAN**

Posledním porovnávaným přístrojem je VARIAN. Při porovnání se skupinou EBRT je OR 2,0000 a pro LINAC 1,2524. Tudíž u přístroje VARIAN je šance výskytu lokální rekurence větší než ve skupině EBRT a LINAC. Naproti tomu ve srovnání s přístrojem

INTRABEAM je OR 0,9401. OR se tudíž blíží číslu 1, šance výskytu klinického výstupu rekurence onemocnění je přibližně stejné jako u přístroje VARIAN. Jiná situace je při porovnání přístroje VARIAN vs. NOVAC7, LIAC. Výsledné OR je 0,2166 a tedy šance výskytu rekurence ve skupině VARIAN je nižší než ve skupině NOVAC7, LIAC. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-8).

Při uvažování horní hranice 95% intervalu spolehlivosti se hodnota OR pro přístroj VARIAN v porovnání s přístrojem INTRABEAM a NOVAC7, LIAC dostává nad hodnotu 1. Tudíž všechny čtyři ostatní přístroje mají menší šanci výskytu rekurence než skupina VARIAN. V případě dolní hranice se všechny hodnoty OR dostávají pod úroveň 1. Tudíž i v porovnání s EBRT a LINAC je šance výskytu rekurence menší (OR = 0,1773 a OR = 0,0923). Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-9, Tabulka 5-10).

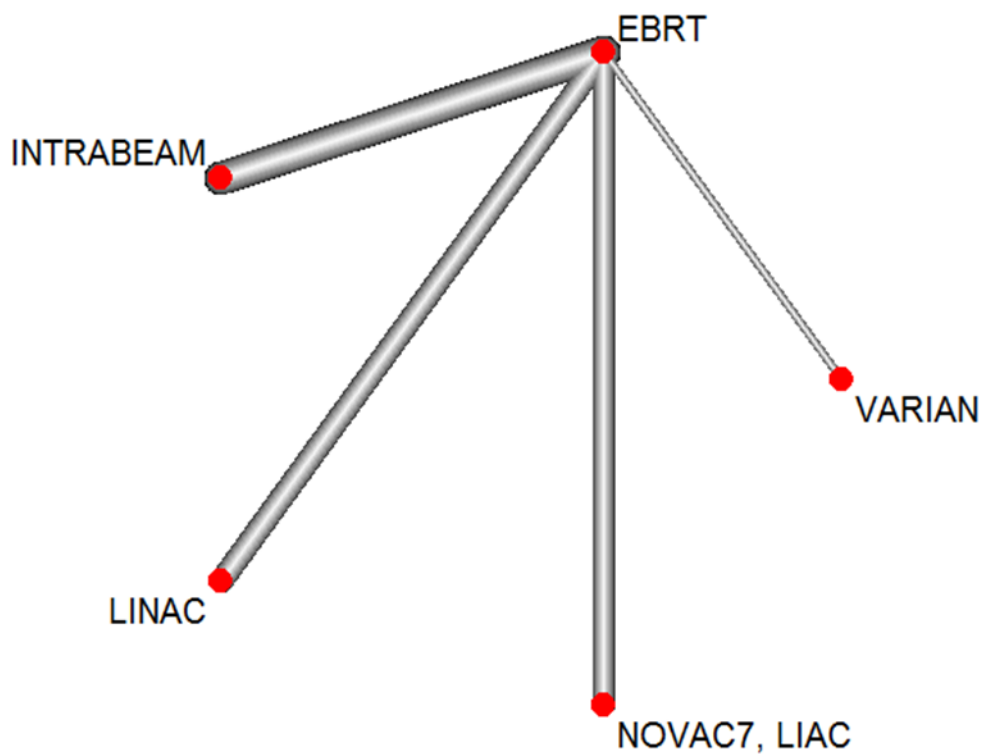
### Porovnání pomocí p-skóre

Jak pro porovnání pomocí ukazatele RR, tak OR byla vypočtena tzv. p-skóre. Díky tomu můžeme vyjádřit pořadí intervencí, které jsou hodnoceny. P-skóre značí pravděpodobnost, že hodnocená intervence je lepší než ostatní intervence předcházející. Z výsledků je viditelné, že skupina EBRT má nejvyšší hodnotu p-skóre ( $p=0,8803$ ) a i z výsledků můžeme vidět, že má nejnižší pravděpodobnost rizika a šanci výskytu rekurence. Skupina NOVAC7, LIAC s hodnotou  $p=0,0374$  je nejhůře hodnocená na základě p-skóre. To opět odpovídá předchozím porovnání pomocí RR a OR, kde tato skupina vycházela jako nejhůře hodnocená s nejvyššími hodnotami RR a OR. Výsledky jsou zaznamenány v následující tabulce (viz. Tabulka 5-11).

**Tabulka 5-11: Výpočet p-skóre pro RR a OR [vlastní zdroj]**

Použitý přístroj	p-skóre (RR)
EBRT	0,8803
LINAC	0,6054
VARIAN	0,5278
INTRABEAM	0,4492
NOVAC7, LIAC	0,0374
Použitý přístroj	p-skóre (OR)
EBRT	0,8804
LINAC	0,6025
VARIAN	0,5279
INTRABEAM	0,4524
NOVAC7, LIAC	0,0367

## Sít' NMA



Obrázek 5-7: Výsledná síť network meta-analýzy pro klinický výstup rekurence [vlastní zdroj]

Jednotlivé čáry mezi léčebnými uzly ukazují srovnání, které byly provedeny. Šířka linií je úměrná počtu pokusů porovnávající každou dvojici léčeb. Velikost každého uzlu je úměrná počtu náhodně přiřazených účastníků (velikost vzorku). Jedná se o síť typu “hvězda“, ve které všechny zásahy mají jediný vzájemný komparátor (placebo). Délka linie znázorňuje počet výskytů rizika onemocnění.

Na závěr provedené analýzy byla vytvořena síť NMA pro rekurence onemocnění (Obrázek 5-7). Všechny zásahy měly jediný vzájemný komparátor (EBRT). Z obrázku je viditelné, že velikost uzlu dvojice EBRT a INTRABEAM měla nejvíce přiřazených pacientek (1696 vs. 1679), protože ze všech ostatních uzlů je šířka linie nejširší. Velikost uzlu dvojice EBRT a VARIAN měla nejméně přiřazených pacientek. Šířka linie je nejužší (71 vs. 72). Značně viditelné je, že dvojice EBRT a NOVAC7, LIAC měly počet případů nejvíce, protože jejich linie je nejdelší vůči ostatním dvojicím (4 vs. 35). V návaznosti této dvojice je dvojice EBRT a LINAC, kde počet výskytů rekurence onemocnění byl o něco menší, ale počet přiřazených pacientek byl nízký (7 vs. 11).

