



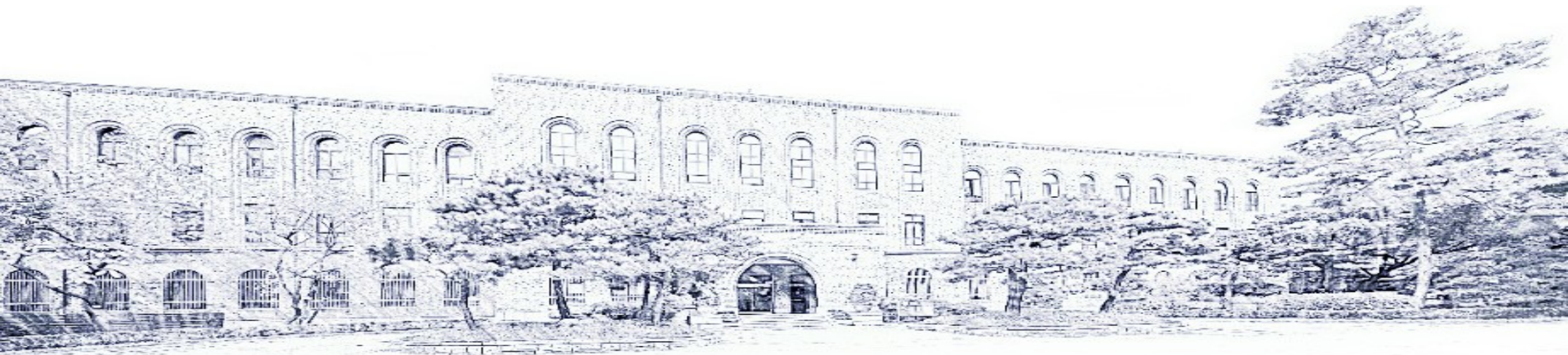
대한부인종양학회
Korean Society of Gynecologic Oncology

The 2022 JGO WORKSHOP

메타분석으로 논문쓰기

김희승

서울대학교 의과대학 산부인과학교실





CONTENTS

- 메타분석의 연구 가치
- 메타분석을 위한 논문 검색 및 수집
- 메타분석의 변수 및 분석 방법
- 출판비뚤림 및 민감도분석

CONTENTS

- **메타분석의 연구 가치**
- 메타분석을 위한 논문 검색 및 수집
- 메타분석의 변수 및 분석 방법
- 출판비뚤림 및 민감도분석

메타분석이란?

- 특정한 연구 주제에 대하여 수행된 여러 독립적인 연구의 결과들을 종합하는 통계적 분석방법
- 교육학, 심리학 등의 사회과학분야에서 발전 이후 의약학 분로 활발히 적용됨
- 각각의 개별 연구가 가진 제약조건 (제한된 표본수, 한정된 대상자의 범위 등)이 있으므로 같은 목적을 가지고 시행된 여러 연구들의 결과들을 합리적이고 체계적으로 종합하여 분석하고 결론은 도출하는 연구

메타분석이 필요한 상황

- 단일 주제에 대한 상반된 결론이나 논쟁에 대해 신뢰성과 타당성이 있는 대결론을 내려야 할 필요가 있을 때
- 실제 raw data를 수집할 만한 시간적 여유가 없거나 경비, 노동력의 절감을 요구할 때
- 여러 연구 결과들을 체계적으로 압축하고 정리할 필요가 있을 때

