

Nomogramas con R

Luis Mariano Esteban¹, Gerardo Sanz², Ángel Borque³,
José López Torrecilla⁴, Jokin del Amo⁵

¹Escuela Universitaria Politécnica La Almunia. Universidad de Zaragoza.

²Dpto. Métodos Estadísticos. Universidad de Zaragoza.

³Hospital Universitario Miguel Servet.

⁴Hospital General Universitario de Valencia.

⁵Progenika Biopharma S.A.

III Jornada de usuarios de R

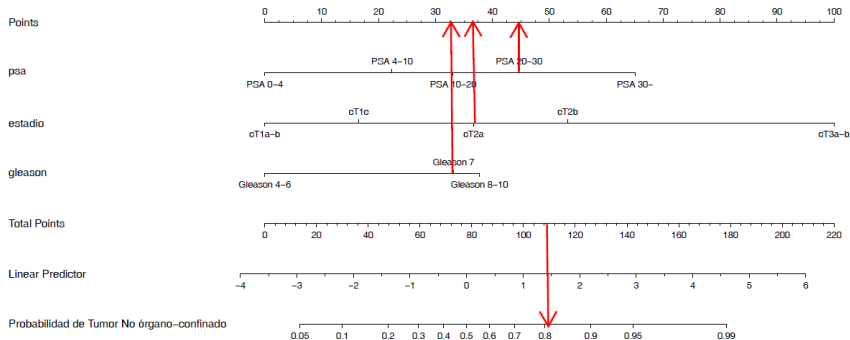
Nomograma: realización gráfica de un modelo predictivo

- Representación gráfica que permite realizar con rapidez cálculos numéricos aproximados.
- Basados en un método/regla matemática para pronosticar un evento de interés.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

p = Probability of non-organ- confined disease.
 e = the number e
 $z = -3,5616 + 0,7430(\text{Stage T1c}) + 1,6838(\text{Stage T2a}) + 2,4246(\text{Stage T2b}) + 4,5900(\text{Stage T3a-b}) + 1,4981(\text{Gleason 7}) + 1,7243(\text{Gleason 8-10}) + 1,0200(\text{PSA 4,01-10}) + 1,5347(\text{PSA 10,01-20}) + 2,0595(\text{PSA 20,01-30}) + 2,9769(\text{PSA >30})$

Nomogramas: Ejemplo Nomograma confinación HUMS



Calculadoras on-line

Prostate Cancer Nomograms: Salvage Radiation Therapy TEXT SIZE + -

This nomogram is designed for men who have experienced a recurrence of their prostate cancer after treatment with radical prostatectomy. The tool predicts the probability the recurrence can be successfully treated with salvage radiation therapy (SRT), calculating the probability that the cancer will be controlled and the PSA will be undetectable six years after SRT. To learn more, visit our [frequently asked questions](#).

Enter Your Information Clear Calculate ▾

To gather the information required below, download our PDF [worksheet](#).

Prostatectomy PSA
PSA value before radical prostatectomy. ng/ml (0.1 to 100)

Gleason Grade

Primary Gleason Grade at Surgery
Primary [Gleason grade](#) from the radical prostatectomy pathology report.

Secondary Gleason Grade at Surgery
Secondary Gleason grade from the radical prostatectomy pathology report.

Gleason Sum at Surgery
[Gleason Sum](#) will be automatically calculated or can be added here if the primary and secondary Gleason grades are not known.

Prostatectomy Pathology Report Details

Surgical Margins Positive YES
Was cancer present at edges of removed prostate?


Extra Capsular Extension YES
Was there [extra capsular extension](#)?

Your Results

[Learn more](#) about your results below.

Progression Free Probability after Salvage Radiation Therapy	6 Year
--	--------

Make An Appointment

Call us to schedule an appointment or contact us online [contact us](#) • 

Windows taskbar: 14:05 21/11/2010 Universidad Zaragoza

rms and Design libraries

```
nomogram(fit, ..., adj.to, lp=TRUE, lp.at=NULL,
          fun=NULL, fun.at=NULL, fun.lp.at=NULL,
          funlabel="Predicted Value",
          interact=NULL, intercept=1, conf.int=FALSE,
          conf.lp=c("representative", "all", "none"),
          est.all=TRUE, abbrev=FALSE, minlength=4,
          maxscale=100, nint=10,
          vnames=c("labels", "names"),
          varname.label=TRUE, varname.label.sep="",
          omit=NULL, verbose=FALSE)
```



