

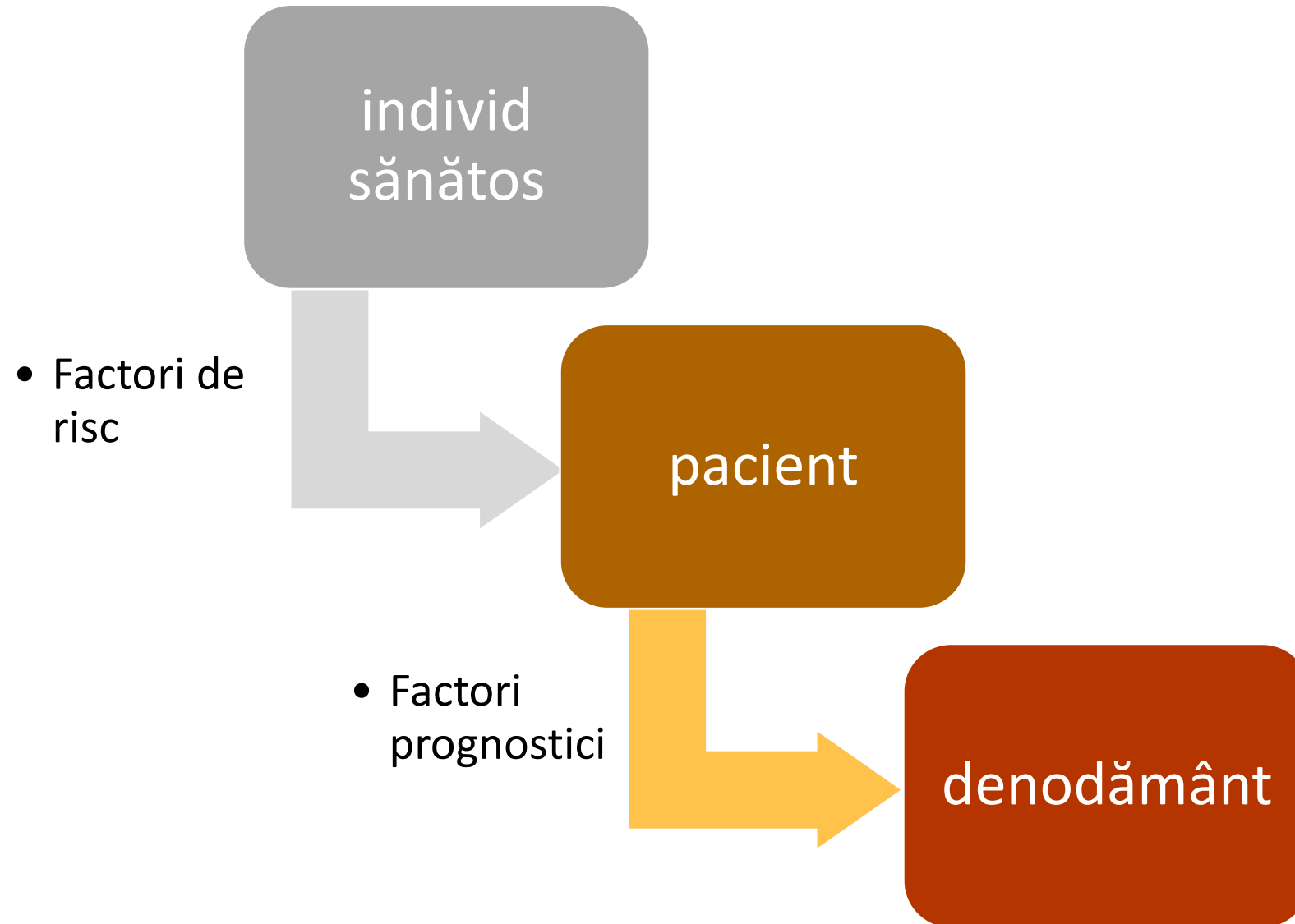
Cercetarea prognostică

Prof Cristian Băicuș
Medicină internă Colentina
Epidemiologie clinică - Școala doctorală

- Cercetarea prognostică este similară celei diagnostice (“diagnostic în viitor”)
- Ambele sunt variante ale cercetării predictive
- **Prognostic** = predicția evoluției și deznodământului unei anumite boli, la un anumit pacient
- **1. diagnostic → 2. eventual etiologie → 3. prognostic**

1. Se assemblează o populație de pacienți care reprezintă un anumit domeniu al practicii clinice (boală)
2. Se măsoară predictorii potențiali utilizând metode similare celor din practica clinică (ușor de măsurat, fezabil în practica zilnică)
3. Se măsoară efectul relevant cât de acurat posibil
4. În analiză se folosește mai degrabă riscul absolut decât cel relativ
5. Nu ne facem grijă cu privire la factorii de confuzie, pentru că acest fapt nu are relevanță

6. Nu se începe cu prea mulți predictorii în raport cu numărul de pacienți care suferă efectul
7. Se includ în model predictorii care adaugă ceva la puterea predictivă a modelului, dar atenție la modelele “induse de date” (argument împotriva regresiei în trepte)
8. Riscul absolut să se poată calcula pentru combinațiile de predictorii într-un mod practic (de ex scor de risc sau nomogramă)
9. Evaluați puterea de discriminare și calibrarea modelului de predicție
10. Modelul trebuie validat intern și corectat împotriva supra-optimismului (*bootstrapping, heuristic shrinkage, penalized regression*)
11. Modelul se validează extern prin aplicarea la o altă populație din același domeniu (boală)



- Efectul (prognosticul) (variabila dependentă) este determinat de factori biologici în mare măsură necunoscuți, multipli (variabile independente), complecși, care interacționează, și cu mare variabilitate între subiecți.
- Mecanismele lor de acțiune nu sunt întotdeauna cunoscute, iar dacă sunt cunoscute nu sunt ușor de evaluat
- Totuși, de multe ori se pot face predicții acurate prin combinarea câtorva caracteristici clinice și non-clinice ușor de măsurat, deseori nelegate cauzal de efect
 - Ex: risc fr șold din: vârstă, sex, înălțime, utilizare baston/cadru, fumat, greutate (Burger, 1999), care probabil se corelează cu factori cauzali cum ar fi: densitate osoasă și calitate osoasă scăzute, impactul asupra osului la cădere, instabilitatea posturală.

