

مطالعه آماری یافتن دوز بهینه فاز اول در بیماران مبتلا به لوسمی

حبیب جعفری، سلیمان خزائی و آیتا عبدالهی نانوایشه*

دانشگاه رازی

چکیده. در این مقاله یک چارچوب ساختاریافته برای تعیین میزان دوز بهینه فاز اول در بیماران لوسمی ارائه و پارامترهای کلیدی که در تعیین مقدار دوز بهینه (ماکسیمم دوز قابل تحمل) مورد نیاز است، بیان شده است. از جمله این موارد می‌توان به مقدار دوز^۱، سطح سمیت هدف^۲، مدل دوز-سمیت، دوز-سمیت^۳ اسکلتون^۴، اندازه نمونه و اندازه گروه^۵ بیماران و معیارهای توقف^۶ اشاره کرد. واژگان کلیدی: دوزیابی، ماکسیمم دوز قابل تحمل، سطح سمیت هدف و مدل دوز-سمیت، دوز-سمیت اسکلتون.

۱- مقدمه

آزمایشات فاز اول برای یافتن ماکسیمم دوز قابل تحمل (MTD)^۷ از یک دارو یا درمان جدید، به کار گرفته می‌شوند. MTD به‌عنوان میزان دوز مورد انتظار برای ایجاد درجه‌ای از مسمومیت محدودکننده دوز غیر قابل قبول پزشکی در یک نسبت مشخص از بیماران تعریف می‌شود [۲، ۳، ۴]. این نسبت مشخص در این تعریف معمولاً به‌عنوان سطح سمیت هدف (TTL) شناخته می‌شود. در اکثر آزمایشات مرحله اول از روش‌های مبتنی بر قوانین، مانند طرح ۳+۳، [۸، ۱۹]، برای شناسایی MTD استفاده می‌کنند [۳۲، ۱۲]. بر اساس طرح ۳+۳، افزایش سطح دوز به گروه‌های سه نفره از بیماران اختصاص داده می‌شود تا زمانی که یک یا چند سمیت محدودکننده دوز (DLT)^۸ مشاهده شود. اگر از هر

*نویسنده‌ی عهده‌دار مکاتبات

دریافت: ۱۴۰۰/۶/۶، پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۲۷.

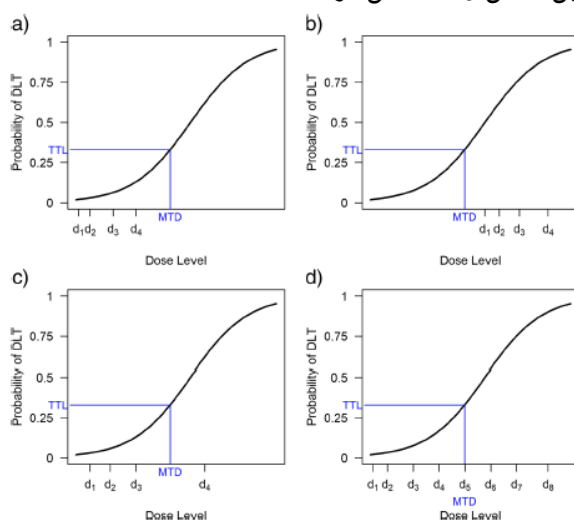
سه بیمار، یک نفر DLT داشته باشد، به سه بیمار دیگر دوز فعلی اختصاص داده می‌شود. اگر دو یا چند بیمار از سه یا شش بیمار در دوز فعلی دچار DLT شوند، کارآزمایی خاتمه یافته و دوز زیر این سطح MTD اعلام می‌شود. طرح ۳ + ۳ فقط از داده‌های دوز فعلی برای انتخاب دوز بعدی و MTD استفاده می‌کند، که منجر به عدم قطعیت در مورد خطرات تخمینی DLT در هر دوز می‌شود. علاوه بر این، هیچ TTL توسط محققان هنگام استفاده از طرح ۳ + ۳ مشخص نمی‌شود. MTD شناسایی شده اغلب دارای خطر واقعی ایجاد مسمومیت شدید، بسیار متفاوت از آنچه پزشکان برای درمان تحت بررسی، قابل قبول می‌دانند، است. این مشکلات و دیگر مشکلات موجود، در طرح‌های مبتنی بر قانون، شناسایی و گزارش شده است [۲۸، ۱۵]. گروه مرکز تحقیقات پزشکی (MRC)، یادداشتی کوتاه در مورد اینکه چرا نباید از طرح ۳ + ۳ و به‌طور کلی طرح‌های A + B برای مطالعات دوزیابی استفاده شود، منتشر کرد [۱]. طرح‌های مبتنی بر مدل، جایگزینی برای طرح‌های مبتنی بر قانون هستند [۱۸]. آن‌ها از یک مدل آماری برای برآورد رابطه بین دوز و خطر DLT استفاده می‌کنند و سپس تصمیمات افزایش دوز را اطلاع می‌دهند. این مدل همچنین برای شناسایی MTD مورد استفاده قرار می‌گیرد، که با توجه به TTL مشخص شده توسط آزمایشات محققان قبل تعریف می‌شود. مشهورترین طرح مبتنی بر مدل، روش ارزیابی مجدد مستمر (CRM) است [۲۶]. تمام داده‌های آزمایشی موجود، با اطلاعات موجود از پزشکان و آزمایشات گذشته را برای تخمین MTD ترکیب می‌کند. بسیاری از مطالعات، CRM را با طرح ۳ + ۳ مقایسه کرده‌اند و دریافته‌اند که CRM به احتمال زیاد MTD صحیح را توصیه می‌کند [۲۴، ۲۹، ۲۷، ۳۴]. اگرچه اولین بار نزدیک به ۳۰ سال پیش پیشنهاد شد، اما متأسفانه جذب CRM در تحقیقات اصلی بالینی کند بوده است [۲۰، ۱۹، ۳۲، ۱۲]. گرت مایر [۱۳] مقاله آموزشی در مورد CRM منتشر کرد و از دو آزمایش شبیه‌سازی شده برای نشان دادن نحوه انجام مطالعات استفاده کرد. تعداد انگشت‌شماری از آزمایشات، از CRM در عمل استفاده کرده‌اند [۱۲]. نکات و موارد بیشتری بر اساس تحقیقات نظری و تجربه عملی در [۱۱، ۳۰] ارائه شده است.