메타분석의 Level of Evidence

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Levels of Evidence

Levels	Description
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

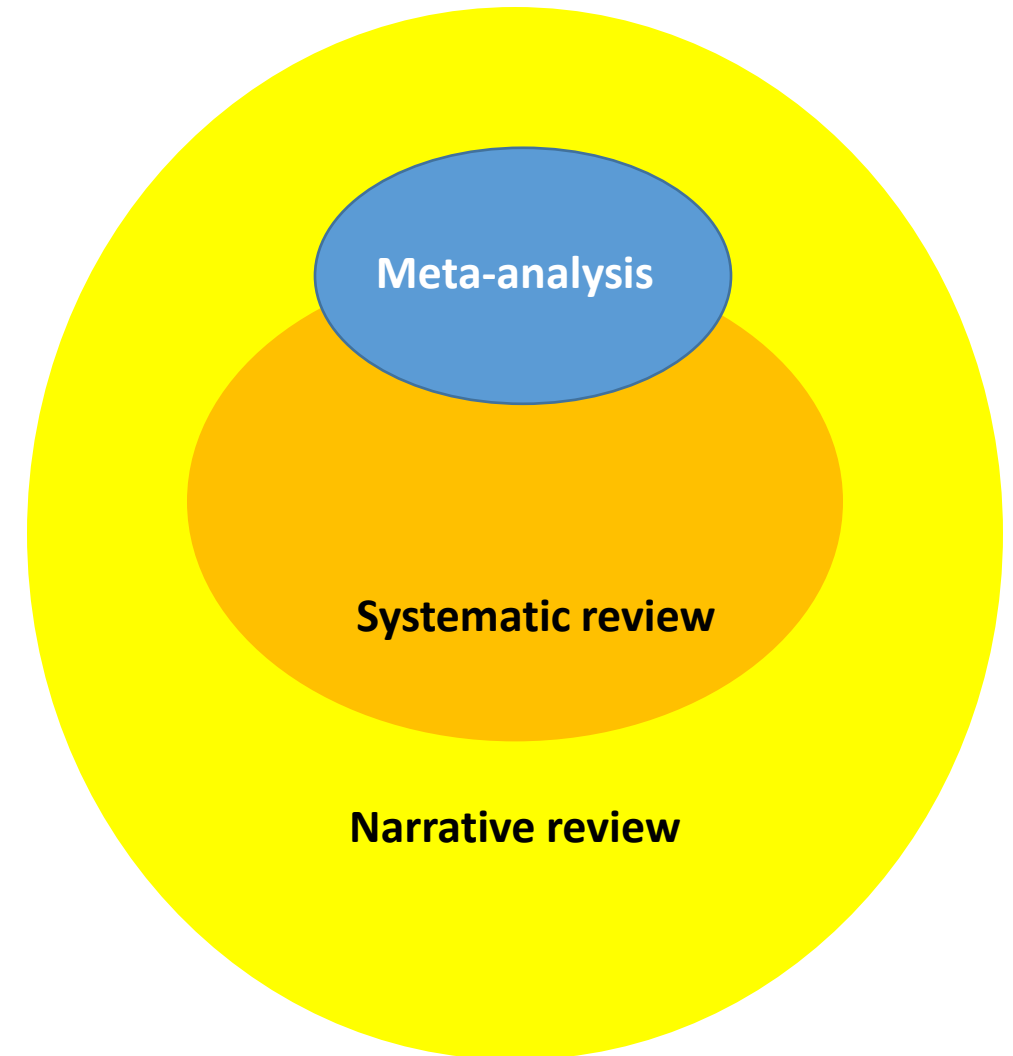
Types of Review Articles

1. Narrative review (traditionally, non-systematic review)

- ✓ Subjective assessment
- ✓ Qualitative summary by an expert using a select group of materials or studies to support their conclusion

2. Systematic review

- ✓ Objective in interpretation
- ✓ Quantitative summary, systematic approach in identification and evaluation of materials
- ✓ Reproducible in conclusions
- ✓ No need to be conducted by an expert



CONTENTS

- 메타분석의 연구 가치
- **메타분석을 위한 논문 검색 및 수집**
- 메타분석의 변수 및 분석 방법
- 출판비뚤림 및 민감도분석

메타분석의 적합한 자료 조건 검토

- 충분한 선행 연구 결과물의 수집가능성
- 각 연구에서 효과크기 (effect sized)에 해당하는 값이 밝혀진 연구들
 - ✓ Mean, standard deviation, odd ratio, hazard ratio
- 질 좋은 논문
- 분석대상 논문 선정의 범위 문제
 - ✓ 출판된 논문들만 포함 vs. 미발표논문포함 (학위논문 및 보고서)
 - ✓ English only vs. non-English 포함
 - ✓ 효과크기가 극단값인 연구의 포함

