

# ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Ευαγγελία Η. Ντζάνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με έμφαση στην Επιδημιολογία

Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2009

# Ορισμοί

- **Πρόγνωση:** η πιθανότητα ενός ατόμου να εμφανίσει μια κατάσταση σε ένα χρονικό διάστημα με βάση το κλινικό ή μη-κλινικό του προφίλ
- Παράγοντες κινδύνου ή προγνωστικοί παράγοντες
- **Πολυπαραγοντικά** προγνωστικά μοντέλα (μεταβολή εκβάσεων για διάφορους παράγοντες κινδύνου) ή σκορ κινδύνου (risk scores)
- **Σκοπός:** βελτιστοποίηση κλινικών αποφάσεων
- **Κλινική χρήση**
  - ▣ Πολλά μοντέλα, όχι συχνή χρήση
  - ▣ Θεραπεία ή όχι;
  - ▣ Διαλογή ή όχι;
  - ▣ Αλλά και:
    - Ομάδες κατάλληλες για περαιτέρω έρευνα
    - Αποτίμηση απόδοσης νοσοκομείων, κλινικών, κτλ

# Παραδείγματα

---

- PAPP-A και τρισωμία 21 (σύνδρομο Down)
- Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος
- Apgar score
- Framingham cardiovascular risk score  
(<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/index.html>)
- APACHE II ([www.globalrph.com/apacheii.htm](http://www.globalrph.com/apacheii.htm))
- Gene chips (<http://www.decodeme.com>)

# Προγνωστικό μοντέλο μετεγχειρητικής ναυτίας (24h)

- $\text{Σκορ} = -2.28 + 1.27\alpha + 0.65\beta + 0.72\gamma + 0.78\delta$

- Όπου

  - α = θηλυκό φύλο

  - β = Ηχ μετεγχειρητικής ναυτίας ή ναυτίας ταξιδιωτών

  - γ = μη-κάπνισμα

  - δ = χρήση μετεγχειρητικών οπιοειδών

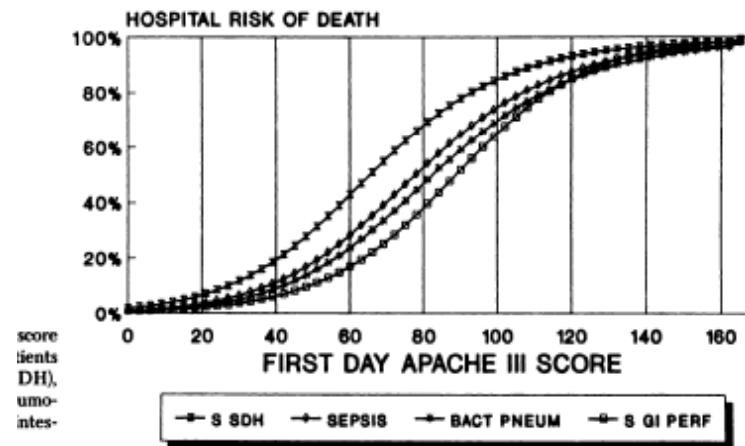
- $\text{Κίνδυνος} = 1 / (1 + e^{-\text{risk score}})$

# Αλλά και...

- Λογαριθμιστικό-γραμμικό μοντέλο
- Λογαριθμιστικό μοντέλο
- Μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox
- Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα

# Παράδειγμα

## APACHE III AND RISK OF DEATH: THE IMPORTANCE OF DISEASE



# Τι θα πρέπει να έχει ένα μοντέλο;



- Κλινική λογική
- Ακρίβεια (βαθμονόμηση και διακριτική ευχέρεια)
- Δυνατότητα γενίκευσης (vs υπερπροσαρμογή/overfitting)
- Κλινική αποτελεσματικότητα

# μοντέλο vs. πραγματικότητα

- Τα προγνωστικά μοντέλα περιγράφουν άριστα τον πληθυσμό από τον οποίο γεννήθηκαν (“... a snapshot in place and time...”).
- Προγνωστικά μοντέλα ≠ αιτιολογικά μοντέλα
  - ▣ «Every causal factor is a predictor - albeit sometimes a weak one - but not every predictor is a cause».
- Καθορισμός **απόλυτου** (όχι σχετικού) κινδύνου
- Βελτίωση αξιοπιστίας → επικύρωση (validation)