در این مقاله یک چارچوب ساختاریافته برای تعیین دوز بهینه فاز اول در بیماران را ارائه کرده و پارامترهای کلیدی مورد نیاز در تعیین مقدار دوز بهینه از جمله مقدار دوز، سطح

سمیت هدف، مدل دوز- سمیت، دوز - سمیت اسکلتون، اندازه نمونه و اندازه گروه، بیماران و معیارهای توقف مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

۲- میزان سطح دوز مورد نیاز

ملاحظات آماری و عملی این امکان را فراهم می‌آورد که بتوان میزان سطح دوز مورد نیاز و بهینه را به دست آورد. مهم‌ترین مسئله‌ای که در این جا مطرح است این است که آیا دوزها و دامنه دوز مورد بررسی امکان بررسی دقیق ماکسیمم دوز قابل تحمل را فراهم می‌کنند. شکل ۱ [۳۷] نشان می‌دهد چطور مقادیر مختلف سطح دوز روی مقدار MTD تاثیرگذار است. همان‌طور که از شکل‌ها مشخص است اگر سطح دوز از MTD بیشتر باشد دوز بیش از حد، خواهیم داشت که بسیار خطرناک است و اگر دوز کم‌تر از MTD باشد روند مشخص کردن MTD به کندی صورت می‌گیرد که در همه این حالت‌ها استنباط درستی صورت نخواهد گرفت بنابراین باید به دنبال روشی بود تا بتوان در بهینه‌ترین حالت، ماکسیمم دوز قابل تحمل را مشخص کرد.



شکل ۱- تعداد و فاصله دوزها برای آزمایش دوز یابی دوزهای شکل ۱ (a) برای تخمین MTD بسیار پایین هستند، در حالی که دوزهای شکل ۱ (b) بسیار زیاد است. در شکل ۱ (c)، دوز مورد نظر بین دو سطح دوز قرار دارد، بنابراین بیماران هم مصرف دوز بیش از حد و هم دوز کم‌تر از سطح نهایی را تجربه می‌کنند که احتمالاً MTD نهایی در یکی از این سطوح خواهد بود. شکل ۱ (d) وضعیتی را با چندین سطح دوز شامل MTD نشان می‌دهد.

۳- سطح سمیت هدف و مدل دوز- سمیت

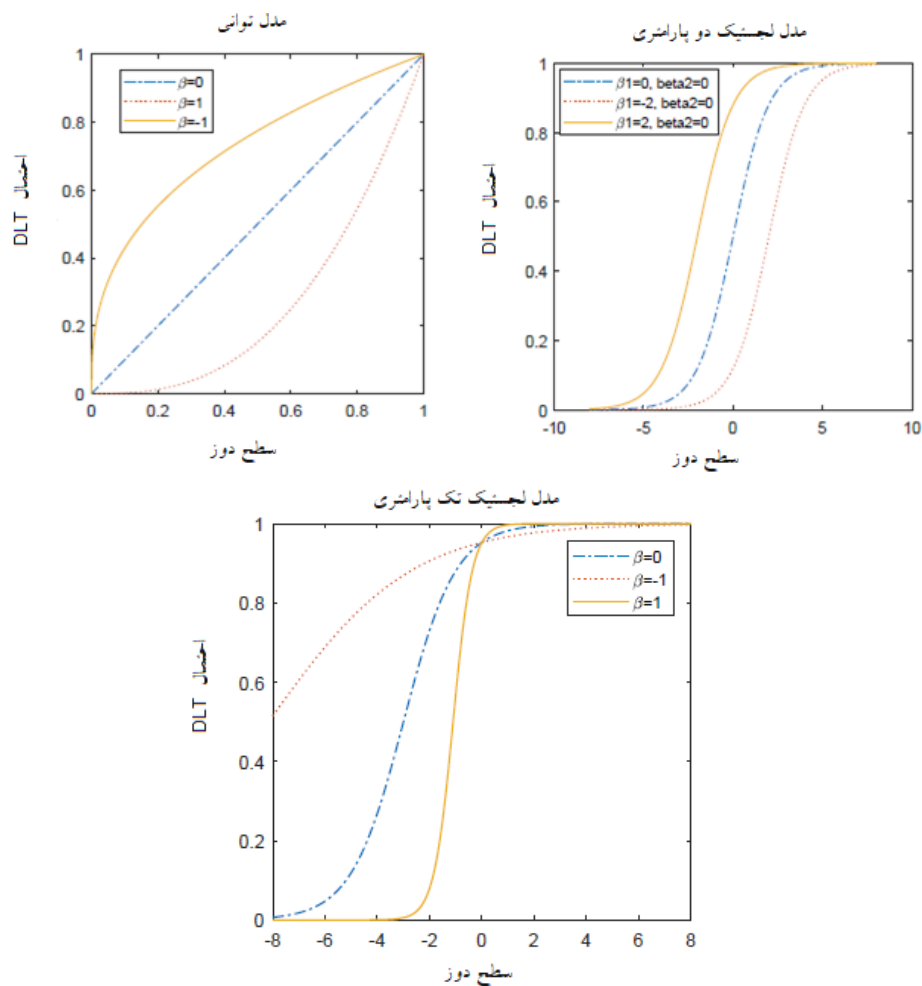
قبل از شروع آزمایش باید میزان قابل قبول DLT (TTL) مشخص شود. میزان TTL به عواملی مانند بیماری، درمان تحت بررسی، در دسترس بودن گزینه‌های درمانی جایگزین، وضعیت عملکرد بیماران و احتمالاً عوارض جانبی مرتبط با آن در تعریف DLT (میزان دوز محدودکننده سمیت) بستگی دارد. TTL با تخصص بالینی، شواهد حاصل از مطالعات قبلی و راهنمایی‌های آماری آزمایش تعیین می‌شود. اغلب TTL بین ۲۰ تا ۳۵ درصد تنظیم می‌شود، اما برخی از مطالعات TTL را تا ۴۰ درصد تنظیم کرده‌اند.

در ادامه مدلی برای نشان دادن رابطه بین میزان دوز و ریسک مشاهده‌شده از DLT ارائه خواهد شد. در واقع این مدل احتمال اینکه یک بیمار، DLT را در یک دوز مشخص تجربه کند توصیف می‌کند. مدل یک تابع ریاضی ثابت است که به‌طور یکنواخت با افزایش دوز افزایش می‌یابد؛ یعنی با افزایش دوز، احتمال مشاهده یک DLT نیز افزایش می‌یابد این مدل به‌صورت $F(\beta, d)$ نشان داده می‌شود که $F(\cdot, \cdot)$ تابع دوز- سمیت است. با توجه به جدول ۱، β برداری از یک یا چند پارامتر است که شکل رابطه دوز- سمیت را تغییر می‌دهد و d برچسب دوز برای یک دوز خاص دارو است. شکل ۲ که در محیط نرم‌افزار متلب^۹ رسم شده است رابطه بین دوز- سمیت را برای توابع مختلف انتخابی و مقادیر مختلف پارامترها نشان می‌دهد.

