
Wahrscheinlichkeitsbäume

Dr. Dirk Hasenclever

IMISE

Entscheidungsanalyse

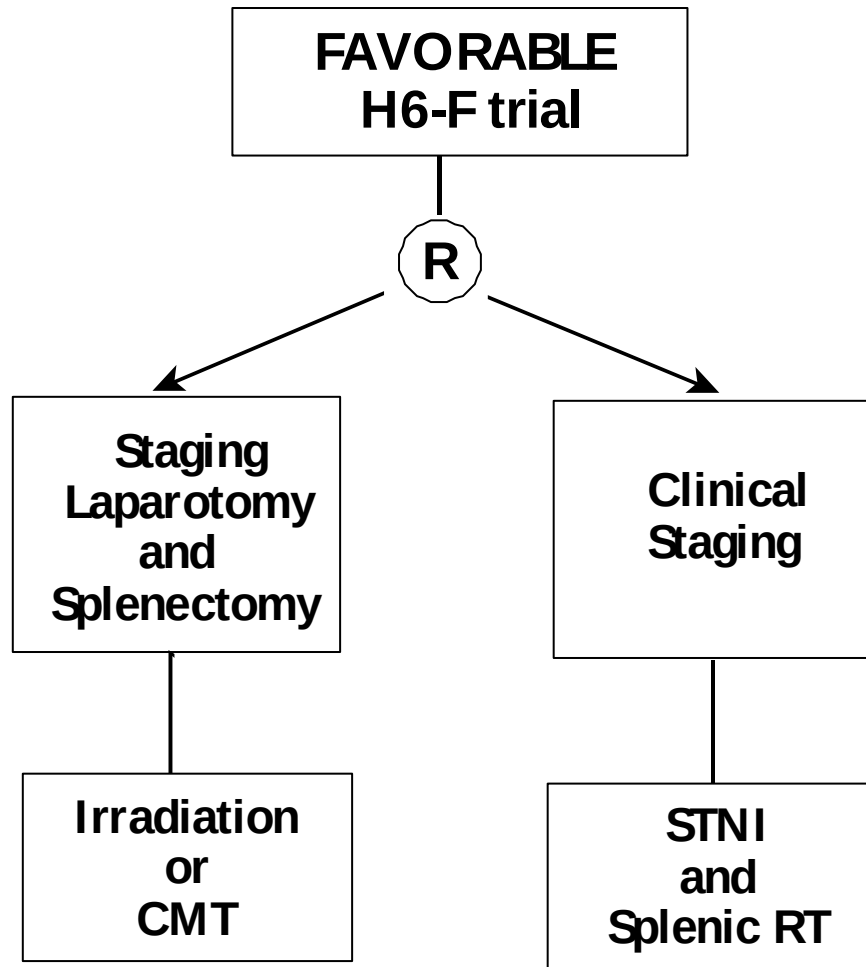
- Morbus Hodgkin mit supradiaphragalem Befall
- Diagnostische Laparotomie zum Ausschluss von abdominellem Befall. Positiv ca. 22%.
- Ca. 10% Komplikationen (Wundinfektion etc.) mit ca. 1% Mortalität.
- Therapiestrategie mit Laparotomie:
 - Kein Befall -> extended field Bestrahlung
 - Befall -> CT+RT (=CMT)
- Frage: Kann man Laparotomie weglassen und alle diese Patienten initial bestrahlen?

CT: Chemotherapie; RT: Radiotherapie; CMT: combined modality treatment

Evidenzsynthese in der Studienplanung

- Guestimates für wesentliche Parameter nebst Repräsentation der Unsicherheit als Bayes'sche Verteilung
- Gleichungen für Zusammenhang zwischen diesen Parametern und gesuchten Größen.
- Simuliere aus Unsicherheitsverteilung und generiere mittels der Gleichungen eine Bayes'sche Verteilung für gesuchte Größen.

