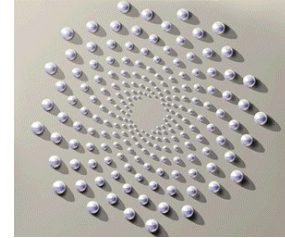


MODELS DE SIMULACIÓ EN CÀNCER



Dia de l'Estadística 2019
Societat Catalana d'Estadística
L'Hospitalet de Llobregat, 4 d'octubre de 2019

Mireia Diaz Sanchis

Unit of Infections and Cancer - Information and Interventions (UNIC-I&I)
Cancer Epidemiology Research Programme
Catalan Institute of Oncology (ICO)



QUÈ SON ELS MODELS DE SIMULACIÓ? PERQUÈ I QUAN
S'UTILITZEN?



1 2

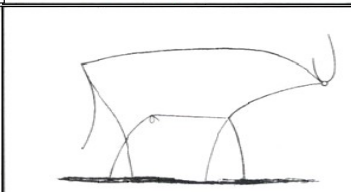
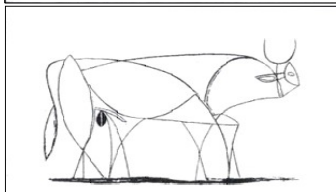
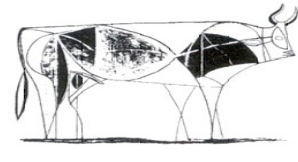
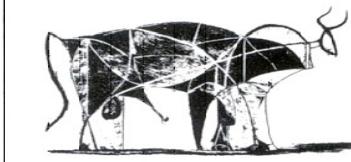
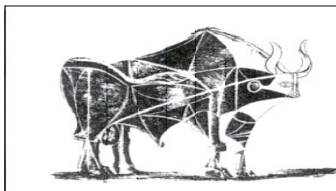
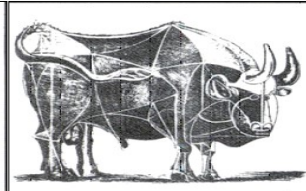
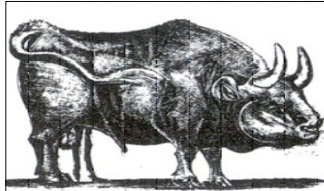
SIMULACIÓ

- La simulació és la **imitació** del funcionament d'un **procés o sistema real al llarg del temps**.
- L'acte de simular quelcom requereix primer que es desenvolupi un **model** que representi les característiques o comportaments clau del sistema seleccionat.
- El model representa el propi sistema, mentre que la simulació representa el funcionament al llarg del temps.
- La finalitat es comprendre el **comportament** del sistema o avaluar **noves estratègies** per al funcionament del sistema.

3

MODELS DE SIMULACIÓ

Els models de simulació
son imatges
simplificades de la
realitat

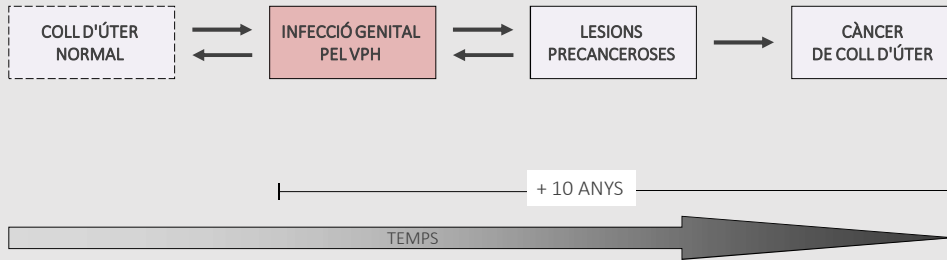


que intenten capturar
l'essència del sistema
real al llarg del temps.

4

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

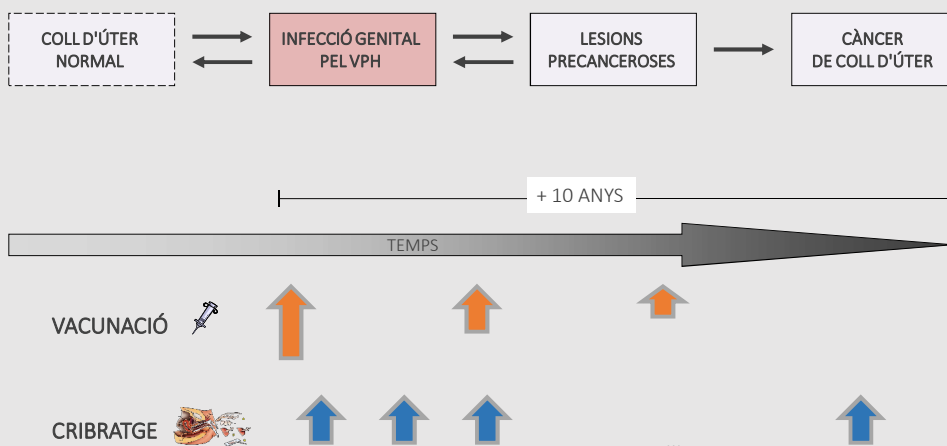
HISTÒRIA NATURAL DE LA MALALTIA



5

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

INTERVENCIÓ DE PREVENCIÓ



6

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

QUÈ VOLEM CONÈIXER?

Sabem que les estratègies son efectives, però suposem que volem **implementar** a la nostra població una **estratègia combinada** de vacunació i cribratge.

Preguntes que ens sorgeixen:

- Quina és la millor estratègia a aplicar a la nostra població?
- Podem realitzar un estudi experimental per respondre aquesta pregunta?
- Quin serà l'impacte en salut d'aquesta estratègia?
- I l'impacte econòmic?
- ...

7

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

DIFICULTATS

Establir la millor estratègia de prevenció i predir l'impacte a nivell poblacional d'un programa de vacunació del VPH combinat amb cribratge pot resultar complex per diversos motius i ens podem trobar diferents **dificultats**:

- EXPERIMENTALS
- ECONÒMICS
- ÈTICS

8

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

DIFICULTATS

- EXPERIMENTALS
- ECONÒMICS
- ÈTICS

- Impossible **avaluar empíricament** totes les possibles combinacions de paràmetres (edat de vacunació, interval d'edat del cribratge, freqüència del cribratge etc.).
- Difícil **combinar estratègies** de prevenció primària (vacunació) i **secundària** (cribratge):
 - vacunació i cribratge s'apliquen a diferents edats
 - poden requerir recursos econòmics de diferents procedències tot i que estan subjectes a qüestions operacionals conjuntes
 - necessiten diferents graus d'infraestructura

9

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

DIFICULTATS

- EXPERIMENTALS
- ECONÒMICS
- ÈTICS

El càncer cervical

- ...es una complicació tardana i **poc freqüent** d'una infecció pel VPH → **mostra gran** per realitzar un estudi experimental
- ...és el resultat final d'una cadena d'esdeveniments que podrien prendre **més de 15 anys en desenvolupar-se** → **durant molt temps**

10

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

DIFICULTATS

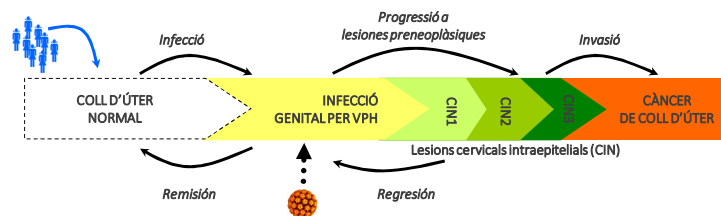
En certs casos podria ser interessant

- EXPERIMENTALS
 - ECONÒMICS
 - ÈTICS
- Estimar l'impacte poblacional de no rebre vacunació (amb o sense cribratge) per a poder comparar amb l'impacte d'implementar un programa de vacunació. 😞
 - Avaluar la vacunació en dones amb lesions pre-canceroses sense que rebin tractament. 😞
 - ...

11

QUÈ ESPEREM DELS MODELS DE SIMULACIÓ?

- Los **models matemàtics de decisió** poden resultar útils per determinar les millors estratègies, predir l'impacte i prendre decisions. (Models de decisió)



- **Simular** de la forma més fidedigna possible la història natural de la malaltia **per avaluar/decidir** de forma quantitativa i sistemàtica sobre diferents opcions en situacions d'incertesa.