# Επικύρωση



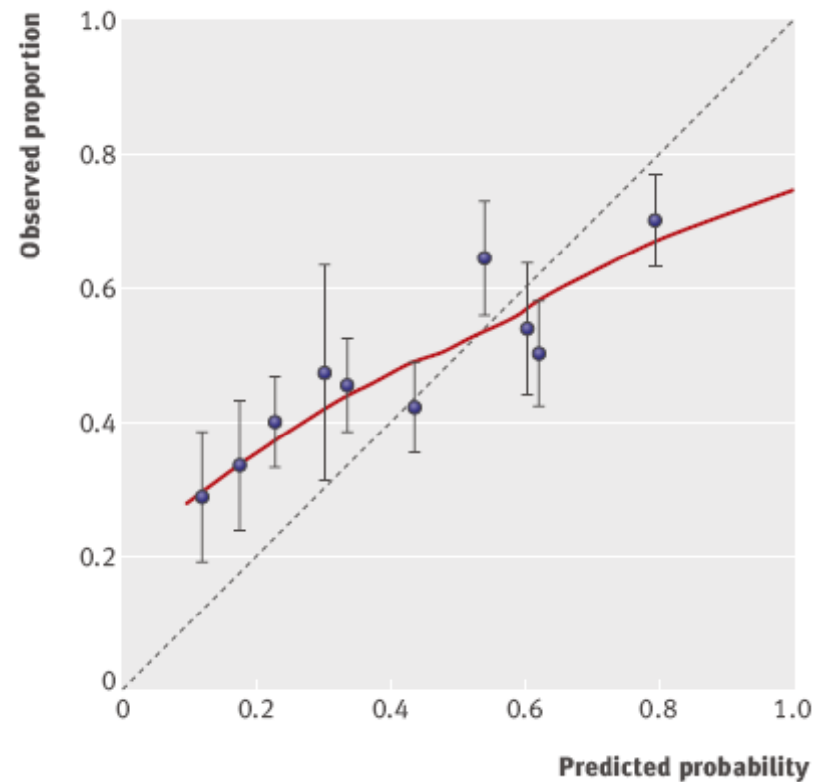
- Πόσο καλά δουλεύει το μοντέλο σε νέα δεδομένα σε σχέση με τα αρχικά δεδομένα.
  - ▣ Εσωτερική επικύρωση (internal validation)
  - ▣ Παροδική επικύρωση (temporal validation)
  - ▣ Εξωτερική επικύρωση (external validation)

