

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

動靜脈畸形病人欲以加馬刀治療時之預測模式

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2118-M-032-006-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：淡江大學數學系

計畫主持人：張玉坤

計畫參與人員：潘宏基，郭萬祐，楊恭漢，范漢君

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 8 月 20 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果 報告

※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※

※※

※ 動靜脈畸形病人欲以加馬刀治療時之預測模式 ※

※ Prediction Models for AVM Patients Intended to Treat by ※

※

※

※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※※

※※

計畫類別：個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 91-2118-M-032-006

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

計畫主持人：張玉坤 淡江大學數學系

共同主持人：潘宏基 台北榮民總醫院功能性神經

外科

郭萬祐 台北榮民總醫院放射線部

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：淡江大學數學系

中華民國九十一年七月廿九日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫編號： NSC 91-2118-M-032-006

執行期限： 91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

主持人：張玉坤 淡江大學數學系

共同主持人：潘宏基 台北榮民總醫院神經醫學中心

郭萬祐 台北榮民總醫院放射線部

一、摘要

中文摘要

目前治療腦部動靜脈血管畸型(簡稱 AVM)的方法有三種:栓塞、顯微外科手術及放射線手術。在台北榮總,以加馬刀(一種先進的放射線手術)治療動靜脈血管畸型的平均治癒時間是 2~3 年。借助於高度精確的定位技術,此類治療方式的結果具有“可重現性”。我們利用邏輯斯迴歸建立一種能在治療前預測治癒機率的量性預測模式。所得的預測模式吻合 Wasson 等人於 1985 年在 New England Journal of Medicine 發表的“臨床預測準則”。我們以 291 位 AVM 病患,自 1993 年 3 月至 2002 年 1 月底在台北榮總接受加馬刀(Gamma knife)治療且追蹤超過 2 年以上的病患做為整體資料,並以隨機方式抽取約 2/3 的資料做為建構預測模式時的“Training Set”,剩下的資料作為評估預測模式成效的“Testing Set”。我們進一步以預測模式為基礎,建構評分準則並找出最佳判讀之“臨界點”。預測成效以敏感度(Sensitivity)、特異度(Specificity)及誤判率(Misclassification)來呈現。此預測準則將可提供神經外科醫師在治療動靜脈畸型病患時的重要參考準則。

關鍵詞：加馬刀，腦部動靜脈血管畸型，預測準則，邏輯斯迴歸。

英文摘要

There are three well established treatment modalities at hand for the treatment of an AVM, named embolization, microsurgery and radiosurgery. The average time to

complete obliteration for AVM patients treated by gamma knife (GK) is two to three years in VGHTPE. Rely on the availability of highly accurate fixed position technique, the results of treatment is reproducible. We applied logistic regression to establish a pre-treated prediction model to predict the cure rate. The established prediction model is satisfied the “Clinical Prediction Rules” proposed by Wasson et al (1985) in the New England Journal of Medicine. There were 291 AVM patients treated by Gamma knife in VGHTPE from Mar. 1993 to Jan. 2002 with at least two year’s follow-up available for the data analysis. We randomly chose about 2/3 of the whole patients as the “Training set” to establish the prediction model. All the other 1/3 of the patients were be treated as the “Testing set” to evaluate the accuracy of the prediction model. A scoring scale with “cut-off value” is proposed based on the prediction model. The corresponding sensitivity, specificity and misclassification rates were provided to demonstrate the validation. This prediction rule could provide the neurosurgeons a non-confusing and reliable reference for managing AVM.

Keywords: Gamma Knife, Cerebral Arteriovenous Malformations, Prediction Rule, Logistic Regression