12

PASSES PER A LA REALITZACIÓ D'UN MODEL DE SIMULACIÓ

- Identificar el problema i definir un objectiu assolible
- Triar mètode de modelització adequat i construir el model amb un nivell de detall adequat
- Calibració el model
- Definir i trobar valors plausibles pels inputs del model
- Definir quins outputs del model estem interessats
- Avaluació i anàlisi dels resultats
- Anàlisi de sensibilitat

13

PASSES PER A LA REALITZACIÓ D'UN MODEL DE SIMULACIÓ

- Identificar el problema i definir un objectiu assolible
- Triar el **mètode de modelització** adequat i **construir** el model amb un **nivell de detall** adequat
- **Calibració del model**
- Definir i trobar valors plausibles pels **inputs del model**
- Definir quins **outputs del model** estem interessats
- Avaluació i anàlisi dels **resultats**
- **Anàlisi de sensibilitat**

14

MÈTODES DE MODELITZACIÓ



15

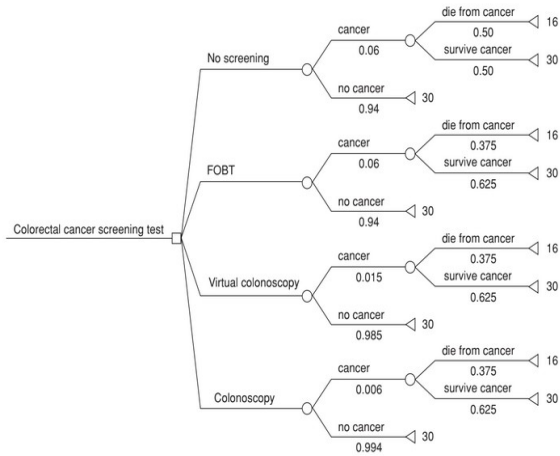
15

CLASSIFICACIÓ DEL MODELS SEGONS COMPLEXITAT I ÚS

- Arbres de decisió
- Models de transició d'estats:
 - Models de cohorts o Markov
 - Models de microsimulació, individuals o Monte-Carlo de primer ordre
- Models dinàmics
- Models de simulació d'esdeveniments discrets
- Models basats en agents

16

ARBRES DE DECISIÓ

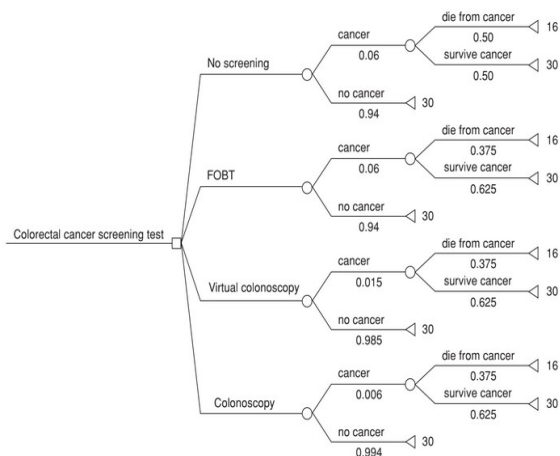


Descripció general: Forma gràfica i analítica de representar tots els esdeveniments o successos d'una intervenció.

Ús adequat: Intervencions per a les quals l'horitzó de temps és curt i fix.

17

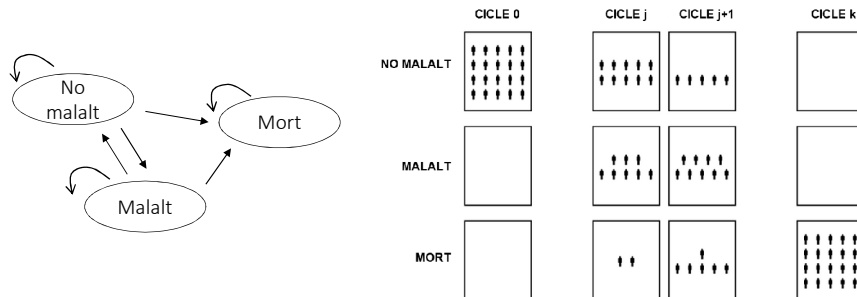
ARBRES DE DECISIÓ



- ↑ Senzills de construir
- ↑ Útils per resoldre problemes no complexes
- ↓ Limitat per processos llargs
- ↓ Limitats quan la malaltia es recurrent
- ↓ No permeten modelar la progressió d'una malaltia (no temporal)

18

MODELS DE COHORT O MODELS DE MARKOV

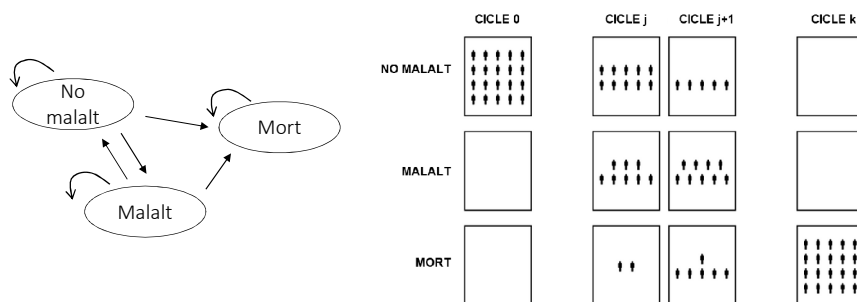


Descripció general: Simula una hipotètica **cohort d'individus** a través d'un conjunt d'estats de salut al llarg del temps.

Ús adequat: Modelització d'intervencions per a malalties o afeccions que comportin risc durant un llarg horitzó i/o esdeveniments recurrents.

19

MODELS DE COHORT O MODELS DE MARKOV

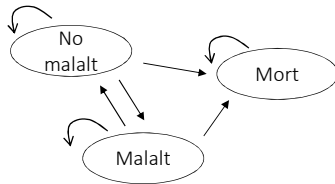


- ↑ Permet modelar la història natural
- ↑ Permet modelar la recurrència
- ↑ Permet modelar la progressió de la malaltia (temporal)
- ↑ Permet modelar problemes a llarg termini

- ↓ Carència de memòria
- ↓ No permet interacció entre individus
- ↓ No adequat per intervencions complexes

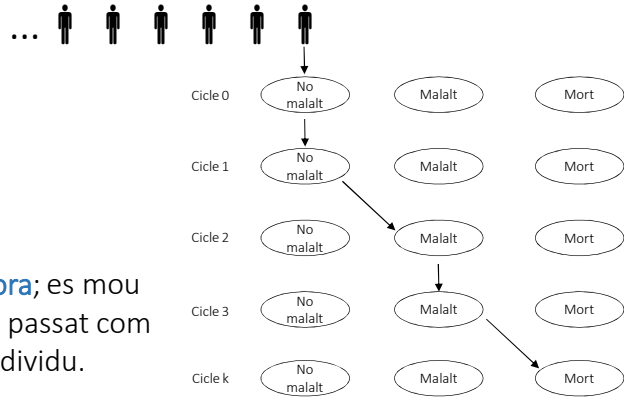
20

MODELS DE MICROSIMULACIÓ, INDIVIDUALS O MONTE-CARLO DE PRIMER ORDRE



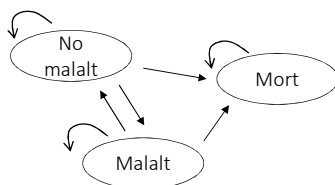
Descripció general: Simula **un individu alhora**; es mou aleatòriament pels estats de salut tant del passat com del futur i registre el moviment de cada individu.

Ús adequat: Modelar processos/intervencions complexos de malalties quan els models de Markov resulten limitats.

