

Małgorzata Misztal
Uniwersytet Łódzki

WYKORZYSTANIE METODY REKURENCYJNEGO PODZIAŁU DO IDENTYFIKACJI GRUP RYZYKA OPERACYJNEGO PACJENTÓW Z CHOROBA WIEŃCOWĄ*

1. Wstęp

Stałe doskonalenie metod leczenia chirurgicznego choroby wieńcowej pozwala na rozszerzenie grupy chorych poddawanych operacji, mimo występowania u chorego licznych obciążeń dodatkowych (zaawansowany wiek, choroby towarzyszące itp.). Rokowanie pooperacyjne zależy od wielu czynników takich, jak metody chirurgiczne czy anestezyjologiczne, ale przede wszystkim zależy od stanu pacjenta przed operacją.

Zakwalifikowanie pacjenta do leczenia operacyjnego to przykład decyzji podejmowanej w warunkach występowania ryzyka. Ryzyko operacyjne jest tu rozumiane jako prawdopodobieństwo wystąpienia mniej lub bardziej niebezpiecznych powikłań, wynikających z bardzo różnych przyczyn, a zaistniałych jeszcze przed operacją, podczas operacji lub po jej zakończeniu.

Zwiększenie bezpieczeństwa operacji wymaga zatem opracowania procedury pozwalającej ustalać poziom ryzyka operacyjnego przez klasyfikację pacjenta do odpowiedniej grupy wyznaczającej określony stopień tego ryzyka. Przy szacowaniu stopnia ryzyka rozważa się jednocześnie wiele informacji związanych z charakterystyką pacjenta, przebiegiem choroby, wynikami badań itp.

Z medycznego punktu widzenia, jest co najmniej kilka powodów, dla których istotne jest precyzyjne określenie ryzyka przedoperacyjnego. Są nimi:

1. Możliwość zaproponowania choremu optymalnego sposobu leczenia (zastosowanie leczenia chirurgicznego, technik przezskórnych, leczenia zachowawczego).

* Pracę wykonano w ramach projektu badawczego nr 505/558 nt. „Nieparametryczne metody klasyfikacji danych”, finansowanego ze środków z dotacji na badania własne UE, w roku 2004.

2. Zgoda chorego na zabieg może zależeć od odpowiedzi chirurga na pytanie o to, jakie są szanse pacjenta na pomyślne zakończenie leczenia.

3. Ze względu na społeczno-ekonomiczny wymiar choroby niedokrwiennej niezbędna staje się miarodajna ocena jakości leczenia. Innymi słowy, śmiertelność w odniesieniu do ryzyka przedoperacyjnego pozwala ocenić jakość leczenia w poszczególnych ośrodkach.

4. Możliwość oszacowania kosztów leczenia, przewidywania przedłużonego pobytu chorego w szpitalu i modyfikowania budżetu szpitala.

W artykule podjęto próbę zdefiniowania reguł decyzyjnych umożliwiających klasyfikację pacjentów do wyodrębnionych grup ryzyka operacyjnego na podstawie opisujących ich cech przedoperacyjnych. W tym celu wykorzystano metodę rekurencyjnego podziału p -wymiarowej przestrzeni cech na podzbiory rozłączne, jednorodne z punktu widzenia wyróżnionej cechy.

Rozważamy pewien zbiór obiektów U , złożony z elementów opisanych przez wektor $p + 1$ cech: $[x, y]$, gdzie $x = [x_1, x_2, \dots, x_p]^T$. Szukamy relacji między zmienną objaśnianą y a zmiennymi objaśniającymi $x_1, \dots, x_p$, tak aby na podstawie znajomości predyktorów można było określić wartość zmiennej zależnej. W wyniku rekurencyjnego podziału zbiór uczący U zostaje podzielony na M rozłącznych podzbiorów $U_1, U_2, \dots, U_M$, a następnie w każdym z uzyskanych segmentów jest budowany lokalny model zmiennej y . Uzyskane wyniki przedstawia się graficznie za pomocą drzewa decyzyjnego.

Gdy y jest zmienną nominalną, mamy do czynienia z nieparametryczną analizą dyskryminacji (drzewa klasyfikacyjne), gdy zaś jest zmienną ilościową – z nieparametryczną analizą regresji (drzewa regresyjne).

