

Multi-state modell alkalmazása onkológiai adatokon

Balázs Tamás¹, Rakonczai Pál¹, Frigyesy Róbert¹, Bacskai Miklós¹

¹Healthware Tanácsadó Kft.

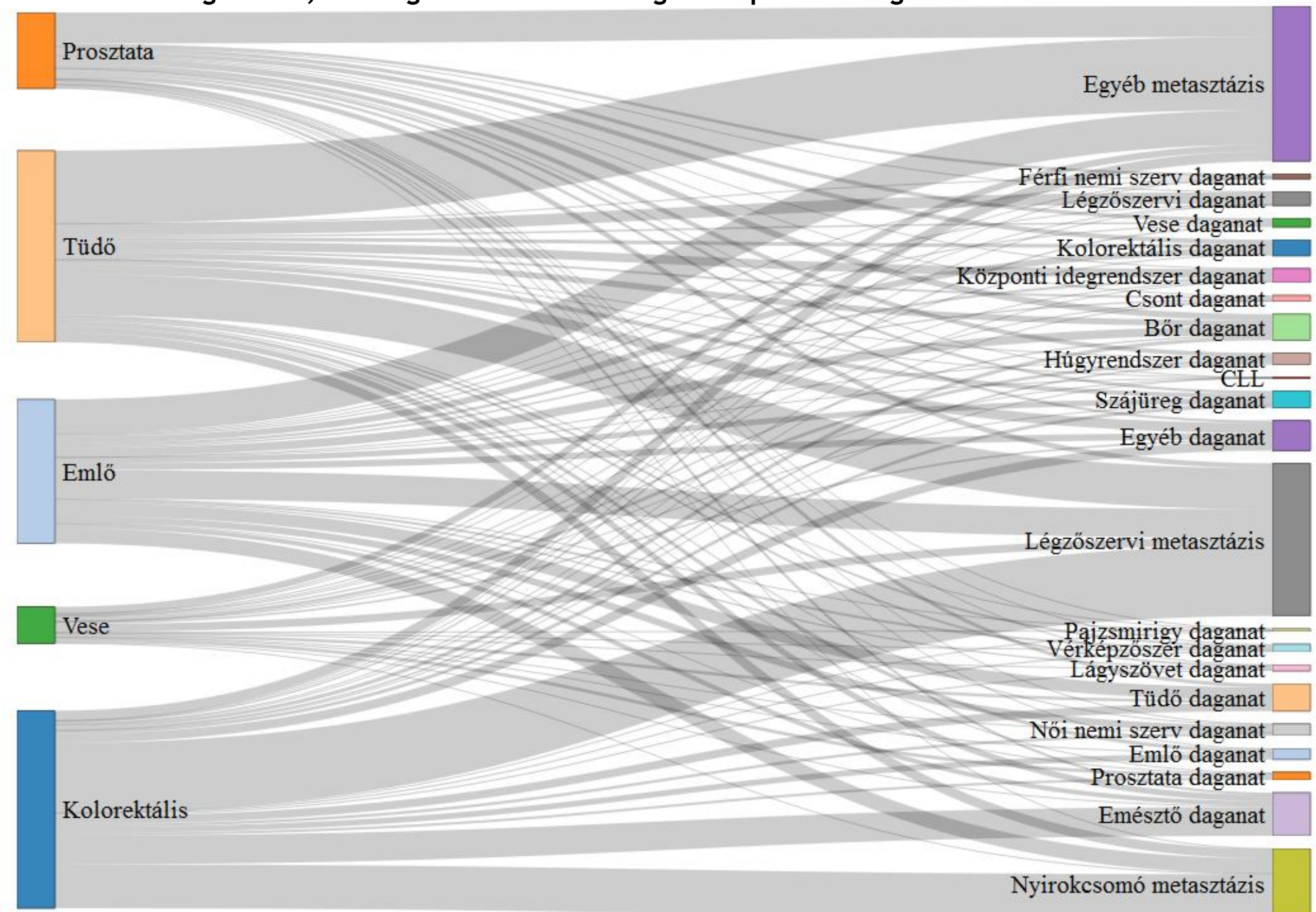
Háttér

- A rosszindulatú daganatokkal diagnosztizált betegek betegútjának elemzése - a várható élettartam emelkedése, és a világszerte regisztrált magas, malignitáshoz köthető mortalitási ráta miatt - folyamatos figyelmet igényel az egészségügyi szolgáltató rendszerektől.
- WHO becslések szerint a rosszindulatú daganattal regisztrált betegek száma a világon a 2012-es évben elérte a 40.7 milliót, amelyből 34.6% volt az újonnan megjelenő betegek aránya. A megfigyelt halálozási arány ez évben a teljes populáció körében 20,2% volt.
- Az európai országok esetében ugyanebben az évben 11.6 millió főt regisztráltak rosszindulatú daganattal, közülük az újonnan megjelenő betegek aránya 31% volt. A megfigyelt halálozási arány az európai betegpopuláció körében 16.6% volt [1].
- Magyarországon a 2012-es évben 143 437 főt regisztráltak valamilyen malignitással, ennek 35.2% volt új beteg, és a mortalitási ráta 21.1% volt. Az Európai Unió tagállamok között hazánkban az egyik legmagasabb a rákos halálozások aránya. Hazánkban a leggyakrabban előforduló daganat típus a férfiak esetében a tüdő daganat (21.8%), a kolorektális daganat (17.6%) és a prosztata daganat (11.7%), a nők esetében az emlő daganat (21.7%), kolorektális daganat (15.7%) és a tüdő daganat (14.4%) [2].
