

P. Zvára, I. Kawaciuk, L. Hyršl

Katedra pravděpodobnosti a matematické statistiky MFF UK Praha
prof. RNDr. J. Štěpán, DrSc.

Urologická klinika 2. LF UK Praha a FN Motol
doc. MUDr. I. Kawaciuk, CSc.

MATEMATICKÁ SIMULACE PROGNÓZY NEMOCNÝCH S KURABILNÍM KARCINOMEM LEDVINY

KLÍČOVÁ SLOVA:

Karcinom ledviny
Prognostické faktory
Matematický model prognózy

SOUHRN:

Matematická konstrukce modelu prognózy nemocných s kurabilním karcinodem ledviny vychází ze zpracovaného nekorigovaného pětiletého přežití v souboru 121 nemocných po radikální nefrektomii na urologické klinice 2. LF UK v Praze, Motole v letech 1982 - 1993. Do souboru nebyli zařazeni nemocní s nádorem inoperabilním a se vzdálenými metastázami. Celkové pětileté přežití v souboru bylo 68,6 % (83/121). Byl posouzen vliv věku, pohlaví, stagingu, gradingu a postižení lymfatických uzlin jako faktorů (proměnných) ovlivňujících prognózu nemocných. Ke zpracování dat a konstrukci matematického modelu prognózy byl použit model logistické regrese. Jednotlivé výpočty byly provedeny počítačovými programy Matlab a S-plus.

Statistická významnost vlivu jednotlivých prognostických faktorů na pětileté přežití vytvořila následující pořadí: věk, grading, staging, pohlaví a postižení uzlin. Největší vliv na pětileté přežití má výskyt gradingu G3 (rozdíl mezi G2 a G3), kde poměr šancí je 5,0 a přestup nádoru přes pouzdro ledviny (rozdíl mezi pT2 a pT3a), kde poměr šancí je 3,6.

K ověření platnosti zkonstruovaného modelu Hosmer-Lemeshowovým testem byly vytvořeny dvě skupiny nemocných, "modelová" (1982 - 1991) a "ověřovací" (1992 - 1993). Matematický model prognózy byl zkonstruován pro "modelovou" skupinu bez využití informace z "ověřovací" skupiny. Hladiny p testu shody 0,389 v "modelové" a 0,153 v "ověřovací" skupině jsou vyšší než 0,05 a nedávají důvod k zamítnutí platnosti modelu.

Prognózy nemocných s kurabilním karcinodem ledviny vypočítané odhadnutým matematickým modelem se tedy statisticky významně neliší od reálného pětiletého přežití.

KEY WORDS:

Renal cell carcinoma
Prognostic factors
Mathematic model of prognosis

SUMMARY:

MATHEMATIC SIMULATION OF ILLNESS PROGNOSIS IN CURABLE RENAL CARCINOMA

This study was conducted to develop a prognostic model for predicting 5-year crude survival for patients with renal cell carcinoma. The sample population was comprised of 121 patients treated with radical nephrectomy in Faculty hospital Prague - Motol between 1982 - 1993. Patients with inoperable tumour or distant metastases were excluded. The overall 5-year survival rate of the group was 68,6 % (83/121). The significance of age, sex, stage, grade and lymph node involvement as prognostic factors was evaluated. Data analysis and prognostic model construction were performed using logistic regression techniques. The statistical analysis was conducted using software packages Matlab and S-plus.

Prognostic factors were ordered according to statistical significance as follows: age, grade, stage, sex and lymph node involvement. The highest impact on 5-year survival had grade G3 (the odds ratio 5,0 between G2 and G3) and tumour extension through the renal capsule (difference between pT2 and pT3a), where the odds ratio was 3,6.

To assess the correctness of the prognostic model by using the Hosmer and Lemeshow test, the data was split into a model-building group (1982-1991) and a va-

validation group (1992-1993). Using only the model-building group a prognostic model was fitted to the data. Evaluation of the goodness of fit of the model yielded a P value 0.389, respectively 0.153 in the model-building, respectively in the validation group. Both P values are higher than 0.05, which indicates no evidence of lack of fit.

The prognosis of patients with renal cell carcinoma, calculated using the estimated mathematical model, does not differ statistically significantly from the real 5-year survival.