Proces multivariabil

textbook prognosis = **prognosticul bolii** – supraviețuirea la 5ani în cancerul de pancreas este de x % \Leftrightarrow **prognosticul unui anumit pacient**

- Reguli de predicție clinică, modele de predicție clinică, scoruri de risc

Natură predictivă, nu cauzală

- Cercetare cauzală (etiologică, terapeutică)
 - Ajustare pentru factori de confuzie
 - Trebuie explicată orice asociere (criterii de cauzalitate)
- Cercetare predictivă (prognostic, diagnostic)
 - Nu ne interesează dacă relație este cauzală, ci numai predicția

1. Study design

- Cohortă (RR, HR=analiza supraviețuirii)
 - Obiectiv:
 - De evaluat care dintre factorii prognostici (FP) potențiali contribuie la predicția efectului
 - Dacă un FP nou aduce ceva în plus pe lângă cei consacrați (modelul validat)
 - Comparația puterii predictive a doi (noi) markeri
- = furnizarea cunoștințelor cantitative privind apariția unui efect într-o perioadă de timp în funcție de mai mulți predictorii

2. Colectarea datelor

- Studiu longitudinal (cohortă), în care FP sunt măsurați înainte de apariția efectului
- De la ore la zile, luni, ani
- Sunt incluși toți pacienții consecutivi cu o afecțiune anumită, care sunt susceptibili să dezvolte efectul de interes
- FP și efectele, măsurate la **toți** pacienții
- Dacă au ajuns la includere trecând prin filtre (îngrijire secundară/terțiară), se descriu amănunțit aceste filtre
- Orbire (studii retrospective); cei care adună datele să nu cunoască ipoteza studiului

Factorii prognostici

- Istoric
 - Ex fizic
 - Teste dg (imagistică, teste biologice)
 - Caracteristici ale severității bolii
 - Intervenții
-
- Clar definiți
 - Măsurătoare reproductibilă (pt aplicarea rezultatelor studiului în practică)
 - Măsurători elaborate, specializate – de evitat (cu excepția cazului în care aduc îmbunătățiri substanțiale)
 - Predictorii proxi/surogat
 - A nu se include nr mare de predictorii (← literatură, practica clinică)

Efecte

- Importante pt pacient (POEMs, hard)
 - Remisiune, supraviețuire, durere, calitatea vieții
 - Nu proxy/intermediare (DOE)
- Definiție/criterii, măsurători clare (în contrast cu FP, care trebuie să mimeze pe cei folosiți în practica zilnică)
- Orizontul de timp al predicției
- Orbirea evaluatorilor, care nu trebuie să cunoască FP (cu excepția efectelor care nu pot fi greșit clasificate, de ex mortalitatea de orice cauză)

Erori sistematice și *confounding*

- Confounding (factorii de confuzie) – nu contează
- Lipsa orbirii evaluatorilor efectului la prezența/absența FP
- Pierderea selectivă din vedere (*follow-up*) – analiza ITT în RCT

3. Analiza datelor

cercetarea prognostică multivariabilă

- Obiective:
 - Găsirea FP care contribuie la prognostic, și determinarea măsurii în care contribuie fiecare
 - Model (regulă) de predicție multivariabil
 - Risc absolut (incidența)

3. Analiza datelor

cercetarea prognostică multivariabilă

- Efecte:
 - Cel mai frecvent: dihotomic (da/nu)
 - Incidența cumulată (probabilitatea 1-100%) a efectului după un anumit interval de timp (t) este prezisă utilizând FP măsurați înaintea t .
 - Interval de timp mai scurt, toți participanții sunt urmăriți
 - Interval de timp mai lung, durata urmăririi diferă între participanți – metoda Kaplan-Meier (bivariată) sau modelul hazardului proporțional (Cox)
- Mai rar: continuu, sau ordinal

3. Analiza datelor

cercetarea prognostică multivariabilă

- Mărimea eșantionului:
 - Ideal: câteva sute de efecte (evenimente)
 - Regresia logistică: cel puțin 10 efecte / fiecare variabilă independentă din model

3. Analiza datelor

cercetarea prognostică multivariabilă

- Analiza datelor:
 - Efect dihotomic la un anumit moment (ex: riscul de deces la 6 luni=incidență cumulată): regresie logistică, cu AUROC model
 - Efecte *time to event*: Kaplan-Meier (Cox pt multivariabilă), c-statistic (echiv AUROC)
 - Efect continuu: regresie lineară multiplă

3. Analiza datelor

cercetarea prognostică multivariabilă

- Validarea internă și contractarea modelului:
 - Dacă nr predictorilor este prea mare raportat la eșantion, apare *overfitting* (rezultate prea optimiste privind acuratețea)
 - Se aplică validarea internă (*bootstrapping*) și contractarea (*shrinkage*) ale modelului
- Validarea externă – alt eșantion
- (sau divizarea eșantionului inițial, 60/40 sau 66/33%, o parte pentru derivarea modelului, cealaltă pt validare – mai puțin valid)



Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research



EQUATOR resources in [German](#) | [Portuguese](#) | [Spanish](#)

- [Home](#)
- [About us](#)
- [Library](#)
- [Toolkits](#)
- [Courses & events](#)
- [News](#)
- [Blog](#)
- [Librarian Network](#)
- [Contact](#)

[Home](#) > Error 404

Page not found

Please try searching, or use one of the links below.

