

Spis treści

| | |
|--|----|
| Spis treści | 3 |
| Użyte oznaczenia | 7 |
| Wstęp i założenia pracy | 9 |
| 1.0 Aktualny stan wiedzy medycznej i technicznej związanej zagadnieniami analizy decyzyjnej w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego | 15 |
| 1.1 Diagnostyczno-terapeutyczne metody endoskopowe w patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego | 15 |
| 1.2 Problemy podejmowania decyzji w medycynie | 18 |
| 1.2.1 Ogólny algorytm podejmowania decyzji | 18 |
| 1.2.2 Algorytm postępowania diagnostycznego | 23 |
| 1.2.3 Analiza decyzyjna | 27 |
| 1.3 Metody wspomagania podejmowania decyzji w medycynie | 29 |
| 1.4 Systemy komputerowe wspomagające badania obrazowe w medycynie | 33 |
| 1.5 Problemy analizy zmian parametrów i trajektorii choroby. | 36 |
| 1.6 Ekonomiczne znaczenie diagnostyki i profilaktyki chorób układu pokarmowego. | 41 |
| 2.0 Wybrane zagadnienia patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego | 43 |
| 2.1 Zakres problematyki klinicznej | 44 |
| 2.2 Nowotwory przełyku | 45 |
| 2.2.1 Postacie raka przełyku | 46 |
| 2.2.2 Czynniki ryzyka i profilaktyka | 47 |
| 2.2.3 Symptomatologia | 50 |
| 2.2.4 Stany przednowotworowe | 51 |
| 2.2.5 Ocena zaawansowania i prognozowanie w raku przełyku | 56 |
| 2.2.6 Metody postępowania | 60 |
| 2.3 Nowotwory żołądka | 61 |
| 2.3.1 Postacie raka żołądka | 61 |

| | |
|--|-----|
| 2.3.2 Czynniki ryzyka i profilaktyka | 64 |
| 2.3.3 Symptomatologia | 65 |
| 2.3.4 Stany przednowotworowe | 65 |
| 2.2.5 Ocena zaawansowania i rokowanie w raku żołądka | 70 |
| 2.2.6 Metody postępowania | 74 |
| 3.0 Matematyczne modele chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego..... | 75 |
| 3.1 Ogólny model przebiegu choroby..... | 75 |
| 3.2 Proces profilaktyki | 76 |
| 3.3 Proces rozwoju choroby..... | 78 |
| 3.4 Proces diagnostyczny..... | 80 |
| 3.4.1 Diagnostyka wstępna | 81 |
| 3.4.2 Diagnostyka zaawansowana. | 82 |
| 3.5 Proces terapeutyczny | 84 |
| 3.6 Proces rokowniczy | 87 |
| 3.7 Proces rehabilitacji..... | 88 |
| 4.0 Zagadnienia komputerowej analizy obrazów endoskopowych | 91 |
| 4.1 Rodzaje funkcji obrazów i ich przydatność w postępowaniu klinicznym..... | 91 |
| 4.2 Funkcje diagnostyczne i funkcje prognostyczne obrazu | 93 |
| 4.3 Przydatność funkcji obrazu w analizie diagnostycznej i analizie decyzyjnej | 97 |
| 4.3.1 Diagnostyka raka przełyku i żołądka. | 97 |
| 4.3.2 Analiza decyzyjna w raku przełyku i żołądka..... | 98 |
| 5.0 Modelowanie procesów chorobowych za pomocą stochastycznych równań różniczkowych (SRR)..... | 99 |
| 5.1 Podstawowe pojęcia analizy stochastycznej..... | 99 |
| 5.1.1 Podstawowe pojęcia teorii procesów stochastycznych..... | 99 |
| 5.1.2 Porównywanie procesów | 101 |
| 5.1.3 Pojęcie filtracji..... | 103 |
| 5.2 Martyngały i półmartyngały | 105 |
| 5.3 Wybrane procesy stochastyczne | 108 |
| 5.3.1 Proces Wienera | 108 |
| 5.3.2 Proces Poissona..... | 109 |

| | |
|---|-----|
| 5.3.3 Proces Levy'ego..... | 111 |
| 5.4 Podstawy teorii stochastycznych równań różniczkowych..... | 112 |
| 5.4.1 Stochastyczne równanie różniczkowe Ito | 114 |
| 5.4.2 Równanie różniczkowe względem procesu Poissona | 115 |
| 5.4.3 Równanie różniczkowe względem procesu Levy'ego | 116 |
| 5.5 Metody numerycznej aproksymacji procesów stochastycznych | 117 |
| 5.5.1 Numeryczna aproksymacja procesów Wienera..... | 118 |
| 5.5.2 Numeryczna aproksymacja procesów Levy'ego | 121 |
| 6.0 Modelowanie poszczególnych elementów procesu chorobowego za pomocą SRR. | 122 |
| 6.1 Ogólna postać SRR procesu chorobowego..... | 122 |
| 6.2 Równanie procesu profilaktycznego..... | 127 |
| 6.3 Proces rozwoju choroby..... | 129 |
| 6.4 Proces diagnostyczny..... | 130 |
| 6.5 Proces terapeutyczny | 132 |
| 6.6 Proces rokowniczy | 134 |
| 6.7 Proces rehabilitacyjny | 135 |
| 7.0. Modele procesów wybranych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego | 137 |
| 7.1 Metody wyznaczania wartości parametrów stochastycznych modeli chorób. ... | 137 |
| 7.2. Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego przełyk Barrett'a. | 139 |
| 7.2.1 Stochastyczne równanie różniczkowe profilaktyki przełyku Barrett'a. | 139 |
| 7.2.2 Przykłady symulacji równania profilaktyki przełyku Barrett'a | 145 |
| 7.2.3 Stochastyczne równanie różniczkowe przebiegu choroby dla przełyku Barrett'a... | 147 |
| 7.2.4 Przykłady symulacji stochastycznego równania różniczkowego przebiegu choroby dla przełyku Barrett'a..... | 152 |
| 7.3 Modelowanie raka przełyku..... | 156 |
| 7.3.1 Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego proces profilaktyki gruczolaka przełyku. | 156 |
| 7.3.2 Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego proces profilaktyki raka płaskonabłonkowego przełyku..... | 160 |

| | |
|---|-----|
| 7.4 Modelowanie stochastycznego równania różniczkowego dla profilaktyki raka żołądka. | 166 |
| 7.4.1 Modelowanie równania dla postaci jelitowej raka żołądka..... | 166 |
| 7.4.2 Modelowanie równania dla postaci rozlanej raka żołądka..... | 169 |
| 8.0 Przykład oprogramowania dla potrzeb symulacji SRR procesów chorobowych. .. | 171 |
| 8.1 Generowanie pseudolosowych rozkładów stochastycznych. | 171 |
| 8.2 Struktura danych | 175 |
| 8.3 Symulacja rozwoju przełyku Barrett’a | 176 |
| 8.4 Moduł symulacji SRR dla gruczolaka przełyku. | 178 |
| 9.0 Projekt komputerowego systemu wspomagania procesu profilaktycznego oraz diagnostyczno decyzyjnego opartego o bazę danych pacjentów, wykorzystującego metody symulowania stochastycznego. | 179 |
| 9.1 Algorytmy postępowania diagnostycznego i decyzyjnego z wykorzystaniem systemów wspomagania komputerowego. | 180 |
| 9.2 Struktura systemu. | 181 |
| 9.2.1 Struktura systemu diagnostycznego | 184 |
| 9.2.2 Struktura systemu wspomagania analizy decyzyjnej..... | 185 |
| 10. Wnioski..... | 186 |
| Bibliografia | 189 |

Użyte oznaczenia

| | |
|---|---|
| 2^Ω | - zbiór wszystkich podzbiorów zbioru Ω , |
| \mathbb{N} | - zbiór liczb naturalnych, |
| \mathbb{R} | - zbiór liczb rzeczywistych, |
| $\mathbb{R}^n \otimes \mathbb{R}^m$ | - przestrzeń macierzy $n \times m$ wymiarowych nad ciałem \mathbb{R} , |
| $\text{Bor}(\mathbb{R}^n)$ | - σ -algebra borelowska podzbiorów \mathbb{R}^n , |
| \sup | - kres górny, |
| \inf | - kres dolny, |
| Ω | - przestrzeń zdarzeń elementarnych, |
| $A \subseteq \Omega$ | - zdarzenie losowe, |
| \mathcal{F} | - klasa podzbiorów przestrzeni Ω (σ -algebra zbiorów przestrzeni Ω), |
| (Ω, \mathcal{F}) | - przestrzeń mierzalna, |
| $P(A) = P(\omega: \omega \in A)$ | - prawdopodobieństwo zdarzenia A , |
| (Ω, \mathcal{F}, P) | - przestrzeń probabilistyczna, |
| $E(X)$ | - wartość oczekiwana zmiennej X , |
| $D^2(X) (\sigma_x^2)$ | - wariancja zmiennej losowej X , |
| $E(X G)$ | - warunkowa wartość oczekiwana względem podalgebry G , |
| \hat{x} | - estymator wartości średniej, |
| \hat{s}^2 | - estymator wariancji, |
| $ \mathbf{x} $ | - norma wektora $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$, |
| $\ \mathbf{x}\ $ | - norma macierzy dwuwymiarowej, |
| \mathbf{x}^T | - transpozycja wektora lub macierzy \mathbf{x} , |
| I_d | - macierz identyficacyjna, |
| $C([0, T]; \mathbb{R}^d)$ | - przestrzeń funkcji ciągłych na odcinku $[0, T]$ o wartościach w \mathbb{R}^d , |
| $D([0, T]; \mathbb{R}^d)$ | - przestrzeń funkcji d -wymiarowych na odcinku $[0, T]$, prawostronnie ciągłych i posiadających lewostronne granice, |
| $\Psi(X): D([0, T]; \mathbb{R}^d) \rightarrow \mathbb{R}$ | - funkcjonal określony na przestrzeni trajektorii procesu stochastycznego $X(t, \omega)$, |
| $\bar{\Psi}_i(X(t_k))$ | - funkcja określająca wartość oczekiwaną funkcjonału $\Psi(X)$ w momencie t_k , |

$\tilde{\Psi}_1(t_k, X(t_j))$ - funkcja określająca prawdopodobieństwo przeżycia (lub osiągnięcia określonego punktu końcowego) w momencie t_k , w zależności od wartości stanu procesu chorobowego X w momencie t_j ,

$\Psi_i^{(t_0, t_j)}(t_k, X_{(t_0, t_j)})$ - funkcjonal określający prawdopodobieństwo przeżycia oceniane na podstawie rozwoju choroby w okresie czasowym $[t_0, t_j]$, tzn. od momentu postawienia diagnozy do chwili obecnej,

P^λ - rozkład Poissona o współczynniku λ ,

$N(\mu, \sigma)$ - rozkład normalny o wartości oczekiwanej μ i odchyleniu standardowym σ ,

$E(\lambda, a), E(\lambda)$ - rozkład wykładniczy z parametrami λ, a (λ),

$S_\alpha(\sigma, \beta, \mu)$ - rozkład α -stabilny o parametrach $\alpha, \beta, \sigma, \mu$,

$S_{\alpha, \beta}$ - standardowy rozkład α -stabilny ($\sigma=1, \mu=0$),

Procesy stochastyczne:

$X(t) X(t, \omega)$ - proces stochastyczny,

$X_\omega(t)$ - trajektoria procesu dla zdarzenia ω ,

$X_t(\omega)$ - rozkład zmiennej losowej $X(\omega)$ w chwili t ,

$X_{(a,b)}$ - proces stochastyczny określony w przedziale czasowym (a,b) ,

τ - moment zatrzymania (moment stopu),

$\hat{X}(t), (\hat{X}^N(t))$ - przybliżenie numeryczne procesu $X(t)$ (o N krokach),

$M(t)$ - martyngał,

$Z(t)$ - półmartyngał,

$\{F_t\}_{t \in T}$ - filtracja,

$\{F_t^*\}_{t \in T}$ - filtracja rozszerzona,

$W(t)$ - proces Wienera,

$N^\lambda(t)$ - proces Poissona,

$\tilde{N}^\lambda(t)$ - skompensowany proces Poissona,

$\hat{N}_t^{\lambda(t)}(t)$ - proces quasi-Poissona,

$L^\alpha(t)$ - α -stabilny proces Levy'ego.

Wstęp i założenia pracy

Aktualny przełom wieków jest okresem niebywałego rozwoju rozmaitych technologii we wszelkich dziedzinach życia. Dotyczy to także w ogromnym stopniu powstawania i unowocześniania najróżniejszych metod diagnostyki medycznej, a w szczególności metod diagnostyki obrazowej, jak również zastosowania w medycynie komputerowych metod obróbki obrazów, obróbki i analizy sygnałów, czy próby stworzenia komputerowych systemów wspomagania na potrzeby analizy diagnostycznej czy analizy decyzyjnej.

Podejmowane w przeszłości próby stworzenia komputerowych systemów diagnostycznych kończyły się często niepowodzeniem, co wynikało w dużym stopniu z istnienia bardzo wielu czynników wpływających na podejmowanie decyzji w procesie klinicznym, czynników nie tylko czysto medycznych, ale również ekonomicznych, psychologicznych, jak i wynikających z indywidualnych preferencji i przekonań pacjentów [63], [64], [98]. Innym powodem niepowodzeń w tworzeniu komputerowych systemów doradczych są istotne trudności w odpowiednim opisaniu zjawisk medycznych, zwykle niedeterministycznych, w sposób ściśle określony przy tworzeniu baz wiedzy. Jeszcze innym problemem, nie zawsze dostrzeganym, jest problem komunikacji pomiędzy osobami reprezentującymi wiedzę medyczną oraz wiedzę matematyczno-inżynierską. Moim zdaniem są przynajmniej dwie przyczyny takiej sytuacji. Po pierwsze, jest to często występująca różnica semantyki podobnych czy nawet tożsamyh pojęć używanych w obu dziedzinach, jak chociażby problem symulowania sieci neuronowych, który rozważany w zakresie nauk inżynierskich jest właściwie zupełnie innym zagadnieniem niż symulowanie sieci neuronowych z punktu widzenia neurobiologów, a po drugie, i to chyba istotniejsze, brak znajomości możliwości matematycznych i możliwości zastosowań najnowszych technologii w środowisku medycznym.

Poniższa praca jest próbą stworzenia systemu wspomagania procesu podejmowania decyzji w zakresie postępowania profilaktycznego, a także terapeutycznego, w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego, w oparciu o metody diagnostyki endoskopowej.

W swojej pracy starałem się z jednej strony uwzględnić najnowsze metody diagnostyki endoskopowej przewodu pokarmowego. Z drugiej strony początkowo próbowałem poszukiwać najlepszych metod analizy obrazów endoskopowych, gdyż niektóre z istotnych parametrów zmian można określić za pomocą oceny makroskopowej /japońska klasyfikacja raka/ lub histopatologicznej /postać histopatologiczna raka/. Jak się okazuje, wiele istotnych wyników badania endoskopowego otrzymujemy niezależnie od komputerowej obróbki i oceny obrazu.

Jednym z problemów, jakie próbowałem sobie początkowo postawić [roz. 4], to pytanie, czy można zdefiniować pewne funkcje obrazu endoskopowego tak, aby ich wartość pozwalała postawić określoną diagnozę z prawdopodobieństwem nie mniejszym niż badania makroskopowe lub histologiczne. Pozwoliłoby to, w niektórych sytuacjach, zrezygnować z wykonywania pewnych badań dodatkowych, a w szczególności ograniczyć liczbę badań histopatologicznych. Pojawiają się zresztą w doniesieniach informacje na temat prób zastosowania odpowiedniej aparatury do analizy mikroskopowej już podczas badania endoskopowego /endomikroskopia/, [78], [80].

Drugim zagadnieniem, bardzo istotnym moim zdaniem, który próbowałem rozważać w początkowym etapie pracy, była możliwość wykorzystania analizy obrazu endoskopowego w analizie decyzyjnej dotyczącej chorób nowotworowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponieważ jednak doszedłem do wniosku [roz. 4], że nie da się oprzeć sensownej analizy decyzyjnej w raku przełyku i żołądka w oparciu o analizę obrazów uzyskanych w badaniu endoskopowym, dlatego w dalszym etapie pracy zastanawiałem się nad samym zagadnieniem matematycznego modelowania procesu chorobowego oraz problemem wspomagania procesu podejmowania decyzji w medycynie [roz. 1]. W wyniku rozważań podzieliłem cały proces chorobowy na pewne podprocesy [roz. 3], oraz utworzyłem modele poszczególnych podprocesów.

Zastanawiając się nad sposobem opisu matematycznego zjawisk chorobowych, poszukiwałem takiej metody, która pozwoliłaby na modelowanie całego przebiegu choroby z uwzględnieniem rozmaitych czynników wpływających na jej przebieg /czynniki ryzyka, rodzaje terapii, czynniki rokownicze/, co umożliwiłoby np. szacowanie odległych skutków nie tylko postępowania terapeutycznego, ale również na analizę wpływu czynników ryzyka i ich ograniczenia poprzez działania

profilaktyczne na przebieg chorobowy, i na prawdopodobieństwo wystąpienia określonych punktów końcowych, w zależności od podjętych środków profilaktycznych czy terapeutycznych.

Ponieważ procesy chorobowe przebiegają w sposób niedeterministyczny, zatem podjąłem próbę modelowania procesów chorobowych za pomocą stochastycznych równań różniczkowych (SRR). Metoda ta jest powszechnie używana np. do symulowania procesów ekonomicznych i wyznaczania wartości rozmaitych instrumentów finansowych w matematyce finansowej. Zastosowania tej metody modelowania stochastycznego do analizy przebiegów chorobowych nie udało mi się znaleźć w żadnych publikacjach, są natomiast w literaturze opisywane próby modelowania pewnych zjawisk biologicznych za pomocą SRR [93], [79].

Wyznaczając wartości odpowiednich funkcjonałów modelowanych SRR próbowałem stworzyć algorytmy pozwalające przewidywać wpływ podejmowania pewnych działań profilaktycznych, diagnostycznych czy terapeutycznych na losy pacjenta.

Podsumowując można powiedzieć, że praca ta jest próbą wykorzystania nowoczesnej wiedzy medycznej, oraz inżynierijno-matematycznej do stworzenia komputerowego systemu mającego na celu wspomaganie podejmowania decyzji w profilaktyce, diagnostyce i terapii chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego. Biorąc pod uwagę zarówno częstość występowania jak i ewentualne następstwa zdrowotne i ekonomiczne rozmaitych patologii skupiłem się przede wszystkim na, moim zdaniem, najważniejszych problemach chorobowych występujących w górnym odcinku przewodu pokarmowego, mianowicie na profilaktyce, diagnostyce, monitorowaniu i analizie decyzyjnej w przypadku chorób nowotworowych przełyku i żołądka.

Uszczegółwiając poszczególne zagadnienia można powiedzieć, że rozważałem następujące problemy od strony medycznej:

1. ocena stopnia zagrożenia wystąpienia danej choroby lub powikłania i planowanie postępowania profilaktycznego,
2. ocena diagnostyczna zmian morfologicznych w górnym odcinku przewodu pokarmowego,
3. ocena rokowania w chorobach nowotworowych przełyku i żołądka,

4. przeprowadzenie analizy decyzyjnej w profilaktyce chorób nowotworowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Oczywiście, poszczególne etapy postępowania są ze sobą ściśle powiązane. Wskazania do postępowania dotyczą np. ustalania częstotliwości badań skriningowych w zależności od wyznaczonego ryzyka wystąpienia nowotworu u danego pacjenta. Również ocena stopnia zaawansowania klinicznej choroby, która jest podstawą do oceny rokowania, jest jednocześnie podstawą podejmowania decyzji, co do rodzaju terapii i przewidywania odpowiedzi na leczenie.

Patrząc od strony informatyczno-matematycznej problemu, którymi zajmuję się w mojej pracy i na które starałem się znaleźć odpowiedzi, można sformułować następująco:

1. Czy możliwe i celowe jest określenie takiej funkcji obrazu, aby rozpoznanie na podstawie analizy zdjęcia endoskopowego miało porównywalną lub lepszą czułość od badania histopatologicznego oraz czy może być ona przydatna w klinicznym procesie podejmowania decyzji?
2. Czy możliwe jest stworzenie systemu określania prawdopodobieństwa różnych stanów końcowych w zależności od podjętej interwencji?
3. Czy zastosowanie metod modelowania stochastycznego może umożliwić ocenę prawdopodobieństwa określonych stanów klinicznych w przyszłości, i czy może to być podstawą analizy decyzyjnej?
4. Czy możliwe jest wykorzystanie modelowania matematycznego w celu stworzenia systemu klasyfikacji pacjentów pod względem poziomu ryzyka zachorowania, dla optymalizacji systemu profilaktyki chorób nowotworowych przewodu pokarmowego?

W rozdziale pierwszym przedstawiłem aktualny stan wiedzy w zakresie dotyczącym niniejszej pracy. W podrozdziale 1.1 omówiłem istniejące metody endoskopowe stosowane w patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego. Podrozdział 1.2 omawia zagadnienie podejmowania decyzji w medycynie według nowej doktryny racjonalnego praktykowania medycyny - Evidence Based Medicine [65], [66]. Kolejne podrozdziały przedstawiają przegląd aktualnych problemów związanych z komputerowym wspomaganem analizy decyzyjnej (1.3) oraz analizy

diagnostycznej (1.4). Podrozdział 1.5 przedstawia problematykę analizy zmienności parametrów patofizjologicznych i terapeutycznych względem czasu.

Wreszcie w podrozdziale 1.6 opisałem pokrótce ekonomiczne aspekty profilaktyki chorób przewodu pokarmowego.

Rozdział drugi zawiera opis wybranych jednostek chorobowych, najistotniejszych z punktu widzenia wprowadzania metod endoskopowych. Trzeba tu wyraźnie zaznaczyć, że nie jest to typowy opis kliniczny tych jednostek, ponieważ nie zawiera on praktycznie obrazu choroby (symptomatologia), ani opisu metod postępowania (terapia). Przedstawiony opis został dokonany pod kątem przede wszystkim oceny istnienia i wpływu określonych czynników ryzyka i możliwości określania rokowania w tych jednostkach. Dane te są niezbędne w dalszej części pracy przy tworzeniu modeli matematycznych.

W rozdziale trzecim przedstawiłem opracowany przeze mnie model procesu chorobowego z podziałem na wyodrębnione podprocesy.

Rozdział czwarty przedstawia analizę możliwości wybranych metod rozpoznawania obrazów endoskopowych z oceną przydatności metod komputerowej obróbki obrazów w analizie diagnostycznej i analizie decyzyjnej dotyczących wybranych zagadnień klinicznych.

W rozdziale piątym opisałem zagadnienia modelowania przebiegu procesu chorobowego za pomocą stochastycznych równań różniczkowych. Opisałem tam podstawowe pojęcia analizy stochastycznej, potrzebne do zrozumienia tworzonych przeze mnie modeli.

Rozdział szósty zawiera opis zaproponowanego przeze mnie ogólnego stochastycznego równania różniczkowego procesu chorobowego. W kolejnych podrozdziałach opisałem modele poszczególnych podprocesów opisanych w rozdziale trzecim.

Rozdział siódmy przedstawia utworzone modele wybranych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego, wraz z przykładami symulacji i uzyskanymi wynikami.

Rozdział ósmy opisuje stworzony przeze mnie program do symulowania SRR dotyczących raka przełyku, i wyznaczający wartości określonych funkcjonałów służących do oceny ryzyka rozwoju określonych stanów w określonym horyzoncie czasowym.

Rozdział dziewiąty przedstawia zaproponowany przeze mnie projekt systemu doradczego w profilaktyce chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Rozdział dziesiąty, kończący pracę, zawiera podsumowanie osiągniętych wyników oraz omówienie kierunku dalszych badań.

1.0 Aktualny stan wiedzy medycznej i technicznej związanej zagadnieniami analizy decyzyjnej w chorobach górnego odcinka przewodu pokarmowego

Poniższy rozdział zawiera przegląd aktualnego stanu wiedzy w zakresie dotyczącym mojej pracy, stanowiący punkt wyjścia do rozważań i badań opisanych w kolejnych rozdziałach. Opisałem tu metody endoskopowe stosowane w patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego i przedstawiłem zagadnienie podejmowania decyzji w medycynie według metodologii Evidence Based Medicine [70], [71], [63], [64]. Przedstawiłem też pokrótce problemy związane z komputerowym wspomaganie diagnostyki obrazowej oraz wspomaganie podejmowania decyzji w medycynie.

Na szczególną uwagę zasługuje zasygnalizowany problem analizy zmienności parametrów względem czasu, dotychczas mało dostrzegany, i rzadko poruszany w literaturze.

Na końcu tego rozdziału opisałem ekonomiczne aspekty profilaktyki chorób przewodu pokarmowego.

1.1 Diagnostyczno-terapeutyczne metody endoskopowe w patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego

Badanie endoskopowe jest obecnie najbardziej popularnym i pod wieloma względami najlepszym badaniem morfologicznym przewodu pokarmowego. Endoskopia przewodu pokarmowego może być nie tylko zabiegiem diagnostycznym, ale w wielu przypadkach istnieją rozmaite możliwości stosowania terapeutycznych zabiegów endoskopowych (sfinkterotomia duodenoskopowa, usuwanie polipów jelita grubego, tamowanie krwawienia z przewodu pokarmowego). Ponieważ praca moja dotyczy endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego, ograniczę dalszy opis do zastosowań esophagogastroduodenoskopii.

Badanie to polega na oglądaniu przetyku, żołądka oraz dwunastnicy, a także na ewentualnym pobraniu wycinków do badania histopatologicznego, wymazów

do badania cytologicznego lub materiału do badania bakteriologicznego. Trwa od kilku do kilkunastu minut.

Ponieważ badanie to jest bezpieczne i raczej dobrze tolerowane przez pacjentów, zatem wskazania do wykonania gastroskopii są dość szerokie, również w zakresie profilaktyki. Gastroduodenoskopię powinno wykonywać się z następujących wskazań [143]:

1. przewlekłe objawy dyspeptyczne,
2. podejrzenie owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy na podstawie objawów klinicznych, /w przypadku choroby wrzodowej żołądka badanie powinno się powtarzać podczas każdego nawrotu choroby, a także okresowo w celu kontroli gojenia wrzodu/,
3. podejrzenie choroby nowotworowej w obecności objawów ogólnych lub na podstawie badania radiologicznego, w którym stwierdzi się wrzód żołądka lub przełyku, zwężenie przełyku, objawy radiologiczne nacieku,
4. dysfagia /zaburzenia połykania/,
5. podejrzenie krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego,
6. jako badanie przesiewowe u osób z grup zwiększonego ryzyka onkologicznego,
7. podejrzenie uszkodzeń błony śluzowej żołądka u pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi, stosujących stale i w dużych dawkach niesteroidowe leki przeciwzapalne,
8. biopsja jelita cienkiego.

Poza zabiegami czysto diagnostycznymi endoskopię można wykorzystywać w działaniach terapeutycznych takich, jak [143]:

1. tamowanie krwawień z wrzodów żołądka lub dwunastnicy poprzez:
 - a. ostrzykiwanie adrenaliną,
 - b. elektrokoagulację,
 - c. fotokoagulację,
 - d. termokoagulację,

2. leczenie oraz profilaktyka krwawień z żyłaków przełyku poprzez:
 - a. sklerotyzację żyłaków przełyku,
 - b. podwiązanie żyłaków przełyku,
3. rozszerzanie zwężeń przełyku występujących jako powikłania z różnych przyczyn,
4. udrażnianie lub protezowanie przełyku u chorych z nieoperacyjnymi nowotworami,
5. usuwanie polipów pętlą diatermiczną,
6. usuwanie ciał obcych,
7. zapewnienie odżywiania u chorych z neurologicznymi przyczynami zaburzeń połykania.

Oprócz klasycznej endoskopii, w ostatnim okresie rozwija się badanie będące połączeniem endoskopii i ultrasonografii – ultrasonografia endoskopowa /echoendoscopia/. Polega ona na wprowadzeniu głowicy ultrasonograficznej na końcu endoskopu i wykonaniu badania ultrasonograficznego ściany przełyku lub żołądka. Badanie to powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem procesem nowotworowym w przewodzie pokarmowym. Pozwala ono na precyzyjne określenie głębokości naciekania ściany żołądka lub przełyku w procesach nowotworowych, co pozwala na jednoznaczną ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Precyzyjna ocena głębokości nacieku pozwala na dokładniejsze zaplanowanie przebiegu terapii, a w szczególności ustalenie rodzaju i zakresu ewentualnego zabiegu operacyjnego. Ostatnio pojawiają również doniesienia [119] o możliwości wykorzystania diagnostyki echoendoskopowej do oceny zajęcia węzłów chłonnych w przypadku raka przełyku. Szczególnie wysoką czułość ma połączenie badania echoendoskopowego z biopsją cienkoigłową. Echoendoscopia jest również stosowana do oceny regresji nowotworu w przypadku stosowania chemio- lub radioterapii [150].

Inną, pojawiającą się ostatnio metodą rozszerzania możliwości badań endoskopowych jest mikroendoscopia [80], pozwalająca na ocenę histopatologiczną zmiany podczas badania endoskopowego. Jednak jak na razie nie ma wystarczających danych pozwalających na ocenę przydatności mikroendoskopii w diagnostyce onkologicznej przewodu pokarmowego.

Pojawiają się także próby wykorzystania barwników podczas badania endoskopowego dla ułatwienia rozpoznania zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym [3].

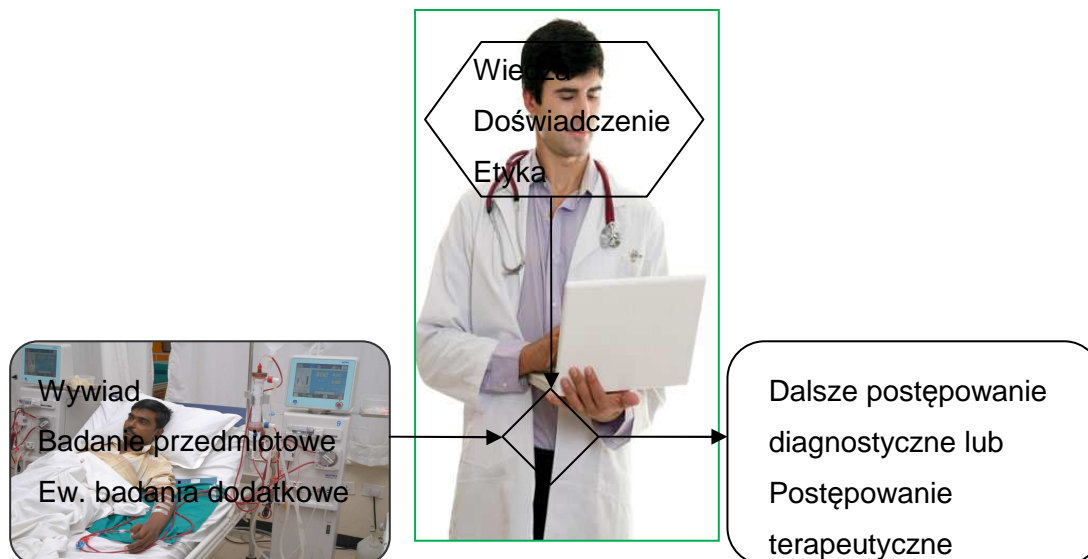
1.2 Problemy podejmowania decyzji w medycynie

W ostatnim dziesięcioleciu rozpowszechniają się w medycynie nowe zasady podejmowania decyzji klinicznych, których nazwa angielska brzmi Evidence Based Medicine (EBM). Nazwa ta nie ma dobrego tłumaczenia w języku polskim, ponieważ nie ma odpowiedniego słowa wyrażającego wieloznaczność angielskiego słowa evidence (dane, świadectwo, dokumentowanie, dowodzenie, dowód, świadczyć). Polskie próby tłumaczenia jako POWAP (Praktyka Oparta na Wiarygodnych i Aktualnych Publikacjach) czy „Medycyna Oparta na Faktach” nie są dobrymi tłumaczeniami. Istotą EBM jest raczej poszukiwanie dowodów, w takim trochę prawniczym sensie, na uzasadnienie określonego postępowania. Nowe zasady praktykowania medycyny zmieniają nieco pogląd na podstawy podejmowania decyzji [65], [71], [98], [44], na uzasadnienie postępowania, jak i na rolę „ekspertów” w procesie decyzyjnym. Przedstawione poniżej algorytmy postępowania opierają się w swojej filozofii na zasadach i paradygmatach EBM.

1.2.1 Ogólny algorytm podejmowania decyzji

Podjęcie decyzji w medycynie, to podejmowanie decyzji w warunkach niepewności. Liczba czynników, które powinien wziąć pod uwagę lekarz, zarówno na etapie stawiania wstępnego rozpoznania, na etapie diagnostyki jak i na etapie wdrażania leczenia jest tak duża, że praktycznie zawsze podjęcie decyzji oparte jest z jednej strony na „czynnikach najważniejszych”, a z drugiej na nieuświadomionych do końca czynnikach intuicyjnych, związanych z doświadczeniem lekarskim. Ponadto, w ostateczności decyzje powinny opierać się zawsze na zdroworozsądkowym podejściu do rozmaitych kryteriów decyzyjnych. Zbyt aksjomatyczne przyjęcie pewnych, ściśle określonych kryteriów w pewnych sytuacjach może doprowadzić do podejmowania błędnych decyzji.

Prosty schemat postępowania decyzyjnego został przedstawiony na rysunku 1.1 .



Rys.1.1 Podstawowy schemat podejmowania decyzji w medycynie

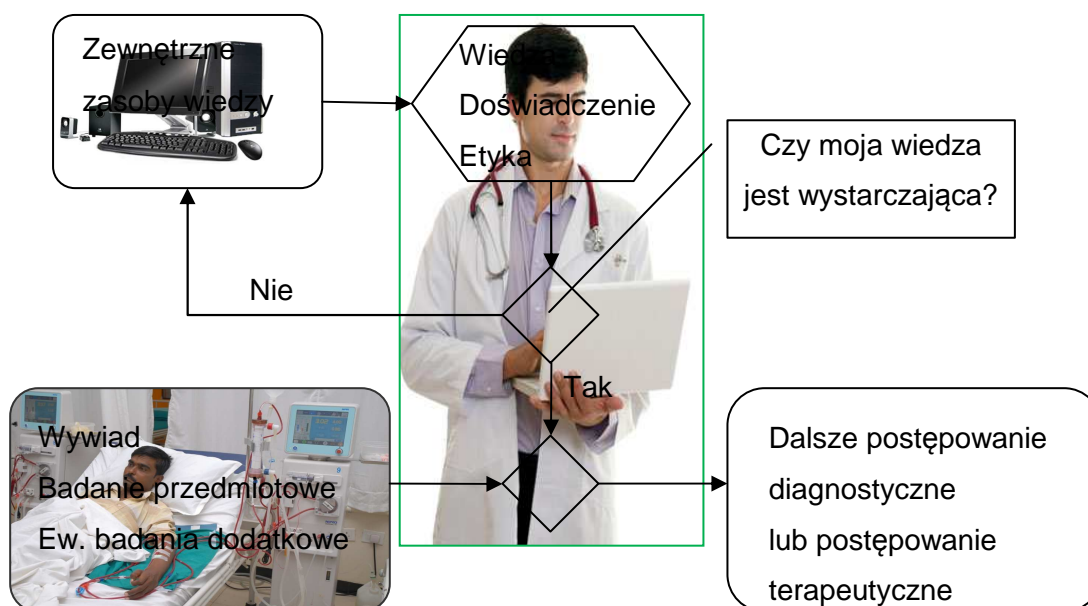
Interpretacja tego schematu jest następująca. Lekarz, mając dane z wywiadu, badania fizykalnego oraz wyników badań dodatkowych, na podstawie swojej wiedzy, doświadczenia oraz zgodnie z zasadami etyki lekarskiej podejmuje decyzję, co do dalszego postępowania z pacjentem. W zależności od sytuacji, może to być dalsze postępowanie diagnostyczne lub wdrożenie leczenia.

Analizując ten schemat, należy zwrócić uwagę na istnienie kilku istotnych problemów. Po pierwsze, poziom wiedzy lekarza w wielu sytuacjach okazuje się często niewystarczający. Ilość informacji medycznej w ostatnich latach rośnie właściwie w sposób wykładniczy w zależności od czasu. Dlatego lekarz nie jest w stanie objąć pamięcią całej dostępnej wiedzy medycznej. Generalnie, w dzisiejszej praktyce medycznej istnieją dwie metody rozwiązania tego dylematu.

Pierwsza, to powstawanie coraz większej liczby coraz węższych specjalizacji i podspecjalizacji. Specjalista powinien wiedzieć możliwie jak najwięcej w zakresie ograniczonym do pewnego układu, narządu lub zagadnienia klinicznego (choroby lub określonej grupy chorób).

Drugi kierunek rozwoju to wprowadzanie idei tzw. „zewnętrznych zasobów wiedzy” dla lekarza. Kierunek ten, w praktyce rozpowszechniany w ostatnich latach na świecie jako EBM (ang. Evidence Based Medicine) ma coraz większą popularność [65], [98], [44]. Jednym z paradygmatów filozofii EBM jest to, że lekarz w podejmowaniu decyzji opiera się nie tylko na własnej wiedzy, ale na całej dostępnej wiedzy medycznej zgromadzonej w postaci zarówno papierowej jak i elektronicznej. Zasadniczym problemem, jaki się tu pojawia jest jednak jakość rozmaitych materiałów dostępnych w postaci publikacji medycznych różnego rodzaju. Okazuje się [66], [45], że znakomita większość źródeł medycznych nie spełnia podstawowych kryteriów, które upoważniałyby do opierania się w praktyce klinicznej na tych publikacjach. Umiejętność oceny wiarygodności i przydatności publikowanych wyników badań w praktyce medycznej jest dość trudna i często obca przeciętnemu lekarzowi, chociaż ostatnio na niektórych uczelniach medycznych wprowadza się do programu nauczania przyszłych lekarzy zagadnienia związane z umiejętnością oceny źródeł wiedzy.

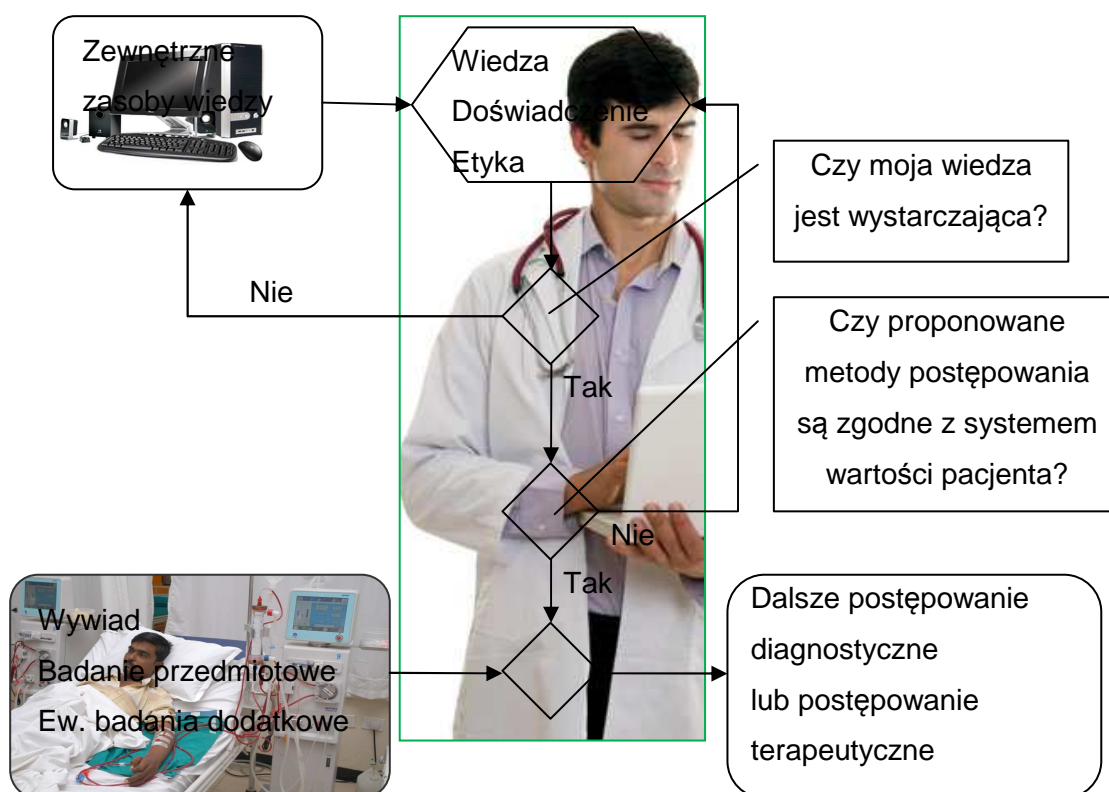
Schemat podejmowania decyzji według powyższej zasady można przedstawić jak na rysunku 1.2



Rys. 1.2 Schemat postępowania uwzględniający ideę „zewnętrznych zasobów wiedzy”.

Tak naprawdę, schemat taki powinien uwzględniać nie tylko elementy związane z wiedzą medyczną, ale również zagadnienia związane z przekonaniami, zasadami i systemem wartości pacjenta [64], [47].

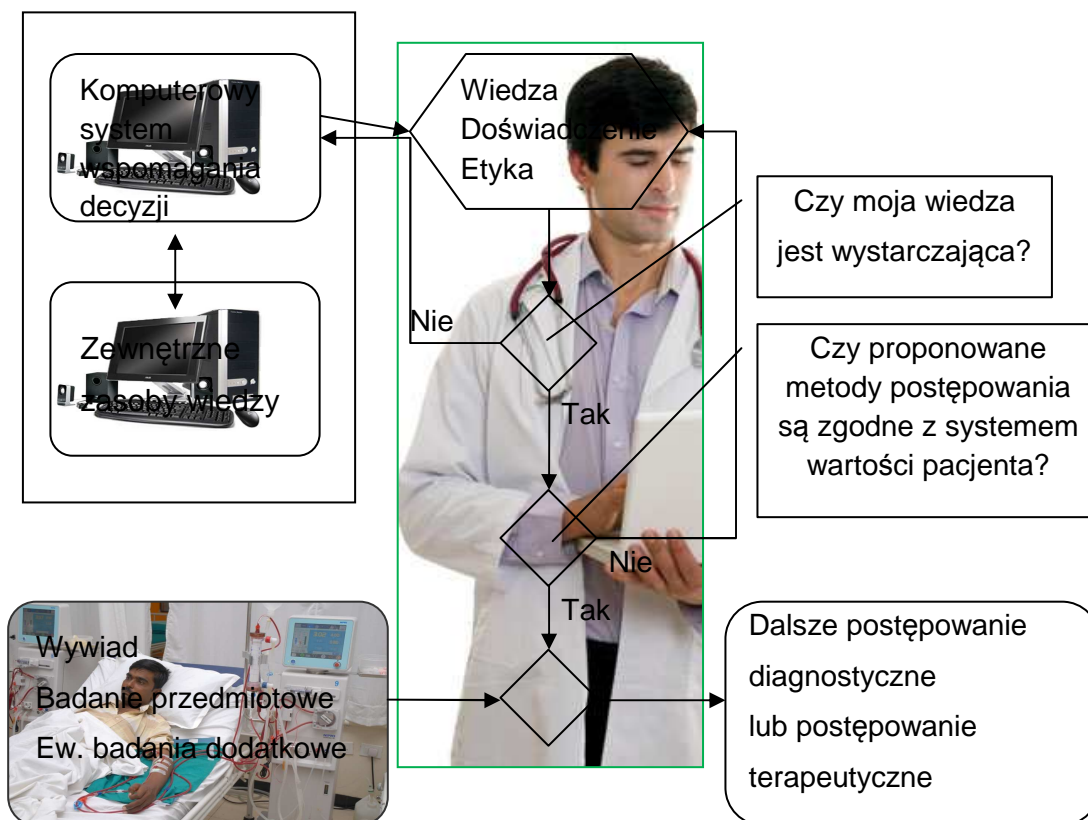
Schemat, który najlepiej przedstawia zasadę podejmowania decyzji w duchu EBM przedstawiono na rysunku 1.3.



Rys. 1.3 Schemat postępowania medycznego uwzględniający system wartości pacjenta.

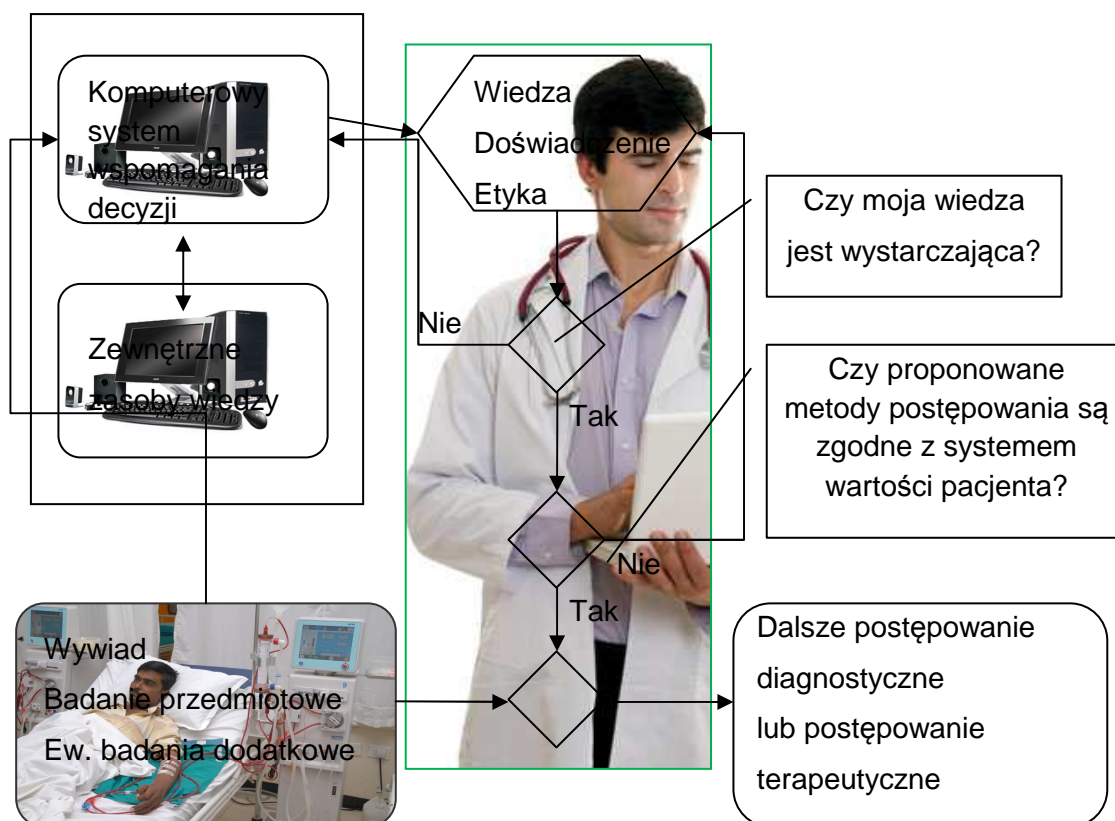
W tym przypadku akceptacja danej metody przez pacjenta może być traktowana na schemacie jako swoisty filtr odrzucający pewne dostępne metody postępowania, i zmuszający lekarza do wyboru odpowiedniej strategii postępowania w zakresie ograniczonego podzbioru wszystkich dostępnych metod.

W związku z rozwojem, z jednej strony zewnętrznych zasobów wiedzy jak i komputerowych metod wspomaganie decyzji w medycynie uważam, że schemat ten należy odpowiednio zmodyfikować, umieszczając system komputerowy pośredniczący pomiędzy zewnętrznymi zasobami wiedzy, a lekarzem – rys. 1.4.



Rys. 1.4. Schemat podejmowania decyzji uwzględniający system wspomaganie komputerowego.

Rola komputerowego systemu wspomaganie decyzji może być różnaita. Może ograniczać się ona do wyszukiwania odpowiedzi na pytania stawiane przez lekarza, ale w szerszym sensie może ona również obejmować analizę danych i próbę niezależnego stawiania rozpoznania, a nawet próbę wykonania analizy decyzyjnej. Schemat takiego rozwiązania został przedstawiony na rys. 1.5.



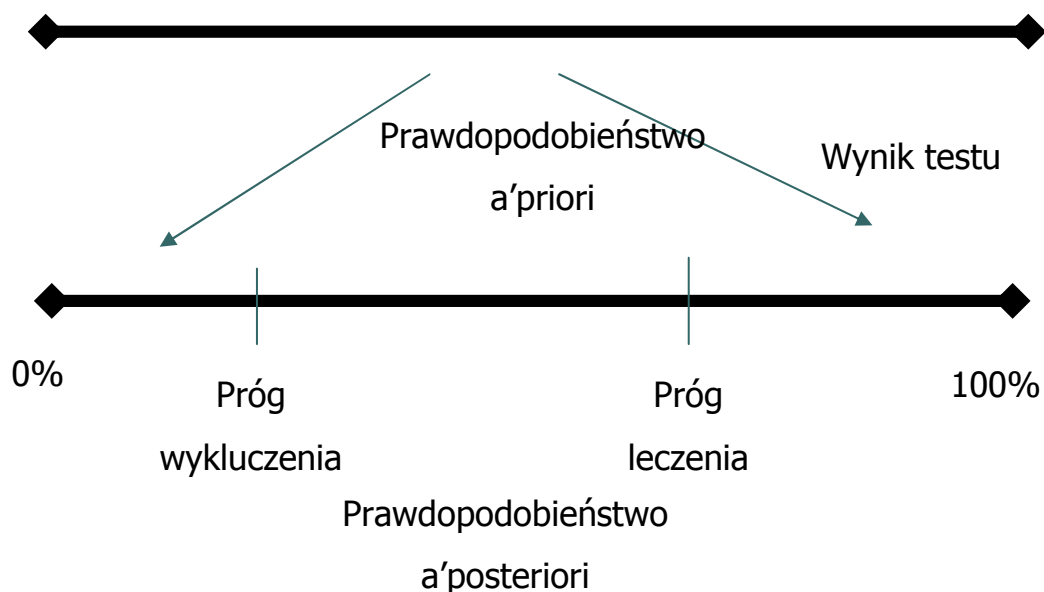
Rys. 1.5. Schemat podejmowania decyzji uwzględniający system komputerowej analizy i wspomaganie analizy decyzyjnej.

Myślę, że w chwili obecnej schemat ten najlepiej odzwierciedla problem podejmowania decyzji przez lekarza w duchu EBM z wykorzystaniem systemów wspomaganie komputerowego.