# Βαθμονόμηση και διακριτική ευχέρεια

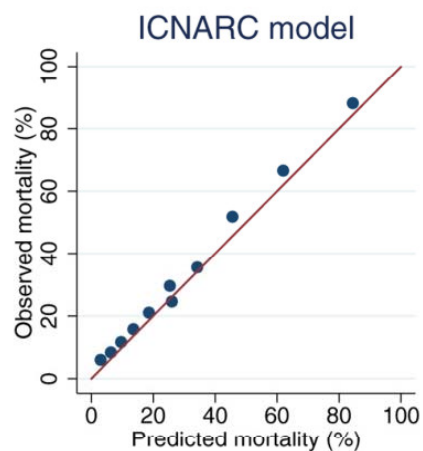
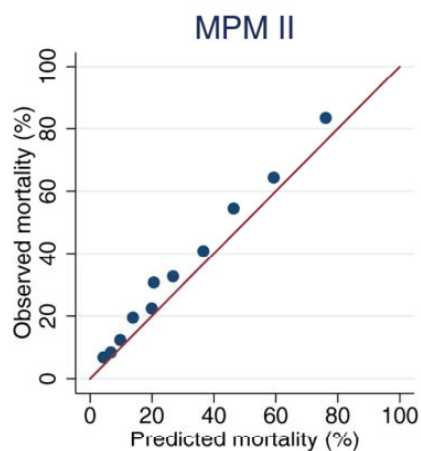
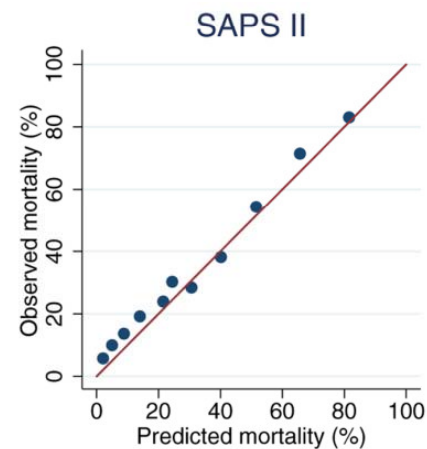
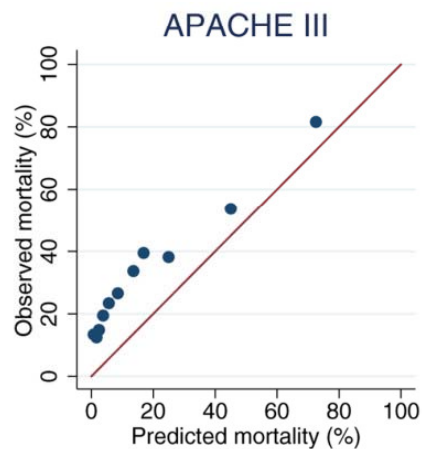
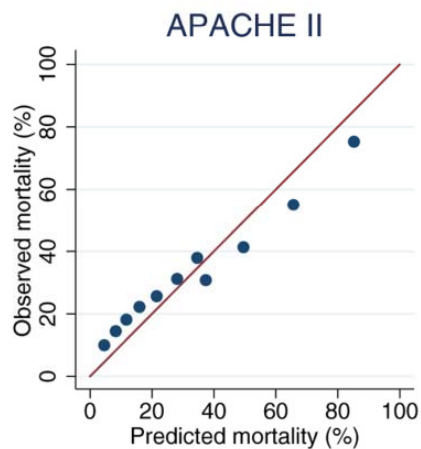
- Βαθμονόμηση (calibration)
  - ▣ Σύγκριση παρατηρηθέντων και προβλεφθέντων αποτελεσμάτων
- Διακριτική ευχέρεια (discrimination)
  - ▣ Δυνατότητα διάκρισης μεταξύ αυτών που έχουν (πάθει) την έκβαση ή όχι

# Προγνωστικό μοντέλο μετεγχειρητικής ναυτίας (24h)

## βαθμονόμηση



# Προγνωστικά μοντέλα ΜΕΘ



# Θνητότητα μετά από χειρουργείο παχέος εντέρου

διακριτική ευχέρεια

**Table 2 | Mortality after colorectal surgery in relation to number of risk factors present in two cohorts<sup>20 21</sup>**

No of risk factors	Initial cohort		Validation cohort	
	No of deaths/ patients	Mortality (%)	No of deaths/ patients	Mortality (%)
0	3/580	0.5	2/424	0.5
1	11/557	2.0	6/366	1.6
2	20/223	9.0	11/153	7.2
3	9/56	16.1	22/47	46.8
4	5/10	50.0	7/10	70.0
Total	48/1426	3.3	48/1000	4.8

# EuroSCORE (1995)

**Table 1| Predicted and observed mortality by EuroSCORE risk level for Australian patients having coronary artery bypass grafting<sup>17</sup>**

