

Małgorzata Misztal

Uniwersytet Łódzki

WYKORZYSTANIE DRZEW REGRESJI LOGISTYCZNEJ DO PROGNOZOWANIA RYZYKA ZGONU I POWIKŁAŃ POOPERACYJNYCH U PACJENTÓW Z CHOROBA WIEŃCOWĄ*

1. Wstęp

Ryzyko operacyjne w diagnostyce medycznej jest rozumiane jako prawdopodobieństwo wystąpienia mniej lub bardziej niebezpiecznych powikłań, wynikających z wielu różnych przyczyn, a zaistniałych jeszcze przed, podczas lub po zakończeniu zabiegu operacyjnego.

Mimo postępu, jaki dokonał się w kardiologii, kardiochirurgii, kardioanestezjologii i intensywnej terapii, zagadnienie ryzyka operacyjnego związanego z zabiegami na sercu jest niezwykle ważne i wciąż aktualne, a pytanie o szanse na przeżycie operacji i ewentualne zagrożenia z nią związane pojawia się zawsze podczas rozmowy z chorym zakwalifikowanym do leczenia operacyjnego.

Rokowanie pooperacyjne zależy od wielu czynników, takich jak metody chirurgiczne czy anestezjologiczne, ale przede wszystkim od stanu pacjenta przed operacją. Ponieważ stałe doskonalenie metod leczenia chirurgicznego choroby wieńcowej pozwala na rozszerzenie grupy chorych poddawanych operacji, mimo licznych obciążeń dodatkowych (zaawansowany wiek, choroby towarzyszące itp.), więc również chirurdzy wieńcowi coraz częściej mają do czynienia z chorymi obciążonymi długą listą czynników ryzyka, z trudnym do przewidzenia wynikiem. Dodatkowo zauważmy, że chorzy w różnych krajach świata, z powodu różnych uwarun-

* Pracę wykonano w ramach projektu badawczego nr 505/542 nt. „Weryfikacja hipotez oraz klasyfikacja danych w nieparametrycznej, wielowymiarowej analizie regresji”, finansowanego ze środków z dotacji na badania własne UŁ w roku 2005.

kowań, mają specyfikę ograniczającą możliwość prostego przenoszenia wyników między nimi. Zasadne zatem wydaje się podjęcie próby ilościowego ujęcia ryzyka operacyjnego poprzez konstruowanie odpowiednich skal ryzyka czy reguł decyzyjnych, umożliwiających klasyfikację pacjenta do jednej z wyodrębnionych grup ryzyka dla zbiorowości pacjentów polskich.

W artykule podjęto próbę zdefiniowania reguł decyzyjnych umożliwiających klasyfikację pacjentów do wyodrębnionych grup ryzyka operacyjnego na podstawie opisujących ich cech przedoperacyjnych (przedoperacyjnych czynników ryzyka) oraz oszacowania prawdopodobieństw wystąpienia powikłań okołoperacyjnych i zgonu pacjenta.

2. Charakterystyka badanej zbiorowości i wykorzystanych metod

Badaną zbiorowość stanowiło 3770 pacjentów poddanych izolowanemu zabiegowi wszczepienia bypassów (CABG) w okresie od października 2003 r. do grudnia 2004 r. w 12 klinikach w Polsce. Analizie poddano 41 przedoperacyjnych czynników ryzyka.

Dla każdego pacjenta obliczono również liczbę punktów określających ryzyko operacyjne według 2 najpopularniejszych na świecie kart ryzyka – EuroSCORE [Nashef i in. 1999] i Cleveland Clinic Foundation [Higgins i in. 1992] oraz tworzonej aktualnie na danych ogólnopolskich Łódzkiej Skali Ryzyka (por. tab. 1).