1.2.2 Algorytm postępowania diagnostycznego

Przypominając jeszcze raz to, co zostało powiedziane na początku, tzn., że każda decyzja w postępowaniu klinicznym jest decyzją podjętą w warunkach niepewności, trzeba stwierdzić, że lekarz prawie nigdy nie ma 100% pewności, co do rozpoznania. W przypadku np. chorób nowotworowych żadna metoda diagnostyczna nie daje możliwości całkowitego wykluczenia istnienia, chociaż pojedynczych komórek

nowotworowych. Z drugiej strony, w wielu wypadkach lekarz podejmuje decyzję o włączeniu leczenia bez pewnego rozpoznania, w celu zmniejszenia zagrożenia rozwojem powikłań w przypadku potwierdzenia diagnozy. Generalnie, na podstawie objawów podmiotowych (wywiad lekarski) i przedmiotowych (badanie fizykalne) lekarz podejmuje decyzję o dalszym postępowaniu.



Rys. 1.6 Schemat analizy wyniku testu diagnostycznego.

Teoretycznie prawdopodobieństwo a priori danej diagnozy można wyznaczyć dość dokładnie mając odpowiednie dane (częstotliwość występowania chorób na danym terenie, charakterystyka objawów), najczęściej jednak lekarz ocenia to prawdopodobieństwo intuicyjnie (małe – duże) dla każdego nasuwającego się możliwego rozpoznania, i następnie prowadzi proces diagnostyczny tak, aby osiągnąć próg wykluczenia lub próg leczenia [68], [69], [46], dla możliwych rozpoznań – rys. 1.6.

W pewnych sytuacjach ważniejszy jest próg wykluczenia, a w pewnych próg leczenia. W przypadku chorób z dużymi konsekwencjami, tzn. mającymi bardzo złe rokowania, lub mogącymi dać bardzo poważne konsekwencje zdrowotne w postaci ciężkich powikłań, istotny jest próg wykluczenia. Typowym przykładem jest tu diagnostyka onkologiczna. Nawet w przypadku, jeśli rozpoznanie banalne jest znacznie bardziej prawdopodobne, w procesie diagnostycznym znacznie ważniejsze jest

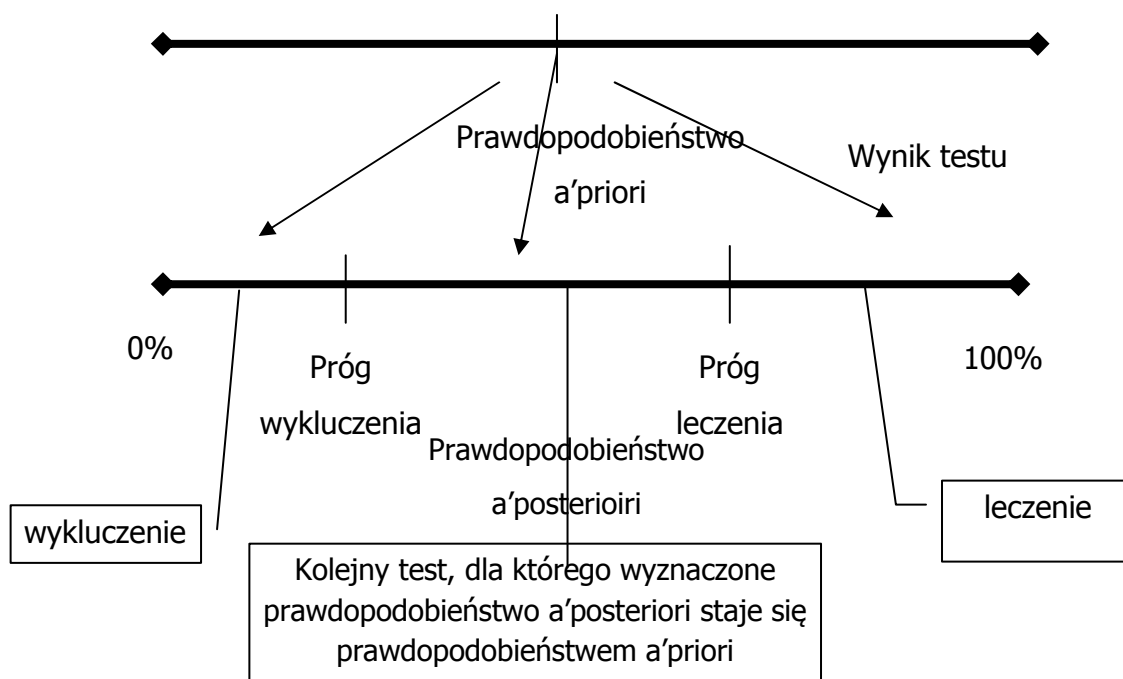
wykluczenie np. raka płuca, niż ewentualne bakteriologiczne potwierdzenie infekcji górnych dróg oddechowych.

Próg leczenia jest ważny wtedy, kiedy ewentualna terapia jest mocno obciążająca dla pacjenta, z dużymi, niejednokrotnie nieodwracalnymi skutkami ubocznymi, kiedy jest uciążliwa dla pacjenta, lub jest bardzo kosztowna. Dotyczy to często np. leczenia chirurgicznego, immunosupresyjnego czy chemio- lub radio-terapii nowotworów. Zasadniczo nie należy podejmować radykalnych decyzji bez wcześniejszego dokładnego rozpoznania. Chociaż od tego też są wyjątki, np. podejmowanie decyzji o laparotomii bez postawienia szczegółowej diagnozy na podstawie objawów otrzewnowych. Natomiast dla włączenia terapii taniej, i nie obarczającej pacjenta ewentualnymi skutkami negatywnymi, próg leczenia może być stosunkowo niski. Np. włączanie leczenia objawowego w banalnych infekcjach wirusowych.

Wykonanie testu diagnostycznego może dać nam odpowiedź uzasadniającą podjęcie decyzji. Jeśli dany test nie potwierdził lub nie wykluczył danego rozpoznania w stopniu wystarczającym do podjęcia decyzji o wykluczeniu rozpoznania, to musimy wykonać następny test diagnostyczny. Schemat postępowania przedstawiono na rysunku 1.7.

Jeśli uda nam się osiągnąć któryś z wymienionych progów, to możemy przejść do następnego etapu podejmowania decyzji związanego z dalszym postępowaniem.

Istnieją jednak sytuacje, w których osiągnięcie progu wykluczenia może nie być wystarczające. Taka sytuacja ma czasem miejsce w badaniach skriningowych, w profilaktyce nowotworowej. W zależności od aktualnego obrazu, jak i istnienia czynników ryzyka wskazane jest podjęcie decyzji, co do dalszego postępowania profilaktycznego. W większości krajów nie ma możliwości wykonania badań endoskopowych wszystkich osób, co jakiś okres czasu. Badania takie wprowadzono dotychczas tylko w Japonii. W innych krajach są rozmaite algorytmy ustalania osób jak i częstotliwości ponownych badań kontrolnych, w zależności od istniejących czynników ryzyka i aktualnych wyników badania.



Rys. 1.7 Schemat postępowania diagnostycznego.

Sytuacja potwierdzenia rozpoznania również wymaga podjęcia decyzji, co do dalszego postępowania. Po pierwsze, należy podjąć decyzję, co do konieczności i ewentualnie rodzaju leczenia. Nie wszystkie stany chorobowe wymagają intensywnego leczenia. W niektórych sytuacjach wystarczy prowadzić kontrolę. Po drugie, należy dokonać oceny rokowania zarówno, co do rozwoju choroby, co do zaistnienia ewentualnych powikłań, jak i możliwości rozwoju innych patologii w konkretnym przypadku.

Ogólnie można przyjąć następujący algorytm postępowania diagnostycznego:

1. Zebranie danych podmiotowych i przedmiotowych,
2. Ustalenie prawdopodobieństwa a priori możliwych rozpoznań,
3. Ustalenie hierarchii rozpoznań,
4. Ustalenie dla każdego rozpoznania progów wykluczenia i leczenia,
5. Wybranie i wykonanie optymalnego testu diagnostycznego,
6. Wyznaczenie wartości a posteriori dla założonych rozpoznań,
7. Porównanie otrzymanych wartości z wartościami progowymi,

8. Podjęcie decyzji o ewentualnym dalszym postępowaniu diagnostycznym.

Po ustaleniu rozpoznania na odpowiednim poziomie ufności (tzn. z prawdopodobieństwem a' posteriori przekraczającym odpowiednio poziom wykluczenia lub poziom leczenia) możemy podjąć jedną z następujących decyzji:

1. Pozostawienie bez leczenia i bez dalszej kontroli,
2. Pozostawienie bez leczenia, ale pod ściślejszą kontrolą oraz ustalenie rodzaju i częstotliwości kontroli,
3. Włączenie leczenia bez konieczności kontroli w wypadku zaniknięcia objawów,
4. Włączenie leczenia pod ścisłą kontrolą, z uwzględnieniem możliwości zmiany terapii,
5. Włączenie leczenia przyczynowego,
6. Włączenie leczenia objawowego,
7. Włączenie leczenia paliatywnego.

1.2.3 Analiza decyzyjna

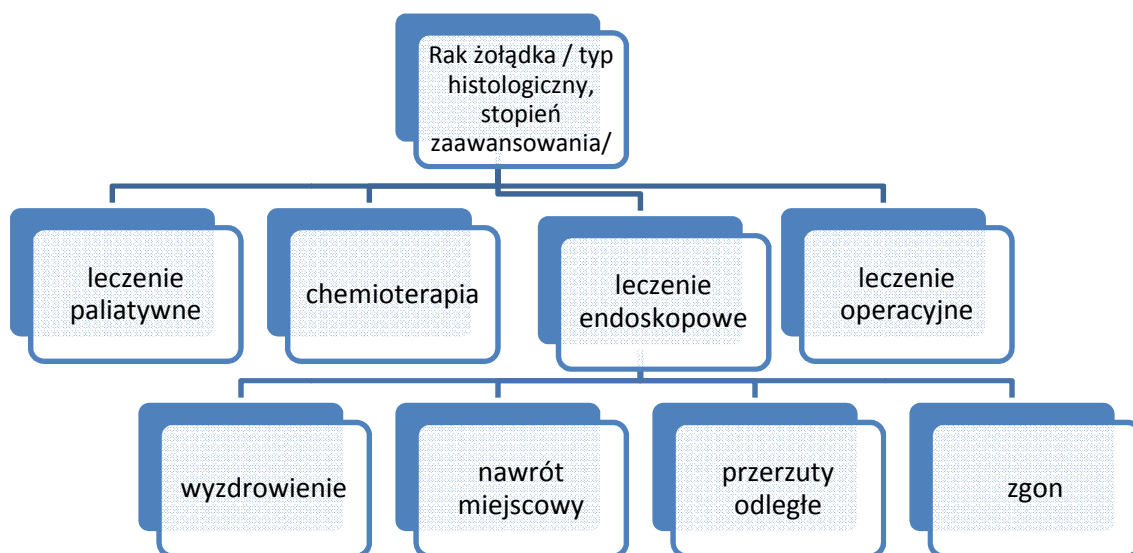
Do podjęcia odpowiedniej decyzji z reguły nie wystarczy same postawienie diagnozy. Można, ujmując to w języku matematyki, powiedzieć, że przy podejmowaniu decyzji w medycynie diagnoza jest bardzo istotną, ale często ani nie konieczną ani niewystarczającą przesłanką w analizie decyzyjnej. Ponadto, przy tworzeniu matematycznych modeli wspomagających podejmowanie decyzji należy zauważyć, że postawienie diagnozy jest właściwie dopiero punktem wyjścia dla wykonania analizy decyzyjnej.

W przypadku chorób onkologicznych, poza rozpoznaniem procesu nowotworowego konieczne jest zarówno określenie typu histologicznego nowotworu jak i stopnia jego zaawansowania klinicznego, ponieważ są to zasadnicze elementy rokowania, jak i wyboru sposobu postępowania leczniczego. Na tej podstawie, uwzględniając możliwe stany zaawansowania, możliwe rodzaje postępowania, i możliwe konsekwencje dla pacjenta, analizując poszczególne szanse i uwzględniając

poglądy pacjenta staramy się podjąć optymalną dla niego decyzję, przy czym sam wybór kryterium optymalności zależy często również od poglądów pacjenta.

Ogólnie można powiedzieć, że celem analizy decyzyjnej jest porównanie alternatywnych strategii postępowania w warunkach niepewności, z użyciem ilościowych metod badania skutków danego postępowania. W procesie tym celem jest identyfikacja wszystkich elementów mogących mieć wpływ na decyzję i dopasowanie określonego modelu decyzyjnego do szczególnej sytuacji danego pacjenta. Analiza decyzyjna powinna porównać wszystkie strategie postępowania w celu podjęcia optymalnej decyzji.

Schemat takiej analizy przedstawiłem na rysunku 1.8:



Rys. 1.8 Fragment schematu analizy decyzyjnej.

Jest to oczywiście tylko fragment schematu, jaki należałoby wykonać. Po pierwsze, należałoby uwzględnić tutaj nie tylko ogólnie leczenie operacyjne, ale również różne zakresy operacji jak i ewentualne połączenie operacji z wstępną lub następczą chemioterapią. Po drugie, dla każdego rodzaju terapii należałoby wyznaczyć prawdopodobieństwa wszystkich istotnych następstw, i po trzecie, należy ustalić dla każdego istotnego punktu końcowego pewną ocenę, określającą wartość danego punktu końcowego dla pacjenta, którą może być np. oczekiwana długość przeżycia pacjenta.

Zasadniczo postuluje się również uwzględnienie dla poszczególnych stanów i terapii tzw. współczynników jakości życia [67], [63], które pozwalają uwzględnić w ocenie strategii postępowania nie tylko długość przeżycia pacjenta, ale i jego jakość.

1.3 Metody wspomaganie podejmowania decyzji w medycynie

Problem wykorzystywania systemów wspomaganie decyzji w medycynie niesie ze sobą wiele trudności. Po pierwsze, zagadnieniem niełatwym do rozwiązania jest ustalenie faktycznych potrzeb i problemów, przed którymi stoją lekarze. Po drugie, bardzo trudne jest określenie ścisłych reguł postępowania, ponieważ te same objawy mogą wskazywać różne przyczyny, a jedna choroba u różnych pacjentów może się manifestować w rozmaity sposób. Różna jest też częstotliwość występowania tych samych chorób w różnych krajach. Do bardzo rzadkich wyjątków należą tak zwane objawy patognomoniczne, które w jednoznaczny sposób identyfikują chorobę.

Z drugiej strony, lekarze nie znając nowoczesnych metod informatyki, matematyki, a w szczególności możliwości metod sztucznej inteligencji, podchodzą z dużą rezerwą do rozmaitych pomysłów komputerowego wspomaganie zarówno w zakresie diagnozowania jak i analizy decyzyjnej.

Pomimo tych trudności, co jakiś czas pojawiają się doniesienia naukowe na temat prób tworzenia rozmaitych systemów diagnostycznych i doradczych przeznaczonych do zastosowań klinicznych.

Należy tu jednak bardzo wyraźnie podkreślić, że znakomita większość metod komputerowego wspomaganie pracy lekarza dotyczy kwestii diagnozowania, a nie podejmowania decyzji. Wszystkie metody związane z rozpoznawaniem, klasyfikowaniem, oceną prawdopodobieństwa danych stanów pacjenta są wyłącznie problemami diagnostycznymi. Jak pisałem w rozdziale 1.2, postawienie diagnozy jest właściwie dopiero punktem wyjścia dla analizy decyzyjnej. Bardzo trudno jednak znaleźć jakiegokolwiek publikacje faktycznie dotyczące metod wspomaganie podejmowania decyzji, a nie metod wspomaganie diagnostyki, chociaż oczywiście diagnoza jest zwykle jednym z najistotniejszych elementów wpływających na podjęcie decyzji.

Po drugie, prawie zupełny jest brak jakichkolwiek systemów wspomaganie przy planowaniu działań profilaktycznych. Próba stworzenia takiego systemu dla przewidywania ryzyka zachorowania na raka przełyku i raka żołądka została opisana w [92].

W systemie tym utworzono bazę danych pacjentów dyspeptycznych z określonymi 73 zmiennymi epidemiologicznymi i klinicznymi. Na tej podstawie podjęto próbę zbudowania drzewa decyzyjnego, które miało kwalifikować pacjentów do jednej z dwóch grup – pacjenci z podejrzeniem raka górnego odcinka przewodu pokarmowego i reszta. Zadaniem systemu było wyselekcjonowanie pacjentów, u których powinno się wykonać kontrolne badania endoskopowe w celu wykluczenia lub ewentualnego potwierdzenia istnienia choroby nowotworowej.

Przedstawione wyniki w pracy były dość zachęcające – w grupie dużego ryzyka czułość analizy wynosiła około 95%, tzn. 95% pacjentów z rakiem było wykrytych na podstawie analizy danych kliniczno-epidemiologicznych.

Podobny w założeniach system CARES (Cancer Recurrence Suport) został przedstawiony w pracy [107]. System ten został utworzony do przewidywania i rozpoznawania pacjentów ze wznową raka jelita grubego. W systemie tym utworzono bazę danych pacjentów zdiagnozowanych i leczonych z powodu raka jelita grubego.

W związku z tym, że w problemach tego rodzaju nie dysponuje się raczej jednoznaczną wiedzą, w postaci reguł wnioskowania, potrzebną do utworzenia systemu eksperckiego, oparto system o metodę porównań przypadków. Uwzględniając wagi poszczególnych elementów bazy system wyszukiwał dla nowego przypadku 10 „najbliższych” przypadków w bazie i na tej podstawie oceniał ryzyko nawrotu raka okrężnicy.

W artykule [123] przedstawiono z kolei próbę użycia modelu z wykorzystaniem procesów Markowa do stworzenia strategii postępowania u pacjentów z przełykiem Barrett’a tak, aby zoptymalizować postępowanie profilaktyczne również pod względem ekonomicznym.

Podobny sposób modelowania (również oparty o łańcuchy Markowa) dla utworzenia systemu oceniającego ryzyko rozwoju raka jelita grubego i kwalifikującego do wykonania profilaktycznego badania kolonoskopowego przedstawiono w [56].

Z kolei próbę stworzenia systemu wspomaganie decyzji dla pacjentów z już rozpoznany rakiem przełyku przedstawiono w [138]. Autorzy pokusili się o utworzenie modelu probabilistycznego, wyznaczającego prawdopodobieństwa

istnienia zmian zaawansowanych (głębokości nacieku, zajęcia węzłów chłonnych, czy istnienia przerzutów odległych do rozmaitych narządów) na podstawie obrazu zmiany i pewnych danych o pacjencie. Dane te były przetwarzane przez sieć neuronową. Według autorów otrzymano w wyniku badań 86% poprawnych klasyfikacji, co wydaje się wynikiem zdecydowanie zachęcającym do dalszych badań. Jednak sam model nie został niestety szczegółowo przedstawiony przez autorów, a ponieważ artykuł ten znalazłem tylko w Internecie, a nie opublikowany we wiarygodnych czasopiśmie, więc należy podejść do tych doniesień z pewną rezerwą.

W pracy [90] przedstawiono natomiast system do oceny rokowania pacjenta po operacji raka płuc. W systemie tym próbowano zastosować sieci neuronowe do klasyfikowania pacjentów do określonych grup ryzyka.

Przykłady innych systemów opartych o zastosowanie sztucznych sieci neuronowych przeznaczonych do wykrywania zagrożenia różnymi chorobami zostały przedstawione w pracach [122], (ocena zagrożenia rakiem płuc) lub [108], (ocena zagrożenia cukrzycą).

W niektórych pracach próbuje się poszukiwać metod oceny rokowania pacjenta w zależności od jego aktualnego stanu [33], [27], które to metody pozwalają na przewidywanie losów pacjenta.

Innymi przykładami prób stworzenia rzeczywistych systemów wspomaganie decyzji są próby stworzenia systemu doradczego dla anestezjologa w trakcie znieczulenia operacyjnego pacjenta [29], czy system wspomagający dobór leków psychosomatycznych [60].

W przeciwieństwie do stosunkowo niewielu prób stworzenia systemów wspomaganie decyzji istnieje bardzo wiele przykładów wykorzystania rozmaitych metod sztucznej inteligencji do tworzenia systemów wspomaganie diagnostyki.

Przykładem może być system konsultacji medycznej Mediator, przeznaczony do różnicowania przyczyn bólu w nadbrzuszu w schorzeniach przewodu pokarmowego, opisany w [113], [111], [112]. System ten jest systemem opartym o wiedzę ekspertów i zawiera bazę wiedzy medycznej, która składa się z 46 testów do badania podmiotowego (wywiadu), 27 działań diagnostycznych z zakresu badania przedmiotowego i 36 badań dodatkowych. Baza ta była testowana do różnicowania przyczyn bólu w nadbrzuszu dla wybranych 16 jednostek chorobowych. Wiedza w tym systemie jest gromadzona w postaci opinii ekspertów dotyczących różnicowania dwóch

hipotez diagnostycznych, gdy znany jest tylko jeden objaw lub wynik testu. Reguły wiedzy medycznej wyrażane są według formuły:

JEŻELI występuje problem diagnostyczny oraz objaw (lub wynik testu diagnostycznego) Y,

TO hipoteza A pozostaje w danej RELACJI z hipotezą B,

gdzie RELACJA określa stopień preferowania jednej hipotezy w stosunku do drugiej i oznacza jedną z następujących możliwości:

- silnie preferowana względem,
- preferowana bardziej niż,
- brak preferencji.

System działa w ten sposób, że mając zbiór możliwych hipotez oraz zbiór wyników testów, wybieramy ze zbioru hipotez te, które są „nie mniej preferowane” niż inne.

System zawierał 46 testów podmiotowych dających 100 możliwych odpowiedzi, 27 testów z badania fizykalnego dających 956 możliwych wyników, oraz 36 badań dodatkowych dających 80 różnych wyników.

Trochę inny system przedstawiono w [106], gdzie przedstawiono próbę stworzenia systemu diagnozującego przyczynę ostrego brzucha, wykorzystując i porównując kilka różnych algorytmów tworzenia reguł decyzyjnych.

1.4 Systemy komputerowe wspomagające badania obrazowe w medycynie

Istnieje bardzo wiele systemów komputerowych wspomagających różne metody diagnostyki obrazowej w medycynie. Systemy te można podzielić w następujący sposób:

1. Systemy archiwizacji i wspomaganiej bazy danych pacjentów, diagnozowanych za pomocą rozmaitych technik obrazowania,
2. Systemy ze wspomaganiami procesu diagnostycznego za pomocą narzędzi wyszukiwania, analizowania i obróbki zdjęć,
3. Systemy z procedurami automatycznego rozpoznawania obrazów.

W praktyce, podział ten nie jest bardzo sztywny, ponieważ coraz częściej systemy archiwizacji są wyposażone w narzędzia ułatwiające lekarzowi diagnostykę i komputerowe wspomaganie analizy zdjęć.

Jako przykład pierwszego systemu można podać komputerowy system wspomaganie badań ultrasonograficznych Sonomedica, pozwalający na archiwizację nie tylko obrazów, ale także danych z wywiadu i badania fizykalnego pacjentów, umożliwiając porównywanie wybranych wartości z badania z normami w postaci wykresów. Okna tego systemu przedstawione są na rysunkach 1.9 i 1.10. Rysunek 1.9 przedstawia okno do wprowadzania danych dla badania USG jamy brzusznej, natomiast rysunek 1.10 pokazuje przykładowe wykresy, które można wydrukować po wykonaniu badania echokardiograficznego płodu.

Przykładem systemu drugiego typu może być program do analizy postawy ciała, którego przykładowe zrzuty ekranowe przedstawiono na rysunkach 1.11 i 1.12. Program ten pozwala na wykonanie dokładnej analizy zdjęcia ciała, pod kątem rozmaitych wad postawy, skrzywień kręgosłupa i innych niesymetryczności układu kostnego.

Sonomedica USG 2004

Sonomedica Opcje Raporty Pomoc

Kartoteka pacjentów Zapisz Zapisz i wyjdź Podgląd wydruku Drukuj Ustawienia strony Przełącz użytkownika

Jama brzuszna

Gruczoł krokowy Ocena macicy Wątroba I Wątroba II Pęcherzyk żółciowy Trzustka Śledziona Przestrzeń zaotrzewnowa Nerka prawa Nerka lewa Nerki - zalecenia Nadnercza, pęcherz moczowy

Wielkość
 niepowiększona powiększona - wymiar przednio-tyłny prawego płata mm inne

Obrys
 regularne (gładkie) nieregularne inne

Echogeniczność wątroby
 normoechogeniczna hiperechogeniczna hipoechogeniczna
 niejednorodna inna

Pień i gałęzi żyły wrotnej
 prawidłowa szerokość i przebieg nieprawidłowości

Drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe
 nieposzerzone poszerzone komentarz

Przewód żółciowy wspólny
 nieposzerzony poszerzony - średnica mm nieprawidłowości

Tętnica wątrobowo-wspólna
 prawidłowa szerokość i przebieg nieprawidłowości

Żyłki wątrobowe
 prawidłowa szerokość poszerzone zwężone komentarz

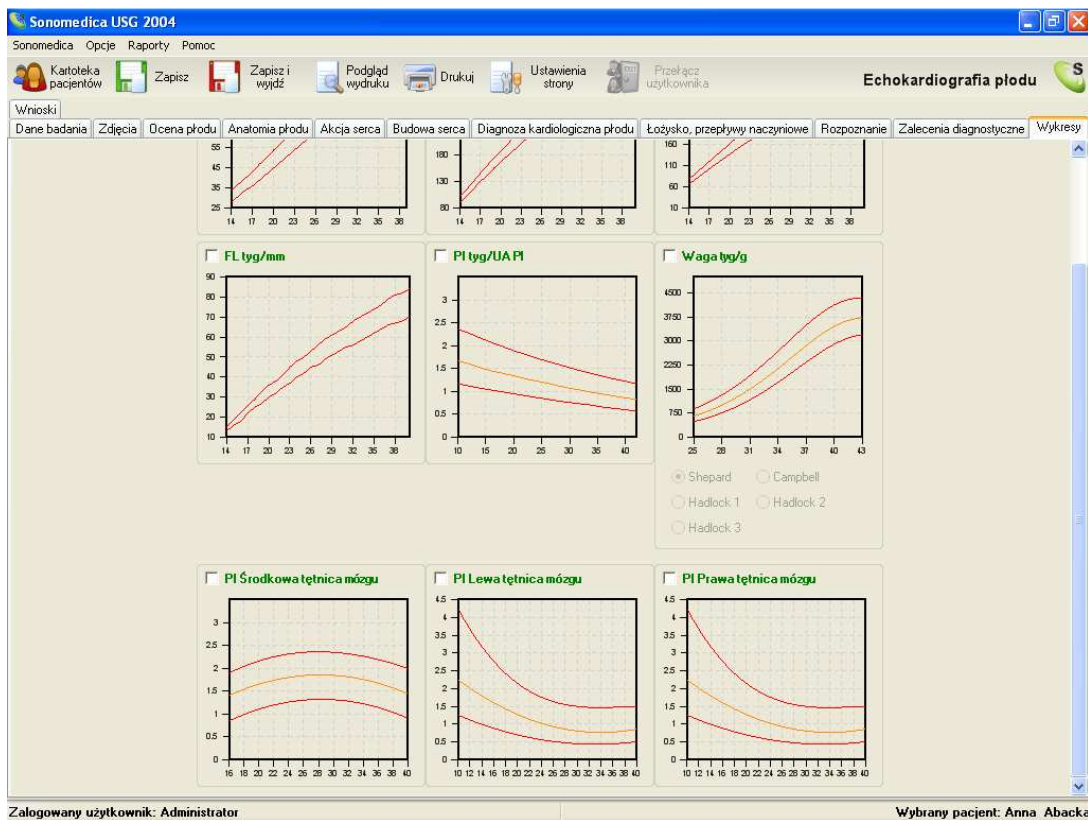
Płat ogoniasty
 prawidłowy powiększony CL/RL inne wymiary mm

Okolica wątroby
 prawidłowa płyn wolny zbiornik płynu
 podprzeponowy echogeniczność
 komentarz komentarz

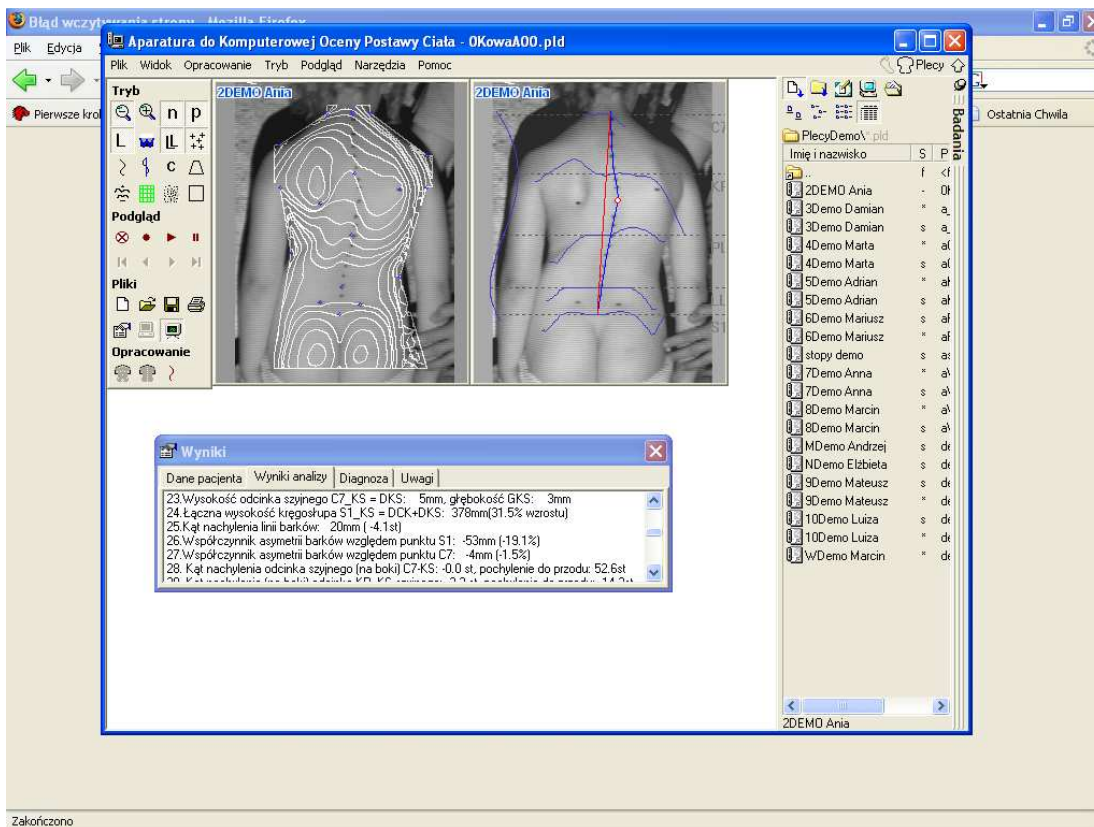
Ocena wnęki prawidłowa nieprawidłowa

Zalogowany użytkownik: Administrator Wybrany pacjent: Anna Abacka

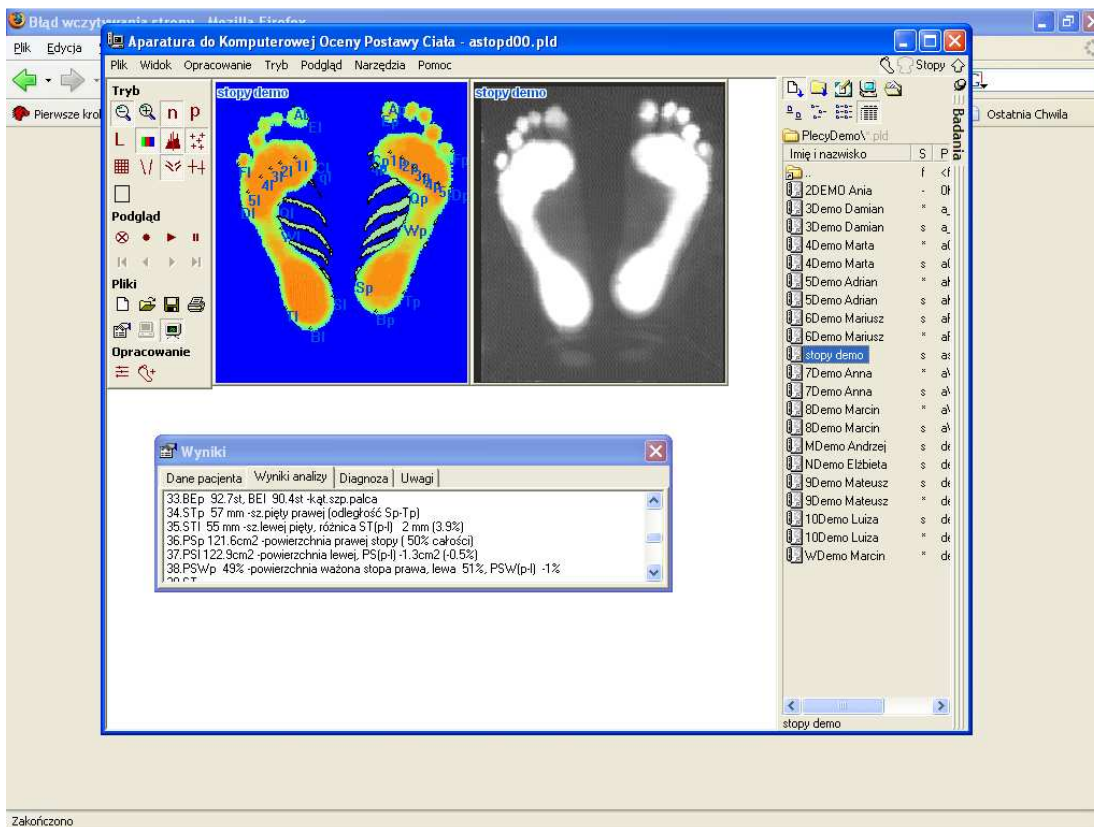
Rys 1.9 Program Sonomedica, wprowadzanie danych dla badania USG jamy brzusznej.



Rys. 1.10. Program Sonomedica. Wykresy prezentowane przez program po wykonaniu badania Echokardiograficznego płodu.



Rys 1.11 Program komputerowej analizy postawy ciała.



Rys. 1.12 Program komputerowej analizy postawy ciała.

Trochę inny sposób wsparcia procesu diagnostycznego został opisany w pracy [97], gdzie do systemu archiwizacji zdjęć dołączono moduł wyszukiwania zdjęć „podobnych”, w celu umożliwienia lekarzowi wybrania „najbliższych”, rozpoznanych już obrazów.

Jeśli chodzi o systemy trzeciego typu, to w rozmaitych publikacjach jest przedstawianych bardzo dużo mniej lub bardziej udanych prób komputerowego rozpoznawania obrazów medycznych [100], [105], [114], ale żaden taki algorytm jak na razie nie został uznany jako wystarczający do stworzenia autonomicznego systemu diagnostycznego.

1.5 Problemy analizy zmian parametrów i trajektorii choroby.

Większość rozważań i prób analizy rozmaitych parametrów związanych z objawami podmiotowymi, przedmiotowymi, czy wynikami badań dodatkowych, jakie można spotkać w pracach naukowych, uwzględnia najczęściej tylko ich stan początkowy lub stan końcowy.

Stan początkowy pacjenta możemy określić jako stan w chwili aktualnej t_0 , a określenie wartości parametrów stanu pacjenta w chwili t_0 możemy traktować jako klasyczny problem diagnostyczny.

Stan końcowy oznacza stan pacjenta w określonym lub nieokreślonym punkcie przyszłości. Określanie prawdopodobieństwa osiągnięcia pewnego punktu końcowego dla pacjenta możemy uważać jako ocenę rokowania. Dokładniejsze definicje tych pojęć zostaną wprowadzone w dalszych częściach pracy.

Przy omawianiu problemu czynnika czasu należy również zwrócić uwagę na to, że w pewnych sytuacjach klinicznych podstawowym problemem decyzyjnym jest nie sposób postępowania, ale moment jego wdrożenia. Klasycznym przykładem może być problem operowania wad wrodzonych serca u dzieci. Z jednej strony dziecko z wadą serca gorzej się rozwija, ale z drugiej strony im dziecko jest starsze, tym szanse na dobry wynik operacji są większe. Problemem jest w tym wypadku ustalenie optymalnego wieku dziecka dla wykonania wskazanej operacji w taki sposób, aby z jednej strony zminimalizować ryzyko operacji, a jednocześnie zmaksymalizować szanse prawidłowego rozwoju dziecka.

Podobnym problemem jest ustalanie momentu operacji usunięcia guza nowotworowego po wcześniejszej indukcji chemio- lub radioterapią. Jeszcze innym przykładem, jest problem długości czasu unieruchomienia pacjenta w przypadku złamań kości, zagadnienie usuwania zespoleń kości itp.

Bardzo częstym problemem, przed którym stają lekarze prawie na co dzień, jest ustalenie okresu podawania leków w stanach ostrych, jak np. rozmaite choroby infekcyjne, co spowodowane jest faktem istnienia niejednokrotnie bardzo poważnych działań ubocznych leków.

Dotychczas w publikacjach można znaleźć dwa sposoby rozwiązania problemu czasowej analizy przebiegu choroby. Pierwszy polega na tworzeniu modeli matematycznych zjawisk fizjologicznych i patofizjologicznych, przy czym zależności pomiędzy badanymi zmiennymi są zwykle wyznaczana za pomocą analizy regresji [5], [51].

Innym sposobem, spotykanym w literaturze [54], [124], [123] jest opis zmian stanu pacjenta za pomocą łańcuchów Markowa.

Obie te metody mają dość oczywiste wady. Pierwsza metoda pozwala na określenie pewnego „oczekiwanego” przebiegu choroby, czy inaczej formułując wartości oczekiwanej trajektorii choroby, bez uwzględnienia zmienności tego przebiegu.

Druga metoda ogranicza analizę zmienności do wielkości dyskretnych w dyskretnych punktach czasu. Oczywiście, z reguły w praktyce najczęściej określamy pewne wartości tylko w dyskretnych punktach czasu, poprzez okresowe wykonywanie badań. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że momenty, w których wykonywane są te badania nie są z reguły z góry jednoznacznie określone, w znacznym stopniu ogranicza to zastosowanie i przydatność tej metody.

Rozważając kwestię opisu i analizy przebiegu choroby doszedłem do przekonania, że być może znacznie lepszą metodą, pozbawioną powyższych wad będzie metoda modelowania przebiegu choroby za pomocą stochastycznych równań różniczkowych. Zarówno opis teorii stochastycznych równań różniczkowych jak i dokładny opis stochastycznego modelu choroby zostanie przedstawiony w dalszej części pracy. W tym miejscu podam tylko najbardziej podstawowe pojęcia, potrzebne do wprowadzenia w tematykę pracy.

Niech $X(t, \omega)$ będzie określonym n -wymiarowym procesem stochastycznym, którego poszczególne składowe opisują zachowanie zmiennych zarówno

podmiotowych, przedmiotowych, wynikających z badań dodatkowych, jak i przebieg czynników ryzyka czy czynników rokowniczych. Ogólnie ujmując, jest to wektorowy proces stochastyczny, którego składowymi są wszystkie znane istotne czynniki wpływające na przebieg choroby.

Ponieważ, jak opiszę w dalszej części pracy, przy analizie przebiegu choroby ocena stanów końcowych (rokowanie) może być dokonywana za pomocą innych zmiennych niż ocena stanu początkowego (diagnostyka), lepiej przyjąć, że interesują nas nie tyle wartości końcowe zmiennych fizjopatologicznych ile osiągnięcie pewnych tzw. stanów końcowych [63], [64], więc otrzymamy po prostu pewną zależność funkcyjną

$$Y = f(X),$$

gdzie Y - wektor istotnych stanów końcowych, przy czym dla k -wymiarowego wektora stanów końcowych powyższe równanie możemy również zapisać w następującej postaci

$$\forall_{i \leq k} Y_i = \Psi_i(X),$$

gdzie Y_i – i -ta składowa wektora stanów końcowych, a $\Psi_i(X)$ odpowiadający jej funkcjonal określony na procesie X .

Aby nie wprowadzać w opisie zbyt wielu zmiennych, możemy wektor Y potraktować jako część wektora stanu pacjenta i traktować jako składową procesu chorobowego X .

Ujmując problem w języku matematyki możemy stwierdzić, że w znakomitej większości dotychczasowych rozważań przyjmuje się, że rokowanie w pewnej chwili przyszłości t_k , oceniane w chwili t_j można wyrazić w postaci zależności tylko od wartości zmiennych w danej chwili t_j , bez uwzględniania w żaden sposób trajektorii choroby, tzn.

$$E(Y_i) = E(\Psi_i(X)) = E(\overline{\Psi}_i(X(t_k))) = \tilde{\Psi}_i(t_k, X(t_j)) \quad (1.1)$$

gdzie

$X, X(t, \omega)$ – n-wymiarowy stochastyczny proces chorobowy,

$\Psi_i(X)$ - funkcjonal określający ocenę rokowania dla określonego stanu końcowego Y_i ,

$\bar{\Psi}_i(X(t_k))$ - funkcja określająca ocenę rokowania (w praktyce najczęściej wartość oczekiwaną funkcjonau $\Psi_i(X)$) dla stanu końcowego Y_i w momencie t_k .

$\tilde{\Psi}_i(t_k, X(t_j))$ - funkcja określająca ocenę rokowania (najczęściej wartość prawdopodobieństwa osiągnięcia określonego punktu końcowego) dla stanu końcowego Y_i w momencie t_k , w zależności od wartości procesu X w momencie t_j (stan pacjenta w momencie t_j).

Ujmując inaczej możemy powiedzieć, że większość rozważań zakłada prawdziwość trzeciej równości (oznaczonej ?) we wzorze (1.1).

Uwzględniając nie tylko stan początkowy pacjenta, ale również przebieg choroby, określamy wartości parametrów końcowych jako wartości pewnych funkcjonałów trajektorii choroby w pewnym okresie czasu, tzn:

$$E(Y_i) = E(\Psi_i(X)) = E(\bar{\Psi}_i(X(t_k))) = \Psi_i^{(t_0, t_j)}(X_{(t_0, t_j)}), \quad (1.2)$$

gdzie

$\Psi_i^{(t_0, t_j)}(t_k, X_{(t_0, t_j)})$ - funkcjonal określony na stochastycznym procesie chorobowym ocenianym w odcinku czasowym $[t_0, t_j]$.

W ten sposób określamy wartości oczekiwane istotnych punktów końcowych jako wartości pewnych funkcjonałów trajektorii choroby w pewnym przedziale czasu.

Dla zilustrowania powyższych rozważań możemy przyjąć następujące oznaczenia :

1. $X, X(t, \omega)$ - proces rozwoju choroby nowotworowej,
2. Y_1 - zgon
3. t_0 - moment postawienia diagnozy,

4. t_k - okres 5-letni najczęściej służący w medycynie do szacowania rokowania w chorobach nowotworowych,
5. t_j - czas, który upłynął od postawienia diagnozy,
6. $\Psi_1(X)$ - funkcjonal określający przeżycie (wartość =1) lub zgon (wartość=0),
7. $E(\Psi_1(X_{(0,5)}))$ - wartość oczekiwana dla przeżycia pięcioletniego,
8. $\bar{\Psi}_i(X(t_k))$ - funkcja określająca prawdopodobieństwo przeżycia (lub zgonu) w momencie $t_k = 5$ lat,
9. $\tilde{\Psi}_1(t_k, X(t_j))$ - funkcja określająca prawdopodobieństwo przeżycia w momencie t_k , w zależności od wartości procesu chorobowego X w momencie t_j ,
10. $\Psi_i^{(t_0, t_j)}(t_k, X_{(t_0, t_j)})$ - funkcjonal określający prawdopodobieństwo przeżycia oceniane na podstawie rozwoju choroby w przedziale czasowym $[t_0, t_j]$, tzn. od momentu postawienia diagnozy do chwili obecnej.

Korzystając z szacowania rokowania w tradycyjny sposób, w oparciu o założenie o prawdziwości równania (1.1), uwzględniamy w rokowaniu wyłącznie stan statyczny określony w danym momencie.

Wykorzystując natomiast do oceny szans pacjenta na 5-letnie przeżycie zależność (1.2), możemy uwzględnić w ocenie rokowania zmiany charakteryzujące szybkość rozwoju choroby, oporność na leczenie chemio- lub radioterapeutyczne, zmiany wielkości guza w czasie, rozwój lub zanik zmian przerzutowych itp. Czynniki te mogą świadczyć o stopniu „agresywności” procesu chorobowego w konkretnym przypadku, i wpłynąć na indywidualizację sposobu postępowania.

1.6 Ekonomiczne znaczenie diagnostyki i profilaktyki chorób układu pokarmowego.

Ponieważ choroby przewodu pokarmowego nie należą do najczęstszych przyczyn zgonów, często kwestia diagnostyki i profilaktyki gastroenterologicznej jest nieco zaniedbywana. W wielu krajach kładzie się większy nacisk na profilaktykę chorób układu krążenia czy profilaktykę urazów, w związku z większą ilością zgonów z tych powodów. Jednak ze względu na koszty społeczno-ekonomiczne właśnie profilaktyka chorób układu pokarmowego powinna stanowić podstawowy element działań profilaktycznych. Choroby przewodu pokarmowego są zdecydowanie najczęstszym powodem hospitalizacji [143], która jest najdroższą formą leczenia, i jedną z najczęstszych przyczyn absencji chorobowych w pracy. Dlatego koszty leczenia chorób układu trawiennego, szczególnie w sytuacji permanentnego braku środków w służbie zdrowia, są bardzo duże.

Ponadto trzeba zauważyć, że najczęstszą przyczyną zgłoszeń pacjentów do lekarzy są właśnie dolegliwości ze strony układu trawiennego. Ponieważ wiele chorób układu pokarmowego ma przewlekły przebieg, zatem sumaryczny problem ponoszonych kosztów jest bardzo duży.

Jak wiadomo, najlepszą metodą oszczędności związanych z leczeniem jest profilaktyka. Badania profilaktyczne pozwalają na wczesne wykrywanie chorób, niejednokrotnie w okresie przed pojawieniem się objawów, co szczególnie dla chorób onkologicznych ma wielkie znaczenie dla pomyślnego rokowania. Wykrycie raka w okresie przedinwazyjnym zwiększa szanse na wyleczenie nawet 10-krotnie. Oczywiście, koszty powszechnej profilaktyki są dość znaczne. Wykonywanie skriningowych badań endoskopowych u wszystkich pacjentów w określonym wieku wiąże się ze znacznymi kosztami. Jak do tej pory tylko w Japonii zdecydowano się na wprowadzenie takiego modelu profilaktyki chorób nowotworowych przewodu pokarmowego, co spowodowane jest największą zapadalnością na raka żołądka w tym kraju.

Tu trzeba stwierdzić, że fakt wprowadzenia takiej profilaktyki właśnie w Japonii spowodowany jest nie tyle większymi możliwościami finansowymi tego kraju, ile racjonalną polityką zdrowotną i właśnie analizą ekonomiczną, z której wynika,

że w Japonii przy określonej sytuacji epidemiologicznej lepiej jest inwestować w profilaktykę gastroenterologiczną, w przeciwieństwie np. do Stanów Zjednoczonych, kraju o podobnych możliwościach finansowych, ale przeznaczającego również ze względu na analizę ekonomiczną większe środki na kardiologię inwazyjną i kardiochirurgię. Dlatego można powiedzieć, że nie przypadkiem Japonia jest krajem przodującym w dziedzinie diagnostyki endoskopowej przewodu pokarmowego, a USA przoduje w kardiologii i kardiochirurgii.

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej analiz ekonomicznych, które oceniają opłacalność prowadzenia endoskopowych badań skriningowych u pacjentów z objawami dyspeptycznymi [30], [21], refluksiem żołądkowo-przełykowym [101], [41], czy przełykiem Barrett'a [62].

Pojawiają się też próby porównania różnych strategii dalszego postępowania diagnostycznego, w przypadku już rozpoznanego procesu nowotworowego przełyku czy żołądka [141].

Ponieważ z jednej strony, profilaktyka za pomocą przesiewowych badań w znacznym stopniu poprawia wyniki leczenia i zmniejsza umieralność na choroby nowotworowe przewodu pokarmowego, a z drugiej koszty badania są na tyle duże, że przy mniejszej zapadalności na nowotwory przewodu pokarmowego w USA czy w Europie nie ma uzasadnienia ekonomicznego dla prowadzenia badań profilaktycznych w całej populacji, dlatego próbuje się w rozmaity sposób oceniać stopień zagrożenia wystąpieniem określonego nowotworu, szacować stopień ryzyka u poszczególnych pacjentów i przeprowadzać badania skriningowe tylko w grupie wysokiego ryzyka. Przykłady systemów komputerowych wspomagających klasyfikację osób pod względem ryzyka zachorowania zostały przedstawione w [92], [23], [50], [123].

2.0 Wybrane zagadnienia patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego

W rozdziale tym zostanie przedstawiona patologia górnego odcinka przewodu pokarmowego z punktu widzenia zastosowania profilaktyczno-diagnostyczno-terapeutycznego metod endoskopowych. Celem tego rozdziału jest również przygotowanie opisu fizjopatologicznego oraz klinicznego, przede wszystkim w celu zebrania i uporządkowania informacji potrzebnych w dalszej części pracy przy tworzeniu modeli stochastycznych procesów chorobowych.

Przy zbieraniu parametrów do opisu zależności patofizjologicznych, patomorfologicznych i klinicznych, potrzebnych dla tworzenia stochastycznych modeli wybranych zagadnień klinicznych poszukiwałem danych przede wszystkim w wybranych źródłach informacji medycznej opierających selekcję prezentowanych doniesień naukowych na zasadach Evidence Based Medicine. Korzystałem przede wszystkim z baz Cochrane Collaboration (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753>) : Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database, a w przypadkach istnienia przeglądów systematycznych lub choćby protokołów przeszukiwałem załączoną do tych publikacji literaturę, o ile była dostępna w bazach internetowych. Korzystałem też z podręczników on-line opartych na aktualnych publikacjach spełniających wymagania metodologiczne EBM, takich jak Harrison's Online [78] (<http://www.accessmedicine.com/>), Choroby Wewnętrzne pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika [133], internetowy podręcznik dla klinicystów UpToDate (<http://www.uptodate.com>), przy czym tutaj z braku pełnego dostępu korzystałem głównie z podanych źródeł, oraz Evidence Matters (<http://www.evidencematters.com/emweb/>).

W dalszej kolejności korzystałem z baz streszczeń strukturalnych, głównie prezentowanych w serwisie Medycyny Praktycznej (<http://www.mp.pl/artykuly>) oraz ACP Journal Club (<http://www.acpjc.org/>).

W przypadku braku danych w tych źródłach opisów poszukiwano publikacji w bazie EMBASE-OVID (<http://gateway.ovid.com/autologin.html>).

