

Aleksandra Szlachcińska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Anna Witaszczyk, Małgorzata Misztal

Uniwersytet Łódzki

ZASTOSOWANIE DRZEW KLASYFIKACYJNYCH DO IDENTYFIKACJI RODZAJU ZMIAN U PACJENTÓW Z POJEDYNCZYM CIENIEM OKRĄGLYM PŁUCA

1. Wstęp

Pojedynczy cień okrągły płuca definiuje się jako widoczny na radiogramie klatki piersiowej lub w badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej okrągły lub owalny cień bez niedodmy i rozstrzeni oskrzeli w otaczającym mięszu płucnym. Zmianie tej nie towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia ani obecność płynu w jamie opłucnowej.

Radiologiczny obraz pojedynczego cienia okrągłego płuca wymaga szerokiej diagnostyki różnicowej spośród kilkudziesięciu jednostek chorobowych. Obejmuje ona zmiany nowotworowe (złośliwe lub łagodne) i nienowotworowe (zapalne, niezapalne, pasożytnicze, wrodzone, pourazowe i inne).

Diagnostyka pojedynczego cienia okrągłego płuca ma na celu wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia. Dotyczy to szczególnie zmian nowotworowych o charakterze złośliwym, a zwłaszcza pierwotnego raka płuca.

W diagnostyce wykorzystuje się szczegółową analizę zdjęć tomograficznych z uwzględnieniem wielkości zmiany, regularności kształtu (obecność tzw. spikuli), obecności zwapnień wewnątrz zmiany. Wśród innych badań obrazowych coraz częściej wykorzystuje się scyntyografię receptorową płuc oraz emisyjną tomografię pozytronową (PET).

Analizie poddaje się również badania laboratoryjne, które mogą świadczyć o toczącym się w organizmie procesie zapalnym lub nowotworowym. Należą do nich takie wskaźniki, jak dehydrogenaza mleczanowa (LDH), fibrynogen, odczyn Bierneckiego (OB).

W diagnostyce i monitorowaniu chorób nowotworowych wykorzystuje się też tzw. markery nowotworowe – uwalniane do układu krążenia substancje wielkocząsteczkowe, najczęściej glikoproteiny, produkowane przez komórki nowotworowe lub przez zdrowe komórki organizmu w odpowiedzi na toczący się proces chorobowy. Markery wykorzystywane w diagnostyce nowotworów płuc to m.in.: SCC, NSE, CEA, Ca 19-9, Ca 15-3.

Diagnostyka i leczenie pojedynczych cieni okrągłych płuca stanowią poważny problem we współczesnej medycynie. Stale poszukuje się metod diagnostycznych i algorytmów postępowania, które umożliwiłyby łatwiejsze postawienie właściwego rozpoznania we wczesnym stopniu zaawansowania (szczególnie potwierdzenia lub wykluczenia obecności nowotworu złośliwego) oraz podjęcie decyzji o odpowiednim leczeniu, co pozwoliłoby na uniknięcie niepotrzebnego leczenia operacyjnego. Dla wielu pacjentów podjęcie decyzji o leczeniu operacyjnym bez wstępnego rozpoznania, np. gdy zmiana wykryta została przypadkowo, a chorzy są bez żadnych dolegliwości ze strony układu oddechowego lub z licznymi obciążeniami, szczególnie kardiologicznymi, stanowi dużą trudność. Nie bez znaczenia jest również ryzyko związane z samym zabiegiem operacyjnym oraz koszty podjęcia interwencji medycznej.

Celem pracy jest ocena przydatności wybranych parametrów badań laboratoryjnych i szczegółowej analizy badań obrazowych w diagnostyce różnicowej pojedynczych cieni okrągłych płuca oraz próba identyfikacji czynników (wartości markerów nowotworowych, obrazu TK), na podstawie których można sądzić, przed podjęciem leczenia operacyjnego i przed badaniem histopatologicznym, że zmiana jest nowotworem złośliwym.

2. Materiał i metody

Badania przeprowadzono w Oddziale Klinicznym Chirurgii Klatki Piersiowej i Rehabilitacji Oddechowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w Łodzi.

Grupę badaną stanowiło kolejnych 50 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego z powodu pojedynczego cienia okrągłego płuca, u których na podstawie przeprowadzonej wcześniej diagnostyki nie udało się ustalić rozpoznania. W badanej grupie znalazło się 31 mężczyzn i 19 kobiet w wieku od 17 do 77 lat (średnio $58,7 \pm 11,4$ lat).