EORTC Studie H6-F



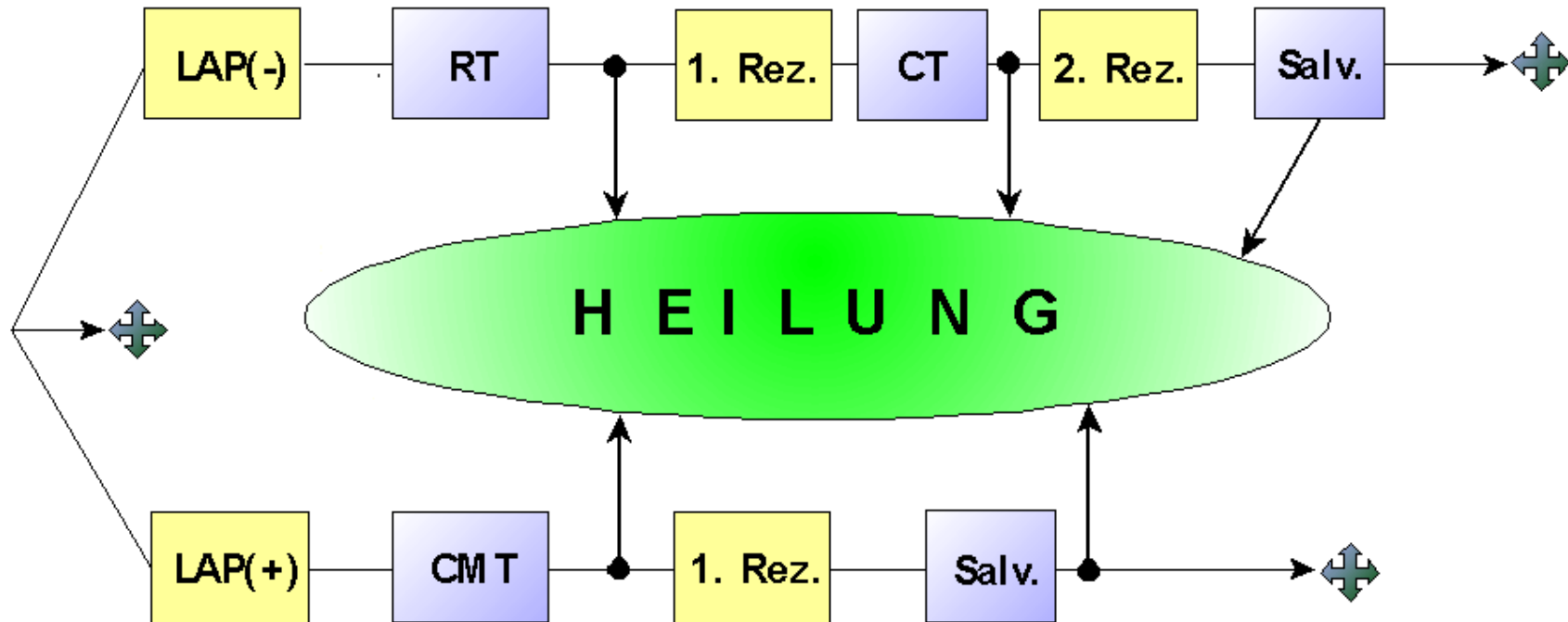
Richtige Studie zur Beantwortung der Frage.

Kurz vor Abschluss.

ABER Ergebnisse für Studienplanung nicht rechtzeitig verfügbar.

Behandlungsstrategie mit obligater Laparotomie

Rechnen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten



Dieses Bild übersetzt sich in eine Gleichung für die Heilungsrate, die 8 unbekannte Parameter enthält.

Abschätzung von 8 relevanten Parametern aus der Literatur und eigenen Daten

	unten	guestimate	oben
% LAP-TOTE	0,4%	1,0%	3,0%
% LAP-Positiv	16,0%	22,0%	26,0%
FFTF LAP-RT	67,0%	70,0%	74,0%
FFTF LAP+RT	30,0%	36,0%	45,0%
FFTF LAP-CMT	78,0%	82,0%	87,0%
FFTF LAP+CMT	60,0%	63,0%	68,0%
FFTF TF-RT	45,0%	55,0%	60,0%
FFTF TF-CMT	20,0%	25,0%	30,0%