- A tanulmány fő céljai a különböző malignitások miatt bekövetkezett halálozások időbeli trendjének vizsgálata volt, illetve hogy milyen mértékben függ a betegút egyes szakaszain töltött idő a betegek nemétől, korától, valamint a diagnózis évetől.

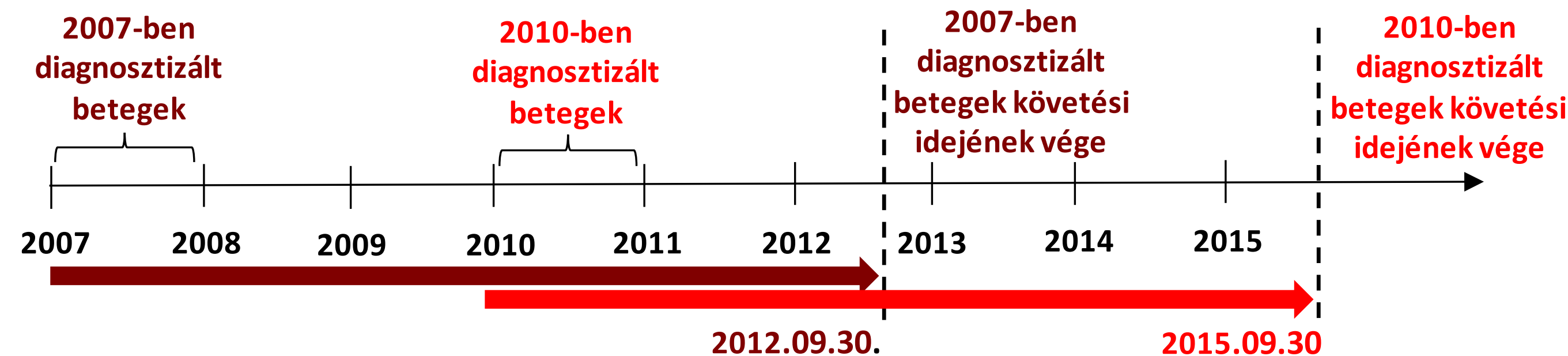
Adatok - Módszertan

- Adatbázis:** A kutatás során felhasznált adatokat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) szolgáltatta. Az adatbázisban megtalálhatóak a járóbeteg és fekvőbeteg szakellátás adatai, gyógyszerelési és diagnosztikai adatok (képalkotó eljárások, laborvizsgálatok).
- Vizsgálati időszak:** A vizsgálati időszak 2005. január 1. és 2015. szeptember 30. között húzódott.
- Beválogatási kritérium:** A vizsgálati időszakban látott első releváns daganat BNO szerinti betegcsoportba sorolódott be a beteg, ezáltal minden beteg csak egy daganat típusba tartozott. Ezt követően azokat a betegeket vizsgáltuk, akik rendelkeztek a csoportjuknak megfelelő daganat BNO kód mellett legalább egy fekvő ellátással, vagy gyógyszer kiváltással, vagy legalább három különböző napon megjelentek járó ellátásban, kivéve, ha az labor vizsgálat volt.
- Kizárási kritérium:** Kizárára kerültek azok a betegek, akiknél a vizsgálati időszak első két évében előfordult daganattal kapcsolatos ellátás.
- Vizsgált betegkörök:** Kolorektális daganat (C18-20), emlő daganat (C50), prosztata daganat (C61), tüdő daganat (C34), vese daganat (C64).