ÚVOD:

Matematická konstrukce modelu prognózy nemocných s kurabilním karcinomem ledviny vychází ze zpracovaného souboru nemocných operovaných na urologické klinice 2. LF UK v Praze, Motole v letech 1982 - 1993, u kterých byl kompletně stanovený staging a grading nádoru. Vyhodnoceno bylo pětileté přežití u 121 nemocných po radikální nefrektomii bez známek vzdálených metastáz nádoru. Byl posouzen vliv věku, pohlaví, stagingu, gradingu a postižení lymfatických uzlin jako faktorů (proměnných) ovlivňujících prognózu nemocných s kurabilním karcinomem ledviny. Při stanovení stagingu byla použita patologicko-anatomická klasifikace (pT a pN). Rozdíly v pětiletém přežití byly předběžně vyhodnoceny χ^2 testem nezávislosti. Zanedbání vlivu vzájemného působení faktorů při tomto jednoduchém hodnocení statistické významnosti může vést ke zkreslení konečných závěrů. Příkladem takového zkreslení může být hypotetický soubor, ve kterém chceme zhodnotit vliv věku na pětileté přežití a v němž mezi staršími nemocnými bude většina žen a mezi mladšími většina mužů. Vzhledem k tomu, že muži se dožívají obecně kratšího věku, můžeme neuvažováním faktoru pohlaví dojít k nesprávnému závěru, že věk neovlivňuje přežití. Ke statistickému zpracování dat a konstrukci matematického modelu prognózy pětiletého přežití nemocných s kurabilním karcinomem ledviny byl proto použit model logistické regrese.

MATERIÁL A METODIKA:

V letech 1982 - 1993 bylo na urologické klinice ve FN Motol operováno pro karcinom ledviny celkem 164 nemocných. Ze souboru jsme vyřadili nemocné s inoperabilním nálezem (13 nemocných). Provedli jsme 151 radikálních nefrektomií. Ze skupiny nemocných po nefrektomii jsme dále vyřadili 18 nemocných se vzdálenými metastázami v době operace a 1 nemocného, který zemřel v bezprostředním pooperačním období na masivní embolii plicnice. Mezi zbývajících 132 operovaných jsme měli k dispozici kompletní údaje o stagingu a gradingu nádoru u 121 nemocných. Tento soubor byl použit pro konstrukci matematického modelu prognózy nemocných s karcinomem ledviny.

V testovaném souboru bylo 68 mužů a 53 žen, tedy poměr 1,3 : 1. Věk nemocných byl v rozmezí 33 - 87 let. Věkový průměr 60,6 let (muži 59,6 a ženy 61,8). U 80 nemocných byla předoperačně provedena arteficiální embolizace a. renalis standardní perkutánní Seldingerovou technikou Vilanem 500. Regionální lymfadenektomií zvětšených uzlin jsme provedli u 63 nemocných. Za kritérium pětiletého přežití v souboru bylo zvoleno přežití nekorigované.

Model logistické regrese byl použit ke konstrukci prognózy jednotlivých nemocných v souboru a ke zhodnocení významnosti vlivu jednotlivých rizikových faktorů na pětileté přežití.

Kvalita matematického modelu prognózy pětiletého přežití nemocných s kurabilním karcinomem ledviny byla ověřena Hosmer-Lemeshowovým testem.

Jednotlivé výpočty byly provedeny počítačovými programy Matlab a S-plus.

VÝSLEDKY:

Celkové pětileté přežití v souboru nemocných s kurabilním karcinomem ledviny bylo 68,6 % (83/121). Pětileté přežití nemocných v souvislosti s jednotlivými prognostickými faktory ukazuje tabulka č. 1. Rozdíly v pětiletém přežití byly vyhodnoceny χ^2 testem nezávislosti (hladina p χ^2 testu).

TABULKA č. 1: Pětileté přežití nemocných při jednotlivých prognostických faktorech a hladiny p χ^2 testu nezávislosti u jednotlivých proměnných.

