

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΩΙΜΗΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗΣ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΑΙ ΣΕ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ) ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ «BIG-DATA» ΚΑΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ

Βασιλική Δανηλάτου, MD^{1,2}; Δημήτρης Μαυροειδής, PhD³; Χρήστος Τζαγκαράκης, PhD³, Δέσποινα Αντωνακάκη PhD³, Αλέξανδρος Καντεράκης PhD³, Θεόδωρος Κωστούλας PhD⁴, Σωτήριος Ιωαννίδης PhD^{3,5}.

¹Bournemouth University, ²Sphynx Technology Solutions, ³Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας, ⁴ Πανεπιστήμιο Αιγαίου, ⁵ Πολυτεχνείο Κρήτης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νοσηλεία των ασθενών με καρκίνο σε ΜΕΘ συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα τόσο άμεσα όσο και απώτερα. Υπάρχουν διάφορα μοντέλα πρόβλεψης της ενδονοσοκομειακής θνητότητας στις ΜΕΘ που στηρίζονται σε κλασσική στατιστική ανάλυση δεδομένων που έχουν καταγραφεί το 1^ο 24ωρο νοσηλείας, αλλά όχι ειδικά για τους ασθενείς με καρκίνο. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η πρόβλεψη τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης θνητότητας χρησιμοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης (ML).

Μελετήθηκαν 5.691 ασθενείς ΜΕΘ με καρκίνο από τη βάση Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC-III). Συνολικά για κάθε ασθενή καταγράφηκαν 1.752 χαρακτηριστικά:

- Δημογραφικά
 - Κλινικά
 - Εργαστηριακά
 - διάρκεια παραμονής
 - αριθμός νοσηλείων
 - γνωστοί αλγόριθμοι πολυοργανικής ανεπάρκειας
 - Μεταγγίσεις
 - Φάρμακα
 - Επεμβάσεις
 - Ιατρικές σημειώσεις με μέθοδο επεξεργασίας φυσικής γλώσσας
- Χρησιμοποιήθηκε η διαδικτυακή πλατφόρμα JADBIO ανάλυσης δεδομένων με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης (ML) και έγινε σύγκριση με γνωστούς αλγορίθμους πρόβλεψης.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Βασιλική Δανηλάτου
<Bournemouth University>
Email: vdanilatou@bournemouth.ac.uk
Phone: +306947530059
LinkedIn: vasilikidanilatou

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νοσηλεία ασθενών με καρκίνο στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα ενδονοσοκομειακά και απώτερα. Τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα αφορούν μόνο την πρώιμη θνητότητα βασιζόμενα σε εργαστηριακά της 1^{ης} ημέρας νοσηλείας, ενώ η όψιμη θνητότητα δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί λόγω ελλιπούς παρακολούθησης και πολυπλοκότητας των κλινικών δεδομένων. Οι σύγχρονες ιατρικές βάσεις περιέχουν ένα τεράστιο όγκο (big-data) διαχρονικών, πολυπαραμετρικών δεδομένων, που οι κλασσικές στατιστικές μέθοδοι εξαγωγής προγνωστικών μοντέλων αδυνατούν να διαχειριστούν. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει τη δυνατότητα χρήσης αυτοματοποιημένων τεχνικών μηχανικής μάθησης (ML) και τεχνητής νοημοσύνης για την πρόβλεψη της πρώιμης και όψιμης θνητότητας (m0, m1, m3, m6, m12, m>12 μήνες) ασθενών με καρκίνο στις ΜΕΘ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν 5.691 ασθενείς (>15 ετών) ΜΕΘ με καρκίνο από τη βάση MIMIC-III (διάμεση ηλικία 67 ετών). Κριτήρια αποκλεισμού: κύηση ή λοχεία (n= 15) και ασθενείς με εντολή μη εφαρμογής αναζωογόνησης (n=358). Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις κλάσεις: 902 (17%) απεβίωσαν κατά την πρώτη νοσηλεία (μέσος όρος 10,61 ημέρες), 2.659 (50%) απεβίωσαν αργότερα (διάμεσος χρόνος 482 ημέρες), ενώ 1.757 (33%) καταγράφονται ως ζωντανοί στη βάση. Για κάθε ασθενή, συλλέχθηκαν 1.752 χαρακτηριστικά (δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά, διάρκεια παραμονής, αριθμός νοσηλείων, γνωστοί αλγόριθμοι πολυοργανικής ανεπάρκειας, μεταγγίσεις, φάρμακα, επεμβάσεις, και ιατρικές σημειώσεις με μέθοδο επεξεργασίας φυσικής γλώσσας). Τα μοντέλα πρόβλεψης χτίστηκαν στη διαδικτυακή πλατφόρμα JADBIO. Δοκιμάστηκαν διαφορετικοί αλγόριθμοι με παραμετροποίηση και τη μέθοδο bootstrap bias-corrected cross-validation που δίνει μετριοπαθή αποτελέσματα.