Hasenclever 1993 Studienplanung HD7

Modell-Gleichungen

(Summe bedingter Wahrscheinlichkeiten)

$$\text{CUREWL} \leftarrow (1 - \text{LAPdead}) * (\\ \text{LAPpos} * (\text{FLPCT} + (1 - \text{FLPCT}) * \text{F2CT}) \\ + (1 - \text{LAPpos}) * (\text{FLNRT} + (1 - \text{FLNRT}) * \text{F2RT} + (1 - \text{FLNRT}) * (1 - \text{F2RT}) * \text{F2CT}) \\)$$

$$\text{CUREOL} \leftarrow \text{LAPpos} * (\text{FLPRT} + (1 - \text{FLPRT}) * \text{F2RT} + (1 - \text{FLPRT}) * (1 - \text{F2RT}) * \text{F2CT}) \\ + (1 - \text{LAPpos}) * (\text{FLNRT} + (1 - \text{FLNRT}) * \text{F2RT} + (1 - \text{FLNRT}) * (1 - \text{F2RT})$$

Entscheidungsanalyse

- Bestimme **untere, plausible und obere Schätzwerte** für alle Parameter.
- Bestimme eine Beta-Verteilung (Bayes'scher Prior) mit
 - Mittelwert = Guestimate und
 - Streuung so, dass unterer und oberer plausibler Wert innerhalb 95% CI
- Simuliere Werte aus diesen Verteilungen und propagiere die Werte durch die Gleichungen, um Unsicherheit der Heilungsraten zu beschreiben.

Beta-Verteilung und Binomialverteilung

Trick: spezifiziere Prior als **Beta-Verteilung**

$$\text{Beta}(a,b): f(p | a,b) = \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} p^{a-1} (1-p)^{b-1}$$

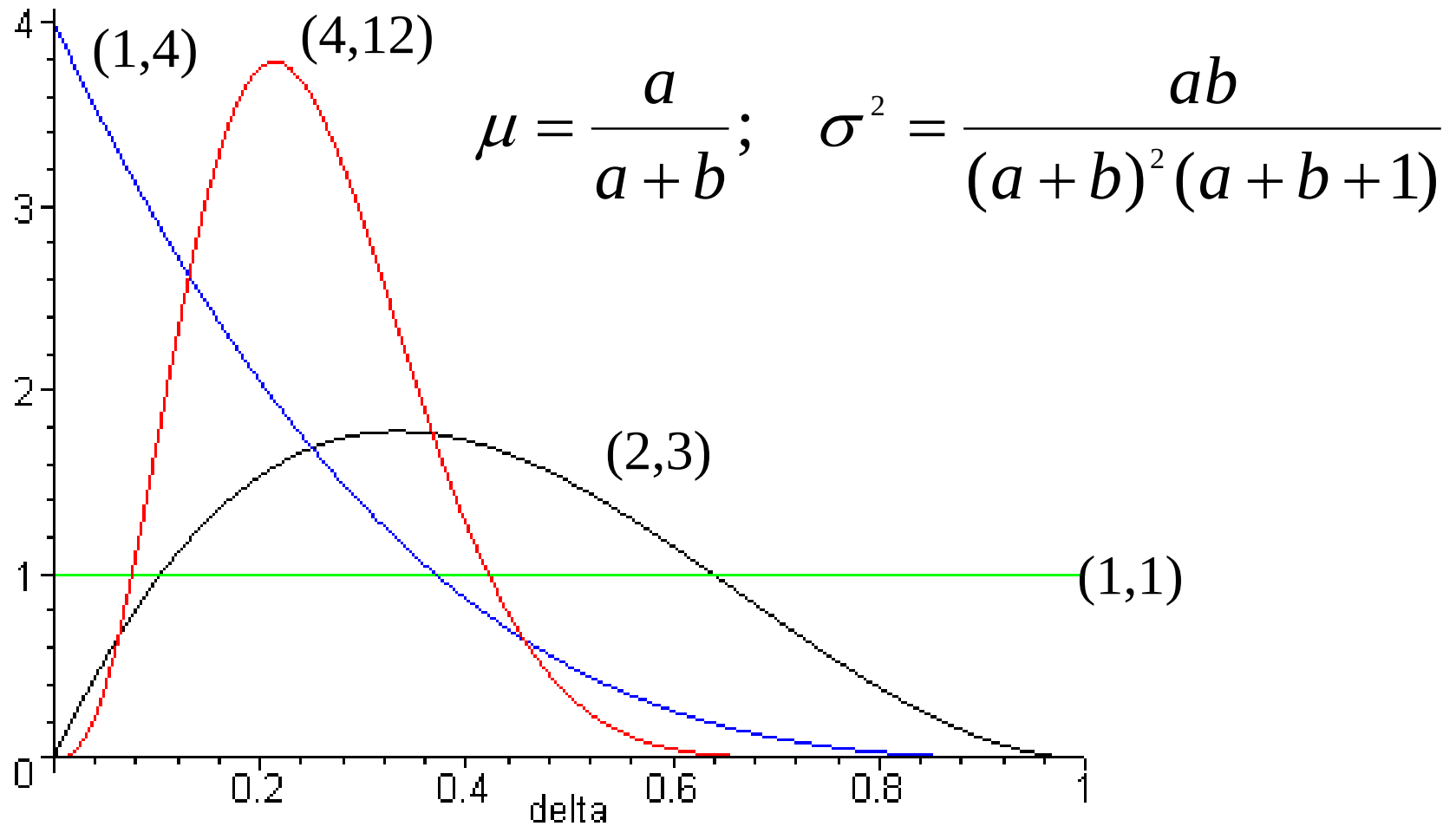
$$\left[\Gamma(a) = \int_0^{\infty} \exp(-x) x^{a-1} dx; \quad \Gamma(n+1) = n! \quad \forall n \right]$$