### 5.2.3 Analýza výstupu úmrtí na onemocnění – Relativní riziko

Stejně jako u analýzy rekurence na onemocnění následující tabulka (viz. Tabulka 5-12) popisuje vybrané studie, počet případů, které se při léčbě vyskytly (event1, event2), počet pacientek v jednotlivých skupinách (n1, n2) a druh použitého přístroje/metody (Lecba1, Lecba2). Každá studie rozdělovala pacientky do dvou skupin: intervenční a kontrolní. Kontrolní skupina podstoupila vždy léčbu EBRT a intervenční skupina v každé studii podstoupila léčbu IORT za použití různých přístrojů.

Tabulka 5-12: Tabulka obsahující data pro klinický výstup (úmrtí) [vlastní zdroj]

Úmrtí						
Autor studie	event1	n1	event2	n2	Lecba1	Lecba2
Vaidya, J.S. a kol.	37	1721	51	1730	INTRABEAM	EBRT
Veronesi, U. and Orecchia a kol.	34	651	31	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
Zhou, S.-F. and Shi a kol.	0	72	0	71	VARIAN	EBRT
Vanoni a kol.	12	258	11	258	LINAC	EBRT

Na základě nulových výskytů pozorovaných událostí byla z následující části NMA vyřazena studie od autora Zhou a kol. [42], protože u RR a OR nemůžeme počítat s nulovými hodnotami výskytu. Opět stejně jako u rekurence na onemocnění v modelu předpokládáme větší variabilitu mezi studii, a byl tak použitý model náhodného efektu.

Tabulka 5-13: Výpočet TE, seTE (RR) [vlastní zdroj]

TE	seTE	studlab	treat1	treat2	event1	n1	event2	n2	autor	event1	n1	event2	n2	Lecba1	Lecba2
-0,3156	0,213	1	INTRABEAM	EBRT	37	1721	51	1730	Vaidya a kol.	37	1721	51	1730	INTRABEAM	EBRT
0,0969	0,2420	2	NOVAC7, LIAC	EBRT	34	651	31	654	Veronesi a kol.	34	651	31	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
NA	NA	3	VARIAN	EBRT	NA	72	NA	71	Zhou, S a kol.	NA	72	NA	71	VARIAN	EBRT
0,0870	0,4080	4	LINAC	EBRT	12	258	711	258	Vanoni a kol.	12	258	711	258	LINAC	EBRT



## Výsledky

Následující tabulky zobrazují výsledky hodnoty relativního rizika a jeho horní a dolní hranice při uvažování 95% intervalu spolehlivosti. Stejně jako u rekurence budou popsány výsledky pro jednotlivé modality přístrojů.

Tabulka 5-14: Výpočet odhadu porovnaných léčeb RR [vlastní zdroj]

Odhad RR pro porovnávané přístroje				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	1,3712	0,9167	0,9076
INTRABEAM	0,7293	.	0,6685	0,6619
LINAC	1,0909	1,4959	.	0,9901
NOVAC7, LIAC	1,1018	1,5108	1,0100	.

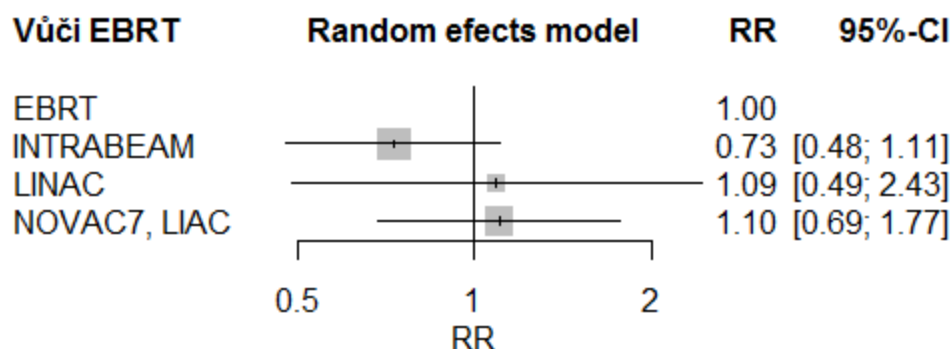
Tabulka 5-15: Výpočet horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj]

Horní hranice 95% intervalu spolehlivosti				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	2,0827	2,0395	1,4586
INTRABEAM	1,1077	.	1,6482	1,2456
LINAC	2,4272	3,6879	.	2,5091
NOVAC7, LIAC	1,7708	2,8433	2,5596	.

Tabulka 5-16: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (RR) [vlastní zdroj]

Dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	0,9028	0,4120	0,5647
INTRABEAM	0,4802	.	0,2712	0,3517
LINAC	0,4903	0,6067	.	0,3907
NOVAC7, LIAC	0,6856	0,8028	0,3985	.

Interpretace výsledků (viz. Tabulka 5-14) je stejná jako u rekurence onemocnění. Při porovnání skupiny EBRT a INTRABEAM je RR 1,3712. Hodnota je vyšší než číslo 1. Pravděpodobnost výskytu pozorované události je u EBRT větší než ve skupině INTRABEAM. Na druhou stranu v porovnání s LINAC a NOVAC7, LIAC je RR = 0,9167 a RR = 0,9076 a pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je nižší ve skupině EBRT. Jiný způsob prezentace výsledků je pomocí tzv. forest plotu, kde bereme EBRT jako referenční intervenci a vidíme, jak si vůči ní stojí ostatní intervence (viz. Obrázek 5-8). V tomto případě je u přístrojů s RR menším než 1 menší pravděpodobnost rizika a u přístrojů s RR větším než 1 je to naopak.

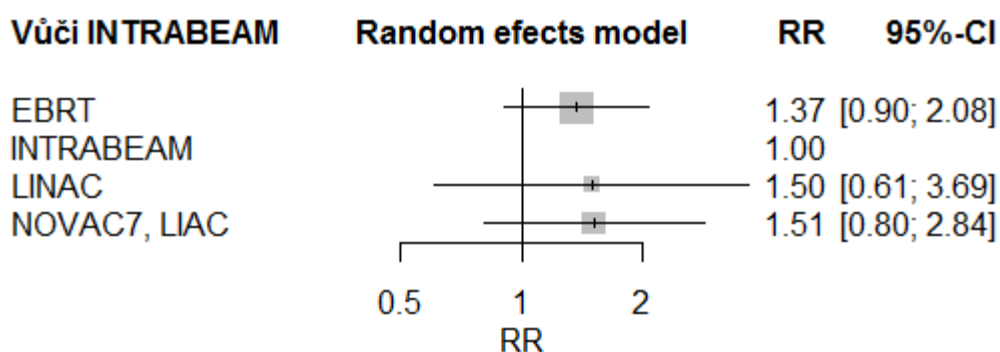


Obrázek 5-8: Graf forest plot porovnání vůči EBRT (RR) [vlastní zdroj]

## INTRABEAM

Výsledné hodnoty RR (viz. Tabulka 5-14) pro přístroj IINTRABEAM jsou hodnoty RR v porovnání s ostatními přístroji menší než 1 a je tedy pravděpodobnost výskytu pozorované události menší ve skupině INTRABEAM.

Výsledky hodnot RR, v případě, že je INTRABEAM brán jako referenční intervence můžeme vidět na následujícím obrázku (viz. Obrázek 5-9). Všechny přístroje mají RR nad 1, tudíž opět potvrzujeme, že pravděpodobnost výskytu úmrtí je nižší u přístroje INTRABEAM.