PRISMA Guidelines

- Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses guidelines

: <https://ejgo.org/index.php?body=guideline>



Lead today
Create tomorrow
JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Open Access
Peer Reviewed

pISSN 2005-0380 eISSN 2005-0399

About View Full-text For Contributors Search

Instructions for Authors

Standards for Different Types of Articles

Following guidelines for five different types of articles have been adopted by the *Journal Of Gynecologic Oncology*:

Investigators who are planning, conducting, or reporting randomized trials, meta-analyses of randomized trials, meta-analyses of observational studies, observational studies, or studies of diagnostic accuracy should be familiar with these sets of standards and follow these guidelines in articles submitted for publication.

CONSORT

(Consolidated Standards of Reporting Trials) standards for reporting randomized trials

PRISMA

(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines for reporting systematic reviews and meta-analyses

MOOSE

(Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for meta-analyses and systematic reviews of observational studies

STROBE

(Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines for the reporting of observational studies

STARD

(Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) standards for reporting studies of diagnostic accuracy

REMARK

Reporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK)

SQUIRE

(Standards for Quality Improvement Reporting Excellence) guidelines for quality improvement in health care

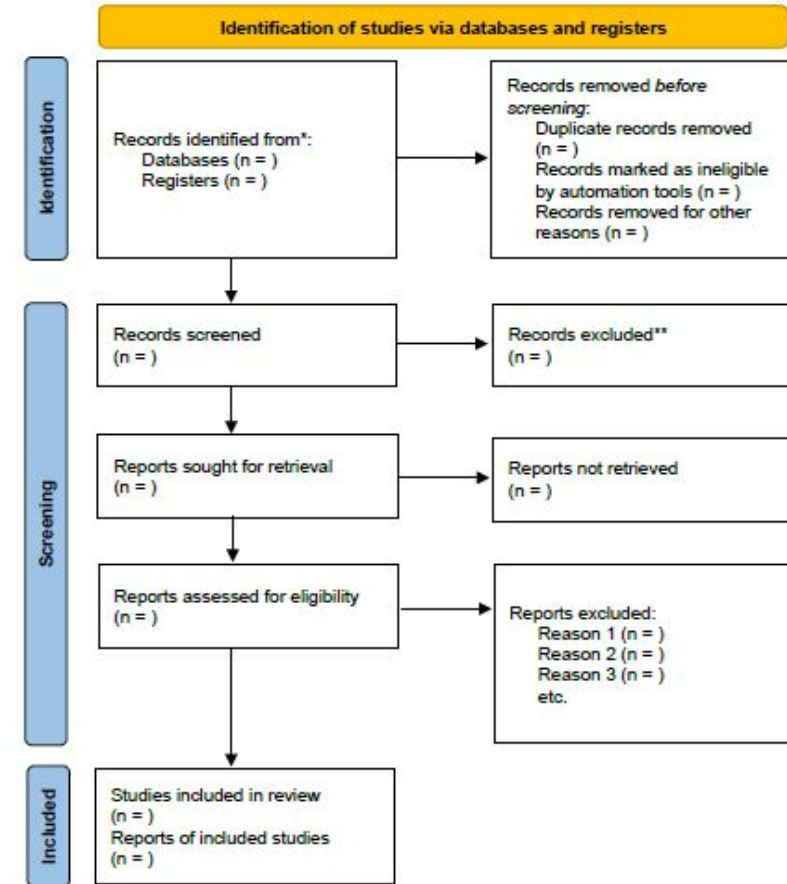
CHEERS

(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) statement for economic evaluations of health interventions

COREQ

(Consolidated criteria for Reporting Qualitative research) for qualitative research interviews and focus groups