2.1 Zakres problematyki klinicznej

Górny odcinek przewodu pokarmowego zarówno anatomicznie jak i czynnościowo składa się z trzech części: przełyku, żołądka i dwunastnicy. Wszystkie te trzy odcinki są możliwe do diagnozowania za pomocą badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jednak nie wszystkie objawy ze strony przewodu pokarmowego wymagają diagnostyki endoskopowej, nie wszystkie stany chorobowe wymagają kontroli endoskopowej, jak i nie wszystkie powodują kłopoty diagnostyczne lub decyzyjne. Z jednej strony, liczba możliwych rozpoznań obserwowanych w badaniach endoskopowych jest bardzo duża, a z drugiej, bardzo różny jest „stopień ciężkości” poszczególnych problemów klinicznych.

Dlatego w swojej pracy postanowiłem się skupić na analizie wyłącznie wybranych problemów związanych z patologią górnego odcinka przewodu pokarmowego. Omówione tu zostaną tylko te zagadnienia, które stanowią najistotniejsze problemy z klinicznego punktu widzenia, dla których jednocześnie diagnostyka endoskopowa ma istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji klinicznych.

Zastosowanie endoskopii górnego odcinka PP ma zasadnicze znaczenie dla następujących grup problemów klinicznych:

- I. Profilaktyka i diagnostyka zmian nowotworowych oraz podejmowanie decyzji w przypadku rozpoznania choroby nowotworowej,
- II. Profilaktyka, diagnostyka, i leczenie krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

W związku z tym, że zdecydowanie najpoważniejszym problemem onkologicznym w obrębie przewodu pokarmowego jest rak (ponad 95% nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego), analiza będzie dotyczyła głównie raka przełyku oraz raka żołądka.

Profilaktyka i diagnostyka onkologiczna wiąże się z diagnostyką i różnicowaniem rozmaitych zmian zapalnych (zapalenie zanikowe żołądka, przełyk

Barretta), choroby wrzodowej, czy obserwacją takich stanów przednowotworowych jak leukoplakia czy choroba Plummera-Wilsona.

Zagadnienia związane z diagnostyką i postępowaniem w przypadkach krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego wiążą się z rozpoznaniem przyczyny krwawienia, oceną wielkości krwawienia oraz stopnia zagrożenia nawrotami krwawienia, a także z podejmowaniem decyzji, co do postępowania – leczenie zachowawcze, zabiegi endoskopowe, czy leczenie chirurgiczne.

Ponieważ w dalszej części mojej pracy zajmowałem się głównie zagadnieniem modelowania przebiegu powstawania i rozwoju zmian nowotworowych w przełyku i żołądka, dalsza część tego rozdziału będzie poświęcona charakterystyce stanów chorobowych z tym związanych.

2.2 Nowotwory przełyku

Nowotwory łagodne przełyku występują dość rzadko. Są rozpoznawane często badaniami radiologicznymi, ale wykonanie endoskopii umożliwia pobranie wycinka i wykonanie badań histologicznych. Pozwala to na wykluczenie np. gruczolakoraka, ale nie wyklucza z reguły innych guzów, które rosną w głębszych warstwach ściany przełyku, jak np. mięśniaki. Głównym nowotworem złośliwym przełyku jest rak przełyku. Inne występują bardzo rzadko. Histologicznie jest to najczęściej rak płaskonabłonkowy występujący częściej w środkowej i górnej części przełyku lub gruczolakorak spotykany głównie w dolnej części przełyku.

Rak przełyku występuje częściej u osób po 50 roku życia, oraz częściej u mężczyzn. Rokowanie jest złe. Tylko 12% pacjentów z rozpoznaniem rakiem przełyku przeżywa 5 lat [52]. W rakach wczesnych, ograniczonych do błony śluzowej i podśluzowej pięcioletnie przeżycie wzrasta do 80%. W Polsce zapadalność na raka przełyku wynosi 3,4/100000 na rok [133].

2.2.1 Postacie raka przełyku

Problem różnicowania różnych postaci raka danego narządu jest bardzo istotny dla poprawnego tworzenia modeli matematycznych przebiegu choroby. W zależności od typu histologicznego nowotworu choroba ma często inny przebieg, inny sposób i inne ryzyko powstawania przerzutów, inne rokowanie. W związku z powyższymi różnicami zwykle istnieją różne schematy postępowania dla różnych typów histologicznych nowotworu tego samego narządu. Również czynniki ryzyka dla poszczególnych typów np. raka przełyku są różne. Dlatego też poszczególne postacie raka należy z punktu widzenia możliwości modelowania matematycznego traktować jako różne choroby.

Wyróżniamy kilka typów histologicznych raka przełyku. Aktualnie przyjęto następującą klasyfikację raka przełyku (według WHO) [75]:

- Rak płaskonabłonkowy
 - Rak brodawczakowaty
 - Postać bazaloidna raka płaskonabłonkowego
 - Rak wrzecionowatokomórkowy
- Gruczołakorak
- Postacie pośrednie i specjalne
 - Rak gruczołowo-płaskonabłonkowy
 - Rak śluzowonaskórkowy
 - Rak gruczołowo-torbielowaty
 - Rak drobnokomórkowy
 - Rak niezróżnicowany
 - Inne

Najczęściej mamy do czynienia z rakiem płaskonabłonkowym (ok. 60%) lub gruczołakorakiem (35%) [75].

2.2.2 Czynniki ryzyka i profilaktyka

Znanych jest kilka czynników ryzyka raka przełyku [86], [133]. W zależności od postaci raka istnieją różne czynniki ryzyka. I tak dla raka płaskonabłonkowego za czynniki ryzyka uważa się:

- Zły stan odżywienia,
- Nadużywanie alkoholu [22], [144],
- Palenie tytoniu (RR /ryzyko względne/ od 2.0, dla osób palących do 15 papierosów na dobę, do 6.2 dla osób palących powyżej 25 papierosów na dobę [52], [144], [146]),
- Czynniki genetyczne (np. rasa – czarna [86], [52]),
- Płeć (wyższe ryzyko u mężczyzn),
- Achalazja (zwiększenie ryzyka 4-10 razy [133], [147]),
- Oparzenia przełyku, (zwiększenie ryzyka kilkusetkrotne [4]),
- Zespół Plummera-Vinsona (zwiększenie ryzyka ponad 8-krotne [133]).

W przypadku gruczolakoraka czynnikami ryzyka są:

- Reflux żołądkowo-przełykowy (wzrost ryzyka – 7.7-krotny [82]),
- Przełyk Barreta (wzrost ryzyka około 10-krotny [133], [85], [39], [99] zależny od długości zmiany oraz od stopnia stwierdzonej dysplazji),
- Czynniki genetyczne (np. rasa – biała [86]),
- Płeć (wyższe ryzyko u mężczyzn w stosunku 3.59/1, wartość wyznaczona jako średnia dla 8 krajów europejskich na podstawie danych w [26]),
- Otyłość [53], [83],
- Sposób odżywiania (niskie spożycie owoców i warzyw – brak błonnika) [40].

Zależność wzrostu ryzyka rozwoju gruczolaka od wskaźnika BMI wygląda następująco [82]:

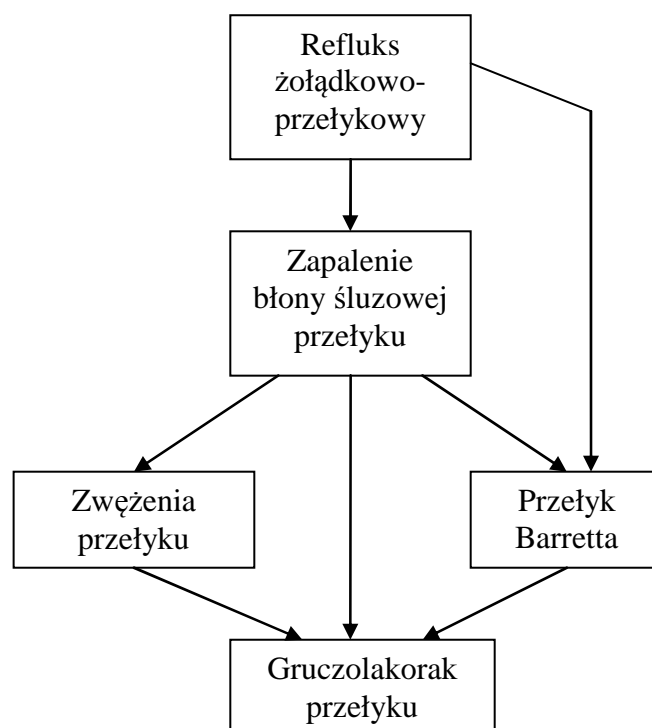
| BMI | OR (ods ratio) |
|-------|-----------------|
| <22 | 1.0 |
| 22-25 | 3.2 |
| 25-30 | 6.9 |
| >30 | 16.2 |

Tabela 2.1 Zależność OR (iloraz szans) dla ryzyka wystąpienia gruczolaka przełyku od współczynnika BMI (Body Mass Index).

Na podstawie występowania powyższych czynników u pacjenta ocenia się stopień zagrożenia rozwojem raka przełyku. W zależności od wielkości ryzyka zaleca się wykonywanie endoskopowych badań kontrolnych u pacjentów podwyższonego ryzyka w określonych odcinkach czasu. W niektórych krajach zamiast badań endoskopowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem wykonuje się badania skringowe poprzez pobranie materiału na badanie cytologiczne. Różne strategie badań skringowych opisano np. w [8], [130], [28].

W związku z procesem rozwoju patologii w przełyku można stworzyć schemat przedstawiony na rysunku 2.1. Schemat ten przedstawia kolejne stany patologii przełyku, na podłożu których rozwijają się następne w konsekwencji mogące prowadzić do rozwoju raka przełyku.

Refluks żołądkowo przełykowy polega na cofaniu się treści żołądkowej do przełyku. Powoduje to podrażnienie i w następstwie prowadzi do zapalenia błony śluzowej przełyku. Przyczyną refleksu może być np. przepuklina rozworu przełykowego.



Rys. 2.1 Schemat rozwoju kolejnych patologii przełyku, prowadzący do powstania raka.

Refluksowe zapalenie przełyku jest skutkiem przewlekłego zarzucania treści żołądkowej do dolnej części przełyku wskutek dysfunkcji nerwu błędnego. Wzrost ryzyka rozwinięcia się gruczolakoraka u pacjentów z objawami refluksu zależy od częstotliwości objawów, ich zróżnicowaniu (zgaga, zwracanie pokarmów), oraz od pory ich występowania, przy czym u pacjentów, u których występują objawy w nocy ryzyko jest wyższe.

W pracy [82] przedstawiono zależność wzrostu ryzyka od powyższych czynników. W skali punktowej za występowanie jednego typu objawów dawano 1 punkt, za występowanie obu 1.5 punkta. Za występowanie objawów nocą 2 pkt., oraz w zależności od częstotliwości:

- raz na tydzień 0 pkt.
- 2-6 razy na tydzień 1 pkt.
- 7-15 razy na tydzień 2 pkt.
- powyżej 15 razy na tydz. 3 pkt.

Zależność między oceną czynników w punktach a ryzykiem była następująca:

| Suma punktów | OR |
|--------------|------|
| 0 | 1.0 |
| 1-2 | 1.4 |
| 2.5-4 | 8.1 |
| 4.5-6.5 | 20.0 |

Tabela 2.2 Zależność ryzyka wystąpienia gruczolakeraka przełyku od objawów refluksu żołądkowo- przełykowego.

Zasady postępowania diagnostycznego i leczniczego w chorobie refleksowej zostały przedstawione w wytycznych American College of Gastroenterology z 2005 roku [31].

2.2.3 Symptomatologia

Symptomatologia raka przełyku jest mało specyficzna. Chorzy mogą odczuwać trudności w połykaniu (dysphagia), ból podczas przełykania (odynophagia) oraz czasami niecharakterystyczne bóle zamostkowe. Niepokojącym objawem może być nieuzasadniona utrata wagi ciała (ponad 10% w przeciągu pół roku). Rak w stadium początkowym nie daje objawów. Zaburzenia połykania, które są często pierwszym wyraźnym objawem guza występują dość późno, gdy rozmiary guza są już znaczne. Często w tym momencie współistnieją już przerzuty do innych narządów. Wczesne objawy mogą być bardzo niespecyficzne, takie jak np. utrata apetytu. Według dostępnych publikacji [126], [133], najczęściej zgłaszane objawy u pacjentów z rakiem przełyku to dysfagia (74 %), utrata wagi (57 %), refluks żołądkowo-przełykowy (21%), bóle przy przełykaniu (17 %) oraz duszności (12 %).

W razie jakiegokolwiek podejrzenia choroby nowotworowej górnego odcinka przewodu pokarmowego należy wykonać badanie endoskopowe. Ponieważ objawy raka przełyku pojawiają się stosunkowo późno, rokowanie jest najczęściej złe, dlatego coraz częściej zaleca się wykonywanie badań endoskopowych profilaktycznych u osób z istnieniem obciążenia (stany przedrakowe lub wywiad rodzinny). W wypadku

obserwowania podejrzanych zmian podczas badania endoskopowego należy pobrać wycinki do badania histologicznego. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, że negatywny wynik badania endoskopowego, nawet w połączeniu z negatywnym wynikiem badania histopatologicznego nie wyklucza rozwoju nowotworu. Czulość badania endoskopowego w wykrywaniu raka przełyku wynosi około 90-95 % [17].

2.2.4 Stany przednowotworowe.

Stany przednowotworowe to zmiany, które same nie są jeszcze zmianami nowotworowymi, ale których istnienie zwiększa ryzyko rozwoju dysplazji nowotworowej w miejscu ich występowania. Istnienie takich zmian istotnie zmienia ryzyko, a co za tym idzie wpływa znacząco na postępowanie profilaktyczne. Dlatego przy tworzeniu modeli chorób dla potrzeb profilaktyki niezbędne jest uwzględnienie powstawania, rozwoju, i zwiększonego ryzyka występującego w tych stanach. Najważniejszym stanem przednowotworowym w przypadku gruczolaka przełyku jest przełyk Barrett'a.

Przełyk Barrett'a

Przełykiem Barrett'a według aktualnej definicji zaproponowanej przez American College of Gastroenterology [125] określamy zmianę w obrębie nabłonka przełyku, o dowolnej długości, rozpoznawalną endoskopowo, która ma charakter metaplastyki jelitowej, co wykazuje badanie histologiczne wycinków.

Klasyczny przełyk Barrett'a rozpoznajemy, jeśli zmiany dochodzą do wysokości 3 cm. powyżej fałdów żołądkowych. Jeśli zmiany są mniejsze, to rozpoznajemy tzw. krótkoodcinkowy przełyk Barrett'a. Prawdopodobieństwo dysplazji nowotworowej w krótkim odcinku Barrett'a jest co prawda mniejsze niż w wypadku klasycznym, ale również większe niż w populacji ogólnej. Dlatego niezależnie od rozmiarów zmiany, u chorych z łososiowo-różową śluzówką przełyku, wskazane jest pobranie wycinka na badanie histopatologiczne. Czulość badania endoskopowego w wykrywaniu przełyku Barrett'a wynosi 85-90% [88]. W celu poprawienia czulości diagnostyki endoskopowej można stosować metody barwienia różnymi barwnikami

(roztwór Lugola, błękit toluidyny, błękit metylenowy itp.), jednak nie poprawiają one znacznie czułości wykrywania przełyku Barrett’a. Można też stosować metodę powiększania obrazu endoskopowego, lub nawet opisywaną ostatnio metodę badania histologicznego podczas endoskopii za pomocą laserowej endomikroskopii [80].

Rozwój przełyku Barrett’a jest dość powolny i długotrwały. Najczęściej rozpoznaje się go u osób po 50 roku życia. Częściej rozpoznaje się go u mężczyzn. W różnych źródłach podaje się stosunek zapadalności u mężczyzn i kobiet od 1.5 do 4 [88], przy czym stosunek zachorowań mężczyzn do kobiet w Europie wyznaczony na podstawie badań w 8 krajach [26] wynosi 2.12/1.

Częstotliwość powstawania przełyku Barrett’a rośnie wraz z wiekiem pacjenta. Zależność wzrostu ryzyka zachorowania od wieku przedstawiono w publikacjach [16], [128] i [109].

Pewną rolę prawdopodobnie odgrywają czynniki genetyczne [125], przy czym bardziej narażeni są przedstawiciele rasy białej. W Stanach Zjednoczonych stosunek zachorowań u osób rasy białej do osób rasy czarnej wynosi około 10/1 [88].

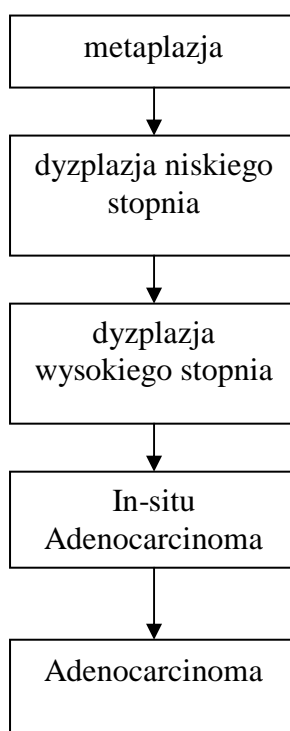
Jednak podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju przełyku Barrett’a jest refluks żołądkowo-przełykowy, dlatego też u osób z przewlekłymi objawami refluksu zaleca się wykonywanie badania endoskopowego z ewentualnym pobraniem wycinków. Częstość występowania przełyku Barrett’a jest skorelowana z długością występowania objawów choroby refluksowej [89]. Zależność ta została przedstawiona w tabeli 2.2.

| Czas trwania objawów GERD /w latach/ | Procentowe ryzyko istnienia przełyku Barrett’a |
|--------------------------------------|--|
| <1 | 4 |
| 1-5 | 11 |
| 5-10 | 17 |
| >10 | 21 |

Tabela 2.2. Zależność pomiędzy czasem trwania objawów refluksu żołądkowo-przełykowego, a ryzykiem istnienia przełyku Barrett’a.

Innym potwierdzonym czynnikiem ryzyka jest otyłość. Badania przedstawione w [38] pokazały, że dla wartości BMI > 30 iloraz szans (OR) w stosunku do osób bez nadwagi (BMI <25) wynosi 4, a dla wartości BMI z przedziału 25-30 OR=1.69.

Kolejność ewolucji zmian w przełyku Barrett'a jest następująca [88] :



Rys. 2.2. Ewolucja zmian w przełyku Barreta.

W badaniach dotyczących zależności ryzyka dysplazji od czasu i wielkości zmian w przełyku Barrett'a [43], [39] wykazano, że rośnie ono o około 3% na każdy rok, oraz 14% na każdy centymetr długości przełyku Barrett'a.

Nie wszystkie etapy muszą zostać zaobserwowane. Ponadto uważa się [94], [124], że możliwa jest również regresja stopnia dysplazji.

W niektórych publikacjach [88] szacuje się, że w przypadku klasycznego przełyku Barrett'a prawdopodobieństwo rozwoju gruczolaka wynosi około 0,8% w ciągu roku, a w krótkoodcinkowym przełyku Barrett'a około 0,2%.

U chorych z klasycznym przełykiem Barrett'a prawdopodobieństwo dysplazji nowotworowej rośnie nawet 100-krotnie, dlatego zaleca się wykonywanie kontrolnych badań endoskopowych, przy czym ich częstość zależy od współistnienia refluksu [87], wielkości zmiany (długość odcinka przełyku Barrett'a) oraz stopnia dysplazji [88] w pobranym wycinku. Z badań przedstawionych w [34] wynika, że w przypadku braku dysplazji w przełyku Barreta częstość rozwoju dysplazji wysokiego stopnia wynosi 1 na 278 pacjento-lat, a przypadku istnienia dysplazji niskiego stopnia – LGD – częstość ta wynosi 1 na 78 pacjento-lat. Odpowiednio częstości rozwoju raka wynoszą 1 na 1114 pacjento-lat dla braku dysplazji oraz 1 na 274 w przypadku LGD.

Przejście od dysplazji wysokiego stopnia do gruczolakoraka jest już dość szybkie. Dane pokazują [121], że w ciągu ośmiu lat 59% pacjentów z HGD (High Grade Dysplasia) przechodzi w stadium IC (In-situ Carcinoma).

Według innych danych [124] zależność rozwoju gruczolakoraka w zależności od czasu istnienia dysplazji wysokiego stopnia jest następująca:

| Czas trwania dysplazji wysokiego stopnia (w latach) | Prawdopodobieństwo wystąpienia gruczolakoraka |
|---|---|
| 1 | 7,9 % |
| 4 | 20,9% |
| 8 | 34,0% |
| 12 | 66,0% |

Tabela 2.3. Zależność częstości rozwoju gruczolakoraka w zależności od czasu istnienia dysplazji wysokiego stopnia.

Ryzyko przechodzenia pomiędzy różnymi etapami zmian w przełyku Barrett'a, dotyczącymi zarówno progresji jak i regresji zmian, na podstawie wielu doniesień naukowych zostało zebrane i przedstawione w publikacjach [124] i [123]. Dane te przedstawiają tabele 2.4 i 2.5.

| Aktualne stadium rozwoju | Nowe stadium rozwoju (progresja) | Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| Brak dysplazji | LGD | 0,05 |
| Brak dysplazji | HGD | 0,01 |
| Brak dysplazji | CA | 0,005 |
| LGD | HGD | 0,05 |
| LGD | CA | 0,025 |
| HGD | CA | 0,055 |

Tab.2.4 Ryzyko progresji w poszczególnych stadiach przełyku Barretta w ciągu roku.

| Aktualne stadium rozwoju | Nowe stadium rozwoju (regresja) | Prawdopodobieństwo wystąpienia w ciągu roku |
|--------------------------|---------------------------------|---|
| Przełyk Barrett'a | Brak zmian | 0,0175 |
| LGD | Bez dysplazji | 0,63 |
| HGD | Bez dysplazji | 0,1 |
| HGD | LGD | 0,07 |

Tab.2.5 Częstość regresji zmian w poszczególnych stadiach przełyku Barretta w ciągu roku.

Sposób postępowania w przypadku przełyku Barretta, tzn. rodzaj terapii, decyzja o wykonaniu operacji lub o prowadzeniu tylko dalszych okresowych badań kontrolnych zależy od oceny ryzyka rozwoju gruczolaka [48], i w literaturze można znaleźć rozmaite zalecenia, co do słuszności różnych strategii postępowania, [88], [84], [13], [136], [104], [102], [25], [139]. Wzrost śmiertelności związany z przełykiem Barrett'a przedstawiono w badaniu [129].

Inne stany przedrakowe

Innymi stanami przedrakowymi są zespół Plummera-Winsona oraz leukoplakia.

Zespół Plummera-Winsona charakteryzuje się stanem przewlekłego zapalenia przełyku. Głównym objawem jest dysfagia. Innymi często występującymi zaburzeniami w tym zespole jest niedokrwistość z niedoboru żelaza.

Leukoplakia to zmiany śluzówki (występujące nie tylko w przełyku), które prowadzą do miejscowego stwardnienia śluzówki. Mogą być punktem rozwoju transformacji nowotworowej.

2.2.5 Ocena zaawansowania i prognozowanie w raku przełyku

Ocena zaawansowania procesu nowotworowego jest podstawowym elementem rokowania w onkologii. Od tej oceny uzależnia się sposób leczenia, zakres ewentualnego zabiegu, decyzję o leczeniu radykalnym czy paliatywnym, czy kwestię uzupełnienia leczenia operacyjnego chemio- lub radioterapią. Na ocenę zaawansowania składa się stopień rozwoju miejscowego guza (T), zajęcie węzłów chłonnych (N) oraz istnienie przerzutów odległych (M).

Ocena stanu miejscowego

Na ocenę stanu miejscowego składa się ocena wielkości guza, a także przede wszystkim głębokość przenikania guza przez kolejne warstwy ściany przełyku.

Oceny makroskopowej dokonuje się podczas badania endoskopowego. Wczesne zmiany przybierają postać polipa lub płaskowyniosłego uniesienia. W okresie późniejszym może pojawić się owrzodzenie lub naciek wnikaający wewnątrz ściany przełyku.

Obecność nacieku nowotworowego ograniczonego do błony śluzowej i podśluzowej odpowiada rozpoznaniu raka powierzchniowego. W zaawansowanej postaci nowotwór obejmuje warstwę podśluzową. Oceny głębokości naciekania można dokonać za pomocą echoendoskopii, która pozwala na ocenę głębokości guza i zajęcia kolejnych warstw ściany przełyku lub za pomocą badania TK.

Badaniem TK można również stwierdzić naciekanie raka na narządy sąsiednie, przede wszystkim na ścianę tchawicy, lub oskrzela głównego.

Obowiązkowym elementem badania w przypadku podejrzenia nowotworu jest pobranie wycinków na badania histopatologiczne.

Ocena węzłów chłonnych.

W przypadku raka przełyku, przerzuty w pierwszym rzędzie pojawiają się w węzłach chłonnych okołoprzełykowych. Prawdopodobieństwo ich pojawienia się zależy od miejscowego zaawansowania nowotworu. W rakach ograniczonych do błony śluzowej wynosi ono około 5%. Jeśli guz obejmuje błonę podśluzową, to ryzyko wzrasta do 30%, a w przypadku naciekania całej ściany przełyku do 80% [75]. Wartości te różnią się w zależności od typu histopatologicznego. Sposób szerzenia się przerzutów poprzez węzły chłonne zależy od umiejscowienia nowotworu w przełyku.

Raki w górnej części przełyku dają przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych bądź śródpiersiowych, w części środkowej przełyku do węzłów śródpiersiowych, zaś zlokalizowane w dolnej części przełyku do węzłów dolnego śródpiersia i jamy otrzewnowej.

Ocena przerzutów odległych.

Dla oceny istnienia przerzutów należy wykonać badania TK i USG oraz ewentualnie scyntyografię. Najczęstsze lokalizacje przerzutów raka przełyku to płuca, wątroba, szpik kostny, nadnercza i mózg.

Rokowanie

Rokowanie w związku z rozpoznaniem choroby nowotworowej zależy od stopnia zaawansowania procesu nowotworowego. Ogólnie przyjętym systemem klasyfikacji jest klasyfikacja TNM (tumor, nodules, metastases), która ocenia stopień zaawansowania procesu poprzez ocenę zmiany miejscowej (T), a także zajęcia węzłów chłonnych (N) oraz istnienia przerzutów odległych (M).

Stopnie zaawansowania raka przełyku są następujące:

Guz pierwotny (T):

TX- Brak możliwości udokumentowania nowotworu pierwotnego

TO- Nie stwierdza się guza nowotworowego

- Tis- Rak przedinwazyjny (tumor in situ): guz śródnabłonkowy, nie naciekający blaszki właściwej błony śluzowej
- T1- Guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej tub tkankę podśluzową
- T2- Guz naciekający błonę mięśniową
- T3- Guz naciekający przydanekę
- T4- Guz naciekający sąsiednie struktury

Zajęcie węzłów chłonnych (N):

- NX Nie można udokumentować zajęcia węzłów chłonnych
- NO Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
- N1 Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

Przerzuty odległe (M):

- MX- Nie można udokumentować istnienia przerzutów odległych
- MO- Nie ma przerzutów odległych
- M1- Stwierdza się przerzuty odległe
(M1a- przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych w raku górnej połowy przełyku, lub do pnia trzewnego w raku dolnej połowy przełyku,
M1b – inne odległe przerzuty)

Na podstawie klasyfikacji TNM ocenia się stopień zaawansowania nowotworu. Mamy następujące stopnie, zamieszczone w tabeli 2.3 [133].

W ocenie rokowania najważniejszym czynnikiem jest właśnie stopień zaawansowania nowotworu. Ponadto znamionym czynnikiem prognostycznym w raku przełyku jest utrata wagi. Ubytek ponad 10% wagi przed rozpoczęciem leczenia jest czynnikiem pogarszającym rokowanie.

W różnych badaniach podejmuje się próby znalezienia również innych czynników prognostycznych, pomagających przewidywać reakcje danego nowotworu na różne rodzaje terapii [17], [49], [135], [61], [18].

| Stopień | Guz | Węzły chłonne | Przerzuty odległe |
|---------|-----------|---------------|-------------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| II A | T2 | N0 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| II B | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| III | T3 | N-dowolne | M0 |
| | T4 | N-dowolne | M0 |
| IVa | T-dowolne | N-dowolne | M1a |
| IVb | T-dowolne | N-dowolne | M1b |

Tabela 2.3. Stopnie zaawansowania raka przełyku. [52]

Czasem używa się też uproszczonego podziału, określając stopień lokalny (I-IIA) oraz regionalny (IIB – III). W badaniach [76] pokazano, że rokowanie zależy w sposób statystycznie istotny nie tylko od stopnia zaawansowania. Czynniki mającymi wpływ na rokowanie są:

1. stopień zaawansowania (HR st. regionalny/ st. lokalny 1.62)
2. typ histopatologiczny (HR adenocarcinoma/ squamous cell carcinoma 0.62)
3. wiek pacjenta (HR >65 lat / ≤ 65 lat – 1.56)

Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na rokowanie takich czynników jak płeć czy umiejscowienie nowotworu. Trochę inaczej wygląda kwestia czynników rokowniczych w przypadkach nieoperacyjnych. W takiej sytuacji [42] głównymi czynnikami rokowniczymi są rodzaj przerzutów, i umiejscowienie guza, natomiast typ histologiczny czy wiek nie mają znaczenia statystycznie istotnego.

W innych źródłach [8], [133] podaje się następujące wartości przeżycia pięcioletniego w zależności od stopnia zaawansowania w momencie postawienia diagnozy:

| Stopień zaawansowania | Przeżycie pięcioletnie |
|-----------------------|------------------------|
| stopień 0 | 95%, |
| stopień I | 50-80%, |
| stopień IIA | 30-40%, |
| stopień IIB | 10-30%, |
| stopień III | 10-15%, |
| stopień IVA | 5% |
| stopień IVB | 1% |

Tab. 2.4 Zależność przeżywalności pięcioletniej od stopnia zaawansowania w raku przełyku.

Trochę inaczej wyglądają dane dotyczące rokowania po operacji w przypadku raka wczesnego. Tutaj czynnikami rokowniczymi są [130], [91]

1. typ histopatologiczny – pięcioletnie przeżycie 83,4% dla gruczolakoraka oraz 62,9 dla raka płaskonabłonkowego,
2. zajęcie węzłów chłonnych – 79,5 % bez stwierdzonego zajęcia węzłów chłonnych oraz 48,2 z zajęciem węzłów chłonnych w badaniu pooperacyjnym.

2.2.6 Metody postępowania.

W zależności od stopnia zaawansowania i umiejscowienia można stosować chirurgiczne usunięcie (osephagectomia), endoskopowe usunięcie guza, (w przypadku zmian powierzchniowych) oraz chemio- lub radioterapię. Często łączy się metody uzupełniając leczenie operacyjne poprzedzającą lub następczą chemio lub radioterapią [7], [86], lub też łączy się leczenie radioterapeutyczne z leczeniem chemioterapeutycznym. W przypadkach stwierdzenia zaawansowanych zmian nowotworowych można wykonać endoskopowe zabiegi paliatywne /wprowadzenie endoprotezy, ewaporacja laserowa/.

2.3 Nowotwory żołądka

Zdecydowanie najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka jest rak żołądka (ponad 95%). Jest to jeden z najczęstszych nowotworów w ogóle, a drugi pod względem zapadalności nowotworowym guzem litym po raku płuc. Histologicznie rozróżniamy głównie dwie postaci raka żołądka: postać jelitową i postać rozlaną (podział Laurena). Charakterystycznymi cechami postaci jelitowej są owrzodzenia, umiejscowione w części dalszej żołądka. Cechami postaci rozlanej są występowanie u osób młodych, częściej w okolicy wpustowej, oraz większe uwarunkowanie genetyczne. Generalnie na raka żołądka prawie dwukrotnie częściej chorują mężczyźni, aczkolwiek stosunek ten jest różny w różnych krajach.

Jak wykazują badania japońskie, rozwój raka żołądka ma mniej więcej charakter wykładniczy [137].

W okresie początkowym, przez dość długi okres czasu (nawet kilka lat [143]) rak rośnie bardzo powoli, ograniczając się do błony śluzowej i podśluzowej, nie wrastając w głąb. Ten okres określamy jako „wczesny rak żołądka”.

Niestety najczęściej rozpoznaje się raka żołądka w stadium zaawansowanym, chociaż teoretycznie istnieje możliwość postawienia diagnozy znacznie wcześniejszej.

W Polsce zapadalność na raka żołądka wynosi 18,6/100000 dla mężczyzn oraz 9,7/100000 dla kobiet [133].

2.3.1 Postacie raka żołądka

Są różne postaci raka żołądka, charakteryzujące się nie tylko innym obrazem histologicznym, ale również różnicami w przebiegu choroby.

Podział histopatologiczny raka żołądka wg WHO [75] jest następujący:

- gruczolakorak:
 - typ jelitowy,
 - typ rozlany,

- gruczolakorak brodawkowaty:
 - cewkowy,
 - śluzowy,
 - śluzowokomórkowy,
- rak gruczołowo-płaskonabłonkowy,
- rak płaskonabłonkowy,
- rak drobnokomórkowy,
- rak niezróżnicowany.

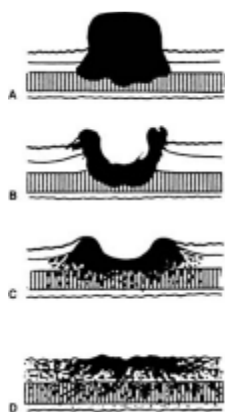
Przyjmuje się, że rak jelitowy jest wynikiem metaplastji nabłonka jelitowego do żołądka, i ma zwykle łagodniejszy przebieg.

Typ jelitowy jest związany z działaniem czynników środowiskowych i dietetycznych. Na ogół rozwija się na podłożu zmian dysplastycznych błony śluzowej. Rozrasta się śródściennie bądź egzofityczne do światła żołądka. Rokowanie w typie jelitowym jest lepsze niż w typie rozlanym. Typ rozlany występuje częściej w wieku młodym.

Wczesny rak żołądka jest to powierzchownie szerzący się rak naciekający mięśniówkę błony śluzowej i podśluzowej bez naciekania mięśniówki właściwej ściany żołądka.

Makroskopowo gruczolakoraki mogą przybierać postać guzowatą, wrzodziejącą i naciekającą.

Na potrzeby endoskopii używa się najczęściej klasyfikacji makroskopowej:

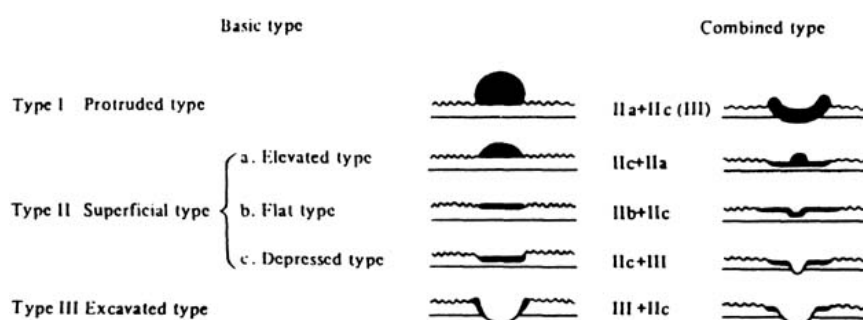


- Zmiana guzowata,
- Wrzód z wyniosłym brzegiem,
- Wrzód naciekający,
- Płaski rak włóknisty.

Rys. 2.5. Rodzaje zmian makroskopowych w raku żołądka, na podstawie [1].

Wczesny rak żołądka dzielimy makroskopowo na postać: (rys 2.6)

- Wzniosłą,
- Płaską,
- Zapadniętą.



Rys 2.6 Typy wczesnego raka żołądka według klasyfikacji japońskiej [52].

Najczęściej w przypadku raka wczesnego występuje zmiana zapadnięta. Diagnostyka różnicowa polega przede wszystkim na różnicowaniu postaci wrzodziejącej ze wrzodem trawiennym. Jak się okazuje, wrzód może mieć od początku charakter nowotworowy, dlatego konieczne uznaje się w każdym wypadku pobranie wycinków na badanie histopatologiczne. Niezbędna jest diagnostyka endoskopowa w przypadku jakiegokolwiek krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, która umożliwi wykrycie raka wczesnego.

W przypadku raka wczesnego istnieją różnice w opisach pomiędzy patologiami Japońskimi a krajami Europejskimi, ale ostatnio próbuje się łączyć obserwacje z różnych krajów, i w związku z tym zaproponowano tzw. klasyfikację „wiedeńską” wczesnego raka żołądka [127]:

1. Nie stwierdzono neoplazji,
2. Neoplazja niezdefiniowana,
3. Nieinwazyjna neoplazja niskiego stopnia,
4. Nieinwazyjna neoplazja wysokiego stopnia,
5. Neoplazja inwazyjna.

2.3.2 Czynniki ryzyka i profilaktyka

Za czynniki ryzyka postaci jelitowej uznaje się:

- stan po resekcji żołądka, (po 20 latach ryzyko 3x większe, po 30 latach 12x większe),
- istnienie nowotworów przewodu pokarmowego w rodzinie, (podwyższenie ryzyka o 18 %, a w przypadku wystąpienia raka żołądka o 25 % [143]),
- chorobę wrzodową żołądka,
- infekcję *Helicobacter pylori*, [58]
- grupę krwi A (podwyższenie ryzyka o 10% [143]).

Natomiast za czynniki ryzyka postaci rozlanej:

- palenie tytoniu (2,5 krotnie, OR=2.53 [32]),
- polipowatość rodzinna [4],
- infekcję *Helicobacter pylori* [58].

W związku z tym, że rak wczesny rokuje zdecydowanie dobrze, w wielu krajach wprowadza się rozmaite badania skriningowe w celu wyłapania zmian nowotworowych jak najwcześniej. Jednak tylko w Japonii, gdzie występowania raka żołądka jest najczęstsze (~70 na 100 000 mieszkańców [143]) prowadzi się kontrolne badania endoskopowe u wszystkich osób, dzięki czemu odsetek zdiagnozowanych przypadków raka wczesnego sięga 50%, natomiast w wielu innych krajach, o niższej zapadalności (w Europie ok. 10 na 100 000 [143]) wprowadza się pewne programy badań tylko u osób obciążonych istnieniem czynników ryzyka [32]. Ponadto zapadalność na raka żołądka u mężczyzn jest około 2.5 razy większa niż u kobiet. W Polsce zapadalność wynosi odpowiednio 18,6/100 000 dla mężczyzn oraz 9,7/100 000 dla kobiet [133]. Potwierdzony jest również wpływ diety na ryzyko rozwoju raka żołądka [143], [133], [52].

2.3.3 Symptomatologia

Objawy wczesnego raka żołądka są zupełnie nieswoiste, jak niestrawność, czy poboiewania w nadbrzuszu. Rzadko występują fusowate wymioty lub smoliste stolce. Spadek masy ciała występuje rzadziej w raku wczesnym niż w stadium zaawansowanym.

Ponieważ pierwsze objawy są dość niespecyficzne, zatem wszystkie dane jak zmiana upodobań żywieniowych, spadek masy ciała, często pojawiające się nieokreślone bóle powinny być wskazaniem do wykonania endoskopii. Podczas badania powinno się pobierać z każdej zmiany wycinki do badania histopatologicznego. Zaleca się pobranie 6 wycinków z każdej zmiany. Jednak i tak są zmiany fałszywie dodatnie i fałszywie ujemne. Prawdopodobieństwo wykrycia utkania nowotworowego w pojedynczym wycinku wynosi zaledwie około 30%.

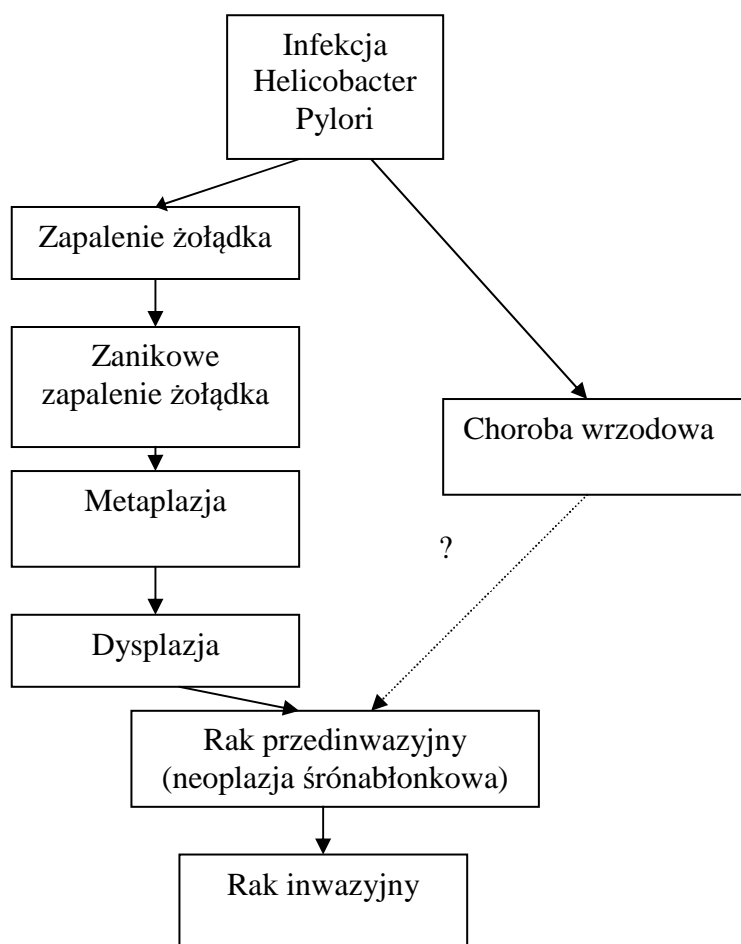
2.3.4 Stany przednowotworowe

Stany przednowotworowe postaci jelitowej to zanik błony śluzowej, zespół Addisona-Biermera oraz przewlekłe zapalenie żołądka.

We wszystkich powyższych stanach ryzyko rozwoju raka rośnie 2-3 krotnie [143].

Jak wskazują badania, rozwój tego raka na etapie początkowym jest dość powolny (nawet wieloletni) i często trwa w stadium przedinwazyjnym dość długo bez wyraźnych objawów. Dlatego istotnym elementem, np. w Japonii, są badania profilaktyczne pozwalające na wczesne wykrycie raka. Rak żołądka wykryty wcześnie ma stosunkowo dobre rokowanie, natomiast w stadium zaawansowanym zdecydowanie złe. Stwierdzono również niejednokrotnie cofanie się zmian rakowych w raku żołądka, tzn. w badaniach histologicznym są komórki nowotworowe, a po resekcji w wyciętym żołądku ich nie ma [143].

Poniżej na rysunku 2.3 przedstawiono schemat występujących patologii prowadzących do rozwoju raka.



Rys 2.3 Schemat występujących patologii prowadzących do rozwoju raka.

Zespół Addisona-Biermera

Zespół Addisona-Biermera, inaczej anemia złośliwa, zwiększa ryzyko powstania i rozwoju różnych zmian nowotworowych [55].

Wzrost ryzyka rozwoju raka żołądka w tych badaniach wynosi 2.8 dla mężczyzn oraz 3.1 dla kobiet.

Ryzyko powstania raka żołądka w zależności od czasu, który minął od postawienia rozpoznania anemii złośliwej rośnie

- 7.4 krotnie w pierwszym roku,
- 2.4 w drugim roku,

- 2.2 w trzecim i czwartym roku,
- 1.8 powyżej piątego roku.

W zależności od wieku, wzrost ryzyka wynosił następujący:

- <60 wzrost 2.4 - krotny
- 60-69 wzrost 3.5 – krotny
- >70 wzrost 2.8 - krotny

Infekcja *Helicobacter Pylori*

Infekcja *Helicobacter pylori* występuje w bardzo dużej części populacji i czasami przebiega bezobjawowo. Nie mniej jednak często prowadzi do rozwoju zapalenia żołądka lub rozwoju choroby wrzodowej. W dalszej konsekwencji przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia raka żołądka. W niektórych źródłach [19], [37], [32], podaje się, że infekcja *Helicobacter pylori* zwiększa ryzyko rozwoju raka żołądka sześciokrotnie. Zwiększa ona również wydatnie prawdopodobieństwo rozwoju chłonnaika żołądka. W tym ostatnim przypadku są doniesienia [19] o cofaniu się chłonnaika po eradykacji *Helicobacter pylori*. Nie uzasadnia to wprowadzania eradykacji u wszystkich osób z zaburzeniami dyspeptycznymi, nie mniej jednak w przypadku potwierdzonej choroby wrzodowej czy zapalenia żołądka należy przeprowadzić leczenie prowadzące do eradykacji. Diagnostyka opiera się na stosunkowo łatwym teście ureazowym, aczkolwiek pewne wykluczenie infekcji można uzyskać tylko w wyniku badań mikrobiologicznych /posiew/ lub histologicznych pobranych wycinków podczas endoskopii.

W badaniach przedstawionych w [58] autorzy pokazują, że wpływ infekcji *Helicobacter pylori* na ryzyko powstania raka żołądka zależy od wieku pacjentów. Wartości OR (iloraz szans) w zależności od wieku pacjenta przedstawiono w tabeli 2.7.

| Wiek | OR | 95%CI |
|-------|------|------------|
| 20-29 | 9.29 | 3.43-34.04 |
| 30-39 | 7.27 | 4.33-12.2 |
| 40-49 | 3.65 | 2.52-5.29 |
| 50-59 | 1.86 | 1.42-2.44 |
| 60-69 | 1.46 | 1.14-1.88 |
| ≥70 | 1.05 | 0.73-1.52 |

Tabela 2.7 Zależność Ilorazu szans pozytywnego wyniku w badaniach przeciwciał przeciwko *Helicobacter pylori* u pacjentów z rakiem żołądka.

Ponadto stwierdzono znamienne wyższą wartość OR u pacjentów z rakiem wczesnym – 6.35 niż u pacjentów z rakiem zaawansowanym OR = 2.13, co sugeruje możliwość wykorzystania tego parametru do selekcji pacjentów z podwyższonym ryzykiem w fazie raka wczesnego. Nie stwierdzono znamiennej różnicy występowania infekcji pomiędzy postacią rozlaną OR=2.58, a postacią jelitową OR=2.49.

Polipy

Polipy to owalne uwypuklenia błony śluzowej żołądka, uszypułowane lub osadzone na szerokiej podstawie. Niektóre, jak polipy hiperplasytyczne (80%), nie mają cech stanów przedrakowych, natomiast inne, jak gruczolaki, mogą ulec zezłośliwieniu i dlatego powinny być usuwane. Większe polipy powinny być usuwane. Pobieranie wycinka nie daje często jednoznacznej odpowiedzi o utkaniu wewnętrznym. Polip gruczolowy może występować jako zmiana pojedyncza lub mnoga np. w przebiegu polipowatości rodzinnej. Jest to nieuszypułowany guzek śluzówkowy. Dużego stopnia dysplazja gruczolów usposabia do rozwoju raka.

Przewlekłe zapalenie żołądka

Zapalenia żołądka dzieli się na ostre i przewlekłe. Głównym czynnikiem zapalenia żołądka to infekcja *Helicobacter pylori*. Zapalenia ostre zwykle mijają samoistnie.

Zapalenia przewlekłe są to zmiany śluzówki żołądka wywołane różnymi przyczynami (najczęściej *Helicobacter pylori*). Rozpoznanie ostatecznego dokonuje się głównie poprzez badanie histologiczne. Często pojawia się rozbieżność pomiędzy oceną endoskopową makroskopową, a histologiczną. Jest kilka typów zapalenia żołądka. Przewlekłe zanikowe zapalenie żołądka jest uważane za stan przedrakowy. Można wyróżnić kolejne fazy zapalenia:

- zapalenie powierzchowne,
- zapalenie zanikowe,
- zanik śluzówki żołądka.

Ponieważ zanik jest uważany za stan przedrakowy, istotna jest wczesna diagnostyka i ewentualnie leczenie. Jeśli stwierdza się infekcję *Helicobacter pylori*, to wskazane jest wykonanie eradykacji.

Innymi czynnikami zapaleniotwórczymi są refluks dwunastniczo-żołądkowy, występujący najczęściej po przebytych częściowych resekcjach żołądka oraz zaburzenia motoryki żołądka.

Długotrwałe zapalenie błony śluzowej prowadzi do dysplazji błony śluzowej. Zmiany dysplastyczne dzieli się na małego, średniego i dużego stopnia. Ostatnia może prowadzić do rozwoju raka. Ryzyko rozwoju raka w przypadku zaniku śluzówki żołądka wzrasta 3-krotnie.

Choroba wrzodowa żołądka

Owrzodzeniem trawiennym nazywamy ubytek błony śluzowej przekraczający granicę jej mięśniówki

Czynniki sprzyjające powstawaniu wrzodów żołądka to:

- infekcje *Helicobacter pylori*,

- nadkwasność treści żołądkowej,
- nadużywanie alkoholu,
- przewlekłe stosowanie niesterydowych środków przeciwzapalnych i sterydów,
- zaburzenia motoryki połączenia żołądkowo-jelitowego.

Rola owrzodzenia żołądka w patogenezie nie jest do końca wyjaśniona, nie mniej obecnie przeważa pogląd, że wrzody łagodne raczej nie ulegają zesłośliwieniu [133]. Jednak ponieważ każdy wrzód w badaniu endoskopowym jest potencjalnie podejrzany o złośliwość, i jednym z problemów jest właśnie różnicowanie wrzodu złośliwego ze wrzodem trawiennym, dlatego umieszczam opis choroby wrzodowej wśród stanów przedrakowych raka żołądka.

Wrzody żołądka częściej występują u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej w wieku 20-50. Istnieje uwarunkowanie genetyczne (występowanie rodzinne). Ponadto zwiększone ryzyko zachorowania występuje u osób z grupą krwi 0 i u osób nie wydzielających w soku żołądkowym substancji grupowych. Duże znaczenie w etiologii choroby wrzodowej mają czynniki psychiczne.

Częstość występowania choroby wrzodowej w populacji jest bardzo duża /czynniki ekonomiczne/. Objawy choroby wrzodowej mogą być dość znamienne i uciążliwe, ale przebieg może być również bezobjawowy. Mogą być przyczyną krwotoku z PP. Podstawowym badaniem jest endoskopia PP z pobraniem wycinków na badanie histologiczne w celu wykluczenia zmiany nowotworowej.

2.2.5 Ocena zaawansowania i rokowanie w raku żołądka

Rokowanie w raku żołądka podobnie jak w przypadku raka przełyku zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania klinicznego, i w mniejszym stopniu od postaci histologicznej. W przypadku raka zaawansowanego szanse pięcioletniego przeżycia wynoszą około 10%, natomiast w przypadku raka wczesnego nawet 90%.