Tabela 1. Łódzka Skala Ryzyka

Czynnik ryzyka	Punkty	Czynnik ryzyka	Punkty
EF<40%	3	Kreatynina > 1,2 mg/dl	1
Nagły tryb zabiegu	3	Miażdżyca zarostowa kończyn dolnych	1
Wiek 65 lat + 1 pkt co 5 lat	1	Zwężenie pnia > 75%	2
Leczona nadczynność tarczycy	1	Zaburzenia hemodynamiczne przed operacją	4
Cukrzyca	1	Miażdżyca tętnic dogłównych	1
Poprzednia interwencja kardiochirurgiczna	2	Płytki krwi powyżej normy	2
Choroby płuc	3	Zawał w ciągu ostatnich 90 dni	1
Niestabilna choroba wieńcowa	2	Komorowe zaburzenia rytmu serca	1
Powierzchnia ciała < 1,75 m ²	2	Zabieg w ECC	1

Źródło: opracowano w Katedrze Metod Statystycznych Uniwersytetu Łódzkiego oraz w Klinice Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Analizując przebieg pooperacyjny, wyróżnić można grupę pacjentów o niskim ryzyku (brak jakichkolwiek powikłań śród- i pooperacyjnych), grupę pacjentów o średnim ryzyku (wystąpiły powikłania, lecz końcowy wynik leczenia był pomyślny) oraz grupę pacjentów o wysokim ryzyku (wystąpiły powikłania prowadzące do śmierci pacjenta). Ze względu na bardzo małą liczebność grupy wysokiego ryzyka (2,1% badanej zbiorowości) w dalszych analizach rozpatrywano podział tylko na dwie grupy ryzyka:

1. Grupa 0 (niskie ryzyko) – pacjenci, u których nie wystąpiły śród- i pooperacyjne powikłania po zabiegu: $n_0 = 2628$ osób.

2. Grupa 1 (średnie lub wysokie ryzyko) – pacjenci, u których odnotowano wystąpienie co najmniej jednego z wymienionych zjawisk: (i) zgon okołoperacyjny, (ii) okołoperacyjny zawał serca, (iii) okołoperacyjny zespół małego rzutu serca, (iv) konieczność IABP, (v) powikłania neurologiczne, (vi) powikłania nerkowe, (vii) niewydolność oddechowa: $n_1 = 1142$ osób.

Związek każdego z czynników ryzyka z binarną zmienną zależną zbadano, wykorzystując test niezależności χ^2 lub test U Manna-Whitneya (obliczenia przeprowadzono w Statistica PL 6.0). Cechy istotne statystycznie ($p < 0,10$) uwzględniono w dalszych analizach (38 czynników ryzyka).

Do budowy reguł decyzyjnych wykorzystano metody łączące rekurencyjny podział przestrzeni cech z metodą regresji logistycznej. Metoda rekurencyjnego podziału polega na stopniowym podziale p -wymiarowej przestrzeni cech na rozłączne podzbiory aż do uzyskania ich jednorodności ze względu na wyróżnioną cechę. Następnie w każdym z uzyskanych segmentów budowany jest lokalny model zmiennej y .

W przypadku drzew regresji logistycznej w sposób rekurencyjny dokonywany jest podział zbioru uczącego na podzbiory (niekoniecznie jednorodne), a następnie w każdym z uzyskanych podzbiorów budowany jest model regresji logistycznej (jednej lub wielu zmiennych):

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + e^{-Z}}, \quad (1)$$

gdzie:

$$Z = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \alpha_2 X_2 + \dots + \alpha_k X_k. \quad (2)$$

Do budowy reguł decyzyjnych wykorzystano 2 algorytmy: **LOTUS** (Logistic Regression Trees with Unbiased Selection) [Chan, Loh 2004] oraz **PLUS** (Polytomous Logistic Regression Trees with Unbiased Split) [Lim 2000].