Beta und Binomialverteilung sind **konjugiert**:

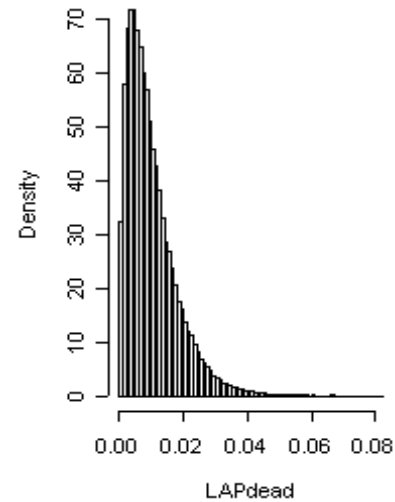
Prior Betaverteilt $\Rightarrow$ Posterior Betaverteilt

Prior Beta(a,b) und k aus n $\Rightarrow$ Posterior Beta(a+k, b+n-k)

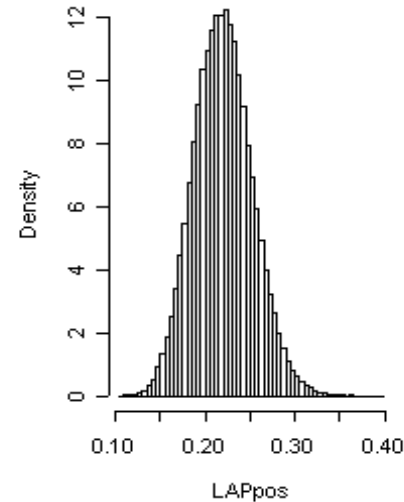
Beta-Verteilung



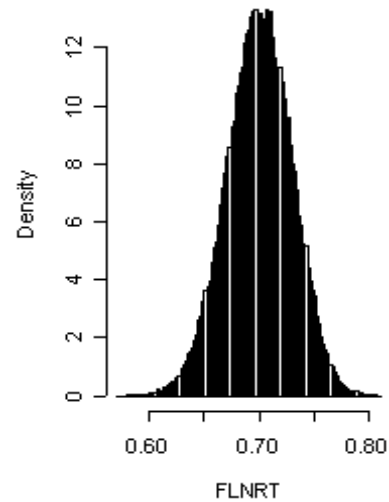