Ocena stanu miejscowego

Ocena stanu miejscowego polega na określeniu wielkości guza, oraz ocenie głębokości przenikania guza przez kolejne warstwy ściany żołądka.

Oceny makroskopowej dokonuje się podczas badania endoskopowego. Obecność nacieku nowotworowego ograniczonego do błony śluzowej i podśluzowej odpowiada rozpoznaniu raka powierzchniowego. W zaawansowanej postaci nowotwór obejmuje warstwę podśluzową. Oceny głębokości naciekania można dokonać za pomocą echoendoskopii lub za pomocą badania TK.

W badaniu TK można również niejednokrotnie stwierdzić naciekanie raka na narządy sąsiednie.

Ocena węzłów chłonnych.

W przypadku raka żołądka, przerzuty w pierwszym rzędzie pojawiają się w węzłach chłonnych okołożołądkowych, wzdłuż krzywizn żołądka. Prawdopodobieństwo ich pojawienia się zależy od miejscowego zaawansowania nowotworu. Znaczenie oceny węzłów chłonnych dla oceny rokowania zostało opisane szczegółowo w [2].

Ocena przerzutów odległych.

Dla oceny istnienia przerzutów należy wykonać badania TK i USG oraz ewentualnie scyntyografię. Najczęstsze lokalizacje przerzutów raka żołądka to płuca, wątroba, szpik kostny, nadnercza i mózg.

Klasyfikacja zaawansowania raka żołądka.

Podobnie jak w przypadku raka przełyku podstawową klasyfikacją jest klasyfikacja TNM.

Guz pierwotny (T):

- TX- Brak możliwości udokumentowania nowotworu pierwotnego,
- TO- Nie stwierdza się guza nowotworowego,
- Tis- Rak przedinwazyjny (tumor in situ): guz śród nabłonkowy, nie naciekający blaszki właściwej błony śluzowej,
- T1- Guz naciekający blaszkę właściwą błony śluzowej lub tkankę podśluzową,
- T2- Guz naciekający blaszkę mięśniową lub tkankę podsukowiczą,
- T3- Guz naciekający surowicówkę,
- T4- Guz naciekający przylegające narządy.

Zajęcie węzłów chłonnych (N):

- NX Nie można udokumentować zajęcia węzłów chłonnych,
- NO Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych,
- N1 Przerzuty do węzłów chłonnych okołozołądkowych w ilości nie większej niż 6 węzłów,
- N2- Przerzuty do węzłów chłonnych przy zajęciu 7-15 węzłów,
- N3 Przerzuty do węzłów chłonnych, przy liczbie zajętych węzłów powyżej 15.

Przerzuty odległe (M):

- MXI- Nie można udokumentować istnienia przerzutów odległych,
- MO- Nie ma przerzutów odległych,
- M1- Stwierdza się przerzuty odległe.

W zależności od określenia wartości TNM określa się stopień zaawansowania raka żołądka, w sposób jak przedstawiono w Tabeli 2.4.

| Stopień | Guz | Węzły chłonne | Przerzuty odległe |
|---------|-------|---------------|-------------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 | N0 | M0 |
| IB | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| II | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| IIIB | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IV | T4 | N2 | M0 |
| | T1-4 | N3 | M0 |
| | T 1-4 | N0-3 | M1 |

Tabela 2.4 Określanie stopnia zaawansowania raka żołądka.

Dane dotyczące przeżywalności osób z rozpoznaniem raka żołądka w zależności od stadium zaawansowania opublikowane w [59] przedstawia tabela 2.5.

Innym czynnikiem wpływającym na rokowanie pacjenta jest stopień zróżnicowania komórek nowotworowych, przy czym wyróżnia się komórki dobrze, średnio i słabo zróżnicowane. W literaturze można znaleźć prace na temat poszukiwania rozmaitych czynników wpływających na rokowanie [95], [32].

| | n | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 0 | 322 | 93% | 93% | 93% | 93% | 89% | | | | | |
| IA | 2905 | 93% | 88% | 84% | 81% | 78% | 75% | 73% | 71% | 70% | 65% |
| IB | 4658 | 86% | 75% | 68% | 62% | 58% | 55% | 47% | 47% | 45% | 42% |
| II | 6541 | 76% | 55% | 44% | 38% | 34% | 30% | 26% | 26% | 26% | 26% |
| IIIA | 7481 | 65% | 39% | 27% | 22% | 20% | 17% | 16% | 15% | 15% | 14% |
| IIIB | 2330 | 55% | 24% | 14% | 10% | 8% | 6% | 5% | 6% | 3% | 3% |
| IV | 8617 | 40% | 17% | 10% | 8% | 7% | 6% | 5% | 5% | 5% | 5% |
| Unknown | 16,902 | 58% | 40% | 32% | 28% | 26% | 24% | 22% | 21% | 20% | 19% |

Tabela 2.5 Procentowa przeżywalność w zależności od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej.

2.2.6 Metody postępowania.

W zależności od stopnia zaawansowania i umiejscowienia można stosować chirurgiczne usunięcie żołądka (gastrectomia), oraz ewentualne uzupełnianie chemio i radioterapią. Chemioterapia może być stosowana zarówno przed leczeniem jak i po leczeniu operacyjnym. Również radioterapia może być stosowana po, a nawet w trakcie operacji [1]. W ostatnim okresie pojawiają się doniesienia na temat stosowania szczególnie w Japonii endoskopii zarówno w celu leczenia radykalnego (usuwanie zmian mniejszych niż 20 mm.) jak i w leczeniu paliatywnym [52].

3.0 Matematyczne modele chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Dla zbudowania skutecznego systemu wspomaganie decyzji diagnostyczno-terapeutycznych konieczne jest stworzenie matematycznych modeli procesów chorobowych.

Uwzględniając poszczególne etapy rozwoju i postępowania w przebiegu choroby można wyodrębnić kilka osobnych podprocesów, oczywiście odpowiednio ze sobą powiązanych. Podzielenie procesu chorobowego na elementy może się wydawać z pozoru trochę sztuczne, nie mniej, moim zdaniem, jest mocno uzasadnione zarówno istotnymi różnicami w sposobie formułowania celów dla zadań profilaktyki, diagnostyki, terapii czy rehabilitacji, a także względami praktycznymi – łatwiej modelować i analizować poszczególne podprocesy po kolei niż cały proces chorobowy od razu, chociażby z powodu zmniejszenia liczby zmiennych w pojedynczym podprocesie w stosunku do całego procesu. Istotne są też względy merytoryczne – różnice w założeniach analizy diagnostycznej, czy analizy decyzyjnej przy stosowaniu zasad Evidence Based Medicine.

Ponieważ w dalszej części pracy przedstawię modele matematyczne dla różnych problemów medycznych, zatem rozdział ten poświęcę przedstawieniu mojej koncepcji zasad tworzenia modeli dla poszczególnych, wyróżnionych przeze mnie, etapów procesu chorobowego.

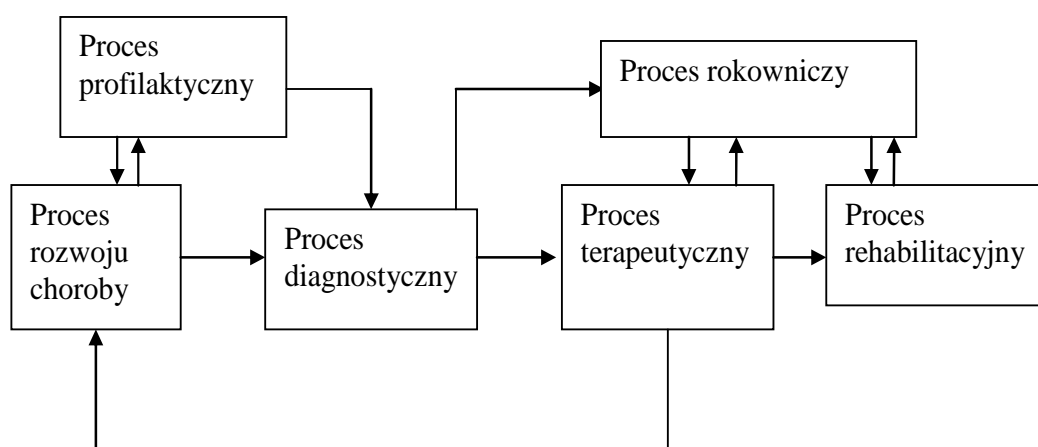
3.1 Ogólny model przebiegu choroby.

Cały proces przebiegu choroby podzieliłem na kilka procesów odpowiadających naturalnej historii choroby. Wyodrębniłem następujące podprocesy:

- Proces powstania i rozwoju choroby – proces fizjopatologii,
- Proces profilaktyczny,
- Proces diagnostyczny,

- Proces przebiegu leczenia choroby - proces terapeutyczny,
- Proces rokowniczy,
- Proces rehabilitacyjny.

Podział ten uważam za uzasadniony zarówno różnicami klinicznymi poszczególnych zagadnień, jak i matematycznymi różnicami modelowania poszczególnych elementów, co zostanie przedstawione później.



Rys 3.1 Schemat zależności poszczególnych podprocesów procesu chorobowego.

Powyżej, na rys. 3.1 przedstawiłem schemat obrazujący powiązania opisanych procesów. Oczywiście, poszczególne elementy schematu są od siebie, w znacznym stopniu, uzależnione.

3.2 Proces profilaktyki

Profilaktyka to inaczej zapobieganie powstawaniu i rozwojowi choroby, zapobieganie nawrotom oraz powikłaniom. Proces ten w pewnym sensie może być procesem leczniczym, a mianowicie profilaktyka przeciwnowotworowa w przypadku raka górnego odcinka przewodu pokarmowego obejmuje takie działania jak eradykację

Helicobacter Pylori w przypadku raka żołądka, czy leczenie przeciwrefluksowe w przypadku raka przełyku.

Dość często leczenie stanów poprzednich jest działaniem profilaktycznym przeciw chorobom o poważniejszym rokowaniu, np. leczenie refluksu zapobiega rozwojowi przełyku Barreta, a leczenie przełyku Barreta zapobiega rozwojowi raka przełyku. Podobnie w przypadku żołądka, eradykacja Helicobacter pylori zapobiega zapaleniu żołądka, które jest stanem przedrakowym.

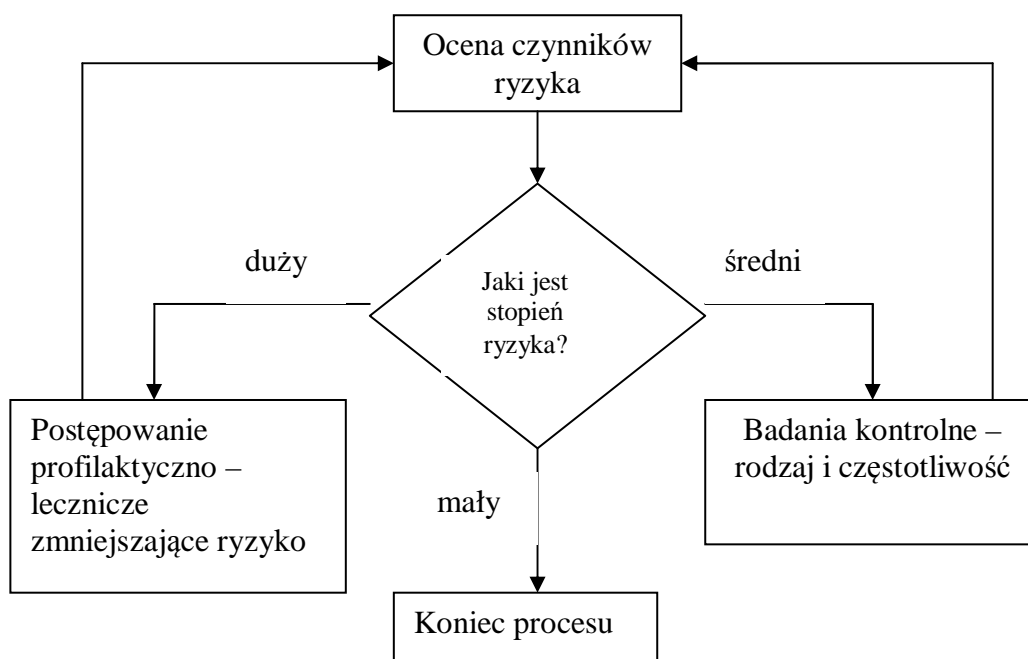
Nie mniej, w naszej analizie będziemy definiowali proces profilaktyczny jako proces analizy i oceny czynników ryzyka, składający się z następujących elementów:

- Scharakteryzowanie i ocena czynników ryzyka,
- Ocena zagrożenia rozwojem choroby,
- Dopasowywanie sposobu postępowania profilaktycznego do poziomu zagrożenia,
- Przesyłanie sygnału „diagnostycznego” do procesu diagnostycznego lub terapeutycznego.

Z praktyczno-klinicznego punktu widzenia proces profilaktyczny w chorobach nowotworowych polega na określeniu poziomu ryzyka i w zależności od jego wartości przeprowadzaniu kontroli okresowej u wybranych pacjentów lub ewentualnym postępowaniu redukującym aktualny poziom ryzyka.

Problemy związane z oceną czynników ryzyka to:

1. wybór istotnych czynników,
2. określenie zależności między czynnikiem a wielkością ryzyka zachorowania,
3. określenie zależności (korelacji) między poszczególnymi czynnikami ryzyka,
4. określenie rodzaju ewentualnego współdziałania różnych czynników ryzyka.



Rys 3.2 Schemat procesu profilaktycznego.

Oczywiście pojęcia małe, średnie i duże ryzyko zależą od ewentualnych skutków rozwoju danej patologii i w związku z tym, dla każdej choroby muszą być ustalane indywidualnie. Jeśli w wyniku postępowania profilaktycznego okaże się, że pacjent jest już chory, to należy wdrożyć postępowanie lecznicze, co w naszym systemie oznacza uruchomienie procesu terapeutycznego.

3.3 Proces rozwoju choroby.

Z reguły z pacjentem mamy do czynienia już w trakcie choroby objawowej. Jednak, jak wiadomo, wczesne rozpoznanie choroby, szczególnie choroby nowotworowej ma często decydujące znaczenie zarówno dla podjęcia odpowiedniego leczenia, jak i przede wszystkim dla rokowania. Zdiagnozowanie raka żołądka w stopniu przedinwazyjnym (Tis) daje 90% szansy na wyzdrowienie, natomiast w przypadku stwierdzenia raka zaawansowanego szansa przeżycia pięcioletniego w zależności od stadium zaawansowania maleje nawet do 10%.

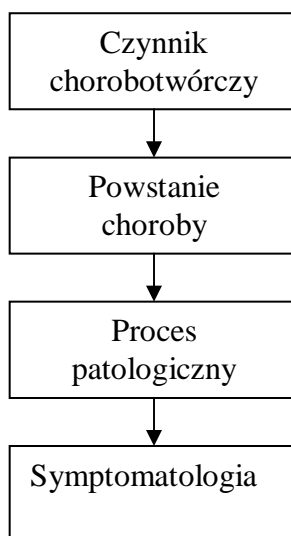
Problem tkwi w tym, że w początkowym okresie choroba rozwija się w sposób utajony. Objawy chorobowe pojawiają się dopiero w pewnym stopniu zaawansowania, często w momencie, kiedy rokowanie jest już złe. W literaturze można znaleźć różne metody modelowania rozwoju choroby nowotworowej za pomocą modelu logistycznego, modelu Gompertzta lub innych [12][178], [110], [120]. Ograniczeniem dla zastosowania tych modeli jest to, że modele te z reguły opisują „naturalny” przebieg rozwoju nowotworu (np. model logistyczny) i są optymalizowane pod kątem zgodności modelu z całym przebiegiem rozrastania się nowotworu. Jednak z punktu widzenia przydatności w naszym systemie, znacznie istotniejszy jest początkowy okres powstania i wzrostu guza, bo właściwie w tym okresie decydują się losy pacjenta. Odpowiedni model dla tego okresu umożliwia stworzenie modelu procesu profilaktyczno-diagnostycznego.

Proces rozwoju choroby w fazie wstępnej jest w zasadzie procesem wewnątrznie nieregulowanym, tzn. w okresie przedobjawowym i przed zdiagnozowaniem nie mamy możliwości wpływania na jego przebieg. Elementy, które powinniśmy określić to:

- Określenie czynników istotnych z punktu widzenia rozwoju choroby,
- Określenie procesów fizjologicznych i patofizjologicznych prowadzących do rozwoju i przebiegu choroby,
- Określenie możliwych obrazów i objawów chorobowych.

Poszczególne istotne elementy tego procesu rozwoju choroby to:

1. powstanie choroby / np. transformacja nowotworowa, infekcja/
2. rozwój obiektywny choroby czyli zmiany patomorfologiczne i patofizjologiczne w przebiegu choroby,
3. rozwój subiektywny i objawowy, czyli symptomatologia.



Rys 3.3 Poszczególne etapy rozwoju choroby.

Na powyższym schemacie przedstawiono powiązanie poszczególnych elementów. Według tego schematu, do zajęcia choroby potrzebny jest czynnik chorobotwórczy. Jednak nie zawsze zaistnienie czynnika sprawczego musi w konsekwencji doprowadzić do rozwoju choroby. Kontakt z chorobotwórczymi mikroorganizmami nie musi skończyć się infekcją. Wiadomo również, że u ludzi zdrowych często występują mutacje nowotworowe, które nie prowadzą do rozwoju nowotworu. Większość z nich organizm potrafi zwalczyć. Rozwinięcie się choroby może trwać różnie długo. Okres utajenia /rozwój przed wystąpieniem objawów/ może trwać, jak wynika ze źródeł, wiele lat. Ponadto występujące początkowo objawy są często mało specyficzne, a w związku z tym w niewielkim stopniu wskazujące na powstanie danej choroby.

3.4 Proces diagnostyczny.

Chory pacjent zgłasza się do lekarza z objawami, dolegliwościami, lub w wyniku wykrycia zmian podczas badań przesiewowych. Jeśli zmiany wykryto w wyniku badań profilaktycznych, to najczęściej dysponujemy już diagnozą (choć nie zawsze).

Proces diagnozowania możemy podzielić na dwa etapy: diagnozowanie wstępne, dokonywane na podstawie wywiadu, oceny czynników ryzyka oraz objawów stwierdzonych w badaniach fizykalnych, oraz diagnozowanie dalsze za pomocą rozmaitych badań dodatkowych. W pewnych sytuacjach diagnoza wstępna może być wystarczająca. Algorytm postępowania diagnostycznego został opisany w rozdziale 1.2.2. Jeśli w danym momencie diagnoza ostateczna nie jest postawiona z wystarczającym prawdopodobieństwem, to dobieramy odpowiednie badania dodatkowe w celu osiągnięcia odpowiedniego prawdopodobieństwa diagnozy /ozn. uzyskania poziomu wykluczenia lub poziomu leczenia/.

3.4.1 Diagnostyka wstępna

Diagnozowanie wstępne opieramy na następujących elementach:

- Diagnostyczne czynniki ryzyka,
- Objawy podmiotowe,
- Objawy przedmiotowe.

Diagnostyczne czynniki ryzyka są podzbiorem wszystkich czynników ryzyka. Są to czynniki, które należy uwzględnić przy ustalaniu prawdopodobieństwa a priori dla istotnych możliwych rozpoznań.

Jeśli oznaczmy

$$A_R = \{r_1, r_2, \dots, r_n\} - \text{zbiór wszystkich czynników ryzyka,}$$

to zbiór diagnostycznych czynników ryzyka będzie podzbiorem

$$A_{R_d} = \{r_{d_1}, r_{d_2}, \dots, r_{d_k}\} \subset A_R = \{r_1, r_2, \dots, r_n\}$$

gdzie $k \leq n$ oraz $d_1, d_2, \dots, d_k \leq n$.

Objawy podmiotowe są to inaczej objawy subiektywne. Niektóre z czynników podmiotowych można traktować jako czynniki jakościowe /zatrzymanie stolca, pojawienie się wymiotów, wymioty krwawe/ lub ilościowe – (częstotliwość wypróżnień, ilość wymiotów, ocena zawartości krwi w treści zwracanej).

Tworząc system komputerowego systemu analizy diagnostycznej z reguły są wskazania do tego, aby zarówno czynniki jakościowe jak i ilościowe traktować jako zmienne określone niedeterministycznie, korzystając z opisu probabilistycznego lub rozmytego.

Objawy przedmiotowe również mogą być opisane jako zmienne jakościowe lub ilościowe. Przy czym tu również w wielu przypadkach wskazana jest przyjęcie opisu niedeterministycznego.

3.4.2 Diagnostyka zaawansowana.

Jest wiele metod diagnostycznych stosowanych w badaniach dodatkowych. Generalnie możemy metody diagnostyczne podzielić na:

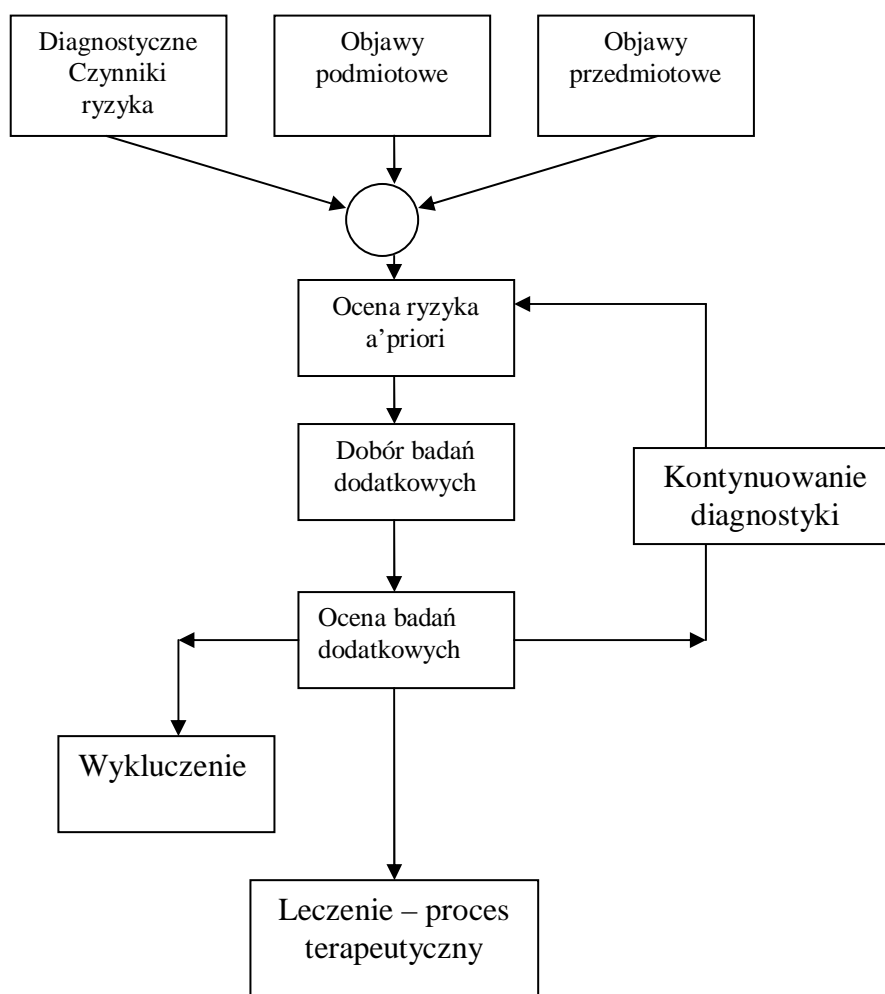
- Badania laboratoryjne,
- Badania czynnościowe,
- Badania morfologiczne.

Podstawowymi badaniami morfologicznymi, z jakimi mamy do czynienia to badania histopatologiczne oraz badania obrazowe – endoskopia, ultrasonografia, scyntygrafia oraz rozmaite metody obrazowania stosowane w radiologii.

Ocena badań laboratoryjnych jest z reguły dość prosta, ponieważ otrzymujemy wyniki, które co prawda mają wartości deterministyczne, ale ich znaczenie i interpretacja w zasadzie powinna być niedeterministyczna. Zasada interpretacji badania (w normie lub nie) jest w gruncie rzeczy probabilistyczna, a zakres normy jest ustalany na podstawie analizy statystycznej danego pomiaru w populacji.

Z badań czynnościowych górnego odcinka przewodu pokarmowego można wymienić np. pomiar ciśnienia zwieracza wpustu, lub pomiary wydalania kwasów, obecnie coraz rzadziej stosowane.

Ponieważ badania te nie mają żadnego znaczenia w diagnostyce onkologicznej w proponowanym systemie analizy chorób nie uwzględniłem żadnych badań czynnościowych.



Rys. 3.4 Schemat postępowania w procesie diagnostycznym.

Badania morfologiczne możemy podzielić na badania histopatologiczne i obrazowe. Badanie histopatologiczne też jest w zasadzie badaniem obrazowym. Ocena jest w rzeczywistości oceną obrazu mikroskopowego dokonaną przez lekarza patologa. W większości chorób nowotworowych ocena histologiczna jest uważana

za najbardziej miarodajną, i najczęściej w badaniach jest traktowana jako „złoty standard”, chociaż w pojedynczym badaniu wycinka czułość badania wynosi zaledwie około 30%.

Inne badania obrazowe oceniają obraz albo bezpośredni /endoskopia/ albo utworzony za pomocą analizy sygnałów /ultrasonografia, tomografia/. Są zasadniczo dwie możliwości uwzględnienia wyników tych badań w systemie. Albo można oprzeć się na wynikach opisu obserwowanych zmian dokonanego poprzez lekarza przeprowadzającego i opisującego badanie, albo można dokonać komputerowej analizy obrazu, wyznaczenia wartości pewnych funkcji obrazu, i użycia tych funkcji jako parametrów diagnostycznych w naszym systemie.

Powyżej na rys. 3.4 przedstawiłem schemat algorytmu procesu diagnostycznego.

3.5 Proces terapeutyczny

Proces terapeutyczny możemy przedstawić w następujący sposób. Jest to pewien proces wektorowy, o dwóch typach składowych. Jeden typ to grupa zmiennych określających parametry stanu pacjenta, a drugi typ to grupa parametrów terapii, przy czym każdy parametr odpowiada jednemu możliwemu sposobowi terapii. Oczywiście, możliwe jest wspólne występowanie czynników terapeutycznych, co odpowiada terapii złożonej. Zagadnienie to możemy przedstawić następująco.

Niech proces terapii będzie oznaczony jako X^T z elementami składowymi $X_i^{T_1}$ i $X_j^{T_2}$, oraz niech:

$X_i^{T_1}$, $i=1,2,\dots,k$ oznaczają składowe wektora stanu,

$X_j^{T_2}$, $j=k+1, k+2, \dots, n$ oznaczają składowe wektora terapii.

Zadanie modelowania okreśmy następująco: należy znaleźć taki proces wektorowy X^{T_2} , aby zmaksymalizować prawdopodobieństwo znalezienia się trajektorii procesu $X^{T_i}(t, \omega)$ w określonym obszarze, w określonym przedziale czasu. Inaczej mówiąc chodzi nam o uzyskanie maksymalnej wartości wyrażenia

$$E(\Psi(X^{T_1}(t, \omega))) \quad (3.1)$$

gdzie

$$\Psi(X^{T_1}(t, \omega)) = \begin{cases} 1, & \text{jesli } \exists_{t \in (a,b)} X_{\omega}^{T_1}(t) \in A \\ 0, & \text{jesli } \forall_{t \in (a,b)} X_{\omega}^{T_1}(t) \notin A \end{cases} \quad (3.2)$$

przy czym A jest to podzbiór przestrzeni stanów określający stan zdrowia.

Oczywiście uzyskanie takiego stanu powinno odpowiadać klinicznie wyleczeniu pacjenta.

W pewnych sytuacjach problem może być sformułowany nieco inaczej. Możemy postawić sobie jako cel dobranie procesu wektorowego X^{T_2} w taki sposób, aby wektor $X^{T_1}(t, \omega)$ znajdował się jak najdłużej na zewnątrz pewnego określonego obszaru, czyli tak, aby wyrażenie

$$\min_t (X^{T_1}(t, \omega) \in \Theta), \quad (3.3)$$

gdzie Θ oznacza obszar krytyczny, przyjmowało wartość największą.

Interpretacja kliniczna tak sformułowanego problemu oznaczać może np. utrzymanie pacjenta przy życiu, lub uniknięcie niepożądanego punktu końcowego.

Problem ten można zapisać jako zminimalizowanie wyrażenia

$$E(\Psi(X^{T_1}(t, \omega))) \quad (3.4)$$

przy czym wartość funkcjonału możemy zapisać w postaci

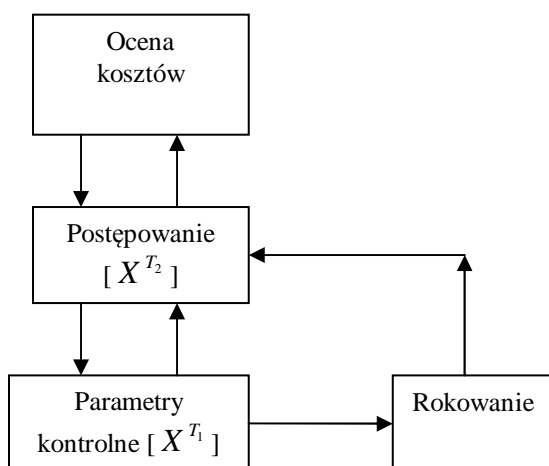
$$\Psi(X^{T_1}(t, \omega)) = \min_{t \in (a,b)} X_{\omega}^{T_1}(t) \in \Theta \quad (3.5)$$

Oczywiście, zagadnienie optymalizacji można postawić w rozmaity sposób, np. ocenić funkcje kosztów dla wektora X^{T_2} , spełniającego pewne warunki, i sprowadzić problem do minimalizacji funkcji kosztów.

Elementy wektora $X_j^{T_2}$ mogą być różnego typu, tzn. mogą być zarówno dyskretne, jak i ciągłe przynajmniej w pewnych okresach czasu. Możemy podzielić parametry na:

- Dyskretne – dwustanowe np. zabieg operacyjny,
- Dyskretne zarówno względem czasu jak i wartości – podawanie leków,
- Okresowo ciągłe – np. podawanie leków we wlewie, intubacja i zewnętrzne oddychanie, wszczepianie elementów radioaktywnych itp.

Oczywiście, system taki powinien być dynamiczny, tzn. zmienne określające stan pacjenta pełnią rolę zmiennych kontrolnych i w zależności od wartości pozwalają, w trakcie terapii, modyfikować proces X^{T_2} .



Rys 3.5. Schemat procesu terapeutycznego.

Na rys. 3.5 przedstawiono proponowany schemat procesu terapeutycznego. Włączenie modułu rokowania jest konieczne, ponieważ ocena jakości procesu terapeutycznego, dokonywana w naszym systemie będzie matematycznie wartością oczekiwaną pewnego funkcjonału procesu terapeutycznego.

Uwzględnienie na schemacie funkcji kosztów może być opcjonalne. W większości wypadków ocena funkcji kosztów powinna oczywiście mieć mniejsze znaczenie niż ocena dokonana poprzez rokowanie, i powinna być wykorzystywana tylko w tych sytuacjach, w których wartość oczekiwana analizowanego funkcjonału przyjmuje wartości „bliskie” dla różnych procesów X^{T_2} .

3.6 Proces rokowniczy

Proces rokowniczy ma na celu próbę oszacowania dalszych losów pacjenta. Matematycznie możemy określić ten proces jako proces obliczania wartości oczekiwanej wektora stanu X^{T_1} w określonych chwilach czasu w przyszłości. Charakterystyka procesu rokowniczego jest zasadniczą oceną jakości procesów terapeutycznego, rehabilitacyjnego, czy profilaktycznego. Od poprawnego zamodelowania procesu rokowniczego w zasadniczym stopniu zależy jakość całego modelu chorobowego.

Elementami wektora procesu rokowniczego są czynniki rokownicze oraz zmienne określające parametry stanu pacjenta, określone w procesie terapeutycznym, parametry stanu istotne dla pacjenta, nie biorące udziału w monitorowaniu pacjenta oraz parametry wektora terapeutycznego.

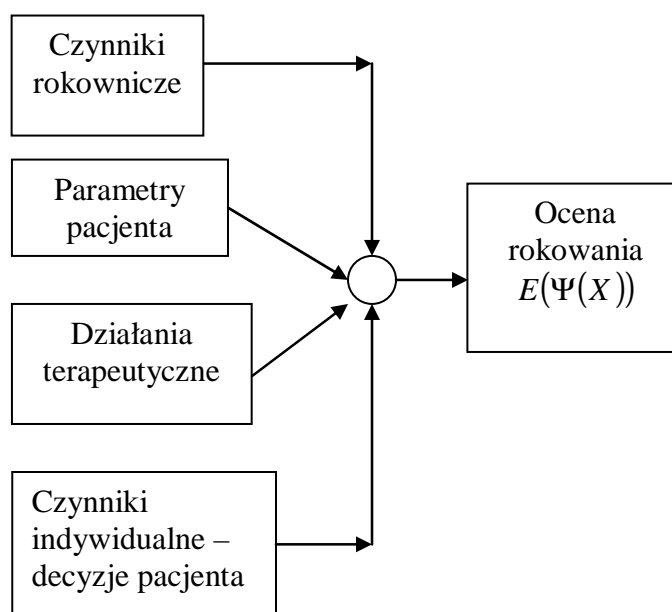
Jeśli oznaczymy X jako pewien analizowany proces chorobowy, to ocena rokowania będzie po prostu wartością oczekiwaną pewnego funkcjonału tego procesu, czyli można zapisać, że

$$\text{Rokowanie} = E(\Psi(X))$$

Oczywiście, dla danego procesu mogą być określane rozmaite funkcjonały rokownicze, w zależności od tego, o jakim rokowaniu będziemy mówić (rokowanie co

do życia, rokowanie co do całkowitego powrotu do zdrowia, co do sprawności fizycznej, umysłowej itp.), zwracające różne wartości.

Optymalizacja działania całego systemu profilaktyczno-diagnostyczno-terapeutyczno-rehabilitacyjnego matematycznie rzecz biorąc sprowadza się do uzyskania optymalnej (z reguły maksymalnej) wartości oczekiwanej określonego funkcjonału procesu rokowniczego.



Rys 3.6 Schemat składowych procesu profilaktycznego.

3.7 Proces rehabilitacji

Proces rehabilitacyjny można w sensie modelowania matematycznego traktować jako pewien szczególny rodzaj procesu terapeutycznego, z tym, że w tym wypadku mamy inny zestaw parametrów, inne składowe procesu X^{T_1} , oraz inny sposób określania odpowiednich funkcjonałów.

Z założenia, problemem rehabilitacyjnym nie są parametry oceniające stopień zaawansowania danej choroby, ale parametry oceniające sprawność wykonywania konkretnej czynności.

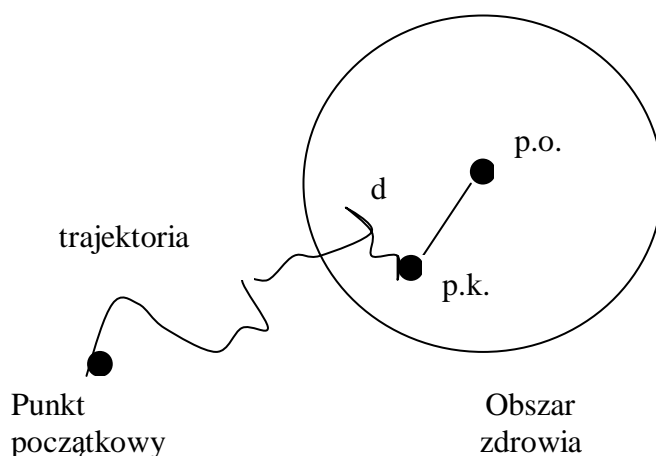
Zasadniczym efektem leczenia powinno być wyzdrowienie, więc funkcjonować powinien w zasadzie być dwustanowy. W przypadku procesu rehabilitacyjnego z reguły nie chodzi tyle o osiągnięcie jakiegoś stanu, ile o zbliżenie się do pewnych wartości, dlatego oceną będzie nie tyle wartość oczekiwana prawdopodobieństwa osiągnięcia danego zakresu, ile wartość oczekiwana zmiennej określającej stopień uzyskania określonej sprawności.

Przedstawiając to graficznie, miarą oceny procesu leczniczego jest prawdopodobieństwo znalezienia się losowej trajektorii w „obszarze zdrowia”, natomiast miarą procesu rehabilitacji jest wartość oczekiwana odległości

$$d=|p_0-p_k|,$$

gdzie d określa różnicę między stanem optymalnym a stanem osiągniętym, czyli inaczej mówiąc różnicę między wartościami zmiennych stanu optymalnymi dla danego pacjenta, a wartościami tych zmiennych uzyskanymi w procesie rehabilitacji.

Przykładem może być sytuacja leczenia i następczej rehabilitacji po urazach związanych ze złamaniami kości. Ocena leczenia może zostać dokonana poprzez stwierdzenie powstania lub braku zrostu. Oceną procesu rehabilitacji będzie stopień powrotu do sprawności (np. ocena ruchomości określonego stawu).



Rys 3.7 Graficzne przedstawienie problemu miary procesu terapeutycznego oraz rehabilitacyjnego.

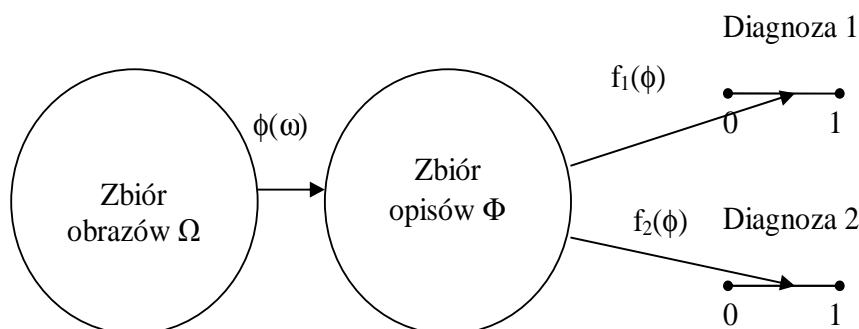
4.0 Zagadnienia komputerowej analizy obrazów endoskopowych

Analiza obrazów otrzymanych podczas różnych badań obrazowych może być wykonywana w rozmaity sposób, a wiedzę otrzymaną na podstawie tej analizy można wykorzystywać na różnych etapach postępowania klinicznego. W rozdziale tym zostaną omówione zarówno pewne aspekty analizy obrazów, jak i przedyskutowana zostanie przydatność analizy komputerowej obrazów endoskopowych w postępowaniu klinicznym w chorobach nowotworowych górnego odcinka przewodu pokarmowego.

4.1 Rodzaje funkcji obrazów i ich przydatność w postępowaniu klinicznym

Analizując obrazy uzyskane w badaniach diagnostycznych możemy opierać się albo na opisach lekarzy badających (lub tylko opisujących wyniki badania – np. badania radiologiczne), lub analizować obraz za pomocą komputerowych systemów rozpoznawania i analizy obrazu. W przypadku opisów zdjęć dokonywanych przez lekarzy możemy te opisy lub ich elementy traktować jako określoną funkcję wielowartościową, inaczej mówiąc multifunkcję, ze zbioru możliwych obrazów do zbioru opisów. Następnie, dla dowolnego, ustalonego rozpoznania możemy określić funkcję na zbiorze opisów, przyporządkowującą wartość prawdopodobieństwa wystąpienia określonego rozpoznania dla danego opisu.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że tak określona funkcja wcale nie musi być (i zwykle nie jest) miarą prawdopodobieństwa, ponieważ suma wartości funkcji dla poszczególnych obrazów, w zależności od sposobu określenia zbioru opisów, może przyjmować dowolną wartość ze zbioru \mathbb{R}^+ . Problem powyższy został zilustrowany na rys. 4.1., gdzie $\phi(\omega)$ jest multifunkcją ze zbioru obrazów do zbioru opisów, a funkcje $f_i(\phi)$ są funkcjami przyporządkowującymi wartość prawdopodobieństwa wystąpienia i -tego rozpoznania, w przypadku uzyskania opisu badania ϕ .



Rys. 4.1 Schemat budowy funkcji określających prawdopodobieństwo diagnozy, na podstawie opisu zdjęcia dokonanego przez lekarza. Na powyższym schemacie Ω - zbiór wszystkich możliwych obrazów, Φ - zbiór możliwych opisów badania, $\phi(\omega): \Omega \rightarrow \Phi$ - multifunkcja odwzorowująca zbiór obrazów w zbiór opisów, odpowiada wykonaniu opisu przez lekarza. Dla każdego możliwego rozpoznania – diagnozy tworzymy osobną funkcję diagnostyczną $f_i(\phi)$.

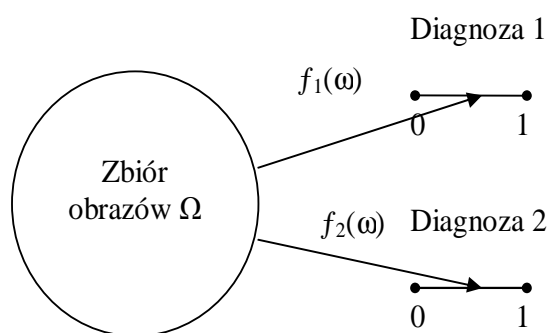
Oczywiście, z punktu widzenia jakości systemu ważne jest nie tyle określanie samych funkcji $\phi(\omega)$, ile wynik złożenia obu przekształceń $f(\phi(\omega))$. Tworząc komputerowy system wspomagania podejmowania decyzji w oparciu o określone badanie (w naszym wypadku badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego), uwzględniając opis dokonany przez lekarza nie potrzebujemy analizować jakości odwzorowania $\phi(\omega)$, ponieważ oczywista rozmytość i niepewność, jak również ryzyko związane z popełnianiem błędów przez opisującego lekarza zostaną uwzględnione w analizie automatycznie, o ile tylko określone wartości funkcji $f_i(\phi)$ będą wyznaczane w systemie na podstawie posiadanej bazy danych pacjentów. Mówiąc inaczej, określając stopień niepewności przy wyznaczaniu wartości funkcji $f_i(\phi(\omega))$ uwzględniamy niepewność funkcji $\phi(\omega)$ wynikającą z różnic w opisie badań przez różnych lekarzy.

W praktyce taki system mógłby funkcjonować w sposób następujący. Mając odpowiednią bazę danych badań endoskopowych wraz z opisami oraz rozpoznaniem

ostatecznymi, możemy obliczyć np. prawdopodobieństwo rozpoznania raka żołądka dla badania opisującego istnienie np. zmiany typu owrzodzenia odźwiernika.

Oczywiście, im więcej szczegółów opisu uwzględnimy, np. w powyższym przypadku charakterystykę brzegu i dna wrzodu, tym oszacowanie prawdopodobieństwa może być precyzyjniejsze.

W przypadku zastosowania bezpośredniej analizy komputerowej otrzymanego obrazu, każdą analizę możemy sprowadzić do obliczenia wartości pewnej funkcji jednej lub wielowymiarowej, i obliczenia prawdopodobieństwa danego rozpoznania w zależności od otrzymanej wartości funkcji.



Rys. 4.2 Schemat tworzenia funkcji określających prawdopodobieństwo diagnozy na podstawie analizy komputerowej obrazu.

Schemat tworzenia funkcji określających prawdopodobieństwo diagnozy na podstawie analizy komputerowej obrazu przedstawia rys. 4.2.

4.2 Funkcje diagnostyczne i funkcje prognostyczne obrazu

Niezależnie od sposobu tworzenia funkcji obrazu, w zależności od rodzaju informacji, jaką chcemy uzyskać na danym etapie postępowania klinicznego, możemy mówić o funkcjach diagnostycznych lub prognostycznych. Dla rozróżnienia tych typów funkcji podam ścisłe definicje.

Def. 4.1. Funkcja diagnostyczna obrazu $f_i^d(\omega): \Omega \rightarrow [0,1]$ dla określonego rozpoznania diagnoza_i jest to funkcja określona na zbiorze obrazów (względnie opisów), która dla danego obrazu zwraca wartość prawdopodobieństwa określonego rozpoznania.

Można się w tym miejscu zastanowić nad przydatnością powyższej definicji. Określona funkcja obrazu $f^0(\omega): \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ taka, która pozwala na różnicowanie rozpoznań, wcale nie musi przyjmować wartości w przedziale $[0,1]$. Jednak w takiej sytuacji interesuje nas zwykle nie tyle sama wartość takiej funkcji, ile prawdopodobieństwo określonego rozpoznania dla obliczonej wartości funkcji. Inaczej mówiąc, interesującą nas funkcją diagnostyczną jest złożenie takiej funkcji z funkcją określającą odpowiednie wartości prawdopodobieństwa, czyli

$$f^d(\omega) = f^p(f^0(\omega)) \quad (4.1)$$

gdzie $f^d(\omega)$ jest funkcją diagnostyczną zgodnie z definicją 4.1, przy czym występującą w tym wzorze funkcję f^p również zgodnie z powyższą definicją możemy nazywać funkcją diagnostyczną. Różnica polega wyłącznie na określeniu dziedziny funkcji.

W pewnych zastosowaniach jednak, np. dla potrzeb modelowania matematycznego celowe może okazać używanie funkcji $f^0(\omega)$ nie przekształconej według wzoru 4.1, dlatego też w pewnych sytuacjach wygodniejsze może być zastosowanie szerszej definicji funkcji diagnostycznej.

Def. 4.2. Funkcja diagnostyczna obrazu (w szerszym znaczeniu) $f_i^d(\omega): \Omega \rightarrow R$ dla określonego rozpoznania diagnoza_i jest to funkcja określona na zbiorze obrazów (względnie opisów), która jest monotoniczna dla obrazów względem wartości prawdopodobieństwa określonego rozpoznania.

Pojęcie funkcji diagnostycznej obrazu wprowadzonej przeze mnie w tym rozdziale jest podobne, ale nie zupełnie jednoznaczne z klasycznym pojęciem funkcji klasyfikującej z teorii klasyfikowania obrazów. Otóż, jeżeli zamiast rozpatrywać

funkcje w sposób przedstawiony na rys. 4.1 rozpatrywalibyśmy rozkład prawdopodobieństwa rozpoznania dla konkretnego opisu badania, przy czym odpowiednie wartości prawdopodobieństwa rozpoznania d_i wynoszące $p(d_i)$ opiszemy wzorem

$$p_\phi(d_i) = f_i(\phi), \quad (4.2)$$

wtedy $p_\phi(d_i)$ będzie rozkładem prawdopodobieństwa, a w przypadku komputerowej analizy obrazu otrzymamy klasyczny problem klasyfikacji obrazów.

Podana przeze mnie definicja funkcji diagnostycznej obrazu ma jednak w przypadku analizy obrazów klinicznych lepsze uzasadnienie. W wielu przypadkach, istotnym z punktu widzenia procesu diagnostycznego opisanego w rozdziałach 1.2 oraz 3.4, jest nie tyle problem właściwej klasyfikacji obrazu, ile wykluczenie możliwości zaklasyfikowania obrazu do pewnej wyróżnionej klasy (wykluczenie rozpoznania) lub potwierdzenie zakwalifikowania obrazu do określonej klasy (potwierdzenie rozpoznania). Pierwsza sytuacja kliniczna zachodzi przy diagnostyce prowadzonej w celu wykluczenia praktycznie każdej choroby nowotworowej, w szczególności raka przełyku lub żołądka.

Mając określoną funkcję $f^d(\omega)$ według definicji 4.1 możemy obliczyć współczynnik ilorazu szans dla testu diagnostycznego opartego na analizie obrazu, którego wartość dla obrazu ω wynosi

$$OR = \frac{f^d(\omega)}{1 - f^d(\omega)}. \quad (4.3)$$

Drugim rodzajem funkcji, który można rozpatrywać w analizie obrazów medycznych to funkcje prognostyczne.

Def. 4.3. Funkcja prognostyczna obrazu $f_t^p(\omega)$ jest to funkcja, określona na zbiorze obrazów, której wartości określają prawdopodobieństwo określonego stanu w określonej chwili przyszłości t , czyli

$$f_t^p(\omega) = f^\mu(f^0(\omega)), \quad (4.4)$$

gdzie

$\phi = f^0(\omega)$ - dowolna funkcja obrazu,

$f^\mu(\phi)$ - funkcja prawdopodobieństwa określona na zbiorze wartości funkcji $f^0(\omega)$, określająca wartość prawdopodobieństwa uzyskania określonego punktu końcowego w określonej chwili t .

Klasycznym przykładem funkcji prognostycznej, z klinicznego punktu widzenia, jest prawdopodobieństwo „przeżycia pięcioletniego” stosowane powszechnie do oceny rokowania pacjentów onkologicznych.

Zdefiniuję teraz pojęcie procesu prognostycznego.

Def. 4.4 Procesem prognostycznym nazywamy proces stochastyczny, opisany w sposób następujący: niech X – wektor stanu pacjenta, $t \in [0, T]$, gdzie T określony „horyzont czasowy”. Wtedy

$$\forall_t \forall_\omega X(t, \omega) = f_t^p(\omega). \quad (4.5)$$

Dokładna definicja procesu stochastycznego zostanie przedstawiona w rozdziale piątym. Można tu zwrócić uwagę na fakt, że w praktyce zależność (4.5) lepiej czasem wykorzystywać w kierunku odwrotnym, tzn. mając określony proces obliczać w odpowiednich chwilach czasu funkcje prognostyczne. Pozwoli to na wykorzystanie w prognozowaniu nie tylko wartości aktualnych parametrów obrazu, ale również uwzględnienie dynamiki zmian pewnych parametrów w obliczeniu wartości funkcji prognostycznej.

4.3 Przydatność funkcji obrazu w analizie diagnostycznej i analizie decyzyjnej

Przydatność analizy obrazu zarówno w diagnostyce jak i we wspomaganie podejmowania decyzji w medycynie zależy w dużym stopniu od rodzaju problemu. Dlatego w tym miejscu postaram się przeanalizować wyłącznie przydatność analizy komputerowej obrazów endoskopowych górnego odcinka przewodu pokarmowego w analizie diagnostycznej i analizie decyzyjnej w chorobach nowotworowych przewodu pokarmowego.

4.3.1 Diagnostyka raka przełyku i żołądka.

W diagnostyce nowotworowej przydatność szczegółowej analizy obrazu przełyku i żołądka wydaje się wątpliwa. Jak zostało to przedstawione w rozdziale 1.2.2 w diagnostyce mamy dwa podstawowe zagadnienia – wykluczanie i potwierdzanie rozpoznania. Rozważając problem wykluczenia choroby nowotworowej można zauważyć, że w początkowym stadium rozwoju raka zmiany są bardzo mało specyficzne, mogą być podśluzówkowe, i wtedy tylko pobranie wycinka może nam jednoznacznie odpowiedzieć, czy w zmianie istnieją komórki nowotworowe. Znalezienie funkcji obrazu pozwalającej na wykluczenie choroby nowotworowej w stadium początkowym, chociaż nie można tego wykluczyć w sposób jednoznaczny, wydaje się mocno wątpliwe, chociażby z tego powodu, że brak zmian powierzchniowych w śluzówce przełyku wcale nie wyklucza istnienia procesu nowotworowego w głębszych warstwach tkanki [103].