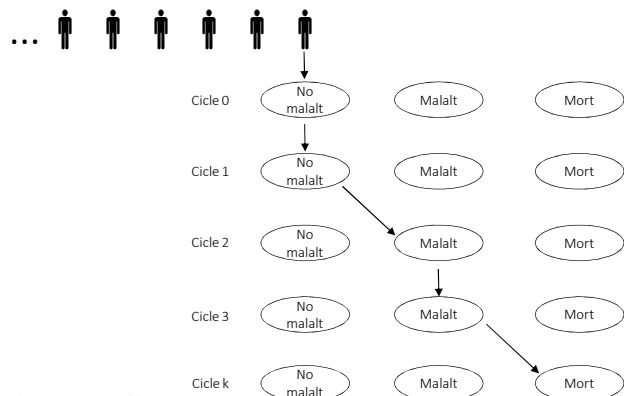


21

MODELS DE MICROSIMULACIÓ, INDIVIDUALS O MONTE-CARLO DE PRIMER ORDRE

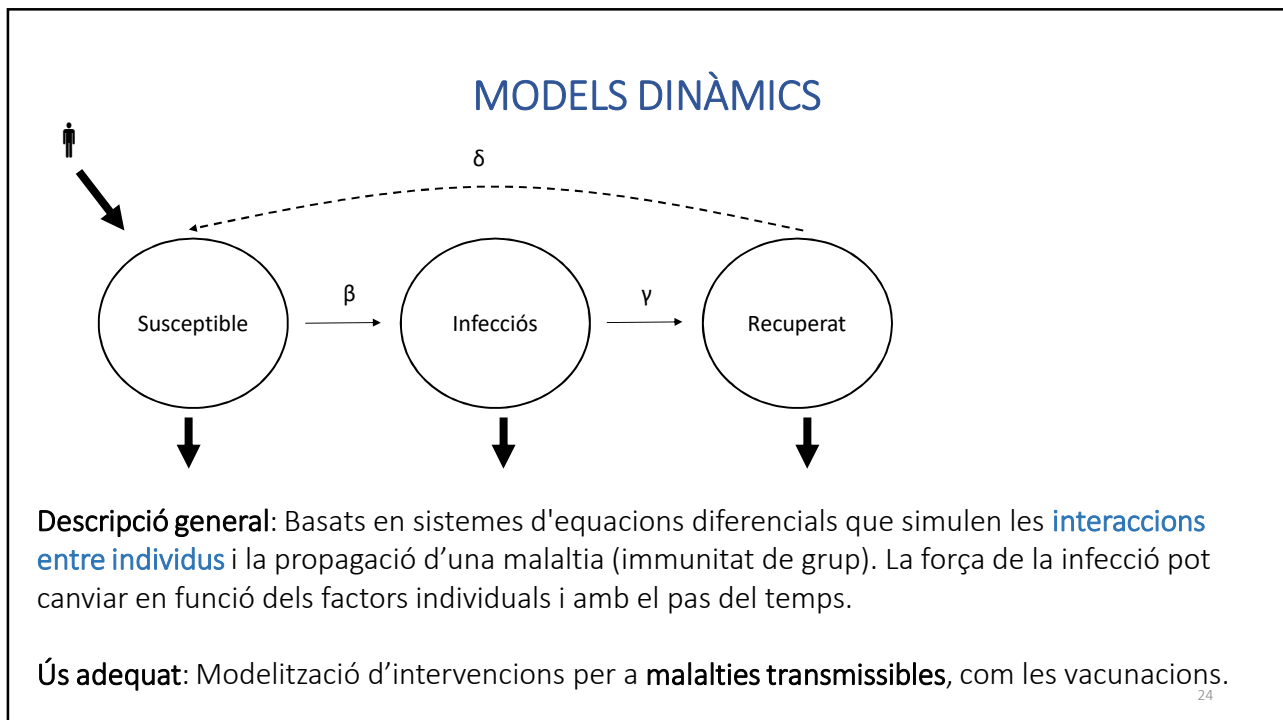
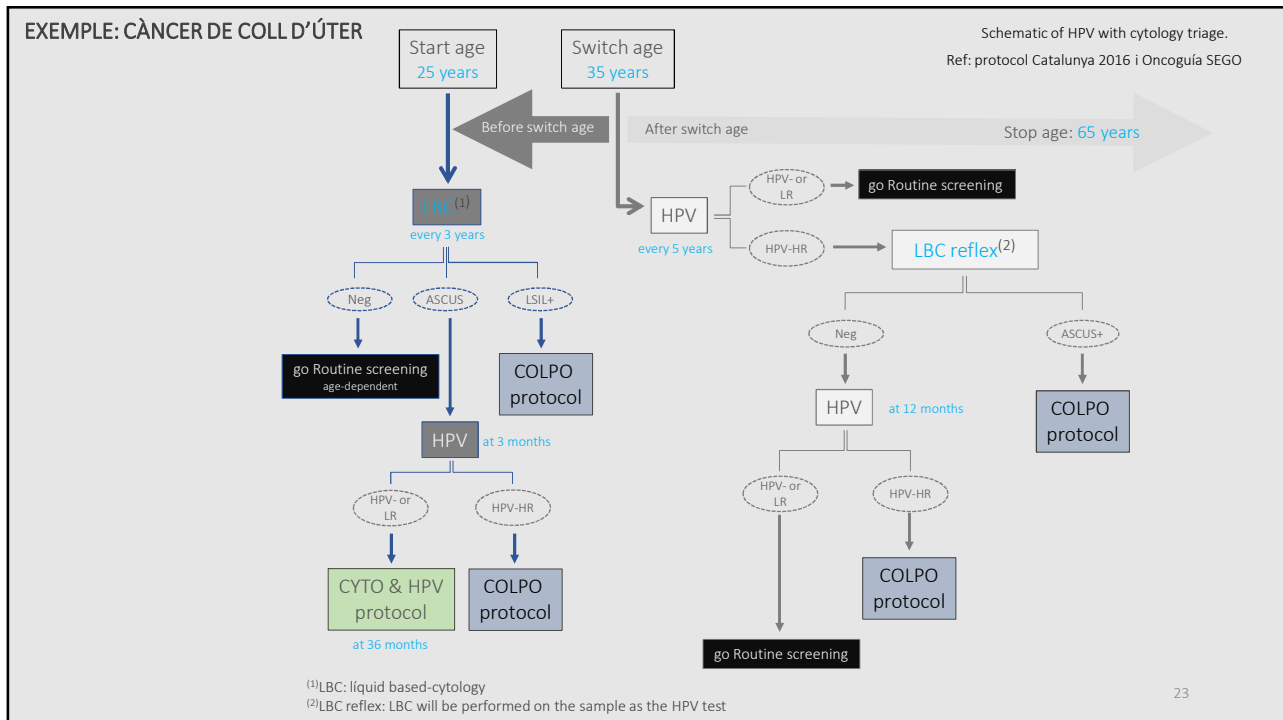


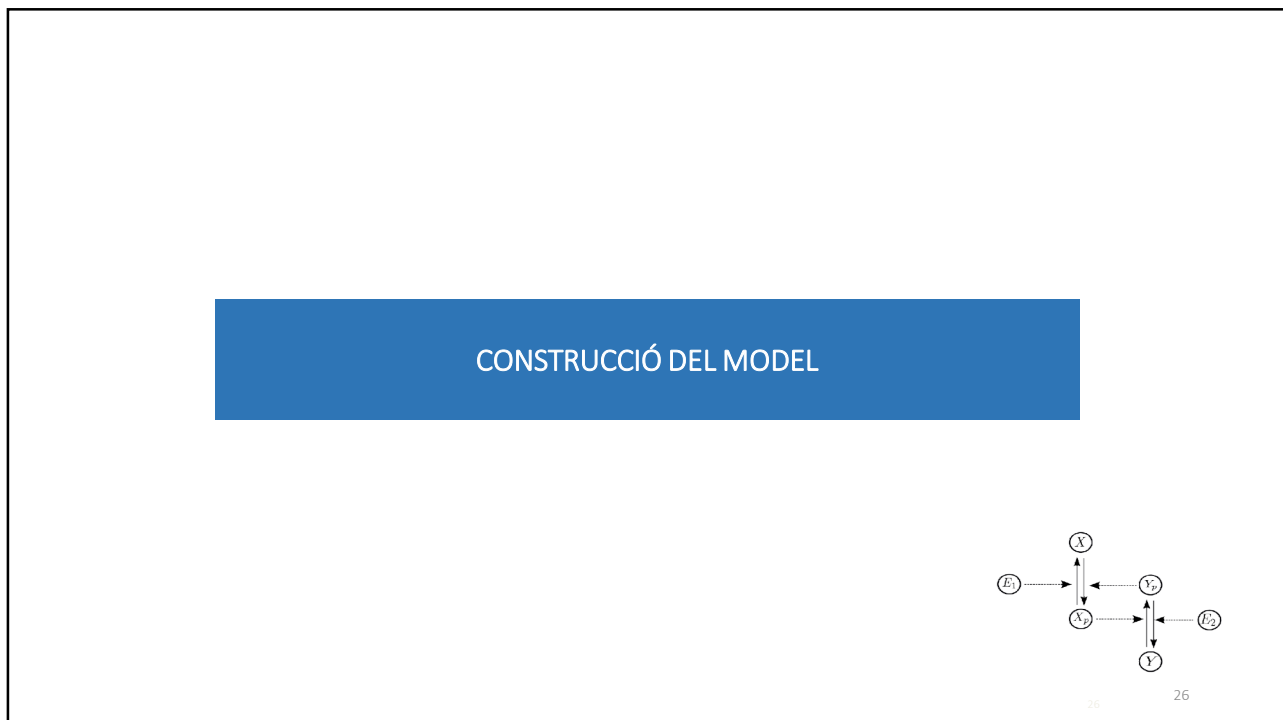
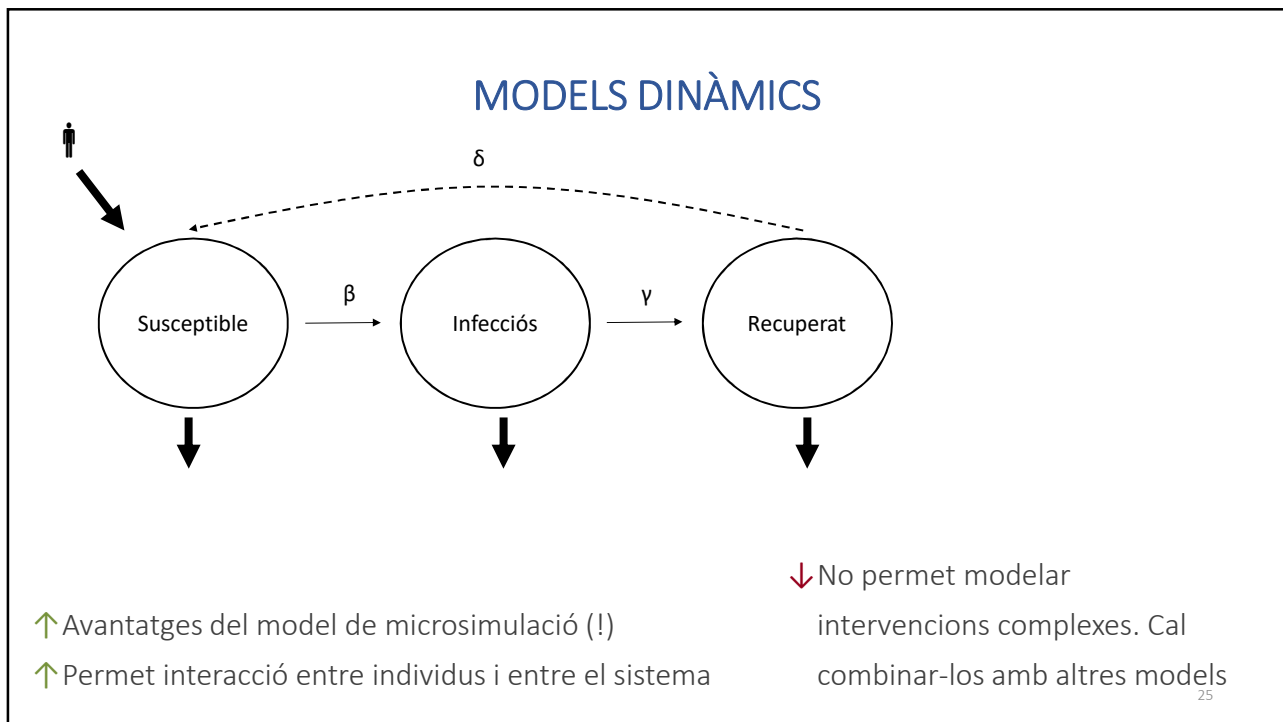
- ↑ Model molt flexible
- ↑ Permet modelar la recurrència
- ↑ Permet modelar la progressió de la malaltia (temporal)
- ↑ Permet modelar problemes a llarg termini
- ↑ Permet registrar la història de l'individu (memòria)