Faktor	Četnost	Pětileté přežití (%)	Hladina p χ^2 testu
Pohlaví			0,150
Muž	68	63,2	
Žena	53	75,5	
Věk			0,029
<60	58	77,6	
60 - 69	38	68,4	
≥70	25	48,0	
Staging			0,0005
pT1	3	100,0	
pT2	60	83,3	
pT3a	40	55,0	
pT3b	18	44,4	
Postižení uzlin			0,050
pN0	113	70,8	
pN+	8	37,5	
Grading			0,002
G1	50	82,0	
G2	58	65,5	
G3	13	30,8	

Bez uvažování současného vlivu ostatních faktorů statisticky významně ovlivňují pětileté přežití staging, grading, věk a postižení lymfatických uzlin.

Model logistické regrese zvažuje vliv jednotlivých faktorů na zkoumanou proměnnou ve vzájemných závislostech. Vlastní konstrukce matematického modelu prognózy spočívá v odhadu koeficientů příslušných jednotlivým faktorům. K odhadu hodnoty koeficientů jsme v matematickém programu použili metody maximální věrohodnosti.

TABULKA č. 2: Model logistické regrese. V jednotlivých sloupcích jsou uvedeny faktory, odpovídající proměnné v modelu, koeficienty odpovídající příslušným proměnným, hladiny p testu významnosti a poměr šancí.

Faktor	Proměnná	Koeficient	Hladina p	Poměr šancí
Intercept*		4,737		
Věk			0,003	
	x1	-0,065		0,5**
Pohlaví			0,128	
Muž	x2	-0,725		0,5
Staging			0,029	
pT1-pT2	x3	1,290		3,6
pT3b	x4	-0,042		1,0
Postižení uzlin			0,607	
pN+	x5	-0,447		0,6
Grading			0,017	
G1	x6	0,526		1,7
G3	x7	-1,588		0,2

Poznámky:

* Intercept je matematická vyrovnávací konstanta, která nemá spojitost s ostatními faktory, ale v modelu je nezbytná.

** Poměr šancí odpovídá desetiletému věkovému rozdílu.

V tabulce č. 2 jsou uvedeny názvy jednotlivých prognostických faktorů, proměnné, které je reprezentují v matematickém modelu, odhadnuté hodnoty koeficientů v modelu, příslušné hladiny p testu významnosti a poměry šancí. Šanci na pětileté přežití se zde rozumí poměr pravděpodobnosti přežití a pravděpodobnosti úmrtí daného nemocného. Poměr šancí vyjadřuje podíl šancí dvou nemocných se dvěma různými hodnotami jednoho prognostického faktoru na přežití při jinak stejných všech ostatních hodnotách. V případě stejných šancí by byla hodnota poměru rovna 1. Poměr šancí z hlediska příznivější hodnoty faktoru je vyšší než 1 a z hlediska prognosticky horšího faktoru je nižší než 1.

Model logistické regrese dále umožnil porovnat stupeň závislosti přežití na rizikových faktorech. Na základě modelu zkonstruovaného v celém souboru nemocných jsme podle výsledků v tabulce č. 2 seřadili jednotlivé prognostické faktory podle statistické významnosti jejich vlivu na pětileté přežití do pořadí: věk, grading, staging, pohlaví a postižení uzlin. Podíváme-li se na výsledky z hlediska velikosti vlivu jednotlivých faktorů na pětileté přežití, zjistíme, že nejvíce ovlivňuje šanci na přežití výskyt gradingu G3 (rozdíl mezi G2 a G3), kde poměr šancí je 5,0 (převrácená hodnota poměru šancí G3 a G2 = 0,2) a přestup nádoru přes pouzdro ledviny (rozdíl mezi pT2 a pT3a), kde poměr šancí je 3,6.

Věk

Věk byl v modelu reprezentován svými původními hodnotami. Odhadnutý poměr šancí pro věkový rozdíl deseti let je 0,5. To znamená, že ze dvou nemocných, kteří se liší pouze o deset let věku, má mladší z nich asi dvakrát větší šanci na pětileté přežití než nemocný starší.