Trochę inaczej wygląda kwestia potwierdzania rozpoznania nowotworu przełyku lub żołądka. Nawet gdyby udało się określić pewną funkcję diagnostyczną obrazu pozwalającą na rozpoznanie raka przełyku lub żołądka z podobną czułością do badania histopatologicznego, to i tak nie pozwoliłoby to zrezygnować w diagnostyce onkologicznej z pobierania wycinków na badania histopatologiczne. Badanie histopatologiczne jest niezbędne ze względu na konieczność określenia typu histopatologicznego nowotworu jak i stopnia zróżnicowania komórek nowotworowych,

co ma duży wpływ na rokowanie jak i na decyzje, co do postępowania. Dlatego pomimo tego, że być może udałoby się utworzyć pewne funkcje diagnostyczne dla potwierdzania rozpoznania, poszukiwanie ich jest w obecnej chwili bezcelowe. Sytuacja w przyszłości może się zmienić, o ile zostanie potwierdzona przydatność badań mikroendoskopowych, i o ile wyniki takiej diagnostyki będą porównywalne z wynikami klasycznych badań histopatologicznych.

4.3.2 Analiza decyzyjna w raku przełyku i żołądka

Postępowanie w chorobach nowotworowych zależy od typu nowotworu, stopnia zróżnicowania komórek, jak i przede wszystkim stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Typ histologiczny nowotworu i stopień jego zróżnicowania zostaje określony w badaniu histopatologicznym. Sposób określenia stopnia zaawansowania klinicznego raka żołądka i przełyku przedstawiłem w rozdziale 2.

Jak z tego wynika, stopień zaawansowania nowotworu nie może być określony na podstawie oglądania przełyku lub żołądka, ponieważ to, co możemy zobaczyć w badaniu endoskopowym nie daje nam informacji na ten temat.

Dla określenia stopnia zaawansowania klinicznego raka przełyku lub żołądka konieczne jest wykonanie innych badań obrazowych (echoendosopia, TK, USG, scyntygrafia), które pozwolą nam ocenić głębokość nacieku nowotworowego, zajęcie węzłów chłonnych czy istnienie przerzutów do innych narządów.

Ponieważ ocena endoskopowa zmian w przypadku stwierdzonego raka przełyku lub żołądka nie daje nam podstawowych informacji na temat stopnia zaawansowania nowotworu, dlatego nie ma ona w zasadzie wpływu ani na rokowanie, ani na analizę decyzyjną w przypadku raka.

5.0 Modelowanie procesów chorobowych za pomocą stochastycznych równań różniczkowych (SRR)

Profilaktyka endoskopowa chorób nowotworowych przewodu pokarmowego zdecydowanie poprawia wyniki leczenia i wskaźniki przeżycia pięcioletniego u pacjentów u których wcześniej odkryto zmiany nowotworowe. Z drugiej strony, wykonywanie okresowych badań kontrolnych u wszystkich pacjentów wydaje się ekonomicznie nieuzasadnione. Dotychczasowe próby utworzenia systemu selekcji pacjentów, którzy powinni przechodzić takie badania [92], [56], nie zakończyły się pełnym sukcesem. Jednocześnie, rozważając możliwości modelowania przebiegu i wyznaczania ryzyka za pomocą obliczania pewnych funkcjonałów rozwiązań stochastycznych równań różniczkowych uważam, że możliwe jest stworzenie jednego systemu zarówno dla profilaktyki jak i analizy decyzyjnej w oparciu o modelowanie stochastycznych równań różniczkowych. W rozdziale tym przedstawię teorię potrzebną do utworzenia stochastycznych równań różniczkowych, opisujących przebieg poszczególnych etapów choroby i postępowania klinicznego.

5.1 Podstawowe pojęcia analizy stochastycznej

Ponieważ w dalszej części pracy będę wykorzystywał pojęcia analizy stochastycznej i stochastycznych równań różniczkowych, tworząc za ich pomocą modele przebiegu chorób, zatem dla wprowadzenia do opisu modeli tworzonych w dalszej części pracy konieczne jest przedstawienie pewnych pojęć z teorii analizy stochastycznej.

5.1.1 Podstawowe pojęcia teorii procesów stochastycznych

Przedstawione tu informacje to definicje podstawowych pojęć z zakresu teorii procesów stochastycznych. Można je znaleźć w większości podręczników dotyczących analizy stochastycznej, ale ponieważ teoria ta nie jest powszechnie znana nawet wśród

matematyków, dlatego postanowiłem przytoczyć tutaj definicje potrzebne do zrozumienia dalszej części pracy.

Definicja 5.1 Niech Ω - przestrzeń zdarzeń elementarnych, \mathcal{F} - określona σ -algebra podzbiorów Ω , a P miara probabilistyczna określona na przestrzeni mierzalnej (Ω, \mathcal{F}) . Procesem stochastycznym na przestrzeni probabilistycznej (Ω, \mathcal{F}, P) o wartościach w przestrzeni mierzalnej $(\mathbb{R}^d, \text{Bor}(\mathbb{R}^d))$, nazywamy dowolną funkcję $X(t, \omega) : T \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^d$ taką, że dla każdego $t \in T$ $X_t : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^d$ jest wektorem losowym.

Oznaczenie $\text{Bor}(\mathbb{R})$ oznacza σ -algebrę borelowską podzbiorów zbioru \mathbb{R} .

Ujmując inaczej można przyjąć, że proces stochastyczny to dowolna rodzina $\{X_t : t \in T\}$ zmiennych losowych. \mathbb{R}^d będziemy nazywać przestrzenią stanów procesu. W naszym wypadku (Ω, \mathcal{F}, P) jest przestrzenią probabilistyczną stanów pacjenta, T oznacza przedział czasu, natomiast \mathbb{R}^d jest przestrzenią, opisującą wszystkie możliwe stany obserwowanych parametrów w trakcie procesu chorobowego. W dalszej części rozdziału każdy proces chorobowy jak i poszczególne elementy tego procesu (patrz rozdział 3) będziemy traktowali jako pewne procesy stochastyczne.

Definicja 5.2 Niech T będzie półprostą lub odcinkiem. Mówimy, że X jest procesem mierzalnym, jeżeli $X : (T \times \Omega, \text{Bor}(T) \times \mathcal{F}) \rightarrow (\mathbb{R}^d, \text{Bor}(\mathbb{R}^d))$ jest odwzorowaniem mierzalnym.

Intuicyjnie, w naszym modelu można zinterpretować proces mierzalny jako taki proces, dla którego mając określony wektor parametrów stanu \mathbb{R}^d w sposób jednoznaczny możemy określić, które stany w przestrzeni (Ω, \mathcal{F}, P) są reprezentowane poprzez ten wektor.

Jeśli dla procesu $X(t, \omega)$ ustalimy ω , czyli konkretny przypadek choroby, to otrzymamy funkcję wektorową jednej zmiennej $X_\omega(t)$, czyli przebieg stanu pacjenta w czasie. W analizie stochastycznej taki przebieg nazywamy trajektorią (realizacją) procesu stochastycznego.

Definicja 5.3 Trajektorię procesu X nazywamy funkcję $X_\omega: T \rightarrow \mathbb{R}^d$ taką, że $X_\omega(t) = X(t, \omega)$. Inaczej mówiąc, traktujemy ω jako ustalony parametr procesu X .

W naszych modelach T będzie oznaczało po prostu czas. Jeśli zamiast ω ustalimy t , to otrzymamy $X_t(\omega)$ – czyli po prostu wektor losowy X w chwili t . Wektor ten możemy interpretować jako wektor, którego składowe stanowią parametry stanu pacjenta o odpowiednich rozkładach prawdopodobieństwa w zadanej chwili czasu t . Kolejnym ważnym pojęciem jest pojęcie procesu stochastycznego o przyrostach niezależnych.

Definicja 5.4 Proces stochastyczny $X(t, \omega)$ jest procesem o przyrostach niezależnych, jeżeli dla dowolnych $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_n$ zmienne losowe $X(t_0)$, $X(t_1) - X(t_0)$, ..., $X(t_n) - X(t_{n-1})$ są niezależne.

Procesy, względem których będziemy tworzyli modele SRR będą procesami o przyrostach niezależnych, natomiast sam proces chorobowy z reguły nie jest procesem o przyrostach niezależnych, np. wzrost guza w kolejnym okresie czasu jest oczywiście zależny od rozwoju choroby w okresie wcześniejszym.

5.1.2 Porównywanie procesów

W większości sytuacji nie jest istotne określanie wartości procesu w każdym pojedynczym punkcie, ale wystarczy, jeśli posługujemy się procesem „prawie takim samym”. Mamy kilka sposobów porównania procesów.

Definicja 5.5 Niech odpowiednio $X = \{X_t; t \in T\}$ oraz $Y = \{Y_t; t \in T\}$ będą określonymi procesami stochastycznymi na (Ω, \mathcal{F}, P) , o wartościach w $(\mathbb{R}^d, \text{Bor}(\mathbb{R}^d))$. Mówimy, że procesy X , Y mają te same rozkłady skończenie wymiarowe, jeżeli

$$\forall_{n \in \mathbb{N}} \quad \forall_{t_1 < t_2 < \dots < t_n} \quad \forall_{B \in \text{Bor}(\mathbb{R}^{n \times d})} \quad P((X_{t_1}, X_{t_2}, \dots, X_{t_n}) \in B) = P((Y_{t_1}, Y_{t_2}, \dots, Y_{t_n}) \in B). \quad (5.1)$$

Definicja 5.6 Niech $\mathbf{X}=\{X_t; t \in T\}$ oraz $\mathbf{Y}=\{Y_t; t \in T\}$ będą procesami stochastycznymi na (Ω, \mathcal{F}, P) , o wartościach w $(\mathbb{R}^d, \text{Bor}(\mathbb{R}^d))$. Mówimy, że procesy X, Y są stochastycznie równoważne lub, że X jest modyfikacją Y , jeżeli

$$\forall_{t \in T} P(X_t = Y_t) = 1, \quad (5.2)$$

lub zapisując inaczej

$$\forall_{t \in T} P(\{\omega : X_t(\omega) = Y_t(\omega)\}) = 1. \quad (5.3)$$

Inaczej mówiąc, modele przebiegu procesu chorobowego są równoważne stochastycznie, o ile w dowolnej chwili czasu wartości wektora \mathbb{R}^d w obu modelach są równe z prawdopodobieństwem 1.

Definicja 5.7 Niech $\mathbf{X}=\{X_t; t \in T\}$ oraz $\mathbf{Y}=\{Y_t; t \in T\}$ będą procesami stochastycznymi na (Ω, \mathcal{F}, P) , o wartościach w $(\mathbb{R}^d, \text{Bor}(\mathbb{R}^d))$. Mówimy, że procesy X, Y są nierozróżnialne, jeżeli

$$P(X_t = Y_t; \forall_{t \in T}) = 1, \quad (5.4)$$

lub inaczej zapisując

$$P(\{\omega : \forall_{t \in T} X_t(\omega) = Y_t(\omega)\}) = 1. \quad (5.5)$$

Modele procesu chorobowego są nierozróżnialne, o ile prawdopodobieństwo takiego przebiegu choroby, dla którego wektory parametrów w dowolnym momencie czasu są równe jest równe 1.

Oczywiście, jeśli procesy X, Y są nierozróżnialne, to są stochastycznie równoważne, a jeśli są stochastycznie równoważne, to mają te same rozkłady skończenie wymiarowe.

5.1.3 Pojęcie filtracji

Filtrację możemy uważać za rodzinę $\{F_t\}_{t \in T}$ σ -ciał, przy czym σ -ciało F_t można interpretować jako „wiedzę”, którą możemy dysponować w momencie t .

Definicja 5.8 Niech (Ω, F, P) będzie przestrzenią probabilistyczną. Rodzinę $\{F_t\}_{t \in T}$ σ -ciał nazywamy filtracją, jeśli spełnione są warunki

$$\begin{aligned} \forall_{t \in T} F_t &\subset F, \\ \forall_{s, t \in T} (s < t) &\Rightarrow F_s \subset F_t. \end{aligned} \quad (5.6)$$

Definicja 5.9 Niech $\{F_t\}_{t \in T}$ będzie filtracją. Mówimy, że $X = \{X_t, t \in T\}$ jest $\{F_t\}$ -adaptowalny, jeżeli dla każdego $t \in T$ zmienna losowa X_t jest F_t -mierzalna.

Definicja 5.10 Mówimy, że proces $X = \{X_t, t \geq 0\}$ jest progresywnie mierzalny względem filtracji $\{F_t\}_{t \geq 0}$, jeżeli dla każdego $t \geq 0$ odwzorowanie

$$(s, x) \in ([0, t] \times \Omega, \text{Bor}([0, t] \times F_t)) \rightarrow X_s(\omega) \in (R^d, \text{Bor}(R^d)) \quad (5.7)$$

jest mierzalne.

Definicja 5.11 Mówimy, że filtracja $\{F_t\}_{t \in T}$ jest prawostronnie ciągła, jeśli

$$\forall_{t \geq 0} F_{t+} = F_t, \quad (5.8)$$

gdzie

$$F_{t+} = \bigcap_{\varepsilon > 0} F_{t+\varepsilon}. \quad (5.9)$$

Definicja 5.12 Filtracją naturalną procesu X nazywamy filtrację określoną w sposób następujący

$$\{F_t^X = \sigma(X_s; s \in T \text{ i } s \leq t)\}_{t \in T}. \quad (5.10)$$

Definicja 5.13 Niech (Ω, F, P) będzie przestrzenią probabilistyczną oraz $N = \{A \subset \Omega : \exists_{B \in F} A \subset B \wedge P(B) = 0\}$. Mówimy, że (Ω, F, P) jest przestrzenią zupełną, jeśli $N \subset F$.

Definicja 5.14 Niech (Ω, F, P) będzie przestrzenią probabilistyczną oraz $\{F_t\}_{t \in T}$ filtracja. Filtrację $\{F_t^* = \sigma(F_t \cup N)\}_{t \in T}$ nazywamy rozszerzeniem filtracji $\{F_t\}_{t \in T}$.

Definicja 5.15 Funkcję $\tau : \Omega \rightarrow T \cup \{\infty\}$ nazywamy momentem zatrzymania względem filtracji $\{F_t\}$, jeżeli

$$\forall_{t \in T} \{\tau \leq t\} \in F_t. \quad (5.11)$$

W tym miejscu można pokusić się o pewne rozważania związane z interpretacją pojęcia momentu zatrzymania w modelu choroby. Jeśli określimy funkcję $\tau : \omega \in \Omega \rightarrow t \in T$ w sposób następujący – dla danego przebiegu choroby ω niech $\tau(\omega) = t$ oznacza moment powstania choroby (np. moment transformacji nowotworowej), to dla procesu obserwowanego z punktu widzenia lekarza czy pacjenta, funkcja ta niestety nie jest momentem zatrzymania. Inaczej mówiąc, nie możemy w dowolnym momencie czasu powiedzieć, czy czynnik chorobowy zadziałał czy nie. Z drugiej strony jest oczywiste, że dla dowolnego t obiektywnie fakt ten nastąpił lub nie, i jakoś tworzonego modelu choroby nowotworowej zależy właśnie od możliwie dokładnego określenia wartości tej funkcji.

Można sobie wyobrazić, że w przyszłości, jeśli mielibyśmy techniczne możliwości stwierdzenia istnienia nawet pojedynczej komórki nowotworowej danego

typu, to moglibyśmy pokusić się o stworzenie modelu, dla którego określona powyżej funkcja miałaby własność stopu (była momentem zatrzymania).

W wielu jednak sytuacjach istotne funkcje mają taką własność. Np. zaistnienie dużego krwotoku z przewodu pokarmowego.

Na koniec podam jeszcze definicje funkcji i procesu o skończonej wariacji.

Definicja 5.16 Niech $f:[0,\infty)\rightarrow\mathbb{R}$ będzie funkcją prawostronnie ciągłą, i niech $\pi=\{0=t_0<t_1<\dots<t_n=t\}$. Zdefiniujmy

$$S_t^\pi(f) = \sum_{i=0}^{n-1} |f(t_{i+1}) - f(t_i)|. \quad (5.12)$$

Mówimy, że f ma wariację skończoną, jeżeli dla każdego $t \in [0, \infty)$ zachodzi

$$|f|_t = \sup_{\pi} S_t^\pi(f) < \infty. \quad (5.13)$$

Funkcję $t \rightarrow |f|_t$ nazywamy wariacją funkcji f .

Definicja 5.17 Proces $X(t, \omega)$, $t \in [0, \infty)$ jest procesem o wariacji skończonej, jeżeli jest $\{F_t\}$ -adaptowalny oraz dla prawie wszystkich $\omega \in \Omega$ trajektorie $t \rightarrow X_t(\omega)$ są funkcjami rzeczywistymi, prawostronnie ciągłymi, o skończonej wariacji.

5.2 Martynały i półmartynały

W analizie stochastycznej posługujemy się z reguły pewnymi klasami procesów o specjalnych właściwościach. Takimi podstawowymi klasami są martynały oraz półmartynały.

Definicja 5.18 Niech M będzie procesem na pewnej przestrzeni probabilistycznej (Ω, \mathcal{F}, P) i niech $\{F_t\}_{t \in T}$ będzie filtracją. Mówimy, że M jest martyngałem względem $\{F_t\}_{t \in T}$, jeżeli

1. $\forall_{t \in T} E|M_t| < \infty$,
2. $\forall_{t \in T} M_t$ jest F_t adaptowalna,
3. $\forall_{s, t \in T} (s < t) \Rightarrow E(X_t | F_s) = X_s$.

Możemy powiedzieć, że martyngał jest procesem adaptowalnym o ograniczonej wartości oczekiwanej, dla którego wartość oczekiwana w dowolnym punkcie przyszłości jest równa wartości aktualnej. Jeśli chodzi o dwa pierwsze warunki, to stosunkowo łatwo możemy tak określić modele aby spełniały te założenia. Dla spełnienia trzeciego warunku musielibyśmy określić model w taki sposób, aby wartość oczekiwana zmian parametrów w czasie była zerowa tzn., aby uzasadnione było założenie o "stabilnym" stanie zdrowia pacjenta. W zasadzie proces taki mógłby być martyngałem tylko przy założeniu pacjenta zdrowego lub, gdyby choroba osiągnęła pewien stan, nie ulegający już zmianom, co w naszych modelach nie jest spełnione. Dlatego proces chorobowy nie jest martyngałem. Nawet poszczególne podprocesy jak proces profilaktyki, proces terapeutyczny, czy proces rehabilitacyjny nie są martyngałami.

Definicja 5.19 Podmartyngałem nazywamy proces $X = \{X_t, t \in T \subseteq [0, \infty)\}$, jeśli są spełnione warunki 1-2 definicji 5.18 oraz zachodzi

$$\forall_{s, t \in T} (s < t) \Rightarrow E(X_t | F_s) \geq X_s. \quad (5.14)$$

Nieleczony proces nowotworowy możemy oczywiście uważać za podmartyngał. Wartość oczekiwana stopnia zaawansowania nieleczonej choroby nowotworowej w przyszłości zawsze rośnie.

Definicja 5.20 Nadmartyngałem nazywamy proces $X = \{X_t, t \in T \subseteq [0, \infty)\}$ jeśli są spełnione warunki 1-2 definicji 5.18 oraz zachodzi

$$\forall_{s, t \in T} (s < t) \Rightarrow E(X_t | F_s) \leq X_s. \quad (5.15)$$

Oczywiste jest, że martyngały są jednocześnie pod- i nadmartyngałami. Jeśli proces jest jednocześnie nad- i podmartyngałem, to jest martyngałem.

Szerszą klasę procesów tworzą tak zwane półmartyngały. Są to procesy, które można wyrazić jako sumę martyngału (lub lokalnego martyngału, def. 5.21) i procesu o wariacji skończonej.

Definicja 5.21 Niech $X = \{X_t, F_t; 0 \leq t < \infty\}$ będzie procesem spełniającym warunek $P(X_0 = 0) = 1$. Jeśli istnieje niemalejący ciąg momentów zatrzymania względem $\{F_t\}$ taki, że $\{X_t^n = X_{t \wedge T_n}, F_t; 0 \leq t < \infty\}$ jest martyngałem dla każdego $n \geq 1$ oraz $P\left(\lim_{n \rightarrow \infty} T_n = \infty\right) = 1$, to mówimy, że X jest lokalnym martyngałem ($X \in M^{loc}$).

W szczególności, każdy martyngał jest lokalnym martyngałem.

Definicja 5.22 Półmartyngałem nazywamy proces $X = \{X_t, F_t; 0 \leq t < \infty\}$, który można przedstawić w postaci

$$X_t = X_0 + A_t + B_t - C_t; \quad 0 \leq t < \infty, \quad (5.16)$$

gdzie A_t jest lokalnym martyngałem, a B_t i C_t są procesami niemalejącymi, adaptowanymi względem filtracji F_t , których trajektorie są prawostronnie ciągłe i posiadają lewostronne granice.

Precyzyjniejszy opis różnych klas procesów można znaleźć w [77] i [118]. W naszych modelach procesy będą opisywane jako SRR względem półmartyngałów. Podstawowe procesy takie jak proces Wienera, process Poissona, a także proces Levy'ego są półmartyngałami [118].

5.3 Wybrane procesy stochastyczne

Przedstawię tu pokrótce podstawowe procesy, których później będę używać do tworzenia modeli procesów chorobowych za pomocą SRR.

5.3.1 Proces Wienera

Definicja 5.23 Proces $W = \{W_t, t > 0\}$ nazywamy standardowym jednowymiarowym procesem Wienera, jeżeli

1. $P(W_0 = 0) = 1$,
2. W ma przyrosty niezależne [def. 5.4],
3. $W_t - W_s \approx N(0, t - s)$,
4. $P(\{\omega: W(\omega) \text{ jest ciągła}\}) = 1$ (prawie wszystkie trajektorie procesu W są ciągłe).

Proces Wienera jest martyngałem względem swojej filtracji naturalnej, bo

$$E(W_t | F_s^X) = E(W_t - W_s + W_s | F_s^X) = E(W_t - W_s | F_s^X) + W_s = E(W_t - W_s) + W_s = W_s. \quad (5.17)$$

W związku z tym, że analizowane przez nas procesy będą z reguły wielowymiarowe, podam definicję wielowymiarowego procesu Wienera:

Definicja 5.22 Niech μ będzie miarą probabilistyczną na $\text{Bor}(\mathbb{R}^d)$. Mówimy, że proces $W = (W^1, W^2, \dots, W^d) = \{(W_t^1, W_t^2, \dots, W_t^d), t \geq 0\}$ jest d -wymiarowym procesem Wienera o rozkładzie początkowym μ , o wektorze wartości oczekiwanych $m = (0, 0, \dots, 0)$ i macierzy kowariancji $\sigma = [\sigma_{ij}]$, jeżeli

1. $P(W_0 \in A) = \mu(A)$ dla dowolnego $A \in \text{Bor}(\mathbb{R}^d)$,
2. W ma przyrosty niezależne, tzn. dla dowolnych $0 \leq t_0 < t_1 < \dots < t_n$ zmienne $W_{t_0}, W_{t_1} - W_{t_0}, W_{t_2} - W_{t_1}, \dots, W_{t_n} - W_{t_{n-1}}$ są niezależne,
3. dla dowolnych $0 \leq s \leq t$ $W_t - W_s$ ma rozkład normalny $N(0, (t-s)\sigma)$ tzn. $E(W_t - W_s) = (0, 0, \dots, 0)$ oraz $\text{cov}(W_t^i - W_s^i, W_t^j - W_s^j) = (t-s)\sigma_{i,j}$,
4. $P(\{\omega: W(\omega) \text{ - jest ciągła}\}) = 1$.

W praktyce posługujemy się najczęściej procesem Wienera o jednostkowym odchyleniu standardowym ($\sigma = 1$), czyli tzw. standardowym procesem Wienera.

Definicja 5.23 Standardowym procesem Wienera nazywamy proces Wienera o macierzy kowariancji I_d (macierz jednostkowa rozkładzie wymiarach $d \times d$) i rozkładzie początkowym δ_0 .

Szczegółowy opis właściwości procesu Wienera można znaleźć w [15].

5.3.2 Proces Poissona

W naszych modelach, w wielu sytuacjach, będziemy opisywali procesy „skokowe”, za pomocą których opisujemy zajście lub nie zajście pewnego zdarzenia w określonym odcinku czasu. Do symulowania procesów skokowych będziemy używać procesu Poissona.

Definicja 5.26 Proces $N^\lambda = \{N_t^\lambda, t \geq 0\}$ nazywamy procesem Poissona z parametrem $\lambda > 0$, jeżeli

1. $P(N_0^\lambda = 0) = 1$,
2. N^λ ma przyrosty niezależne,
3. $N_t^\lambda - N_s^\lambda \sim P^{\lambda(t-s)}$ dla dowolnych $0 \leq s < t$,
4. $P(\{\omega: N^\lambda(\omega) \text{ jest prawostronnie ciągła i ma lewostronną granicę}\}) = 1$.

Proces Poissona nie jest martynałem tylko podmartynałem. Jednakże, jeśli N_t^λ jest procesem Poissona, to proces $\tilde{N}_t^\lambda = N_t^\lambda - \lambda t$ jest martynałem [131].

Definicja 5.27 Jeśli N_t^λ jest procesem Poissona z parametrem λ , to proces

$$\tilde{N}_t^\lambda = N_t^\lambda - \lambda t \text{ nazywamy skompensowanym procesem Poissona.}$$

Ponieważ w dalszej części pracy przy modelowaniu procesów chorobowych będę potrzebował procesu dyskretnego, dla którego prawdopodobieństwo wystąpienia skoku w pewnym obszarze zmienia się w zależności od wartości wybranych parametrów, zdefiniuję pojęcie procesu quasi-Poissona.

Definicja 5.28 Proces $\hat{N}_t^{\lambda(t)}$ będziemy nazywać procesem quasi-Poissona z parametrem zmiennym w czasie, określonym funkcją $\lambda(t) > 0$ jeśli:

1. $P(\hat{N}_0^{\lambda(t)} = 0) = 1$,
2. $\hat{N}^{\lambda(t)}$ ma przyrosty niezależne,
3. $\hat{N}_{t_2}^{\lambda(s)} - \hat{N}_{t_1}^{\lambda(s)} \sim \int_{t_1}^{t_2} P^{(\lambda(s))ds}$ dla dowolnych $0 \leq t_1 < t_2$, gdzie $P^{(\lambda(s))ds}$ jest rozkładem Poissona z parametrem $\lambda(s)ds$.
4. $P(\{\omega: \hat{N}^{\lambda(t)}(\omega) \text{ jest prawostronnie ciągła i ma lewostronną granicę}\}) = 1$.

Proces tak określony jest procesem Poissona w przypadku $\lambda(s)=\text{const}$. W ogólnym przypadku proces ten jest procesem niemalejącym, więc korzystając z definicji 5.22 możemy powiedzieć, że tak określony proces jest półmartyngałem. W literaturze można spotkać podobnie zdefiniowane pojęcia pod nazwą niejednorodny proces Poissona, lub proces Poissona o zmiennej intensywności.

5.3.3 Proces Levy'ego

Bardziej ogólnym rodzajem procesów, które często lepiej modelują procesy biologiczne [73] są procesy Levy'ego.

Definicja: 5.29 Proces $L = \{L_t, t > 0\}$ nazywamy procesem Levy'ego z parametrami α , β , σ , μ , jeżeli

1. $P(L_0 = 0) = 1$,
2. L ma przyrosty niezależne (def. 5.4),
3. $L_t - L_s \approx S_\alpha(\sigma(t-s)^{1/\alpha}, \beta, \mu)$,

gdzie $S_\alpha(\sigma, \beta, \mu)$ - rozkład α -stabilny o parametrach α , β , μ , σ , oznaczających odpowiednio indeks stabilności, parametr skośności, parametr skali, oraz parametr przesunięcia.

Jako L^α będziemy dalej oznaczać proces, dla którego $L_t^\alpha - L_s^\alpha \approx S_\alpha((t-s)^{1/\alpha}, 0, 0)$.

Oczywiście proces Wienera dla parametrów $\alpha=2.0$, $\beta=0$, jest szczególnym przypadkiem procesu Levy'ego. Trajektorie procesu Levy'ego nie muszą być ciągłe ([74], [73], [72]). Proces Levy'ego jest martyngałem, jeśli jest procesem symetrycznym, tzn. $\beta=\mu=0$. W każdym przypadku proces Levy'ego jest półmartyngałem [118].

5.4 Podstawy teorii stochastycznych równań różniczkowych

W dalszym ciągu będziemy rozważali równania względem procesów opisanych powyżej. Ogólnie, SRR możemy przedstawić w postaci całkowej [6]

$$X(t) = X_0 + \int_0^t b(s, X(s))ds + \int_0^t \sigma(s, X(s^-))dZ(s), \quad t \in [0, \infty), \quad (5.18)$$

lub w postaci różniczkowej [6][6]

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \sigma(t, X(t))dZ(t), \quad (5.19)$$

gdzie $X(t)$ pewien proces stochastyczny, $Z(t)$ pewien określony półmartyngał oraz $b: [0, \infty) \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ i $\sigma: [0, \infty) \times \mathbb{R}^d \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ są funkcjami mierzalnymi.

Definicja 5.30 Mówimy, że $X = \{X_t, t \geq 0\}$ jest mocnym rozwiązaniem równania

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \sigma(t, X(t))dZ(t) \quad (5.20)$$

na przestrzeni (Ω, \mathcal{F}, P) , z warunkiem początkowym $x_0 \in \mathbb{R}^d$ i zadanym procesem $Z(t)$, jeżeli

1) X jest $\{\mathcal{F}_t\}$ mierzalne, gdzie $\{\mathcal{F}_t\}$ jest standardowym rozszerzeniem filtracji naturalnej \mathcal{F}_t ([77][67]),

2) $P(X_0 = x_0) = 1$,

3) $P\left(\int_0^t \left\{ |b^i(s, X_s)| + |\sigma^{ij}(s, X_s)|^2 \right\} ds < \infty\right) = 1$ dla $i = 1, 2, \dots, d$; $j = 1, 2, \dots, r$,

4) dla $i = 1, 2, \dots, d$

$$X_t^i = x_0^i + \sum_{j=1}^r \int_0^t \sigma^{ij}(s, X_s) dZ_s^j + \int_0^t b^i(s, X_s) ds, \quad t \in [0, \infty) \text{ p.w.,}$$

w skrócie

$$X_t = x_0 + \int_0^t \sigma(s, X_s) dZ_s + \int_0^t b(s, X_s) ds .$$

Ogólnie można powiedzieć, że silne rozwiązanie SRR to pewna zależność $X=f(Z)$ taka, że dla konkretnego procesu Z spełniającego określone założenia otrzymujemy jednoznacznie określony proces X spełniający warunki równania. Nie zawsze istnieje silne rozwiązanie SRR, dlatego definiujemy tzw. słabe rozwiązania SRR.

Definicja 5.31 Słabym rozwiązaniem równania

$$X(t) = X_0 + \int_0^t b(s, X(s)) ds + \int_0^t \sigma(s, X(s)) dZ(s) \quad (5.21)$$

jest trójka (X, Z) , (Ω, \mathcal{F}, P) , $\{F_t\}$, gdzie (Ω, \mathcal{F}, P) jest przestrzenią probabilistyczną, $\{F_t\}$ jest filtracją, Z danym półmartyngałem względem $\{F_t\}$, a X spełnia warunki 2-4 definicji 4.24.

Intuicyjnie, szukając mocnego rozwiązania mamy zadaną przestrzeń probabilistyczną (Ω, \mathcal{F}, P) , filtrację $\{F_t\}$ i półmartyngał $Z(t)$, dla których istnieje odpowiedni proces X , natomiast szukając rozwiązania słabego szukamy dowolnej przestrzeni probabilistycznej, i dowolnego półmartyngału, dla którego istnieje proces spełniający warunki równania. Oczywiście, każde rozwiązanie mocne jest jednocześnie rozwiązaniem słabym. Z naszego punktu widzenia, w modelowaniu procesów chorobowych, interesują nas wyłącznie rozwiązania modelu w zadanej przestrzeni probabilistycznej, tzn. że interesują nas wyłącznie rozwiązania mocne.

5.4.1 Stochastyczne równanie różniczkowe Ito

Niech $(X_t \in \mathbb{R}^d; t \in [0, T])$ będzie procesem dyfuzji zdefiniowanym przez następujące stochastyczne równanie różniczkowe Itô :

$$dX_t = b(t, X_t)dt + \sigma(t, X_t)dW_t, \quad (5.22)$$

gdzie $(W_t \in \mathbb{R}^d, t \in [0, T])$ jest d-wymiarowym standardowym procesem Wienera.

Definicja 5.32 Mówimy, że rozwiązanie SRR jest mocno jednoznaczne, jeżeli dla dowolnego $x_0 \in \mathbb{R}^d$ i dowolnego procesu Wienera W na pewnej dowolnej przestrzeni (Ω, \mathcal{F}, P) oraz jeżeli X^1, X^2 są mocnymi rozwiązaniami (5.21) na (Ω, \mathcal{F}, P) , z wartościami początkowymi x_0 i procesem W , to są one nierozróżnialne (def 5.7), czyli

$$P(X_t^1 = X_t^2, t \in [0, \infty)) = 1. \quad (5.23)$$

Definicja 5.33 Mówimy, że rozwiązanie SRR jest słabo jednoznaczne, jeżeli dla warunków podanych w definicji 5.32, procesy X^1, X^2 są rozwiązaniami (5.21) na (Ω, \mathcal{F}, P) , z wartościami początkowymi x_0 i procesem W , to mają one te same rozkłady skończone wymiarowe (def. 5.5).

W analizowaniu modeli stochastycznych i stosowaniu numerycznych algorytmów obliczeniowych istotne jest założenie o istnieniu rozwiązania danego problemu. W tym przypadku można przytoczyć następujące twierdzenie:

Twierdzenie 5.1 (O istnieniu i jednoznaczności rozwiązania SRR)

Założmy, że dla równania (5.21) spełnione są następujące warunki:

1. $b(t, x)$, oraz $\sigma(t, x)$ są mierzalne na $[0, T] \times \mathbb{R}^d$,

2. spełniony jest warunek Lipschitza, tzn. istnieje $K > 0$ takie, że dla dowolnych t, x, y ,

$$|b(t, x) - b(t, y)| \leq K|x - y|,$$

$$|\sigma(t, x) - \sigma(t, y)| \leq K|x - y|,$$

3. istnieje $K > 0$ takie, że dla dowolnych t, x, y ,

$$|b(t, x)|^2 \leq K^2(1 + |x|^2),$$

$$|\sigma(t, x)|^2 \leq K^2(1 + |x|^2).$$

Wtedy SRR (5.21) ma jednoznaczne mocne rozwiązanie $X(t)$ spełniające warunek

$$\sup_{0 \leq t \leq T} E(|X_t|^2) < \infty. \quad (5.24)$$

Dowód twierdzenia można znaleźć w [81]. W przypadku, jeśli nie są spełnione powyższe warunki, to można korzystać z innych twierdzeń o istnieniu i jednoznaczności rozwiązań równania (5.21). Twierdzenia takie można znaleźć np. w [36].

5.4.2 Równanie różniczkowe względem procesu Poissona

Równanie różniczkowe względem skompensowanego procesu Poissona ma postać

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \sigma(t, X(t))d\tilde{N}^\lambda(t), \quad (5.25)$$

gdzie $\tilde{N}^\lambda(t)$ jest skompensowanym procesem Poissona (def. 5.25). Twierdzenie jak i zarys dowodu o istnieniu i jednoznaczności rozwiązania powyższego równania można znaleźć w ([73], tw. D.5.3). Ponadto, ponieważ skompensowany proces Poissona jest półmartyngałem, to do powyższego równania odnosi się również twierdzenie (5.2).

W modelach chorobowych często będę używał raczej nieskompensowanych procesów Poissona lub procesu quasi-Poissona. Dla procesu Poissona mamy

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \gamma(t, X(t))dN^\lambda(t) \quad (5.26)$$

a dla procesu quasi-Poissona

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \gamma(t, X(t))d\hat{N}^{\lambda(t)}(t). \quad (5.27)$$

Ponieważ wszystkie te równania są równaniami względem półmartyngałów, zatem możemy do nich stosować odpowiednie twierdzenia o istnieniu i jednoznaczności rozwiązań tych równań.

5.4.3 Równanie różniczkowe względem procesu Levy'ego

SRR względem procesu Levy'ego ma postać

$$X(t) = X_0 + \int_0^t b(s, X(s))ds + \int_0^t \sigma(s, X(s^-))dL^\alpha(s), \quad (5.28)$$

lub w skrócie

$$dX(t) = b(t, X(t))dt + \sigma(t, X(t))dL^\alpha(t). \quad (5.29)$$

W podręczniku [118] można znaleźć kilka twierdzeń dotyczących istnienia i jednoznaczności rozwiązań stochastycznych równań różniczkowych względem półmartyngałów. Przykładem takiego twierdzenia jest twierdzenie (5.2).

Twierdzenie 5.2 (O istnieniu i jednoznaczności rozwiązań SRR względem półmartyngałów.)

Niech Z będzie d -wymiarowym półmartyngałem z warunkiem początkowym $Z_0=0$ oraz niech $f:[0,T] \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ spełnia następujące warunki:

1. funkcja f jest mierzalna,
2. spełniony jest warunek Lipschitza, tzn. istnieje $K>0$ takie, że dla dowolnych t, x, y

$$|f(t, x) - f(t, y)| \leq K|x - y|.$$

Wtedy dla każdego $x_0 \in \mathbb{R}^d$ równanie

$$X(t) = X_0 + \int_0^t f(s, X(s^-)) dZ(s) \quad (5.30)$$

posiada mocne, mocno jednoznaczne rozwiązanie. Ponadto rozwiązanie to jest półmartyngałem.

Dowód można znaleźć w [118]. Zagadnienia istnienia, jednoznaczności i stabilności rozwiązań SRR względem półmartyngałów są rozważane w [24] oraz w [35]. Istnienie powyższych twierdzeń o istnieniu i jednoznaczności rozwiązań SRR typu Ito, Poissona czy Levy'ego pozwala nam na użycie numerycznych metod aproksymacji rozwiązań SRR, a także na numeryczne wyznaczanie wartości oczekiwanych funkcjonałów od rozwiązań tych równań.

5.5 Metody numerycznej aproksymacji procesów stochastycznych

Analityczne metody wyznaczania rozwiązań SRR dają się zastosować tylko w bardzo szczególnych przykładach. W praktyce analizę rozwiązań SRR wykonuje się poprzez numeryczną symulację trajektorii procesów i obliczanie wartości odpowiednich funkcjonałów dla otrzymanych trajektorii. W celu modelowania numerycznego

i wyznaczania wartości oczekiwanych funkcjonałów rozwiązań stochastycznych równań różniczkowych musimy wykorzystać metody numerycznej aproksymacji procesów. W rozdziale tym przedstawione zostaną wybrane metody numerycznej aproksymacji SRR.

5.5.1 Numeryczna aproksymacja procesów Wienera

Metodami najczęściej wykorzystywanymi do obliczania wartości funkcjonałów rozwiązań SRR są metody Monte-Carlo. Dla ich zastosowania musimy zasymulować odpowiednią liczbę niezależnych realizacji rozwiązania danego stochastycznego równania różniczkowego. W tym celu musimy użyć jednego ze schematów dyskretyzacji dla SRR. W literaturze można znaleźć wiele takich schematów. Każdy z nich powoduje pewien błąd przybliżenia. Wartość tego błędu na końcu przedziału czasowego T może być oszacowana jako wartość wyrażenia

$$E\left(\left|X(T) - \hat{X}^N(T)\right|\right) \quad (5.31)$$

lub ewentualnie

$$\left|Ef(X(T)) - Ef(\hat{X}^N(T))\right|, \quad (5.32)$$

gdzie $\hat{X}^N(t)$ jest dyskretną aproksymacją procesu $X(t)$.

W [81] P.E Kloeden oraz E. Platen przedstawili wiele schematów aproksymacji o różnych rzędach zbieżności. Pierwszą grupą aproksymacji są schematy wynikające z rozwinięcia trajektorii procesu w szereg Taylora, z których najprostszym jest schemat Eulera. W schemacie tym, przedział czasu jest dzielony na N równych odcinków tworząc podział

$$M_N = (0, h, \dots, Nh=T) \quad (5.33)$$

i aproksymacja jest obliczana w kolejnych punktach podziału zgodnie z poniższymi wzorami:

$$\begin{aligned}\hat{X}_0 &= X_0 \\ \hat{X}_{n+1}^N &= \hat{X}_n^N + b(nh, \hat{X}_n^N)h + \sigma(nh, \hat{X}_n^N)\beta_{n+1},\end{aligned}\tag{5.34}$$

gdzie $(\beta_n; n=1, \dots, N)$ jest ciągiem niezależnych wektorów losowych o rozkładzie normalnym, wartości średniej równej zero i macierzy kowariancji Id. O zbieżności schematu Eulera mówi następujące twierdzenie:

Twierdzenie 5.3 (o zbieżności schematu Eulera dla procesów Wienera) [81].

Założmy, że dla dowolnych $x, y \in \mathbb{R}^d$ oraz dla dowolnych $s, t \in [0, T]$ spełnione są następujące warunki:

1. $E(|X_0|^2) < \infty$,
2. $E(|X_0 - \hat{X}_0^N|^2)^{1/2} \leq K_1 \sqrt{h}$,
3. $|b(t, x) - b(t, y)| + |\sigma(t, x) - \sigma(t, y)| \leq K_2 |x - y|$,
4. $|b(t, x)| + |\sigma(t, x)| \leq K_3 (1 + |x|)$,
5. $|b(s, x) - b(t, x)| + |\sigma(s, x) - \sigma(t, x)| \leq K_4 (1 + |x|) \sqrt{|s - t|}$,

dla pewnych stałych K_1, K_2, K_3, K_4 , to istnieje taka stała K_5 , niezależna od N , że

$$E(|X(T) - \hat{X}^N(T)|) \leq K_5 h^{1/2}.\tag{5.35}$$

Dla poprawienia zbieżności można zastosować oczywiście schematy Taylora wyższych rzędów. Schematem o lepszej zbieżności jest schemat Milsteina [81], dla którego aproksymacja wygląda następująco:

$$\begin{aligned}\hat{X}_0 &= X_0, \\ \hat{X}_{n+1}^N &= \hat{X}_n^N + b(nh, \hat{X}_n^N)h + \sigma(nh, \hat{X}_n^N)\beta_{n+1} + \frac{1}{2}\sigma\sigma'((\beta_{n+1})^2 - h).\end{aligned}\quad (5.36)$$

Jak widać, schemat ten różni się od poprzedniego dodaniem jednego członu. Twierdzenie o zbieżności tej aproksymacji i jego dowód można znaleźć w ([8I], str. 350, tw.10.3.5).

Dla uzyskania zbieżności wyższego rzędu można zastosować schematy z większą liczbą składników. W [8I] są opisane również schematy Taylora, które dają zbieżność rzędu 1,5 oraz 2.

Innym podejściem jest zastosowanie aproksymacji metodą Rungego-Kutty. Najprostsza aproksymacja tego typu wygląda następująco:

$$\begin{aligned}\hat{X}_0 &= X_0, \\ \hat{X}_{n+1}^N &= \hat{X}_n^N + \frac{1}{2}(b(nh, \hat{X}_n^N) + b((n+1)h, \tilde{X}_n^N))h + \frac{1}{2}(\sigma(nh, \hat{X}_n^N) + \sigma((n+1)h, \tilde{X}_n^N))\beta_{n+1},\end{aligned}\quad (5.37)$$

gdzie

$$\tilde{X}_n^N = \hat{X}_n^N + b(nh, \hat{X}_n^N)h + \sigma(nh, \hat{X}_n^N)\beta_{n+1}.\quad (5.38)$$

Odmianą tej metody jest dyskretyzacja przedstawiona przez Platena [8I]:

$$\hat{X}_{n+1}^N = \hat{X}_n^N + b(nh, \hat{X}_n^N)h + \sigma(nh, \hat{X}_n^N)\beta_{n+1} + \frac{1}{2\sqrt{h}}(\sigma(nh, \tilde{X}_n^N) - \sigma(nh, \hat{X}_n^N))((\beta_{n+1})^2 - h)\quad (5.39)$$

gdzie

$$\tilde{X}_n^N = \hat{X}_n^N + b(nh, \hat{X}_n^N)h + \sigma(nh, \hat{X}_n^N)\sqrt{h}.\quad (5.40)$$

Oba powyższe schematy mają zbieżność rzędu 1. Tu również stosując rozwinięcia z większą liczbą składowych możemy uzyskać zbieżność rzędu 1.5, czy 2 ([8I]).

Więcej informacji na temat metod aproksymacji, jak i szacowania błędów można znaleźć w publikacjach V. Bally'ego oraz D. Talay'a [9], [11], [10], [134].

W wykonanych przeze mnie wcześniej badaniach symulacyjnych do pracy magisterskiej [131] wykazałem, że dla różnych równań, również wielowymiarowych, otrzymane wyniki zarówno wartości oczekiwanych jak i wariancji dla różnych metod dyskretyzacji SRR różnią się bardzo nieznacznie. Podsumowując, możemy stwierdzić, że sposób dyskretyzacji nie ma znaczącego wpływu na otrzymaną wartość oczekiwaną $E(X(T))$, dlatego w modelowaniu używałem wyłącznie metody Eulera aproksymacji SRR, jako metody najprostszej, o najmniejszym nakładzie obliczeniowym.

5.5.2 Numeryczna aproksymacja procesów Levy'ego

Dotychczas rozważaliśmy aproksymację SRR dla równań względem procesów Wienera. Rozważmy teraz równanie ogólniejsze

$$X(t) = X_0 + \int_0^t f(s, X(s^-)) dZ(s),$$

gdzie Z jest procesem Levy'ego. Rozważając aproksymację SRR względem procesów Levy'ego trzeba stwierdzić, że udowodnienie zbieżności schematów aproksymacji w tym przypadku jest znacznie trudniejsze. W pracy [117] Protter i Talay przedstawili pewne twierdzenia dotyczące zbieżności aproksymacji dla SRR Levy'ego.

Twierdzenia te wymagają dość mocnych założeń dotyczących funkcji f i g , a ponadto prędkość zbieżności jest również zależna od pewnych funkcji, a nie jest przedstawiona wprost w zależności od liczby kroków. Jednak wnioski z tych stwierdzeń uzasadniają poprawność zastosowania schematu dyskretyzacji Eulera dla SRR względem procesu Levy'ego, co pozwala na numeryczne obliczanie wartości oczekiwanych funkcjonałów rozwiązań SRR względem półmartyngałów.

6.0 Modelowanie poszczególnych elementów procesu chorobowego za pomocą SRR.

W rozdziale tym przedstawiony zostanie stworzony przeze mnie ogólny stochastyczny model procesu chorobowego, jak też zostaną przedstawione modele poszczególnych etapów procesu postępowania klinicznego.

6.1 Ogólna postać SRR procesu chorobowego

W analizie przebiegu choroby mamy do czynienia z istnieniem bardzo różnych czynników wpływających na przebieg choroby. Mogą one wpływać na powstanie, modyfikację przebiegu lub zejście procesu chorobowego. Ogólna postać stochastycznego równania różniczkowego symulującego proces chorobowy powinna uwzględniać wszystkie możliwe elementy i ich wpływ na przebieg choroby. Poniżej przedstawiam zaproponowany przeze mnie stochastyczny model choroby. Model ten będzie opisany wzorem

$$\begin{aligned} \mathbf{X}^d(t) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^t \mathbf{a}(s, \mathbf{X}^d(s)) ds + \int_0^t \boldsymbol{\sigma}(s, \mathbf{X}^d(s)) d\mathbf{W}^n(s) + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_p(s)}(s) + \\ + \int_0^t \boldsymbol{\gamma}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_k(s)}(s) \end{aligned} \quad (6.1)$$

Wzór ten będę w dalszych rozważaniach uważał za ogólną postać równania stochastycznego procesu chorobowego. Znaczenie poszczególnych członów wymaga jednak szczegółowego opisu.

$\mathbf{X}^d(t)$ jest d-wymiarowym procesem stochastycznym, w którym poszczególnymi składowymi mogą być zarówno zmienne będące czynnikami ryzyka, zmienne wpływające na modyfikację przebiegu choroby, zmienne opisujące wielkości fizjologiczne, morfologiczne jak i wielkości prognostyczne.

Dodatkowymi, wyróżnionymi elementami powinny być dyskretne zmienne określające istnienie lub nieistnienie stanu chorobowego, stanów określających zmiany zaawansowania choroby oraz możliwe, istotne stany końcowe. Stany określające stopień zaawansowania choroby to stany, które mogą pojawiać się w przebiegu choroby, i które, w przypadku pojawienia się, w znaczącym stopniu wpływają na dalszy przebieg choroby. Takimi stanami mogą być, na przykład w modelowaniu przebiegu chorób nowotworowych, przejście masy guza poza obręb określonej tkanki, zajęcie węzłów chłonnych, czy pojawienie się przerzutów do innych narządów.

Pojęcie istotnego stanu końcowego obejmuje nie tylko wyzdrowienie albo zgon, ale także wystąpienie innych stanów zdrowotnych istotnych dla pacjenta, w szczególności określonych następstw, powikłań, czy działań ubocznych [70]. Precyzując pojęcia, następstwa są to możliwe zarówno pozytywne jak i negatywne zmiany jakościowe stanu pacjenta, np. następstwem pozytywnym może być remisja chłonnika żołądka w wyniku eradykacji *Helicobacter pylori*. Powikłania są to negatywne skutki procesu chorobowego. Dobrymi przykładami są transformacje nowotworowe na podłożu przełyku Barreta lub przewlekłego zapalenia żołądka. Działania uboczne dotyczą negatywnych zjawisk w organizmie wywołanych przeprowadzoną terapią. W modelowaniu nie ma właściwie różnicy między powikłaniami, a działaniami ubocznymi, poza tym, że działania uboczne dotyczą wyłącznie procesu terapeutycznego.

Uwzględniając powyższe uwagi możemy rozłożyć proces choroby $X^d(t)$ na składowe, i przedstawić go w sposób następujący:

$$X^d = [R_r^{d_1}, R_f^{d_2}, R_m^{d_3}, R_p^{d_4}, \Theta^{d_5}, \Psi^{d_6}],$$

gdzie $d = d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6$.