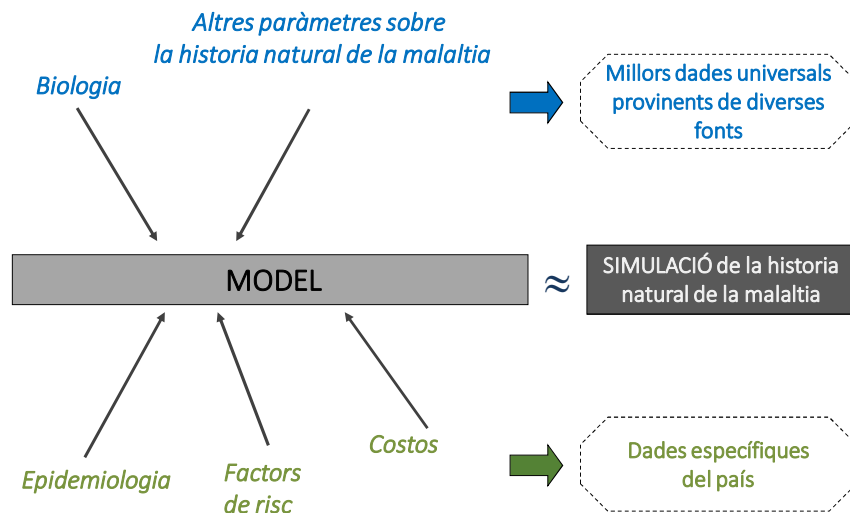
- ↓ No permet interacció entre individus
- ↓ No incorpora elements del sistema

22





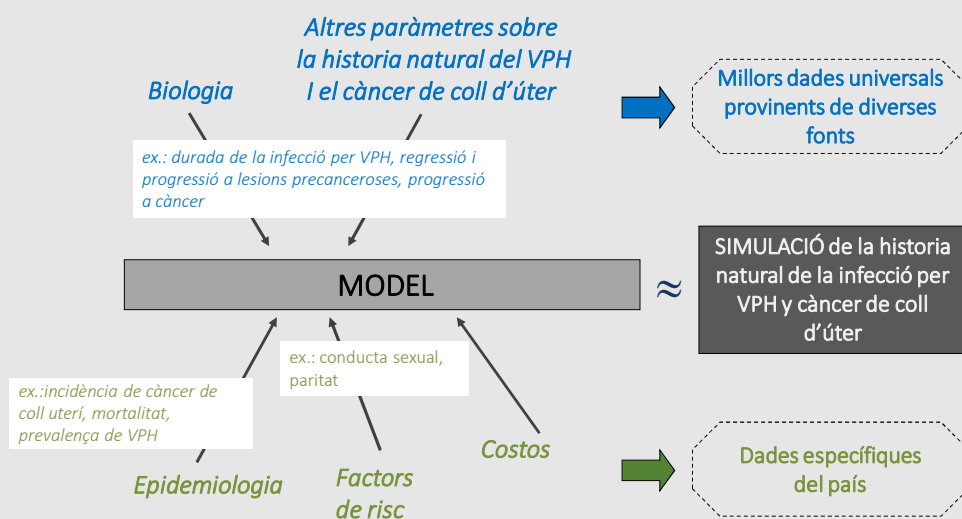
1) SIMULACIÓ DE LA HISTORIA NATURAL



27

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

MODEL DE LA HISTÒRIA NATURAL



28

2) AVALUACIÓ DE L'IMPACTE DE LES INTERVENCIIONS PREVENTIVES



29

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

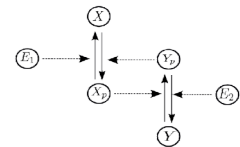
INTERVENCIIONS PREVENTIVES



- Implementació de la **vacunació** del VPH segons edat, eficàcia, durada de la immunitat...
- **Cribatge**: proves, freqüència, edat...
- **Sinergia** entre el cribatge i la vacunació

30

EXEMPLE DE CONSTRUCCIÓ D'UN MODEL



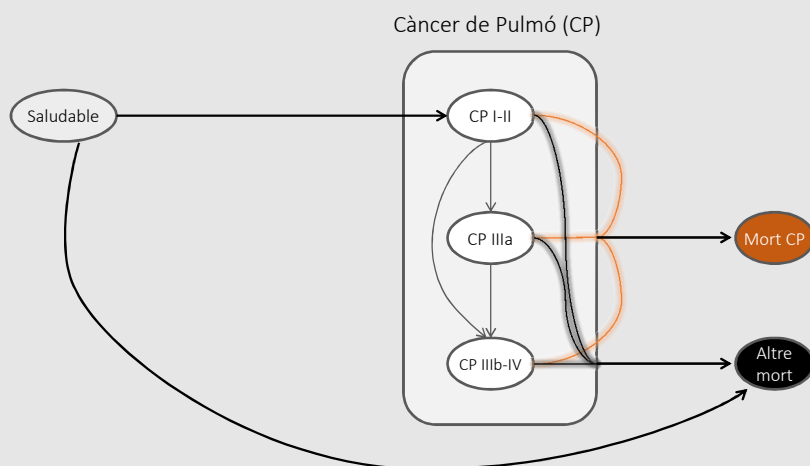
31

31

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

MODEL DE LA HISTÒRIA NATURAL

- Esquema del model basat en cadenes de Markov.

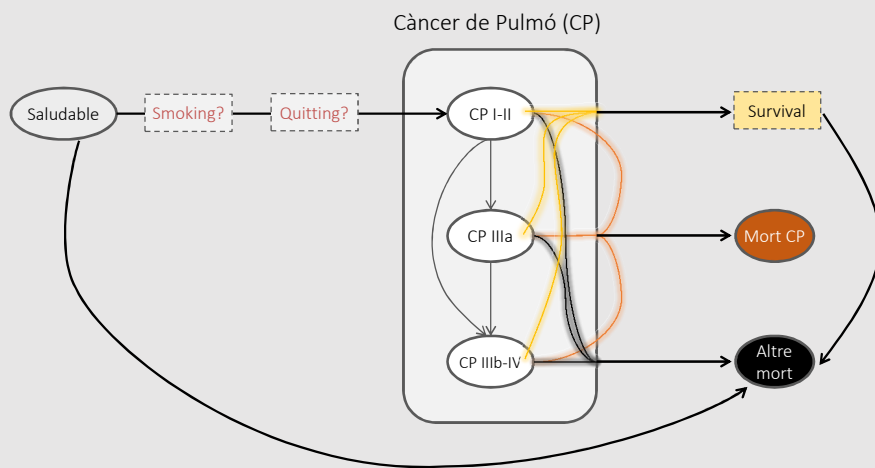


32

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

MODEL DE LA HISTÒRIA NATURAL

- Esquema del model basat en cadenes de Markov.
- Combinat amb estructures de microsimulació.

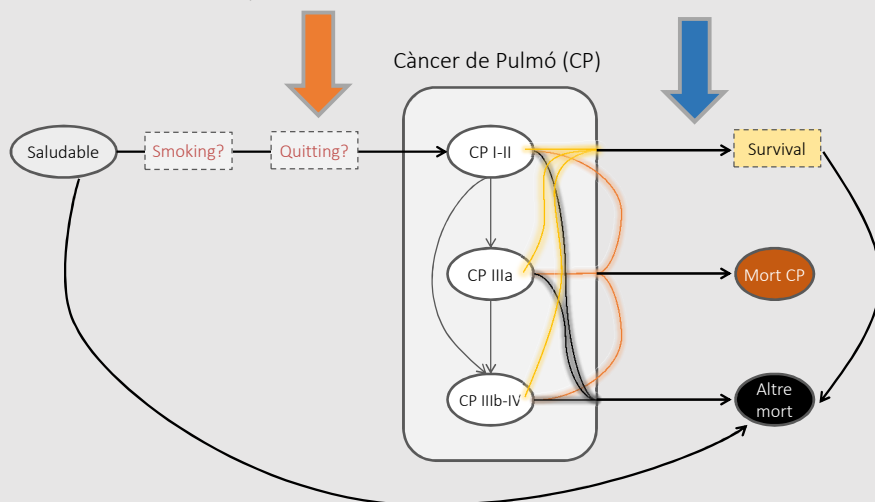


EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

INTERVENCIIONS PREVENTIVES

DEIXAR DE FUMAR: Consell / Fàrmacs

CRIBRATGE: TC de baixa dosi



CONSTRUCCIÓ DEL MODEL BASE

- S'estableixen els estats de salut del model.
- Els moviments entre estats s'estableixen mitjançant **probabilitats de transició** organitzades en **matrius de transició**.
- Cada simulació comença amb N individus a l'edat t_0 anys i evolucionen periòdicament (definir) fins a arribar a l'edat t_1 .
- El període de temps entre t_0 i t_1 es divideix en grups d'edat. Cadascun d'ells necessita la matriu de transició corresponent.