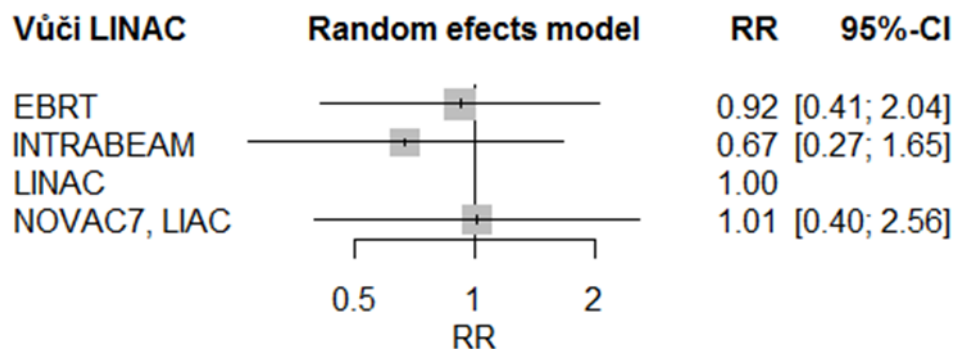
Obrázek 5-9: Graf forest plot porovnání vůči INTRABEAM (RR) [vlastní zdroj]

Při uvažování 95% intervalu spolehlivost se při použití hodnot dolní hranice 95% intervalu naše interpretace nemění. V případě horní hranice intervalu se všechny RR dostávají nad hranici 1 a tudíž u přístroje INTRABEAM je větší pravděpodobnost výskytu úmrtí. Výsledky jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-15, Tabulka 5-16).

## LINAC

Při porovnání přístroje LINAC s přístrojem INTRABEAM je RR rovno 1,4959 a pravděpodobnost výskytu pozorované události je u přístroje LINAC větší. Při porovnání s EBRT je RR 1,0909 a můžeme říci, že jsou zde pravděpodobnosti výskytu prakticky rovnocenné. Stejná situace jako u EBRT je při porovnání s NOVAC7, LIAC,

kde je RR rovno 0,9901 (viz. Tabulka 5-14). Tyto závěry potvrzuje i grafické znázornění, kde je přístroj LINAC brán jako referenční intervence (viz. Obrázek 5-10).

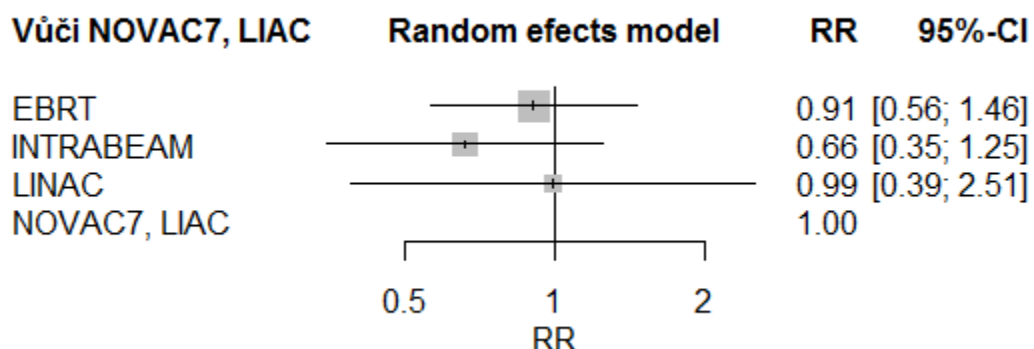


Obrázek 5-10: Graf forest plot porovnání vůči LINAC (RR) [vlastní zdroj]

Při uvažování horní hranice intervalu spolehlivosti u přístroji LINAC v porovnání s ostatními přístroji je pravděpodobnost výskytu úmrtí větší, na druhou stranu při uvažování dolní hranice je situace přesně opačná. Přesné hodnoty RR můžeme vidět v tabulkách (Tabulka 5-15, Tabulka 5-16).

### NOVAC7, LIAC

Přístroj NOVAC7, LIAC v porovnání s EBRT a LINAC má hodnotu RR blízko 1 (RR = 1,0108 a RR = 1,0100) a pravděpodobnost výskytu onemocnění úmrtí je tedy prakticky rovnocenná. V porovnání s INTRABEAM je RR = 1,5108 je patrné, že pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je větší ve skupině NOVAC7, LIAC. Stejně výsledky nám potvrzuje i grafické zobrazení, kde je NOVAC7, LIAC referenční přístroj. Výsledné hodnoty jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-14) a grafické znázornění najdeme na (Obrázek 5-11).



Obrázek 5-11: Graf forest plot porovnání vůči NOVAC7, LIAC (RR) [vlastní zdroj]

U přístroje NOVAC7, LIAC je při uvažování 95% intervalu spolehlivosti stejná situace jako u přístroje LINAC. Přesné hodnoty RR jsou zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-15, Tabulka 5-16).

Tabulka 5-17: Výpočet TE, seTE (OR) [vlastní zdroj]

TE	seTE	studlab	treat1	treat2	event1	n1	event2	n2	Autor	event1	n1	event2	n2	Lecba1	Lecba2
-0,3156	0,2132	1	INTRABEAM	EBRT	37	1721	51	1730	Vaidya, J.S. a kol.	23	1679	11	1696	INTRABEAM	EBRT
0,0969	0,2420	2	NOVAC7, LIAC	EBRT	34	651	31	654	Veronesi, U. and Orecchia a kol.	35	651	4	654	NOVAC7, LIAC	EBRT
NA	NA	3	VARIAN	EBRT	NA	72	NA	71	Zhou, S.-F. and Shi a kol.	2	72	1	71	VARIAN	EBRT
0,0870	0,4080	4	LINAC	EBRT	12	258	711	258	Vanoni a kol.	11	258	7	258	LINAC	EBRT

## 5.2.4 Analýza výstupu úmrtí na onemocnění – Poměr šancí

Následující tabulky opět zobrazují výsledky hodnoty poměru šancí (OR) a jeho horní a dolní hranice při uvažování 95% intervalu spolehlivosti.

Tabulka 5-18: Výsledky odhadu porovnaných léčeb (OR) [vlastní zdroj]

Odhad porovnaných léčeb				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	1,3825	0,9130	0,9030
INTRABEAM	0,7233	.	0,6604	0,6532
LINAC	1,0953	1,5143	.	0,9891
NOVAC7, LIAC	1,1074	1,5310	1,0110	.

Tabulka 5-19: Výpočet horní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj]

Horní hranice 95% intervalu spolehlivosti				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	2,1223	2,1083	1,4877
INTRABEAM	1,1104	.	1,6911	1,2612
LINAC	2,5295	3,8779	.	2,6211
NOVAC7, LIAC	1,8246	2,9564	2,6793	.

Tabulka 5-20: Výsledky dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (OR) [vlastní zdroj]

Dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti				
Typ použité metody	EBRT	INTRABEAM	LINAC	NOVAC7, LIAC
EBRT	.	0,9006	0,3953	0,5481
INTRABEAM	0,4712	.	0,2579	0,3383
LINAC	0,4743	0,5913	.	0,3732
NOVAC7, LIAC	0,6722	0,7929	0,3815	.