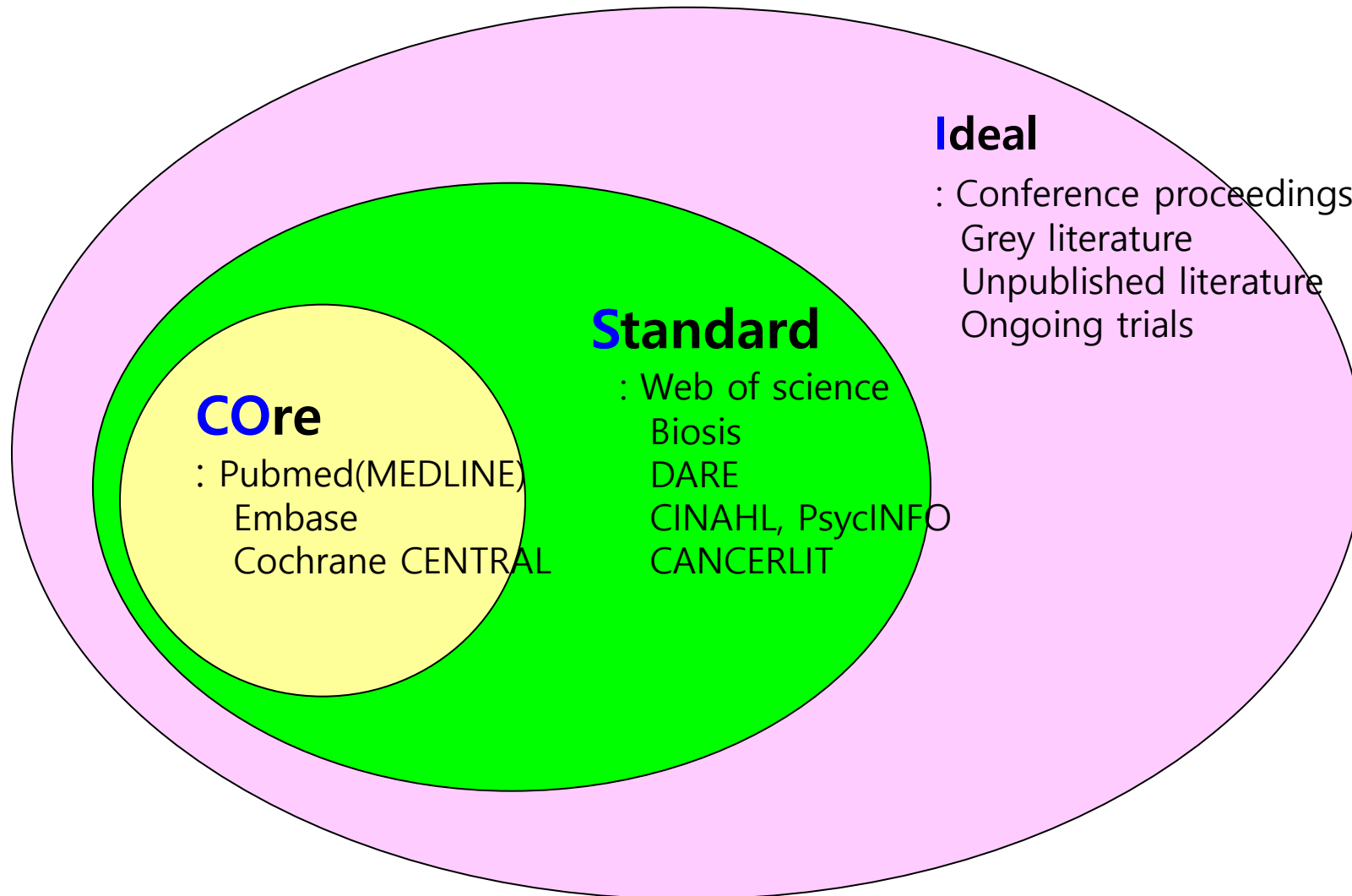
PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Database Search (COSI)





Database & Endnote

- Pubmed

: https://www.youtube.com/watch?v=AVI_if6Xill&t=525s

- EmBase

: <https://www.youtube.com/watch?v=WuSAac4RC8Q>

- Cochrane library

: <https://www.youtube.com/watch?v=WpY0ogAHNJY&list=PLgp17bk2nACMassfBMJRbfSSvpTfMgLxu>

