

CÁC MÔ HÌNH TIÊN LƯỢNG TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ SINH SẢN

BS. Trần Thị Thu Vân

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

Năm 1978, sự kiện về Louis Brown, đưa trẻ đầu tiên ra đời từ phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm, đã mở ra một hướng đi mới cho chuyên ngành hiếm muộn. Từ đó đến nay đã có hơn 5 triệu trẻ em ra đời nhờ phương pháp này và mang đến nhiều hy vọng cho các cặp vợ chồng mong con. Trong vòng hơn 40 năm qua, các nhà lâm sàng và nhà nghiên cứu đã cùng nhau phát triển và tạo ra các phác đồ cũng như các kỹ thuật điều trị nhằm cải thiện tỷ lệ thành công cho các cặp vợ chồng. Mặc dù vậy, tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn sau 6 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm dao động khoảng 38 – 49%^[1].

Có nhiều yếu tố tác động đến tỷ lệ thành công của các cặp vợ chồng sau khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm, bác sĩ sẽ đánh giá bệnh nhân một cách toàn diện để đưa ra kế hoạch điều trị nhằm tối ưu khả năng thành công cho bệnh nhân. Tuy nhiên, việc này đa phần rất chủ quan và phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của bác sĩ. Vì vậy để đạt được sự thống nhất trong việc điều trị, chúng ta cần có mô hình tiên lượng để đánh giá bệnh nhân. Từ đó, các mô hình tiên lượng bắt đầu ra đời và phát triển vượt trội^[2].

Để phát triển một mô hình tiên lượng cần trải qua 3 bước: phác thảo mô hình, đánh giá mô hình và phân tích sự ảnh hưởng^[3].

Trong giai đoạn phác thảo mô hình, các yếu tố tiên lượng sẽ được xác định dựa trên kiến thức từ y văn hoặc dựa trên hệ số hồi quy (regression coefficient). Đối với giai đoạn đánh giá, mô hình sẽ được khảo sát về tính tương đồng và tính chính xác. Đến giai đoạn 3 sẽ là phân tích sự

ảnh hưởng. Mức độ ảnh hưởng được xác định khi mô hình tiên lượng giúp cải thiện quyết định của bác sĩ dựa trên các kết cục lâm sàng của quá trình điều trị của bệnh nhân^[4].

PHÁC THẢO MÔ HÌNH

Xác định yếu tố tiên lượng

Việc xác định các yếu tố tiên lượng tiềm năng phụ thuộc vào kiến thức chuyên môn, cơ chế sinh lý bệnh hoặc kết quả của các nghiên cứu trước đây. Các yếu tố tiên lượng nên được định nghĩa rõ ràng, khái quát và có tính thực tiễn để có thể áp dụng vào lâm sàng^[5]. Trên thực tế, các nghiên cứu thường đo nhiều hơn các yếu tố tiên lượng cần có. Tuy nhiên, khi số yếu tố tiên lượng quá nhiều và vượt quá số biến kết cục sẽ dẫn đến nguy cơ dự báo quá mức mô hình tiên lượng^[6]. Để giảm nguy cơ dương tính giả đối với các yếu tố tiên lượng đã tìm ra, các nhà nghiên cứu đề ra quy tắc 1:10, tức là phải có ít nhất 10 cá nhân tham gia vào các yếu tố tiên lượng^[6]. Một nghiên cứu tổng quan, phân tích gộp gần đây trên các mô hình tiên lượng cho thấy các yếu tố trong quá trình điều trị hỗ trợ sinh sản bao gồm tuổi mẹ, thời gian mong con, hiếm muộn nguyên phát hay thứ phát, nguyên nhân hiếm muộn, nồng độ FSH nền, phương pháp thụ tinh, số lượng noãn, số lượng phôi chuyển và chất lượng phôi^[7].