	Estat 1	Estat 2	Estat 3	Estat 4	Estat 5	...
Estat 1	0.998754	0.000004	0	0	0	0.001242
Estat 2	0	0.510113	0.009	0.44	0.040886	0.000001
Estat 3	0	0	0.952113	0.007	0.040886	0.000001
Estat 4	0	0	0	0.959113	0.040886	0.000001
Estat 5	0	0	0	0	1	0
...	0	0	0	0	0	1

Probabilitat de romandre en l'estat 2

Probabilitat de passar de l'estat 3 a l'estat 5

35

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

CONSTRUCCIÓ DEL MODEL BASE

- S'estableixen els estats de salut del model ($k=6$).
- Els moviments entre estats s'estableixen mitjançant **probabilitats de transició** organitzades en **matrius de transició**.
- Cada simulació comença amb N individus a l'edat t_0 anys i evolucionen periòdicament (definir) fins a arribar a l'edat t_1 .
- El període de temps entre t_0 i t_1 es divideix en grups d'edat. Cadascun d'ells necessita la matriu de transició corresponent.

	Saludable	Estadi I-II	Estadi IIIa	Estadi IIIb-IV	Mort CP	Altres mort
Saludable	0.998754	0.000004	0	0	0	0.001242
Estadi I-II	0	0.510113	0.009	0.44	0.040886	0.000001
Estadi IIIa	0	0	0.952113	0.007	0.040886	0.000001
Estadi IIIb-IV	0	0	0	0.959113	0.040886	0.000001
Mort CP	0	0	0	0	1	0
Altres mort	0	0	0	0	0	1

Probabilitat de romandre en l'estadi I-II de CP

Probabilitat de passar de l'estadi IIIa a mort per CP

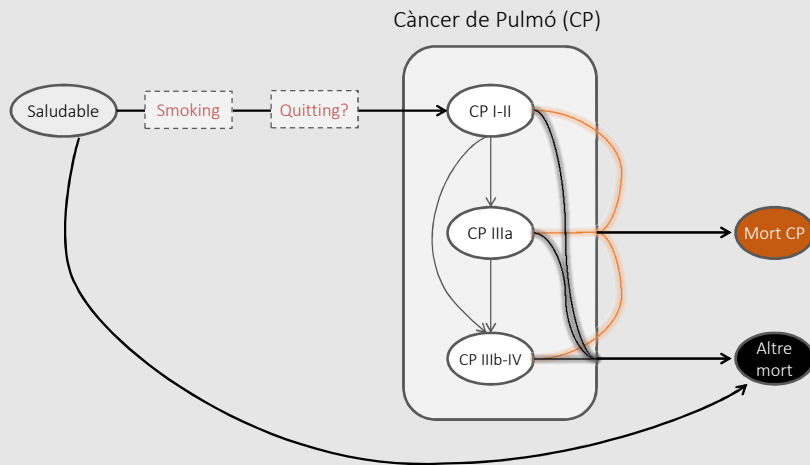
- En aquest model, $N = 100.000$ individus evolucionen per **6 estats de salut** en períodes **mensuals** des de l'edat $t_0 = 35$ a $t_1 = 80$ i es consideren grups d'edat cada cinc anys (**9 grups**): [35,40),..., [75,80).

36

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

AFEGIR D'ALTRES ESTRUCTURES DEL MODEL

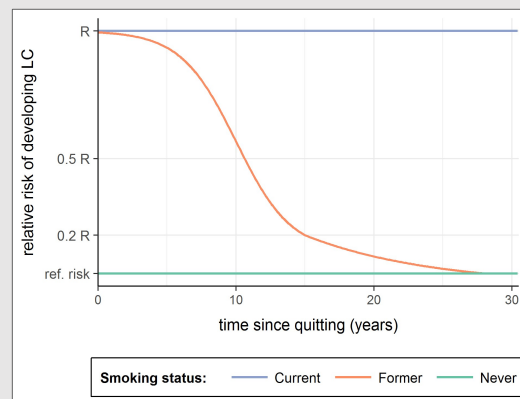
- Amb la matriu de transició tenim l'estructura base del model.
- Hem d'afegir les altres estructures del model com l'efecte del quitting (deixar de fumar)



EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

AFEGIR D'ALTRES ESTRUCTURES DEL MODEL

- Com és el risc de desenvolupar CP en aquelles persones que deixen de fumar?
- S'estima que el risc es redueix un 80% en 15 anys, però com?
- Consulta amb experts

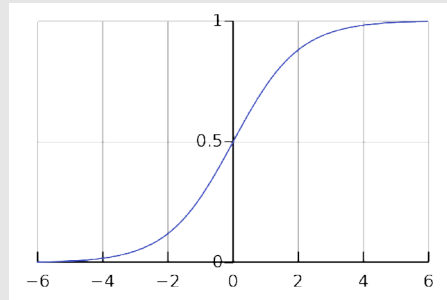


EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

AFEGIR D'ALTRES ESTRUCTURES DEL MODEL

- Com és el risc de desenvolupar CP en aquelles persones que deixen de fumar?
- S'estima que el risc es redueix un 80% en 15 anys, però com?
- Consulta amb experts
 - Funció logística

$$f(x) = \frac{L}{1 + e^{-k(x-x_0)}}$$



39

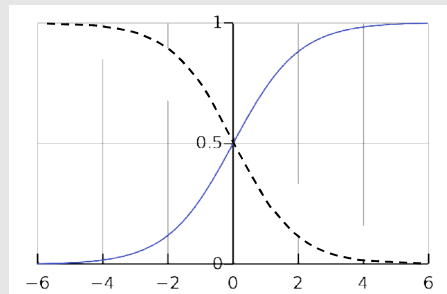
EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

AFEGIR D'ALTRES ESTRUCTURES DEL MODEL

- Com és el risc de desenvolupar CP en aquelles persones que deixen de fumar?
- S'estima que el risc es redueix un 80% en 15 anys, però com?
- Consulta amb experts
 - Funció logística

$$f(x) = \frac{L}{1 + e^{-k(x-x_0)}}$$

$$r(t) = y_0 + \frac{R - y_0}{1 + e^{\frac{t - \frac{2}{3}h}{2}}}$$



40

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

AFEGIR D'ALTRES ESTRUCTURES DEL MODEL

- Com és el risc de desenvolupar CP en aquelles persones que deixen de fumar?
- S'estima que el risc es redueix un 80% en 15 anys, però com?
- Consulta amb experts

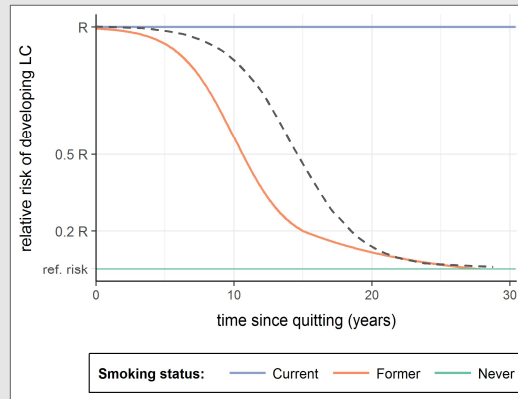
- Funció

$$f(x) = \frac{L}{1 + e^{-k(x-x_0)}}$$

- General form of the risk function

$$r(t) = \begin{cases} y_0 + \frac{R - y_0}{1 + e^{-\frac{2}{h}(t - \frac{2}{h})}} \\ R \cdot r_{year}^t \\ 1 \end{cases}$$

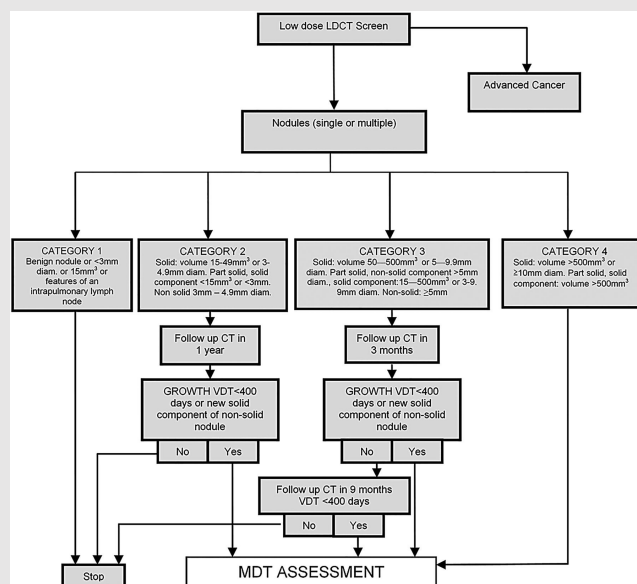
For $q = \frac{1}{5}$ and $h = 15$



41

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

PROGRAMACIÓ DE LES INTERVENCIIONS



MDT: multidisciplinary team

VDT: volume doubling time

42

DADES D'ENTRADA (INPUTS)



43

UN MODEL DE SIMULACIÓ HA D'INCLOURE:

1. Dades o paràmetres d'entrada (input data).
 - Les dades d'entrada d'un model de simulació són un dels components crítics, condueixen la simulació i en moltes ocasions són números o variables amb cert grau d'incertesa.
 - Habitualment s'extrauen de la literatura científica i/o de la consulta amb experts.
 - En la majoria d'ocasions no s'obtenen tal com les necessitem en el model si no que cal transformar-les. **Exemple:** supervivència a 5 anys → probabilitat de mort mensual
2. La simulació del model i els càlculs intermedis.
3. Dades de sortida (output data): depenen de les dades d'entrada i són funcions tan o més incertes quan més o siguin les dades d'entrada.