Poszczególne składowe wektorowego procesu stochastycznego są następujące:

- $R_r^{d_1}$ - proces zmian czynników ryzyka,
- $R_f^{d_2}$ - proces zmian wielkości fizjologicznych, patofizjologicznych i patomorfologicznych istotnych dla procesu chorobowego,

- $R_m^{d_3}$ - proces stochastyczny opisujący zmiany wielkości modyfikujących przebieg choroby, (np. parametry terapeutyczne),
- $R_p^{d_4}$ - proces stochastyczny opisujący zmiany czynników rokowniczych,
- Θ^{d_5} - wektor określający istnienie choroby oraz zmienne związane ze stopniem zaawansowania choroby,
- Ψ^{d_6} - wektor zmiennych określających osiągnięcie istotnych stanów końcowych.

X_0^d oznacza początkowy rozkład prawdopodobieństwa wektora X^d . Jeśli w danym momencie potrafimy określić /zmierzyć, zbadać/ dany czynnik, to przyjmujemy wartość zmiennej w sposób deterministyczny. Jeśli nie, to możemy daną wielkość określić w postaci pewnej zmiennej losowej o określonym rozkładzie prawdopodobieństwa, i w modelowaniu numerycznym losować wartości początkowe według tego rozkładu. W praktyce bardzo często mamy do czynienia z taką sytuacją, ponieważ jeśli nawet badania nie potwierdzają istnienia transformacji nowotworowej, to nie mamy absolutnej pewności, że w pozornie zdrowym organie nie ma żadnych komórek nowotworowych. Oznacza to, że u pacjenta teoretycznie zdrowego zmienna $\Theta^1=0$ tylko z pewnym prawdopodobieństwem, z reguły mniejszym od jedności.

Funkcja $\mathbf{a}(s, X^d(s))$ jest wektorową, d-wymiarową funkcją mierzalną, określającą zależności fizjologiczne, patofizjologiczne i patomorfologiczne, która może być interpretowana jako funkcja określająca „oczekiwaną naturalną” historię choroby. W literaturze można spotkać rozmaite sposoby matematycznego modelowania przebiegu różnych chorób, również rozrostu procesów nowotworowych [12][178], [110], [120].

Dla wszystkich składowych przedziałami stałych X^i (zarówno regulowanych jak i nie) wartość $a^i(s, X^d(s))=0$. Jeśli $X^i(s)$ będzie składową związaną z zaawansowaniem procesu chorobowego, to oczywiście dopóki pacjent jest zdrowy musi ona mieć wartość 0, czyli musi być spełniony warunek:

$$a^i(s, X^d(s)) = 0 \text{ dla } \Theta^i=0. \quad (6.2)$$

Człon

$$\int_0^t \sigma(s, X^d(s)) dW(s) \quad (6.3)$$

opisuje zmienność procesu przebiegu choroby. Sama funkcja $\sigma(s, X^d(s))$ jest funkcją macierzową o wymiarach $d \times n$, gdzie n jest wymiarem określonego pólmartyngału. Jako proces opisujący zmienność procesu chorobowego można przyjąć wielowymiarowy proces Levy'ego. Wydaje się jednak, że o ile nie ma wyraźnych powodów wystarczy zastosowanie procesu Wienera, który jest szczególnym przypadkiem procesu Levy'ego. Jest on ponadto łatwiejszy do numerycznego symulowania. Oczywiście, dla wszystkich składowych X^i o stałych wartościach w określonych przedziałach czasu mamy

$$\sigma^{i,j}(s, X^d(s)) = 0, \quad (6.4)$$

i również jak w przypadku składowych funkcji wektorowej \mathbf{a} , jeśli $X^i(s)$ będzie składową związaną z zaawansowaniem procesu chorobowego, to dopóki pacjent jest zdrowy musi ona przyjmować wartość 0, czyli musi być spełniony warunek

$$\sigma^{i,j}(s, X^d(s)) = 0 \text{ dla } \Theta^i = 0. \quad (6.5)$$

Składowa równania

$$\int_0^t \eta(s, X^d(s^-)) d\hat{N}^{\lambda_p(s)}(s) \quad (6.6)$$

odpowiada procesowi powstania i rozwoju zaawansowania choroby. Oznaczając odpowiednio $d_p = d_1 + d_2 + d_3 + d_4$ oraz $d_k = d_p + d_5$, w większości przypadków, szczególnie, jeśli chodzi o transformację nowotworową, wartość funkcji $\eta^i(s, X^d(s^-))$ możemy zapisać jako

$$\eta^i(s, X^d(s^-)) = \begin{cases} 0 & \text{dla } i \leq d_p \text{ lub } i > d_k \\ 1 & \text{dla } i \in (d_p, d_k] \end{cases} \quad (6.7)$$

czyli inaczej

$$\eta^i(s, X^d(s^-))=1 \quad (6.8)$$

dla składowych związanych z wektorem Θ oraz

$$\eta^i(s, X^d(s^-))=0 \quad (6.9)$$

dla wszystkich pozostałych.

Proces $\hat{N}^{\lambda_p(s)}(s)$ jest, jak wcześniej zdefiniowałem w rozdziale 5.3.2, uogólnieniem procesu Poissona, a funkcja $\lambda_p(t)$ sprowadza się najczęściej do jednowymiarowej funkcji $\lambda_p(R_p^{d_4}(t))$, która, jak zostało powyższej stwierdzone, określa intensywność zapadalności.

Wreszcie ostatni człon

$$\int_0^t \gamma^i(s, X^d(s^-)) d\hat{N}^{\lambda_e(s)}(s) \quad (6.10)$$

opisuje powstanie określonego stanu końcowego choroby. Analogicznie jak wyżej, można określić $d_p=d_1+d_2+d_3+d_4+d_5$ oraz $d_k=d_p+d_6$ i napisać

$$\gamma^i(s, X^d(s^-)) = \begin{cases} 0 & \text{dla } i \leq d_p \\ 1 & \text{dla } i \in (d_p, d_k] \end{cases} \quad (6.11)$$

czyli inaczej

$$\gamma^i(s, X^d(s^-))=1 \quad (6.12)$$

dla składowych związanych z wektorem Ψ i

$$\gamma^i(s, X^d(s^-))=0 \quad (6.13)$$

dla wszystkich pozostałych.

Mając tak określone SRR możemy modelować przebiegi choroby analizując wpływ rozmaitych czynników na zmianę zapadalności, na zmianę przebiegu, na ryzyko powikłań, a także możemy stosować wnioski w celu zbudowania odpowiedniego schematu analizy decyzyjnej.

W związku z tym, że w ogólnym stochastycznym równaniu choroby większość współczynników macierzy σ , η , γ , będzie miała wartość 0, celowe jest rozpatrywanie SRR choroby jako układu SRR, odpowiadających poszczególnym podprocesom.

6.2 Równanie procesu profilaktycznego.

Pierwszym zadaniem modelowania stochastycznego procesu profilaktycznego jest określenie wektora czynników ryzyka dla choroby X. Wektor ten oznaczmy jako

$$\mathbf{R}_r^{d_1} = [r_1, r_2, \dots, r_{d_1}],$$

gdzie poszczególne składowe wektora $\mathbf{R}_r^{d_1}$ oznaczają wartości określonych czynników ryzyka. Czynniki ryzyka możemy podzielić w zależności od sposobu zmienności na:

1. Czynniki ryzyka stałe (np. płeć, stan pooperacyjny w raku żołądka, obciążenie genetyczne),
2. Czynniki ryzyka określone za pomocą funkcji czasu (np. wiek, czas narażenia na ekspozycję czynnika szkodliwego),
3. Czynniki ryzyka opisane za pomocą procesu stochastycznego (np. charakterystyka stanów przedrakowych – proces Barreta w raku przełyku czy zanikowe zapalenie żołądka w raku żołądka).

Niezależnie od rodzaju zmienności czynniki te mogą być regulowane lub nie. Czynniki regulowane to taki, który przynajmniej w pewnym zakresie zależy od człowieka, i który możemy zmieniać. Przy czym dla uściślenia pojęć należy zwrócić uwagę na różnicę pojęć stały/zmienny oraz regulowany/nie regulowany.

Definicja 6.1 Składową stałą wektora \mathbf{X}^d nazywamy składową, której wartość nie zmienia się wewnątrz rozpatrywanego przedziału czasowego $(0, T)$, czyli uogólniając

$$X^i(t) = \text{const} \text{ dla } t \in (0, \infty).$$

Definicja 6.2 Składową regulowaną wektora \mathbf{X}^d nazywamy składową, na której wartość możemy wpływać w sposób deterministyczny.

Porównując obie definicje należy zauważyć, że składowa stała może być również składową regulowaną, przy czym w związku ze spełnianiem warunku $X^i(t) = \text{const}$ regulacja w tym przypadku może dotyczyć wyłącznie ustawienia wartości początkowej określonego czynnika, czyli ustalenia $X^i(0) = A$. Przykładem stałego czynnika regulowanego może być zmienna określająca wykonanie lub niewykonanie zabiegu operacyjnego o różnym zakresie, i analizie dalszych losów chorego.

Tworząc układ stochastycznych równań różniczkowych procesu profilaktyki, musimy uwzględnić równania dla czynników ryzyka określonych w postaci procesu stochastycznego, jak i główne stochastyczne równanie profilaktyki, które otrzymamy po uproszczeniu równania (6.1). Ponieważ przy analizie profilaktyki zarówno człony drugi, trzeci jak i ostatni są zwykle równe 0, zatem otrzymamy

$$\mathbf{X}^d(t) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_p(R^{d_1}(s))}(s), \quad (6.14)$$

gdzie $\mathbf{R}^d(t)$ – wektorowy proces czynników ryzyka i $\lambda_p(\mathbf{R}^d(t))$ zależność parametru λ od czynników ryzyka. Funkcja $\lambda_p(t)$ oznacza tutaj zależność intensywności zapadalności w analizowanej populacji od czasu.

W analizie procesu profilaktyki uwzględniamy zasadniczo tylko składowe $R_p^{d_1}$ oraz Θ^{d_5} , przy czym Θ najczęściej ma jedną składową (chyba, że rozważamy problem np. raka przełyku w całości, a nie konkretnej postaci tego raka.)

Dla opisu wektorowego SRR musimy ponadto określić równania dla wszystkich czynników ryzyka określonych za pomocą równania stochastycznego, które w pewnych przypadkach mogą mieć postać równania przebiegu choroby.

6.3 Proces rozwoju choroby.

Modele rozwoju choroby mogą być tworzone w bardzo różny sposób. W literaturze można znaleźć różne metody modelowania rozwoju choroby w postaci pewnych funkcji matematycznych [12], [110], [120]. Trzeba określić modele procesów fizjologicznych i patofizjologicznych, istotnych w rozwoju i przebiegu danej jednostki chorobowej. Ogólne równanie choroby (6.1) zostało przedstawione powyżej. Jeżeli u pacjenta postawiono diagnozę, to można już nie uwzględniać składowej SRR związanej z powstaniem choroby. Co prawda, fakt istnienia choroby nowotworowej nie wyklucza powstania niezależnie drugiej transformacji nowotworowej, co potwierdzają doniesienia o przypadkach pacjentów z chorobą nowotworową, w której współistniały histologicznie dwa typy nowotworu. Ponieważ jednak takie zdarzenie jest stosunkowo mało prawdopodobne, jak również losy pacjentów zależą w tym momencie zwykle od procesu bardziej zaawansowanego, więc możemy uprościć zagadnienie pomijając w analizie tę możliwość.

Analizując sam przebieg i rozwój choroby, również w przypadkach terapii paliatywnej, możemy równanie przebiegu choroby przedstawić w sposób następujący:

$$\mathbf{X}^d(s) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^s \mathbf{a}(s, \mathbf{X}^d(s)) ds + \int_0^s \boldsymbol{\sigma}(s, \mathbf{X}^d(s)) d\mathbf{W}^n(s). \quad (6.15)$$

O ile potrafimy dokładnie określić parametry procesu chorobowego w danym momencie, to \mathbf{X}_0 jest wektorem wartości określonych w danej chwili, jeśli nie, to możemy określić początkowy rozkład wartości. W przypadku procesu przebiegu choroby, można włączyć składowe określające symptomatologię, szczególnie przy leczeniu paliatywnym, aby ocenić wpływ leczenia paliatywnego na poziom dolegliwości. Możemy tu przyjmować jako parametry wartości fizjologiczne, np. poziomy badań laboratoryjnych, wartości morfologiczne, np. głębokość naciekania, istnienie przerzutów do węzłów chłonnych czy narządów odległych. W przypadku

rozważania czynników takich jak powstanie zajęcia węzłów chłonnych czy przerzutów odległych, wskazane jest uwzględnienie tego w części powikłań, jako człon trzeci, czyli

$$\mathbf{X}^d(s) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^s \mathbf{a}(s, \mathbf{X}^d(s)) ds + \int_0^s \boldsymbol{\sigma}(s, \mathbf{X}^d(s)) d\mathbf{W}^n(s) + \int_0^s \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_p(s)}(s), \quad (6.16)$$

przy czym możemy przyjąć, że

$$\eta^i(s, \mathbf{X}^d(s^-)) = \begin{cases} 1 & \text{dla składowych wektora } \Theta \\ 0 & \text{dla pozostałych} \end{cases} \quad (6.17)$$

Podobnie jak w procesie profilaktyki wszystkie parametry procesu chorobowego możemy podzielić w zależności od zmienności względem czasu na:

- 1 parametry stałe,
- 2 parametry określone za pomocą funkcji czasu,
- 3 parametry opisane za pomocą procesu stochastycznego.

W trzecim przypadku należy w ramach układu równań utworzyć SRR symulujące przebieg danego parametru.

6.4 Proces diagnostyczny.

Proces diagnostyczny jest w pewnym sensie procesem statycznym. Diagnoza polega na możliwie dokładnym określeniu stanu pacjenta w określonym punkcie czasu. Najczęściej możemy przyjąć założenie, że stan pacjenta, w odpowiednio krótkim interwale czasowym, odpowiadającym przeprowadzaniu badania, nie zmienia się. Jak opisano w rozdziale poprzednim, jeśli w procesie stochastycznym $\mathbf{X}(t, \omega)$ ustalimy czas, to otrzymamy wektor losowy w punkcie t z pewnym rozkładem prawdopodobieństwa. Dlatego proces diagnostyczny, poza sytuacjami wyjątkowymi, sprowadza się do określenia rozkładu prawdopodobieństwa stanu pacjenta w momencie

t, czyli do szczegółowego, z możliwie małym marginesem błędu określenia w ogólnym równaniu chorobowym wektora X_0^d .

Jeśli natomiast proces diagnostyczny jest rozciągnięty w dłuższym czasie, albo polega na badaniach zmian parametrów w pewnym okresie, to możemy mówić o diagnostycznym procesie stochastycznym.

Rozważając możliwości komputerowego wspomaganie diagnostyki obrazowej w niedalekiej przyszłości, można jako metodę diagnostyczną, rozciągniętą w czasie, przyjąć ocenę ewolucji dokonujących się zmian otrzymanych w badaniach obrazowych, lub też uwzględnić ocenę reakcji na podawane leki.

Z klinicznego punktu widzenia możemy podzielić oceniane zmienne w sposób następujący:

- Diagnostyczne czynniki ryzyka,
- Objawy podmiotowe,
- Objawy przedmiotowe,
- Parametry fizjologiczne i patofizjologiczne,
- Parametry morfologiczne.

Diagnostyczne czynniki ryzyka to czynniki mające znaczenie dla ustalenia prawdopodobieństwa a priori możliwych rozpoznań.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe to informacje, które lekarz uzyskuje podczas badania i rozmowy z pacjentem.

Parametry fizjologiczne to wyniki rozmaitych badań laboratoryjnych, immunologicznych, serologicznych, których wyniki mogą być zarówno dyskretne jak i ciągłe.

Parametry morfologiczne określają zmiany, które możemy obejrzeć korzystając z rozmaitych technologii. Możemy tu wyróżnić trzy główne grupy badań:

- 1 Badania histopatologiczne – polegają na ocenie mikroskopowej pobranych tkanek lub komórek. Wynik otrzymujemy w postaci opisu zmian oraz rozpoznania budowy mikroskopowej zmiany. Badania te są nadal uważane za „Złoty standard” diagnostyki onkologicznej.

- 2 Badanie endoskopowe - badania umożliwiają oglądanie zmian makroskopowych w kolorach naturalnych.
- 3 Badania radiologiczne – badania różnymi technologiami (Radiologia klasyczna, USG, scyntygrafia, MRI, TK, PET itp.) umożliwiające ocenę wszystkich tkanek i narządów, nie tylko tych dostępnych badaniom endoskopowym.

Wszystkie te badania obrazowe uzupełniają się wzajemnie. W przypadku diagnostyki nowotworowej przewodu pokarmowego konieczna jest zarówno miejscowa ocena makroskopowa wykonana podczas endoskopii, ocena typu nowotworu w badaniu mikroskopowym, jak i badania oceniające stopień zaawansowania tzn. echoendoskopia – (ocena zaawansowania miejscowego), TK – zmiany w węzłach chłonnych czy USG – zmiany odległe.

Parametry wykorzystane w modelowaniu stochastycznym mogą być parametrami dyskretnymi (rozpoznanie histopatologiczne) lub ciągłe (wartości różnych funkcji obrazu endoskopowego).

6.5 Proces terapeutyczny

Proces terapeutyczny możemy przedstawić w następujący sposób. Jest to pewien proces wektorowy, o dwóch typach składowych. Jedną grupę parametrów, to określone parametry stanu pacjenta, a drugą grupę to parametry terapii, przy czym każdy parametr odpowiada jednemu możliwemu sposobowi terapii. Oczywiście, możliwe jest wspólne występowanie czynników terapeutycznych, co odpowiada terapii złożonej. Zagadnienie możemy przedstawić następująco.

Niech proces terapii będzie oznaczony jako \mathbf{T} z elementami składowymi \mathbf{T}^1 oraz \mathbf{T}^2 . Zadanie modelowania okreśmy następująco – znaleźć taki wektor \mathbf{T}^2 , aby maksymalizować prawdopodobieństwo uzyskania wektora \mathbf{T}^1 w określonym zakresie wartości w określonym czasie. Spełnienie tego warunku może oznaczać wyzdrowienie pacjenta w określonym czasie. Inna optymalizacja może polegać na dobraniu wektora \mathbf{T}^2 tak, aby wektor \mathbf{T}^1 był jak najdłużej poza pewnym zakresem, co może oznaczać n.p. utrzymanie pacjenta przy życiu. Matematycznie możemy zagadnienie optymalizacji terapii sformalizować w sposób następujący:

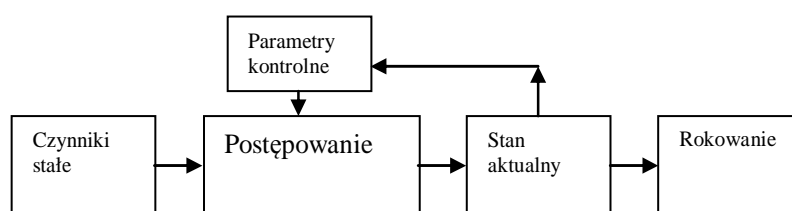
Definicja 6.3 Określmy $\Psi(X)$ jako pewien funkcjonal rzeczywisty, określony na procesie chorobowym X . Optymalnym wektorem terapii \mathbf{T}^2 nazywamy wektor, dla którego $E(\Psi(X^T))$ przyjmuje wartość maksymalną, gdzie X^T jest procesem chorobowym z ustalonym przebiegiem składowych \mathbf{T}^2 (z ustaloną terapią).

Funkcjonał $E(\Psi(X^T))$ może, jak to powyżej napisano, określać np. czas przeżycia, ale może również uwzględniać rozmaite współczynniki związane z oceną jakości życia lub z uwzględnieniem współczynników na niepełnosprawność, dla przeprowadzenia pełniejszej analizy decyzyjnej.

Elementy wektora \mathbf{T}_2 mogą mieć różną charakterystykę:

- Dyskretne, np. operacja,
- Okresowo ciągłe – podawanie leków.

Oczywiście system taki może być dynamiczny, tzn. zmienne stanu pełnią rolę czynników kontrolnych i w zależności od wartości tych zmiennych można w trakcie terapii modyfikować wektor \mathbf{T}^2 .



Rys. 6.1 Schemat „regulacji” procesu terapii.

Schemat zależności przedstawiono na rysunku 6.1. Blok rokowania na schemacie odpowiada grupie określonych funkcjonałów $\Psi(X)$.

6.6 Proces rokowniczy

Proces rokowniczy ma na celu próbę oszacowania dalszych losów pacjenta. Matematycznie możemy określić ten problem jako wyznaczanie wartości oczekiwanej pewnego funkcjonału $E(\Psi(X))$. Funkcjonał ten może zależeć tylko od wartości w pewnym określonym momencie czasu w przeszłości, np.

$$\Psi(X^d) = \hat{\Psi}(X^d(T)) \quad (6.18)$$

gdzie $\hat{\Psi}(X^d(T)) : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ jest określoną funkcją.

Wtedy mamy

$$E(\Psi(X)) = E(\hat{\Psi}(X^d(T))). \quad (6.19)$$

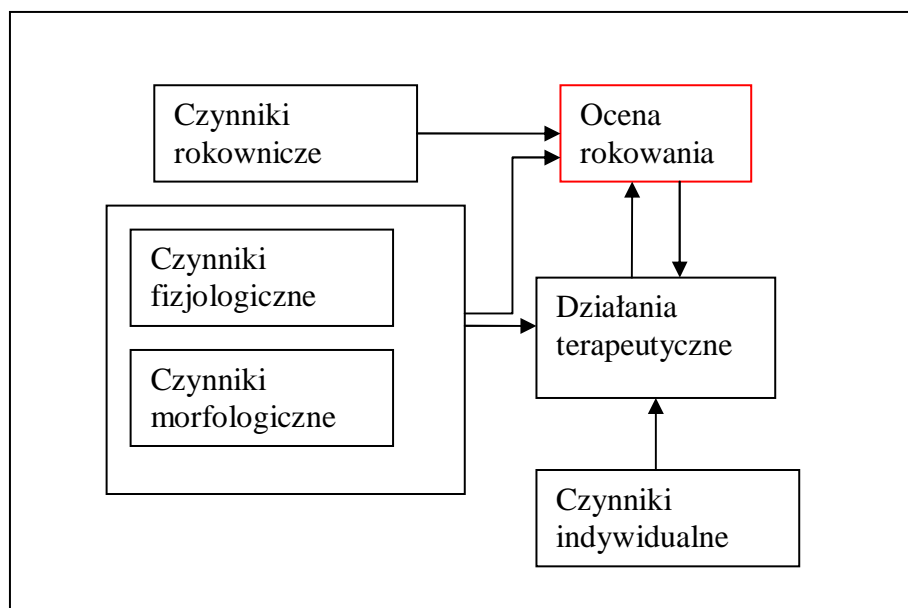
Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na to, że jeśli funkcjonał $\Psi(X^d)$ określa wystąpienie lub niewystąpienie pewnego stanu (zgonu, powikłania, remisji) to dla poprawności wyrażenia (6.19) powinien on mieć własność stopu (def. 5.15). W przeciwnym wypadku nie będziemy potrafili wyznaczyć wartości $E(\Psi(X))$.

Jako przykład takiego funkcjonału można podać sposób oceny rokowania w chorobach nowotworowych, gdzie najczęściej stosowanym parametrem jest tzw. przeżycie pięcioletnie.

Charakterystyka procesu rokowniczego jest w zasadzie zasadniczą oceną jakości dla procesów terapeutycznego, rehabilitacyjnego oraz profilaktycznego. Od poprawnego zamodelowania procesu rokowniczego w zasadniczym stopniu zależy jakość całego naszego modelu.

Elementami wektora procesu rokowniczego są czynniki rokownicze, parametry stanu pacjenta określone w procesie terapeutycznym, parametry stanu istotne dla pacjenta, nie biorące udziału w monitorowaniu pacjenta oraz parametry wektora terapeutycznego. Optymalizacja działania całego systemu profilaktyczno-diagnostyczno-terapeutyczno-rehabilitacyjnego matematycznie rzecz biorąc sprowadza

się do uzyskania optymalnej wartości oczekiwanej określonego funkcjonału procesu rokowniczego.



Rys. 6.2 Schemat struktury procesu rokowniczego.

Schemat modelowania procesu rokowniczego został przedstawiony na rysunku 6.2.

6.7 Proces rehabilitacyjny

Proces rehabilitacyjny jest, w sensie modelowania matematycznego, rodzajem procesu terapeutycznego, z tym, że po pierwsze mamy inny zestaw parametrów \mathbf{T}^2 , a po drugie dla oceny procesu rehabilitacyjnego tworzymy funkcjonały rokownicze w trochę inny sposób niż dla procesu terapeutycznego. Podstawowym problemem rehabilitacyjnym nie są parametry oceniające stopień zaawansowania danej choroby, czy w szczególnym przypadku zdrowia lub choroby, ale dotyczą stopnia powrotu konkretnej czynności czy możliwości. Zasadniczym efektem leczenia powinno być wyzdrowienie, więc dla procesu terapeutycznego ocenę jakości będzie wartość oczekiwana funkcjonału przyjmującego wartości najczęściej ze zbioru $\{0,1\}$, przy czym z punktu widzenia matematycznego chodzi o osiągnięcie lub uniknięcie konkretnego

stanu. Wartość oczekiwaną funkcjonału można interpretować w zależności od sposobu jego określenia jako prawdopodobieństwo wyzdrowienia lub zgonu.

W przypadku procesu rehabilitacyjnego z reguły istotne jest nie tyle osiągnięcie czy uniknięcie jakiegoś stanu, ile o zbliżenie się do pewnych wartości optymalnych, określających stopień sprawności pacjenta, dlatego miarą jakości procesu rehabilitacyjnego będzie nie tyle wartość prawdopodobieństwa osiągnięcia danego zakresu, ile wartość oczekiwana uzyskanego stopnia sprawności.

7.0. Modele procesów wybranych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego

W rozdziale tym przedstawiłem i przetestowałem kilka utworzonych przeze mnie modeli procesów chorobowych związanych z powstawaniem i rozwojem nowotworów górnego odcinka przewodu pokarmowego.

7.1 Metody wyznaczania wartości parametrów stochastycznych modeli chorób.

Problem wyznaczenia wartości parametrów możemy sformułować następująco. Przyjmijmy, w pewnym uproszczeniu, że mamy zdefiniowany proces chorobowy w postaci procesu stochastycznego opisanego za pomocą następującego ogólnego stochastycznego równania różniczkowego choroby (6.1) w postaci różniczkowej

$$dX(t) = a(t, X(t))dt + \sigma(t, X(t))dW(t) + \eta(t, X(t))d\hat{N}^{\lambda_p(t, X(t))}(t) + \gamma(t, X(t))d\hat{N}^{\lambda_k(t, X(t))}(t), \quad (7.1)$$

lub w postaci całkowej:

$$X(t) = X_0 + \int_0^t a(s, X(s))ds + \int_0^t \sigma(s, X(s))dW(s) + \int_0^t \eta(s, X(s^-))d\hat{N}^{\lambda_p(t, X(s))}(s) + \int_0^t \gamma(s, X(s^-))d\hat{N}^{\lambda_k(t, X(s))}(s). \quad (7.2)$$

Spróbujmy opisać sposób oszacowania poszczególnych elementów tego równania. Wektor wartości początkowych X_0 jest wektorem wartości otrzymanych w wyniku postępowania diagnostycznego, opisującym stan pacjenta i parametry fizjologiczne i morfologiczne w chwili rozpoczęcia obserwacji, więc ustalenie jego wartości to zwykłe zagadnienie diagnostyczne. W tym miejscu można zauważyć,

że w modelowaniu stochastycznego równania różniczkowego nie jest konieczna znajomość konkretnej wartości wektora X_0 . Znając prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedniego stanu możemy podczas symulowania trajektorii losować wartości początkowe określające stan pacjenta według określonego rozkładu prawdopodobieństwa, uwzględniając w ten sposób w naszym modelu niepewność związaną z diagnozą obecnego stanu pacjenta.

Funkcja $b(t, X(t))$ jak pisałem wcześniej oznacza oczekiwany przebieg choroby. Czasami można w literaturze znaleźć opisy rozmaitych modeli zachowania się różnych chorób [123], [96], [14], jak i opinie na temat problemów związanych z takimi modelami [140]. Problem w tym, że jakość tych modeli nie zawsze jest zadowalająca. Czasem pewne funkcje mogą odpowiadać zależnościom fizjologicznym i na tej podstawie możemy w przybliżeniu opisywać i przewidywać zachowanie się odpowiednich parametrów zależnych.

Ogólnie ujmując, nie mając odpowiedniej liczby danych doświadczalnych musimy się oprzeć na znajomości fizjologii, patofizjologii oraz analizach naukowych opisujących modele choroby. Każdy model powinien być oczywiście zweryfikowany wykonaniem pewnej liczby symulacji i porównaniem ich wyników z danymi doświadczalnymi.

Jeśli jednak dysponowalibyśmy odpowiednią liczbą wiarygodnych obserwacji, przeprowadzonych w dłuższym okresie czasu, to można zoptymalizować model za pomocą odpowiednich metod statystycznych.

W [115] i [116] są opisane rozmaite metody estymacji, zarówno parametrycznej jak i nieparametrycznej zarówno dla funkcji unoszenia $a(t, X(t))$ jak i funkcji rozproszenia $\sigma(t, X(t))$. Jeśli znamy pewną liczbę pełnych trajektorii procesów chorobowych, to możemy stosować opisane np. w [115] metody estymacji największej wiarygodności.

Funkcje $\eta(t, X(t))$ oraz $\gamma(t, X(t))$ są funkcjami wektorowymi, dla których poszczególne składowe przybierają wartości 0 lub 1. Składowa $\eta^i(t, X(t))$ ma wartość jeden, jeśli i -ta składowa określa istnienie istotnej zmiany w związku z powstaniem lub rozwojem choroby. W przypadku choroby nowotworowej będą to parametry określające stopień zaawansowania choroby, takie jak przejście na kolejne warstwy tkanek (ocena stopnia T), zajmowanie kolejnych grup węzłów chłonnych (ocena N), czy powstanie przerzutów odległych do określonych narządów (ocena M). Natomiast

$\gamma^j(t, X(t))$ ma wartość jeden, o ile składowa j -ta procesu chorobowego określa odpowiedni istotny punkt końcowy. Dla choroby nowotworowej takimi punktami są wyzdrowienie, wznowa, zgon. Z powyższego opisu wynika, że określenie tych funkcji nie stanowi żadnego problemu.

Pewnym problemem jest natomiast określenie wartości funkcji intensywności zdarzeń $\lambda_p(t, X(t))$ oraz $\lambda_k(t, X(t))$. Tu sytuacja jest podobna do wyznaczania wartości funkcji rozproszenia $\sigma(t, X(t))$. W przypadku posiadania odpowiedniej bazy danych moglibyśmy określić przebieg jak i parametry powyższych funkcji za pomocą odpowiednich narzędzi statystycznych. W przeciwnym wypadku musimy korzystać z danych dotyczących wpływu odpowiednich czynników na powstanie (czynniki ryzyka) czy też na przebieg i rokowanie (czynniki rokownicze) choroby i na tej podstawie tworzyć opis funkcji intensywności odpowiednio dla powstania i zakończenia procesu chorobowego. W ten właśnie sposób w mojej pracy określałem funkcje intensywności dla procesów skokowych.

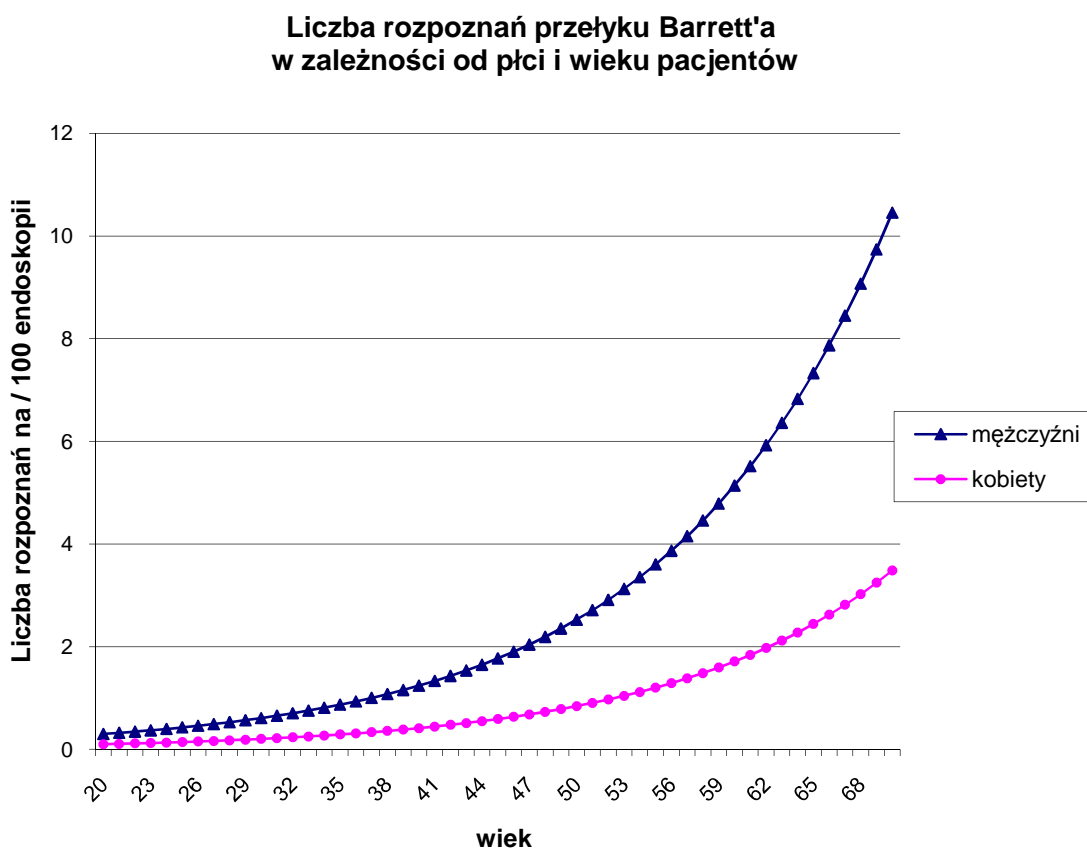
7.2. Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego przełyk Barrett'a.

W rozważaniach dotyczących przełyku Barretta możemy utworzyć SRR zarówno dla procesu profilaktyki, jak i dla procesu rozwoju choroby i rokowania. Dlatego najpierw przedstawię równanie procesu profilaktyki, a następnie równanie przebiegu choroby.

7.2.1 Stochastyczne równanie różniczkowe profilaktyki przełyku Barrett'a.

Jak przedstawiono w rozdziale drugim, potwierdzonymi czynnikami ryzyka dla rozwoju przełyku Barrett'a jest wiek, płeć męska, objawy GERD (Gastro-esophageal reflux disease – reflux żołądkowo-przełykowy), oraz otyłość. W publikacjach można znaleźć zależność zapadalności przełyku Barrett'a od wieku. Opierając się na wynikach prezentowanych w [16], przyjąłem ryzyko istnienia przełyku Barrett'a u mężczyzn 20

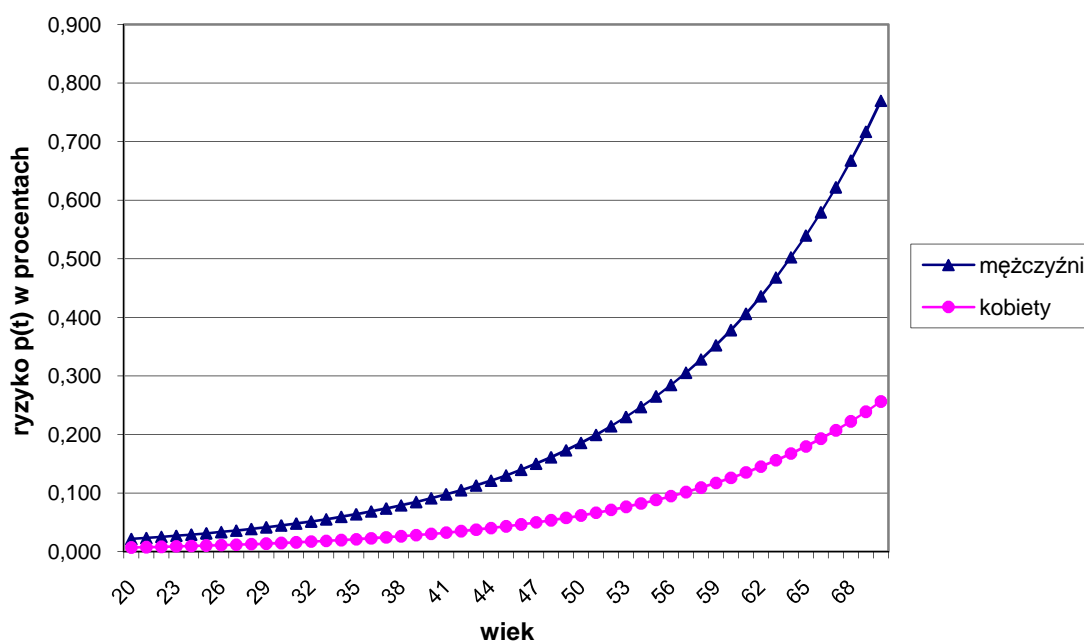
letnich na 0,3%, u kobiet 20-letnich na 0,1%, oraz przyjąłem, że ryzyko to rośnie o 7,36% na każdy rok starzenia się pacjenta. Zależność tę przedstawia wykres na rys 7.1.



Rys. 7.1 Zależność częstości istnienia przełyku Barrett'a od płci i wieku na podstawie [16].

Wyznaczając z powyższej zależności ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a w zależności od wieku osobno dla kobiet i mężczyzn, otrzymujemy zależność przedstawioną na wykresie na rysunku 7.2.

Ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a w ciągu roku w zależności od płci i wieku.



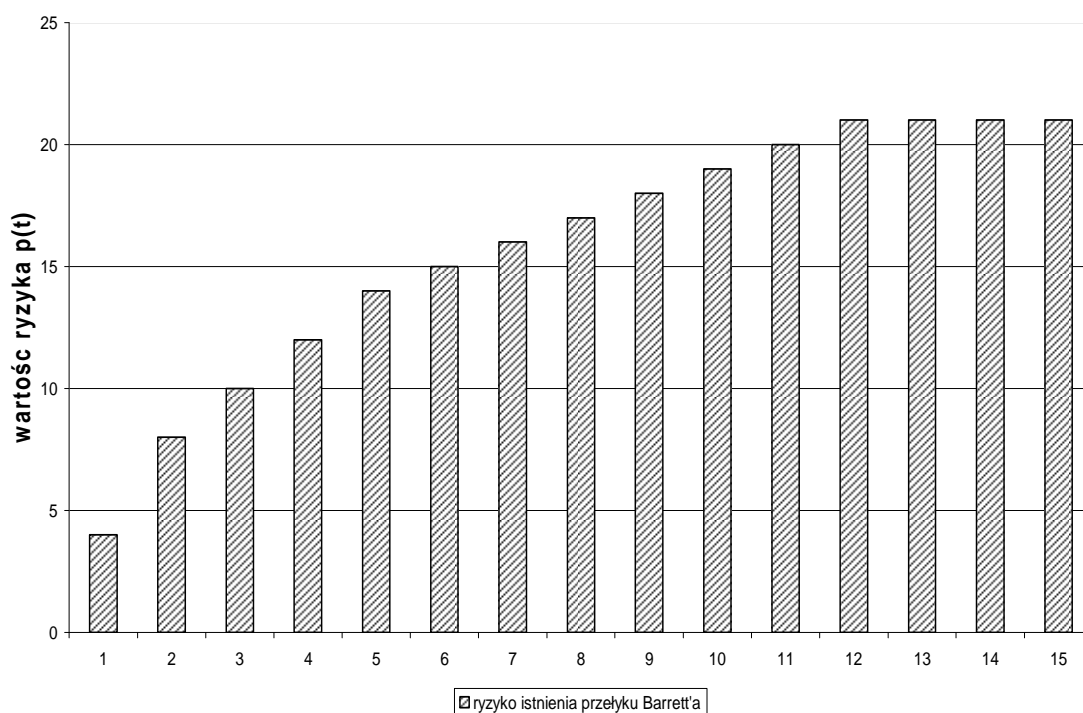
Rys 7.2 Zależność ryzyka rozwoju przełyku Barrett'a od wieku dla kobiet i mężczyzn.

W publikacji [38] przedstawiono dane dotyczące zależności ryzyka przełyku Barrett'a w zależności od BMI (Body Mass Index). Wyznaczając na podstawie tych danych wartości ryzyka względnego mamy:

- dla BMI z przedziału (25, 30] $RR= 1,49.$ (7.3)
- dla BMI > 30 $RR= 2,5.$

W rozdziale 2 w tabeli 2.2 przedstawiono zależność wzrostu ryzyka występowania przełyku Barrett'a w zależności od istnienia objawów GERD. Ponieważ zależność ta przedstawia względny wzrost częstotliwości występowania choroby, zatem wzrost ryzyka zachorowania wyznaczyłem w następujący sposób. Przyjąłem, że wzrost ryzyka jest równomierny w określonym przedziale czasowym, a więc funkcja przyrostu ryzyka utworzona na podstawie danych przedstawionych w tabeli 2.2 wygląda następująco:

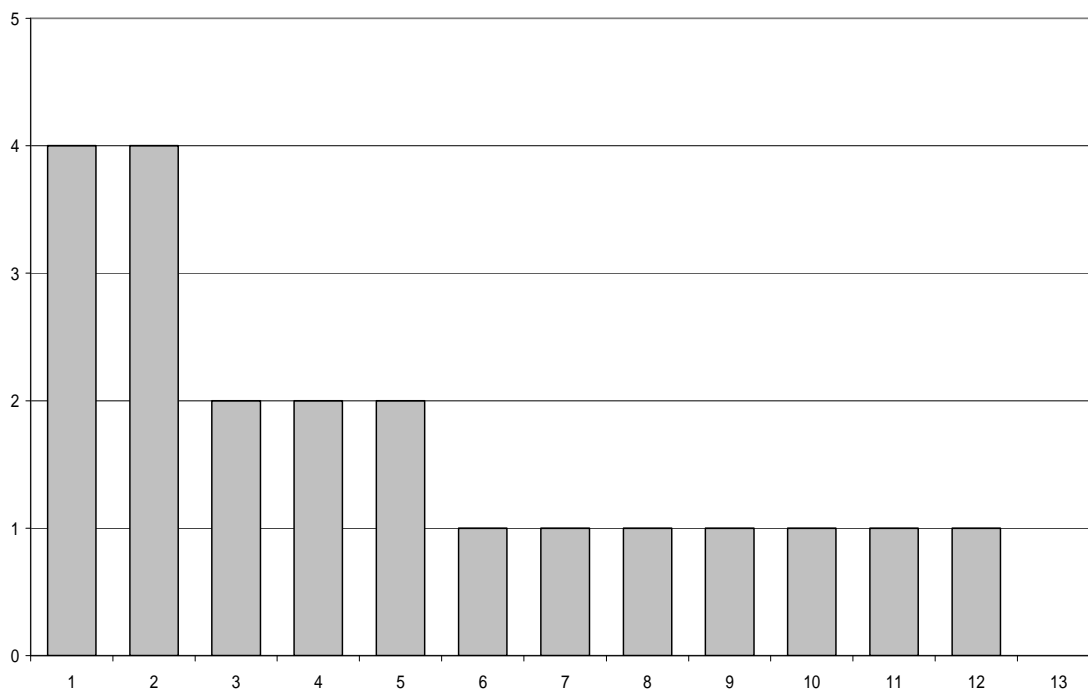
Ryzyko istnienia przełyku Barrett'a



Rys. 7.3 Zależność ryzyka rozwoju przełyku Barrett'a od czasu trwania objawów GERD na podstawie [89].

Wyznaczając na podstawie powyższej zależności ryzyko zachorowania w kolejnym roku utrzymywania się objawów GERD otrzymujemy zależność jak na rys. 7.4:

Ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a w kolejnym roku trwania objawów



Rys 7.4 Wykres ryzyka powstania przełyku Barrett'a w kolejnych latach istnienia objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD).

Równanie różniczkowe opisujące profilaktykę, zgodnie z rozważaniami z rozdziału 5 ma postać

$$\mathbf{X}^d(t) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\mathbf{N}^{\lambda_p(R^d(s))}(s). \quad (7.4)$$

Ponieważ możemy w tym wypadku analizować proces jako istnienie lub brak zmian w przełyku, więc nasz proces będzie jednowymiarowy, czyli $d=1$.

X_0 określa stan zmian (0 lub 1) w momencie rozpoczęcia obserwacji. Przyjmujemy, że $X_0 = 0$ chyba, że w poprzednim badaniu endoskopowym stwierdzono istnienie przełyku Barrett'a. Wtedy $X_0 = 1$.

W związku z tym, że mamy jednowymiarowy proces modelujący powstanie zmiany, funkcja $\eta(t, X(t))$ ma stałą wartość jeden.

Równanie profilaktyki dla przełyku Barrett'a może więc zostać zapisane w postaci:

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}_0 + \int_0^t 1 * d\mathbf{N}^{\lambda_p(R(s))}(s). \quad (7.5)$$

Określmy teraz wektor czynników ryzyka R_r^d . Przyjmijmy

- r_{wiek} – ryzyko związane z wiekiem i płcią, przebieg którego przedstawia wykres 7.2,
- r_{GERD} – ryzyko związane z istniejącymi objawami refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD) przedstawione na wykresie 7.4,
- r_{BMI} – ryzyko względne związane z otyłością, według zależności (7.3).

Porównując zależności przedstawione na rysunkach 7.2 i 7.4 widać, że ryzyko rozwoju związane z objawami refluksu żołądkowo-przełykowego jest przynajmniej o rząd wielkości większe niż ryzyko związane z wiekiem. Dlatego wyznaczając wzór na całkowite ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a w określonym odcinku czasu, uwzględniając to, że wyznaczona wartość r_{bmi} jest ryzykiem względnym, a wartości r_{GERD} oraz r_{wiek} są wartościami bezwzględnymi ryzyka, przyjmą następującą zależność

$$r_{\text{calkowite}} = r_{bmi} * (r_{\text{wiek}} + r_{\text{GERD}}). \quad (7.6)$$

W związku z tym, że określenie występowania odpowiedniego stanu (np. istnienie choroby lub nie) jest wartością dwustanową, możemy przyjąć wartości 0 oraz 1 odpowiednio dla braku lub istnienia określonego stanu. Dlatego też, o ile we wcześniejszych badaniach nie stwierdzono istnienia przełyku Barrett'a, to X_0 w naszym równaniu jest wartością równą zero. Ostatecznie wzór procesu profilaktycznego przełyku Barrett'a będzie miał następującą postać:

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}_0 + \int_0^t 1 * d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda(s)}(s), \quad (7.7)$$

gdzie

$$\lambda(s) = r_{bmi}(s) * (r_{wiek}(s) + r_{GERD}(s)). \quad (7.8)$$

7.2.2 Przykłady symulacji równania profilaktyki przełyku Barrett'a

Poniżej przedstawiłem wyniki symulacji SRR opisanego wzorami 7.7 i 7.8. Opis programu użytego do symulacji znajduje się w następnym rozdziale.

Dla każdej symulacji, w każdym kolejnym kroku wyznaczana była odpowiednia wartość $\lambda(s)$ według wzoru (7.7), a następnie, za pomocą generatora liczb pseudolosowych o rozkładzie Poissona, określano wartość $d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda(s)}(s)$. Przyjęto założenie, że $\mathbf{X}_0=0$ (tzn. pacjent początkowo był zdrowy). Ryzyko zachorowania na przełyk Barrett'a wyznaczano jako wartość oczekiwaną procesu $\mathbf{X}(t)$ w punkcie końcowym T – gdzie T oznacza terażniejszość. Jeśli wartość końcowa trajektorii $\mathbf{X}(T)$ była dodatnia, oznaczało to powstanie przełyku Barrett'a. Ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a było obliczane na podstawie wzoru:

$$r = E(X(T)). \quad (7.9)$$

Przykład 1.

Pacjent lat 40, wzrost 180, waga 78, bez objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Wynik ryzyko = 1,347 %

Przykład 2.

Pacjent lat 60, wzrost 175, waga 110, bez objawów ze strony przewodu pokarmowego.

Wynik ryzyko = 13,583 %.

Przykład 3.

Pacjent ten sam, co w przykładzie 2, u którego 5 lat wcześniej w wykonanym badaniu endoskopowym nie stwierdzono zmian typu przełyk Barrett'a.

Wynik ryzyko = 4,587 %

Przykład 4.

Pacjentka lat 50, wzrost 170, waga 60, bez objawów ze strony przewodu pokarmowego.

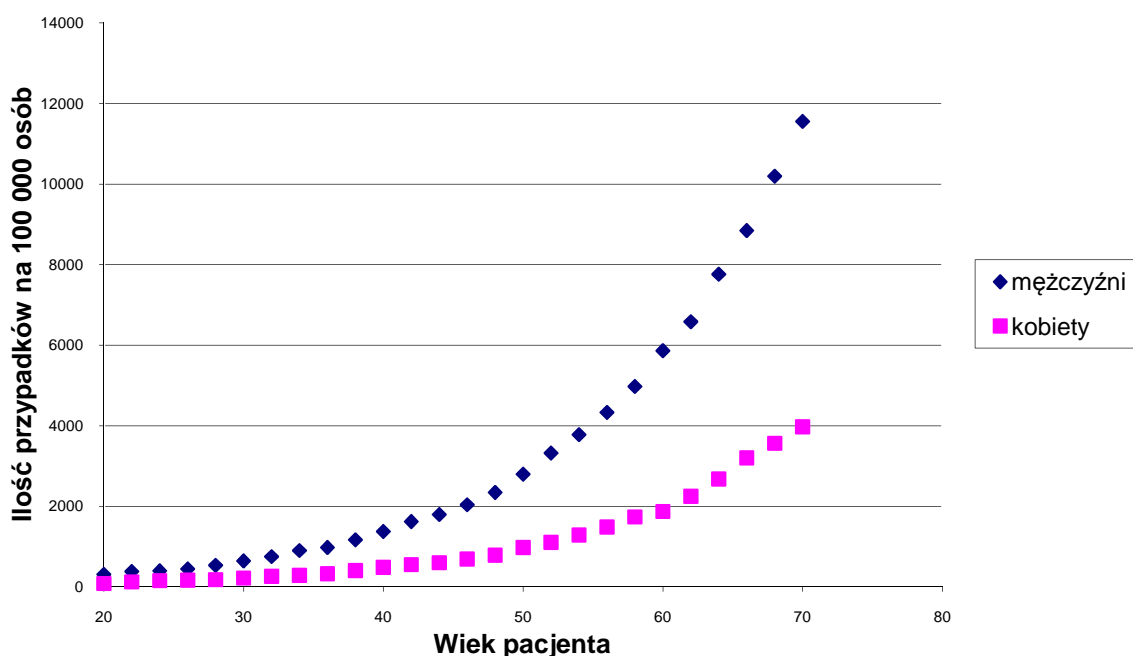
Wynik ryzyko = 0,979 %

Przykład 5

Pacjentka ta sama co w przykładzie 4, od pięciu lat zgłaszająca objawy refluksu żołądkowo-przełykowego.