Technika zabiegu operacyjnego polega na wykonaniu minitorakotomii i wycięciu klinowym zmiany. Następnie na podstawie wykonanego badania śródoperacyjnego podejmowana zostaje decyzja o dalszym przebiegu operacji.

Na podstawie badania histopatologicznego stwierdzono nowotwór łagodny u 26 pacjentów, a zmiany o charakterze złośliwym u 24 pacjentów.

Każdy pacjent opisany został zestawem zmiennych przedoperacyjnych, takich jak: płeć, wiek, nikotynizm (palący, niepalący), parametry badań laboratoryjnych: OB – poziom sedymentacji erytrocytów, LDH – dehydrogenaza mleczanowa [U/l],

Fibr – fibrynogen [mg/dl], laboratoryjne markery procesu nowotworowego: SCC [ng/ml], NSE [ng/ml], Ca 19-9 [U/ml], Ca 15-3 [U/ml], CEA [ng/ml], Cyfra 21-1 [ng/ml]; dane uzyskane na podstawie badań obrazowych: obecność spikul, CT lung – wielkość cienia szacowana na podstawie skanu płucnego tomografii komputerowej klatki piersiowej, CT mediastinum – wielkość cienia szacowana na podstawie skanu śródpiersiowego tomografii komputerowej klatki piersiowej, CT różnica – różnica w wielkości zmiany ocenianej w obu oknach, lokalizacja zmiany (ld – płat dolny lewy, lg – płat górny lewy, p – płuco prawe, pg – płat górny prawy, pd – płat dolny prawy, ls – płat środkowy lewy, szczelina).

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Związek każdej z badanych zmiennych ze zmienną zależną (rodzaj zmiany: złośliwa/łagodna) zbadano, wykorzystując test niezależności χ^2 lub test U Manna-Whitneya. Ponadto przydatność zmiennych mierzalnych w diagnozowaniu nowotworów złośliwych oceniono za pomocą analizy krzywych ROC. W celu znalezienia najlepszej kombinacji cech istotnie wpływających na istnienie procesu złośliwego zastosowano regresję logistyczną. Z metod wielowymiarowych wykorzystano również drzewo klasyfikacyjne CART [Breiman i in. 1984] oraz drzewo regresji logistycznej LOTUS [Chan, Loh 2004].

3. Wyniki

Przeprowadzona analiza jednowymiarowa wykazała istotne statystycznie różnice w wieku pacjentów ze zmianą łagodną i zmianą o charakterze złośliwym ($p < 0,01$) i w wielkości zmiany ocenianej na skanie płucnym tomografii klatki piersiowej (CT lung; $p < 0,05$). Stwierdzono istotną statystycznie zależność między typem nowotworu a lokalizacją pojedynczego cienia płuca ($p < 0,05$), nieregularnym kształtem brzegu zmiany widocznym na skanie (obecność spikul; $p < 0,10$) oraz płcią ($p < 0,10$).

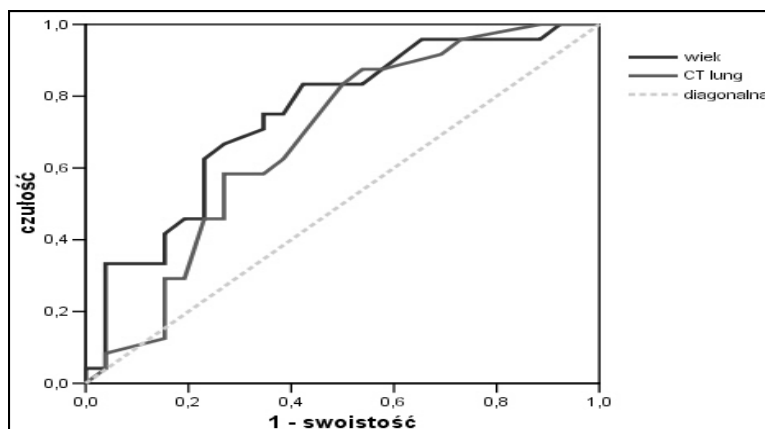
Pacjentów ze zmianą złośliwą charakteryzuje starszy wiek, większa wielkość cienia widoczna na skanie płucnym TK klatki piersiowej, częstsze występowanie spikul. Zmiany o charakterze złośliwym najczęściej stwierdzano w płacie górnym płuca prawego. Wśród chorych z nowotworem złośliwym przeważali mężczyźni. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy typem nowotworu a nikotynizmem oraz różnic w poziomie ocenianych parametrów laboratoryjnych.