Nomograma Recidiva Bioquimica tras Radioterapia RECAP

```

Surv<-Surv(datos$tiempo,datos$Recidiva)
modelo<-cph(Surv~logPSA+Estadio+Gleason+DosisTP+Tr.Adyuvante+
Tr.NeoAdyuvante,data=datos,x=T,y=T,surv=T)
ddist <- datadist(datos)
options(datadist='ddist')
surv<-Survival(modelo)
quant <- Quantile(modelo)
med.f <- function(lp) quant(0.5, lp)
funciones<-list(function(lp) surv(2, lp),function(lp) surv(5, lp),
function(lp) surv(10, lp), med.f)
funlabels<-c("Supervivencia a 2 años","Supervivencia a 5 años",
"Supervivencia a 10 años", "Tiempo mediano de supervivencia")
psupervivencia<-list(c(.1,.3,.5,.7,.8,.91,.95,.97),
c(.1,.3,.5,.7,.8,.91,.95,.97), c(.1,.3,.5,.7,.83,.9,.95,.97),
c(0.5,1,2,4,8,10))

```

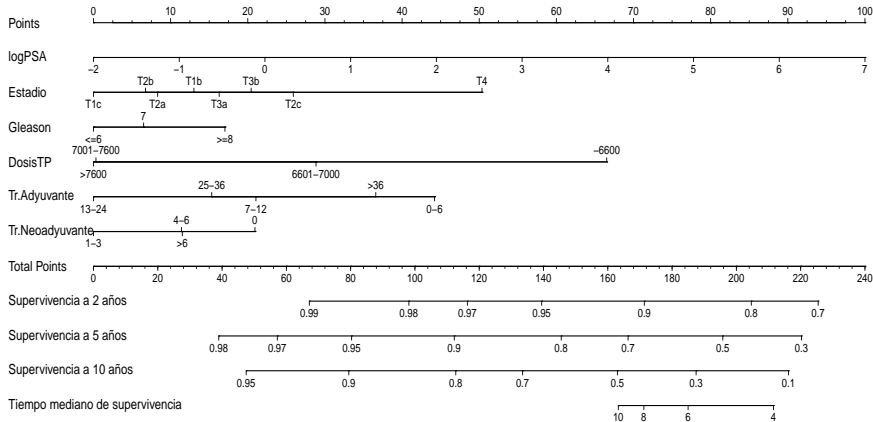


Ejemplo Nomograma BCR tras Radioterapia (Design)

```
nomogram(modelo,fun=funciones,funlabel=funlabels,  
fun.at=psupervivencia,lp=FALSE,lplabel="Linear Predictor",  
interact=NULL,intercept=1,conf.int=FALSE,  
col.conf=c(1, if(under.unix).3 else 12),conf.space=c(.08,.2),  
conf.lp=c("representative","all", "none"),est.all=TRUE,  
abbrev=FALSE,minlength=4,maxscale=100,nint=10,label.every=1,  
force.label=FALSE,xfrac=0.35,cex.axis=0.85,  
cex.var=1,col.grid=FALSE,vnames=c("labels","names"),  
varname.label=TRUE,varname.label.sep="=",ia.space=.7,  
tck=-.009,lmgp=.4,omit=NULL,points.label='Points',  
total.points.label='Total Points',total.sep.page=FALSE,  
verbose=FALSE)
```