جدول ۱- انتخاب‌های متداول برای مدل‌های سمیت- دوز و برچسب‌های دوز حاصل برای CRM

مدل	مدل $(F(\beta, d))$	فرم کلی برچسب‌های دوز (di)	میانگین یا میانه پیشین β^*	β^* برچسب دوز برحسب (di)
توانی	$d^{\exp(\beta)}$	$p_i^{1/\exp(\beta)}$	$\beta = 0$	p_i
لجستیک تک پارامتری	$\frac{\exp(\beta d)}{1 + \exp(\beta d)}$	$\frac{\ln(\frac{p_i}{1-p_i}) - \beta}{\exp(\beta)}$	$\beta = 0$	$\ln(\frac{p_i}{1-p_i}) - \beta$
لجستیک دو پارامتری	$\frac{\exp(\beta_1 + \exp(\beta_2) d)}{1 + \exp(\beta_1 + \exp(\beta_2) d)}$	$\frac{\ln(\frac{p_i}{1-p_i}) - \beta_1}{\exp(\beta_2)}$	$\beta_1 = 0, \beta_2 = 0$	$\ln(\frac{p_i}{1-p_i})$

..... مجله‌ی بررسی‌های آمار رسمی ایران، سال ۳۱، شماره‌ی ۲، پاییز و زمستان ۱۳۹۹، صص ۴۴۱-۴۵۹.....



شکل ۲- روابط سمیت- دوز برای توابع مختلف سمیت دوز با مقادیر مختلف پارامتر

۴- دوز- سمیت اسکلتون

روش‌های مختلفی برای تعیین پیشین DLT وجود دارد، از جمله روش اسکلتون. با استفاده از داده‌های مناسب مطالعه‌های قبلی و تجربیات پزشکی و یا از طریق نرم‌افزار و نوشتن کد نیز می‌توان پیشین DLT را در همه دوزها تعیین کرد که تعریف دقیق آن را در زیر ارائه می‌کنیم.

به نظر می‌رسد انتخاب یک مدل برای نشان دادن رابطه بین دوز- سمیت در ابتدا بسیار سخت باشد. با این حال می‌توان اطمینان حاصل کرد که مدل انتخابی نسبت به سطح دوز مورد نظر با استفاده از روش اسکلتون شکل مناسبی دارد. اسکلتون مجموعه‌ای از احتمال DLT مورد انتظار در سطوح دوز مورد نظر است و به وسیله یک یا تعدادی از پزشکان، پیش از آزمون مشخص می‌شود. در یک آزمایش با K سطح دوز، تیم پزشکی یک برآورد از پیشین برای DLT در هر دوز تعیین می‌کنند که آن‌ها را با p_1, \dots, p_k نشان می‌دهیم و تنها قیدش این است که به‌طور یکنواخت افزایشی و متمایز از یکدیگر باشند. برای هر مدل دوز - سمیت $F(0, 0)$ ، دوز لیبل برای i امین دوز را با d_i نشان می‌دهیم به‌طوری که $p_i = F(\beta^*, d_i)$. می‌تواند میانگین یا میانه پیشین پارامتر مدل β باشد. استفاده از این دوز لیبل‌ها این اطمینان را خواهد داد که قبل از انجام آزمایش، مدل با استفاده از روش اسکلتون به خوبی برازش می‌شود.

احتمال‌های اسکلتون باید به‌طور معقول از هم فاصله داشته باشند. یک اسکلتون با احتمال پیشین بسیار نزدیک به هم، منجر به یک افزایش دوز کندتری می‌شود و اسکلتون با احتمال پیشین خیلی دور از هم، منجر به یک همگرایی ضعیف به سمت MTD می‌شود. لی و چنگ [۲۱] یک اسکلتون را با مشخص کردن TTL و یک بازه خنثی ارائه کردند، یک بازه احتمالی که برای احتمال DLT نظیر MTD، بسیار مورد نظر پزشکان است. برای مثال، یک TTL بیست و پنج درصد با افزایش یا کاهش ۵ درصدی یک بازه خنثی [۱۱، ۳۹] درصدی را می‌دهد که در ادامه احتمال‌های اسکلتون و مثالی از اسکلتون با استفاده از روش بازه خنثی را ارائه می‌کنیم. با استفاده از پکیج dfcrm در محیط نرم‌افزار R احتمال‌های اسکلتون به‌صورت زیر بوده است:

```
# Output given: [1] 0.06251978 0.12252936 0.20395601 0.30000000
0.40181944
```

یک تبدیل از دوزهای خاص دارو به دوز لیبل بر اساس جدول ۲ در شکل ۳ نشان داده شده که در محیط نرم‌افزار متلب ترسیم شده‌اند.

جدول ۲- فرآیند بدست آوردن برچسب دوز از یک اسکلتون

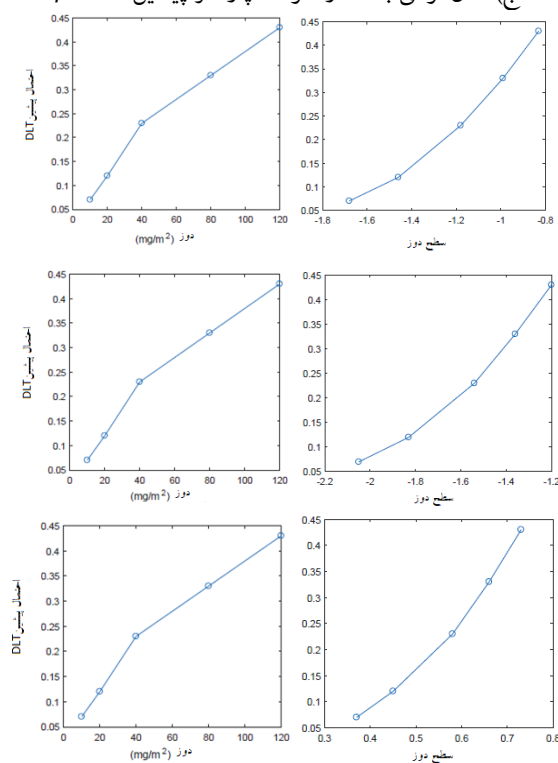
سطح دوز	۱	۲	۳	۴	۵
دوز (mg/m ²)	۱۰	۲۰	۴۰	۸۰	۱۲۰
احتمال‌های پیشین DLT (اسکلتون)	۰/۰۷	۰/۱۲	۰/۲۳	۰/۳۳	۰/۴۳
محاسبات برای برچسب دوز	$\frac{\ln(\frac{0.07}{1-0.07}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.12}{1-0.12}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.23}{1-0.23}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.33}{1-0.33}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.43}{1-0.43}) - 2}{\exp(1)}$
برچسب دوز	-۱/۶۸	-۱/۴۶	-۱/۱۸	-۰/۹۹	-۰/۸۳