Ước tính hệ số hồi quy

Sau khi đã xác định được các yếu tố tiên lượng tiềm năng, một mô hình đa biến sẽ được

xây dựng dựa trên phân tích hồi quy (hồi quy logistic hoặc mô hình Cox). Để tìm hiểu mối liên quan giữa một biến kết cục liên tục và những yếu tố khác, chúng ta dùng mô hình hồi quy tuyến tính (linear regression). Nếu biến kết cục là biến nhị phân (chỉ có hai giá trị 0/1, yes/no, sống/chết ...) thì chúng ta dùng mô hình hồi quy logistic. Nhưng nếu biến kết cục (outcome) là biến nhị phân, mà nó lại phụ thuộc vào thời gian theo dõi. Ví dụ như bệnh nhân được điều trị, có người sống suốt thời gian theo dõi, có người chết sau điều trị vài tháng, có người sống đến 2 năm, lại có người chúng ta không biết còn sống hay chết vì không theo dõi được. Trong những trường hợp này, chúng ta dùng mô hình hồi quy Cox (còn gọi là mô hình hazards). Độ nặng của sự ảnh hưởng của các yếu tố tiên lượng sẽ phụ thuộc vào hệ số hồi quy.

ĐÁNH GIÁ MÔ HÌNH TIÊN LƯỢNG

Một mô hình tiên lượng sẽ được đánh giá dựa trên sự phân định (discrimination) và sự chính xác (calibration).

Sự phân định

Độ nhạy là xác suất có kết quả dương tính nếu cá nhân thật sự mắc bệnh. Nói cách khác, độ nhạy trả lời câu hỏi: nếu 100 người mắc bệnh đều đi xét nghiệm thì có bao nhiêu người có kết quả dương tính.

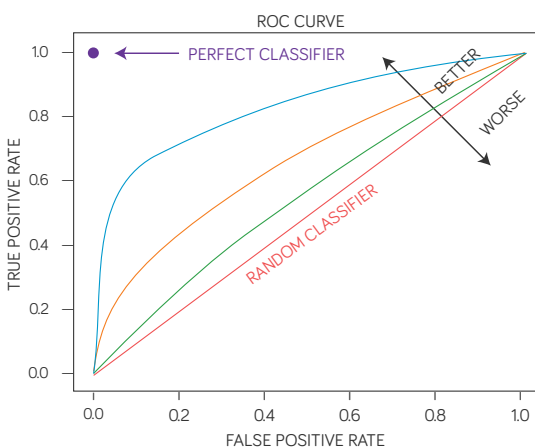
Độ đặc hiệu là xác suất có kết quả âm tính nếu cá nhân thật sự không mắc bệnh. Độ đặc hiệu 80% có thể hiểu như sau: nếu 100 người không mắc bệnh đều đi xét nghiệm thì sẽ có 80 người có kết quả âm tính. Nói cách khác, sẽ có 20 người có kết quả dương tính, và đây là trường hợp dương tính giả (false positive).

Nói tóm lại, một phương pháp xét nghiệm có độ nhạy cao rất có ích khi kết quả xét nghiệm là âm tính, phương pháp xét nghiệm đặc hiệu cao rất có ích khi kết quả xét nghiệm là dương tính (Bảng 1).

Cách khác để mô tả mối liên hệ giữa độ nhạy và đặc hiệu là biểu đồ ROC (receiver operating

Bảng 1. Bảng chéo 2x2 của một kết quả xét nghiệm.

		Tình trạng bệnh	
		Có bệnh	Không có bệnh
Kết quả xét nghiệm	Dương tính	True positive Dương tính thật	False positive Dương tính giả
	Âm tính	False negative Âm tính giả	True negative Âm tính thật



Hình 1. Đường cong ROC (receiver operating characteristic).