1. ábra: A betegek első, a betegkörüktől eltérő daganat típusa a vizsgálati időszak alatt

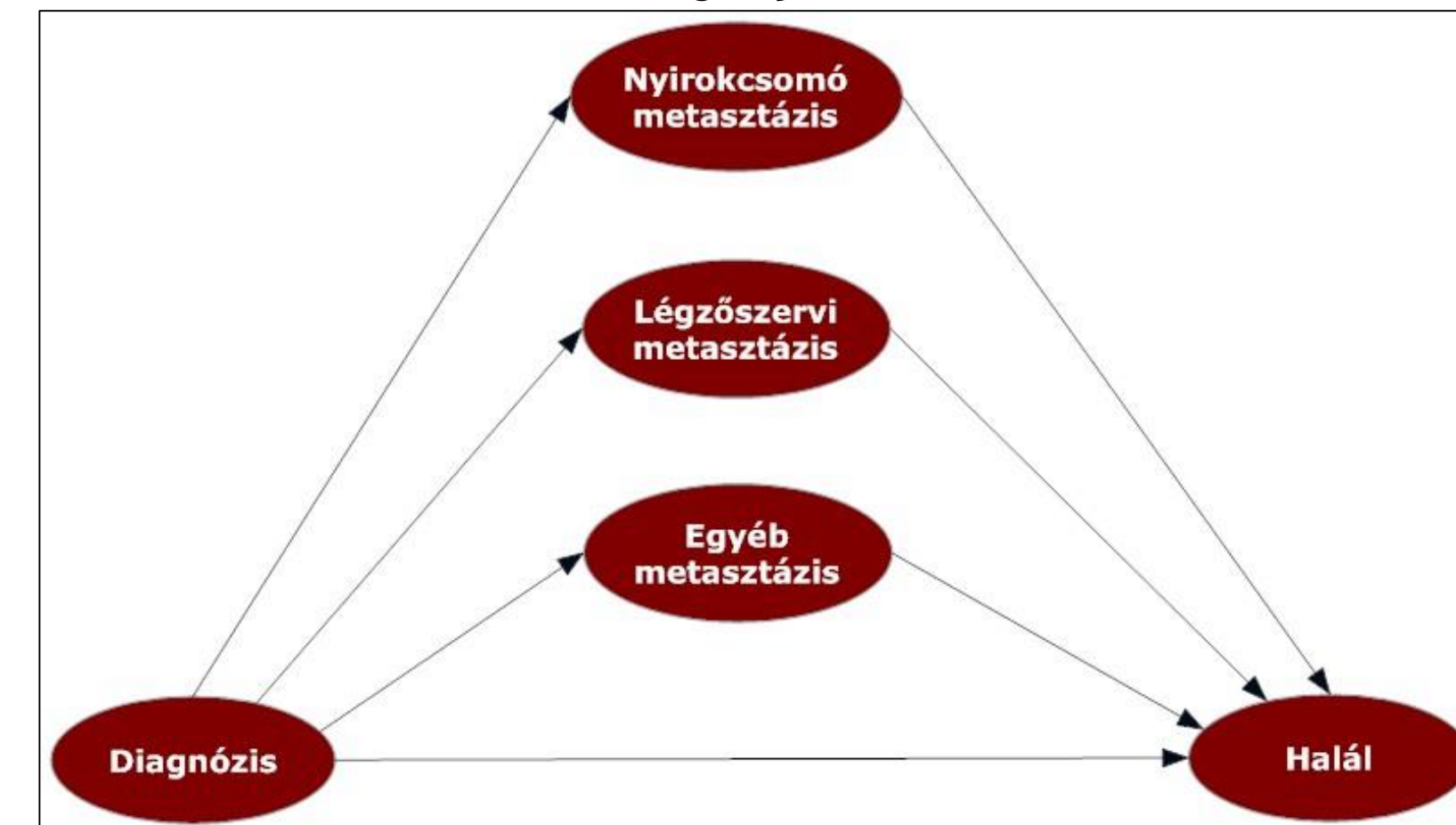


2. ábra: A két betegkar követési ideje



- Statistikai módszertan:** A kutatás kezdeti fázisában elemzésre került a betegek első, a betegkörüktől eltérő daganat fajtája. Minden vizsgált daganattípus esetében a három leggyakoribb daganat típusok a metasztázis daganatok voltak (1. ábra): nyirokcsomó metasztázis (C77), légzőszervi metasztázis (C78), egyéb metasztázis (C79). A leíró statisztikai vizsgálatokat követően túlélés analízist végeztünk két kar, a 2007-ben és 2010-ben új betegként diagnosztizált betegek esetében. Az egyes túlélési idők modellezésére kerültek Cox-féle arányos kockázati regresszió segítségével multi-state modell felhasználásával. Ennek érdekében, hogy a két kar esetében a követési idő hossza teljesen megegyezzen, a 2007-ben induló betegutak automatikusan cenzorálásra kerültek 2012. szeptember 30-án (2. ábra).
- Multi-state modell:** Több esemény bekövetkezési kockázatának modellezésekor fontos az események sorrendiségét is figyelembe venni. A különböző események ekkor felfoghatók úgy, mint egy irányított gráf pontjai, ahol a gráf élein az adott eseményig tartó időtartamok szerepelnek. Az így képzett gráf élein az időben statikus kovariánsok hatása Cox-féle arányos kockázati modell segítségével volt vizsgálva, valamint az egyes kovariánsok hatása egy ún. joint-modell segítségével is elemzésre került [3, 4].