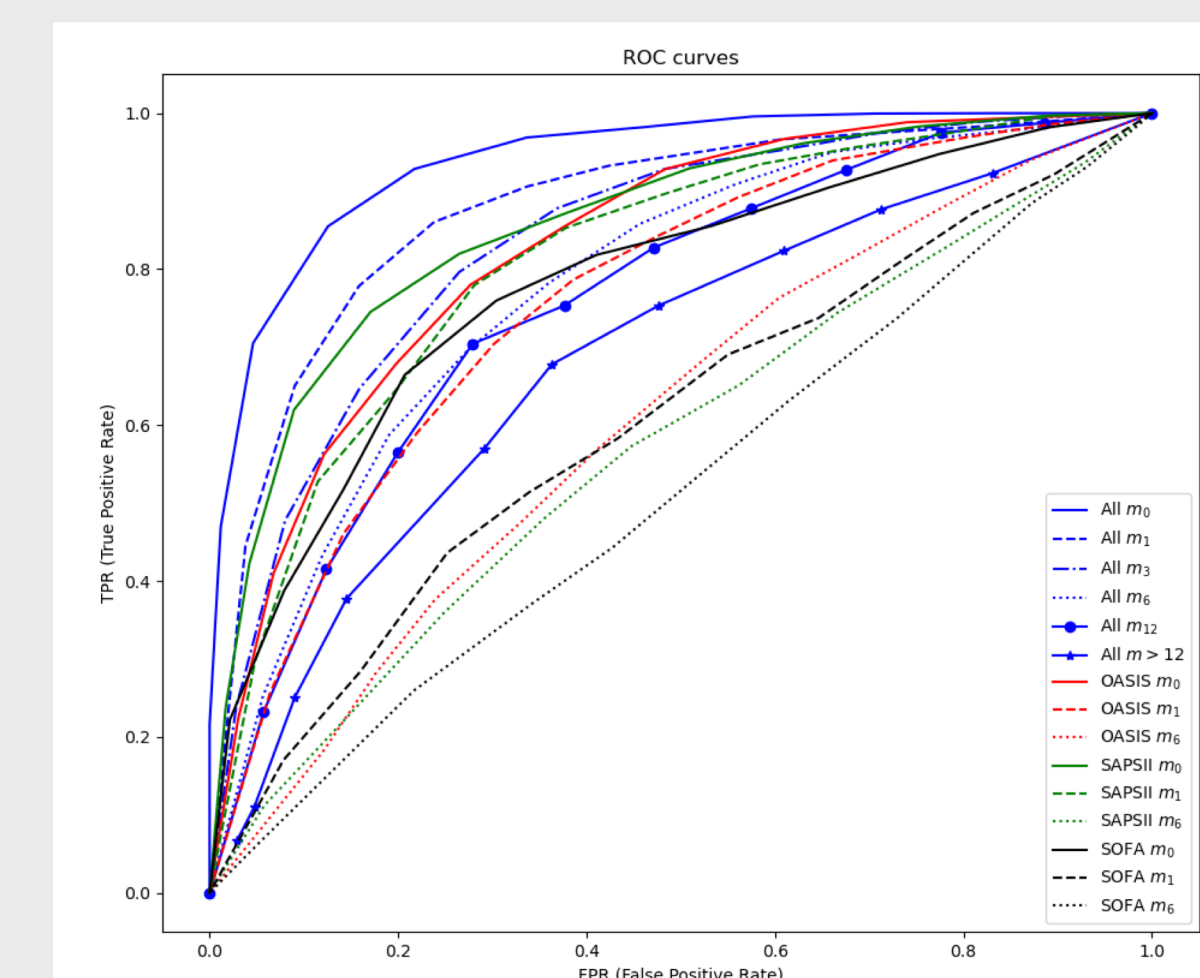
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αλγόριθμος Random Forests είχε την υψηλότερη απόδοση για την πρόγνωση θνητότητας (συνολικό AUC= 0,83). Αναλυτικά τα μοντέλα πρόβλεψης θανάτου στους μήνες (m) 0, 3, 6, 12 και >12 είχαν AUC ήταν 0.94, 0.88, 0.84, 0.78, 0.76, 0.74 αντίστοιχα (Εικόνα 1). Οι μετρικές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων πρόβλεψης φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Η χρήση πολλαπλών παραμέτρων είχε πολύ καλύτερη απόδοση σε σχέση με τα κλασσικά μοντέλα πρόβλεψης τόσο για την πρώιμη όσο και για την όψιμη θνητότητα. Για να είναι ερμηνεύσιμα τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν οι αλγόριθμοι LASSO και Test-budgeted Statistically Equivalent Signature (SES) που ανέδειξαν τα κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά με προγνωστική σημασία (Πίνακας 2). Για την πρώιμη θνητότητα (<30 ημέρες) η παρουσία μεταστατικού καρκίνου, η διασωλήνωση, η αναπνευστική συχνότητα, η υποξαιμία και η νεφρική ανεπάρκεια, ενώ για την όψιμη (>30 ημερών) η παρουσία μεταστατικού καρκίνου, ηλικία, επεμβάσεις και οι μεταγγίσεις (Πίνακας 2).