characteristic) (Hình 1). Đường cong ROC giúp đo lường khả năng phân định (power of discrimination). Biểu đồ ROC có trục tung (trục y) là tỷ lệ dương tính thật, và trục hoành (trục x) là tỷ lệ dương tính giả (tức 1 trừ cho độ đặc hiệu). Cả hai tỷ lệ có giá trị dao động từ 0 – 100 (hay từ 0 – 1, nếu dùng xác suất)^[8]. Hai tỷ lệ này được ước tính cho từng giá trị tham chiếu. Phương pháp xét nghiệm tốt sẽ có những điểm tham chiếu tập trung vào góc trái thuộc phía trên của biểu đồ. Những điểm này cho chúng ta biết đó là những giá trị tham chiếu có độ nhạy cao và độ dương tính giả thấp. Bằng cách nối kết các điểm trên biểu đồ ROC, chúng ta sẽ có một biểu đồ ROC liên tục như trình bày trên. Nhưng ở đây chúng ta có hai chỉ số (độ dương tính giả và độ nhạy), và chúng biến thiên ngược chiều nhau. Do đó, chúng ta cần một “chỉ số dung hòa” cả hai chỉ số này. Một cách quân bình hóa tốt nhất là ước tính diện tích dưới đường biểu diễn ROC (còn gọi là area under the curve – AUC)^[8].

Nhìn vào biểu đồ 1, chúng ta thấy có diện tích tối đa của biểu đồ là 1 (vì biểu đồ hình vuông, với mỗi “cạnh” bằng 1). Diện tích dưới đường biểu diễn có thể tính toán bằng phương pháp tích phân, nhưng trong thực tế thì có những chương trình máy tính tính chính xác hơn.

Giá trị AUC có nghĩa gì? Chúng ta có thể lấy một ví dụ để minh họa, nếu chúng ta chọn một cặp đối tượng (chọn một cách ngẫu nhiên từ một quần thể), một người có bệnh và một người không có bệnh. Nếu cả hai người đều được xét nghiệm bằng một phương pháp có $AUC = 0,85$, thì điều này có nghĩa là xác suất mà người có bệnh có kết quả xét nghiệm với giá trị cao hơn người không mắc bệnh là 85%.

Do đó, một phương pháp xét nghiệm có ích phải có diện tích AUC trên 0,5. Không có ngưỡng nào của AUC để xác định là một xét nghiệm tuyệt vời. Tuy nhiên theo quy ước thì một phương pháp xét nghiệm với AUC trên 0,8 được xem là tốt hay rất tốt; còn AUC dưới 0,6 được xem là không tốt và không thể áp dụng vào lâm sàng được^[8].

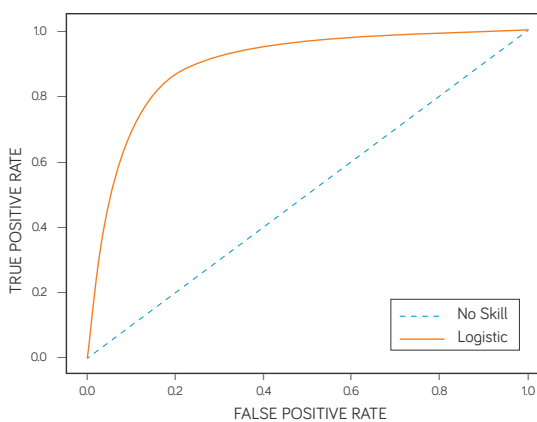
Sự chính xác

Phương pháp đánh giá thứ 2 là đánh giá sự chính xác, mặc dù AUC càng cao cho thấy mô hình tiên lượng càng tốt, nhưng không đủ. Chúng ta cùng xem ví dụ ở hình 2.

Với mô hình trên và AUC khá cao ta có thể thấy đây là mô hình tốt tuy nhiên nếu giá trị tiên

Bảng 2. Giá trị quan sát và tiên lượng.

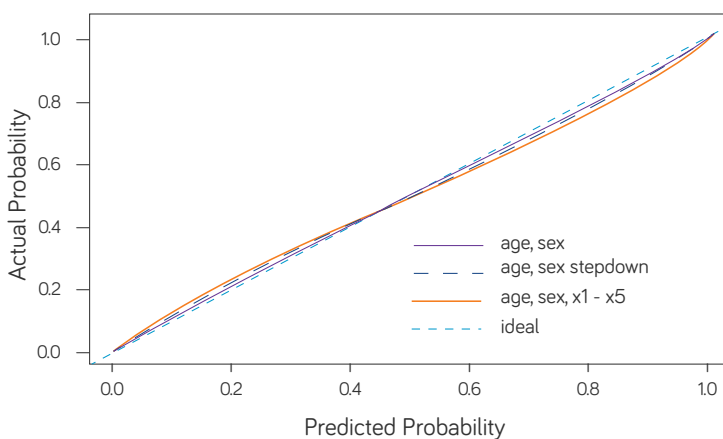
Quan sát	Tiên lượng
1	8
2	9
3	10
4	12



Hình 2. Mô hình AUC.