Recent Posts

- [EQUATOR Canada Publication School](#)
- [REWARD | EQUATOR Conference 20-22 February 2020](#)
- [REWARD | EQUATOR Conference 2020](#)
- [EQUATOR and PAHO launch online course in Spanish](#)
- [Early-career researchers praise EQUATOR Publication School](#)
- [Protected: OUCAGS Research Skills Course: Resources page](#)
- [EQUATOR Lightning Workshops in Oxford 2019](#)
- [Spin: misinterpretation of study results](#)
- [UK EQUATOR Centre hosts researcher on spin](#)
- [Exploring the endorsement of STROBE and its extensions by journals](#)

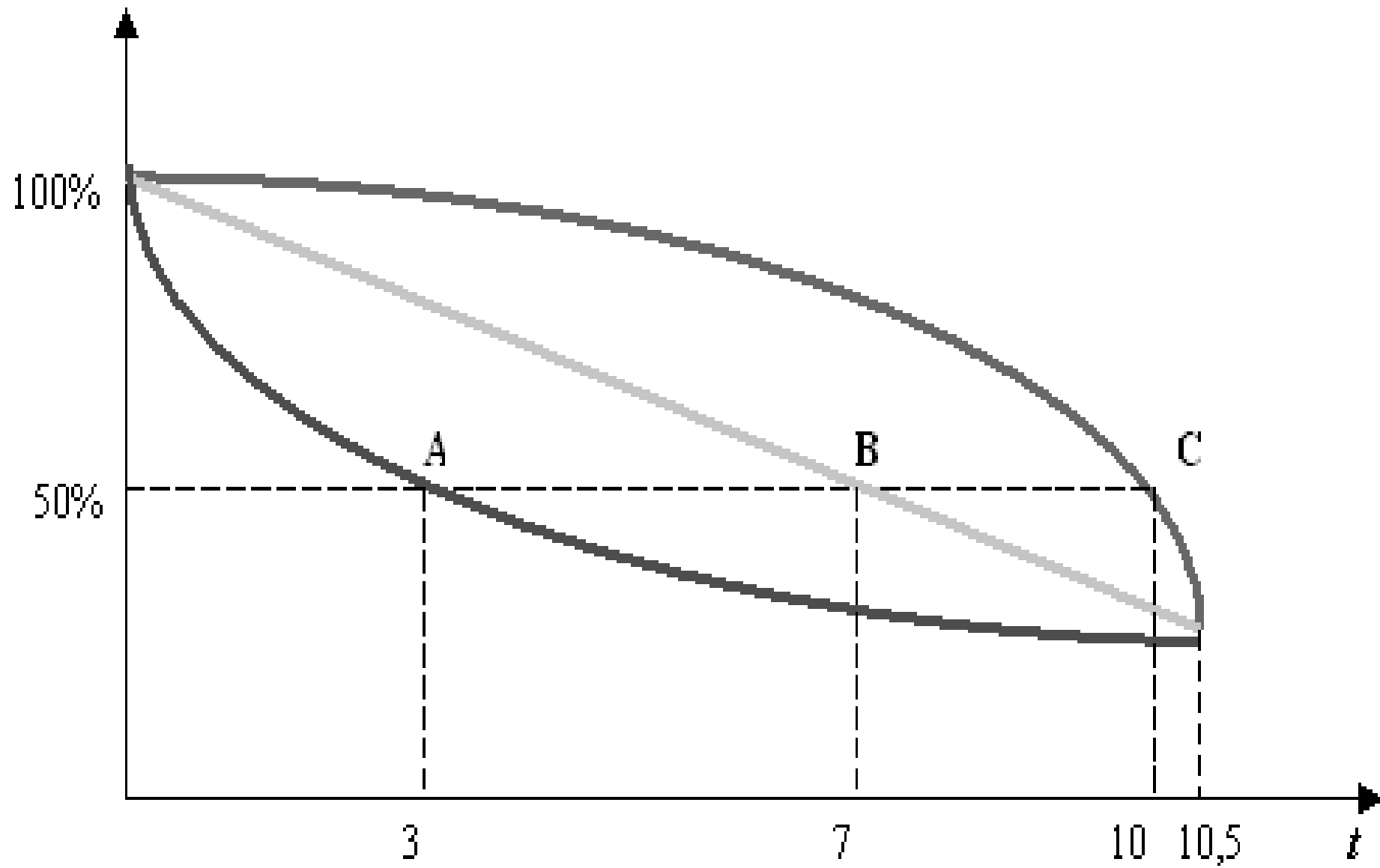
Most Used Categories

Reporting guidelines for main study types

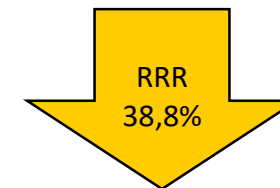
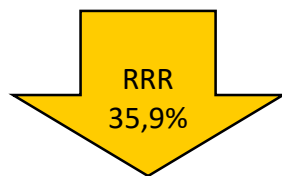
Randomised trials	CONSORT	Extensions
Observational studies	STROBE	Extensions
Systematic reviews	PRISMA	Extensions
Study protocols	SPIRIT	PRISMA-P
Diagnostic/prognostic studies	STARD	TRIPOD
Case reports	CARE	Extensions
Clinical practice guidelines	AGREE	RIGHT
Qualitative research	SRQR	COREQ
Animal pre-clinical studies	ARRIVE	
Quality improvement studies	SQUIRE	
Reporting guidelines	SQUIRE	