Drzewa regresji logistycznej ułatwiają oszacowanie dla każdego pacjenta prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań i zgonu, co może być przydatne przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji chorego do leczenia operacyjnego. Znając parametry funkcji logistycznych, można dla każdego pacjenta oszacować ryzyko wystąpienia powikłań:

$$P(Y = 1) = P_i. \quad (3)$$

Po obliczeniu wartości tego ryzyka dla każdego z pacjentów porządkuje się je rosnąco i dzieli na decyle. Uśredniając prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań dla każdego decyla, otrzymujemy:

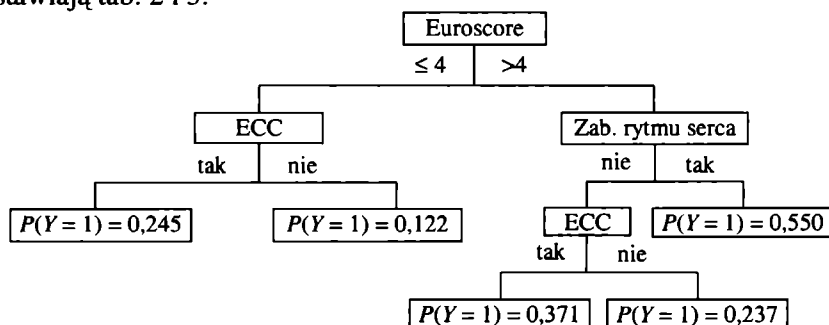
$$\bar{P}_{(1)}, \bar{P}_{(2)}, \dots, \bar{P}_{(10)}, \quad (4)$$

gdzie $\bar{P}_{(k)}$ oznacza ryzyko teoretyczne (oczekiwane) wystąpienia powikłań dla pacjentów należących do k -tego decyla.

Jeżeli prawdopodobieństwa teoretyczne wystąpienia badanego zjawiska, wyznaczone na podstawie równań regresji, wzrastają w miarę wzrostu faktycznych prawdopodobieństw wystąpienia zjawiska, można przyjąć, że prawdopodobieństwa teoretyczne odpowiadają dystrybucanie ich rozkładu, a zatem uzyskany model powinien poprawnie szacować ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych u pacjentów.

3. Wyniki

Algorytmy LOTUS i PLUS generują drzewa regresji logistycznej przedstawione na rys. 1 i 2¹. W liściach uzyskanych drzew podano empiryczne prawdopodobieństwa (częstości obserwowane) wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych z jedną zmienną objaśniającą przedstawiają tab. 2 i 3.



Rys. 1. Drzewo regresji logistycznej – algorytm LOTUS

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 2. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych – algorytm LOTUS

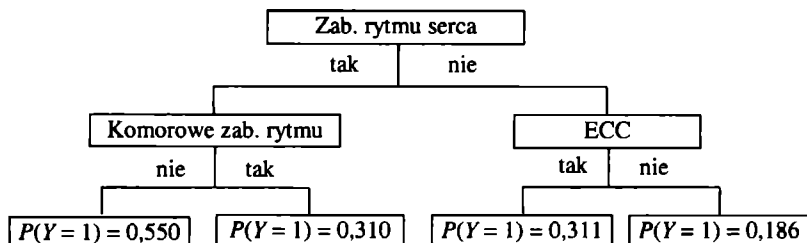
Nr węzła	$P(Y=1)$	Zmienna	Ocena współczynnika	Wartość p
4	0,245	wyraz wolny	-2,5992	0,0000
		wiek	0,0261	0,0043
5	0,122	wyraz wolny	-0,5736	0,2504
		EF	-0,0265	0,0499
7	0,550	wyraz wolny	-0,3782	0,0936
		ŁSR	0,0927	0,0133
12	0,371	wyraz wolny	-1,2558	0,0000
		ŁSR	0,1334	0,0000
13	0,237	wyraz wolny	-2,2447	0,0000
		ŁSR	0,2065	0,0000

Źródło: obliczenia własne.

Drzewo regresji logistycznej uzyskane w wyniku zastosowania algorytmu LOTUS ma 5 liści. Dla każdego z nich oszacowano parametry funkcji regresji logi-

¹ Wykorzystano następujące oznaczenia: ECC – zabieg w krążeniu pozaustrojowym, EF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca, ŁSR – liczba punktów wg Łódzkiej Skali Ryzyka.

stycznej. Oceny współczynników są istotne statystycznie, a ich znaki zgodne z logiczną interpretacją i wiedzą medyczną: stymulująco na ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych wpływa wiek pacjenta i liczba punktów według Łódzkiej Skali Ryzyka, limitująco zaś – wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca.