Πίνακας 1. Απόδοση των διαφόρων μετρικών που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μοντέλων πρόβλεψης θνητότητας χρησιμοποιώντας 1.752 κλινικο-εργαστηριακά χαρακτηριστικά

Πρόγνωση θνητότητας	AUC	Accurac y	F1 score	Specificit y	Sensitivit y	Avg F1score
1 ^η εισαγωγή	0.94	0.88	0.82	0.91	0.82	0.86
30 ημέρες	0.88	0.85	0.89	0.84	0.78	0.69
90 ημέρες	0.84	0.79	0.85	0.74	0.79	0.51
180 ημέρες	0.78	0.72	0.49	0.72	0.71	0.69
365 ημέρες	0.76	0.72	0.5	0.72	0.7	0.69
>365 ημέρες	0.74	0.68	0.76	0.64	0.74	0.54

Εικόνα 1. Σύγκριση AUC των μοντέλων πρόβλεψης σε διαφορετικούς χρόνους (κατά τη εισαγωγή, 1, 3, 6, 12 και >12 μήνες μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ)



Πίνακας 2. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας ασθενών με καρκίνο στις ΜΕΘ (min1stRR: ελάχιστη τιμή αναπνευστικού ρυθμού 1^{ης} ημέρας νοσηλείας στη ΜΕΘ, mean1stRR: διάμεση τιμή αναπνευστικού ρυθμού 1^{ης} ημέρας νοσηλείας στη ΜΕΘ, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, RDW: Red cell width, OASIS: Outcome and Assessment Information Set, SAPSII: Simplified Acute Physiology Score)

Πρόγνωση θνητότητας	Χαρακτηριστικά με προγνωστική αξία						
1 ^η εισαγωγή	Διασωλήνωση	Min 1stRR	Μεταστατικός καρκίνος	Αλβουμίνη	Mean 1stRR	ΣΑΠ	RDW
30 ημέρες	Μεταστατικός καρκίνος	OASIS επέμβαση	Διάρκεια νοσηλείας	Νεφρική ανεπάρκεια	1 st day chloride max	SAPSII score	PaO2
90 ημέρες	Μεταστατικός καρκίνος	Ανοιχτή επέμβαση καρδιάς	ALP	OASIS Διάρκεια νοσηλείας πριν ΜΕΘ	GCS	1 st day chloride max	Ηλικία
180 ημέρες	Μεταστατικός καρκίνος	AST	Αλβουμίνη	RDW	Αορτοστεφανίαία παράκαμψη	OASIS επέμβαση	
365 ημέρες	Μεταστατικός καρκίνος	Ηλικία	SAPSII score	Ετοποσίδη	PaO2	FFP	Βιοψία πνεύμονος
>365 ημέρες	Μεταγγιση ΣΕ						

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η πρόγνωση της πρώιμης και όψιμης θνητότητας στους ασθενείς με καρκίνο στη ΜΕΘ αποτελεί σημαντική πρόκληση. Η μελέτη αυτή χρησιμοποιεί ένα πολυδιάστατο μοντέλο και μεγάλο πλήθος διαφορετικών αλγορίθμων μηχανικής μάθησης προκειμένου να βρει το βέλτιστο προγνωστικό μοντέλο ξεπερνώντας τα προβλήματα των πολλαπλών διαστάσεων (curse of dimensionality) της ανισορροπίας των διαφορετικών κλάσεων και των ελλειψών στοιχείων στη βάση δεδομένων. Η προσέγγιση αυτή φαίνεται να υπερτερεί των κλασσικών μοντέλων πρόβλεψης.

Η JADBIO έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται γνώσεις προγραμματισμού από το χειριστή, είναι εξαιρετικά γρήγορη και εύχρηστη για τους κλινικούς και παράγει σαφή αποτελέσματα με κλινική σημασία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο δείκτης των ερυθρών RDW αναδείχτηκε ως προγνωστικός παράγοντας τόσο για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα όσο και αργότερα.

Η χρήση αυτόματων τεχνικών μηχανικής μάθησης σε πολυδιάστατες βάσεις δεδομένων αποτελεί δυνητικά ένα χρήσιμο εργαλείο για τον κλινικό γιατρό. Η εκτίμηση της όψιμης θνητότητας μπορεί να βελτιωθεί με τεχνικές βαθιάς εκμάθησης και νευρωνικών δικτύων, ενώ εξωτερική επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες, σύγχρονες βάσεις είναι αναγκαία.

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Καθ. Ιωάννη Τσαμαρδίνο για την ευγενική προσφορά του JADBIO. Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από ερευνητικά προγράμματα που συγχρηματοδοτούνται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, το έργο CONCORDIA (αριθ. 875351) και από το πρόγραμμα έρευνας και καινοτομίας: European Union's Horizon 2020 της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το έργο ASCAPE (αριθ. 875351).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fuchs PA, Czech IJ, Krzych ŁJ. The Pros and Cons of the Prediction Game: The Never-ending Debate of Mortality in the Intensive Care Unit. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(18):3394. doi:10.3390/ijerph16183394
2. Rajkumar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. N Engl J Med. 2019;380(14):1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259