### INTRABEAM

Poměr šancí pro přístroj INTRABEAM v porovnání s EBRT, LINAC a NOVAC7, LIAC je menší než 1 a tudíž šance výskytu pozorované události je menší pro přístroj INTRABEAM. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-18).

Při uvažování 95 % intervalu spolehlivosti dochází ke změně jen při uvažování dolní hranice, kde se všechny hodnoty OR dostávají pod 1. Výsledky byly zaznamenány do tabulek (viz. Tabulka 5-19, Tabulka 5-20).

### LINAC

Použití přístroje LINAC v porovnání s EBRT a s NOVAC7, LIAC je OR 1,0953 a OR 0,9891, tudíž je šance výskytu srovnatelná. V porovnání s přístrojem

INTRABEAM je  $OR = 1,5143$  a je patrné, že šance výskytu úmrtí je u přístroje LINAC větší. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-18).

Při uvažování 95 % intervalu spolehlivosti dochází ke změně interpretace hlavně jen při uvažování dolní hranice, kde se všechny hodnoty OR dostávají pod 1. Výsledky byly zaznamenány do tabulky (viz. Tabulka 5-19, Tabulka 5-20).

## NOVAC7 LIAC

Přístroj NOVAC7, LIAC má OR srovnatelné s EBRT ( $OR = 1,1074$ ) a LINAC ( $OR = 1,0110$ ). V porovnání s přístrojem INTRABEAM vychází  $OR = 1,5310$  je patrné, že šance výskytu rizika pozorované události je větší ve skupině NOVAC7, LIAC. Výsledky jsou zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-18).

Při uvažování horní hranice 95% intervalu spolehlivosti jsou všechna OR nad hranicí 1 avšak při uvažování dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti se hodnota OR dostává pod 1. Výsledky byly zaznamenány do tabulky (viz. Tabulka 5-19, Tabulka 5-20).

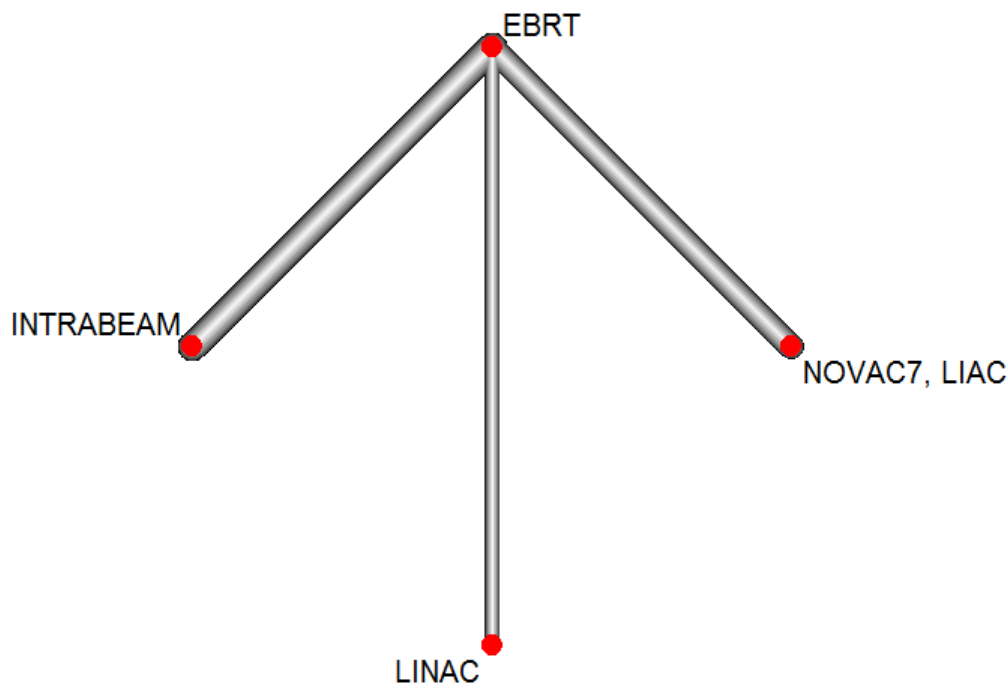
## Porovnání pomocí p-skóre

I pro klinický výstup úmrtí je vypočteno p-skóre, které stejně jako u rekurence vyjadřuje pořadí intervencí, které jsou hodnoceny. Výsledky byly zaznamenány v tabulce (viz. Tabulka 5-21). P-skóre značí pravděpodobnost, že hodnocená intervence je lepší než ostatní intervence předcházející. Z výsledků je viditelné, že skupina INTRABEAM je nejlépe hodnocena, a i z výsledků je viditelné, že má nejnižší pravděpodobnost výskytu a šanci výskytu pozorované události. Zajímavé je, že přístroj LINAC a NOVAC7, LIAC mají u tohoto výstupu prakticky stejné výsledky, a tudíž i zde jsou jen velmi malé rozdíly v p-skóre.

Tabulka 5-21: Výpočet p-skóre RR, OR [vlastní zdroj]

Použitý přístroj	p-skóre (RR)
INTRABEAM	0,8798
EBRT	0,4365
LINAC	0,3716
NOVAC7, LIAC	0,3121
Použitý přístroj	p-skóre (OR)
INTRABEAM	0,8798
EBRT	0,4365
LINAC	0,3716
NOVAC7, LIAC	0,3121

## Sít' NMA



Obrázek 5-12: Výsledná síť network meta-analýzy pro klinický výstup rekurence [vlastní zdroj]

Na závěr provedené analýzy byla vytvořena síť NMA pro úmrtí na onemocnění (Obrázek 5-12). Všechny zásahy měly jediný vzájemný komparátor (EBRT). Z obrázku je viditelné, že velikost uzlu dvojice EBRT a INTRABEAM měla nejvíce přiřazených pacientek (1730 vs. 1721), protože ze všech ostatních uzlů je šířka linie nejširší. Velikost uzlu dvojice EBRT a LINAC měla nejméně přiřazených pacientek. Šířka linie je nejužší (71 vs. 72). Na pohled zajímavé je, že dvojice EBRT a NOVAC7, LIAC se šířkou linie moc neliší od dvojice EBRT a INTRABEAM. Přesto dvojice EBRT a NOVAC7, LIAC měla až téměř o třinásobek méně přiřazených pacientek (654 vs. 651). Dvojice EBRT a LINAC je značně viditelné, že měla nejmenší počet výskytů úmrtí na onemocnění (11 vs. 12) než v ostatních dvojicích.