Analiza supraviețuirii

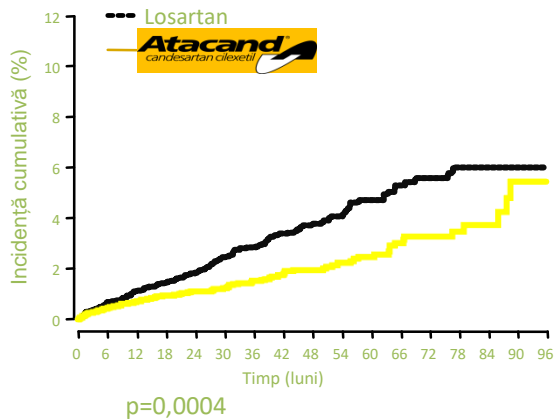
- Variabila dependentă: **timpul până la apariția efectului**
- momentul inițial?
- unii dintre subiecți nu suferă efectul - **cenzurați**



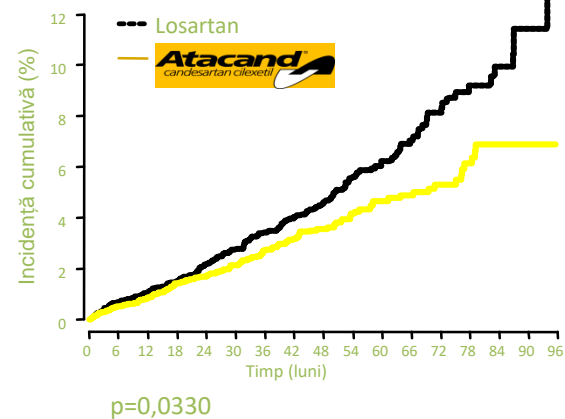
Componentele obiectivului primar



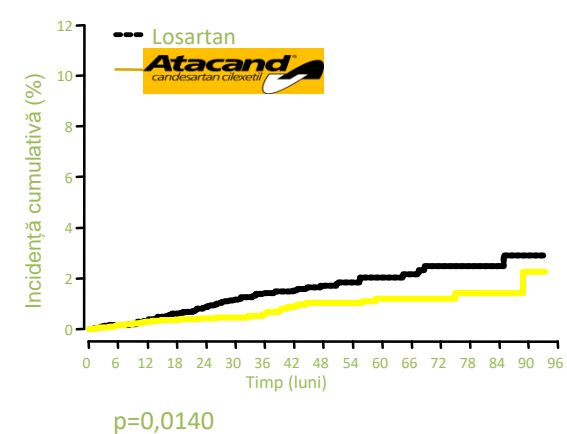
Insuficiență cardiacă



Aritmii