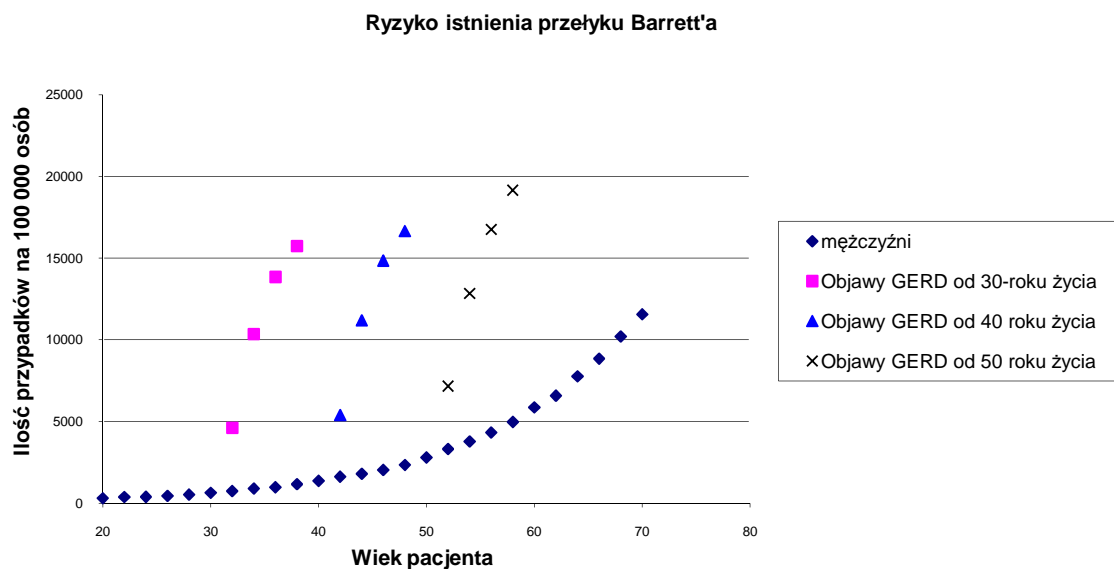
Wynik ryzyko = 13,757 %

Ryzyko istnienia przełyku Barrett'a



Rys. 7.6 Zależność ryzyka istnienia przełyku Barrett'a , na podstawie wykonanych symulacji według równań (7.7) i (7.8) .

W wykonanych symulacjach dla pacjentów opisanych w przykładach 1 i 4, dla różnego wieku otrzymano wyniki przedstawione na wykresie 7.6. Jak widać przebieg zależności jest bardzo podobny do danych z wykresu 7.1.



Rys 7.7. Zależność ryzyka istnienia przełyku Barrett'a u pacjentów z objawami GERD, rozpoczynającymi się w różnym wieku.

Na wykresie 7.7 przedstawiono symulowany wzrost ryzyka istnienia przełyku Barrett'a u pacjentów z pojawiającymi się objawami refluksu żołądkowo-przełykowego.

7.2.3 Stochastyczne równanie różniczkowe przebiegu choroby dla przełyku Barrett'a

Najistotniejszymi elementami w przebiegu przełyku Barrett'a, określającymi stopień rozwoju zmian, jak i wpływającymi na rokowanie, co do rozwoju najważniejszego powikłania przełyku Barrett'a jakim jest gruczolakorak jest istnienie i stopień dysplazji. Sposób przechodzenia przez poszczególne etapy od przełyku Barrett'a do gruczolakoraka został przedstawiony w rozdziale 2. Tworząc SRR dla procesu chorobowego zrobiłem następujące założenia. Choroba może znajdować się w jednym z czterech stadium:

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1. przełyk barretta bez dysplazji | ND |
| 2. dysplazja niskiego stopnia | LGD |
| 3. dysplazja wysokiego stopnia | HGD |
| 4. gruczolakorak | AC (adenocarcinoma) |

Opiszmy równaniami stochastycznymi przejścia między poszczególnymi stanami.

- Przejście ND-> LGD

Jak wynika z publikacji [43], [39], ryzyko powstania dysplazji na podłożu przełyku Barrett'a zależy od długości przełyku i rośnie o około 14% na każdy centymetr, oraz od wieku, gdzie rośnie 3,3% na każdy rok. Jeśli chodzi o pierwszy czynnik – długość zmian w przełyku Barrett'a to przyjąłem następujące założenia. Średnie ryzyko powstania dysplazji u osób z przełykiem Barrett'a w ciągu roku wynosi 0.05 [124], [123]. Przyjąłem tu następujące dodatkowe założenia. Po pierwsze założyłem, że średnia długość przełyku Barrett'a wynosi 7 cm, a po drugie przyjąłem, że ryzyko jest wprost proporcjonalne do długości przełyku Barrett'a i wynosi 0.007 na każdy centymetr na rok.

Założenia te wymagają pewnego komentarza. Po pierwsze, jak wynika z badań, średnia długość zmian w przełyku Barrett'a jest trochę mniejsza, i w różnych grupach w przedstawianych badaniach wynosi od 5 do 6 cm. Po drugie, założenie liniowości wynika z tego, że taki model jest najprostsz, jak również z tego, że nie ma żadnych przesłanek do podważania tego modelu. Oczywiście, powoduje to pewne odkształcenie zmian, ponieważ ten sam przyrost dla małych długości powoduje większe względne zwiększenie ryzyka niż dla większych długości. Ale poszukując rozmaitych doniesień nie znalazłem nic, co uzasadniałoby tak naprawdę podważenie założenia o liniowości tej zależności. Ponadto te założenia powodują przyjęcie oczywistej zależności, że dla braku zmian (długości zmian = 0 cm) nie ma ryzyka dysplazji.

W związku z wpływem wieku pacjenta na wielkość tego czynnika ryzyka przyjąłem średnie ryzyko dla wieku 50 lat, a następnie dla każdego roku zmniejszane lub zwiększane o 3,3 % w stosunku do wartości oczekiwanej.

Przy uwzględnieniu powyższych założeń otrzymujemy następujący wzór na ryzyko przejścia:

$$r_{(ND \rightarrow LGD)} = (0,007 * dlugosc) * (1,033)^{(wiek-50)}. \quad (7.10)$$

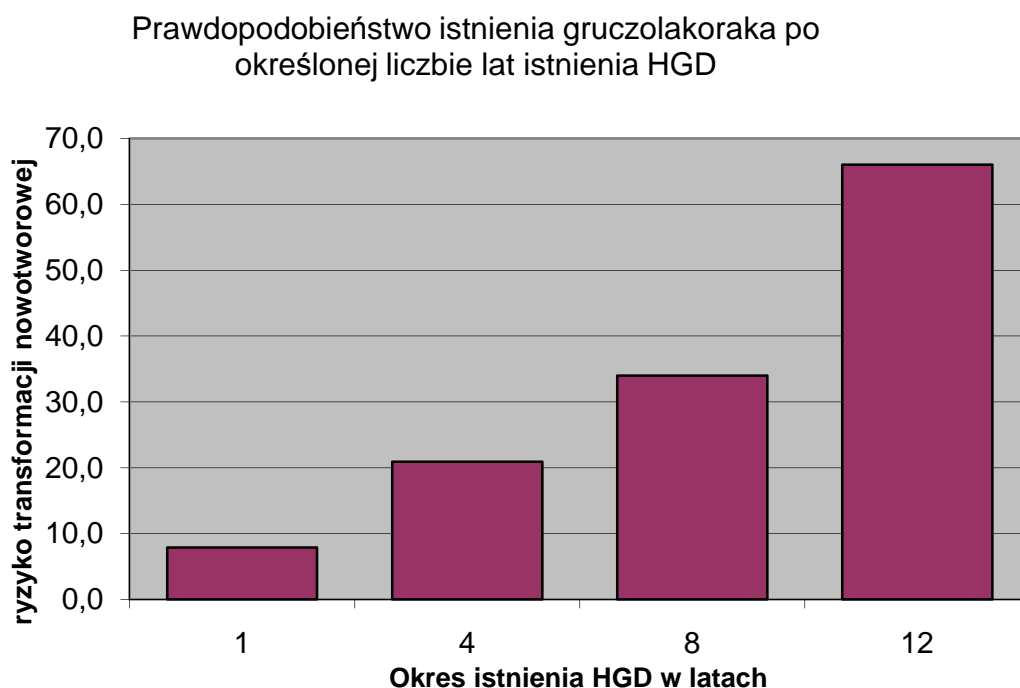
- Przejście LGD-> HGD

Nie znalazłem w literaturze opisu czynników ryzyka przejścia dysplazji z niskiego stopnia do dysplazji wysokiego stopnia. Ponieważ w publikacjach [124], [123] podano wartość ryzyka dla takiego przejścia 0,05, przyjmuję to za wartość stałego ryzyka dla takiego przejścia, czyli

$$r_{(LGD \rightarrow HGD)} = 0,05. \quad (7.11)$$

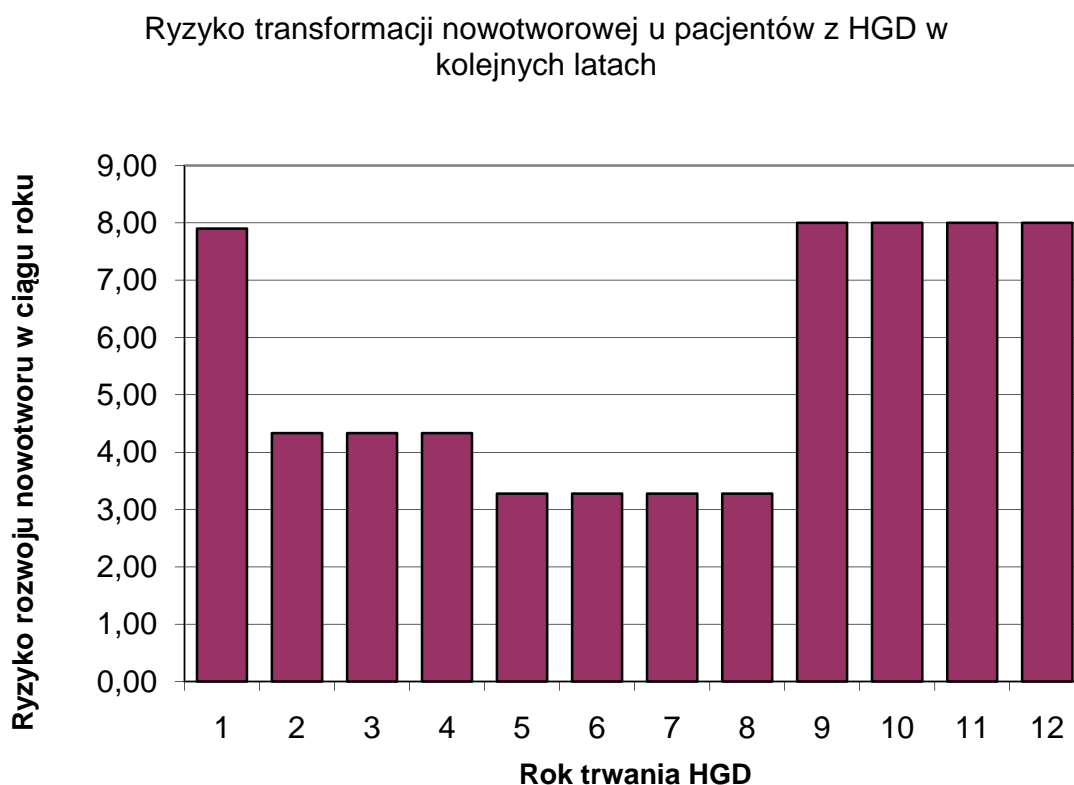
- Przejście HGD -> Adenocarcinoma

W [124], [123] przyjęto ryzyko takiego przejścia na 0,055 na rok. W tabeli 2.3 przedstawiono zależność rozwoju gruczolaka w zależności od czasu istnienia HGD według [57].



Rys. 7.8. Ryzyko rozwoju gruczolakoraka po odpowiedniej licznie lat istnienia HGD według [57].

Wyznaczając średnie wartości zachorowania w poszczególnych latach otrzymamy zależność jak na wykresie 7.9.



Rys. 7.9 Ryzyko wystąpienia transformacji nowotworowej u pacjentów z HGD w kolejnych latach.

Jak łatwo obliczyć, średnia zapadalność w okresie 12 lat na podstawie powyższego wykresu wynosi dokładnie 0,055, czyli tyle ile przyjęto w [124] i [123].

W wielu publikacjach zwraca się uwagę na możliwość regresji stopnia dysplazji. Uwzględniając to, na podstawie [124], przyjąłem następujące prawdopodobieństwa regresji w przelyku Barrett'a

- LGD -> ND 0,63
- HGD -> LGD 0,07

Nie stwierdza się praktycznie regresji z adenocarcinoma do stanów wcześniejszych.

W związku z tym przyjąłem

$$r_{(LGD \rightarrow ND)} = 0,63 \quad (7.13)$$

Oraz

$$r_{(HGD \rightarrow LGD)} = 0,07. \quad (7.14)$$

W związku z tym, że symulując proces chorobowy używam z reguły kroku o długości jednego roku uważam, że pominięcie możliwości zmian szybszych mogłoby powodować zbyt duże niedokładności w określaniu ryzyka. Dlatego na podstawie danych z [124] i [123] przyjmuję dodatkowo następujące parametry ryzyka przejścia pomiędzy stanami „odległymi”:

$$\begin{aligned} r_{(ND \rightarrow HGD)} &= 0,01, \\ r_{(ND \rightarrow AC)} &= 0,005, \\ r_{(LGD \rightarrow AC)} &= 0,025. \end{aligned} \quad (7.15)$$

Na podstawie powyższych założeń możemy utworzyć następującą macierz funkcji intensywności przejścia:

$$\begin{bmatrix} 0,985 - r_{(ND \rightarrow LGD)} & (0,007 * dlugosc) * (1,033)^{(wiek-50)} & 0,01 & 0,005 \\ 0,63 & 0,295 & 0,05 & 0,025 \\ 0,1 & 0,07 & 0,83 - r_{(HGD \rightarrow AC)} & r_{(HGD \rightarrow AC)} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (7.16)$$

Układ stochastycznych równań różniczkowych opisujący powyższy proces wygląda następująco:

$$\begin{cases}
X^{ND} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,1}(t)} \\
X^{LGD} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{HGD} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{AC} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{all} = MAX(X^{ND}, 2 * X^{LGD}, 3 * X^{HGD}, 4 * X^{AC})
\end{cases} \quad (7.17)$$

gdzie funkcje η określamy następująco:

$$\eta_{(ND)} = \begin{cases} 1 & \text{dla } X^{all} = 1 \\ 0 & \text{dla } X^{all} \neq 1 \end{cases}$$

$$\eta_{(LGD)} = \begin{cases} 1 & \text{dla } X^{all} = 2 \\ 0 & \text{dla } X^{all} \neq 2 \end{cases} \quad (7.18)$$

$$\eta_{(HGD)} = \begin{cases} 1 & \text{dla } X^{all} = 3 \\ 0 & \text{dla } X^{all} \neq 3 \end{cases}$$

$$\eta_{(AC)} = \begin{cases} 1 & \text{dla } X^{all} = 4 \\ 0 & \text{dla } X^{all} \neq 4 \end{cases}$$

Powyższy układ równań stochastycznych można by sprowadzić do jednego równania, ale byłoby ono mało przejrzyste.

7.2.4 Przykłady symulacji stochastycznego równania różniczkowego przebiegu choroby dla przelyku Barrett'a.

Poniżej przedstawiam wyniki kilku symulacji dla układu SRR (7.17). We wszystkich przykładach wartość ryzyka powstania gruczolaka obliczano za

pomocą metody Monte Carlo, wykonując za każdym razem 100 000 symulacji. Przyjęto założenie, że $X^{all} = 1$ (tzn. na początku obserwacji nie stwierdzano cech dysplazji).

Przykład 1.

Pacjent lat 50, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 5 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 3.33% po 5 latach oraz 7.33% po 10 latach.

Przykład 2.

Pacjent lat 25, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 3 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 3.06% po 5 latach oraz 6.35% po 10 latach

Przykład 3

Pacjent lat 65, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 10 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 4.14% po 5 latach oraz 9.73% po 10 latach.

Przykład 4

Pacjent lat 40, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 7 cm, z cechami dysplazji niskiego stopnia (LGD) dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 6.31% po 5 latach oraz 10.17% po 10 latach.

Przykład 5

Pacjent lat 40, ze stwierdzonym Przełykiem Barrett'a o długości 7 cm, z cechami dysplazji wysokiego stopnia (HGD) dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka wynosi odpowiednio 18.39% po 5 latach oraz 25.78% po 10 latach.

W tym miejscu można zauważyć, że według tego modelu, u osób z przełykiem Barrett'a bez dysplazji, nie ma dużego wpływu ani wiek pacjenta, ani długość przełyku Barrett'a. O ile niewielki wpływ wieku pacjenta na rozwój raka na podłożu przełyku Barrett'a wydaje się zgodny ze stanem faktycznym [124], to wydaje się, że w rzeczywistości wpływ długości przełyku Barrett'a na powstanie zmian w kolejnych etapach rozwoju choroby powinien być uwzględniony. W związku z tym, pomimo braku mocnego uzasadnienia w dotychczasowych badaniach znalezionych w zebranych przeze mnie publikacjach uważam, że można zaproponować modyfikację powyższego modelu wprowadzając moim zdaniem sensowne założenie, że wszystkie przejścia „w górę” są zależne w sposób liniowy od długości zmiany. Zmodyfikowana macierz przejścia będzie wyglądała następująco.

$$\begin{bmatrix} 0,985-r_{(ND \rightarrow LGD)} & (0,007 * \text{długość}) * (1,033)^{(\text{wiek}-50)} & 0,01 * \text{długość} & 0,005 * \text{długość} \\ 0,63 & 0,295 & 0,05 * \text{długość} & 0,025 * \text{długość} \\ 0,1 & 0,07 & 0,83-r_{(HGD \rightarrow AC)} & r_{(HGD \rightarrow AC)} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (7.20)$$

Wyniki tych samych przykładów wykonane za pomocą symulacji uwzględniającej powyższą macierz wyglądają następująco:

Przykład 1.

Pacjent lat 50, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 5 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 2.36% po 5 latach oraz 5.04% po 10 latach.

Przykład 2.

Pacjent lat 25, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 3 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 1.31% po 5 latach oraz 2.88% po 10 latach

Przykład 3

Pacjent lat 65, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 10 cm, bez cech dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 5.42% po 5 latach oraz 12.13% po 10 latach.

Przykład 4

Pacjent lat 40, ze stwierdzonym przełykiem Barrett'a o długości 7 cm, z cechami dysplazji niskiego stopnia (LGD) dysplazji.

Ryzyko rozwoju gruczolaka odpowiednio 6.38% po 5 latach oraz 10.21% po 10 latach.

Przykład 5

Pacjent lat 40, ze stwierdzonym Przełykiem Barrett'a o długości 7 cm, z cechami dysplazji wysokiego stopnia (HGD).

Ryzyko rozwoju gruczolaka wynosi odpowiednio 18.51% po 5 latach oraz 25.65% po 10 latach.

Porównując wyniki obu modeli, można powiedzieć, że w drugim modelu następuje znacznie większe różnicowanie się ryzyka w zależności od długości zmian w stadium początkowym (brak dysplazji, względnie dysplazja małego stopnia). W przypadku stadium HGD, wyniki symulacji w obu modelach różnią się bardzo nieznacznie.

7.3 Modelowanie raka przełyku

W związku z różnicami w obrazie klinicznym i morfologicznym różnych postaci raka przełyku, dla każdej postaci należy utworzyć osobne równania. Dlatego przedstawię równania profilaktyki dla obu najczęstszych typów raka przełyku.

7.3.1 Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego proces profilaktyki gruczolakoraka przełyku.

Równanie różniczkowe opisujące profilaktykę, zgodnie z rozważaniami z rozdziału 6 ma postać

$$\mathbf{X}^d(t) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_p(R^{d_1}(s))}(s). \quad (7.21)$$

Określmy wektor czynników ryzyka $R_r^{d_1}$. Zgodnie z opisem czynników ryzyka gruczolakoraka przełyku opisanych w rozdziale 2.1.2, przyjmijmy:

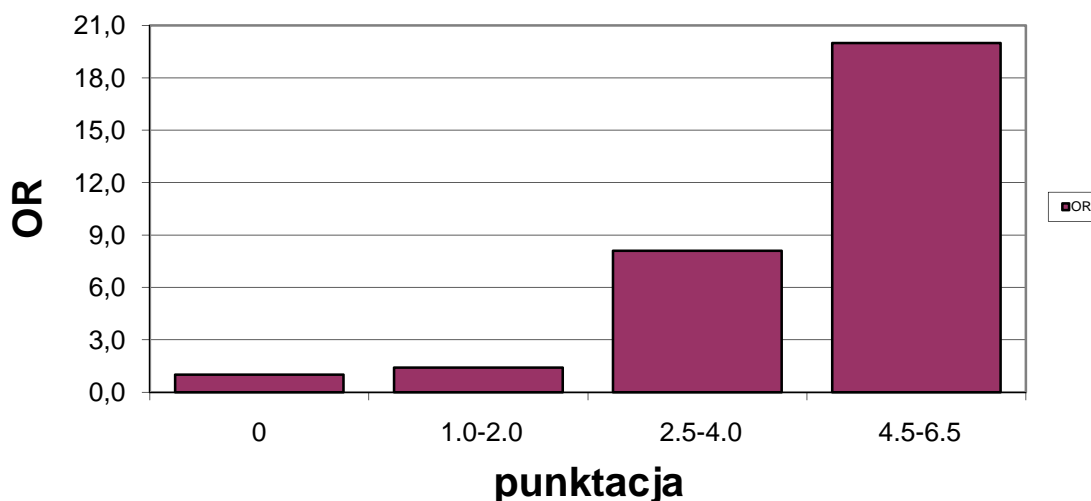
- r_r – ryzyko związane z istniejącym refluksiem żołądkowo-przełykowym
- r_B – ryzyko związane z istniejącym przełykiem Barretta
- r_p – ryzyko związane z płcią
- r_o – ryzyko związane z otyłością.

W związku z tym, że z założenia należy przygotowywać model odpowiedni do zastosowania w określonym kraju i dopasowując go a priori do naszego kraju można pominąć ryzyko związane z rasą. Ponieważ określenie menu danej osoby jest niezwykle trudne, pominęłam analizę ryzyka związaną ze zwyczajami żywieniowymi.

Zależność ryzyka rozwoju gruczolakoraka od objawów refluksu została opisana w rozdziale 2.2.2 na podstawie [82]. W zależności od zróżnicowania objawów, częstotliwości ich występowania, oraz ewentualnego występowania dolegliwości

w nocy pacjenta ocenia się w skali od 0 do 6.5. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 2.2.2. Graficznie zależność została przedstawiona na rys. 7.11.

Zależność OR od punktacji



Rys. 7.11 Zależność ryzyka od punktacji przedstawionej w [82].

Ryzyko związane z przełykiem Barrett'a jest opisane w poprzednim podrozdziale. Uwzględnienie tego ryzyka odbywa się poprzez dołączenie do układu SRR opisujących proces profilaktyki gruczolaka równań (7.5) i (7.17).

Częstość zapadania na gruczolaka przełyku wśród ludności naszej strefy klimatycznej wynosi około 2 przypadki na 100 000 osób na rok, przy czym mężczyźni chorują trzy razy częściej niż kobiety. Uwzględniając powyższe, przyjmuję ryzyko podstawowe dla kobiet 1/100 000 na rok oraz 3/100 000 dla mężczyzn.

Zależność ryzyka od współczynnika BMI została przytoczona na podstawie [82] w tabeli 2.2. Graficznie zależność przedstawia rys. 7.12



Rys. 7.12 Zależność OR (iloraz szans) rozwinięcia się gruczolaka przełyku w zależności od BMI (Body Mass Index)

Oczywiście, w związku z tym, że BMI jest również istotnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju refluksu przełykowo-żołądkowego, pojawia się tu uzasadnione pytanie o niezależność wpływu tego czynnika ryzyka na ryzyko rozwoju gruczolaka. Jednak na podstawie wielu badań zestawionych w [53] wynika, że dla wartości BMI 22-25 nie ma wzrostu ryzyka refluksu, natomiast w pozostałych grupach OR wynosi odpowiednio około 1.5 dla BMI 25-30 oraz w różnych badaniach od 1.6 do 4.5 dla BMI >30. Wynika z tego, że wpływ wysokiego BMI na rozwój refluksu żołądkowo-przełykowego tylko w niewielkim stopniu może tłumaczyć wpływ BMI na ryzyko rozwoju gruczolaka przełyku, dlatego postanowiłem potraktować go jako osobny niezależny czynnik, zdając sobie jednak sprawę z pewnego nieznacznego zawyżenia wpływu BMI spowodowanego tym założeniem.

Mamy więc w naszym modelu uwzględniony jeden czynnik określający ryzyko bezwzględne (płeć), 2 czynniki określające ryzyko względne (BMI o raz objawy GERD) oraz jeden czynnik, dla którego zależność pomiędzy wystąpieniem czynnika a rozwojem gruczolaka przełyku została opisana w poprzednim paragrafie za pomocą układu stochastycznych równań różniczkowych (przełyk Barrett'a).

Wzór na ryzyko nie uwzględniający przełyku Barrett'a będzie następujący.

$$r_{\text{całkowite}} = r_{\text{plec}} * r_{\text{BMI}} * r_{\text{GERD}} \quad (7.22)$$

Wzór SRR w tym przypadku ma postać:

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}_0 + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}(s^-)) d\mathbf{N}^{\lambda(s)}(s) \quad (7.23)$$

Możemy tu, podobnie jak we wcześniejszych rozważaniach przyjąć, że funkcja $\boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}(s^-))$ jest stała i przyjmuje wartość 1. \mathbf{X}_0 w naszym równaniu jest wartością równą zero chyba, że w ostatnim badaniu endoskopowym stwierdzono występowanie gruczolaka, ale wtedy analiza równania profilaktyki nie ma już sensu z punktu widzenia praktycznego. Dlatego ostatecznie wzór procesu profilaktycznego dla gruczolaka z pominięciem przełyku Barrett'a będzie miał następującą postać:

$$\mathbf{X}(t) = \int_0^t \mathbf{1} * d\mathbf{N}^{\lambda_{NB}(s)}(s), \quad (7.24)$$

gdzie

$$\lambda_{NB}(s) = r_{\text{plec}} * r_{\text{BMI}} * r_{\text{GERD}}. \quad (7.25)$$

Uwzględnienie ryzyka rozwoju gruczolaka związanego z przełykiem Barrett'a dokonuje się poprzez dołączenie równań (7.7) i (7.8) oraz układu równań (7.17). Całkowity układ stochastycznych równań różniczkowych opisujących proces profilaktyki gruczolaka przełyku będzie wyglądał następująco:

$$\left\{ \begin{array}{l}
\mathbf{X}^{ND}(t) = \mathbf{X}_0^{ND} + \int_0^t \mathbf{1} * d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_{ND}(s)}(s) \\
X^{ND} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,1}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,1}(t)} \\
X^{LGD} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{HGD} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{AC_B} = \int_0^t \eta_{(ND)} d\hat{N}^{\lambda_{1,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(LGD)} d\hat{N}^{\lambda_{2,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(HGD)} d\hat{N}^{\lambda_{3,2}(t)} + \int_0^t \eta_{(AC)} d\hat{N}^{\lambda_{4,2}(t)} \\
X^{all_B} = MAX(X^{ND}, 2 * X^{LGD}, 3 * X^{HGD}, 4 * X^{AC}) \\
X^{AC_{NB}}(t) = \mathbf{X}_0 + \int_0^t \mathbf{1} * d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_{NB}(s)}(s)
\end{array} \right. \quad (7.26)$$

Funkcjonał określający powstanie gruczolakoraka przełyku wygląda następująco

$$\Psi(X(t)) = \begin{cases} 1, & \text{jeśli } X^{all_B}(T) = 4 \vee X^{AC_{NB}}(T) > 0 \\ 0, & \text{jeśli } X^{all_B}(T) < 4 \vee X^{AC_{NB}}(T) = 0 \end{cases}, \quad (7.27)$$

przy czym, wartości funkcji $\eta(s, \mathbf{X}(s^-))$ są opisane równaniami (7.18), a wartości funkcji λ odpowiednio równaniami (7.8), oraz (7.25).

7.3.2 Model stochastycznego równania różniczkowego opisującego proces profilaktyki raka płaskonabłonkowego przełyku.

W rozdziale drugim wymieniono czynniki ryzyka dla raka płaskonabłonkowego raka przełyku. W naszym modelu uwzględnimy następujące czynniki:

1. palenie tytoniu,
2. nadużywanie alkoholu,
3. płeć,
4. achalazja
5. występowanie zespołu Plummera-Vinsona.

Przeanalizujemy kolejne czynniki ryzyka. W pracy [146] przedstawiono zależność ryzyka zapadalności na raka płaskonabłonkowego przełyku w zależności od palenia i picia alkoholu. Stopień ryzyka zmienia się w zależności od liczby wypalanych papierosów, jak i od czasu palenia. Zależność OR od ilości wypalanych dziennie papierosów jest następująca:

| Ilość papierosów dziennie | OR | RR |
|---------------------------|------|------|
| 1-14 | 3.18 | 2.56 |
| 15-24 | 5.35 | 4.03 |
| ≥ 25 | 6.97 | 4.89 |

Tab 7.1 Wzrost ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku w zależności od liczby wypalanych papierosów.

Zależność OR od czasu palenia przedstawiono w tabeli drugiej:

| Długość okresu palenia | OR | RR |
|------------------------|------|------|
| 1-24 | 1.54 | 1.85 |
| 25-34 | 2.56 | 3.15 |
| ≥ 35 | 6.43 | 4.18 |

Tab 7.2 Wzrost ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku w zależności od czasu palenia w latach.

Można w tym miejscu rozważyć interpolacje liniową w poszczególnych przedziałach, podobnie jak to zrobiłem w przypadku długości czasu objawów refluksu żołądkowo –przełykowego jako czynnika rozwoju przełyku Barrett’a, czy też rozwoju adenocarcinoma na podłożu HGD. Wydaje się jednak, że dokładna ocena liczby wypalanych papierosów dziennie jest nie możliwa, i sprowadza się do określenia pół paczki, jedną czy dwie paczki dziennie. Bardziej ściśle mogą być dane dotyczące rozpoczęcia okresu palenia. Jednak i w tym wypadku wydaje się, że określenie stałego poziomu ryzyka w poszczególnych przedziałach jest wystarczające, a ponadto, biorąc

pod uwagę przedstawione dane, interpolacja musiałaby być z całą pewnością nieliniowa. Prawdopodobnie czynniki te są w jakiś sposób skorelowane. Ponieważ jednak nie znalazłem danych określających sposób korelacji tych czynników, przyjmuję w modelu założenie o ich niezależności. Dlatego dla aktualnych palaczy ryzyko rozwoju raka płaskonabłonkowego przedstawia się wzorem;

$$r^t = r_1^t * r_2^t, \quad (7.28)$$

gdzie r_1^t, r_2^t oznaczają odpowiednio ryzyko związane z ilością papierosów i z okresem palenia. Należy tu zwrócić uwagę na fakt, że współczynniki ryzyka w powyższym wzorze powinny określać ryzyko względne. W cytowanym artykule zostały przedstawione wyniki w postaci OR (iloraz szans), jednak na podstawie danych umieszczonych w publikacji wyliczyłem również wskaźniki RR (ryzyko względne). Chociaż wyznaczanie parametrów RR na podstawie badań kliniczno-kontrolnych może nasuwać wątpliwości metodologiczne (w badaniach kliniczno kontrolnych określanie ryzyka występowania punktów końcowych jest mocno wątpliwe), to wydaje mi się, że matematycznie rzecz biorąc możemy takie parametry wyznaczyć. Oczywiście, w praktyce i tak należałoby takie parametry wyznaczyć na podstawie posiadanej bazy danych, co zostanie omówione w kolejnym rozdziale.

Kolejnym istotnym elementem jest przerwanie palenia, które w dłuższym okresie czasu wpływa z kolei na stopniowe zmniejszanie się ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego [146]. Zależność ryzyka od okresu „niepalenia” przedstawia tabela 7.3.

| Długość okresu niepalenia | OR | RR |
|---------------------------|------|------|
| <5 | 7.70 | 4.08 |
| 5-9 | 4.10 | 3.16 |
| >=10 | 1.54 | 1.70 |

Tab 7.3 Ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego przełyku w zależności od okresu od rzucenia palenia.

Na podstawie tej tabeli, zakładając, że spadek ryzyka jest wykładniczy względem czasu, i przyjmując w przybliżeniu, że ryzyko spada o połowę w ciągu pięciu lat, mogą przyjąć następujące równanie dla ryzyka osób, które rzuciły palenie

$$r^t = r^{t_0} / (1.1482)^n \quad (7.29)$$

gdzie r^{t_0} jest ryzykiem w momencie rzucenia palenia a n liczbą lat od tego momentu.

Jeśli chodzi o zależność ryzyka od spożycia alkoholu, to przedstawia ją tabela 7.4

| Ilość spożywanego alkoholu | OR | RR |
|----------------------------|-------|-------|
| 1-20 | 1 | 1 |
| 21-34 | 4.13 | 3.75 |
| 35-55 | 6.21 | 6.18 |
| 56-83 | 14.48 | 15.60 |
| ≥ 84 | 24.47 | 26.00 |

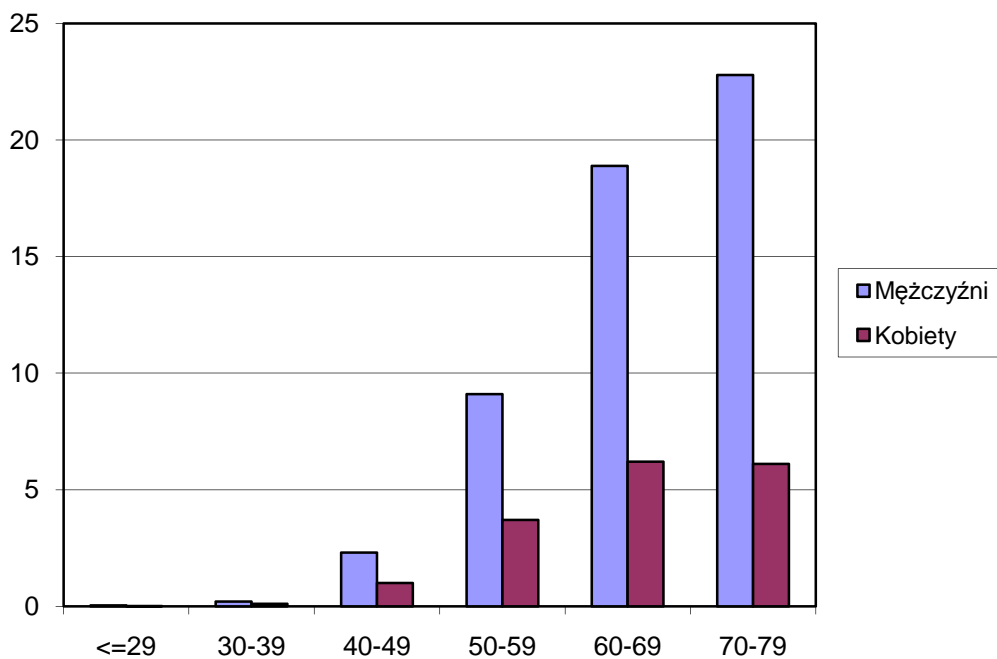
Tab. 7.4 Zależność ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku od ilości spożywanego alkoholu. (1 jednostka to około 12 g. etanolu)

W badaniach [146] nie twierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy długością okresu spożywania alkoholu a ryzykiem, dlatego nie uwzględniam tego w modelu.

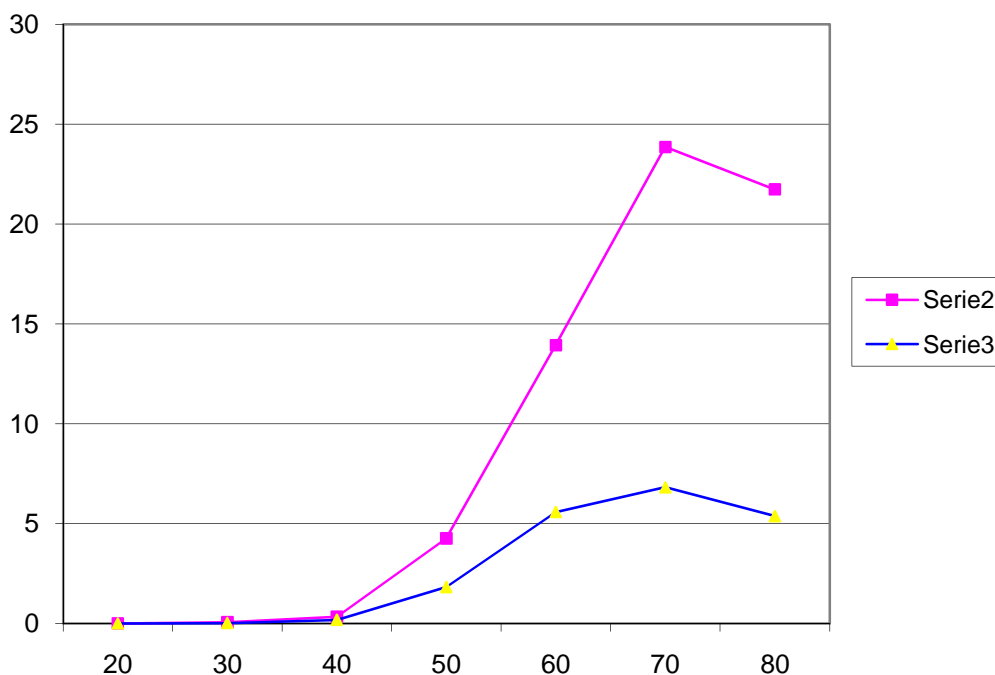
Zależność ryzyka rozwoju raka od płci i wieku na podstawie [145] przedstawia tabela 7.5.

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|-------|-----------|---------|
| <=29 | 0.03 | 0.01 |
| 30-39 | 0.2 | 0.1 |
| 40-49 | 2.3 | 1.0 |
| 50-59 | 9.1 | 3.7 |
| 60-69 | 18.9 | 6.2 |
| 70-79 | 22.8 | 6.1 |

Tab 7.5 Zależność rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku od wieku i płci.



Rys. 7.13 Zależność częstości rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku na 100 000 mieszkańców od płci w kolejnych przedziałach wiekowych według [145].



Wykres 7.14 Zależność ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku od wieku i płci według [145] w tysięcznych częściach procentu.

Na wykresie 7.14 przedstawiono zależność ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego przełyku w ciągu roku od wieku dla kobiet i mężczyzn. Wystąpienie achalazji zwiększa zapadalność na raka płaskonabłonkowego około 10-krotnie i jest to wartość stała, niezależna od czasu [147]. Zespół Plummera-Vinsona zwiększa ryzyko około 8-krotnie [133]. Ponieważ tylko ryzyko związane z wiekiem i płcią jest ryzykiem bezwzględnym, a pozostałe są wartościami względnymi ryzyka, wzór na stochastyczne równanie różniczkowe dla płaskonabłonkowego raka przełyku jest następujący

$$\mathbf{X}(t) = \mathbf{X}_0 + \int_0^t \mathbf{1} * d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda(s)}(s) \quad (7.30)$$

gdzie

$$\lambda(s) = r_{plec}(s) * r_{ach}(s) * r_{tyt}(s) * r_{alk}(s) * r_{PV}(s). \quad (7.31)$$

oraz

| | |
|---------------|--|
| $r_{plec}(s)$ | ryzyko związane z wiekiem i płcią |
| $r_{ach}(s)$ | ryzyko związane z achalazją |
| $r_{tyt}(s)$ | ryzyko związane z paleniem tytoniu |
| $r_{alk}(s)$ | ryzyko związane z piciem alkoholu |
| $r_{pv}(s)$ | ryzyko związane z istnieniem zespołu Plummera-Vinsona. |

Całkowity układ stochastycznych równań różniczkowych dla raka przełyku składa się z układu równań utworzonego dla gruczolakoraka, oraz z równania dla raka płaskonabłonkowego. Prawdopodobieństwo rozwoju raka przełyku to wartość oczekiwana funkcjonału

$$\Psi(X(t)) = \Psi^{AC}(X(t)) \vee X^{SC}(X(t)). \quad (7.32)$$

Wartość oczekiwana tego funkcjonału określa całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia raka przełyku dowolnego typu.

7.4 Modelowanie stochastycznego równania różniczkowego dla profilaktyki raka żołądka.

Tworząc stochastyczne równanie różniczkowe dla profilaktyki raka żołądka należy uwzględnić przynajmniej dwie podstawowe postacie raka, a mianowicie typ jelitowy i typ rozlany. Dlatego w rozdziale tym zostaną omówione zagadnienia tworzenia równań profilaktyki dla obu głównych typów raka żołądka.

7.4.1 Modelowanie równania dla postaci jelitowej raka żołądka.

Równanie różniczkowe opisujące profilaktykę, przedstawione w rozdziale 6 ma postać

$$\mathbf{X}^d(t) = \mathbf{X}_0^d + \int_0^t \boldsymbol{\eta}(s, \mathbf{X}^d(s^-)) d\hat{\mathbf{N}}^{\lambda_p(R^{d_1}(s))}(s). \quad (7.33)$$

Określmy wektor czynników ryzyka $R_r^{d_1}$. Zgodnie z opisem czynników ryzyka postaci jelitowej raka żołądka opisanych w rozdziale 2.3.2, a także z opisem stanów przednowotworowych dla tej postaci opisanych w rozdziale 2.3.4 przyjmijmy:

- $r_r(s)$ – ryzyko związane z przebytą resekcją żołądka,
- $r_g(s)$ – ryzyko związane z uwarunkowaniem genetycznym, objawiającym się występowaniem nowotworów przewodu pokarmowego w rodzinie, (w szczególności raka żołądka).
- $r_h(s)$ – ryzyko związane z występowaniem infekcji *Helicobacter pylori*,
- $r_A(s)$ – ryzyko związane z grupą krwi A,
- $r_p(s)$ – ryzyko związane z płcią,
- $r_{AB}(s)$ – ryzyko związane z występowaniem zespołu Addisona-Biermera,
- $r_z(s)$ – ryzyko związane z występowaniem przewlekłego zapalenia żołądka.

U pacjentów po przebytej resekcji żołądka ryzyko rozwoju jest 3x większe po 20 latach, oraz 12x większe po 30 latach. Najprościej byłoby w tym miejscu założyć liniowy wzrost ryzyka w przedziałach 0-20 oraz 20-30 lat, ale biorąc pod uwagę stopień wzrostu ryzyka w późniejszym okresie w stosunku do wcześniejszego okresu czasu, można mieć co do tego wątpliwości. Być może lepszym przybliżeniem byłoby przyjęcie wykładniczego charakteru wzrostu ryzyka rozwoju raka od czasu dla pacjentów po resekcji żołądka. Niestety, nie znalazłem w literaturze danych które pokazywałyby charakter wzrostu ryzyka w czasie w okresie początkowym tzn. 5 ewentualnie 10 lat po operacji. Dlatego trudno jest określić charakter zależności wzrostu ryzyka u pacjentów po resekcji żołądka od czasu, przynajmniej w okresie pierwszych kilku lat po operacji.

Ryzyko związane z występowaniem nowotworów przewodu pokarmowego w rodzinie, (w szczególności raka żołądka) możemy na podstawie [143] przyjąć jako

$r_g=1,18$ dla przypadku wystąpienia dowolnego nowotworu przewodu pokarmowego w wywiadzie rodzinnym,

$r_g=1,25$ dla przypadku wystąpienia raka żołądka w wywiadzie rodzinnym.

Analiza ryzyka związana z wpływem infekcji *Helicobacter pylori* na rozwój raka żołądka została przedstawiona w [58]. W tabeli 2.7 przedstawiłem zależność pomiędzy wiekiem pacjenta u którego stwierdzono infekcję a ilorazem szans dla rozwoju raka żołądka. Jak widać największy wpływ na wzrost ryzyka występuje u ludzi młodych do 40 lat. W wieku starszym znaczenie infekcji w rozwoju choroby jest znacznie mniejsze, a powyżej 70 roku życia wpływ tego czynnika jest znikomy (OR = 1.05). Warto tu zauważyć, że infekcja *Helicobacter pylori* jest możliwa do leczenia, a to znaczy, że w przeciwieństwie do większości omawianych tu czynników jest to czynnik ryzyka który można usunąć.

Czynnikiem ryzyka również uwarunkowanym genetycznie jest grupa krwi A. U pacjentów z tą grupą krwi ryzyko jest o 10% większe, czyli

$r_A = 1,1$ dla osób z grupą krwi A.

Zależność zapadalności na raka żołądka od płci jest różna w różnych krajach. Generalnie około 2.5 razy częściej zapadają mężczyźni. W Polsce ryzyko u mężczyzn jest mniej więcej 2 razy wyższe niż u kobiet. Dokładniej, według danych z [133] ryzyko względne u mężczyzn wynosi 1,92 w stosunku do ryzyka zachorowań u kobiet. W moim równaniu jednak r_p oznaczać będzie jednak nie ryzyko względne, ale ryzyko podstawowe w populacji odpowiednio mężczyzn i kobiet przedstawione w rozdziale 2.3.2.

Kolejnym istotnym czynnikiem ryzyka jest zespół Addisona-Biermera, czyli anemia złośliwa. W tym wypadku okazuje się [55], że wielkość ryzyka jest zmienna, i zależy od czasu trwania anemii złośliwej (ryzyko największe w pierwszym roku od rozpoznania) i maleje w okresie późniejszym, a także od wieku pacjenta, przy czym szczyt ryzyka jest najwyższy w siódmej dekadzie życia (60-69 lat). Biorąc pod uwagę złożoną zależność współczynnika ryzyka od czasu i wieku, należy w tym miejscu zwrócić uwagę, że najprostsze modele liniowe w tym miejscu mogłyby powodować znaczne błędy w wyznaczanych wartościach ryzyka. Ogólnie można napisać, że

$r_{AB} = 1$ dla osób nie mających zespołu Addisona-Biermera

oraz

$$r_{AB} = \tilde{r}_{AB}(t, w) \quad (7.34)$$

gdzie $\tilde{r}_{AB}(t, w)$ jest pewną funkcją dwóch zmiennych – t – czas od postawienia rozpoznania, w – wiek pacjenta. Fakt, że w cytowanej publikacji [55] zdecydowanie największe ryzyko występuje w pierwszym roku od postawienia diagnozy może być spowodowane tym, że często moment postawienia rozpoznania zespołu Addisona-Biermera jest znacznie opóźniony w stosunku do pojawienia się choroby.

Ryzyko względne związane z wystąpieniem przewlekłego zapalenia żołądka wynosi 3 [143]. Niemniej należy przypuszczać, że zależy ono od stopnia zaniku śluzówki żołądka, i stopnia zmian dysplastycznych. Jednak nie udało mi się znaleźć publikacji przedstawiających zależność ryzyka rozwoju raka w zależności od wielkości i stopnia zmian śluzówki w przewlekłym zapaleniu żołądka.

Uwzględniając wszystkie powyższe czynniki można napisać, że równanie profilaktyki dla typu jelitowego raka żołądka jest równanie (7.33) gdzie funkcja intensywności dla niejednorodnego procesu Poissona jest równa

$$\lambda(s) = r_p(s) * r_r(s) * r_g(s) * r_h(s) * r_A(s) * r_{AB}(s) * r_z(s) \quad (7.35)$$

lub uwzględnieniem opisanych powyżej parametrów czasu i wieku

$$\lambda(s) = r_p(s) * \tilde{r}_r(s, t) * r_g(s) * \tilde{r}_h(s, t) * r_A(s) * \tilde{r}_{AB}(s, t, w) * r_z(s) \quad (7.36)$$

7.4.2 Modelowanie równania dla postaci rozlanej raka żołądka

Dla postaci rozlanej raka żołądka wektor czynników ryzyka $R_r^{d_i}$ składa się z następujących składowych:

- $r_h(s)$ – ryzyko związane z występowaniem infekcji *Helicobacter pylori*,

- $r_t(s)$ – ryzyko związane z paleniem tytoniu.
- $r_p(s)$ – ryzyko związane z polipowatością rodzinną,

Ryzyko związane z infekcją *Helicobacter pylori* kształtuje się podobnie [58] jak w przypadku ryzyka rozwoju postaci jelitowej. Ryzyko względne związane z paleniem tytoniu wynosi 2.5 (OR = 2.53, [32]). Natomiast występowanie polipowatości rodzinnej zwiększa ryzyko 3 krotnie [143]. Wartość funkcji intensywności dla równania profilaktyki postaci rozlanej (7.33) uwzględnia ryzyko początkowe, oraz iloczyn wyznaczonych współczynników ryzyka.

8.0 Przykład oprogramowania dla potrzeb symulacji SRR procesów chorobowych.

W celu przeprowadzenia symulacji opisanych w rozdziale 8.0, został opracowany przeze mnie program „Oesophagus_SRR 1.0”. Program ten został w całości napisany w języku C++, za pomocą narzędzia C++ Builder 5.0. Pakiet składa się z następujących modułów:

- Moduł generatorów liczb zmiennie-losowych,
- Moduł pacjent,
- Moduł symulowania procesu przełyku barretta,
- Moduł symulowania równania gruczolaka przełyku.

8.1 Generowanie pseudolosowych rozkładów stochastycznych.

Problem generowania odpowiednich rozkładów został opisany w pozycjach [142], [148], [20]. Algorytmy wykorzystane przeze mnie do tworzenia generatorów liczb pseudolosowych o odpowiednich rozkładach zostały opisane w [142], a samo oprogramowanie, zaimplementowane przeze mnie, wraz z przedstawieniem wszystkich metod, zostało dokładnie opisane w [131]. Ponieważ dla rozkładów wielowymiarowych lepiej stosować generowanie wartości pseudolosowych dla różnych wymiarów za pomocą osobnych generatorów [142], wszystkie generatory zaprogramowano w sposób obiektowy, co umożliwia wykorzystywanie jednocześnie kilku generatorów tego samego typu utworzonych za pomocą różnych liczb inicjujących. W każdej zdefiniowanej klasie generatora są metody `lp()`- zwracająca wartość pseudolosową, jak i `lpx()` zwracająca wartość losową z rozkładu standardowego, niezależnie od ustawień parametrów.