Histogram of LAPdead



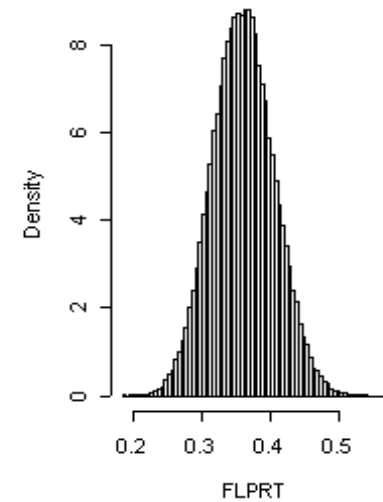
Histogram of LAPpos



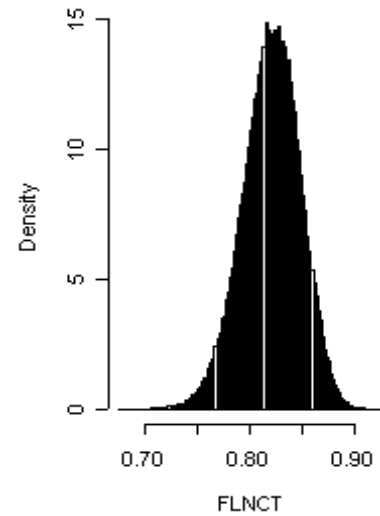
Histogram of FLNRT



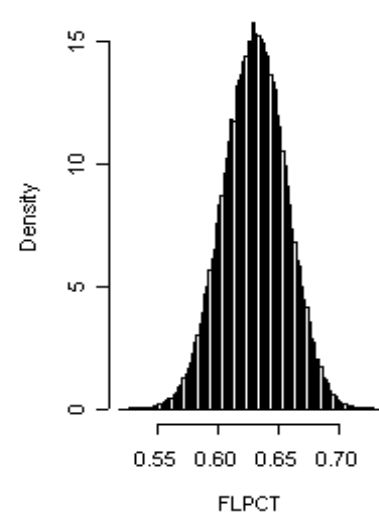
Histogram of FLPRT



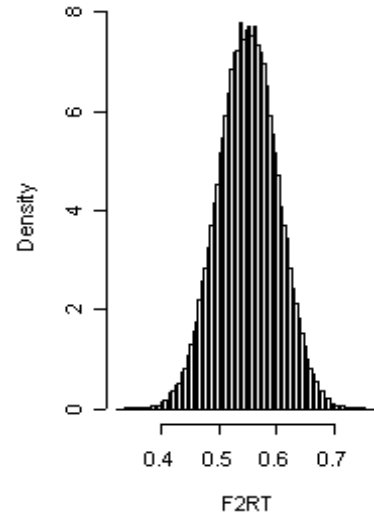
Histogram of FLNCT



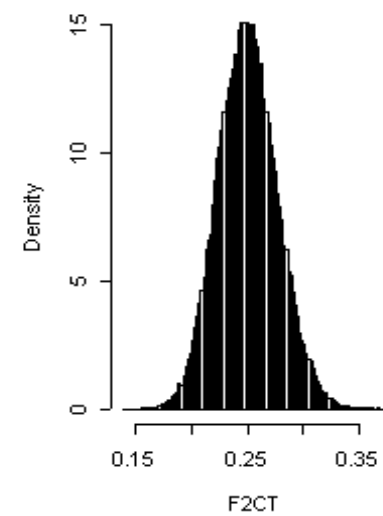