الف) مدل لجستیک دو پارامتری با مقدار متوسط پارامترهای پیشین $\beta_1 = 2$ و $\beta_2 = 1$

سطح دوز	۱	۲	۳	۴	۵
دوز (mg/m ²)	۱۰	۲۰	۴۰	۸۰	۱۲۰
احتمال‌های پیشین DLT (اسکلتون)	۰/۰۷	۰/۱۲	۰/۲۳	۰/۳۳	۰/۴۳
محاسبات برای برچسب دوز	$\frac{\ln(\frac{0.07}{1-0.07}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.12}{1-0.12}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.23}{1-0.23}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.33}{1-0.33}) - 2}{\exp(1)}$	$\frac{\ln(\frac{0.43}{1-0.43}) - 2}{\exp(1)}$
برچسب دوز	-۲/۰۵	-۱/۸۳	-۱/۵۴	-۱/۳۶	-۱/۲۰

(ب) مدل لجستیک تک پارامتری با مقدار متوسط پارامتر پیشین $\beta = 1$

سطح دوز	۱	۲	۳	۴	۵
دوز (mg/m^2)	۱۰	۲۰	۴۰	۸۰	۱۲۰
احتمال‌های DLT پیشین (اسکلتون)	۰/۰۷	۰/۱۲	۰/۲۳	۰/۳۳	۰/۴۳
محاسبات برای برچسب دوز	$0.07 \exp(1)$	$0.12 \exp(1)$	$0.23 \exp(1)$	$0.33 \exp(1)$	$0.43 \exp(1)$
برچسب دوز	۰/۳۷	۰/۴۵	۰/۵۸	۰/۶۶	۰/۷۳

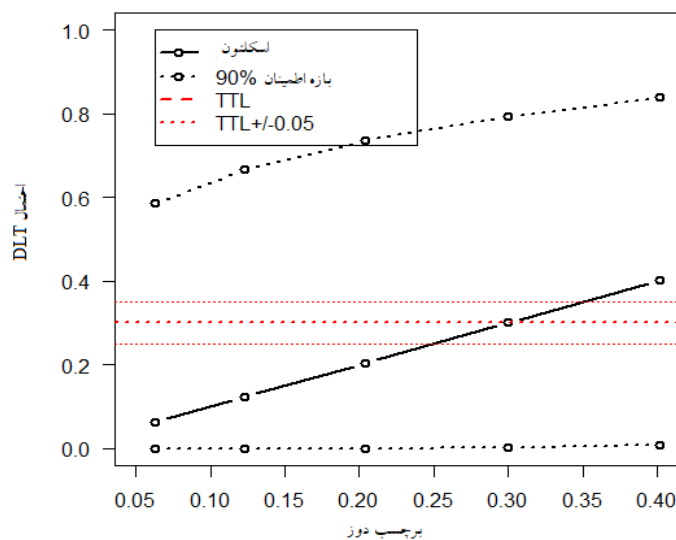
(ج) مدل توانی با مقدار متوسط پارامتر پیشین $\beta = 1$ 

شکل ۳- نمونه‌ای از تبدیل دوزهای اختصاصی دارو به برچسب دوز با استفاده از احتمال‌های پیشین اسکلتون ریسک DLT.

..... مجله‌ی بررسی‌های آمار رسمی ایران، سال ۳۱، شماره‌ی ۲، پاییز و زمستان ۱۳۹۹، صص ۴۴۱-۴۵۹.....

حال توزیع پیشین نرمال را برای پارامتر مدل « β » با میانگین صفر و واریانس یک و نمودار اسکلتون و همین‌طور بازه اطمینان ۹۰ درصد را برحسب دوز لیبل رسم کرده تا بتوان شکل کلی پیشین را ملاحظه کرد تا در صورت لزوم برای انعکاس بهتر داده‌های پزشکی آن را تغییر داد.

در شکل زیر که در محیط نرم‌افزار R رسم شده، توزیع پیشین برای احتمال DLT در مقابل دوز لیبل رسم شده است. همان‌طور که مشخص است با استفاده از اسکلتون مقادیری از DLT به دست آمده که در بازه خنثی قرار گرفته است.



شکل ۴- توزیع پیشین برای احتمال DLT بر حسب برچسب دوز

۵- برآورد MTD به روش بیزی

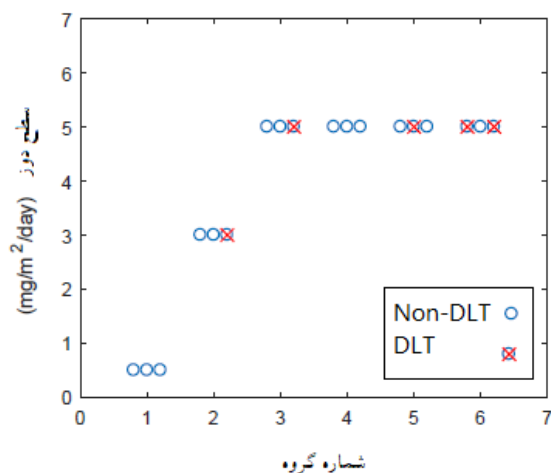
لوی و همکاران [۳۷] یک مطالعه در خصوص پیدا کردن دوز برای یافتن MTD در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد را ارائه کردند. سطح دوز اختصاص داده شده و پاسخ مشاهده شده از نظر DLT برای ۱۸ بیمار مورد ارزیابی در جدول ۱ ذکر شده است. برای هر دوز، احتمال DLT اولیه‌ای بر اساس تجربه فرض کرده یا با استفاده از روش اسکلتون به دست آورده می‌شود. وقتی که در هر بار، آزمایش برای دسته‌ای از بیماران انجام شد (در اینجا هر دسته شامل ۳ نفر است). احتمال DLT اولیه آپدیت می‌شود و به

همین ترتیب این روند را ادامه داده و بر اساس روند گفته شده، دوز بعدی هم مشخص می‌شود. به این ترتیب که در هر بار آپدیت کردن، دوز مربوط به DLT آپدیت شده‌ای که به مقدار سمیت هدف، یعنی ۰/۳۳ نزدیک است برای دسته بعدی انتخاب خواهد شد. این آزمایش پس از معالجه ۱۸ بیمار، طبق قانون توقف از پیش تعیین شده، خاتمه یافت.