Dla zmiennych mierzalnych skonstruowano krzywe operacyjno-charakterystyczne (ROC). Spośród wszystkich zmiennych dwie przyczyniają się do rozróżnienia między grupami: wiek i wielkość cienia na skanie płucnym TK klatki piersiowej. Uzyskane wyniki przedstawiono na rys.1, a podstawowe charakterystyki pola pod krzywą opisuje tab. 1.

Tabela 1. Analiza pola pod krzywą ROC dla wieku i CT lung

Zmienna	Powierzchnia AUC	SE	Poziom p
Wiek	0,747	0,070	$p < 0,01$
CT lung	0,680	0,077	$p < 0,05$

Źródło: obliczenia własne.



Rys. 1. Krzywe ROC dla wieku i CT lung

Źródło: opracowanie własne.

Na podstawie analizy krzywych ROC znaleziono punkty odcięcia. Zmienne wiek oraz CT lung wraz z tymi wartościami można potraktować jako testy diagnostyczne przydatne w rozpoznawaniu nowotworu złośliwego. Tabela 2 przedstawia ich czułość, swoistość, dodatnią oraz ujemną wartość predykcyjną (odpowiednio PPV oraz NPV).

Tabela 2. Testy diagnostyczne i ich własności uzyskane na podstawie analizy krzywych ROC

Test diagnostyczny	Czułość	Swoistość	PPV	NPV
Wiek $\geq 56,5$	83,33%	57,69%	64,52%	78,95%
CT lung $\geq 1,45$	83,33%	50,00%	60,61%	76,47%

Źródło: obliczenia własne.

Czułość to odsetek pacjentów z nowotworem złośliwym, którzy zostali prawidłowo zdiagnozowani przez test. Swoistość to odsetek pacjentów ze zmianą łagodną, którzy zostali prawidłowo zidentyfikowani przez test diagnostyczny.

Dodatnia wartość predykcyjna to odsetek pacjentów z pozytywnym wynikiem testu, u których stwierdzono zmianę złośliwą. Ujemna wartość predykcyjna wreszcie to odsetek pacjentów z ujemnym wynikiem testu, u których zdiagnozowano nowotwór łagodny.

Interpretacja wyników zawartych w tab. 2, na przykładzie wieku, jest następująca: pozytywny wynik testu (wiek co najmniej 56,5 roku) pozwala poprawnie zidentyfikować 83,33% pacjentów z nowotworem złośliwym (czułość); negatywny wynik testu pozwala poprawnie zidentyfikować zaledwie 57,69% pacjentów ze zmianą łagodną (swoistość); wśród pacjentów z pozytywnym wynikiem testu prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego wynosi 64,52% (PPV); wśród pacjentów z negatywnym wynikiem testu prawdopodobieństwo, że pacjent ma zmianę łagodną, jest równe 78,95% (NPV).

Czynniki, które okazały się istotne statystycznie w jednowymiarowej analizie statystycznej, zostały wykorzystane w modelu regresji logistycznej. Uzyskany model jest istotny statystycznie ($p < 0,001$). Oszacowania parametrów funkcji logistycznej podano w tab. 3.

Ocena parametru przy zmiennej określającej obecność spikuli jest nieistotna statystycznie. Oprócz tego znak przy lokalizacji zmiany nie jest zgodny z wiedzą medyczną. Ujemna wartość oceny parametru świadczy o limitującym wpływie danej zmiennej na prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworu złośliwego. Tymczasem większość zmian złośliwych zlokalizowana jest w płatach górnych, a zmiany o charakterze łagodnym rozmieszczone są bardziej równomiernie.

Tabela 3. Ocena parametrów w modelu regresji logistycznej

Zmienna	Ocena parametru	Poziom p
Wyraz wolny	-10,506	$p < 0,02$
Wiek	0,147	$p < 0,01$
CT lung	1,241	$p < 0,10$
Obecność spikuli	-0,090	<i>ns</i>
Płeć męska	1,972	$p < 0,05$
Lokalizacja w płacie górnym	-3,447	$p < 0,01$

Źródło: obliczenia własne.