Grading

Grading byl v modelu reprezentován pomocí dvou kontrastů. Skupinu G2 jsme zvolili jako referenční, koeficient u proměnné x6 pak samostatně reprezentuje rozdíl mezi stadii G1 a G2, u proměnné x7 rozdíl mezi G3 a G2. Hladina p = 0,017 testu významnosti obou koeficientů současně ukazuje na velmi významnou závislost pětiletého přežití na gradingu jako takovém. Poměry šancí ukazují, že významně se liší prognóza především mezi stadii G3 a G2 (poměr šancí na pětileté přežití je 0,2). Nemocný se stadiem G2 má asi 5krát lepší šanci na pětileté přežití než se stadiem G3 při jinak stejných hodnotách ostatních faktorů. Mezi G1 a G2 není tak velký rozdíl (poměr šancí 1,7).

Staging

Staging byl reprezentován dvěma kontrasty. Kvůli nízké četnosti nemocných se stadiem pT1 jsme sloučili skupiny pT1 a pT2. Se stadiem pT4 se nevyskytl ani jediný pacient. Za referenční jsme zvolili stadium pT3a. Koeficient u proměnné x3 charakterizuje rozdíl v přežití mezi stadii pT1 nebo pT2 proti referenčnímu pT3a, u proměnné x4 mezi pT3b a pT3a. Hladina p testu významnosti obou koeficientů současně vyšla 0,029, což indikuje statisticky významnou závislost pětiletého přežití na stagingu nádoru. Přežití se liší především mezi stadii pT2 a pT3a, tedy přestupem nádoru přes pouzdro ledviny (poměr šancí je 3,6). Rozdíl mezi pT3a a pT3b je nepatrný (poměr šancí je roven téměř jedné).

Pohlaví

Pohlaví je v modelu reprezentováno kontrastem mezi muži a ženami pomocí proměnné x2. Hladina p = 0,128 zařadila tento faktor na čtvrté místo v pořadí významnosti. Poměr šancí mezi muži a ženami model odhaduje na 0,5.

Postižení uzlin

Šanci nemocného s postiženými uzlinami na pětileté přežití model odhadl na 0,6 násobek šance pacienta s uzlinami bez průkazu nádoru. V modelu tento faktor zastupuje koeficient u proměnné x5. Hladina p = 0,607 indikuje statistickou nevýznamnost závislosti přežití na tomto faktoru.

K ověření platnosti zkonstruovaného modelu jsme nemocné rozdělili do dvou skupin, "modelové" a "ověřovací". Do první skupiny byli zařazeni operovaní v letech 1982 - 1991 a do druhé operovaní v letech 1992 - 1993. Matematický model prognózy jsme zkonstruovali pro "modelovou" skupinu bez využití informace z "ověřovací" skupiny. Na základě tohoto pomocného modelu jsme vypočítali prognózy jak zpětně pro každého nemocného z výchozí "modelové" skupiny, tak i pro každého z "ověřovací" skupiny. Získaná data jsme dále rozdělili do pěti podskupin podle procentuální prognózy: 0 - 20, 20 - 40, 40 - 60, 60 - 80, 80 - 100. Každá podskupina tak obsahuje příslušný počet nemocných, vypočtenou průměrnou prognózu a odpovídající očekávaný počet přežívajících nemocných. Ten jsme porovnávali se skutečným počtem přežívajících v každé podskupině. Pokud matematický model prognózy platí, očekávané přežití by se od skutečného nemělo příliš lišit. Hosmer-Lemeshowův test umožňuje určit, zda rozdíl mezi očekávaným a skutečným počtem přežívajících lze ještě přičíst náhodě, nebo zda se jedná o systematickou vadu modelu. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 3a a 3b.

TABULKA č. 3a: Porovnání prognózy a skutečného přežití v "modelové" skupině. Hladina testu shody modelu s daty: $p = 0,389$.

Rozsah prognózy (%)	0-20	20-40	40-60	60-80	80-100
Četnost ve skupině	9	10	14	20	32
Střední prognóza ve skupině (%)	11,1	32,5	51,6	69,4	89,6
Očekávané přežití ve skupině (počet)	1,0	3,3	7,2	13,9	28,7
Pozorované přežití	0	5	8	13	28

TABULKA č. 3b: Porovnání prognózy a skutečného přežití v "ověřovací" skupině. Hladina testu shody modelu s daty: $p = 0,153$.