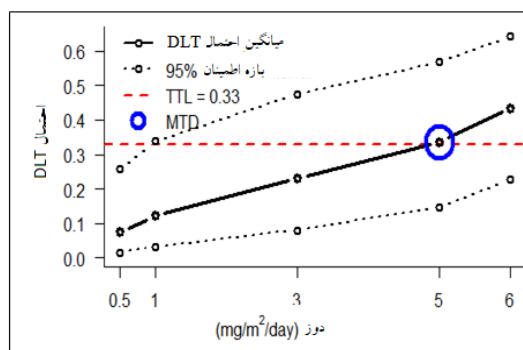
جدول ۳- احتمال‌های DLT به روزرسانی شده پنج سطح دوز، محاسبه شده بعد از هر گروه تازه شامل سه بیمار در هر سطح دوز با استفاده از قضیه بیز

دوزهای (mg/m ² /day) در نظر گرفته شده					نتایج تجربی	دوز تجویز شده mgm ⁻²	گروه
۰/۵	۱	۳	۵	۶			
حدس اولیه از سمیت DLT							
۰/۰۶	۰/۱	۰/۲	۰/۳	۰/۴			
احتمال به روز شده DLT							
۰/۰۰۰۹	۰/۰۰۲	۰/۰۱	۰/۰۲	۰/۰۵	NT NT NT	۰/۵	۱
۰/۰۰۶	۰/۱۰	۰/۲۰	۰/۳۰	۰/۴۰	NT NT T	۳	۲
۰/۰۰۷	۰/۱۱	۰/۲۲	۰/۳۲	۰/۴۲	NT NT T	۵	۳
۰/۰۰۳	۰/۰۶	۰/۱۴	۰/۲۳	۰/۳۲	NT NT NT	۵	۴
۰/۰۰۴	۰/۰۷	۰/۱۶	۰/۲۵	۰/۳۵	NT T NT	۵	۵
۰/۰۰۷	۰/۱۲	۰/۲۳	۰/۳۳	۰/۴۳	T NT T	۵	۶

همان‌طور که از جدول ۳ مشخص است در دسته اول با دوز ۰/۵ شروع شده و هیچ سمیتی مشاهده نشد. بر اساس مشاهدات دسته اول، حدس اولیه از DLT را آپدیت کرده و از بین آنها مقداری را که به ۰/۳۳ نزدیک‌تر است در نظر گرفته و دوزش را برای دسته بعدی انتخاب می‌کنیم و به همین ترتیب این روند ادامه خواهد یافت تا به معیار توقف برسد. پس از انجام مرحله اول و آپدیت DLT با توجه به اینکه مقدار DLT متعلق به دوز ۶ mg/m²/day برابر ۰/۵ است و نسبت به سایر احتمال‌ها به ۰/۳۳ نزدیک‌تر است لازم است دوز ۶ mg/m²/day برای دسته‌بندی بیماران در نظر گرفته شود. ولی با توجه به اینکه این دوز آخرین دوز در نظر گرفته شده در این مطالعه است (که بسیار بالا است) دوز دو سطح پایین‌تر (یعنی دوز ۳) را برای آزمایش روی دسته بعدی بیماران لحاظ می‌کنیم. و به همین ترتیب این روند ادامه خواهد یافت تا به معیار توقف برسد. در پایان آزمایش، برآورد پسین احتمال ۰/۰۷ DLT، ۰/۱۲، ۰/۲۴، ۰/۳۴ و ۰/۴۳ بود. از آنجا که احتمال برآورد پسین ۵ mg/m²/day نزدیک‌ترین DLT به TTL را داشت، به‌عنوان MTD انتخاب شد که در شکل ۵ توضیحات ارائه شده در بالا، نشان داده شده است [۱۴].



(الف)



(ب)

شکل ۵- الف) رفتار آزمایشی و DLT مشاهده شده، ب) برآورد میانگین پسین نهایی از احتمال‌های DLT و بازه اطمینان ۹۵ درصد

۶- اندازه نمونه و اندازه گروهی و معیارهای توقف

اندازه نمونه‌های برنامه‌ریزی شده در آزمایشات فاز اول به‌طور کلی به شروط عملی، از جمله تعداد مراکز و تعداد سطح دوز وابسته است تا اینکه به شروط آماری وابسته باشد. چونگ [۱۱] فرمول‌هایی را پیشنهاد کرد تا کمترین اندازه نمونه را به دست آورد که با این اندازه نمونه می‌توان شبیه‌سازی‌ها را انجام داد و در صورت لزوم اندازه نمونه را اصلاح کرد.

بهترین روش این است که کار چوَنگ را که یک حد پایین پیشنهاد می‌کند را با یک حد بالایی که از شروط تجربی به دست می‌آید ترکیب کنیم. هنگامی که اندازه نمونه معقولى مشخص شد، محققان می‌توانند تصمیم بگیرند که قبل از تصمیم‌گیری در مورد افزایش دوز، چند بیمار در هر دسته قرار گیرند که به آن اندازه دسته گویند. زمانی که اندازه دسته یک باشد مشخصه‌های عملکردی بهتری را به ما ارائه می‌دهد تا اینکه چندین بیمار به‌طور همزمان یک دوز دریافت کنند. اگرچه روش دوم مدت زمان آزمایش را کاهش می‌دهد [۴۰]. یک سری از قوانین نیز ممکن است اندازه‌های گروه را تحت تأثیر قرار دهد. به‌عنوان مثال، ممکن است داده‌های ایمنی در اولین بیمار مشاهده شود پیش از آنکه به سایر بیماران موجود در آن دسته، همان دوز دارو داده شود. نکته مهم در اینجا این است که در صورت استفاده از گروه‌های دو یا چند نفره، اقدامات بیشتری برای نظارت بر بیماران باید صورت گیرد [۳۳، ۵].