Wyniki klasyfikacji przypadków przedstawia tab. 4.

Tabela 4. Klasyfikacja pacjentów na podstawie modelu regresji logistycznej

Grupa obserwowana	Grupa przewidywana		Odsetek poprawnych klasyfikacji
	łagodny	złośliwy	
Łagodny	21	5	80,77%
Złośliwy	5	19	79,17%

Źródło: obliczenia własne.

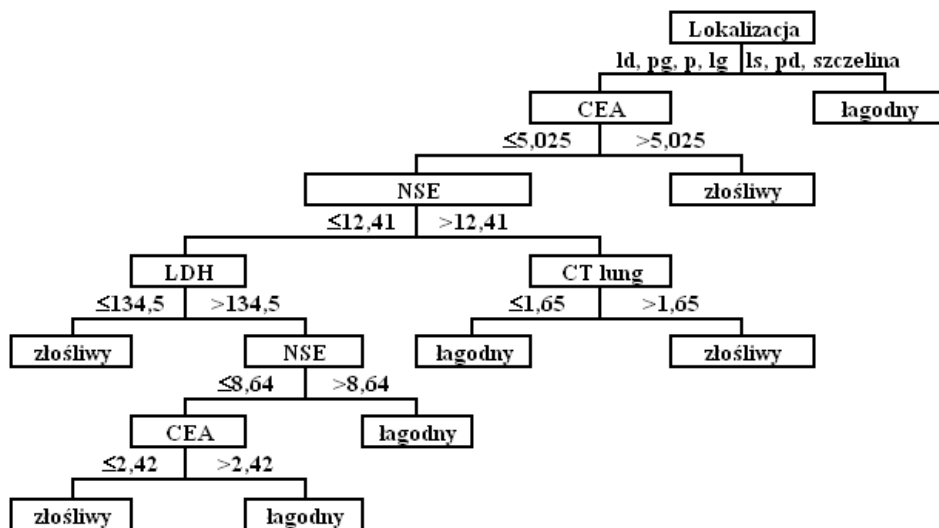
Pomimo dość dobrych wyników klasyfikacji (ok. 80% pacjentów z każdej grupy zostało poprawnie zaklasyfikowanych) wydaje się, że model ten nie może być skutecznym narzędziem do różnicowania zmian łagodnych i złośliwych. Wyniki są zawyżone, gdyż klasyfikacji dokonano dla próby uczącej.

Do dalszej analizy wykorzystano drzewa klasyfikacyjne. W badaniach uwzględniono wszystkie analizowane zmienne, a spośród algorytmów tworzenia drzew wykorzystano algorytm CART oraz LOTUS.

Drzewo uzyskane za pomocą algorytmu CART przedstawia rys. 2. Drzewo ma 7 podziałów i 8 węzłów końcowych (liści). Do podziału w węzłach wybrano pięć zmiennych: lokalizację, CEA, NSE, LDH, CT lung. Zmienne te najbardziej przyczyniają się do uzyskania jednorodnych podzbiorów przy kolejnych podziałach w węzłach drzewa.

Grupę nowotworów złośliwych opisują następujące reguły:

- 1) Lokalizacja = „ld, pg, p, lg” \wedge CEA $>5,025$,
- 2) Lokalizacja = „ld, pg, p, lg” \wedge CEA $\leq 5,025 \wedge$ NSE $>12,41 \wedge$ CT lung $>1,65$;
- 3) Lokalizacja = „ld, pg, p, lg” \wedge CEA $\leq 5,025 \wedge$ NSE $\leq 12,41 \wedge$ [(LDH $\leq 134,5$) \vee (LDH $>134,5 \wedge$ NSE $\leq 8,64 \wedge$ CEA $\leq 2,42$)].



Rys. 2. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm CART

Źródło: opracowanie własne.

Wyniki klasyfikacji pacjentów według powyższych reguł przedstawia tab. 5. Odsetek poprawnych klasyfikacji jest wysoki w obu grupach (ok. 96%), jednakże klasyfikacji podlegał wyłącznie zbiór uczący.