Boală arterială periferică

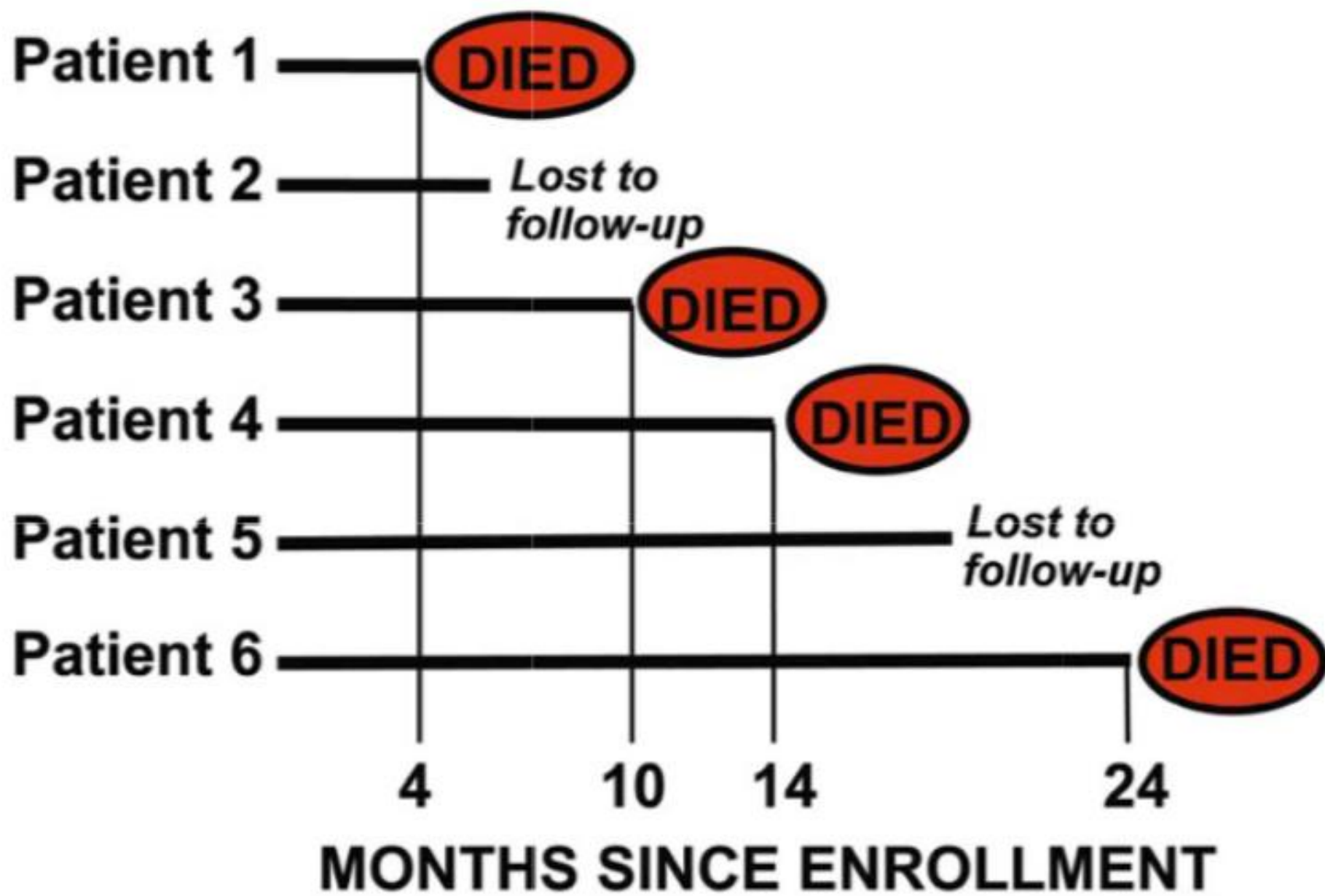


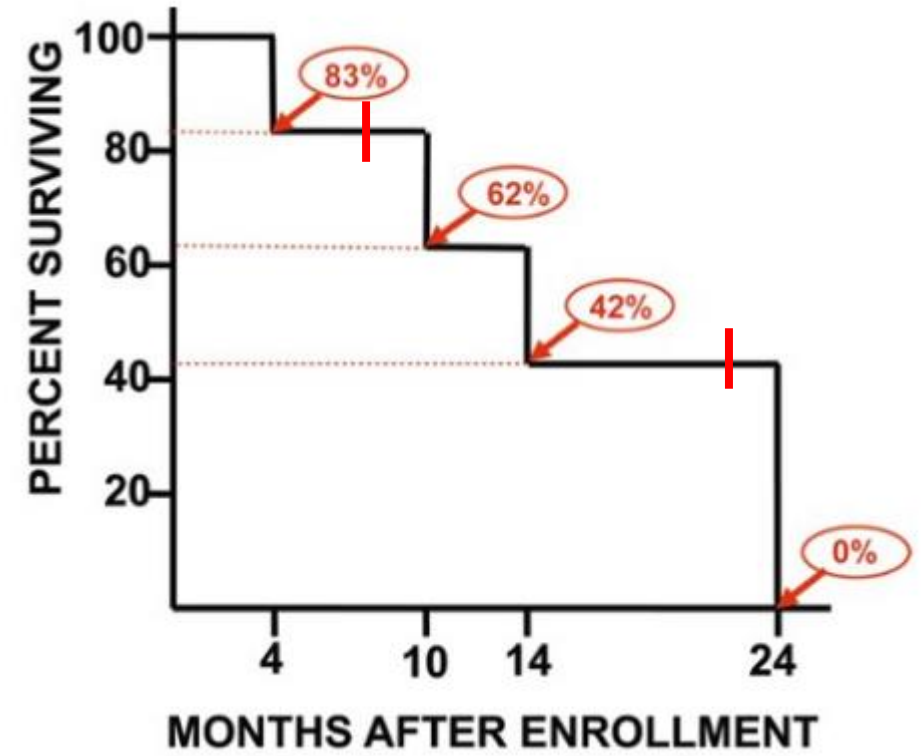
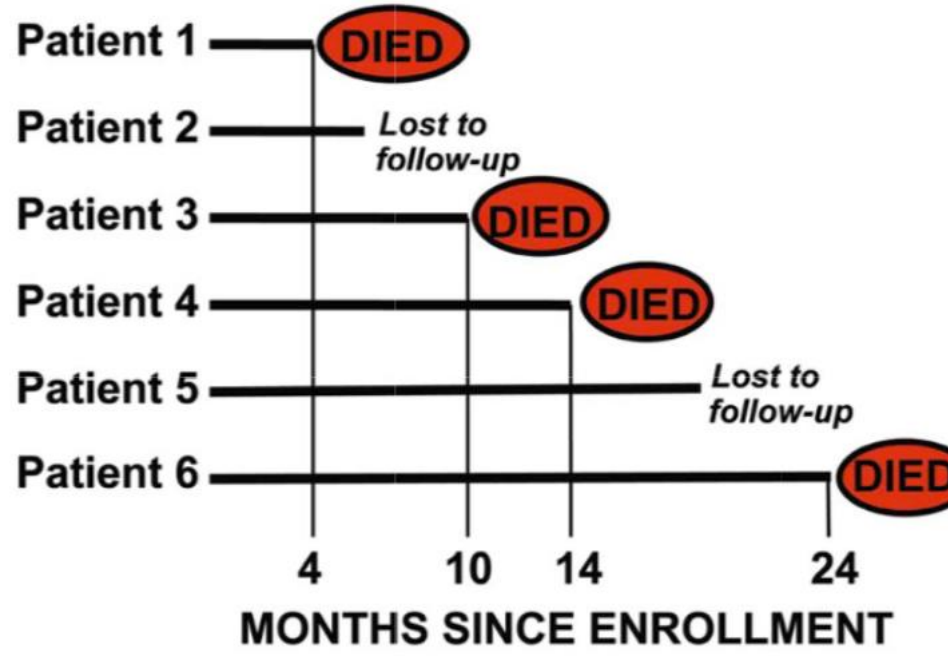
Analiza supraviețuirii

- Curba Kaplan-Meyer
- log rank test (Mantel-Haenszel) (p)
- supraviețuire mediana (CI)

Analiză multivariabilă:

- modelul lui Cox
- relative hazard, hazard ratio (CI, p)