44

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

EXEMPLE DE DADES D'ENTRADA

Category	Parameter	Type	Value/Ref
Execution	Start age	Configuration	35
	End age	Configuration	80
	Population size	Configuration	100000
	Transition time length	Configuration	Monthly
	Transition age groups	Configuration	35-39 to 75-79
	Number of simulations	Configuration	40
	Number of CPU cores	Configuration	8

45

CALIBRACIÓ



46

CALIBRACIÓ

- Les probabilitats de transició s'obtenen generalment de les dades disponibles de la literatura científica (assaigs clínics o altres estudis) i/o de la consulta amb experts.
- El comportament general del model es pot considerar universalment vàlid, però els resultats epidemiològics són específics de l'àmbit territorial de l'estudi (Ex: incidència de càncer).
- El **procés de calibració** consisteix en modificar lleugerament i iterativament les probabilitats de transició fins que les estimacions del model siguin prou properes a les dades observades en la població d'interès.

Dades
epidemiològiques
estimades pel model

≈

Dades
epidemiològiques
observades en la nostra població

47

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Un procés de calibració queda definit per:

- Dades objectiu de la calibració (target).
- Mesura de bondat d'ajust.
- L'espai de paràmetres.
- Mètode o algorisme de cerca.

48

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Dades objectiu de la calibració: dades epidemiològiques observades empíricament (targets o valors empírics) a la nostra població que volem que simuli el model (dades estimades o valors teòrics).

Mesura de bondat d'ajust: cal utilitzar una mesura de bondat per comparar numèricament les estimacions del model amb els valors observats empíricament a la població. Habitualment s'utilitza la mitjana de la diferència relativa dels valors teòrics i els empírics.

$$\sum \frac{|x_i - \tilde{x}_i|}{\tilde{x}_i}$$

on X_i són les estimacions del model i \tilde{X}_i els valors observats corresponents per a cada objectiu de calibració.

49

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Espai de paràmetres: l'espai de paràmetres es compon de les **matrius de transició**, una per a cada grup d'edat. La dimensió de l'espai de paràmetres es important doncs pot determinar el temps del procés de calibració. Càlcul de la dimensió:

- Si hi ha m grups d'edat (= m matrius de transició) i k estats de salut, la dimensió és $k \cdot k \cdot m$.
- Restriccions i suposicions que redueixen la dimensió. Per exemple:
 - La suma dels valors (probabilitats) de les files ha de ser 1. Per tant, els valors de la diagonal (romandre en el mateix estat el mes següent) es poden deduir.
 - Els estats de mort són absorbents, de manera que no es poden canviar els valors de les seves files (romandre en l'estat de mort és 1).
 - En alguns models, els valors per sota de la diagonal han de ser zero, ja que no hi ha regressió dels estats.

50

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Mètode o algorismes de cerca:

- **Manual:** només possible quan hi ha poques matrius i pocs estats.
- **Nelder-Mead:** mètode d'optimització numèrica particularment eficient quan hi ha gran quantitat de paràmetres. El problema és que tendeix a quedar-se en màxim locals.
- **Simulated annealing:** algorisme no determinista que explora tot l'espai de paràmetres. Un cop troba un màxim, cerca en altres parts de l'espai per comprovar si és un màxim global.
- **Controlled random search (CRS):** similars als algorismes genètics, ja que tots dos comencen amb una població aleatòria de punts que evoluciona aleatòriament mitjançant regles heurístiques. Mètodes robustos d'optimització per resoldre problemes complexos amb elevat nombre d'elements, restriccions i variables. Acostumen a convergir molt lentament.

51

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Dades objectiu de la calibració (targets):

Taxes d'incidència de càncer de pulmó, taxes de mortalitat de càncer de pulmó i taxes de mortalitat general a Espanya.

Mesura de la bondat d'ajust:

$$\sum w_i \frac{|x_i - \tilde{x}_i|}{\tilde{x}_i}$$

on X_i estimacions del model, \tilde{X}_i valors observats i w_i són pesos per a cada objectiu de calibració ($i = 1; 2; 3$) donat que no són tots igual d'importants.

Espai de paràmetres i dimensió: $k * k * m = 6 * 6 * 9 = 324 \rightarrow$ aplicant restriccions 54, sensiblement més petita que la inicial.

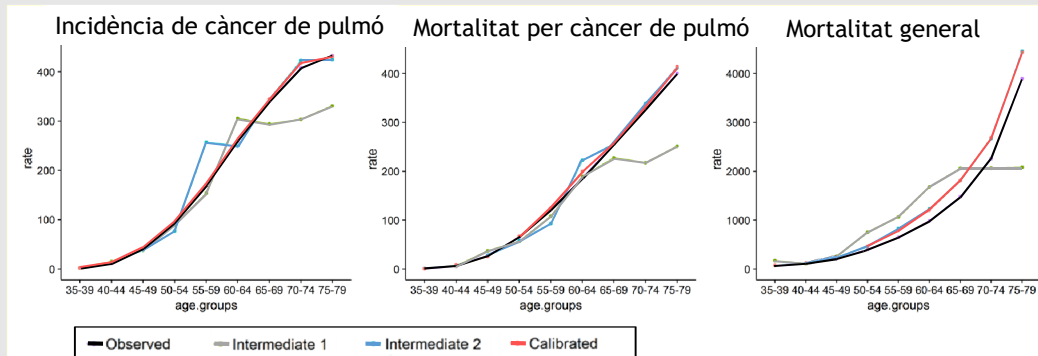
Mètode o algorisme de cerca: combinació de Nelder-Mead amb Simulated annealing.

52

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Exemples de calibracions intermèdies i final pels tres targets:

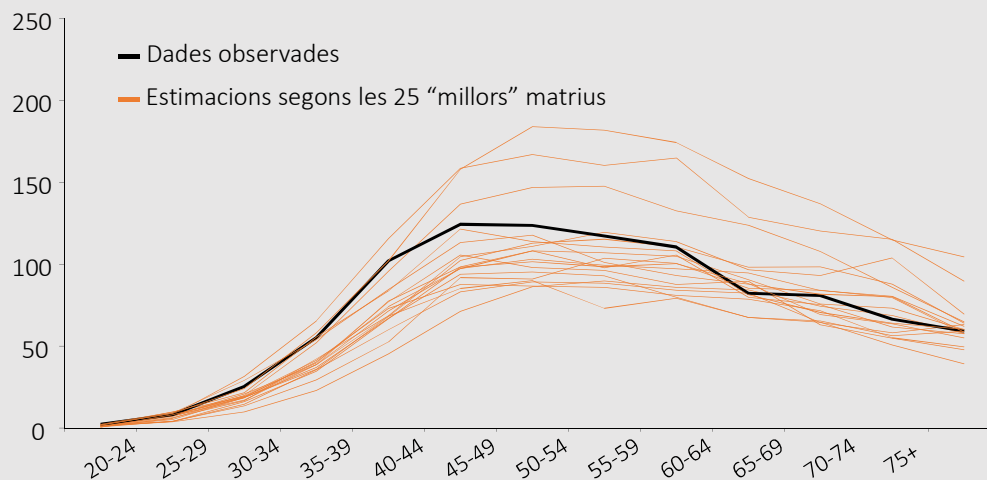


53

EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

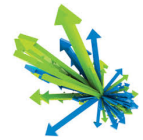
PROCÉS DE CALIBRACIÓ

Taxes d'incidència de càncer de coll d'úter a la Índia (x 100.000 dones)



54

DADES DE SORTIDA (OUTPUTS)



55

OUTPUTS PER A CADA INTERVENCIÓ

- Nombre de casos en els diferents estats → taxes d'incidència o mortalitat, prevalences...
- Nombre de procediments: proves mèdiques, tractaments...
- Esperança de vida de la població.
- Quality-adjusted life years (QALYs) és una unitat per mesurar el guany de salut associat a una intervenció i es calcula com el nombre d'anys de vida ajustats per la qualitat de vida (utilitats) durant aquests anys.