Tabela 5. Klasyfikacja pacjentów na podstawie drzewa klasyfikacyjnego CART

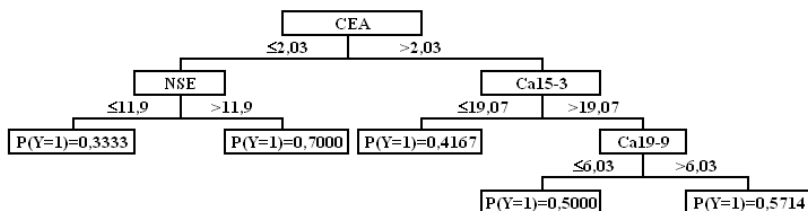
Grupa obserwowana	Grupa przewidywana		Odsetek poprawnych klasyfikacji
	łagodny	złośliwy	
Łagodny	25	1	96,15%
Złośliwy	1	23	95,83%

Źródło: obliczenia własne.

Algorytm LOTUS stanowi połączenie metody rekurencyjnego podziału z regresją logistyczną [Chan, Loh 2004]. W pierwszym etapie dokonuje się podziału zbioru uczącego na niekoniecznie jednorodny podzbiór, a następnie w każdym z uzyskanych podzbiorów budowany jest model regresji logistycznej (jednej zmiennej lub wielu zmiennych).

Otrzymane wyniki zaprezentowane są na rys. 3 (w węzłach końcowych podano prawdopodobieństwo wystąpienia zmiany złośliwej), natomiast oszacowania parametrów funkcji regresji logistycznej w liściach przedstawia tab. 6.

Uzyskane drzewo regresji logistycznej ma 4 podziały i 5 liści.



Rys. 3. Drzewo klasyfikacyjne – algorytm LOTUS

Źródło: opracowanie własne.

Tabela 6. Oszacowania parametrów funkcji logistycznych – algorytm LOTUS

Numer węzła końcowego	$P(Y=1)$	Zmienna	Ocena współczynnika	Wartość p
4	0,3333	wyraz wolny	23,6130	$p < 0,10$
		NSE	-2,7331	$p < 0,10$
5	0,7000	wyraz wolny	0,8473	ns
		x	x	x
6	0,4167	wyraz wolny	-6,0795	$p < 0,10$
		CEA	1,4901	$p < 0,10$
14	0,5000	wyraz wolny	0,00001	ns
		x	x	x
15	0,5714	wyraz wolny	0,2877	ns
		x	x	x

Źródło: obliczenia własne.

Najlepsze rezultaty uzyskano przy dopasowaniu w liściach modelu regresji logistycznej jednej zmiennej. Algorytm LOTUS do podziału w węzłach wybrał markery nowotworowe: CEA, NSE oraz Ca 15-3, a przy budowie funkcji logistycznych – NSE i CEA. W trzech liściach uzyskano modele stałe, ale żadna z ocen nie jest istotna statystycznie. Ponadto znak przy ocenie współczynnika NSE w liściu 4 jest niezgodny z wiedzą medyczną, gdyż u większości pacjentów z nowotworem złośliwym obserwuje się podwyższony poziom tego markera.

Tabela 7. Klasyfikacja pacjentów – algorytm LOTUS

Grupa obserwowana	Grupa przewidywana		Odsetek poprawnych klasyfikacji
	łagodny	złośliwy	
łagodny	16	10	61,54%
złośliwy	2	22	91,67%

Źródło: obliczenia własne.

Wyniki klasyfikacji pacjentów przedstawiono w tab. 7. Prawie 92% pacjentów z nowotworem złośliwym jest poprawnie zaklasyfikowanych; niestety odsetek poprawnych klasyfikacji dla grupy nowotworów łagodnych wynosi zaledwie ok. 62%.

4. Uwagi końcowe

Wyniki uzyskane w analizie jednowymiarowej są zgodne z wiedzą medyczną.

Punkty odcięcia uzyskane na podstawie analizy krzywych ROC znajdują uzasadnienie w literaturze przedmiotu i mogą stanowić test diagnostyczny przydatny w rozpoznawaniu zmiany złośliwej [Gurney 1993; Winer-Muram 2006; Ray i in. 1976; Rubins, Robins 1996].