Histogram of FLPCT



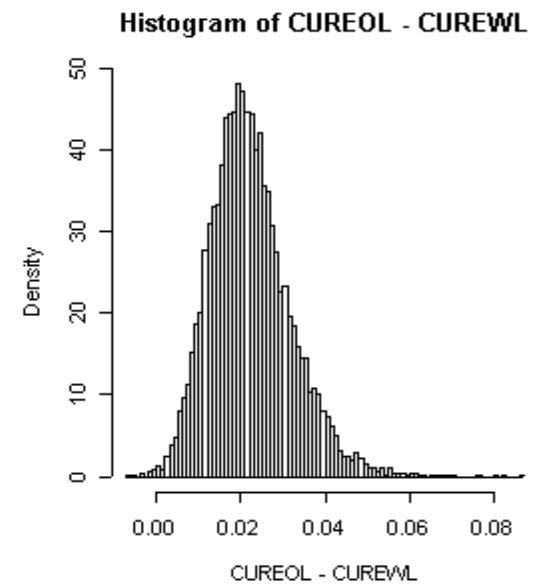
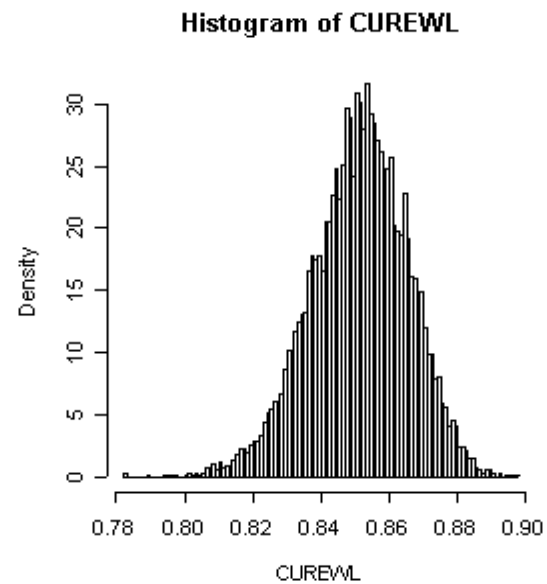
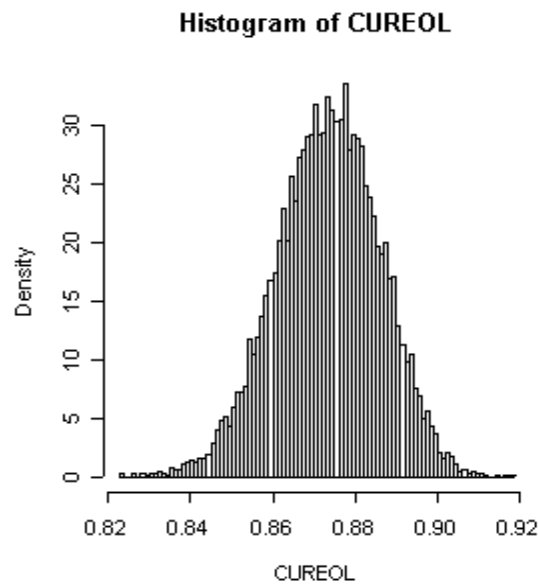
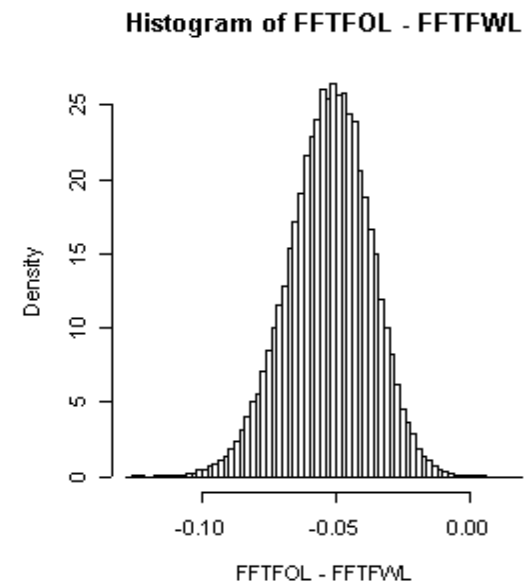
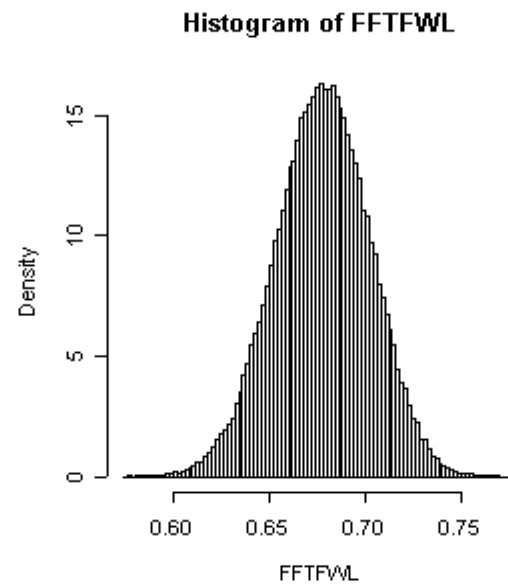
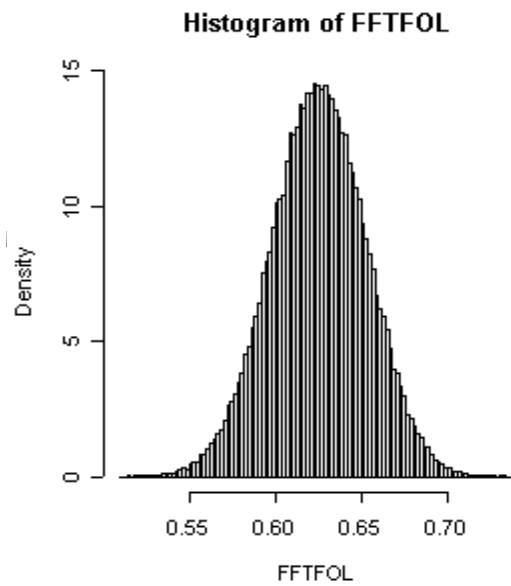
Histogram of F2RT