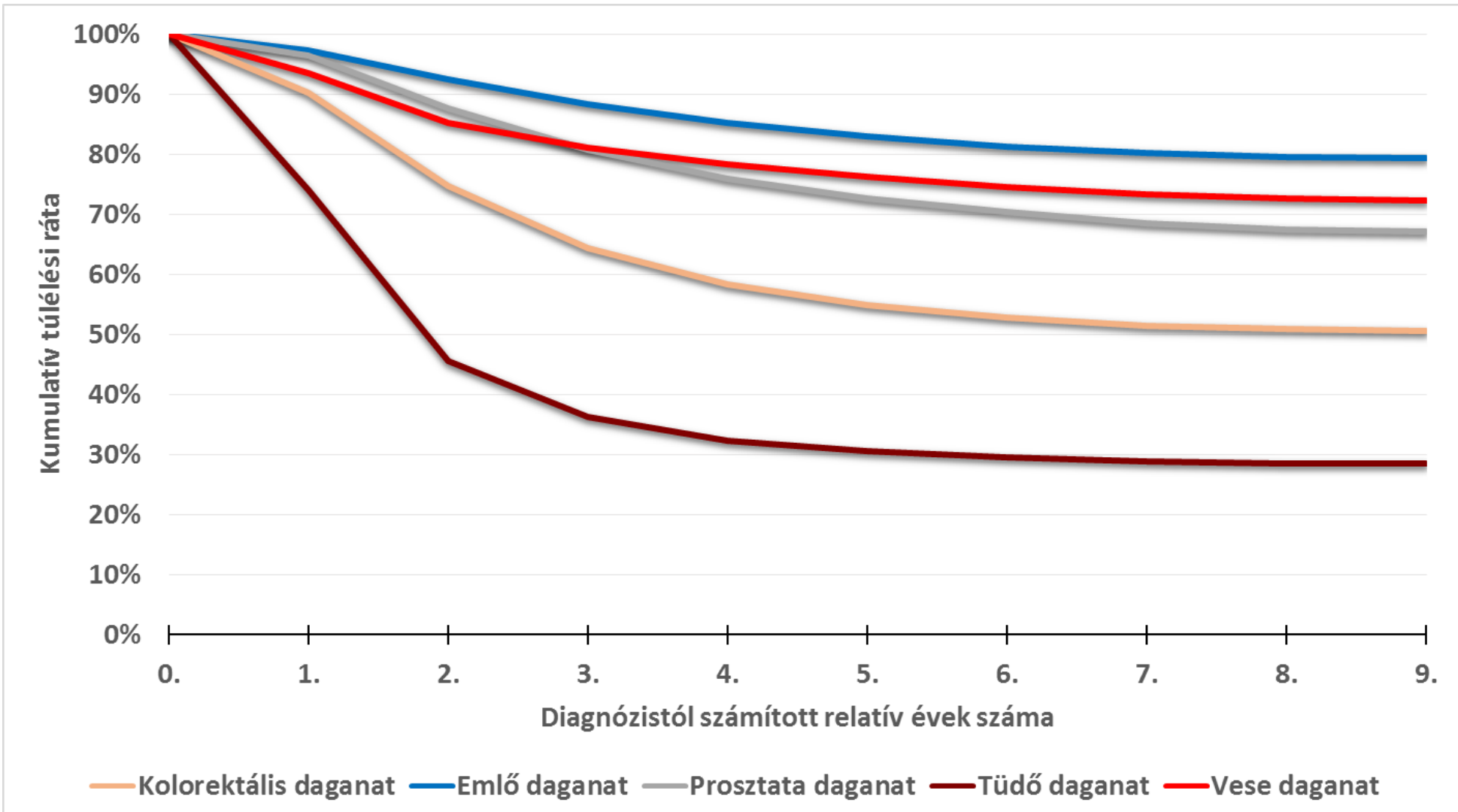
3. ábra: A multi-state modell gráfja



Eredmények

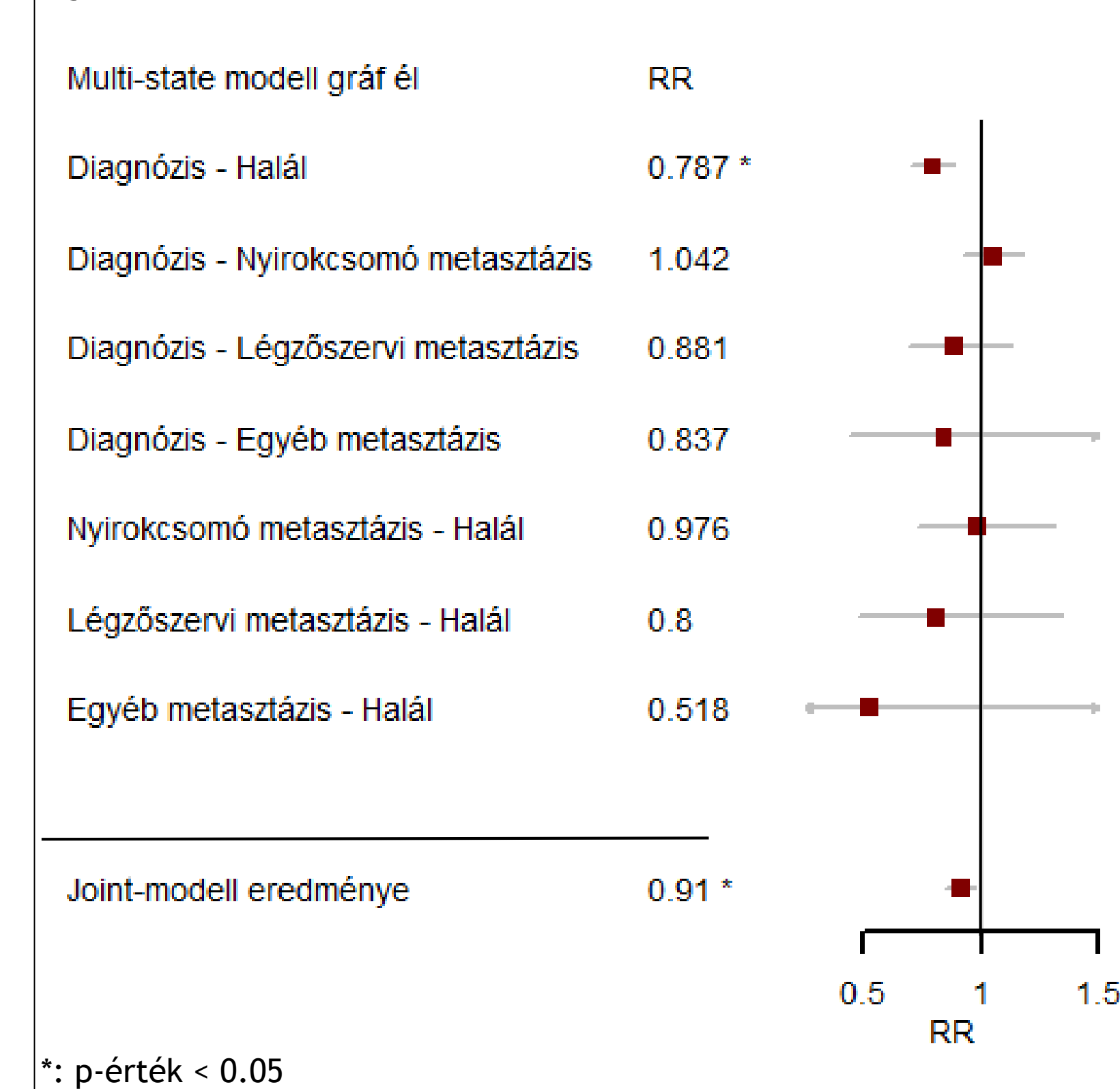
- A legtöbb beteg az emlő (49 577 fő) és a tüdő (44 568 fő) daganat betegcsoportokba került besorolásra, ezeket követik a kolorektális rák daganatos betegek (38 016 fő), valamint a prosztata (21 171 fő), és a vese (10 089 fő) daganatos betegek.
- A metasztázisos betegek aránya a kolorektális (47%), valamint a tüdő (39%) daganatos betegek esetében adódott a legmagasabbnak. A maradék három daganatos betegkör esetében nagyságrendileg hasonló volt a metasztázisos betegek aránya (22-25%).
- A legnagyobb mortalitási ráta a teljes vizsgálati időszakon a tüdő (72%) és a kolorektális (49%) daganat csoport betegeihez tartozott, míg a legkisebb az emlő (21%) daganatos betegeknél adódott.
- A (4. ábra) alapján megállapítható, hogy a tüdő és kolorektális daganatos betegek halálozásának jelentős része az első három évben következik be. A további 3 betegkörnél a kezdeti éveknek nincs ennyire jelentős szerepe.