二、緣由與目的

目前治療腦部動靜脈血管畸型(簡稱 AVM)的方法有三種: 栓塞、顯微外科手術及放射線手術。此三種治療方法可單獨使用也可合併使用(如超大腫瘤先以栓塞縮小畸形巢, nidus, 範圍後再以放射線手術治療)。三種療法各有優點及其限制, 換言之, 有可能發生病人被建議接受的治療方法並非最得宜(指療效、費用、及安全性)的選擇。為避免此種憾事發生, 有必要建立一個在治療前能準確預測治療結果的預測模式。對於顯微外科手術及栓塞而言, 此預測準則不易建立。導因於此二類治療方式的結果不具有“可重現性”, 尤其甚者, 其療效最主要的影響因素為醫師當時的治療技術與過程。此種困難現象, 對於能精準重現治療劑量及療程的放射線手術而言, 並不存在。其中又以專門用來治療腦瘤的加馬刀(Gamma Knife, 一種先進的放射線手術), 因治療時需以框架定位並搭配頭盔內的準直(Collimators)進行定位才能治療, 故重現性可達百分之百。因此, 在治療前, 一種能預測治癒機率的量性預測模式的建立是合理可行的。Karlsson, B; Lindquist, C and Steiner, L (1997)^[1], Lax, I and Karlsson, B. (1996)^[2]及 Schwartz et al (1997)^[3]分別嘗試提出預測模式, 但均非導源於統計方法, 預測模式太過複雜, 使用不易。尤其甚者, 此三篇文內雖然提供預測模式, 可算出治癒機率, 但並未指出“Cut-off value”, 即預測之治癒機率須高過多少才會建議使用 Gamma Knife。且未進一步評估預測成效(Validity), 不具說服力, 對神經外科的臨床醫師而言, 缺乏實用性。

AVM 經 Gamma Knife 治療後須等到 Nidus 完全消失(Complete Obliteration, 簡稱 CO)才算治癒, 否則仍有因血管破裂而造成出血(Hemorrhage)的危險。又因為 Gamma Knife, 與傳統開顱手術不同, 是以鈷 60 經 201 個路徑聚焦照射治療, 安全性高。因此, “是否會完全消失?”是病患與醫師最關切的議題。

邏輯斯迴歸(Logistic Regression)可用來建構事件(CO)發生機率與可能影響因子(如: Nidus 體積、治療劑量、AVM 發生的位置...等)間的關係。我們利用邏輯斯迴歸建立預測模式。所得的預測模式吻合 Wasson 等人於 1985 年在 New England Journal of Medicine 發表的“Clinical Prediction Rules”^[4]。在台北榮總, 以加馬刀治療動靜脈血管畸型的平均治癒時間是 2~3 年。我們以 AVM 病患於 82 年 3 月至 91 年 1 月底在台北榮總接受加馬刀治療且追蹤超過 24 個月的資料(有 291 位) 隨機抽取 2/3 的病患做為建構預測模式所需的“Training set”, 再以剩餘的 1/3 資料做為評估預測成效所需的“Testing set”。為了吻合“方便評估”的準則, 將進一步以預測模式為基礎, 參考 Wu et al(2000)^[5]的方法, 建構評分(Scoring Scale)準則, 即所謂的 Grading System, 並找出最佳判讀之“臨界點(Cut-off value)”。預測成效將以敏感度(Sensitivity), 特異度(Specificity)及誤判率(Misclassification Rate)來呈現。此預測準則將可提供神經外科醫師在治療動靜脈血管畸型病患時, 考量採用 Gamma Knife 與否, 的重要參考準則。

三、結果與討論

在建構時, 隨機抽取約 2/3 的 AVM 資料(共得 186 筆)定為 Training set, 剩餘的 105 筆為 Testing set, 用來驗證最後結果。建構術前評分(Scoring Scale)準則時, 宜採用術前資料, 且為便於醫師在門診時使用, 所選用的預測因子個數宜在 3 個至 5 個以內, 且需將連續型資料類別化^[4], 故先將照射腫瘤體積分為三類 (RV<5cc; 5≤RV≤10 cc 及 RV>10cc), 稱為 CRV(分別記為 1, 2, and 3)。反應變數為治癒與否(CO), 以 GEE 方法所得之邏輯斯迴歸經進一步分析比較後選擇 CRV 與腫瘤生長位置(Location=0:brain stem; 1:central; 2:peripheral; 3:cerebellar) 為主要預測因子, 所得的結果如表一所示。以表一之估計參數值為給分之主要依據; 不考慮常數項的係數時, 定所有變項中參數估計值最小者為 1, 其餘變項之給分則取與此最小值之倍數值為基準, 再以嘗試錯誤法來調整給分, 其結果如表二所示。據此, 所得評分式如下:

$$\text{Score} = 5 * \text{CRV}_1 + 1 * \text{CRV}_2 + 5 * \text{Location}_1 + 4 * \text{Location}_2 + 3 * \text{Location}_3$$