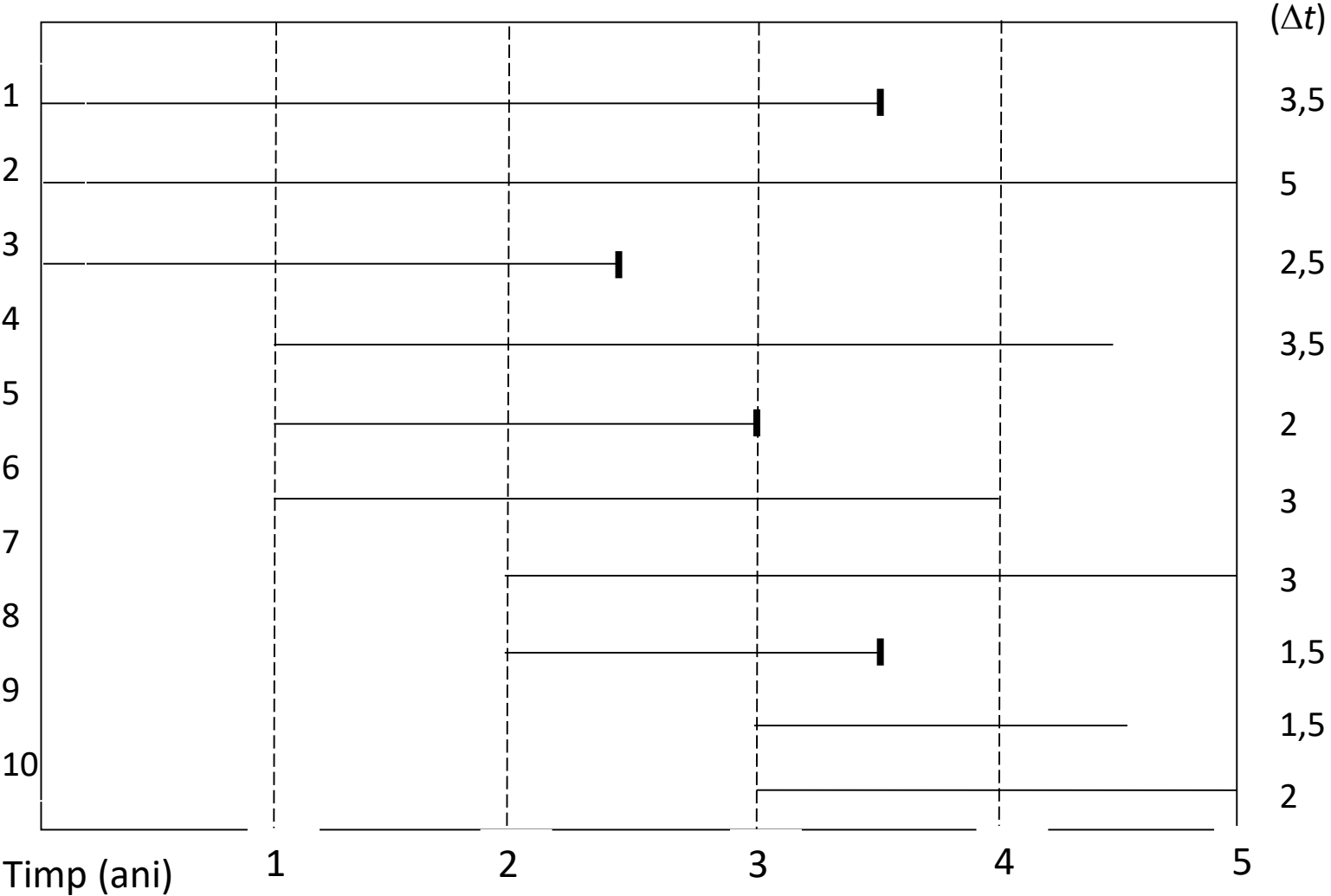


(1) Timpul până la deces	(2) Supraviețuitori în acel moment	(3) Decese în momentul respectiv	Proporția deceselor în momentul respectiv (col3/col2)	Proporția supraviețuitor ilor în momentul respectiv (1-col4)	Supraviețuire a cumulată (proporția cumulată a celor care au supraviețuit)
4	6	1	0.167	0.833	0.833
10	4	1	0.250	0.750	0.625
14	3	1	0.333	0.667	0.417
24	1	1	1.000	0.000	0.000