4. ábra: Kumulatív túlélési ráta betegkörönként a diagnózistól számolt relatív éves mortalitási ráták alapján



- A multi-state modell eredmények alapján a vizsgált daganattípusok esetében a nők és a fiatalok esetében a metasztázis kialakulása, valamint a halál kockázata jelentősen kisebb.
- A prosztata daganatos betegek esetében a 2010-ben diagnosztizált betegek relatív kockázata (RR) a metasztázis nélkül bekövetkezett halálra nézve több mint 21%-al adódott kevesebbnek a 2007-ben diagnosztizált betegek kockázatához képest. A gráf további élein a legtöbb esetben az RR értéke 1 alatti, de a konfidencia intervallumok alapján egyik esetben sem látszik eltérés a két vizsgált év között (5. ábra).
- A joint-modell által becsült RR érték 0.91-nek adódott, ami ez esetben már szignifikánsnak bizonyult.
- Prosztata daganatnál az öt év alatt egy főre jutó átlagos megnyert élethettség száma 58 volt, ami a megfigyelt populációra nézve 426 megnyert élethetvéget jelent.
- A vese és emlő daganatos betegek esetében a prosztata daganathoz hasonlóan idővel javuló, míg a tüdő és kolorektális daganatok esetében stagnáló vagy esetenként romló tendenciát figyeltünk meg.

5. ábra: 2010-ben diagnosztizált prosztata daganatos betegek relatív kockázata a 2007-ben diagnosztizált betegekhez képest a gráf különböző élein.



Konklúzió

- A kis időablakos összehasonlítás ellenére több daganat típus esetében észlelhetjük a kedvező kimenetek arányának, és a megnyert életek számának növekedését 2007 és 2010 között.
- A kezeltek aránya a vizsgált kolorektális és tüdő daganatos betegcsoportok között is nőtt 2010-re, és nem történt változás a terápia hozzáférés és indítás idejében. A mégis felmerülő romló tendenciák vizsgálatához ezért további változók bevonása indokolt a részletesebb betegség stádiumok, betegút, ellátási és területi jellemzők felhasználásával.
- A multi-state joint modell alkalmas lehet populációs népegészségügyi modellek kiszolgálására, miután több időfüggő eseményt vizsgálva, rövid időtávon belüli változtatások hatásait is kifejezheti. Ezáltal nem csak a terápiai sémák összetételét, de az ellátásszervezés időbeli hatásait is figyelembe veheti.
- A modell rámutat a több szempontú értékelések, prediktív tényezők kutatásának és a kompozit indikátor fejlesztések szükségességére, még az olyan ellátási területek vonatkozásában is, ahol olyan megalapozott és egyértelmű kemény végpontokkal rendelkezünk, mint a halálozás.

References

- GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Letöltés dátuma: 2016.06.14., forrás: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 - Hungary. Letöltés dátuma: 2016.06.14., forrás: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Jan Beyersmann, Martin Schumacher, Arthur Allignol (2012). Competing risks and multistate models with R, Springer
- H. Putter, M. Fiocco, R. B. Geskus (2006. okt. 10.). Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models, Statist. Med. 2007; 26: 2389-2430.