1 any de vida en cert estat → 1 utilitat < 1 any en aquell estat

(1 = saludable i 0 = mort)

- Costos per intervenció per any o total en el temps de simulació.
- ...

56

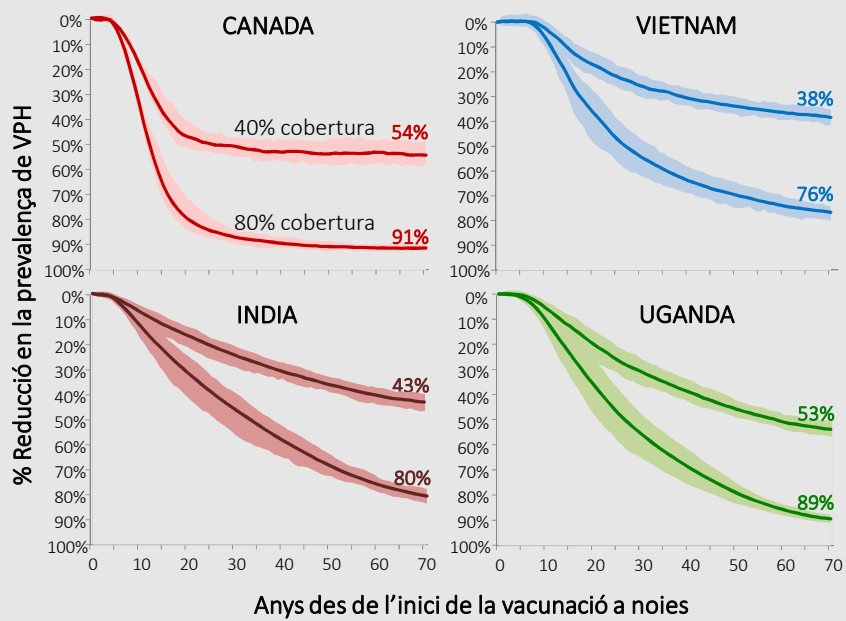
RESULTATS



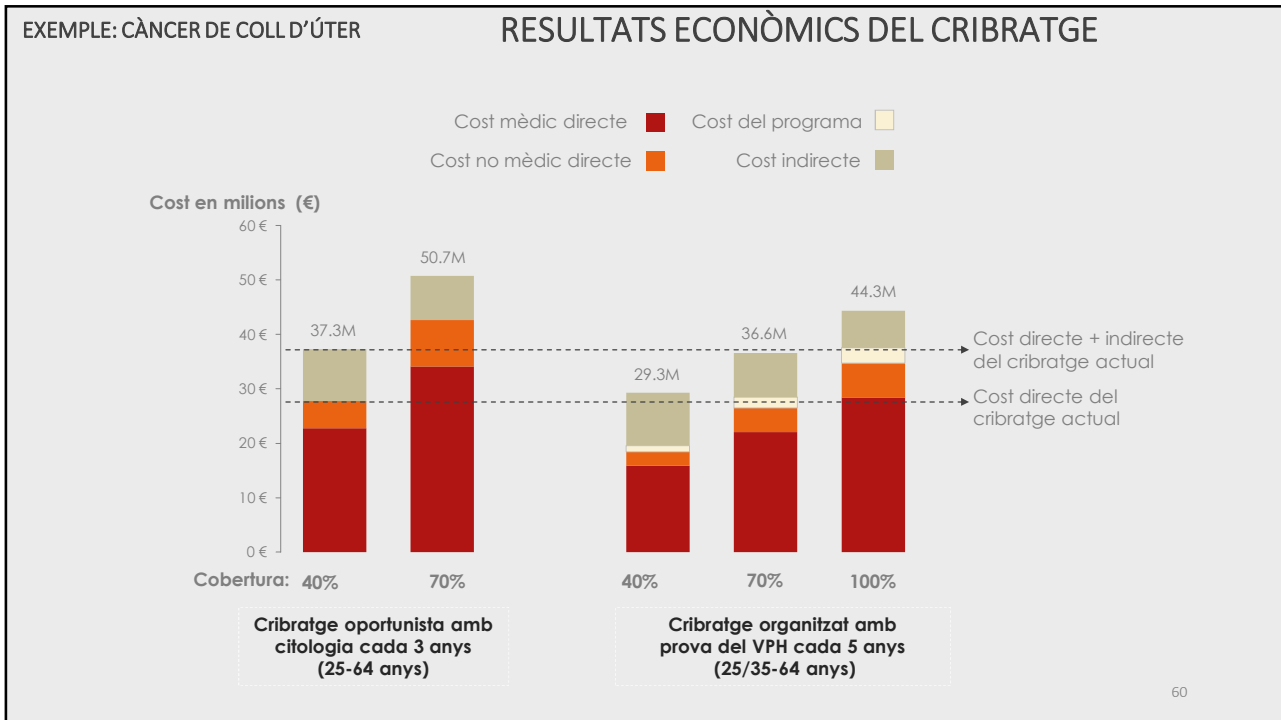
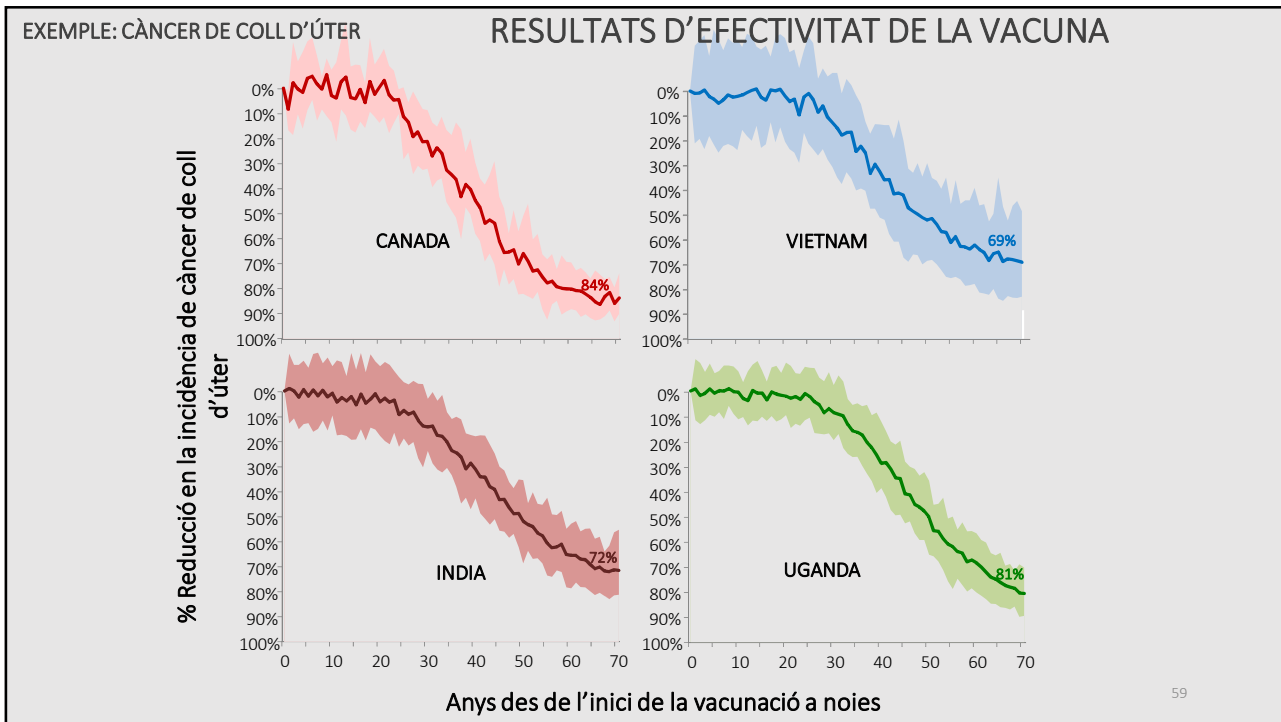
57 57