## 6 Diskuse

Intraoperativní radioterapie prsu (IORT) je technika částečného ozáření, která dodává jednu frakci radiační dávky do místa po lumpektomii nebo kvadrantektomii během chirurgického zákroku. Zájem o využívání této techniky roste a velká pozornost je věnována především použití této terapie při léčbě časného karcinomu prsu. Pro popularitu IORT byly především vynikající výsledky dosažené během léčby karcinomu prsu. Pacienti, kteří měli pokročilé nebo rekurentní nádory a podstoupili léčbu pomocí IORT techniky, výsledky ukázaly zlepšení o 20-50 % ve srovnání s konvenčními radioterapeutickými přístupy. V současné době je klinicky dostupných několik přístrojů IORT, včetně INTRABEAM a Xoft/Axxent, které využívají rentgenové paprsky a mobilní specializovaný urychlovač elektronů, jako jsou Mobetron, Novac a LIAC [44].

V diplomové práci je provedena network meta-analýza pro hodnocení klinických výstupů rekurence na onemocnění a úmrtí. V teoretické části práce je stručný popis intraoperativní techniky, možné indikace a důkazy týkající se klinických výstupů. Cílem diplomové práce bylo zhodnocení efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu, zhodnocení výhod a nevýhod limitace použití network meta-analýz. Pro zhodnocení efektivity byla provedena systematická rešerše, pomocí které byly vyhledány vhodné relevantní studie. Data byla získána z celkové počtu 4 relevantních studií, kdy každá interpretovala klinický výstup rekurence onemocnění a úmrtí na onemocnění. Hodnocení výsledků klinických výstupů byly rozděleny na dvě části, rekurence na onemocnění a úmrtí na onemocnění a nyní jsou porovnány s výstupy výsledků jiných studií.

V hodnocení klinického výstupu rekurence na onemocnění nejlépe dopadla léčba pomocí EBRT, tedy zvolený komparátor. Z výsledku p-skóre pro EBRT ( $p = 0,8803$ ) je viditelné, že pravděpodobnost výskytu pozorované události je menší než u hodnocených přístrojů LINAC, VARIAN, INTRABEAM a NOVAC7, LIAC. Výsledek přístroje NOVAC7, LIAC  $p = 0,0374$  potvrdil, že všechny výsledky (RR, OR) vyšly pro tento přístroj nejméně příznivě. V každém hodnoceném výsledku přístroj NOVAC7, LIAC měl vždy pravděpodobnost výskytu pozorované události větší a tím se stal nejméně efektivním přístrojem. Doba sledování výskytu rekurence onemocnění byla téměř ve všech studiích cca 5-6 let. Odlišná doba sledování byla ve studii, kde byl použit přístroj LINAC. Doba sledování dosáhla 3 – 5 let. Studie, kde byl použit přístroj LINAC se umístila jako druhá nejlépe efektivní, ale limitací studie je, že počet randomizovaných pacientek byl pouze 258. Rekurence na onemocnění se vyskytla u 11 pacientek. Studie, kde byl použit přístroj VARIAN byla zhodnocena jako třetí nejefektivnější léčba. V této studii byl počet výskytu rekurence onemocnění nejmenší. To mohlo být způsobeno tím, že počet zahrnutých pacientek byl velmi malý (72 intervenční skupina a 71 kontrolní).

Následně byla provedena analýza klinického výstupu úmrtí na onemocnění. Na úvod je třeba zmínit, že studie [42] byla z analýzy vyřazena. Počet výskytů úmrtí na onemocnění v intervenční i kontrolní skupině byl nulový a při výpočtu RR, OR se nepočítá s nulovými hodnotami. Nejlépe hodnoceným přístrojem s  $p$ -skóre = 0,8798 je přístroj INTRABEAM. Pravděpodobnost výskytu pozorované události úmrtí na onemocnění je menší než u ostatních přístrojů. Přístroj NOVAC7, LIAC s hodnotou  $p$ -skóre = 0,3121 má pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události větší. Jak již tomu bylo v předchozí interpretaci výsledků analýzy rekurence na onemocnění, také tento přístroj byl nejméně efektivní. Zajímavé je, že skupina, kde byl použit přístroj INTRABEAM je svými výsledky označena za nejvíce efektivní léčbu, přesto počet výskytu úmrtí na onemocnění byl pouze o 3 pacientky více než tomu bylo ve studii hodnotící NOVAC7, LIAC. Počet randomizovaných patientek byl největší ve studii hodnotící INTRABEAM, až o tři násobek více než ve skupině NOVAC7, LIAC. Studie hodnotící přístroj NOVAC7, LIAC měla větší počet randomizovaných patientek, větší počet výskytů úmrtí na onemocnění než skupina LINAC, ale i tak byla označena svými výsledky jako nejméně efektivní léčbou.

Vzhledem k zajímavosti studií byla na závěr provedena analýza výstupu rekurence na onemocnění a úmrtí v porovnání výsledků studií použitých metod ELIOT (použití přístroje NOVAC7, LIAC) a TARGIT (použití přístroje INTRABEAM). Zajímavé je, že počet výskytů rekurence na onemocnění je větší při použití metody ELIOT, i přestože počet randomizovaných patientek v této skupině byl až 2,5násobně menší než ve skupině TARGIT (35 vs. 23). Nejlépe hodnocena byla hodnocena skupina EBRT (v našem případě komparátor), kdy  $p = 0,9899$ . Pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události rekurence na onemocnění je menší. Skupina ELIOT měla výsledek  $p = 0,0064$ . Tato skupina je až devětkrát méně efektivní. Zajímavé je, že v této studii bylo méně randomizovaných patientek a počet výskytů rekurence na onemocnění byl menší, a přesto se tato skupina stala nejhůře hodnocenou. Doba sledování rekurence na onemocnění byla 5 let (TARGIT) a 5,8 let (ELIOT).

Následně bych chtěla zhodnotit analýzu výstupu úmrtí na onemocnění u studií, kde byly použity metody ELIOT a TARGIT. Nejlépe hodnocena byla skupina TARGIT s výsledkem  $p = 0,9151$ . Tedy pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je menší než v druhé skupině ELIOT. Skupina ELIOT měla výsledek  $p = 0,2224$ . Pravděpodobnost výskytu rizika pozorované události je větší než v ostatních skupinách. Tedy tato skupina se stala méně efektivní. Zajímavé je, že skupina INTRABEAM vs. EBRT [40] při téměř stejném počtu randomizovaných patientek měla až o devatenáct výskytů úmrtí onemocnění více než skupina INTRABEAM (51 vs. 37). Přesto skupina NOVAC7 LIAC vs. EBRT také randomizuje téměř stejný počet patientek, ale počet výskytů onemocnění pozorované události je téměř stejný (34 vs. 31) a ne tak rozdílný jako v předchozí skupině. Vzhledem k tomuto porovnání skupina EBRT a INTRABEAM je stále více efektivní než skupina NOVAC7, LIAC.