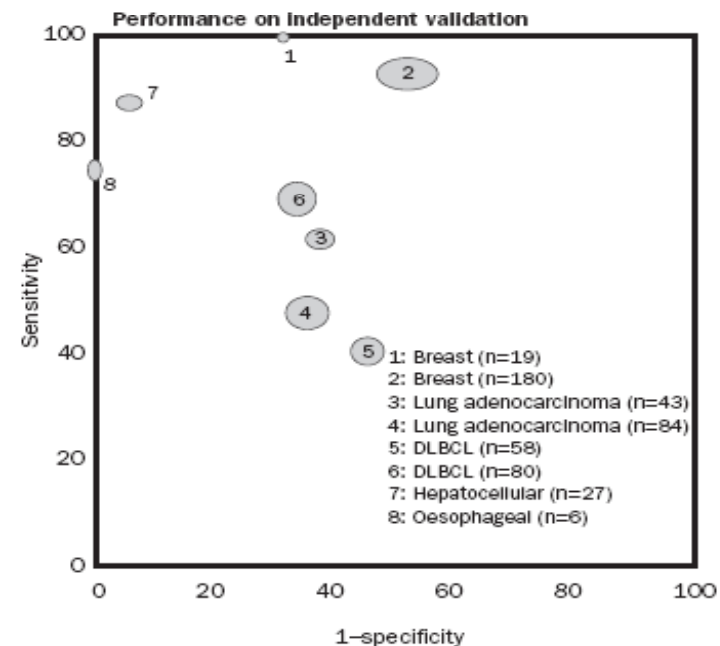
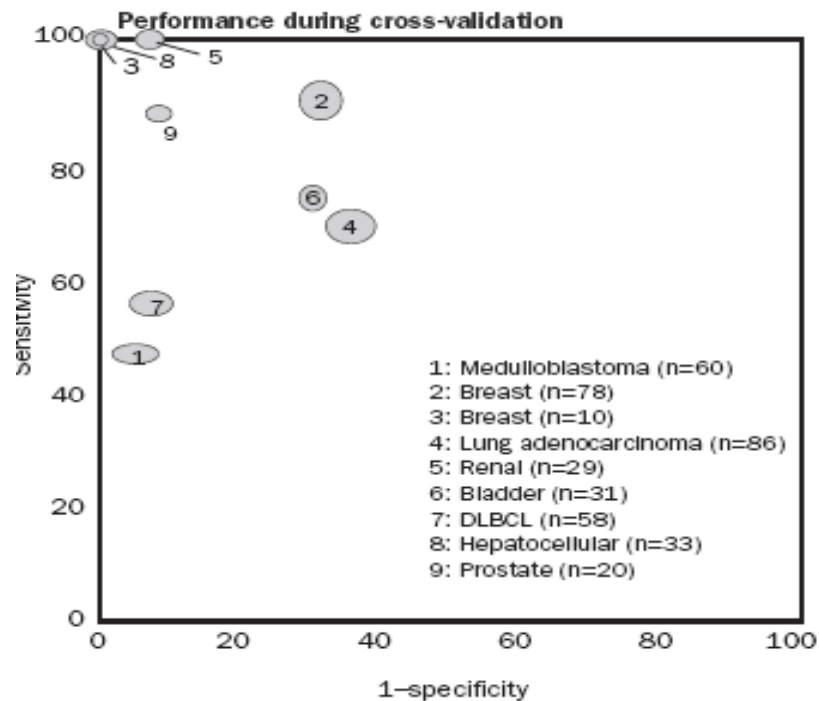
EuroSCORE	No of deaths/ patients	Observed mortality (%) (95% CI)	Predicted mortality (%) (95% CI)
0-2 (low risk)	8/1955	0.41 (0.18 to 0.80)	1.03 (0.99 to 1.06)
3-5 (medium risk)	17/1996	0.85 (0.50 to 1.36)	3.90 (3.87 to 3.94)
≥6 (high risk)	87/1641	5.30 (4.27 to 6.50)	8.52 (8.39 to 8.65)
Total	112/5592	2.00 (1.65 to 2.40)	4.25 (4.16 to 4.34)

# Επιπλοκές μετά από οξύ βήχα

**Table 3 |** Number (percentage) of preschool children developing complications after presenting to primary care with acute cough in relation to signs at presentation

Signs present	Initial cohort	Validation cohort
Neither sign	10/153 (6)	13/95 (14)
Chest signs only	6/33 (18)	4/29 (14)
Fever only	5/18 (28)	1/11 (9)
Both signs	2/5 (40)	0/8 (0)
Total	23/209 (11)	18/143 (13)