Rozsah prognózy (%)	0-60	60-70	70-80	80-90	90-100
Četnost ve skupině	7	7	6	7	9
Střední prognóza ve skupině (%)	34,1	64,7	74,5	84,7	92,7
Očekávané přežití ve skupině (počet)	2,4	4,5	4,5	5,9	8,3
Pozorované přežití	4	5	6	7	7

Protože většina pacientů "ověřovací" skupiny má prognózu vyšší než 50 %, jsou četnosti v podskupinách 0 - 20, 20 - 40 příliš nízké. Proto bylo nutné v tabulce č. 3b zvolit jiný způsob dělení do podskupin podle prognózy tak, aby počet pacientů byl ve všech přibližně stejný.

Hladina p testu shody udává podíl souborů, ve kterých se za platnosti matematického modelu prognózy bude pozorované přežívání od očekávaného lišit stejně nebo ještě více než ve zkoumaném souboru nemocných. Hladiny 0,389 v "modelové" a 0,153 v "ověřovací" skupině jsou vyšší než 0,05 a nedávají důvod k zamítnutí platnosti modelu. Z výsledků tedy vyplývá, že se prognózy nemocných s kurabilním karcinomem ledviny vypočítané odhadnutým matematickým modelem statisticky významně neliší od reálného pětiletého přežití.

Matematický model prognózy nemocných s kurabilním karcinomem ledviny lze vyjádřit následující rovnicí:

Výraz $4,737 - 0,065x_1 - 0,725x_2 + 1,290x_3 - 0,042x_4 - 0,447x_5 + 0,526x_6 - 1,588x_7$ označujeme jako prognostický index (PI) nemocného. Je-li prognostický index větší než nula, potom prognóza P je větší než 0,50. Pravděpodobnost pětiletého přežití je tedy vyšší než 50 %.

DISKUSE:

Statistické regresní modelování je významným nástrojem často užívaným v analýze prospektivních klinických studií (1, 2). Pečlivě zkonstruovaný matematický model poskytuje odhad prognózy a hodnotné informace týkající se rizikových faktorů ovlivňujících průběh onemocnění. Odhad prognózy může být dobrým vodítkem pro ošetřujícího lékaře při komunikaci s nemocným a jeho nejbližšími o závažnosti jeho onemocnění. V naší studii jsme ke

konstrukci odhadu pravděpodobnosti pětiletého přežití nemocných s kurabilním karcinomem ledviny použili model logistické regrese (3, 4).

Modelování komplexních dat se řídí zčásti potřebami daného medicínského problému, zčásti statistickými metodami a zčásti zkušenostmi a zdravým rozumem (1). Model může být nepřesný kvůli nedodržení jeho předpokladů, vynechání významného prediktoru nebo naopak kvůli příliš velkému počtu zařazených proměnných (1).

Existuje více důvodů pro omezení počtu vysvětlujících proměnných v modelu (1, 3). Regresní model s množstvím vysvětlujících proměnných může být numericky nestabilní, vzrůstá riziko zaokrouhlovacích chyb. Je snazší porozumět a pracovat s modelem se třemi nebo čtyřmi vysvětlujícími proměnnými. Velký počet proměnných v modelu zvyšuje riziko jejich vzájemné závislosti. Přítomnost silně závislých proměnných v modelu jednak vede k nereálně vysokým hodnotám odhadnutých koeficientů, jednak nijak nezlepšuje, někdy dokonce zhoršuje prognostickou přesnost modelu. Tento jev může nastat i v situaci, kdy počet proměnných je relativně velký vzhledem k celkové proporcii úmrtí v souboru.

Doporučuje se volit počet proměnných přibližně rovný desetině počtu úmrtí (1). V našem souboru máme 38 úmrtí. Měli bychom tedy do modelu zařadit 4 proměnné. V modelu jich máme 7 (sice jenom 5 faktorů, ale některé z nich jsou reprezentovány více kontrasty). Jsme si vědomi výše uvedených rizik, ale předpokládáme, že v budoucnu bude tento model ověřován a přizpůsobován rozsáhlejšími klinickými soubory, počet proměnných však zůstane přibližně stejný.