- Endnote

: <https://www.youtube.com/watch?v=7zA8wpZKZxY>



CONTENTS

- 메타분석의 연구 가치
- 메타분석을 위한 논문 검색 및 수집
- **메타분석의 변수 및 분석 방법**
- 출판비뚤림 및 민감도분석

Heterogeneity Test

- 각 연구들의 동질성을 검정하는 과정
- Test for Heterogeneity
- ✓ Higgins I²

: Measures the proportion of inconsistency in individual studies that cannot be explained by chance

$$I^2 = \frac{Q - (df)}{Q}$$

Q=effect size in each study; df=number of studies-1

- If I² is 0%, no heterogeneity, whereas if I² is 100%, full heterogeneity
- In general, no heterogeneity is considered if I² is 50% or less

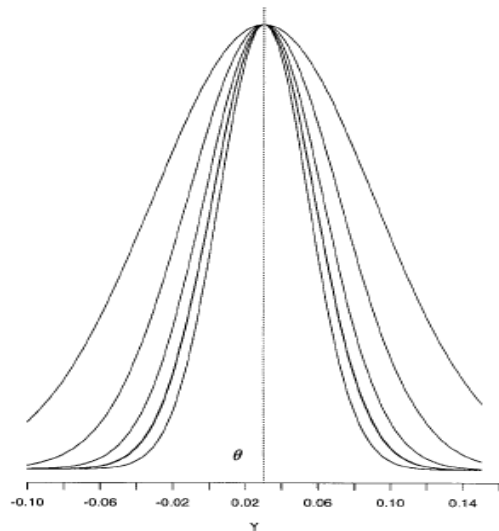
Heterogeneity Test

- Fixed-effects model

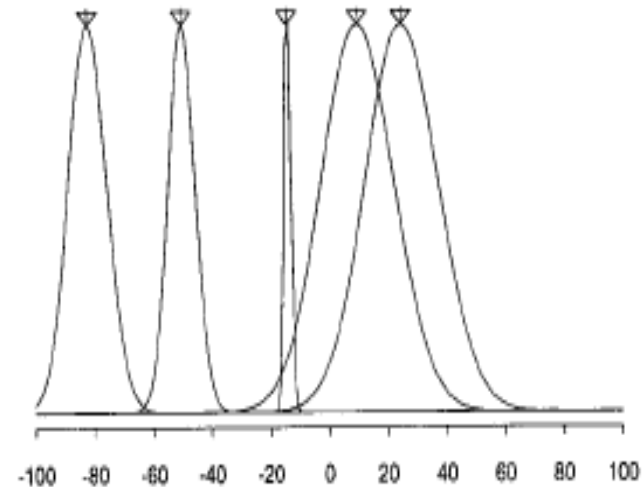
: 각 개별 연구의 처치 (intervention) 효과가 같다고 가정을 하고 각 연구 간의 차이가 발생하는 것은 sample error에 의한 것으로 간주함