Z výsledků bych chtěla říci, že v našem případě, jak již bylo zmíněno z výsledných hodnot pro výskyt rekurence na onemocnění je efektivní léčba EBRT. Pro výskyt onemocnění úmrtí je efektivní léčba IORT (pomocí přístroje INTRABEAM). Výsledky naší analýzy mohou být ovlivněné především rozdílem velikosti vzorku každé skupiny, které se značně lišily. Studie TARGIT měla nejvíce počtu přiřazených pacientek (n = 3451) oproti tomu studie s použitím přístrojem VARIAN měla pouhých n = 143 pacientek. Téměř ve všech výsledcích se léčba EBRT projevila jako efektivnější vůči léčbě IORT, přesto studie, které byly provedeny na problematiku IORT vs. EBRT se spíše zaměřují na léčbu IORT. Pro provedenou NMA pro nepřímé porovnání léčby IORT a EBRT nebyla nalezena žádná jiná NMA. Tedy studie, kde by se zaměřovaly na efektivitu léčby EBRT není dostatek. Přesto léčba IORT má své specifické výhody, pro pacienta i pro personál. Pro výběr léčby IORT je možnost využít nabídky přístrojů, kdy každý funguje na jiném principu záření. Léčba je pro pacientku z časového hlediska méně náročná, protože vše je provedeno v jeden den. Pacientka tedy nemusí docházet v průběhu léčby na další ozáření. Okolní tkáň pacientky jsou méně zatíženy od radiačního záření, protože léčba IORT je vnitřní ozařování prsu, tedy aplikátor je umístěn do kavity po odstranění karcinomu. Pro personál nese značné výhody v obsluze přístrojů. Vše může být provedeno na operačním sále, kde přístroj bude odstíněn od radiačního záření nebo místnost operačního sálu bude opatřena barytovými zdi vůči radiačnímu záření. Studie také uvádí, že pacientka nemusí podstupovat CT vyšetření pro vytvoření radiačního plánu, kde se rozkreslují kritické orgány. Výsledky p-skóre porovnaných přístrojů se značně neliší, tedy jejich efektivita bude téměř na stejné úrovni u rekurence na onemocnění a úmrtí.

V závěru bych chtěla shrnout výhody a nevýhody limitace NMA. Určité výhody spočívají v tom, že při použití NMA dostaneme značné zpracování výsledků ze studií, které se danou problematikou zabývaly. Pomocí NMA je možné provést nepřímé porovnání i tam, kde neexistuje přímé srovnání. Získané výsledky pomocí provedených analýz se mohou porovnat s výstupy jiných výsledků, které se uvádí v jiných studiích zabývajících se danou problematikou. Je možné porovnávat mezi více intervencemi a získat explicitnější „určení pořadí“ léčby pomocí souhrnných výstupů. V žádné studii nebylo provedeno hodnocení efektivnosti přístrojů léčby IORT. Určitou výhodou je, že NMA to umožňují a mohla jsem stanovit efektivitu různých přístrojů, které jsou při léčbě IORT používány. Nevýhodou NMA je její náročnost, jak časová, tak obsahová. Pečlivě musí být provedena systematická rešerše, tak aby byly vyhledány veškeré relevantní studie pro zvolenou problematiku. Zvolit vhodný program pro zpracování analýz, ale také správně interpretovat výsledky, co znamenají a co nám ukazují.

## 7 Závěr

Cílem diplomové práce bylo provedení nepřímého srovnání efektivity intraoperativní radioterapie při léčbě karcinomu prsu pomocí network meta-analýz. V práci byla zpracována systematická rešerše, která se zabývá klinickými výstupy celkem 4 relevantních studií. Pomocí dat byly vytvořeny analýzy pro klinické výstupy rekurence na onemocnění a úmrtí. Na základě získaných výsledků byla provedena interpretace v porovnání s výstupy výsledků jiných studií.

Výsledky provedených analýz výskytu rizika rekurence na onemocnění a úmrtí jsou značně odlišné od výstupu výsledků z jiných studií. V našem případě pro výskyt rizika pozorované události rekurence na onemocnění byla nejlépe hodnocena léčba EBRT ( $p = 0,8803$ ) a nejméně efektivní léčba byla IORT pomocí přístroje NOVAC7, LIAC ( $p = 0,0374$ ). Pro výskyt rizika pozorované události úmrtí na onemocnění byla nejlépe hodnocena léčba IORT (pomocí přístroje INTRABEAM),  $p = 0,8798$  a nejméně efektivní léčba byla IORT pomocí přístroje NOVAC7, LIAC ( $p = 0,3121$ ), jak již tomu bylo i v případě rekurence na onemocnění. Téměř ve všech výsledcích se léčba EBRT projevila jako efektivnější vůči léčbě IORT, přesto studie, které byly provedeny na problematiku IORT vs. EBRT se spíše zaměřují na léčbu IORT. Pro provedenou NMA pro nepřímé porovnání léčby IORT a EBRT nebyla nalezena jiná NMA a získané výsledky jsou obtížněji srovnatelné.

Na základě poznatků z této diplomové práce o současném stavu problematiky efektivní léčby IORT a EBRT lze říci, že tato problematika by měla být i nadále předmětem dalších odborných studií.

## Seznam použité literatury

- [1] DJULBEGOVIC, Benjamin a Gordon GUYATT. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *The Lancet* [online]. 2017, **390**(10092), 415-423 [cit. 2019-04-05]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31592-6. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616315926>
- [2] KORETZ, Ronald. Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine. *Nutrition in Clinical Practice* [online]. 2019, **34**(1), 60-72 [cit. 2019-04-07]. DOI: 10.1002/ncp.10227. ISSN 08845336. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ncp.10227>
- [3] The Evidence-Based Medicine Pyramid!. *Students4bestevidence* [online]. Cochrane UK Summertown Pavilion 18-24 Middle Way Oxford, OX2 7LG UK [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: <https://www.students4bestevidence.net/the-evidence-based-medicine-pyramid/>
- [4] *Evidence-Based Medicine Subject Guide: EBM Pyramid* [online]. [cit. 2019-05-23]. Dostupné z: <https://guides.lib.uci.edu/ebm/pyramid>
- [5] GOODMAN, Clifford. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US), 2014.
- [6] HENDL, Jan. *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. Páté, rozšířené vydání. Praha: Portál, 2015. ISBN 978-80-262-0981-2.
- [7] HAIDICH, A. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia* [online]. 2010, **14**(1), 29-37 [cit. 2019-04-30]. ISSN 1108-4189. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/pdf/hippokratia-14-29.pdf>
- [8] JAROŠOVÁ, Darja a Renáta ZELENÍKOVÁ. *Ošetrovatelství založené na důkazech: evidence based nursing*. 1. vyd. Praha: Grada, 2014. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-5345-4.
- [9] <https://www.ahrq.gov/cpi/about/profile/index.html>: *Agency for Healthcare Research and Quality: A Profile* [online]. [cit. 2019-09-01]. Dostupné z: <https://www.ahrq.gov/cpi/about/profile/index.html>
- [10] <https://www.york.ac.uk/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>: *Systematic Reviews* [online]. [cit. 2019-09-01]. Dostupné z: <https://www.york.ac.uk/crd/SysRev/!SSL!/WebHelp/SysRev3.htm>
- [11] RUBIO-APARICIO, María, Julio SÁNCHEZ-MECA, Fulgencio MARÍN-MARTÍNEZ a José LÓPEZ-LÓPEZ. Guidelines for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses.