Do modelu jsme zařadili na základě předchozí klinické zkušenosti staging, grading a postižení uzlin jako běžně zjišťované a dostupné patologické faktory popisující stav nádoru a věk a pohlaví jako biologické faktory charakterizující nemocného. Tento přístup, který částečně bere v úvahu klinickou zkušenost při hledání optimální množiny vysvětlujících proměnných, se považuje za možnou alternativu k častěji užívaným automatickým statistickým postupům, jako je například metoda postupné regrese (1, 3).

Měřítkem kvality matematického modelu je jeho prognostická přesnost. Předpovězená prognóza by měla být spolehlivá. Jestliže model předpovídá pravděpodobnost pětiletého přežití 0,65, je pravděpodobnost skutečně 0,65? Je jasné, že je velmi obtížné získat informaci o skutečné prognostické přesnosti zkonstruovaného modelu. Model je prognosticky přesný, pokud poskytuje věrohodné předpovědi v nové skupině nemocných, homogenní vzhledem k té, ve které byl zkonstruován.

Pro zhodnocení kvality modelu Hosmer-Lemeshowovým testem (4) jsme data rozdělili na modelovou (operovaní v letech 1982 - 1991) a ověřovací (operovaní v letech 1992 - 1993) skupinu. Koeficienty modelu jsme odhadli nejprve v modelové skupině a podle těchto koeficientů jsme vypočítali prognostický index pro nemocné v obou skupinách. Obě skupiny nejsou zcela homogenní vzhledem k prognostickému indexu. Novější nemocní mají prognostický index v průměru vyšší (průměr 1,09 v ověřovací proti 0,73 v modelové skupině). Nelze tedy zaručit, že prognostický model platí i pro tuto skupinu. Na druhou stranu nelze očekávat, že by se prognóza změnila nějak dramaticky. Skutečně model zkonstruovaný v modelové skupině dává o něco nižší předpovědi, než je skutečné přežití v ověřovací skupině, jak je vidět v tabulce 3b.

Možné vysvětlení je v celkově lepší prognóze novějších nemocných související s celkovým pokrokem v léčebných postupech (radikálnější operační technika vzhledem ke zvyšující se zkušenosti operatérů) nebo s prodloužením věku ve společnosti. Zařazení faktoru "rok operace" do modelu však nepřineslo zlepšení. Předpovědi modelu vytvořené v modelové skupině byly stále nižší než skutečnost v ověřovací skupině. Nicméně, jak prokazuje formální χ^2 test, který jsme provedli v ověřovací skupině, lze tyto odchylky stále přičíst náhodě.

V našem modelu se ukazují, ve shodě s dřívějšími výsledky (5), staging a grading jako nezávislé faktory významně ovlivňující přežití. Nemocní se stadiem pT2 mají výrazně lepší prognózu než nemocní se stadiem pT3a. Rozdíl v přežití nemocných se stadiem pT3a a pT3b prakticky žádný není. Nemocní s nádorem gradingu G3 mají podstatně horší prognózu než nemocní s gradingem G2. Mezi G1 a G2 je jenom malý rozdíl v přežití.

Postižení uzlin je významným faktorem ovlivňujícím pětileté přežití, neuvažujeme-li vliv ostatních faktorů (viz tab. 1). I v modelu logistické regrese mají nemocní s pozitivními uzlinami horší prognózu, ale rozdíl není statisticky významný. Vysvětlení může spočívat v souvislosti postižení uzlin s horším stagingem. Z osmi nemocných s mikroskopicky postiženými uzlinami v našem souboru měli 3 staging pT3a a zbývajících 5 staging pT3b. Horší staging je již v modelu znevýhodněn a postižení uzlin k dalšímu významnému snížení prognózy nevede.

Pohlaví má v modelu přibližně stejný vliv jako desetiletý věkový rozdíl. Poměr šancí je v obou případech 0,5. Statistická významnost však na rozdíl od věku není signifikantní. Předpokládáme tedy, že spolu s doplňováním údajů o dalších nemocných a dalším přizpůsobováním modelu se vliv pohlaví bude měnit relativně více ve srovnání se stabilnějším vlivem věku.