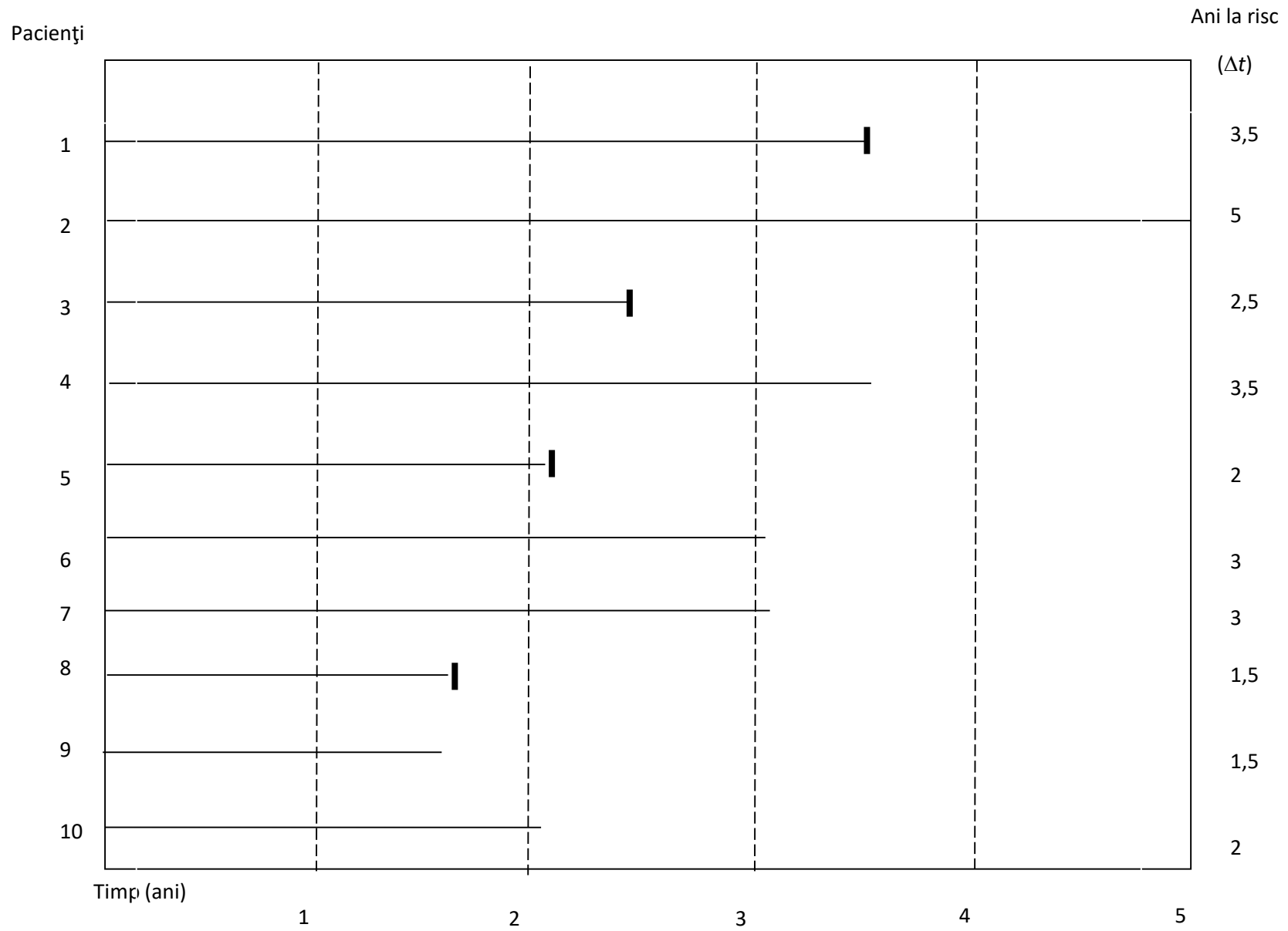
Densitatea incidenței

Pacienți

Ani la risc



4/27,5 pacienți-ani, sau 14,5 % de pacienți-ani



*AML survival.sav [DataSet1] - SPSS Data Editor

File Edit View Data Transform Analyze Graphs



5:

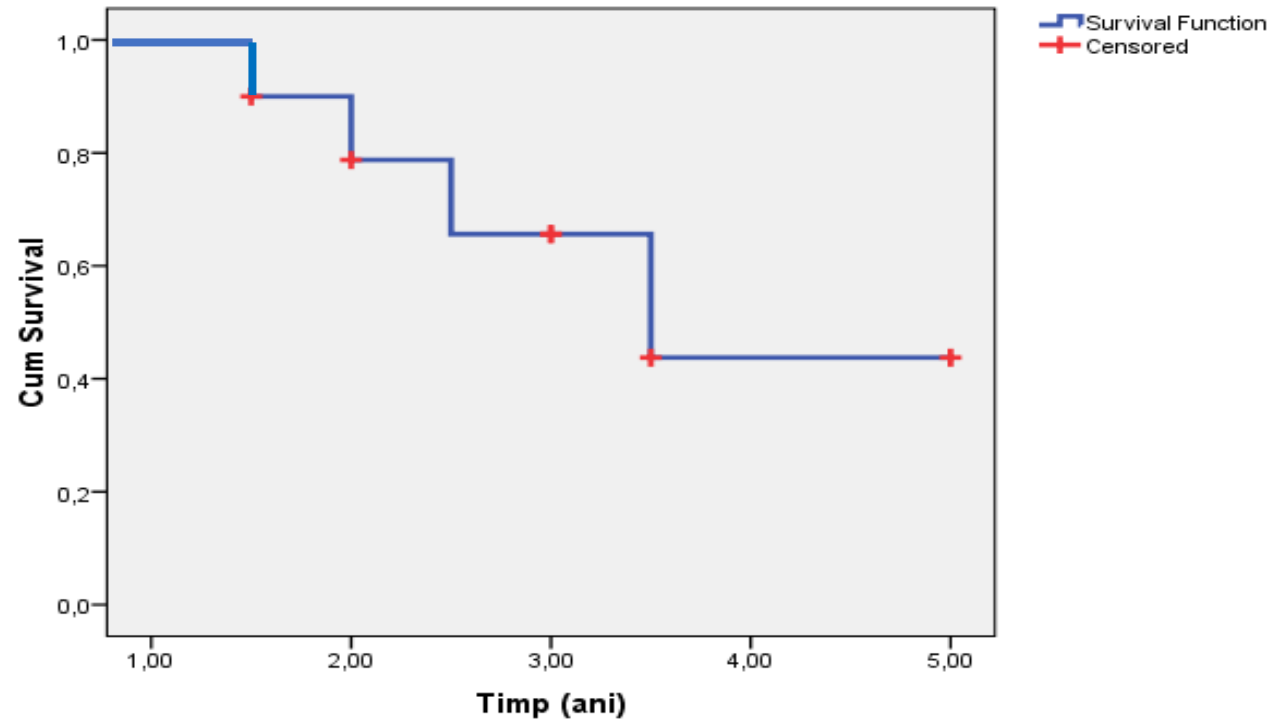
	time	status	var
1	3,50	1	
2	5,00	0	
3	2,50	1	
4	3,50	0	
5	2,00	1	
6	3,00	0	
7	3,00	0	
8	1,50	1	
9	1,50	0	
10	2,00	0	
11	.	.	
12	.	.	
13			