- Anales de Psicología* [online]. 2018, **34**(2), 412-420 [cit. 2019-09-01]. DOI: 10.6018/analesps.34.2.320131. ISSN 1695-2294. Dostupné z: <http://revistas.um.es/analesps/article/view/analesps.34.2.320131>
- [12] Meta-Analysis. *Himmelfarb Health Sciences Library* [online]. [cit. 2019-05-05]. Dostupné z: <https://himmelfarb.gwu.edu/tutorials/studydesign101/metaanalyses.cfm>
- [13] [https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter\\_19/19\\_prospective\\_meta\\_analysis.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter_19/19_prospective_meta_analysis.htm): Prospective meta-analysis. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [online]. [cit. 2019-09-01]. Dostupné z: [https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter\\_19/19\\_prospective\\_meta\\_analysis.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/index.htm#chapter_19/19_prospective_meta_analysis.htm)
- [14] [https://en.wikipedia.org/wiki/Multivariate\\_analysis:Multivariate\\_analysis](https://en.wikipedia.org/wiki/Multivariate_analysis:Multivariate_analysis) [online]. [cit. 2019-09-01]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Multivariate\\_analysis](https://en.wikipedia.org/wiki/Multivariate_analysis)
- [15] CAMPBELL, Jared, Miloslav KLUGAR, Sandrine DING, Dennis CARMODY, Sasja HAKONSEN, Yuri JADOTTE, Sarahlouise WHITE a Zachary MUNN. Diagnostic test accuracy. *International Journal of Evidence-Based Healthcare* [online]. 2015, **13**(3), 154-162 [cit. 2019-09-01]. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000061. ISSN 1744-1609. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01787381-201509000-00007>
- [16] LEEFLANG, M.M.G. Systematic reviews and meta-analyses of diagnostic test accuracy. *Clinical Microbiology and Infection* [online]. 2014, **20**(2), 105-113 [cit. 2019-09-01]. DOI: 10.1111/1469-0691.12474. ISSN 1198743X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14600434>
- [17] ROUSE, Benjamin, Anna CHAIMANI a Tianjing LI. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Internal and Emergency Medicine* [online]. 2017, **12**(1), 103-111 [cit. 2019-04-05]. DOI: 10.1007/s11739-016-1583-7. ISSN 1828-0447. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-016-1583-7>
- [18] SINGH, Jasvinder, Alomgir HOSSAIN, Ahmed KOTB, Ana OLIVEIRA, Amy MUDANO, Jennifer GROSSMAN, Kevin WINTHROP a George WELLS. Treatments for Lupus Nephritis: A Systematic Review and Network Metaanalysis. *The Journal of Rheumatology* [online]. 2016, **43**(10), 1801-1815 [cit. 2019-04-22]. DOI: 10.3899/jrheum.160041. ISSN 0315-162X. Dostupné z: <http://www.jrheum.org/lookup/doi/10.3899/jrheum.160041>
- [19] TRELLE, S., S. REICHENBACH, S. WANDEL, P. HILDEBRAND, B. TSCHANNEN, P. VILLIGER, M. EGGER a P. JUNI. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* [online]. 2011, **342**(111), 7086-7086 [cit.

- 2019-04-30]. DOI: 10.1136/bmj.c7086. ISSN 0959-8138. Dostupné z: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.c7086>
- [20] VERONIKI, Areti, Elise COGO, Patricia RIOS et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine* [online]. 2017, **15**(1) [cit. 2019-04-30]. DOI: 10.1186/s12916-017-0845-1. ISSN 1741-7015. Dostupné z: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0845-1>
- [21] ZHANG, Dan, Jiarui WU, Shi LIU, Xiaomeng ZHANG a Bing ZHANG. Network meta-analysis of Chinese herbal injections combined with the chemotherapy for the treatment of pancreatic cancer. *Medicine* [online]. 2017, **96**(21) [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1097/MD.00000000000007005. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201705260-00056>
- [22] XU, Wei-wei, Shen-jiang HU a Tao WU. Risk analysis of new oral anticoagulants for gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* [online]. 2017, **18**(7), 567-576 [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1631/jzus.B1600143. ISSN 1673-1581. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1631/jzus.B1600143>
- [23] WANG, Liang, Xiao HUAN, Jian-Ying XI, Hui WU, Lei ZHOU, Jia-Hong LU, Tian-Song ZHANG a Chong-Bo ZHAO. Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: A network meta-analysis. *CNS Neuroscience & Therapeutics* [online]. 2019, **25**(5), 647-658 [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1111/cns.13110. ISSN 17555930. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/cns.13110>
- [24] NAING, Cho, Simon REID a Kyan AUNG. Comparing antibiotic treatment for leptospirosis using network meta-analysis: a tutorial. *BMC Infectious Diseases* [online]. 2017, **17**(1) [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1186/s12879-016-2145-3. ISSN 1471-2334. Dostupné z: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-2145-3>
- [25] LI, Fei, Wenbin HUANG a Xiulan ZHANG. Efficacy and safety of different regimens for primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Ophthalmologica* [online]. 2018, **96**(3), 277-284 [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1111/aos.13568. ISSN 1755375X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/aos.13568>
- [26] MILLS, Edward, Beth RACHLIS, Ping WU, Philip DEVEREAUX, Paul ARORA a Dan PERRI. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2008, **52**(22), 1769-1781 [cit. 2019-08-18]. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.039. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708030581>

- [27] BANNURU, Raveendhara, Christopher SCHMID, David KENT, Elizaveta VAYSBROT, John WONG a Timothy MCALINDON. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2015, **162**(1) [cit. 2019-08-18]. DOI: 10.7326/M14-1231. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-1231>
- [28] CAHILL, Kate, Sarah STEVENS, Rafael PERERA a Tim LANCASTER. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. [cit. 2019-08-18]. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. ISSN 14651858. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009329.pub2>
- [29] Q, Xu, F FENQ, Q XU, F YAN, Y XIE, Z DENQ a C HU. Comparison of 7 Surgical Interventions for Lumbar Disc Herniation: A Network Meta-analysis. *Pain Physician* [online]. 2017, , 0-10 [cit. 2019-05-04]. ISSN 2150-1149. Dostupné z: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NDYxNg%3D%3D&journal=107>
- [30] GUO, Tao, Liang REN, Quanxiong WANG a Kun LI. A network meta-analysis of updated haemostatic strategies for hysterectomy. *International Journal of Surgery* [online]. 2016, **35**, 187-195 [cit. 2019-05-04]. DOI: 10.1016/j.ijso.2016.10.002. ISSN 17439191. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919116309505>
- [31] SUGG, Sonia. Intraoperative radiation therapy (IORT). *University of Iowa Hospitals & Clinics* [online]. 2015 [cit. 2019-10-20]. Dostupné z: <https://uihc.org/health-topics/intraoperative-radiation-therapy-iort>
- [32] HARRIS, Eleanor a William SMALL. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology* [online]. 2017, **7** [cit. 2019-10-20]. DOI: 10.3389/fonc.2017.00317. ISSN 2234-943X. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00317/full>
- [33] HENSLEY, Frank W. Present state and issues in IORT Physics. *Radiation Oncology* [online]. 2017, **12**(1) [cit. 2019-11-28]. DOI: 10.1186/s13014-016-0754-z. ISSN 1748-717X. Dostupné z: <http://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-016-0754-z>
- [34] KAMENSKÝ, Vojtěch, Gleb DONIN, Veronika BURIANOVÁ et al. *Intraoperativní radioterapie pomocí přístroje Intrabeam, v rané fázi rakoviny prsu* [online]. 2015. [cit. 2019-12-01].
- [35] MERRICK, Hollis, Eva HAGER a Ralph DOBELBOWER. Intraoperative radiation therapy for breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* [online]. 2003, **12**(4), 1065-1078 [cit. 2019-10-20]. DOI: 10.1016/S1055-3207(03)00098-X. ISSN 10553207. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105532070300098X>