Rys. 2. Drzewo regresji logistycznej – algorytm PLUS

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych – algorytm PLUS

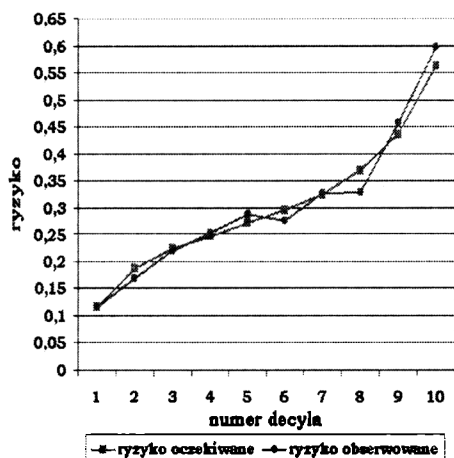
Nr węzła	$P(Y=1)$	Zmienna	Ocena współczynnika	Wartość p
4	0,550	wyraz wolny	-0,3859	0,0970
		ŁSR	0,1223	0,0040
5	0,310	wyraz wolny	-2,1774	0,0000
		ŁSR	0,2031	0,0030
6	0,311	wyraz wolny	-1,4130	0,0000
		ŁSR	0,1473	0,0000
7	0,186	wyraz wolny	-2,2943	0,0000
		ŁSR	0,2068	0,0000

Źródło: obliczenia własne.

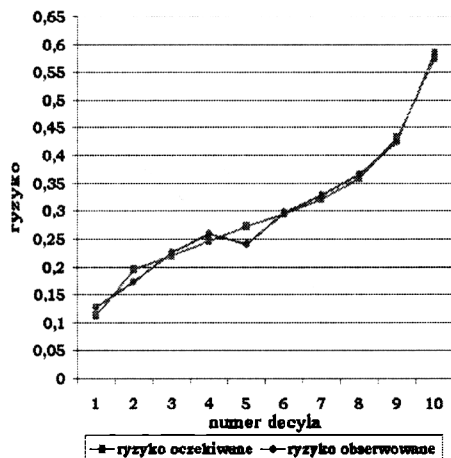
Wykorzystując algorytm PLUS, otrzymano drzewo z 4 węzłami końcowymi, a w każdym z nich funkcję regresji logistycznej jednej zmiennej objaśniającej – liczby punktów Łódzkiej Skali Ryzyka. Im wyższa liczba punktów ŁSR, tym wyższe ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. Uzyskane oceny współczynników regresji są statystycznie istotne.

Ryzyko obserwowane i oczekiwane wystąpienia powikłań okołoperacyjnych dla modeli uzyskanych za pomocą algorytmów LOTUS i PLUS przedstawiono na rys. 3 i 4. Wydaje się, że uzyskane modele powinny stosunkowo dokładnie szacować ryzyko wystąpienia powikłań u operowanych pacjentów.

Obliczone na bazie uzyskanych modeli regresji logistycznej ryzyko wystąpienia powikłań okołoperacyjnych można wykorzystać do klasyfikacji pacjentów do wyróżnionych grup ryzyka. Innymi słowy, oszacowane wielkości prawdopodobieństwa można potraktować jako wynik testu diagnostycznego (por. [Shapiro 1999]). Dla pewnej przyjętej wielkości progowej γ i -tego pacjenta klasyfikujemy do grupy 0 (bez powikłań), gdy $P_i < \gamma$ lub do grupy 1 (powikłania), gdy $P_i \geq \gamma$. W przypadku regresji logistycznej naturalną wielkością progową jest $\gamma = 0,5$.



Rys. 3. Ryzyko oczekiwane i obserwowane wystąpienia powikłań – algorytm LOTUS
Źródło: opracowanie własne.