Survival Table

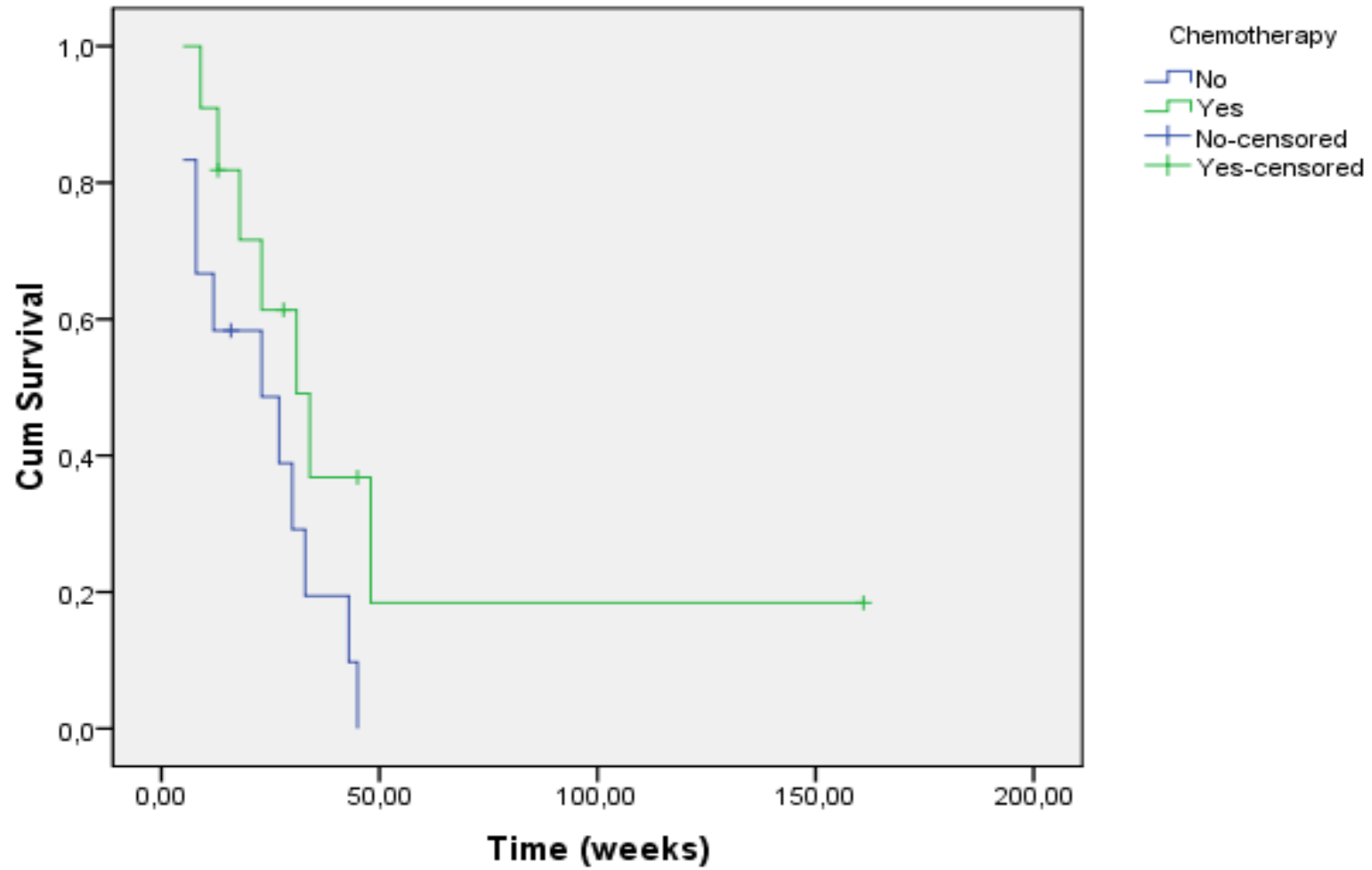
	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
1	1,500	Deces	,900		1	9
2	1,500	Cenzurat			1	8
3	2,000	Deces	,788		2	7
4	2,000	Cenzurat			2	6
5	2,500	Deces	,656		3	5
6	3,000	Cenzurat			3	4
7	3,000	Cenzurat			3	3
8	3,500	Deces	,438		4	2
9	3,500	Cenzurat			4	1
10	5,000	Cenzurat			4	0

Time	Suprav	Decese	Proportie decese	Proportie suprav	Suprav cumul
1,5	10	1 deces 1 cenzurat	1/10=0,100	0,900	0,900
2	8	1 deces 1 cenzurat	1/8=0,125	0,875	0,787
2,5	6	1 deces	1/6=0,166	0,833	0,655
3	5	2 cenzurat			
3,5	3	1 deces 1 cenzurat	1/3=0,333	0,666	0,436

Survival Function



Survival Functions



Log-rank: $p=0,065$

Bibliografie

- Clinical Epidemiology. Principles, Methods, and Applications for Clinical Research. DE GROBBEE, AW Hoes. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, USA, 2009.
- Clinical Epidemiology. How to Do Clinical Practice Research. RB Haynes, DL Sackett, GH Guyatt, P Tugwell. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.