- Random-effects model

: 각 개별 연구 간 처치 (intervention) 효과가 다르다고 가정하고 효과들의 평균값을 추정하는 방법



Fixed-effects model



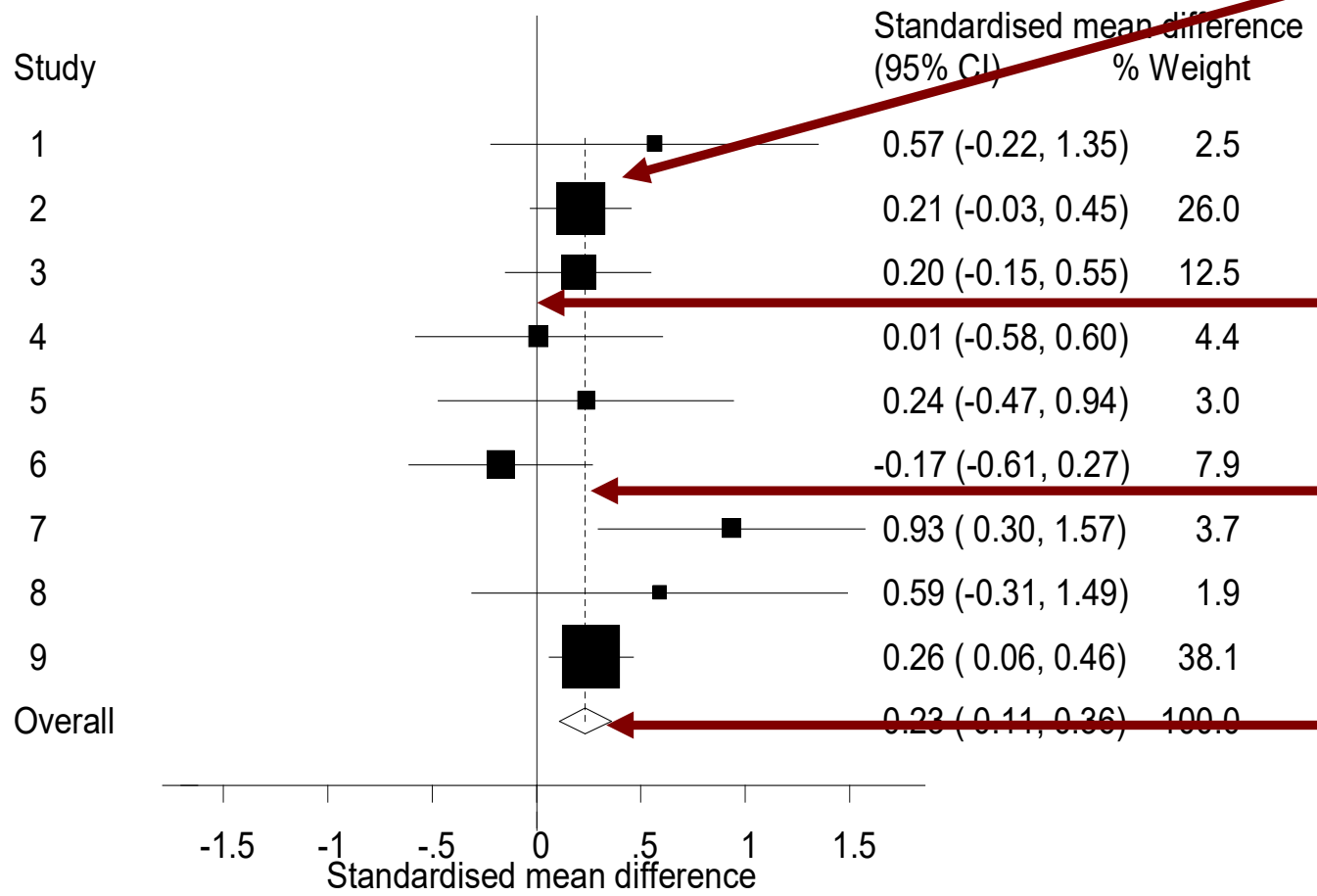
Random-effects model

Heterogeneity가 있을 때

- 데이터가 정확한지 다시 한번 확인
- 메타분석법을 적용하지 않음
- 데이터 분석
 - ✓ 효과 크기를 나타내는 측정치를 바꾸어 봄
 - ✓ 몇몇 연구들을 빼고 분석해 봄
 - ✓ Subgroup analysis 시행
- Random-effects model을 사용하여 분석

Interpretation of Values in Forest Plots

Effect of antihistamines on cold severity



Box area is proportional to weight of study

Vertical unbroken line is the null

Dashed vertical line is the summary estimate

Diamond is confidence intervals for summary estimate

Programs for Meta-analysis



RevMan 5.0

: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman/revman-5-download>

: 무료 프로그램

: 생존분석과 random-effect model 분석을 제공하지 않음

한국STATA학회

The Korean Association of STATA

STATA

: <http://kastata.org/>

: 메타 분석을 포함한 광범위한 통계방법 제공

: Annual license 구입 필요

: 명령어 입력 양식으로 SAS와 유사

COMPREHENSIVE
META-ANALYSIS

Comprehensive meta-analysis

: https://www.meta-analysis.com/?gclid=Cj0KcQjwjN-SBhCkARIsACsrBz6rUSQyYr16UrRu5YgZjvmjblV61yjV6ISfOBMSC4NugDoEIG0K0jcaAhCZEALw_wcB