Ejemplo Nomograma BCR tras Radioterapia RECAP



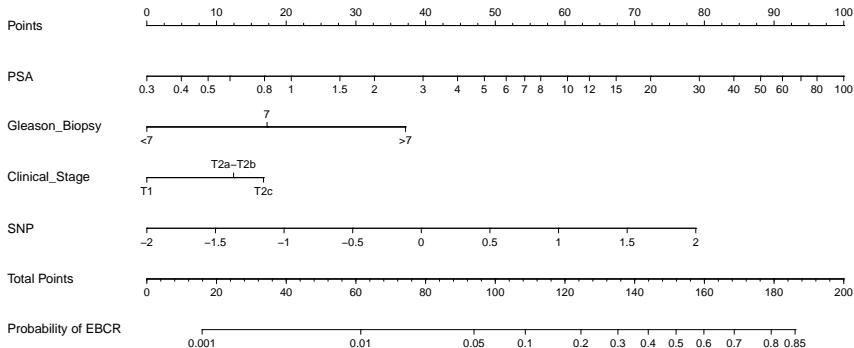
Ejemplo Nomograma EBCR rms

También se pueden seleccionar los valores en los cuales se quieren evaluar cada una de las variables, especialmente cuando las variables sufren transformaciones no lineales, en este caso, en el modelo predictivo aparece el logaritmo de la variable PSA

```
nom2 <- nomogram(modelo, fun=function(x){1/(1+exp(-x))},
fun.at=c(.001,.01,.05,seq(.1,.6,by=.1),
.7,.8,.85,.9,.95,.99,.999),funlabel="Probability of EBCR",
PSA=c(c(0.3,0.4,0.5,0.6,0.8,1,1.5),
seq(2,8),c(10,12,15,20),seq(30,80,by=10),c(100)),lp=F)
plot(nom2,xfrac=0.26,cex.axis=1,cex.var=1,tcl=-0.35, lmgp=.5)
```



Ejemplo Nomograma EBCR tras Prostatectomía Radical



Validación de un modelo predictivo

La validez de un modelo para aplicarlo en el medio asistencial se basa en tres propiedades:

Calibración: Concordancia entre las probabilidades predichas por el modelo y la incidencia real de un evento o enfermedad.

Discriminación: Capacidad para distinguir entre los distintos estados o eventos de una enfermedad.

Utilidad clínica: Aplicabilidad práctica del modelo predictivo.



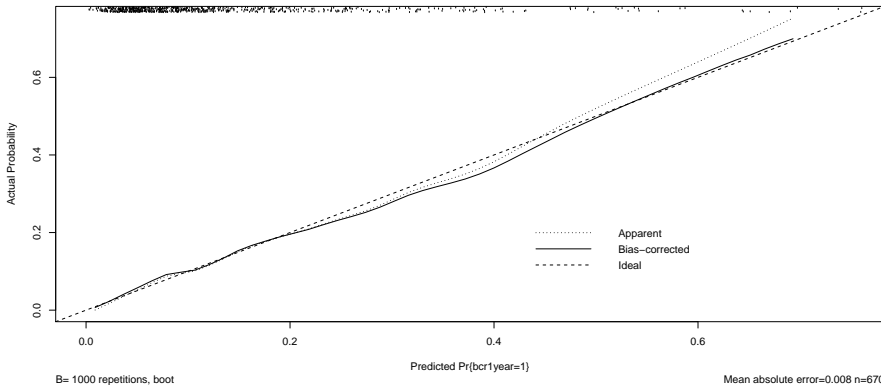
Calibración del modelo

La librería rms posee la función `calibrate` para poder analizar la calibración de modelos ajustados con las funciones `lrm`, `cph`, `psm` o `ols` mediante diversos métodos,

```
calibrate(fit, predy,  
  method=c("boot", "crossvalidation", ".632", "randomization"),  
  B=40, bw=FALSE, rule=c("aic", "p"),  
  type=c("residual", "individual"),  
  sls=.05, aics=0, force=NULL, pr=FALSE, kint,  
  smoother="lowess", digits=NULL, ...)
```



Calibración de un modelo de regresión logística

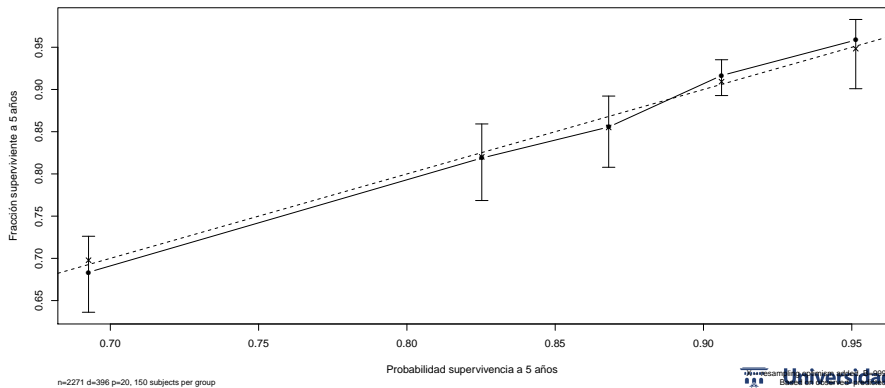


Calibración de un modelo de regresión de Cox: EBCR

```
calibrate(fit, cmethod=c('hare', 'KM'),  
  method="boot", u, m=150, pred, cuts, B=40,  
  bw=FALSE, rule="aic", type="residual", sls=0.05,  
  aics=0, force=NULL, pr=FALSE, what="observed-predicted",  
  tol=1e-12, maxdim=5, ...)
```