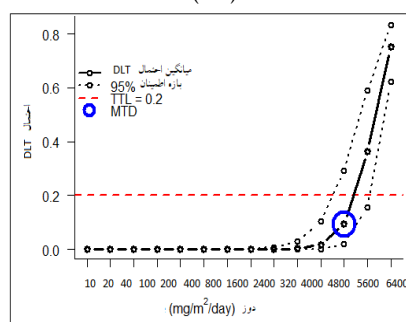
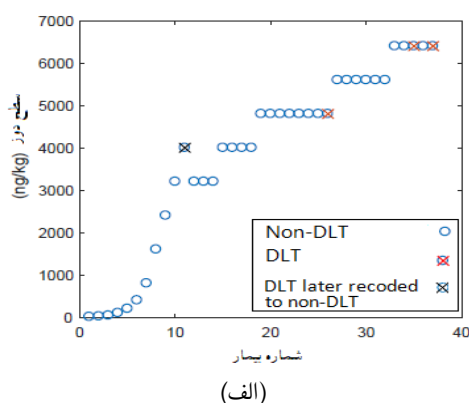
علاوه بر این همواره لازم است که معیاری را برای توقف آزمایش ارائه دهیم. یک معیار توقف آزمون زمانی است که به اندازه نمونه ثابت از پیش تعیین شده می‌رسیم که با جزئیات بیشتر در [۲۶] ارائه شده است. معیار توقف دیگر زمانی است که احتمال این را بدهیم که هیچ دوزی، نیازهای ایمنی آزمایش را برآورده نمی‌کند. به این معنا که یا تمام سطح دوزها دارای سمیت زیاد غیرقابل قبول هستند یا تمام سطح دوزها دارای سمیت پایین غیرقابل قبول هستند. معیار توقف هرچه باشد، می‌تواند توسط خود محقق در دامنه‌های معقول، تعیین شود [۳۹].

۷- نتیجه حاصل از آزمایش دوزیابی برای بیماران انفرادی

حال در ادامه دیده خواهد شد که اگر بیماران به‌صورت تک‌تک وارد آزمایش شوند، نتیجه حاصل از آزمایش دوزیابی به چه صورت خواهد بود. در شکل ۶ این نتایج ارائه شده‌اند. همان‌طور که مشخص است، در ۱۰ بیمار اول، با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰، ۱۶۰۰، ۲۴۰۰ و ۳۲۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، هیچ‌گونه مسمومیت یا DLT متوسطی نداشتند. بیمار ۱۱، با دوز ۴۰۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، دچار DLT شد. سپس برای بیمار بعدی مقدار دوز را یک سطح کاهش می‌دهیم. این روند را به‌همین ترتیب ادامه می‌دهیم. بعد از اینکه بیمار ۲۶ در دوز ۴۸۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، DLT مشاهده شد در

رابطه با افزایش کاهش دوز برای بیمار ۲۷ تصمیم‌گیری شد. با توجه به میزان DLT به دست آمده برای دوز ۵۶۰۰ (تقریباً ۲۱ درصد)، تصمیم به افزایش دوز برای بیمار ۲۷ گرفته شد. این تست بعد از بررسی بیمار ۳۷ به اتمام رسید. در کل این آزمایش برای ۳ بیمار (بیمار ۲۶ با دوز ۴۸۰۰، ۳۵ و بیمار ۳۷ با دوز ۶۴۰۰) DLT مشاهده شد. با توجه به آزمایش MTD دوز ۴۸۰۰ تخمین زده شد.

شکل ۶ نحوه انجام آزمایش و برآورد نهایی احتمال DLT با بازه اطمینان ۹۵ درصد را نشان می‌دهد. با استفاده از یک طرح CRM دو مرحله‌ای، حجم نمونه کاهش یافته و داده‌های اولیه بیماران ۱-۱۰ نیز در تصمیمات افزایش دوز استفاده شد که به لحاظ ایمنی بهینه‌تر است که تک تک دوزها را به بیماران بدهیم تا اینکه دسته سه‌تایی همزمان مورد بررسی قرار گیرد.



شکل ۶ - نتایج آزمایش دوز یابی در بیماران مبتلا به تومورهای جامد [۲۶] (الف) انجام آزمایش و DLT مشاهده شده (ب) میانگین نهایی برآورد احتمال‌های DLT و بازه اطمینان ۹۵ درصد.

۸- نتیجه‌گیری

روش CRM اولین بار در سال ۱۹۹۰ منتشر شد. استفاده از این روش در آزمایشات بالینی اگرچه با گذشت زمان رو به افزایش است ولی همچنان در سطح پایینی قرار دارد. این روش بسیار بهتر از طرح ۳ + ۳ است، هم در تخمین MTD و هم برای تعیین تعداد بیماران در آزمایش MTD. برای تشویق محققین به روش CRM، یک چارچوب ساختاریافته برای طراحی، انجام و تجزیه و تحلیل فاز اول آزمایشات دوزیاب با استفاده از CRM ارائه شده است. در این مقاله، فقط به حالت ساده نقطه پایانی DLT باینری پرداخته شده است. با این حال، CRM را می‌توان برای بررسی نقاط پایانی ظریف‌تر و آزمایشات پیچیده‌تر، مانند رویدادها در طول زمان [۹، ۶، ۳۱]، درجه سمیت چندگانه [۱۶، ۲۲]، میزان ترکیبی داروها [۱۵] و سایر موارد [۳۶، ۷، ۳۹] به‌کار برد. در این مقاله احتمال‌های اسکلتون و مثالی از اسکلتون با استفاده از روش بازه خنثی ارائه شد و توزیع پیشین نرمال برای پارامتر مدل β با میانگین صفر و واریانس یک در نظر گرفته شد و نمودار اسکلتون و همین‌طور بازه اطمینان ۹۰ درصد برحسب دوز لیبیل مورد بررسی قرار گرفت و با استفاده از این روش مقادیری از DLT به دست آورده شد که در بازه خنثی قرار داشتند. سپس برآورد MTD به روش بیزی مورد بررسی قرار گرفت در دسته اول با دوز ۵/۰ شروع کرده و مشاهده شد که هیچ سمیتی وجود ندارد. بر اساس مشاهدات دسته اول، حدس اولیه از DLT آپدیت شد و از بین آن‌ها مقداری را که به ۳۳/۰ نزدیک‌تر بود در نظر گرفته و دوزش برای دسته بعدی در نظر گرفته شد و به همین ترتیب این روند ادامه داده شد تا زمانی که به معیار توقف برسد. پس از انجام مرحله اول و آپدیت DLT با توجه به اینکه مقدار DLT متعلق به دوز ۶ mg/m²/day برابر ۵/۰ بود و نسبت به سایر احتمال‌های به ۳۳/۰ نزدیک‌تر بود لازم شد که دوز ۶ mg/m²/day برای دسته بعدی بیماران در نظر گرفته شود. ولی با توجه به اینکه این دوز آخرین دوز در نظر گرفته شده در این مطالعه بود (که بسیار بالا است) دوز دو سطح پایین‌تر (یعنی دوز ۳) برای آزمایش روی دسته بعدی بیماران لحاظ شد و به همین ترتیب این روند ادامه یافت تا به معیار توقف برسد. در پایان آزمایش، برآورد پسین احتمال DLT، ۷/۰، ۱۲/۰، ۲۴/۰، ۳۴/۰ و ۴۳/۰ مشاهده شد و از آنجا که احتمال برآورد پسین ۵ mg/m²/day نزدیکترین DLT به TTL را داشت، به‌عنوان MTD انتخاب شد.