Žádný matematický model nemůže mít určující význam pro reálné přežití jednotlivého nemocného. Na základě statistického vyhodnocení dat o nemocných operovaných v minulosti však lze sestavit matematický model, který se v rámci svých možností přibližuje skutečnému přežití. Objektivnost zpracování informace představuje výhodu statistického modelu. Nevýhoda spočívá v tom, že nebiologický charakter dat, které model vyhodnocuje, v sobě skrývá složité situace odlišné případ od případu. Přesto si ale myslíme, že určitou informaci vypočítaná prognóza může dát, zejména pokud bude v budoucnu konfrontována s nezávislou skupinou nemocných.

Na závěr uvádíme podrobně praktický návod, jak v programu Excel (součást MS Office) vypočítat prognózu na základě výše zkonstruovaného modelu. Prognózu vyčíslíme pro 70letou ženu se stagingem pT3a, gradingem G3, která nemá postižené uzliny.

Praktická aplikace matematického modelu prognózy:

1) Do prázdného listu vepište do polí A2 - A9 postupně názvy faktorů: Intercept, Věk, Muž, pT1+pT2, pT3b, pN+, G1, G3. Do pole B1 Koeficient, do C1 Hodnota, do pole A10 PI (prognostický index), do pole A11 Prognóza. Do sloupce B později vyplníte hodnoty koeficientů, do sloupce C budete vyplňovat hodnoty faktorů různých pacientů, v poli B10 se vypočte prognostický index a v poli B11 se objeví výsledná prognóza.

2) Nyní vložíte hodnoty vypočtených koeficientů z tabulky č. 2. Do polí B2 - B9 vepište postupně 4,737, -0,065, -0,725, 1,290, -0,042, -0,447, 0,526, -1,588.

3) Nyní vložíte hodnoty faktorů nemocné. Do pole C2 vložte 1, interceptu vždy odpovídá 1. Do C3 vložte věk - 70. Nemocná je žena, takže do C4 vložte 0. Protože má staging pT3a, takže ani pT1-pT2, ani pT3b, patří do C5 i do C6 0. Nemocná nemá postižené uzliny, takže do C7 znovu přijde 0. Grading je G3, takže do C8 vložte 0 a do C9 1.

4) Nyní vypočítáte prognostický index. Do buňky B10 vložte $=SUMA(B2:B9*C2:C9)$ a místo Enter stiskněte kombinaci kláves Ctrl+Shift+Enter, jinak Excel tuto instrukci nepochopí a bude psát chybové hlášení. V buňce by se mělo objevit číslo -1,401. Pokud se to nepodaří, je možné zadat jednodušším, ale pracnějším způsobem $=B2+B3*C3+B4*C4+B5*C5+B6*C6+B7*C7+B8*C8+B9*C9$ a to lze potvrdit stisknutím Enter.

5) Do buňky B11 vložte vzorec $=EXP(B10)/(1+EXP(B10))$ a stiskněte Enter. Výsledkem v buňce B11 by nyní mělo být číslo 0,197657.

Prognóza této nemocné je tedy špatná. Pravděpodobnost jejího pětiletého přežití odhaduje model na přibližně 20 %.

Při dalším použití již můžeme vyplňovat jenom sloupec C a zadávat parametry dalších nemocných, jejichž prognóza nás zajímá. Číslo prognózy se bude měnit automaticky po vyplnění všech údajů ve sloupci C a stisknutí Enter. Prognóza se bude měnit při změně i každého jednotlivého parametru.

LITERATURA:

1. Harrel, F.E., Lee, K.L., Mark, D.B.: Tutorial in Biostatistics. Multivariable Prognostic Models: Issues in Developing Models, Evaluating Assumptions and Adequacy, and Measuring and Reducing Errors, Statistics in Medicine, 1996, 15, s. 361-387
2. Wyatt, J.C., Altman, D.G.: Prognostic models: clinically useful or quickly forgotten? British Medical Journal, 1995, 311, s. 1539-1541
3. Hosmer, D.W., Lemeshow, S.: Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression, In: Applied Logistic Regression, New York: Wiley, 1989
4. Hosmer, D.W., Lemeshow, S.: Assessing the Fit of the Model, In: Applied Logistic Regression, New York: Wiley, 1989
5. Kawaciuk, I., Dušek, P., Hanek, P.: Pětileté přežití nemocných s karcinomem ledviny v závislosti na stagingu a gradingu nádoru, Česká Urologie, 1, 1998, s. 4-7