lượng và quan sát như ở bảng 2, thì mô hình sẽ vẫn có sự tương đồng cao nhưng không có tính chính xác. Vì vậy, việc đánh giá tính chính xác (calibration) cho mô hình là vô cùng quan trọng. Chính xác là khi giá trị tiên lượng gần với giá trị thực tế. Sự chính xác có thể được đánh giá bằng phép kiểm định Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit hoặc đường cong calibration (calibration curve) (Hình 3).

Dựa vào đường cong calibration, nếu mô hình



Hình 3. Đường cong calibration.

càng chính xác càng giống thực tế thì đường biểu diễn của mô hình sẽ càng gần đường chéo.

PHÂN TÍCH SỰ ẢNH HƯỞNG

Giai đoạn thứ 3 của việc thiết lập mô hình tiên lượng là phân tích sự ảnh hưởng. Bước này sẽ xem xét khi áp dụng mô hình tiên lượng thì kết cục của bệnh nhân có được cải thiện hay không, có thể đánh giá tại một trung tâm hoặc nhiều trung tâm. Việc so sánh sẽ được thiết lập như sau: sẽ phân nhóm ngẫu nhiên một nhóm bệnh nhân được điều trị hoặc chỉ định dựa trên phương pháp truyền thống và một bên sẽ áp dụng mô hình tiên lượng. Ngoài ra có một phương pháp khác là nhờ các bác sĩ điều trị nhận xét về kết cục trước và sau khi áp dụng mô hình tiên lượng, sau đó đánh giá hiệu quả của mô hình.

KẾT LUẬN

Hiện nay hỗ trợ sinh sản là một trong những lĩnh vực được quan tâm để thiết lập mô hình tiên lượng nhằm tối ưu khả năng có thai, tỷ lệ trẻ sinh sống cũng như giảm thiểu các biến chứng không mong muốn trong quá trình điều trị. Hiện nay, đã có các mô hình tiên lượng tỷ lệ trẻ sinh sống, tiên lượng kết cục thành công ở các bệnh nhân đáp ứng nhiều với kích thích buồng trứng cũng như tiên lượng kết cục chuyển phôi trên bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm^[9-11]. Vậy các mô hình này như thế nào? Tính tương đồng và chính xác cũng như việc áp dụng vào thực tiễn của các mô hình như thế nào? Chúng ta sẽ cùng tìm hiểu trong số sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):236-43.
2. van der Steeg J, Steures P, Eijkemans M, Habbema J, Bossuyt P, Hompes P, et al. Do clinical prediction models improve concordance of treatment decisions in reproductive medicine? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 Jul;113(7):825-31.
3. van Loendersloot L, Repping S, Bossuyt PMM, van der Veen F, van Wely M. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. *J Adv Res*. 2014 May;5(3):295-301.
4. Reilly BM, Evans AT. Translating Clinical Research into Clinical Practice: Impact of Using Prediction Rules To Make Decisions. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 7;144(3):201.
5. Moons KGM, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012 May 1;98(9):683-90.

6. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009 Feb 23;338(feb23 1):b375-b375.
7. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
8. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
9. Liu R, Bai S, Jiang X, Luo L, Tong X, Zheng S, et al. Multifactor Prediction of Embryo Transfer Outcomes Based on a Machine Learning Algorithm. *Front Endocrinol*. 2021 Nov 2;12:745039.
10. Goyal A, Kuchana M, Ayyagari KPR. Machine learning predicts live-birth occurrence before in-vitro fertilization treatment. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):20925.
11. Tan X, Xi H, Yang J, Wang W. Development and Validation of Prediction Model for High Ovarian Response in In Vitro Fertilization-Embryo Transfer: A Longitudinal Study. Anom Ahmad S, editor. *Comput Math Methods Med*. 2021 Oct 16;2021:1-12.