سپس اندازه نمونه و اندازه گروهی مورد بررسی قرار گرفت و دیده شد که هنگامی که اندازه نمونه معقولی در نظر گرفته شود محققان می‌توانند مشخص کنند که قبل از تصمیم‌گیری در مورد افزایش دوز، چند بیمار باید در هر دسته قرار گیرد. زمانی که اندازه دسته یک باشد مشخصه‌های عملکردی بهتری را نسبت به این‌که چندین بیمار به‌طور هم‌زمان یک دوز را دریافت کنند، خواهیم داشت. اگرچه روش دوم مدت زمان آزمایش را کاهش می‌دهد. در نهایت نتایج حاصل از آزمایش دوزیابی را برای ۳۷ بیمار انفرادی ارائه کردیم و دیدیم که در ۱۰ بیمار اول، با دوزهای ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۸۰۰، ۱۶۰۰، ۲۴۰۰ و ۳۲۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، هیچ‌گونه مسمومیت یا DLT متوسطی نداشتند. بیمار ۱۱، با دوز ۴۰۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، دچار DLT شد. سپس برای بیمار بعدی مقدار دوز را یک سطح کاهش می‌دهیم. این روند را به همین ترتیب ادامه می‌دهیم. بعد از اینکه بیمار ۲۶ در دوز ۴۸۰۰ نانوگرم بر کیلوگرم، DLT مشاهده شد در رابطه با افزایش یا کاهش دوز برای بیمار ۲۷ تصمیم‌گیری شد. با توجه به میزان DLT به دست آمده برای دوز ۵۶۰۰ (تقریباً ۲۱ درصد)، تصمیم به افزایش دوز برای بیمار ۲۷ گرفته شد. این تست بعد از بررسی بیمار ۳۷ به اتمام رسید. در کل این آزمایش برای ۳ بیمار (بیمار ۲۶ با دوز ۴۸۰۰، ۳۵ و بیمار ۳۷ با دوز ۶۴۰۰) DLT مشاهده شد و با توجه به آزمایش MTD دوز ۴۸۰۰ تخمین زده شد.

توضیحات

1. Number of doses
2. Target Toxicity Level
3. Dose-toxicity model
4. Dose-toxicity skeleton
5. Cohort size
6. Stopping rules
7. Maximum tolerated dose
8. Dose-limiting toxicity
9. MATLAB

مرجعها

- [1] Adaptive Designs Working Group of the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (2017). A quick guide why not to use A+B designs. http://methodologyhubs.mrc.ac.uk/files/6814/6253/2385/A_quick_guide_why_not_to_use_AB_designs.pdf. Accessed 14 Dec 2018.
- [2] Atkinson, A. and Biswas, A. (2014). Randomised response-adaptive designs in clinical trials. Chapman and Hall/CRC Press, Boca Raton.
- [3] Atkinson, A. (2015). Optimum designs for two treatments with unequal variances in the presence of covariates. *Biometrika*, **102**, 494- 499
- [4] Babb, J.S. and Rogatko, A. (2004). Bayesian methods for phase I cancer clinical trials. In: Geller NL, editor. *Advances in clinical trial biostatistics*. New York, NY: Marcel Dekker, p. 1- 40.
- [5] Bird, S.M., Bailey, R.A., Grieve, A.P. and Senn, S. (2017). Statistical issues in first-in-human studies on BIA 10-2474: neglected comparison of protocol against practice. *Pharm. Stat.*, **16**, 100-106.
- [6] Braun, T.M., Levine, J.E. and Ferrara, J.L.M. (2003). Determining a maximum tolerated cumulative dose: dose reassignment within the TITE-CRM. *Control Clin Trials*, **24**, 669-681.
- [7] Braun, T.M., Thall, P.F., Nguyen, H., de and Lima, M. (2007). Simultaneously optimizing dose and schedule of a new cytotoxic agent. *Clin Trials.*, **4**, 113-124.
- [8] Carter, S.K. (1973). Study design principles for the clinical evaluation of new drugs as developed by the chemotherapy programme of the National Cancer Institute. In: Staquet MJ, editor. *The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy*. Editions Scientifique Europe. 242-289.
- [9] Cheung, Y.K. and Chappell, R. (2000). Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics*, **56**, 1177-1182.
- [10] Cheung, Y.K. (2011). *Dose finding by the continual reassessment method*. Chapman and Hall/CRC Biostatistics Series: Taylor and Francis.
- [11] Cheung, Y.K. (2013). Sample size formulae for the Bayesian continual reassessment method. *Clin Trials*, **10**, 852-861.
- [12] Chiuzan, C., Shtaynberger, J., Manji, G.A., Duong, J.K., Schwartz, G.K., Ivanova, A., Shtaynberger, j. and Lee, S.M. (2017). Dose-finding designs