Rys. 4. Ryzyko oczekiwane i obserwowane wystąpienia powikłań – algorytm PLUS
Źródło: opracowanie własne.

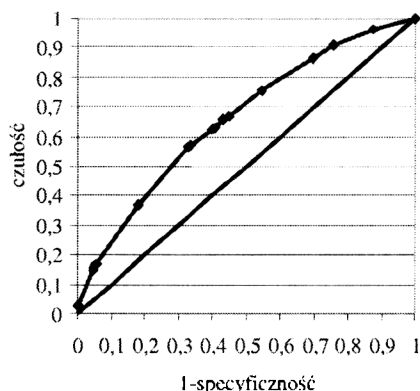
W tabeli 4 podano podstawowe miary dokładności dla uzyskanych modeli decyzyjnych (por. [Shapiro 1999]): czułość (*sensitivity* – *true positive rate* – TPR); specyficzność (*specificity* – *true negative rate* – TNR); dokładność (*accuracy, overall percentage of correct test results* – P_c); dodatnią zdolność predykcyjną (*positive predictive value* – PPV) oraz ujemną zdolność predykcyjną (*negative predictive value* – NPV).

Tabela 4. Miary dokładności uzyskanych modeli decyzyjnych

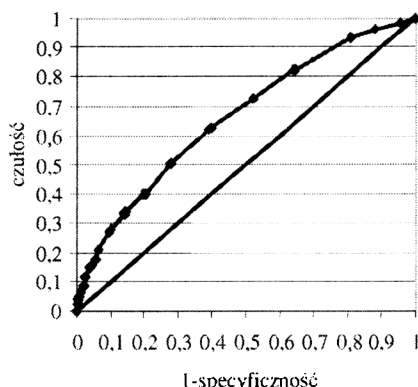
Miara	Algorytm LOTUS (w %)	Algorytm PLUS (w %)
Czułość	15,499	15,762
Specyficzność	94,977	95,091
Dokładność	70,902	71,061
Dodatnia zdolność predykcyjna	57,282	58,252
Ujemna zdolność predykcyjna	72,118	72,205

Źródło: obliczenia własne.

Przedstawione wyniki nie są zadowalające – czułość modeli na poziomie około 16% wskazuje na bardzo słabą zdolność modeli do poprawnego rozpoznawania pacjentów zagrożonych możliwością wystąpienia powikłań okołoperacyjnych. Poprawę dokładności zdolności predykcyjnej modeli uzyskano dla zmienionych wartości progowych γ . Otrzymane wyniki zaprezentowano w tablicy 5, a zmiany czułości i specyficzności modeli przy przesuwaniu wartości progowych przedstawiono graficznie w formie krzywych ROC (*receiver operating characteristic curves*) – por. rys. 5 i 6.



Rys. 5. Krzywa ROC – algorytm LOTUS
Źródło: opracowanie własne.



Rys. 6. Krzywa ROC – algorytm PLUS
Źródło: opracowanie własne.

Tabela 5. Miary dokładności uzyskanych modeli decyzyjnych przy zmienionej wartości progowej γ

Miara	Algorytm LOTUS – $\gamma = 0,295$ (w %)	Algorytm PLUS – $\gamma = 0,305$ (w %)
Czułość	62,609	61,821
Specyficzność	59,779	61,111
Dokładność	60,637	61,326
Dodatnia zdolność predykcyjna	40,350	40,856
Ujemna zdolność predykcyjna	78,628	78,648

Źródło: obliczenia własne.

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na tych pacjentów, dla których ryzyko oszacowane na podstawie analizowanych modeli przekroczy 0,295 w przypadku algorytmu LOTUS oraz 0,305 w przypadku algorytmu PLUS. Odsetki poprawnie rozpoznanych pacjentów zagrożonych możliwością wystąpienia powikłań okołoperacyjnych kształtują się dla obu modeli na poziomie około 62%.