W analizie jednowymiarowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomie LDH, fibrynogenu, OB oraz markerów nowotworowych: SCC, NSE, Ca 19-9, Ca 15-3, CEA i Cyfra 21-1 w grupie chorych ze zmianą łagodną i złośliwą. Wydaje się więc, że wybrane parametry nie są przydatne w różnicowaniu pojedynczych cieni okrągłych płuca. Uzyskane wyniki potwierdzają dane z dostępnej literatury. Autorzy są zgodni, że podwyższone poziomy markerów nowotworowych lepiej różnicują pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej i są bardziej przydatne w monitorowaniu niż w wykrywaniu schorzenia [Johnson i in. 1984; De Cos i in. 1994; Ferrigno i in. 2001; Matsuoka i in. 2007; Pelletier i in. 2001; Rotenberg i in. 1988; Tomita i in. 2004].

Z metod wielowymiarowych najlepsze wyniki w sensie dokładności predykcji uzyskano dla algorytmu CART. Reguły klasyfikacyjne również znajdują uzasadnienie w literaturze przedmiotu, gdzie znaleźć można potwierdzenie przydatności parametrów laboratoryjnych ocenianych zespołowo, a nie pojedynczo. Za pomocą reguł klasyfikacyjnych algorytmu CART poprawnie zaklasyfikowano po ok. 96% pacjentów z obu grup. Wydaje się jednak, że efektywność metody należałoby potwierdzić w badaniach prospektywnych przeprowadzonych na większej grupie pacjentów.

Literatura

- Breiman L., Friedman J., Olshen R., Stone C. (1984), *Classification and regression trees*, CRC Press, London.
- Chan K.-Y., Loh W.-Y. (2004), *LOTUS: An algorithm for building accurate and comprehensible logistic regression trees*, „Journal of Computational and Graphical Statistics” no 13(4), s. 826-852.
- De Cos J., Masa F., De la Cruz J., Disdier C., Vergara C. (1994), *Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer*, „Chest” no 105, s. 773-776.
- Ferrigno D., Buccheri G., Ricca I. (2001), *Prognostic Significance of Blood Coagulation Tests in Lung Cancer*, „Eur Respir J” no 17, s. 667-673.
- Gurney J. (1993), *Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with bayesian analysis. part i. theory*, „Radiology” no 186, s. 405-413.
- Johnson D., Marangos P., Forbes J., Hainsworth J., Weich R., Hande K., Greco A. (1984), *Potential utility of serum neuron – specific enolase levels in small cell carcinoma of the lung*, „Cancer Research” no 44, s. 5409-5414.

- Matsuoka K., Sumitomo S., Nakashima N., Nakajima D., Misaki N. (2007), *Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and cyfra 21 - 1 in patients with pathological stage I non - small cell lung cancer*, „Eur J Cardio - Thor Surg” no 32, s. 435-439.
- Pelletier M., Edwardes M., Michel R., Halwani F., Morin J. (2001), *Prognostic markers in resectable non – small lung cancer: a multivariate analysis*, „Canadian J Surg” no 44, s. 180-188.
- Ray J., Lawton B., Magnin G., Dovenbarger W., Smullen W., Reyes C., Myers W., Wenzel F., Sautter R. (1976), *The coin lesion story: update 1976. twenty years' experience with early thoracotomy for 179 suspected malignant coin lesions*, „Chest” no 70, s. 332-336.
- Rotenberg Z., Weinberger I., Sagie A., Fucha J., Davidson E., Sperling O., Agmon J. (1988), *Total lactate dehydrogenase and its isoenzymes in serum of patients with non - small - cell lung cancer*, „Clin Chem” no 34, s. 668-670.
- Rubins J., Robins H. (1996), *Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions*, „Chest” no 109, s. 100-103.
- Tomita M., Matsuzaki Y., Edagawa M., Shimizu T., Hara M., Onitsuka T. (2004), *Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in adenocarcinoma but not squamous cell carcinoma*, „Ann Thorac Cardiovasc Surg”, no 10, s. 76- 80.
- Winer-Muram H., *The Solitary Pulmonary Nodule*. „Radiology” 2006 no 239, s. 34-49.

THE USE OF CLASSIFICATION TREES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF LESION IN PATIENTS WITH SOLITARY PULMONARY NODULES

Summary

In the paper, the dataset of 50 patients, treated surgically due to the solitary pulmonary nodule on the chest computed tomography was analysed. The study was conducted to identify preoperative features (from the laboratory tests and from the chest computed tomography scans) associated with the type of the lesion (benign or malignant) and to develop some classification rules assigning patients to the selected subgroups before histopathological examination of the lesion.

Decision rules were established on the basis of logistic regression model and tree-structured algorithms: CART and LOTUS.