: 메타 분석 전용 프로그램

: SPSS와 유사한 입력 방식



생존 변수를 이용한 메타 분석의 Tip

- 상당수의 연구에서 hazard ratio, confidence interval을 제공하지 않음

Trials



Methodology

Open Access

Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis

Jayne F Tierney*¹, Lesley A Stewart², Davina Ghera³, Sarah Burdett¹ and Matthew R Sydes⁴

Address: ¹Meta-analysis Group, MRC Clinical Trials Unit, London, UK, ²Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK, ³School of Public Health, NHMRC Clinical Trials Centre, Sydney, Australia and ⁴Cancer Group, MRC Clinical Trials Unit, London, UK

Email: Jayne F Tierney* - jt@ctu.mrc.ac.uk; Lesley A Stewart - ls536@york.ac.uk; Davina Ghera - gheraid@who.int; Sarah Burdett - sb@ctu.mrc.ac.uk; Matthew R Sydes - ms@ctu.mrc.ac.uk

* Corresponding author

Published: 7 June 2007

Received: 25 September 2006

Trials 2007, 8:16 doi:10.1186/1745-6215-8-16

Accepted: 7 June 2007

This article is available from: <http://www.trialsjournal.com/content/8/1/16>

생존 변수를 이용한 메타 분석의 Tip

- 상당수의 연구에서 다변수 hazard ratio, confidence interval을 제공하지 않음
- Subgroup analysis를 이용한 bias 통제가 필요

이성종 연구 결과

	A	B	P value
나이	56 (53, 65)	57 (54, 64)	0.083
병기 4	60%	76%	0.032
항암차수	2	3	0.102
R0 수술	70%	92%	0.015
PARP I 사용	35%	25%	0.096

김희승 연구 결과

	C	D	P value
나이	54 (51, 63)	56 (53, 62)	0.102
병기4	67%	70%	0.832
항암차수	3	3	0.324
R0 수술	80%	75%	0.765
PARP I 사용	36%	35%	0.246

생존 변수를 이용한 메타 분석의 Tip

- 상당수의 연구에서 다변수 hazard ratio, confidence interval을 제공하지 않음
- Subgroup analysis를 이용한 bias 통제가 필요
- 각 연구에서 제공되는 baseline characteristics 중 두 군사이의 차이가 없는 변수들을 고려하여 subgroup analysis를 시행함.

이성종 연구 결과

	A	B	P value
나이	56 (53, 65)	57 (54, 64)	0.083
병기 4	60%	76%	0.032
항암차수	2	3	0.102
R0 수술	70%	92%	0.015
PARP I 사용	35%	25%	0.096

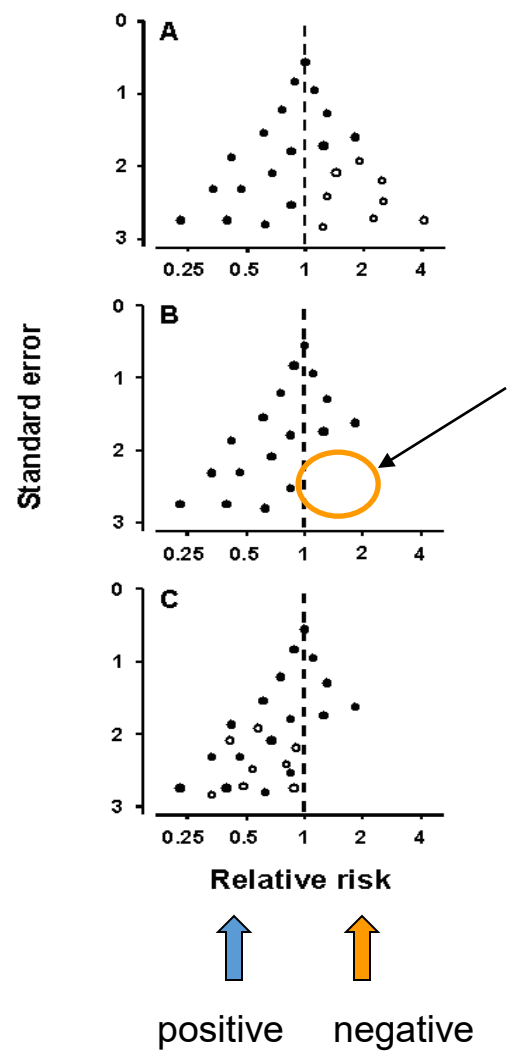
김희승 연구 결과

	C	D	P value
나이	54 (51, 63)	56 (53, 62)	0.102
병기4	67%	70%	0.832
항암차수	3	3	0.324
R0 수술	80%	75%	0.765
PARP I 사용	36%	35%	0.246