# Γιατί τα μοντέλα δε δουλεύουν;





# Γιατί τα μοντέλα δε δουλεύουν;

Characteristic	Studies of major clinical outcomes (n=30)	Other studies (n=54)	Total (n=84)
<b>Year of publication</b>			
1999	1 (3%)	2 (4%)	3 (4%)
2000	2 (7%)	1 (2%)	3 (4%)
2001	6 (20%)	18 (33%)	24 (29%)
2002	18 (60%)	28 (52%)	46 (55%)
2003	3 (10%)	5 (9%)	8 (10%)
<b>Malignant disorder</b>			
Haematological	9 (30%)	9 (17%)	18 (21%)
Solid tumour	21 (70%)	45 (83%)	66 (79%)
<b>Median (IQR) number of samples</b>			
Total	62 (29-96)	30 (18-44)	37 (20-57)
Specific cancer	43 (24-69)	20 (13-36)	25 (15-45)
<b>Microarray type</b>			
cDNA	19 (63%)	31 (57%)	50 (60%)
Oligonucleotide	11 (37%)	23 (43%)	34 (40%)
<b>Median (IQR) number of probes</b>			
	8683 (6817-18 624)	6936 (4569-12 600)	7014 (5534-12 600)
<b>Training</b>			
Independent	9 (30%)	17 (32%)	26 (31%)
Dependent	8 (27%)	20 (37%)	28 (33%)
Both	13 (43%)	17 (32%)	30 (36%)
<b>Validation</b>			
Independent	3 (10%)	1 (2%)	4 (5%)
Cross-validation	6 (20%)	4 (7%)	10 (12%)
Both	3 (10%)	5 (9%)	8 (10%)
None	18 (60%)	44 (82%)	62 (74%)
<b>Outcomes/correlates assessed*</b>			
One	9 (30%)	35 (65%)	44 (52%)
Two to four	12 (40%)	11 (20%)	23 (27%)
Five or more	9 (30%)	8 (15%)	17 (20%)
<b>Significant associations reported†</b>			
Yes	21 (70%)	20 (37%)	41 (49%)
No	9 (30%)	34 (63%)	43 (51%)

# Γιατί τα μοντέλα δε δουλεύουν;

- Προεκβολή ≠ Επικύρωση
  - ▣ Δευτεροβάθμια φροντίδα → πρωτοβάθμια φροντίδα
  - ▣ Άλλοι πληθυσμοί
- Χρηστικότητα
  - ▣ Ομόφωνοι ορισμοί προγνωστικών παραγόντων
  - ▣ Ομόφωνοι ορισμοί εκβάσεων
  - ▣ Ακριβείς μετρήσεις
- Αλλαγές στο χρόνο
  - ▣ Καλύτερες τεχνικές
  - ▣ Πιο σπάνια νοσήματα

# Ενημέρωση του μοντέλου



- Πιο συχνά γεννιούνται νέα μοντέλα παρά ανανεώνονται ήδη υπάρχοντα
  - ▣ 60 προγνωστικά μοντέλα για καρκίνο μαστού
- Προσπάθεια ενημέρωσης του μοντέλου με νέα δεδομένα

# Μελέτες αντίκτυπου του μοντέλου

- Μελέτες που εξετάζουν την συνολική αποτελεσματικότητα του μοντέλου ως προς μεταβολές σε
  - ▣ συμπεριφορά,
  - ▣ κλινικές εκβάσεις,
  - ▣ παραμέτρους κόστους-αποτελεσματικότητας
- Ο καλλίτερος σχεδιασμός για τη μελέτη του αντίκτυπου προγνωστικών μοντέλων είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ομάδων/κοινότητας (cluster randomized trials).

# Μελέτες αντίκτυπου του μοντέλου

Comparison of characteristics of validation study and impact study for prognostic models

Characteristic	Validation study <sup>7</sup>	Impact study
Control group	No	Yes. Index group includes doctors exposed to or using the prognostic model; control group is usual care (without using the model)
Design	Prospective cohort (preferred); retrospective cohort	Cluster randomisation (preferred); before and after
Outcome	Usually occurrence of event (eg, death, complication, treatment response) after a certain time or follow-up period	(Change in) doctors' decisions or behaviour Patient outcome (eg, events, pain, quality of life) Cost effectiveness of care
Follow-up	Yes	No, if outcome is doctors' decisions or behaviour Yes, if outcome is patient outcome or cost effectiveness of care
Statistical analysis and reporting	Model's calibration and discrimination Defining particular risk groups by introducing thresholds Improving or updating a model (if needed)	Comparison of outcome between index and control group—eg, using relative risks, odds ratios, or difference in means

**Table 1.** Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK)

---

## INTRODUCTION

1. State the marker examined, the study objectives, and any prespecified hypotheses.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

2. Describe the characteristics (e.g., disease stage or comorbidities) of the study patients, including their source and inclusion and exclusion criteria.
3. Describe treatments received and how chosen (e.g., randomized or rule-based).