2. Materiał i metody

Od października do grudnia 2003 r. w 12 klinikach w Polsce zebrano informacje o 947 pacjentach poddanych zabiegowi wszczepienia by-passów (CABG). Analizowano 37 przedoperacyjnych czynników ryzyka. Dodatkowo uwzględniono dwie najpopularniejsze na świecie karty ryzyka – EuroSCORE [Nashef i in. 1999] i Cleveland Clinic Foundation [Higgins i in. 1992] oraz tworzoną obecnie łódzką kartę ryzyka [Zastosowanie... 2003]. Wymienione karty ryzyka są modelami punktowymi, addytywnymi, w których ryzyko jest określane według sumy punktów przypisanych czynnikom ryzyka występującym u danego chorego. Za wadę takich kart jest uważana skłonność do przeszacowania ryzyka, zaletą zaś jest prostota i możliwość łatwego obliczenia przewidywanego ryzyka.

Po analizie przebiegu pooperacyjnego wyodrębniono dwie grupy pacjentów. Grupę niskiego ryzyka stanowili pacjenci, u których nie wystąpiły śród- i pooperacyjne powikłania (grupa 0: $n = 629$ osób). Grupą wysokiego ryzyka byli pacjenci, u których odnotowano wystąpienie co najmniej jednego z takich zjawisk: (i) zgon okołoperacyjny, (ii) powikłania kardiologiczne, (iii) powikłania neurologiczne, (iv) powikłania nerkowe, (v) niewydolność oddechowa, (vi) zakażenia (grupa 1: $n = 318$ osób).

Związek każdego czynnika ryzyka ze zmienną zależną zbadano, wykorzystując test niezależności χ^2 lub test U Manna-Whitney'a (STATISTICA PL 6.0). Cechy istotne statystycznie ($p \leq 0,10$) uwzględniono w dalszych analizach.

Do budowy reguł decyzyjnych wykorzystano drzewa klasyfikacyjne. Spośród dużej liczby algorytmów tworzenia drzew klasyfikacyjnych w badaniach uwzględniono:

- QUEST (*quick, unbiased, efficient statistical trees*) – [Loh, Shih 1997], dostępny w pakiecie STATISTICA oraz na stronie: <http://www.stat.wisc.edu/~loh/quest.html>,
- CRUISE (*classification rule with unbiased interaction selection and estimation*) – [Kim, Loh 2001], dostępny na stronie: <http://www.wpi.edu/~hkim/cruise/>,
- LOTUS (*logistic regression trees with unbiased selection*) – [Chan, Loh 2004], dostępny na stronie: <http://www.stat.nus.sg/~kinyee/lotus.html>,
- PLUS (*polytomous logistic regression trees with unbiased split*) – [Lim 2000], dostępny na stronie: <http://www.recursive-partitioning.com/plus>.

O ile QUEST i CRUISE są metodami powszechnie znanymi, o tyle LOTUS i PLUS należą do algorytmów stosunkowo rzadko wykorzystywanych. W obu algorytmach zaproponowano metody łączące rekurencyjny podział przestrzeni cech z metodą regresji logistycznej. Innymi słowy, jest dokonywany podział zbioru uczącego na podzbiory (niekoniecznie jednorodne), a następnie w każdym z uzyskanych podzbiorów jest budowany model regresji logistycznej (jednej lub wielu zmiennych).