選擇切點時以敏感度與特異度皆高者為最佳選擇, 但實際上兩者要同時達到會有困難。故應以特異度為高者為優先考量, 因為特異度高即代表我們能準確判斷病患不會好的機率高, 而敏感度則需高過一半的機率即可。準此, 由表三, 我們建議以 6 分為切點其靈敏度為 53.9% 特異度為 93.1%。換言之, 我們有 93.1% 的機會不至於浪費醫療成本且同時有 53.9% 的機會能確保那些具較佳療效之病患能獲得較優醫療的機會。也藉由此種簡單可行的方法將不會好的病人排除掉, 而會好且成功機率超過一半的病人都進行加馬刀手術治

療。

我們進一步用 Testing set 來驗證上述的預測模式；即將 Testing set 的資料套入上式中算出每位病患之 SCORE 值，若大於等於 6 則定為 1(即認為 GK 治療後會 CO)，若分數小於 6 則定為 0。所得結果如表四所示。由表四，以 6 分當切點時其敏感度為 56.3% 特異度為 82.4%，驗證此預測模式尚具有穩定性。

四、計畫成果自評

我們提出一種能在術前就可以先行評估病患的治癒機率，以做為考量是否採用昂貴的加馬刀醫治的參考，以免造成浪費醫療資源。此成果在加馬刀放射治療的療效研究領域裡應屬首創，預期此成果應可發表在相關領域 SCI 的期刊。

五、參考文獻

1. Karlsson, B; Lindquist, C and Steiner,L (1997), "Prediction of obliteration after Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations", Neurosurgery, 40: p. 425-431.
2. Lax, I and Karlsson, B. (1996), "Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformation", Acta Oncol., 35: p.49-55.
3. Schwartz, M.; Sixel, K.; Young, C.; Kemeny, A.; Forster, D.; Walton, L. and Franssen, E. (1997), "Prediction of obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery: the obliteration prediction index", Can J Neurol Sci.; 24: p.106-109.
4. John H. Wasson, Harold C. Sox, Raymond K. Neff and Lee Goldman (1985), "Clinical prediction rules: applications and methodological standards", New England Journal of Medicine; 313, p.793-799.
5. Chih-Hsiu Wu, May Meei-Shyuan Lee, Kuo-Chin Huang, Jenq-Yuh Ko, Tzung-Shiahn Sheen, and Fon-Jou Hsieh (2000), "A probability prediction rule for malignant cervical lymphadenopathy using sonography", Head & Neck, p.223-228.

表一 Multiple Logistic Regression Using GEE Method

	Coef.	Std. Err.	z	P> z
CRV_1	4.166122	1.041695	4.00	0.000

CRV_2	0.9166245	0.387591	2.36	0.018
Location_1	4.077739	1.353929	3.01	0.003
Location_2	3.598037	1.329274	2.71	0.007
Location_3	3.128444	1.444724	2.17	0.030
Intercept	-3.804437	1.341484	-2.84	0.005

Location (0:brain stem; 1:central; 2:pheripheral; 3:cerebellar)

表二

	Coeff.	Coeff/0.91	score
CRV_1	4.166122	4.5450694	5
CRV_2	0.9166245	1	1
Location_1	4.077739	4.4486472	5
Location_2	3.598037	3.9253118	4
Location_3	3.128444	3.413005	3

表三

Cutoff Point	1	3	4	5
Sensitivity	100	100	99.2	78.1
Specificity	0	1.7	6.9	55.2
Correct rate	68.8	69.3	70.5	71
AUC	0.5	0.5085	0.5305	0.6665

Cutoff Point	6	8	9	10
Sensitivity	53.9	43	39.1	17.2
Specificity	93.1	98.3	98.3	100
Correct rate	66.1	61.2	57.5	43
AUC	0.735	0.7065	0.687	0.586

表四

	CO	Non-CO	Total
Score ≥ 6	40	6	46
Score < 6	31	28	59
Total	71	34	106

$$\textit{Sensitivity} = \frac{40}{31+40} = 56.3\%$$

$$\textit{Specificity} = \frac{28}{28+6} = 82.4\%$$