4. Uwagi końcowe

Nie istnieje idealny model szacujący ryzyko powikłań i zgonu w chirurgii wieńcowej, ponieważ populacja chorych operowanych ciągle ewoluuje. Żaden sposób oceny ryzyka nie może zwolnić chirurga od indywidualnego podejścia do chorego i jego szans. Najbardziej wyrafinowany program komputerowy nie jest w stanie odpowiedzieć, czy chory przeżyje, czy też nie, a jedynie może określić prawdopodobieństwo jednego lub drugiego wyniku.

Niemniej jednak modele decyzyjne mogą ułatwić proces podejmowania decyzji o wdrożeniu leczenia operacyjnego oraz mogą poprawić wyniki tego leczenia po-

przez zainicjowanie w zagrożonych przypadkach działań zapobiegających występowaniu przewidywanych powikłań.

Uzyskane modele nie są satysfakcjonujące z punktu widzenia dokładności predykcji. Jedną z możliwych przyczyn jest uwzględnienie tylko przedoperacyjnych czynników ryzyka z pominięciem ewentualnych zdarzeń mających miejsce w czasie trwania lub krótko po zabiegu, a które mogłyby wpłynąć na wystąpienie powikłań pooperacyjnych. Jednakże po dołączeniu czynników śródoperacyjnych używamy modele, w których czynniki te są jako jedyne uwzględniane w modelu, a zatem otrzymane modele nie mogą być wykorzystywane do określenia ryzyka dla pacjenta dopiero kwalifikowanego do zabiegu operacyjnego. Pewnym rozwiązaniem byłby tu, być może, model „sekwencyjny”, umożliwiający dwuetapowe szacowanie ryzyka powikłań i zgonu.

Zauważmy jeszcze, że konstruowane skale ryzyka czy też modele klasyfikacyjne budowane na podstawie czynników ryzyka opisujących stan pacjenta przed i w trakcie operacji. Nie uwzględnia się w badaniach tzw. ryzyka metodycznego, które oznacza błąd ludzki w postępowaniu i/lub złe funkcjonowanie technicznych urządzeń medycznych, niezbędnych do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego. Dlatego też pamiętać należy, że ogólna ocena ryzyka operacyjnego może w praktyce być wyższa, niż by to wynikało z proponowanych reguł decyzyjnych.

Literatura

- Bradley A.P. (1997), *The Use of the Area Under Curve in the Evaluation of Machine Learning Algorithms*, „Pattern Recognition” vol. 30, nr 7, s. 1154-1159.
- Chan K.-Y., Loh W.-Y. (2004), *LOTUS: An Algorithm for Building Accurate and Comprehensible Logistic Regression Trees*, „Journal of Computational and Graphical Statistics” vol. 13, issue 4, s. 826-852.
- Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D., Beck G.J., Blum J.M., Parandhi L. (1992), *Stratification of Morbidity and Mortality Outcome by Preoperative Risk Factors in Coronary Artery Bypass Patients. A Clinical Severity Score*, „JAMA”, 6 maja vol. 267, nr 17, s. 2344-2348.
- Lim T.-S. (2000), *Polytomous Logistic Regression Trees*, PhD Thesis, Department of Statistics, University of Wisconsin, Madison.
- Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R. (1999), *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)*, „European Journal of Cardiothoracic Surgery”, lipiec, 16(1), s. 9-13.
- Shapiro D.E. (1999), *The Interpretation of Diagnostic Tests*, „Statistical Methods in Medical Research” 8, s. 113-134.

THE USE OF LOGISTIC REGRESSION TREES FOR PREDICTING MORBIDITY AND MORTALITY RISK IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Summary

The objective of the paper was to evaluate mortality and morbidity risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) and to define some decision rules assigning patients to selected risk subgroups. All the rules were established on the basis of tree-structured algorithms: LOTUS and PLUS. Both of them are designed to fit a piecewise (multiple or simple) linear logistic regression model by recursively partitioning the data and fitting a different logistic regression in each partition.

All the analyses were performed on the dataset of 3770 patients treated surgically due to coronary artery disease during October 2003 to December 2004 in 12 Polish Cardiac Departments.