Histogram of F2CT



Repräsentation der Unsicherheit in Parametern



Unsicherheit in berechneten Größen

Simulierte Differenzen

Differenz in Freedom from first failure

quantile(FFTFOL-FFTFWL,probs=c(0.025,0.05,0.1,0.25,0.5,0.75,0.9,0.95,0.975))

2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%
-0.084	-0.079	-0.073	-0.062	-0.052	-0.042	-0.033	-0.028	-0.024

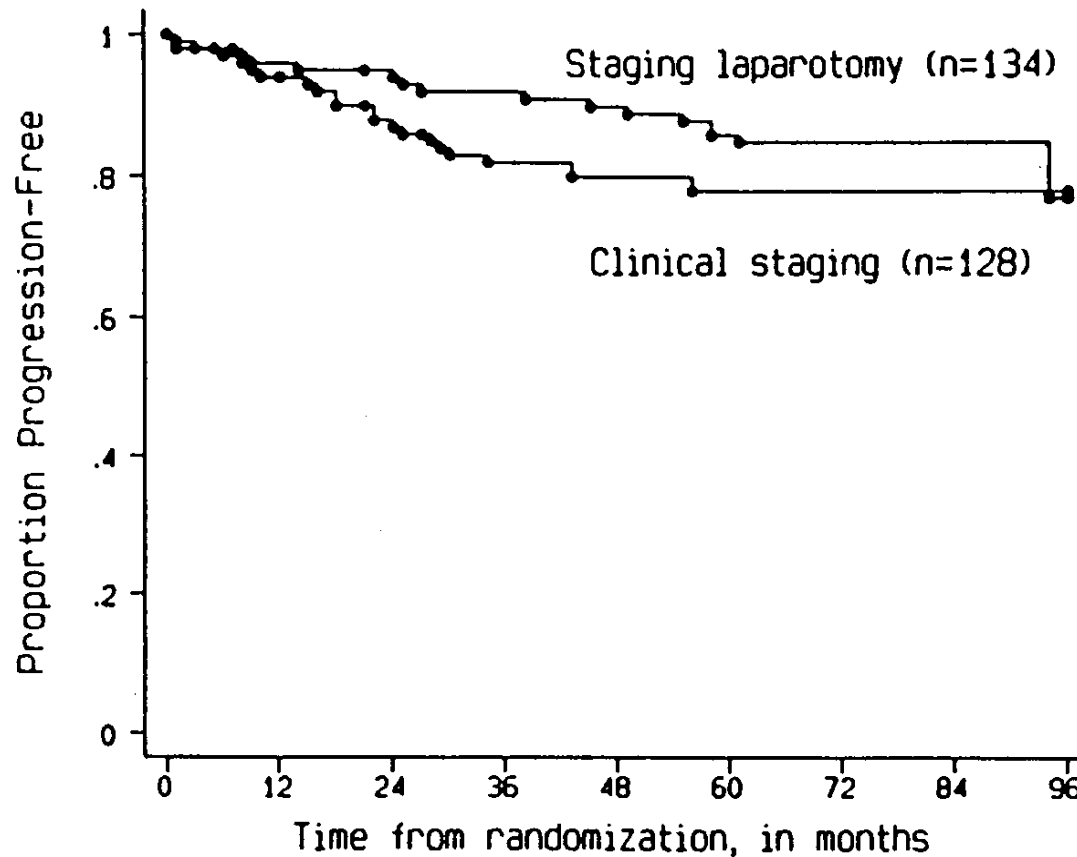
Differenz in Heilungsraten (Überleben)

quantile(CUREOL-CUREWL,probs=c(0.025,0.05,0.1,0.25,0.5,0.75,0.9,0.95,0.975))

2.5%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	97.5%
0.006	0.008	0.011	0.016	+0.021	0.028	0.035	0.039	0.043

Daraufhin Entscheidung: Weglassen von LAP ist vertretbar.