Calibración de un modelo de regresión de Cox: Recidiva bioquímica RECAP



Discriminación: AUC

ROCR:

```
prediction(predictions, labels, label.ordering = NULL)
performance(prediction.obj, measure, x.measure="cutoff", ...)
```

pROC:

```
roc(formula, data, ...)
ci.auc(roc, conf.level=0.95, method=c("delong",
"bootstrap"), boot.n = 2000, boot.stratified = TRUE,
reuse.auc=TRUE, progress = getOption("pROCProgress")$name, ...)
roc.test(roc1, roc2, method=c("delong", "bootstrap",
"venkatraman", "sensitivity", "specificity"),
sensitivity = NULL, specificity = NULL,
alternative = c("two.sided", "less", "greater"))
```



Discriminación: Índice de Concordancia

Hmisc:

La función `rcorr.cens` permite el cálculo del índice de concordancia y `rcorrp.cens` permite testear la equivalencia de modelos en base a el índice de concordancia.

CPE:

Para poblaciones con una tasa baja de eventos, es mas recomendable el cálculo de un índice de concordancia mas robusto (Gönen-Heller). Para modelos de regresión de Cox creados con la función `cph` se puede calcular el índice de concordancia con la función:

```
phcpe(coxfit, CPE.SE=FALSE,out.ties=FALSE)
```



Validación interna de un modelo

Para corregir el sesgo (validación interna) se puede utilizar la función `validate(fit, method="boot", B=40, bw=FALSE, rule="aic", type="residual", sls=.05, aics=0, force=NULL, pr=FALSE, dxy=FALSE, u, tol=1e-9, ...)`

El proceso de corrección del sesgo requiere:

- Seleccionar un número determinado de remuestreos de la base de datos original
- Construir un modelos predictivo para cada base de datos remuestreadas
- Calcular para cada uno de ellos el AUC o C-index y calcular también con estos modelos el AUC o C-index para la base de datos original.
- Tomar el promedio de las diferencias entre ambos valores ("optimist") y corregir el sesgo en el AUC o C-index original restando dicho valor.

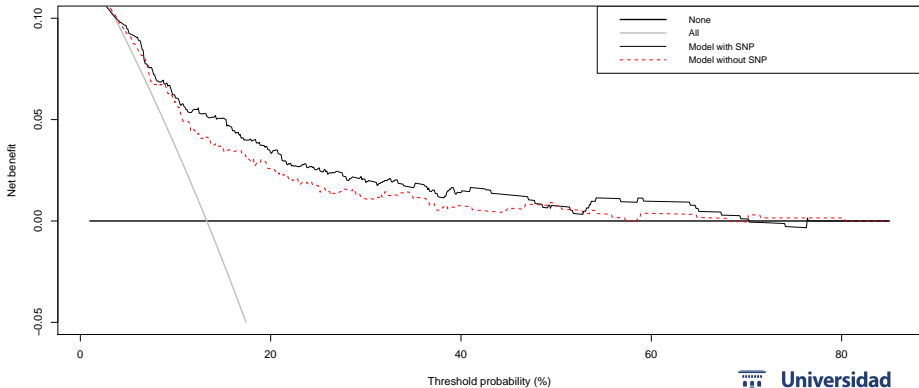
Utilidad clínica: curvas de decisión

La función `dca.R` permite comparar distintos modelos predictivos atendiendo al beneficio clínico mediante las curvas de decisión






```
dca(yvar, xmatrix, xstart=0.01, xstop=0.99,  
xby=0.01, ymin=-0.05, ymax=1.0, prob)
```

La curva de decisión nos informa del beneficio clínico o superioridad de un modelo sobre otro para distintas selecciones de puntos de corte para clasificar un paciente en los distintos estados binarios de una enfermedad.

Curvas de decisión modelos predictivos EBCR con marcadores genéticos



Bibliografía

-  Borque Fernando A, Sanz G, Esteban LM, Gil Sanz MJ, Gil Martínez P, García de Jalón A, et al. Vigencia actual de los nomogramas en la estadificación del cáncer de próstata. Archivos Españoles de Urología. 2006, 59;10, 989-1000.
-  Frank E. Harrell Jr., Kerry L. Lee and Daniel B. Mark. Multivariable Prognostic Models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Statistics in Medicine, 1996, 15, 361-387.
-  Mithat Gönen and Glenn Heller. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. Biometrika (2005), 92, 4, 965-970.
-  Vickers AJ, Elkin EB. Decision Curve Analysis: A Novel Method for Evaluating Prediction Models. Medical Decision Making  **Universidad** Zaragoza
November;26(6):565-74.