3. Wyniki

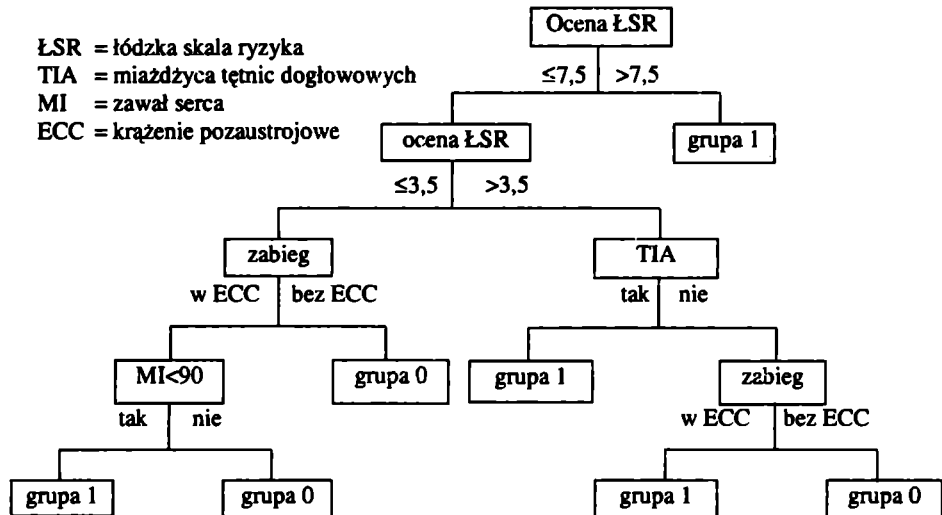
Przeprowadzona analiza jednowymiarowa wykazała, że w analizowanych zmiennych istotny statystycznie wpływ na przebieg pooperacyjny ma 19 czynników ryzyka.

Wymienione czynniki ryzyka (tab. 1) uwzględniono w analizie drzew klasyfikacyjnych. Uzyskane wyniki przedstawiono na rys. 1-4. W tabelach 2-3 podano oszacowania parametrów funkcji logistycznych (z jedną zmienną objaśniającą) w kolejnych liściach uzyskanych drzew. Istotność parametrów badano testem t-Studenta.

Tabela 1. Wyniki analizy jednowymiarowej

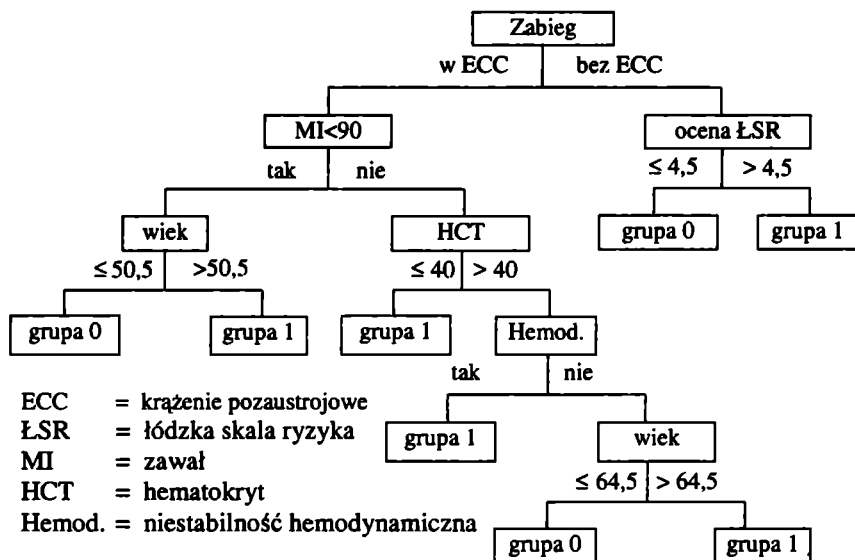
– Płeć ($p = 0,0049$)	– Niestabilność hemodynamiczna ($p = 0,0000$)
– Wiek ($p = 0,0000$)	– Miazdzyca tętnic dogłowych objawowa TIA ($p = 0,0062$)
– BSA (wskaźnik powierzchni ciała, $p = 0,0002$)	– Krytyczny stan przed zabiegiem (przynajmniej jeden z czynników: masaż serca, przeciwpulsacja wewnątrzaoortna, respirator, $p = 0,0000$)
– BMI (wskaźnik masy ciała $p = 0,0156$)	– Tryb zabiegu ($p = 0,0000$)
– Niestabilna choroba wieńcowa ($p = 0,0003$)	– Ocena przedoperacyjna według EuroSCORE ($p = 0,0000$)
– Przebyty zawał serca < 90 dni ($p = 0,0001$)	– Ocena przedoperacyjna według Cleveland Clinic Foundation ($p = 0,0000$)
– Stenoza mitralna ($p = 0,0042$)	– Ocena przedoperacyjna według łódzkiej skali ryzyka ($p = 0,0000$)
– EF – frakcja wyrzutowa lewej komory serca ($p = 0,0000$)	– Typ zabiegu (w krążeniu pozaustrojowym lub bez krążenia pozaustrojowego $p = 0,0585$)
– Leczenie antykoagulacyjne i/lub przeciwpłytkowe ($p = 0,0465$)	
– Cukrzyca ($p = 0,0458$)	
– Hematokryt ($p = 0,0836$)	

Źródło: obliczenia własne.