CONTENTS

- 메타분석의 연구 가치
- 메타분석을 위한 논문 검색 및 수집
- 메타분석의 변수 및 분석 방법
- **출판비돌림 및 민감도분석**

출판비뚱림 (Publication Bias) 분석



A. publication bias (-)
: symmetrical inverted funnel

B. publication bias (+)
: studies showing a negative result is not published

C. Studies with a small sample size which lack in methodological rigour
: Those low-quality studies tend to report a exaggerated positive result

Egger's test is commonly used to assess potential publication bias in a meta-analysis via funnel plot asymmetry (Egger's test is a linear regression of the intervention effect estimates on their standard errors weighted by their inverse variance).

민감도분석 (Sensitivity Analysis)

- 각 연구간의 자료의 이질성에 대한 평가방법
- 각 연구를 하나씩 제외하여 반복적인 메타 분석을 시행함
- 제외한 연구로 인하여 이질성이 발생하는 경우 전체 연구결과에 미치는 영향이 크다는 것을 의미함
- 전체 결합추정치에 미치는 영향을 p value를 이용하여 평가

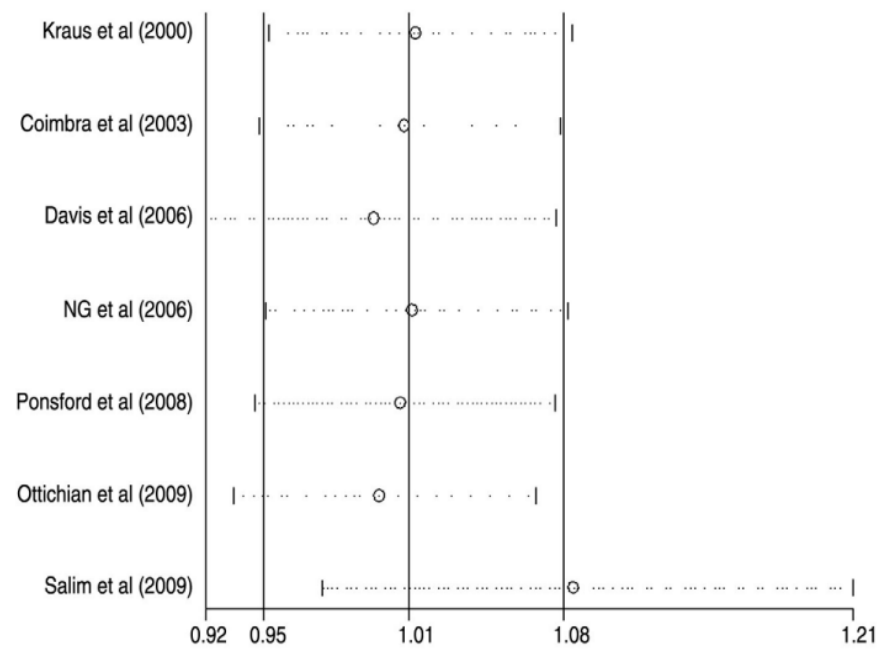


Table 10. Sensitivity analysis of premenopausal women

Study omitted	Pooled estimate	95% Confidence Interval		p value
		lower	upper	
Kraus et al (2000)	1.017	0.951	1.086	0.626
Coimbra et al (2003)	1.013	0.948	1.082	0.703
Davis et al (2006)	0.998	0.923	1.079	0.957
NG et al (2006)	1.015	0.950	1.085	0.658
Ponsford et al (2008)	1.010	0.945	1.079	0.772
Ottochian et al (2009)	1.001	0.936	1.070	0.984
Salim et al (2009)	1.085	0.974	1.209	0.140
Combined (fixed effect)	1.014	0.949	1.083	0.681

경청해 주셔서 감사합니다