- for trials of molecularly targeted agents and immunotherapies. *J. Biopharm Stat.*, **27**, 477-494.
- [13] Garrett-Mayer, E. (2006). The continual reassessment method for dose-finding studies: a tutorial. *Clin Trials*, **3**, 57-71.
- [14] Gaydos, B., Anderson, K.M., Berry, D., Burnham, N., Chuang-stein, C. and Dudinak, J. (2009). Good practices for adaptive clinical trials in pharmaceutical product development. *Drug. Inf. J.*, **43**, 539-556.
- [15] Harrington, J.A., Wheeler, G.M., Sweeting, M.J., Mander, A.P. and Jodrell, D.I. (2013). Adaptive designs for dual-agent phase I dose-escalation studies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **10**, 277-288.
- [16] Iasonos, A., Wilton, A.S., Riedel, E.R., Seshan, V.E., and Spriggs, D.R. (2008). A Comprehensive comparison of the continual reassessment method to the standard 3+3 dose escalation scheme in phase I dose-finding studies. *Clin. Trials*, **5**, 465-477.
- [17] Iasonos, A., Zohar, S., and O'Quigley, J. (2011). Incorporating lower grade toxicity information into dose finding designs. *Clin Trials.*, **8**, 370-379.
- [18] Jaki, T., Clive, S. and Weir, C.J. (2013). Principles of dose finding studies in cancer: a comparison of trial designs. *Cancer Chemother Pharmacol*, **71**, 1107-1114.
- [19] Le Tourneau, C., Lee, J.J., and Siu, L.L. (2009). Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.*, **101**, 708-720.
- [20] Le Tourneau, C., Gan, H.K., Razak, A.R.A. and Paoletti, X. (2012). Efficiency of new dose escalation designs in dose-finding phase I trials of molecularly targeted agents. *PLoS One*. **7**:e51039.
- [21] Lee, S.M. and Cheung, Y.K. (2009). Model calibration in the continual reassessment method. *Clin Trials*, **6**, 227-238.
- [22] Lee, S.M., Cheng, B. and Cheung, Y.K. (2011). Continual reassessment method with multiple toxicity constraints. *Biostatistics*, **12**, 386-398.
- [23] Lévy, V., Zohar, S., Bardin, C., Vekhoff, A., Chaoui, D. and Rio, B. (2006). A phase I dose-finding and pharmacokinetic study of subcutaneous semisynthetic homoharringtonine (ssHHT) in patients with advanced acute myeloid leukaemia. *Br. J. Cancer*, **95**, 253-259.
- [24] Onar-Thomas, A. and Xiong, Z. (2010). A simulation-based comparison of the traditional method, Rolling-6 design and a frequentist version of the

- continual reassessment method with special attention to trial duration in pediatric phase I oncology trials. *Contemp Clin Trials*, **31**, 259–70.
- [25] O'Quigley, J., Pepe, M. and Fisher, L. (1990). Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer. *Biometrics*, **46**, 33–48.
- [26] O'Quigley, J., Pepe, M. and Fisher, L. (1990). Continual reassessment method: a practical design for phase I clinical trials in cancer, *Biometrics*, **46**, 33– 48.
- [27] O'Quigley, J. (1999). Another look at two phases I clinical trial designs. *Stat Med*, **18**, 2683–2690.
- [28] O'Quigley, J., and Zohar, S. (2006). Experimental designs for phase I and phase I/II dose-finding studies. *Br. J. Cancer.*, **94**, 609–613.
- [29] Onar, A., Kocak, M., and Boyett, J.M. (2009). Continual reassessment method vs. traditional empirically based design: modifications motivated by phase I trials in pediatric oncology by the pediatric brain tumor consortium. *J. Biopharm Stat*, **19**, 437–455.
- [30] O'Quigley, J., Iasonos, A. and Bornkamp, B. (2017). Editors. *Handbook of methods for designing, monitoring, and analyzing dose-finding trials*. Boca Raton: CRC Press/Chapman and Hall.
- [31] Paoletti, X., Doussau, A., Ezzalfani, M., Rizzo, E. and Thiébaud, R. (2015). Dose finding with longitudinal data: simpler models, richer outcomes. *Stat. Med.*, **34**, 2983–98.
- [32] Rogatko, A., Schoeneck, D., Jonas, W., Tighiouart, M., Khuri, FR., and Porter, A. Translation of innovative designs into phase I trials. *J. Clin. Oncol.*, **25**, 4982–4986.
- [33] Senn, S., Amin, D., Bailey, R.A., Bird, S.M., Bogacka, B., Colman, P., Rosemary, A.B., Garrette, A., Grieve, A. and Lachman, D. (2007). Statistical issues in first in man studies. *J. R. Stat. Soc. (Series A)*, **170**, 517–579
- [34] Thall, P.F. and Lee, S. (2003). Practical model-based dose-finding in phase I clinical trials: methods based on toxicity. *Int. J. Gynecol Cancer*, **13**, 251–261.
- [35] Thorlund, K., Haggstrom, J., Park, J.J. and Mills, E.J. (2018). Key design considerations for adaptive clinical trials: A primer for clinicians. *BMJ*. **360**, k 698.

- [36] Wages, N.A., Read, P.W., and Petroni, G.R. (2015). A phase I / II adaptive design for heterogeneous groups with application to a stereotactic body radiation therapy trial. *Pharm. Stat.*, **14**, 302-10.
- [37] Wheeler, G.M., Mander, A.P., Alun Bedding, K., Brock, V., Cornelius, A. P., Grieve, T., Jaki, S., Love, Lang'o Odondi, C.J., Weir, C., Yap and Bond, S.J. (2019). How to design a dose-finding study using the continual reassessment method. *BMC Medical Research Methodology* <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0638-z>.
- [38] Yuan, Y. and Yin, G. (2008). Sequential continual reassessment method for two dimensional dose finding. *Stat. Med.*, **27**, 5664-78.
- [39] Zohar, S. and Chevret, S. (2001). The continual reassessment method: comparison of Bayesian stopping rules for dose-ranging studies, *Stat. Med.*, **20**, 2827-2843.
- [40] Zhou, Y. (2004) Choice of designs and doses for early phase trials. *Fundam Clin Pharmacol*, **18**, 373-8.

حبیب جعفری

دکترای آمار

کرمانشاه، طاق‌بستان، خیابان دانشگاه، دانشگاه رازی.
رایانشانی: jafari_habib@yahoo.com

سلیمان خزائی

دکترای آمار

کرمانشاه، طاق‌بستان، خیابان دانشگاه، دانشگاه رازی.
رایانشانی: s.khazaei@razi.ac.ir

آنی‌تا عبداللهی نانو‌اپیشه

دانشجوی دکترای آمار

کرمانشاه، طاق‌بستان، خیابان دانشگاه، دانشگاه رازی.
رایانشانی: anita.abdollahi@yahoo.com