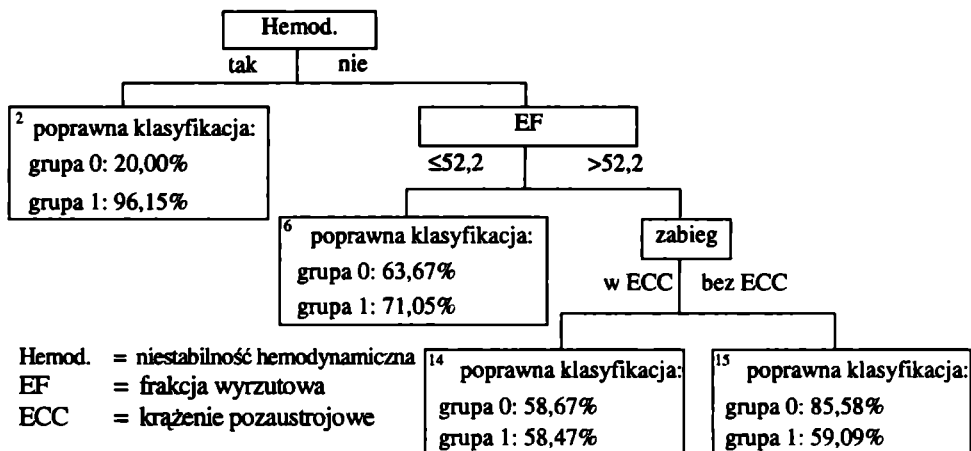
Rys. 1. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm QUEST

Źródło: opracowanie własne.



Rys. 2. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm CRUISE

Źródło: opracowanie własne.

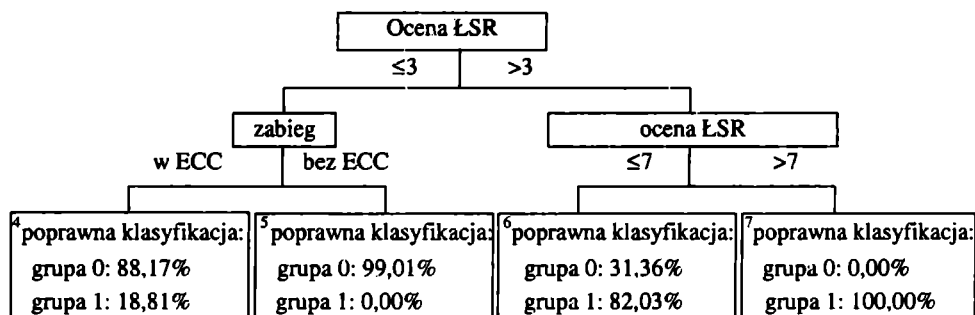


Rys. 3. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm PLUS
 Źródło: opracowanie własne.

Tabela 2. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych – algorytm PLUS

Węzeł	P(Y=1)	Zmienna	Ocena współczynnika	Wartość p
2	0,867	w. wolny	-2,653	0,1880
		ocena ŁSR	0,562	0,0540
6	0,535	w. wolny	-0,713	0,0021
		ocena ŁSR	0,190	0,0000
14	0,513	w. wolny	-0,513	0,0161
		EuroScore	0,208	0,0010
15	0,314	w. wolny	-3,468	0,0000
		ocena ŁSR	0,589	0,0000

Źródło: obliczenia własne.



Rys. 4. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm LOTUS
 Źródło: opracowanie własne.

Tabela 3. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych – algorytm LOTUS

Węzeł	P(Y = 1)	Zmienna	Ocena współczynnika	Wartość p
4	0,457	w. wolny	1,628	0,2944
		hematokryt	-0,043	0,2464
5	0,179	w. wolny	3,735	0,0852
		EF	-0,105	0,0199
6	0,540	w. wolny	1,178	0,0652
		EF	-0,020	0,0969
7	0,865	w. wolny	-1,433	0,6278
		wiek	0,048	0,2674

Źródło: obliczenia własne.