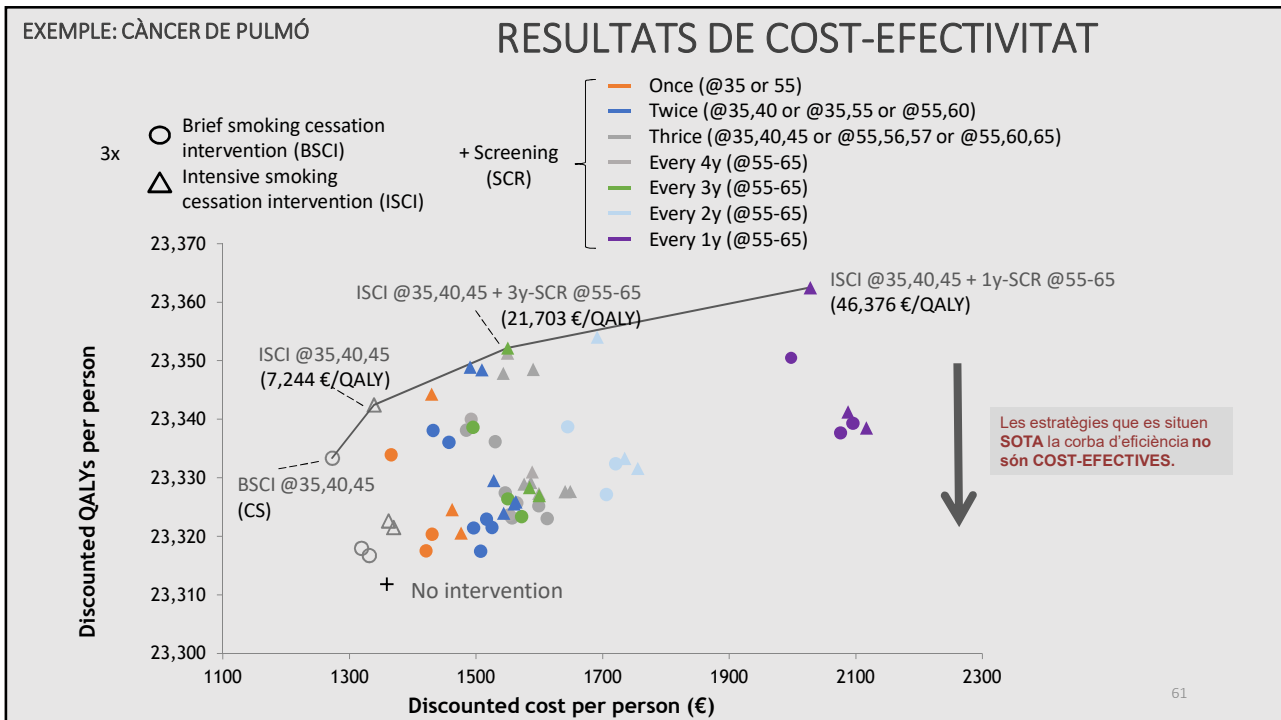
EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

RESULTATS D'EFFECTIVITAT DE LA VACUNA



58





ANÀLISI DE SENSIBILITAT

62

ANÀLISI DE SENSIBILITAT

- Els models de simulació estan subjectes a gran quantitat d'incerteses.
 - **Problemes metodològics** derivats de diferents enfocaments i mètodes emprats en l'avaluació.
 - **Supòsits i paràmetres** de la història natural o de les intervencions.
 - Variació potencial en les **estimacions de costos i dels efectes** utilitzats en l'avaluació.
 - ...



ANÀLISI DE SENSIBILITAT

Analitzar l'impacte en els resultats del model segons canvis en els paràmetres o assumpcions del model. Repetir les anàlisis amb les noves dades.

63

ANÀLISI DE SENSIBILITAT

- *Univariant vs multivariant*

En l'anàlisi de sensibilitat **univariada** es varia un paràmetre alhora, mentre que en l'anàlisi de sensibilitat **multivariada** es varia simultàniament més d'un paràmetre.

- *Determinista vs probabilística*

A l'anàlisi de sensibilitat **determinista** es canvien manualment un o més paràmetres (normalment en un interval predefinit).

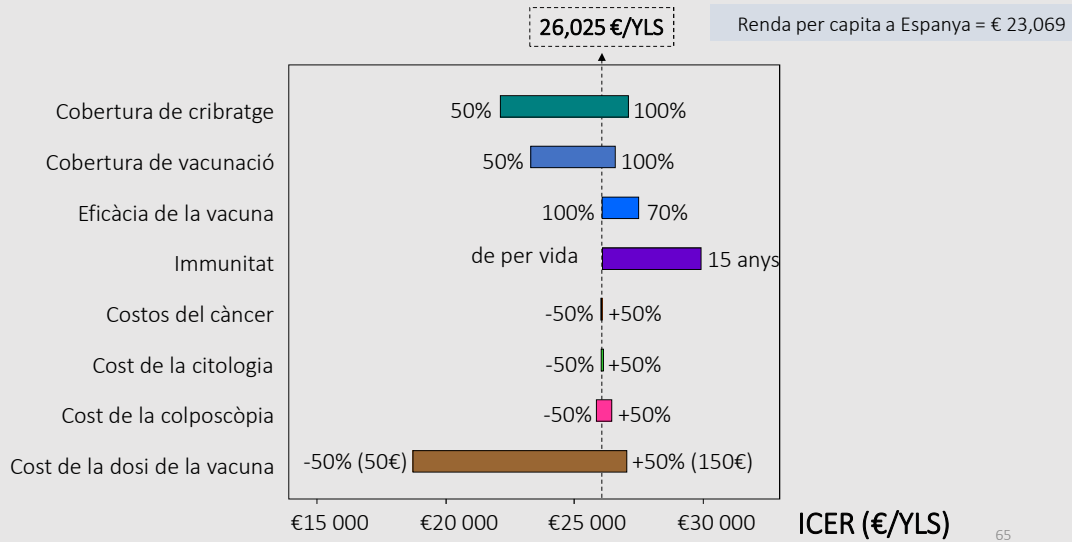
Mentre a l'anàlisi de sensibilitat **probabilística**, els paràmetres es representen com a distribucions al voltant de l'estimació base. Les distribucions més usuals són la Beta, la Gamma i la Lognormal.

64

64

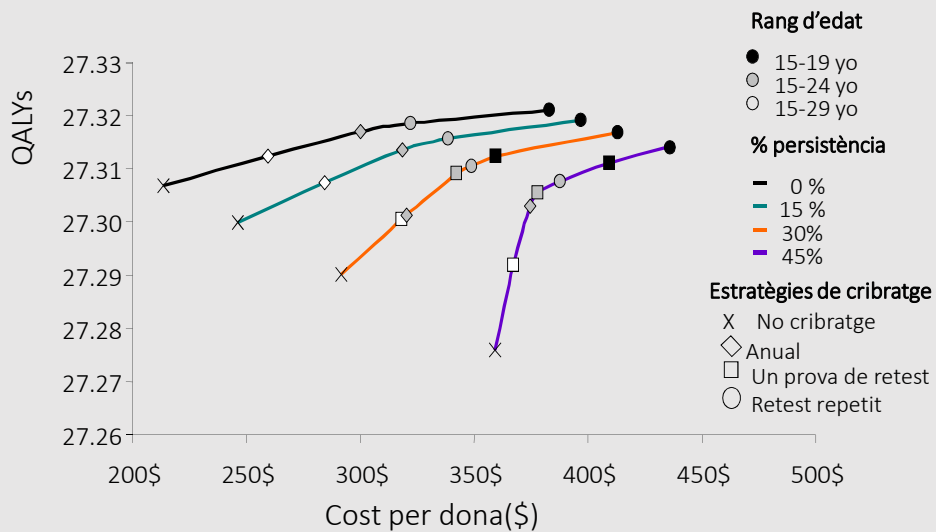
EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

ANÀLISI DE SENSIBILITAT DETERMINISTA UNIVARIADA



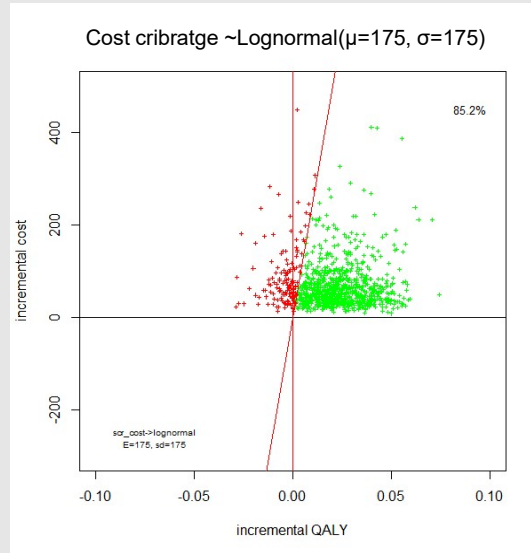
EXEMPLE: CÀNCER DE COLL D'ÚTER

ANÀLISI DE SENSIBILITAT DETERMINISTA MULTIVARIADA



EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

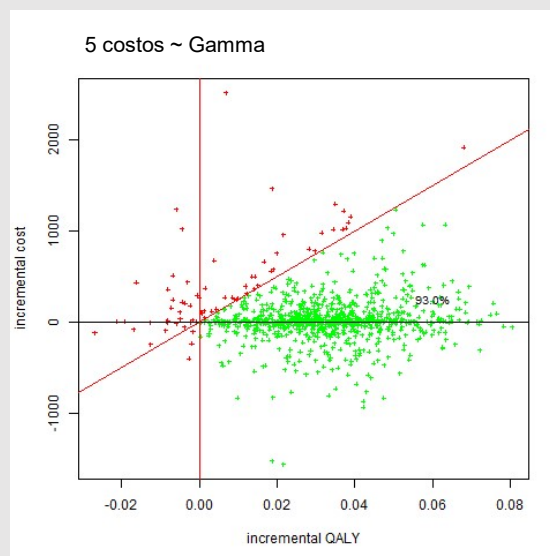
ANÀLISI DE SENSIBILITAT PROBABILÍSTICA UNIVARIADA



67

EXEMPLE: CÀNCER DE PULMÓ

ANÀLISI DE SENSIBILITAT PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA



68

GRÀCIES!

Gerard Gnutti, David Gómez, Albert Santiago,
Laia Bruni, Raquel Ibáñez,
Montse García, Carmen Vidal