- [36] HIGGINS, Julian P. T. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2020. Cochrane book series.
- [37] HUTTON, Brian, Georgia SALANTI, Deborah M. CALDWELL et al. The PRISMA Extension Statement for Reporting of Systematic Reviews Incorporating Network Meta-analyses of Health Care Interventions: Checklist and Explanations. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2015, **162**(11) [cit. 2019-11-26]. DOI: 10.7326/M14-2385. ISSN 0003-4819. Dostupné z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M14-2385>
- [38] PRISMA for Network Meta-Analyses (PRISMA-NMA): PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis. *PRISMA TRANSPARENT REPORTING of SYSTEMATIC REVIEWS and META-ANALYSES* [online]. 2015 [cit. 2019-05-07]. Dostupné z: <http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%20NMA%20checklist.pdf>
- [39] TONIN, Fernanda, Inajara ROTTA, Antonio MENDES a Roberto PONTAROLO. Network meta-analysis: a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. *Pharmacy Practice* [online]. 2017, **15**(1), 943-943 [cit. 2019-05-15]. DOI: 10.18549/PharmPract.2017.01.943. ISSN 1885642X. Dostupné z: <http://www.pharmacypractice.org/journal/index.php/pp/article/view/943/490>
- [40] VAIDYA, Jayant S, Frederik WENZ, Max BULSARA et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *The Lancet* [online]. 2014, **383**(9917), 603-613 [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613619509>
- [41] VERONESI, Umberto, Roberto ORECCHIA, Patrick MAISONNEUVE et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet Oncology* [online]. 2013, **14**(13), 1269-1277 [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. ISSN 14702045. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513704972>
- [42] ZHOU, Shi-Fu, Wei-Feng SHI, Dong MENG, Chun-Lei SUN, Jian-Rong JIN a Yu-Tian ZHAO. Interoperative Radiotherapy of Seventy-two Cases of Early Breast Cancer Patients During Breast-conserving Surgery. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2012, **13**(4), 1131-1135 [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.4.1131. ISSN 1513-7368. Dostupné z: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2012&vnc=v13n4&sp=1131>
- [43] VANONI, V., S. BOU SELMAN, S. MUSSARI, L. MENEGOTTI, M. ROSA a L. TOMIO. External Beam Radiation Therapy Versus Intraoperative Radiation Therapy for Breast-Conserving Therapy: A Large Single-Institution Matched-Pair Evaluation.

- International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* [online]. 2014, **90**(1) [cit. 2020-05-10]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.907. ISSN 03603016. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301614015582>
- [44] BAGHANI, Hamid Reza, Hajar MORADMAND a Seyed Mahmoud Reza AGHAMIRI. Breast intraoperative radiotherapy: a review of available modalities, dedicated machines and treatment procedure. *Journal of Radiotherapy in Practice* [online]. 2019, **18**(1), 98-106 [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1017/S146039691800033X. ISSN 1460-3969. Dostupné z: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S146039691800033X/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S146039691800033X/type/journal_article)
- [45] ROBINS-I detailed guidance (2016). *Risk of bias tools* [online]. [cit. 2019-11-24]. Dostupné z: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/home/current-version-of-robins-i/robins-i-detailed-guidance-2016>
- [46] ZHANG, Li, Zhirui ZHOU, Xin MEI et al. Intraoperative Radiotherapy Versus Whole-Breast External Beam Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer. *Medicine* [online]. 2015, **94**(27) [cit. 2020-05-19]. DOI: 10.1097/MD.0000000000001143. ISSN 0025-7974. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00005792-201507020-00061>

# Příloha A: Strategie vyhledávání

## Použití klíčových slov a jejich kombinace:

- EBRT AND Breast cancer
- IMRT OR intraoperative radiotherapy
- Intraoperative radiotherapy AND (breast cancer)
- Intraoperative radiation and breast cancer
- Intraoperative radiation AND mastectomy
- Intraoperative radiotherapy OR breast conservation therapy
- Invasive breast cancer AND intraoperative radiotherapy
- IOERT OR intraoperative radiotherapy
- IORT AND breast cancer
- Mastectomy AND intraoperative radiotherapy
- Mastectomy OR intraoperative radiotherapy

## Příloha B: Příkazy ke skriptům

### Použití příkazů v programu R verze 4.0.0.

```
library(netmeta)
```

```
pokus <- read.table(file = "clipboard", sep = "\t", header=TRUE)
```

```
attach(pokus)
```

```
head(pokus)
```

```
p2 <- pairwise(treat=list(Lecba1, Lecba2), event=list(event1, event2), n=list(n1, n2), data=pokus, sm="OR")
```

```
head(p2)
```

```
netRR <- netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data = p2, sm = "RR", comb.fixed=FALSE, comb.random=TRUE)
```

```
summary(netRR)
```

```
p <- pairwise(treat=list(Lecba1, Lecba2), event=list(event1, event2), n=list(n1, n2), data=pokus, sm="OR")
```

```
head(p)
```

```
netOR <- netmeta(TE, seTE, treat1, treat2, studlab, data = p2, sm = "OR", comb.fixed=FALSE, comb.random=TRUE)
```

```
summary(netOR)
```

```
netrank(net, small.values="good")
```

```
forest(net, ref="EBRT", pooled="random", digits=2, smlab="Random effects model", xlab="RR", leftlabs="Vůči EBRT")
```

```
forest(net, ref="INTRABEAM", pooled="random", digits=2, smlab="Random effects model", xlab="RR", leftlabs="Vůči INTRABEAM")
```

```
forest(net, ref="LINAC", pooled="random", digits=2, smlab="Random effects model", xlab="RR", leftlabs="Vůči LINAC")
```

```
forest(net, ref="NOVAC7, LIAC", pooled="random", digits=2, smlab="Random effects model", xlab="RR", leftlabs="Vůči NOVAC7, LIAC")
```

```
forest(net, ref="VARIAN", pooled="random", digits=2, smlab="Random effects model", xlab="RR", leftlabs="Vůči VARIAN")
```

## **Příloha D: Obsah přiloženého DVD**

1. Klíčová slova – česky i anglicky
2. Abstrakt česky
3. Abstrakt anglicky
4. Naskenované zadání diplomové práce
5. Kompletní diplomová práce
6. Příloha A: Strategie vyhledávání
7. Příloha B: Příkazy ke skriptům