Drzewo klasyfikacyjne uzyskane w wyniku zastosowania algorytmu QUEST ma 7 liści. Do podziału w węzłach wybrano 4 zmienne: ocenę według łódzkiej skali ryzyka, typ zabiegu, miażdżycę tętnic dogłównych oraz zawał serca. Po analizie kolejnych podziałów można zapisać następujące reguły klasyfikacyjne dotyczące pacjentów z grupy wysokiego ryzyka:

- ocena według ŁSR > 7,5 pkt,
- ocena według $\text{ŁSR} \in (3,5; 7,5] \wedge [(TIA = \text{'tak'}}) \vee (\text{Zabieg w ECC})]$,
- ocena według $\text{ŁSR} \leq 3,5 \wedge \text{Zabieg w ECC} \wedge \text{MI} < 90 \text{ dni} = \text{'tak'}$.

Drzewo utworzone przez algorytm CRUISE ma 8 węzłów końcowych. Do podziału w węzłach wybrano 6 czynników ryzyka: typ zabiegu, ocenę według ŁSR, zawał serca, wiek, hematokryt i niestabilność hemodynamiczną. Podobnie jak w algorytmie QUEST, dla chorych zagrożonych wystąpieniem powikłań można zapisać reguły klasyfikacyjne:

- zabieg bez ECC $\wedge$ ocena według ŁSR > 4,5 pkt,
- zabieg w ECC $\wedge$ MI < 90 dni = 'tak' $\wedge$ wiek > 50,5 roku,
- zabieg w ECC $\wedge$ bez zawału $\wedge$ [(hematokryt $\leq$ 40%) $\vee$ niestabilność hemodynamiczna $\vee$ wiek > 64,5 lat]].

Drzewa algorytmów PLUS i LOTUS mają po 4 węzły końcowe. W każdym z nich są szacowane parametry funkcji regresji logistycznej jednej zmiennej.

W algorytmie PLUS do podziału w węzłach wykorzystano 3 czynniki ryzyka: niestabilność hemodynamiczną, frakcję wyrzutową oraz typ zabiegu. W 3 liściach do funkcji regresji wybrano ocenę pacjenta według ŁSR, w czwartym – ocenę według EuroSCORE. Znaki uzyskane w ocenach odpowiednich parametrów są dodatnie, zatem oba czynniki działają stymulująco na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań. Prawie wszystkie uzyskane oszacowania są istotnie różne od zera (por. tab. 2).

Algorytm LOTUS do podziału węzłach wybrał typ zabiegu i ocenę według ŁSR, a przy budowie funkcji logistycznych – poziom hematokrytu, frakcję wyrzutową oraz wiek pacjenta. Poziom hematokrytu i wielkość frakcji wyrzutowej działają limitująco na prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, starszy wiek chore-

go zwiększa zaś ryzyko zabiegu. Niestety, istotne statystycznie są tylko oceny parametrów funkcji regresji w węzłach 5 i 6 (por. tab. 3).

Tabela 4. Wyniki klasyfikacji pacjentów

Metoda	Grupa rzeczywista	Grupa przewidywana		Procent poprawnych klasyfikacji	10-CV: koszt sprawdzania krzyżowego (w%)
		grupa 0	grupa 1		
QUEST	grupa 0	418	211	66,45	37,17
	grupa 1	121	197	61,95	
CRUISE	grupa 0	486	139	77,76	26,14
	grupa 1	64	254	79,87	
LOTUS	grupa 0	405	224	64,39	38,50
	grupa 1	117	201	63,21	
PLUS	grupa 0	409	220	65,02	37,90
	grupa 1	103	215	67,61	

Źródło: obliczenia własne.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki reklasyfikacji pacjentów do obu grup ryzyka za pomocą analizowanych metod oraz koszt sprawdzania krzyżowego. Najlepsze wyniki (w sensie dokładności predykcji) uzyskuje algorytm CRUISE.

4. Wnioski

Celem analizy opartej na drzewach klasyfikacyjnych może być uzyskanie jak najdokładniejszej predykcji danych, które nie zostały wykorzystane do budowy modelu klasyfikacyjnego lub poszukiwanie najbardziej precyzyjnego opisu klasy, czyli wyjaśnienie odpowiedzi, zakodowanej w zmiennej zależnej.