### Specimen characteristics

4. Describe type of biological material used (including control samples) and methods of preservation and storage.

### Assay methods

5. Specify the assay method used and provide (or reference) a detailed protocol, including specific reagents or kits used, quality control procedures, reproducibility assessments, quantitation methods, and scoring and reporting protocols. Specify whether and how assays were performed blinded to the study endpoint.

### Study design

6. State the method of case selection, including whether prospective or retrospective and whether stratification or matching (e.g., by stage of disease or age) was used. Specify the time period from which cases were taken, the end of the follow-up period, and the median follow-up time.
7. Precisely define all clinical endpoints examined.
8. List all candidate variables initially examined or considered for inclusion in models.
9. Give rationale for sample size; if the study was designed to detect a specified effect size, give the target power and effect size.

### Statistical analysis methods

10. Specify all statistical methods, including details of any variable selection procedures and other model-building issues, how model assumptions were verified, and how missing data were handled.
11. Clarify how marker values were handled in the analyses; if relevant, describe methods used for cutpoint determination.

## RESULTS

### Data

12. Describe the flow of patients through the study, including the number of patients included in each stage of the analysis (a diagram may be helpful) and reasons for dropout. Specifically, both overall and for each subgroup extensively examined report the numbers of patients and the number of events.
13. Report distributions of basic demographic characteristics (at least age and sex), standard (disease-specific) prognostic variables, and tumor marker, including numbers of missing values.

### Analysis and presentation

14. Show the relation of the marker to standard prognostic variables.
15. Present univariate analyses showing the relation between the marker and outcome, with the estimated effect (e.g., hazard ratio and survival probability). Preferably provide similar analyses for all other variables being analyzed. For the effect of a tumor marker on a time-to-event outcome, a Kaplan–Meier plot is recommended.
16. For key multivariable analyses, report estimated effects (e.g., hazard ratio) with confidence intervals for the marker and, at least for the final model, all other variables in the model.
17. Among reported results, provide estimated effects with confidence intervals from an analysis in which the marker and standard prognostic variables are included, regardless of their statistical significance.
18. If done, report results of further investigations, such as checking assumptions, sensitivity analyses, and internal validation.

## DISCUSSION

19. Interpret the results in the context of the prespecified hypotheses and other relevant studies; include a discussion of limitations of the study.
  20. Discuss implications for future research and clinical value.
-

# Take home message I

- Η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων δεν είναι ταυτόσημη με την αναγνώριση αιτιολογικών παραγόντων
- Τα προγνωστικά μοντέλα δεν πρέπει να είναι μονοπαραγοντικά.
- Η χρήση υπερβολικά πολλών προγνωστικών παραμέτρων είναι πιο δύσχρηστη κλινικά και εμπεριέχει τον κίνδυνο των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων → 7-10 παρατηρήσεις/ παράγοντα κινδύνου
- Ο καλλίτερος σχεδιασμός για δημιουργία και επικύρωση προγνωστικών παραγόντων είναι οι μελέτες κοόρτης.

# Take home message II

- Η κλινική σημασία ενός προγνωστικού μοντέλου καθορίζεται από την δυνατότητα χρήσης του και σε άλλους πληθυσμούς (γενίκευση).
- Προγνωστικά μοντέλα χωρίς επικύρωση δεν έχουν θέση στην κλινική πράξη.
- Η επικύρωση θα πρέπει να είναι ανεξάρτητη (εξωτερική).
- Η απλότητα και η αξιοπιστία θα πρέπει να είναι βασικά χαρακτηριστικά ενός προγνωστικού μοντέλου.
- Ο καλλίτερος σχεδιασμός για τη μελέτη του αντίκτυπου προγνωστικών μοντέλων είναι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ομάδων/κοινότητας (cluster randomized trials).