EORTC H6F trial

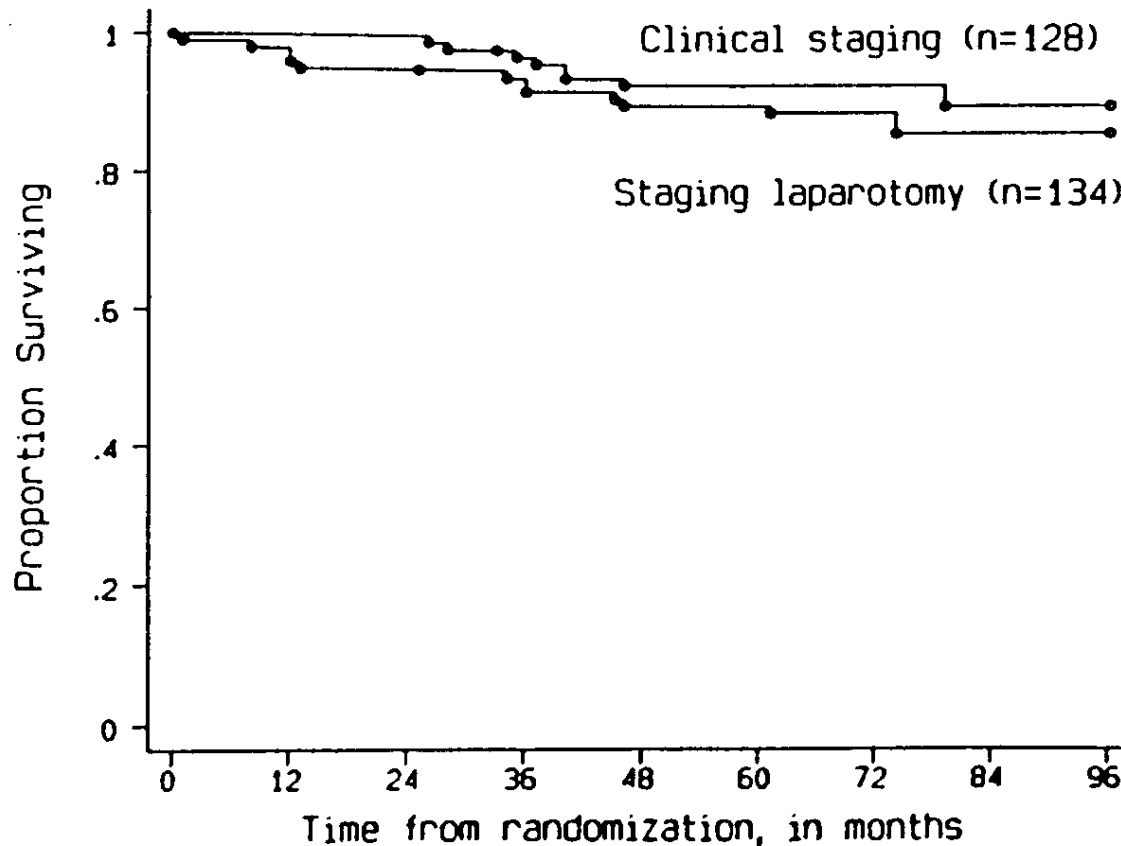


Progression-free survival
by treatment group.

Log-rank test: $p=0.27$

Carde P et al. JCO 11:258-2272 (1993)

EORTC H6F trial



**Overall survival
by treatment group.**

Log-rank test: $p=0.24$

Carde P et al. JCO 11:258-2272 (1993)

Zusammenfassung

- Oft kann man Zusammenhänge durch **Gleichungen mit bedingten Wahrscheinlichkeiten** darstellen.
- Evidenz über relevante bedingte Wahrscheinlichkeiten kann man als Bayes'sche Prior z.B. in Form unabhängiger Betaverteilungen repräsentieren.
- Durch Simulation aus den Betaverteilungen und Propagation der Werte durch den **Wahrscheinlichkeitsbaum** ergibt sich ein evidenzsynthetischer Prior für zusammengesetzte Größen.
- Diese Technik ist bei der Studienplanung und bei Kosten/Nutzen Analysen einsetzbar.