Dokładność predykcji uzyskanych wyników nie jest zbyt duża, co może być wynikiem uwzględnienia tylko przedoperacyjnych czynników ryzyka oraz pominięcia ewentualnych zdarzeń występujących w czasie zabiegu lub krótko po nim. Mogły one wpłynąć na późniejsze powikłania pooperacyjne.

Uzyskane wyniki są lepsze (pod względem poprawności predykcji) od wyników uzyskanych dla metod tradycyjnych. W regresji logistycznej odsetek poprawnych klasyfikacji wynosi 62,5% dla grupy 0 oraz 59,75% dla grupy 1. Zastosowanie analizy dyskryminacyjnej prowadzi do 68,70% poprawnych klasyfikacji dla grupy 0 oraz 55,03% dla grupy 1.

Wydaje się jednak, że otrzymane modele precyzyjnie wyjaśniają odpowiedzi zakodowane w zmiennej zależnej. Zaletami zastosowanych metod są ponadto: możliwość wykorzystania zmiennych mierzonych na różnych skalach pomiaru, uwzględnienie danych z wartościami nietypowymi oraz z wartościami brakującymi (niezwykle istotne w diagnostyce medycznej), bezpośredni i intuicyjny sposób interpretacji (zbiór reguł klasyfikacyjnych mających postać: „jeżeli – to”), redukcja

kosztów prowadzonych badań (tylko niektóre czynniki okazały się istotne przy budowie modeli).

5. Uwagi końcowe

Uzyskane do tej pory wyniki są jedynie początkiem badań. Kolejnym etapem będzie weryfikacja uzyskanych modeli dla nowej, liczniejszej grupy pacjentów (ok. 3000 chorych). Zostanie również wyodrębniona większa liczba grup opisujących poziom ryzyka operacyjnego (w tym osobna grupa dla zgonów). W analizie będą również uwzględnione śródoperacyjne czynniki ryzyka.

Literatura

- Breiman L., Friedman J., Olshen R., Stone C., *Classification and Regression Trees*, CRC Press, London 1984.
- Chan K.-Y., Loh W.-Y., *LOTUS: An Algorithm for Building Accurate and Comprehensive Logistic Regression Trees*, „Journal of Computational and Graphical Statistics” 2004, vol. 13, issue 4, s. 826-852.
- Gatnar E., *Nieparametryczna metoda dyskryminacji i regresji*, PWN, Warszawa 2001.
- Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D., Beck G.J., Blum J.M., Parandhi L., *Stratification of Morbidity and Mortality Outcome by Preoperative Risk Factors in Coronary Artery Bypass Patients. A Clinical Severity Score*, „JAMA” 1992, maj 6, vol. 267, nr 17, s. 2344-2348.
- Kim H., Loh W.-Y., *Classification Trees With Unbiased Multiway Splits*, „Journal of the American Statistical Association” 2001, 96, s. 598-604.
- Lim T.-S., *Polytomous Logistic Regression Trees*, PhD Thesis, Department of Statistics, University of Wisconsin, Madison 2000.
- Loh W.-Y., Shih Y.-S., *Split Selection Methods for Classification Trees*, „Statistica Sinica” 1997, 7, s. 815-840.
- Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R., *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)*, „European Journal of Cardiothoracic Surgery” 1999, lipiec, 16(1), s. 9-13.
- Zastosowanie metod statystycznych w badaniach pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczonych operacyjnie*, red. Cz. Domański, A. Iwaszkiewicz-Zasłonka, R. Jaszewski, J. Zasłonka, Wydawnictwo Uniwersytetu Łódzkiego, Łódź 2003.

THE USE OF RECURSIVE PARTITIONING METHOD TO IDENTIFY OPERATIVE RISK SUBGROUPS AMONG PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Summary

The decision to perform Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) surgery on a patient with coronary disease is taken under conditions of risk and uncertainty. In that case the benefits of CABG must be balanced against its risk.

The study was conducted to identify preoperative risk factors associated with morbidity outcome among patients undergoing isolated CABG and to develop some classification rules assigning patients to selected risk subgroups. Prediction rules were established on the basis of tree-structured models. The following tree-based algorithms were used: QUEST, CRUISE, LOTUS and PLUS.