Wszystkie generatory zdefiniowano jako klasy pochodne abstrakcyjnej klasy `gpl`, w której zdefiniowano jedną wirtualną metodę `lp()`.

```

class gpl // generator pseudolosowy , klasa abstrakcyjna
{
    public:
    virtual double lp()=0;
};

```

Zastosowanie metod o tej samej nazwie dla wszystkich typów generatorów umożliwiło mi stworzenie oprogramowania niezależnego od aktualnego typu generatora.

W pakiecie znajdują się dwa dostępne generatory rozkładu równomiernego: ogólny generator liniowy [142] oraz generator uniwersalny [142]. Okres ogólnego generatora liniowego (ogl) wynosi ok. 2^{96} . Poniżej przedstawiłem definicję klas dla obu generatorów.

```

class ogl // ogólny generator liniowy
{
    public:
    ogl(); // konstruktor domyslny, wartości inicjujące 5,7,11
    ogl(int, int, int); // konstruktor ustawiający wart. początkowe
    ogl(double, double, int=5, int=7, int=11 ); // konstruktor z
ustawieniem końców odcinka
    void ustaw(double=0.0, double=1.0); // ustawienie końców odcinka
    double xp(); // zwraca początek odcinka
    double xk(); // zwraca koniec odcinka
    double lp(); // zwracana liczba pseudolosowa
    double lpx(); // zwracana liczba pseudolosowa rozkładu
standardowego (na odcinku (0,1))
    private:
    void start(int, int, int, double, double);
    double a;
    double b;
    double c;
    double d;
    double x;
    double xpoczatek; //początek odcinka, domyślnie =0
    double xkoniec; //koniec odcinka, domyślnie =1
};

```

Okres generatora uniwersalnego wynosi około 2^{144} . Poniżej przedstawiam definicję klasy dla tego generatora

```

class uni // liniowy generator uniwersalny
{
public:
    uni ();
    uni (int, int, int, int);
    uni (double, double, int=12, int=34, int=56, int=78);
    void ustaw(double=0.0, double=1.0); // ustawienie koncow odcinka
    double xp(); // zwraca poczatek odcinka
    double xk(); // zwraca koniec odcinka
    double lpx(); // zwraca wartosc losowa na odcinku (0,1)
    double lp(); // zwraca wartosc losowa na odcinku (a,b)
protected:
    void start(int=12,
              int=34, int=56, int=78);
    //inicjalizacja generatora
private:
    double uu[97]; // pomocnicza tabela generatora
    int ip; //
    int jp; //
    double cc; //
    double cd; //
    double cm; //
    double pom; // zmienna pomocnicza
    double xpoczatek; // poczatek odcinka
    double xkoniec; // koniec odcinka
};

```

Powyższe generatory mogą zwracać liczby pseudolosowe na odcinku (0,1) metodą lp(). Może również zwracać wartości losowe na zdefiniowanym odcinku (a,b), przy czym określenie odcinka może zostać określone podczas deklaracji generatora (drugi konstruktor) lub później metodą odcinek(double, double). Jeśli odcinek nie został określony, to metoda lp() również zwraca wartości z przedziału (0,1). Generatory te wykorzystano przy tworzeniu kolejnych generatorów opartych na generatorze liniowym.

Generator rozkładu normalnego utworzono w oparciu o metodę ROU opisaną w [142]. Jest on zaimplementowany jako klasa pochodna generatora liniowego uni.

```

class gauss : public uni // generator rozkładu normalnego
{
public:
    gauss();
    gauss(int, int, int, int);
    gauss(double, double, int=12, int=34, int=56, int=78);
    void ustaw_mi(double);
    void ustaw_sigma(double);
};

```

```

    double mi();
    double sigma();
    double lp();
    double lpx();
protected:
    void start(double=0.0, double=1.0);
private:
    double U;
    double V;
    double xg;
    double m;
    double s;
};

```

Generator liczb pseudolosowych o rozkładzie Poissona ma wbudowane dwie różne funkcje generujące liczb pseudolosowe o rozkładzie Poissona oparte na różnych algorytmach. Pierwszy algorytm opisany w [142], alg. 3.27 jest dość prosty, ale w przypadku dużych wartości λ wielokrotne mnożenie powoduje znaczny błąd, dlatego dla $\lambda > 30$ generator stosuje drugą metodę [142], alg. 3.28 do generowania liczb pseudolosowych, korzystając z przybliżenia liniowego parametru p . Za pomocą metody ustaw_kompensację (t) możemy uzyskać od razu skompensowany rozkład Poissona. Generowanie niejednorodnego procesu Poissona odbywa się poprzez zmianę parametru λ w określonych punktach czasu.

```

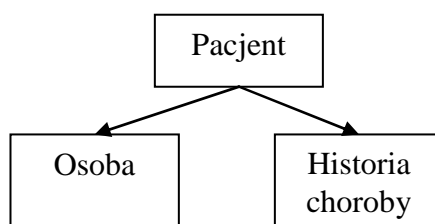
class poisson : public uni // generator rozkładu Poissona
{
public:
    poisson(double=1.0, int=12, int= 34, int = 56, int = 78);
    int lp();
    int lpx();
    void ustaw(double=1.0);
    double plambda();
protected:
    int lp1(); // zwraca wartosc obliczana wedlug algorytmu 3.27
    int lp2(); // zwraca wartosc obliczona wedlug algorytmu 3.28
                //void ustawp();
    double silnia(int);
private:
    double lambda; // parametr lambda
    double q; // exp(-lambda)
                int N; // wynik- liczba
                pseudolosowa rozkładu Poissona
    double alfa; // S/alfa
    double beta; // P/beta
    double xl; // liczba losowa z rozkładu liniowego /UNI/
//    double pi;
    double k; // alg 3.28
    double p; // alg 3.28
    double X;
    double tabp[8];
    int tabl[8];
};

```

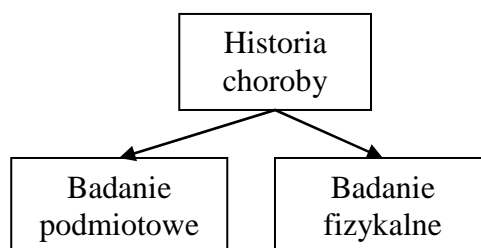
Utworzony przeze mnie pakiet generatorów zawiera również klasy generatorów rozkładów wykładniczego według algorytmu RUE [142] oraz generatora rozkładów alfa-stabilnych opisanego w [142], [73] koniecznego dla symulowania procesów Levy'ego. Ponieważ jednak w przedstawionych przeze mnie przykładach symulacji nie wykorzystywałem procesów alfa-stabilnych nie zamieszczam tu definicji tych klas.

8.2 Struktura danych

Podstawowymi elementami systemu są dwie klasy, klasa pacjent oraz klasa symulacja. Klasa pacjent jest klasą pochodną dwóch klas, klasy osoba oraz klasy historia choroby:



Klasa osoba zawiera informacje dotyczące osoby pacjenta, takie jak nazwisko, imię, data urodzenia, płeć, natomiast klasa historia_choroby jest pochodną dwóch klas – Badanie_podmiotowe oraz Badanie_przedmiotowe.



W przygotowanym programie te klasy zawierają wyłącznie dane wykorzystywane w symulacji, natomiast w wypadku projektowania większej bazy danych (patrz rozdział 9.) mogą one być rozszerzane o cały zakres badania

podmiotowego i przedmiotowego. Jako, że szczegółowe badanie przedmiotowe może różnić się w zależności od rodzaju problemów zdrowotnych (badanie laryngologiczne, neurologiczne, ortopedyczne) klasa ta mogłaby zostać zdefiniowana jako klasa „wariantowa”. Nie mniej, w moim programie ograniczyłem się do określenia w badaniu fizykalnym wyłącznie danych przydatnych w przykładowych symulacjach. Ponadto klasa historia_choroby zawiera dane dotyczące badań dodatkowych, w naszym przypadku danych związanych z badaniami endoskopowymi.

8.3 Symulacja rozwoju przełyku Barrett'a

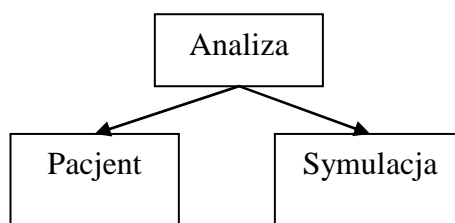
Do symulacji SRR procesu powstania przełyku Barrett'a (procesu profilaktyki przełyk Barrett'a) zostały wykorzystane wzory 7.7 i 7.8. Program do symulacji został wykonany za pomocą narzędzia C++ Builder, którego interfejs przedstawia rys. 8.1. Wartości ryzyka we wzorze (7.9) były wyznaczone za pomocą metody Monte Carlo [149], jako wynik symulacji 100 000 przypadków dla każdego danych wejściowych. W symulacjach wykorzystałem algorytmy dla generatorów liczb pseudolosowych o rozkładach Poissona opisanych w podrozdziale 8.1. Dane, jakie były wprowadzane to data aktualna, data urodzenia (potrzebna do wyznaczenia wieku pacjenta), płeć, waga i wzrost (do wyznaczenia wartości BMI), oraz ewentualnie czas trwania objawów GERD w latach oraz czas i wynik poprzedniego badania endoskopowego. Ponieważ celem analizy jest wyznaczenie ryzyka powstania przełyku Barrett'a u pacjenta, program nie uwzględniał sytuacji, w której stwierdzono przełyk Barrett'a w poprzednim badaniu.

Dla każdej symulacji, w każdym kolejnym kroku wyznaczana była odpowiednia wartość $\lambda(s)$ według wzoru (7.7), a następnie, za pomocą generatora liczb pseudolosowych o rozkładzie Poissona, określano wartość $d\mathbf{N}^{\lambda(s)}(s)$. Przyjęto założenie, że $\mathbf{X}_0=0$ (tzn. pacjent początkowo był zdrowy). Ryzyko zachorowania na przełyk Barrett'a wyznaczano jako wartość oczekiwaną procesu $\mathbf{X}(t)$ w punkcie końcowym T – gdzie T oznacza terażniejszość. Jeśli wartość końcowa trajektorii $\mathbf{X}(T)$ była dodatnia, oznaczało to powstanie przełyku Barrett'a. Ryzyko rozwoju przełyku Barrett'a było obliczane na podstawie wzoru:

$$r = E(X(T)) \quad (8.1)$$

Rys. 8.1 Interfejs programu do symulacji SRR dla profilaktyki przełyku Barrett'a.

Funkcja wykonująca symulację odpowiedniego procesu została zaimplementowana jako metoda klasy analiza. Klasa analiza jest zdefiniowana jako klasa pochodna dwóch klas – klasy pacjent oraz klasy symulacja:



Klasa pacjent została opisana powyżej. Klasa symulacja zawiera informacje dotyczące parametrów konkretnej analizy takich jak okres i krok symulacji.

8.4 Moduł symulacji SRR dla gruczolaka przełyku.

Symulowane SRR dla powstania gruczolaka przełyku jest przedstawione we wzorze 7.17. Jest to w rzeczywistości układ SRR. W każdym przypadku interesuje nas przede wszystkim najwyższy stopień dysplazji. Dla każdej symulacji, w każdym kolejnym kroku wyznaczany był odpowiedni wektor $\lambda_{i,j}(s)$ według macierzy (7.16), a następnie, za pomocą generatora liczb pseudolosowych o rozkładzie Poissona, określano wartości $d\hat{N}^{\lambda_{i,j}(s)}(s)$. Ryzyko rozwoju gruczolaka wyznaczano jako wartość oczekiwaną funkcjonału $\Psi(X(t))$ określaną w sposób następujący:

$$\Psi(X(t)) = \begin{cases} 1, & \text{jeśli } X^{all}(T) = 4 \\ 0, & \text{jeśli } X^{all}(T) < 4 \end{cases} \quad (8.2)$$

Na rys. 7.10 przedstawiono okno programu do symulacji przebiegu choroby dla przełyku Barrett'a.

The screenshot shows a software window titled "Form1" with a menu bar containing "pacjent" and "symulacje". The main area contains the following parameters and values:

- wiek pacjenta: 50
- ryzyko rozwoju raka: 2324 /100000
- dlugosc przełyku Barrett'a: 5
- czas trwania zmian: 5
- stopień dysplazji: ND (selected from a dropdown menu)

At the bottom left, there is a button labeled "oblicz".

Rys 7.10 Okno programu do symulacji SRR przebiegu choroby dla przełyku Barrett'a.

9.0 Projekt komputerowego systemu wspomagania procesu profilaktycznego oraz diagnostyczno decyzyjnego opartego o bazę danych pacjentów, wykorzystującego metody symulowania stochastycznego.

W ostatnich okresie pojawiają się coraz to nowe pomysły na tworzenie komputerowych systemów wspomagających procesy profilaktyczne, diagnostyczne i decyzyjne w postępowaniu klinicznym, oparte głównie na metodach sztucznej inteligencji. W poprzednim rozdziale przedstawione zostały modele stochastycznych równań różniczkowych dla wybranych, istotnych zarówno ze względu na ewentualne rokowanie dla pacjenta, jak i z punktu widzenia problemów klinicznych diagnostycznych a także ekonomicznych. Parametry dla tych modeli wyznaczone zostały w oparciu o opublikowane wyniki badań w rozmaitych źródłach. O wadach takiego podejścia pisałem w poprzednim rozdziale. Dlatego znacznie lepszym rozwiązaniem przy budowie systemu wspomagania procesu profilaktycznego, diagnostycznego oraz procesu decyzyjnego opartego na metodach symulacji stochastycznej byłoby stworzenie bazy danych pacjentów, na podstawie której metodami statystycznymi wyznaczałoby się parametry stochastycznych równań różniczkowych (SRR) opisujących przebieg choroby. Statystyczna analiza danych umieszczonych w bazie pozwala z jednej strony na wyznaczanie prawdopodobieństwa wybranych rozpoznań, co ułatwia podjęcie decyzji diagnostycznych, a symulowanie rozwiązań SRR i wyznaczanie metodami Monte Carlo wartości oczekiwanych ich rozwiązań pozwala na przewidywanie wyników podjętych interwencji, i dobór optymalnej metody postępowania.

9.1 Algorytmy postępowania diagnostycznego i decyzyjnego z wykorzystaniem systemów wspomaganie komputerowego.

W rozdziale 1.2 przedstawiłem zagadnienia związane z algorytmami postępowania diagnostycznego oraz decyzyjnego.

Algorytm postępowania diagnostycznego z uwzględnieniem komputerowego wspomaganie powinien składać się z następujących elementów:

1. Wprowadzenie dostępnych danych o pacjencie (wywiad, badanie przedmiotowe, wyniki wykonanych badań laboratoryjnych, wyniki badań obrazowych),
2. Wyznaczenie na podstawie informacji o pacjencie oraz na podstawie posiadanej bazy danych prawdopodobieństwa a’piori możliwych rozpoznań,
3. Ustalenie hierarchi rozpoznań,
4. Ustalenie, dla każdego rozpoznania, progów wykluczenia i leczenia,
5. Wyznaczenie optymalnego procesu diagnostycznego,
6. Wyznaczanie wartości a’posteriori dla założonych rozpoznań po każdym kolejnym teście diagnostycznym,
7. Porównywanie otrzymanych wartości z wartościami progowymi,
8. Podjęcie decyzji o ewentualnym dalszym postępowaniu diagnostycznym, lub przejściu do postępowania terapeutycznego.

Analizując poszczególne etapy w aspekcie możliwości wykorzystania systemu komputerowego możemy określić elementy, które mogą być wykonywane przez taki system.

Problem zebrania danych sprowadza się do utworzenia odpowiedniej bazy danych pacjentów i wprowadzania do niej wszystkich informacji o pacjencie.

Punkt 2, chociaż może wydawać się pozornie dość trudny, to jednak na podstawie wystarczająco dużej bazy danych jest możliwe dość dokładne określenie prawdopodobieństwa a’piori za pomocą metod statystycznych. W każdym razie wydaje się, że taka baza pozwoliłaby na znacznie precyzyjniejsze ustalenie tych

wartości, niż obecnie, kiedy lekarze ustalają je raczej intuicyjnie, opierając się przede wszystkim na własnym doświadczeniu.

Hierarchia rozpoznań powinna być ustalana przez lekarzy, na podstawie wiedzy na temat konsekwencji zarówno choroby jak i leczenia, chociaż i w tym wypadku analizując kwestię przeżywalności lub rokowania, co do ewentualnych możliwych następstw w każdym przypadku, można się pokusić o stworzenie systemu wspomaganie lekarzy podczas ustalania kolejności analizowanych rozpoznań.

System taki mógłby być rodzajem systemu eksperckiego, być może wykorzystującego metody symulowania stochastycznego do oceny rokowania, co do życia, jak i zajścia istotnych powikłań.

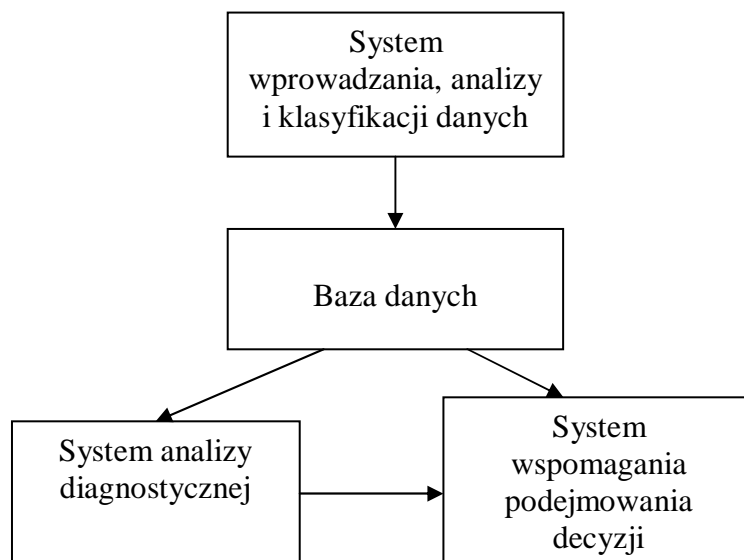
Również na etapie planowania postępowania diagnostycznego, a szczególności doboru kolejnego testu lekarz może być wspierany poprzez komputer.

Po ustaleniu rozpoznania na odpowiednim poziomie ufności (tzn. z prawdopodobieństwem a' posteriori przekraczającym odpowiednio poziom wykluczenia lub poziom leczenia) musimy podjąć decyzję, co do postępowania terapeutycznego.

Aby wykonać analizę decyzyjną (patrz rozdział 1.2.3) z pomocą systemu komputerowego musimy dysponować odpowiednią bazą danych i odpowiednim systemem pozwalającym na stworzenie stochastycznej symulacji przebiegu choroby, którego parametry byłyby wyznaczane na podstawie posiadanej bazy danych.

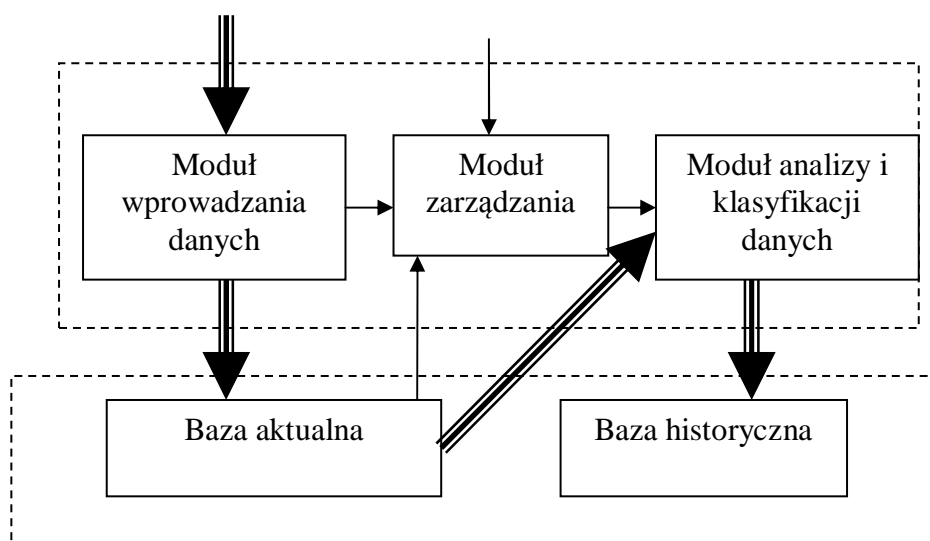
9.2 Struktura systemu.

Podstawowa struktura proponowanego systemu została przedstawiona na rys. 8.1. Składa się ona z bazy danych pacjentów, z modułu wprowadzania, analizy i klasyfikacji danych, a także z dwóch modułów wspomaganie pracy lekarza – modułu analizy diagnostycznej oraz modułu analizy decyzyjnej.



Rys 8.1. Podstawowa struktura systemu wspomagania procesu diagnostycznego i decyzyjnego.

Struktura bazy danych funkcjonalnie powinna być podzielona na dwie części – baza pacjentów aktualnych oraz baza pacjentów historycznych. Istota podziału polega na tym, że część „historyczna” bazy służy do tworzenia reguł diagnostycznych oraz do wyznaczania parametrów symulacji stochastycznych, i w praktyce może być częścią ukrytą bazy, natomiast część aktualna stanowi po prostu aktualną bazę leczonych lub obserwowanych w ramach profilaktyki pacjentów. Dane te powinny być przenoszone do części historycznej w momencie zakończenia procesu leczenia, i po szczegółowym określeniu stanu końcowego (zgon, wyzdrowienie całkowite, częściowe, powikłania itp.). Na rys. 2 przedstawiono szczegółową strukturę bazy danych.



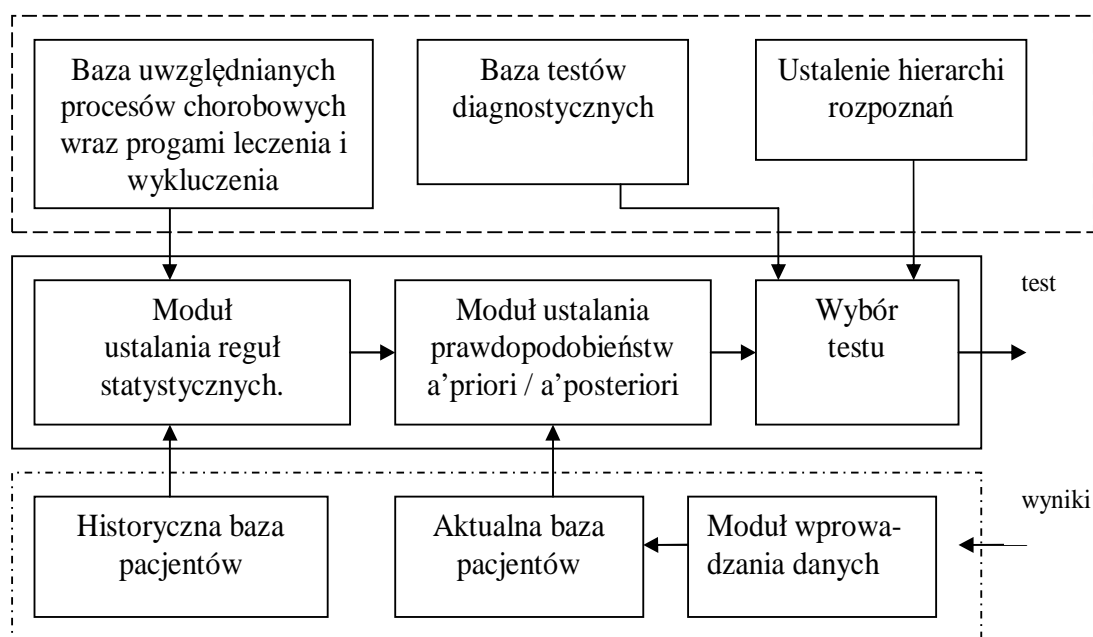
Rys 8.2. Szczegółowa struktura bazy danych.

Moduł wprowadzania danych odpowiada za przyjmowanie i składowanie danych w bazie. Moduł zarządzania służy wyłącznie do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu danych do przeniesienia, tzn. zaakceptowaniu używania tych danych jako źródła do tworzenia reguł diagnostycznych i symulacji stochastycznych. Najistotniejszym i najtrudniejszym elementem jest moduł analizy i klasyfikacji danych. Istotą tego modułu jest podjęcie decyzji o możliwości wykorzystania zebranej historii pacjenta do celów aktualizacji systemów diagnostycznych czy decyzyjnych.

Przede wszystkim, w przypadkach zakwalifikowanych do bazy historycznej, musi być jednoznacznie postawiona diagnoza. Po drugie, muszą być osiągnięte określone stany końcowe, co niejednokrotnie wymaga odczekania np., określonego odcinka czasu od końca leczenia. Po trzecie, pewnym problemem jest tu rozdzielenie objawów chorób w przypadku pacjentów z kilkoma procesami chorobowymi jednocześnie. Możliwe jest również w takiej sytuacji nadanie pewnych współczynników rozmycia dla niektórych objawów.

9.2.1 Struktura systemu diagnostycznego

Na rys. 5 przedstawiono proponowaną strukturę systemu diagnostycznego.

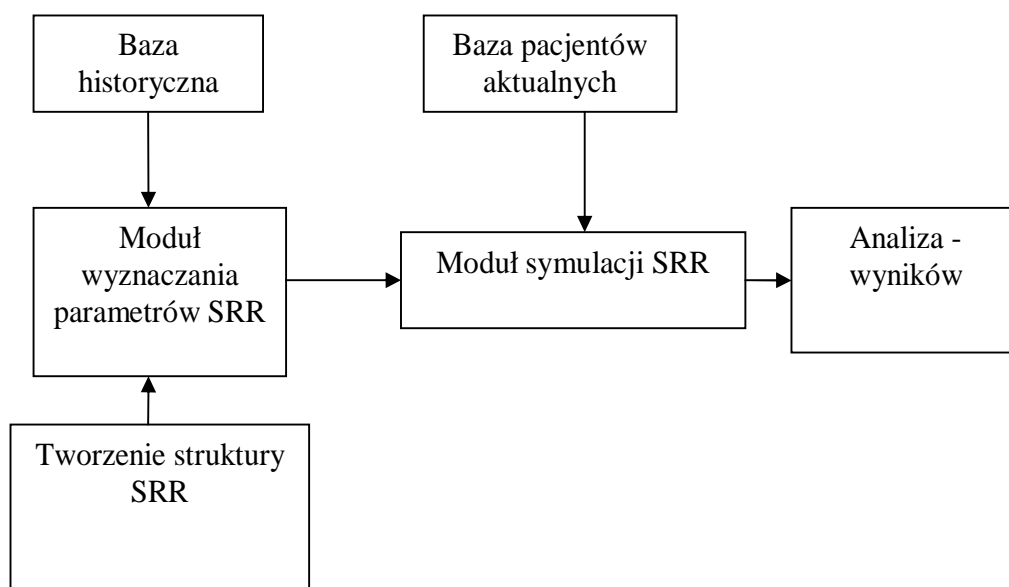


Rys 8.3 Struktura systemu diagnostycznego

Część dolna systemu odpowiada opisanej wcześniej bazie danych. Część górna jest częścią systemu opracowaną częściowo przez ekspertów (baza chorób, baza testów diagnostycznych) a częściowo może być tworzona przez użytkownika (lekarza) z wykorzystaniem wspomaganie komputerowego (ustalenie hierarchii rozpoznań). Część środkowa jest właściwym systemem wspomaganie procesu diagnostycznego, przy czym moduł wyboru testu może być częściowo zautomatyzowany, ale może też ograniczyć się tylko do podania propozycji testów.

9.2.2 Struktura systemu wspomaganie analizy decyzyjnej

Struktura systemu wspomaganie analizy decyzyjnej została przedstawiona na rys. 8.4.



Rys 8.4 Struktura systemu wspomaganie analizy decyzyjnej.

Podobnie jak w systemie diagnostycznym, część dolna systemu odpowiada bazie danych. Część środkowa systemu jest właściwym systemem wspomaganie analizy decyzyjnej. Istotnym elementem systemu jest tu moduł opisu procesu chorobowego za pomocą SRR. Uwzględnienie w strukturze równania wszystkich istotnych czynników ryzyka, czynników prognostycznych, jak i metod leczenia wymaga od osoby tworzącej zarówno doskonałej wiedzy medycznej jak i dość dogłębnej znajomości teorii stochastycznych równań różniczkowych. Jednak modele przedstawione przeze mnie w rozdziale 7 wskazują, że tego typu modelowanie daje się zrealizować, i pozwala na uzyskiwanie dobrych rezultatów.

Moduł wyznaczania parametrów SRR jest w gruncie rzeczy modułem statystycznym, i opisy algorytmów estymowania parametrów SSR można znaleźć np. w [115] i [116].

Przy dobrze skonstruowanych równaniach, wyniki analizy pozwalają na precyzyjną ocenę porównywanych metod postępowania.

10. Wnioski

Podsumowując przedstawioną pracę, mogę stwierdzić, że w trakcie jej przygotowywania znacznie rozszerzyła się, i w dużym stopniu zmieniła jej tematyka.

Problemem, od którego wyszedłem było pytanie dotyczące przydatności rozmaitych funkcji i metod analizy obrazu endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego tak, aby ich ocena pozwalała postawić określone rozpoznania, a także aby wspierała lekarza w podejmowaniu decyzji w istotnych problemach klinicznych związanych z przełykiem oraz żołądkiem. Od początku zrezygnowałem z analizy wszystkich możliwych stanów i wszystkich obrazów endoskopowych, skupiając się wyłącznie na najistotniejszych problemach klinicznych tzn. na wspomaganiu profilaktyki, diagnostyki oraz wspomaganiu podejmowania decyzji w chorobach nowotworowych. Ponieważ głównymi nowotworami górnego odcinka przewodu pokarmowego są rak przełyku i rak żołądka, moje badania skupiły się przede wszystkim na poszukiwaniu systemu wspomagającego proces diagnostyczno-decyzyjny w tych dwóch jednostkach chorobowych.

Jednak wykonana przeze mnie analiza przydatności badań endoskopowych we wspomaganiu procesu decyzyjnego z punktu widzenia klinicznego doprowadziła mnie do wniosku o braku realnej przydatności analizy obrazu endoskopowego w podejmowaniu decyzji dotyczących postępowania profilaktyczno-decyzyjnego w chorobach nowotworowych przełyku i żołądka. Dlatego w dalszym etapie swoich badań zacząłem poszukiwać innego narzędzia, które mogłoby realnie wspomóc lekarza w podejmowaniu decyzji i planowaniu postępowania profilaktycznego.

Zacząłem zastanawiać się nad samym zagadnieniem matematycznego modelowania procesu chorobowego oraz problemem wspomaganie procesu podejmowania decyzji w medycynie [roz. 1]. W wyniku rozważań podzieliłem cały proces chorobowy na pewne podprocesy [roz. 3], oraz utworzyłem modele poszczególnych podprocesów. Podział ten jak i utworzone modele są moim własnym pomysłem.

Poszukując metody, która pozwoliłaby na modelowanie przebiegu choroby z uwzględnieniem rozmaitych czynników / czynniki ryzyka, rodzaje terapii, czynniki rokownicze/, i umożliwiłaby analizę wpływu rozmaitych czynników ryzyka i ich

ograniczenia poprzez działania profilaktyczne na przebieg chorobowy, uwzględniając niedeterministyczny charakter procesów chorobowych, podjąłem próbę modelowania procesów chorobowych za pomocą stochastycznych równań różniczkowych (SRR).

W pracy przedstawiłem modele stochastycznych równań różniczkowych dla wybranych patologii (przełyk Barrett'a, gruczolakorak przełyku, rak płaskonabłonkowy przełyku, rak żołądka). Udało mi się opisać te równania, i przedstawić kilkanaście wyników symulacji dla tych równań, które wydają się zdecydowanie zadawalające.

Podsumowując, wyniki mojej pracy są następujące:

1. Udzielenie odpowiedzi (negatywnej) na temat przydatności obliczania funkcji obrazu do wspomaganie procesu profilaktyczno-diagnostyczno-decyzyjnego w chorobach nowotworowych górnego odcinka przewodu pokarmowego. (rozd. 4),
2. Stworzenie koncepcji podziału procesu chorobowego na podprocesy i opisanie matematycznych modeli poszczególnych elementów procesu chorobowego. (rozd. 3)
3. Sformułowanie stochastycznego równania różniczkowego procesu chorobowego. (rozd. 6)
4. Opis modeli stochastycznych poszczególnych podprocesów, i utworzenie dla nich stochastycznych równań różniczkowych (rozd. 6)
5. Opracowanie szczegółowych modeli, opisanie równań stochastycznych dla wybranych patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego, oraz symulacji wybranych równań. (rozd. 7 i 8)
6. Przedstawienie koncepcji komputerowego systemu wspomaganie decyzji w procesie klinicznym w oparciu o metody modelowania stochastycznego. (rozd. 9)

Na podstawie przedstawionej pracy mogę powiedzieć, że o ile odpowiedź na pierwsze postawione przeze mnie pytanie –(Czy możliwe i celowe jest określenie takiej funkcji obrazu, aby rozpoznanie na podstawie analizy zdjęcia endoskopowego miało porównywalną lub lepszą czułość od badania histopatologicznego oraz czy może być przydatne w klinicznym procesie decyzyjnym?) jest negatywna, natomiast odpowiedzi na pozostałe pytania tzn.

- Czy możliwe jest stworzenie systemu określania prawdopodobieństwa różnych stanów końcowych w zależności od podjętej interwencji?
- Czy zastosowanie metod modelowania stochastycznego może umożliwić ocenę prawdopodobieństwa określonych stanów klinicznych w przyszłości, i czy może to być podstawą analizy decyzyjnej?
- Czy możliwe jest wykorzystanie modelowania matematycznego w celu stworzenia systemu klasyfikacji pacjentów pod względem poziomu ryzyka zachorowania, dla optymalizacji systemu profilaktyki chorób nowotworowych przewodu pokarmowego?

są zdecydowanie pozytywne. Uważam, że metoda przedstawiona przeze mnie umożliwi bardziej precyzyjną ocenę rokowania pacjenta, i w konsekwencji będzie skutecznym wsparciem przy podejmowaniu decyzji klinicznych.

Oczywiście, metoda ta wymaga dalszych badań, przedstawione przeze mnie szczegółowe modele chorób wymagają przetestowania w praktyce, a sposoby określenia konkretnych parametrów tych modeli wymagają zweryfikowania ich metodami statystycznymi. Niestety, w tym celu konieczne jest posiadanie odpowiedniej bazy danych pacjentów, takiej, której zarys koncepcji przedstawiłem w rozdziale 9. Dlatego następnym moim działaniem będzie dążenie do utworzenia właśnie takiej bazy danych, a kolejnym stworzenie praktycznych systemów profilaktyki, już nie tylko dla chorób przewodu pokarmowego.

Bibliografia

- 1 Abe M, Takahashi M. "Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience." *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*, 7 (1981), 863.
- 2 Adachi Y., Shiraishi N., Suematsu T., Shiromizu A., Yamaguchi K., Kitano S. "Most Important Lymph Node Information in Gastric Cancer: Multivariate Prognostic Study." *Annals of Surgical Oncology* , 7 (2000), 503-507.
- 3 Amano Y., Kushiyama Y., Ishihara S., Yuki T., Miyaoka Y., Yoshino N., Ishimura N., Fujishiro H., Adachi K., Maruyama R., Rumi M.A.K., Kinoshita Y. "Crystal Violet Chromoendoscopy with Mucosal Pit Pattern Diagnosis is Useful for Surveillance of Short-Segment Barrett's Esophagus." *Am J Gastroenterology*, 100 (2005), 21-26.
- 4 AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. "The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract." *Gastrointestinal Endoscopy*, 48 (1998), 663-668.
- 5 Anand S.S., Smith A.E., Hamilton P.W., Anand J.S., Hughes J.G., Bartels P.H.. "An evaluation of intelligent prognostic systems for colorectal cancer." *Artificial Intelligence in Medicine*, 15 (1999), 193-214.
- 6 Arnold, L.. *Stochastic Differential Equations: Theory and Applications*. (1973).
- 7 Arnott S.J., Duncan W., Gignoux M., Girling D.J., Hansen H.S., Launois B., Nygaard K., Parmar M.K.B., Rousell A., Spiliopoulos G., Stewart L.A., Tierney J.F., Wang M., Rhugang Z.. "Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. Review." *The Cochrane Collaboration* (2007).
- 8 Baer H. J., Colditz G.A.. "Screening for oesophageal cancer: is it timely or premature?" *Journal of medical screening*, 12 (2005), 109-111.
- 9 Bally V., Talay D.. The Euler scheme for stochastic differential equations: error analysis with Malliavin calculus.. *Mathematics and computers in simulation*, 38 (1995), 35-41.
- 10 Bally V., Talay D.. The law of the Euler scheme for stochastic differential equations, Convergence rate of the Density. *Monte Carlo Methods and appl.*, 104, 2 (1996), 93-128.

- 11 Bally V., Talay D.. The law of the Euler scheme for stochastic differential equations, Convergence rate of the distribution function.. *Probability Theory and Related Fields*, 104 (1996), 43-60.
- 12 Bassukas, D. Comparative Gompertzian analysis of alterations of tumor growth patterns. *Cancer research*, 54 (1994), 4385-4392.
- 13 Basu K.K., Caestecker J.S. "Surveillance in Barrett's oesophagus: a personal view.". *Postgraduate Medical Journal*, 78 (2002), 263-268.
- 14 Beil D.R., Wein L.M. " Analysis and comparison of multimodal cancer treatments.". *Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology*, 18 (2001), 343-376.
- 15 Bilingsley, P. *Prawdopodobieństwo i miara*. PWN, 1987.
- 16 Blankenstein M., Looman C.W.N., Johnston B.J., Caygill Ch. P.J. "Age and Sex Distribution of the Prevalence of Barrett's Esophagus Found in a Primary Referral Endoscopy Center.". *Am. J. Gastroenterol*, 100 (2005), 568-576.
- 17 Bloomfeld R.S., Bridgers D.I., Pineau B.C. "Sensitivity of Upper Endoscopy in Diagnosing Esophageal Cancer.". *Dysphagia*, 20 (2005), 278-282.
- 18 Bombardieri, E. "The added value of metabolic imaging with FDG-PET in oesophageal cancer: prognostic role and prediction of response to treatment". *Eur. J. Nucl. Med.* , 33 (2006), 753-758.
- 19 Bonagura A.F., Dabezies M.A.. „Helicobacter pylori infection". *Postgraduate Medicine*, 100, 5 (1996).
- 20 Brandt, S. *Analiza Danych*.. PWN, 1999.
- 21 Brignoli R, Watkins P, Halter F. "The Omega-Project:a comparison of two diagnostic strategies for risk- and cost-oriented management of dyspepsia.". *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 9 (1997), 337-343. NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) 2007 Issue 1.
- 22 Brown L.M., Hoover R., Gridley G., Schoenberg J.B., Greenberg R.S., Silverman D.T.. "Drinking practices and risk of squamos-cell esophageal cancer among Black and White men in the United States.". *Cancer Causes and Control*, 8 (1997), 605-609.
- 23 Buscema M., Grossi E., Intraligi, M., Garbagna N., Andriulli A., Breda M. "An

- optimized experimental protocol based on neuro-evolutionary algorithms
Application to the classification of dyspeptic patients and to the prediction of the effectiveness of their treatment”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 34 (2005), 279-305.
- 24 Chen, Z. On Existence and Local Stability of solutions of stochastic differential equations.. *Stochastics Analysis and Applications*, 19, 5 (2001), 703-714.
- 25 Conio M., Bianchi S., Lapertosa G., Ferraris R., Sablich R., Marchi S., D’Onofrio V., Lacchin T., Iaquinto G., Missale G., Ravelli P., Cestari R., Benedetti G., Macri G., Fiocca R., Munizzi F., Filiberti R. “Long-Term Endoscopic Surveillance of Patients with Barrett’s Esophagus. Incidence of Dysplasia and Adenocarcinoma: A Prospective Study.”. *The American Journal of Gastroenterology*, 98 (2003), 1931-1939.
- 26 Cook M. B., Wild C.P., Forman D. “A systematic Review and Meta-Analysis of the Sex Ratio for Barrett’s Esophagus, Erosive Reflux Disease, and Nonerosive Reflux Disease.”. *American Journal of Epidemiology*, 162 (Nov. 2005), 1050-1061.
- 27 Cooper G.F., Alifers C.F., Ambrosino R. “An evaluation of machine-learning methods for predicting pneumonia mortality.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 9 (1997), 107-138.
- 28 Corley D. A., Levin T. R., Habel L. A., Weiss N. S., Buffler P. A. “Surveillance and Survival in Barrett’s Adenocarcinomas: A population-Based Study.”. *Gastroenterology*, 122 (2002), 633-640. (zależność przeżycia od kontroli).
- 29 de Graaf P.M., van den Eijkel G.C., Vullings H.J. “A decision-driven design of a decision support system in anesthesia.”. *Artificial Intelligence in Medicine 1997*, vol. 11, str. 141-153., 11 (1997), 141-153.
- 30 Delaney B. C., Wilson S., Roalfe A., Roberts L., Redman V., Wearn A., Briggs A., Hobbs F. D. R. “Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over 50 years: a randomised controlled trial in primary care.”. *Lancet*, 356 (2000, 356, str. 1965-1969.), 1965-1968. (NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) 2007 Issue 1).
- 31 DeVault K.R., Castell D.O.. ”Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease.”. *The American Journal of Gastroenterology*,

- 100 (2005), 190-200.
- 32 Dicken B.J., Bigam D.L., Cass C. "Gastric Adenocarcinoma Review and consideration for future directions.". *Annals of Surgery*, 241 (2005), 27-39.
 - 33 Downs J., Harrison R.F., Kennedy R.L., Cross S.S. "Application of the fuzzy ARTMAP neural network model to medical pattern classification tasks.". *Artificial Intelligence in Medicine*, 8 (1996), 403-428.
 - 34 Dulai G.S., Shekelle P.G., Jensen D.M. "Dysplasia and Risk of Further Neoplastic Progression in a Regional Veterans Administration Barrett's Cohort". *American Journal of Gastroenterology*, 100 (2005), 775-783.
 - 35 El Boukfaoui Y. Erraoui M. Remarks on the Existence and approximation for semilinear stochastic differential equations in Hilbert Spaces.. *Stochastics analysis and Applications*, 20 (2002), 495-518.
 - 36 El Boukfaoui Y., Erraoui M.. Remarks on the Existence and approximation for semilinear stochastic differential equations in Hilbert Spaces.. *Stochastics Analysis and Applications*, 20 (2002), 495-518.
 - 37 El-Omar E.M., Oien K., Lilian S. Murray, El-Nujumi A., Wirz A., Gillen D., Williams C., Fullarton G., Kenneth E. L. Mccoll. "Increased Prevalence of Precancerous Changes in Relatives of Gastric Cancer Patients: Critical Role of H. Pylori.". *Gastroenterology*, 118 (2000), 22-30.
 - 38 El-Serag H.B., Kvapil P., Hacken-Bitar J., Kramer J.R. : "Abdominal Obesity and the Risk of Barrett's Esophagus.". *Am. J. of Gastroenterology*, 100 (2005), 2151-2156.
 - 39 Fitzgerald, R. C. " Barrett metaplasia: reassessment of treatment and follow-up.". *Current Opinion in Oncology*, 16 (2004), 372-377.
 - 40 Galeone C., Pelucchi C., Talami R., Levi F., Bosetti C., Negri E., Franceschi S., La Vecchia C. „Role of fried foods and oral/pharyngeal and oesophageal cancers.". *British Journal of Cancer*, 92 (2005), 2065-2069.
 - 41 Gerson L. B., Groeneveld P. W., Triadafilopoulos G. "Cost-effectiveness model of endoscopic screening and surveillance in patients with gastroesophageal reflux disease.". *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10 (2004), 868-879. (NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) 2007 Issue 1).
 - 42 Gockel I., Kneist W., Junginger T.. "Incurable Esophageal cancer: Patterns of

- Tumor Spread and Therapeutic Consequences.”. *World J Surg.*, 30 (2006), 183-190.
- 43 Gopal D.V., Lieberman D. A, Magaret N., Fennerty B., Sampliner R.E. „Risk factors for Dysplasia in Patients with Barret’s Esophagus.”. *Digestive Diseases and Sciences*, 48 (Aug. 2003), 1537-1541.
- 44 Greenhalgh, T. "Is my practice evidence-based?" *BMJ*, 313, 957-958 (1996).
- 45 Greenhalgh, T. “How to read a paper: getting your bearings (deciding what the paper is about)”. *BMJ*, 315 (1997), 243-246.
- 46 Greenhalgh, T. ”How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests.”. *BMJ*, 1997; 315: 540-543., 315 (1997), 540-543.
- 47 Greenhalgh T., Kostopoulou O., Harries C. ”Making decisions about benefits and harms of medicines.”. *BMJ*, 329 (2004), 47-50.
- 48 Grover M., Strickland C., Kesler E.. "How should be patiens with Barrett’s esophagus be monitored?”. *The Journal of Family Parctise*, 55 (2006), 243-247.
- 49 Guillem P. Triboulet J.P. ”Elevated serum levels of C-reactive protein are indicative of a poor prognosis in patients with esophageal cancer.”. *Diseases of the Esophphagus*, 18 (2005), 146-150.
- 50 Guvenir H. A., Emeksiz N., Ikizler N., Ormecic N. ”Diagnosis of gastric carcinoma by classification on feature projections.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 31 (2004), 231-240.
- 51 Haimowitz I. J., Le Ph.Ph., Kohane, I. S. ”Clinical monitoring using regression-based trend templates.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 7 (1995), 473-496.
- 52 Hamada, T.. Testbook of Gastroenterology.
<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi?New+Database=Single/0&S=IDNJHKOAGHPDMK00> (2006).
- 53 Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. “Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complication.”. *Annals of Internal Medicine*, 143 (2005), 199-211.
- 54 Hauskrecht M., Fraser H. “Planning treatment of ischemic heart disease with partially observable Markov decision processes.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 18 (2000), 221-244.

- 55 Hsing A. W., Hansson, L. E., McLaughlin J.K., Nyren O., Blot W.J., Ekblom A., Fraumeni J.F.. "Pernicious Anemia and Subsequent Cancer A Population-Based Cohort Study.". *Cancer*, 71, 3 (1993), 745-750.
- 56 Hsiu-His Chen T., Ming-Fang Yen, Mei-Shu Lai, Shin-Lan Koong, Cheng-Yi Wang, Jau-Min Wong, Prevost T.C., Duffy S.W.. "Evaluation of a Selective Screening for Colorectal Carcinoma : the Taiwan Multicenter Cancer Screening (TAMCAS) project.". *Cancer*, 86 (Oct. 1999), 1116-1128.
- 57 Huang, G.J., "Quelle est la valeur de la cytologie abrasive?". *Les cancers de l'oesophage* (1984), 329-332.
- 58 Huang J., Sridhar S., Chen Y., Hunt R.H. "Meta-analysis of the Relationship between Helicobacter pylori seropositivity and Gastric Cancer.". *Gastroenterology*, 114 (1998), 1169-1179.
- 59 Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. "The National Cancer data base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy.". *Cancer*, 88 (2000), 921.
- 60 Hyfte D.V., Van der Maas A., Tjandra-Maga T. "A formal framework of knowledge to support rational psychoactive drug selection.". *Artificial Intelligence in Medicine*, 22 (2001), 261-275.
- 61 Ikeda M., Natsugoe S., Ueno S. Baba M., Aikou T. "Significant Host- and Tumor-Related Factors for Predicting Prognosis In Patients With Esophageal Carcinoma.". *Annals of Surgery*, 238, 197-202.
- 62 Inadomi J. M., Sampliner R., Lagergren J., Lieberman D., Fendrick A. M., Vakil N. "Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis.". *Annals of Internal Medicine*, 138 (2003), 176-186. (NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) 2007 Issue 1).
- 63 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Analiza decyzyjna - cz. I - ocena wiarygodności.". *Medycyna Praktyczna*, 5 (May 1999), 176-181.
- 64 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Analiza decyzyjna - cz. II - ocena wyników i ich zastosowanie.". *Medycyna Praktyczna*, 6 (June 1999), 195-204.
- 65 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „EBM – Wprowadzenie”, *Medycyna Praktyczna* 1998, 1, str. 143-150. *Medycyna Praktyczna* (Jan. 1998), 143-150.
- 66 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „O czym już było, co jeszcze przed nami, uwagi

- o wyszukiwaniu artykułów i czego od POWAP należy oczekiwać.”. *Medycyna Praktyczna* (Mar. 1999), 141-146.
- 67 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Ocena artykułów na temat rokowania.”. *Medycyna Praktyczna* (Jan. 1999), 155-160.
- 68 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Ocena artykułów na temat testów diagnostycznych - cz. I - ocena wiarygodności i uwagi ogólne.”. *Medycyna Praktyczna* (Oct. 1998), 156-159.
- 69 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Ocena artykułów na temat testów diagnostycznych - cz. II - metody określania przydatności testu.”. *Medycyna Praktyczna* (Nov. 1998), 184-191.
- 70 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Ocena artykułów o leczeniu lub zapobieganiu - cz. I - ocena wiarygodności.”. *Medycyna Praktyczna* (Feb. 1998), 149-155.
- 71 Jaeschke R., Cook D., Guyatt G. „Ocena artykułów o leczeniu lub zapobieganiu - cz. IV - czy wyniki badania pomogą mi w opiece nad pacjentem?”. *Medycyna Praktyczna* (May 1998), 113-121.
- 72 Janicki A., Weron A.. Computer simulation of attractors in stochastic models with α -stable noise. *Mathematics and Computers in Simulation*, 39 (1995), 9-19.
- 73 Janicki A., Izydorczyk A. *Komputerowe metody w modelowaniu stochastycznym*. WNT, 2001.
- 74 Janicki, A. Computer simulation of diffusions driven by α -stable Levy motion. *Mathematics and Computers in Simulation*, 38 (1995), 97-101.
- 75 Jaśkiewicz, K. *Patomorfologia szczegółowa*. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk, 2005.
- 76 Javle M.M., Nwogu C.E., Donohue K.A., Iyer R. V., Brady W.E., Khemka S.V., Smith J.L., Demmy T.L., Yang G.Y., Nava H. R.. “Management of locoregional stage esophageal cancer: a single center experience.”. *Diseases of the Esophagus*, 19 (2006), 78-83.
- 77 Karatzas I., Shreve S.. *Brownian Motion and Stochastics Calculus*. Springer Verlag , 1988.
- 78 Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Isselbacher K.J. *Harrison's Online*, <http://www.accessmedicine.com/>.

- 79 Kennerly N., Mentor P. "Using stochastic differential equations to model the ups and downs of patients with bipolar disorder for clinical purposes".
http://www.cccb.pitt.edu/BBSI/2006/proposal/kennerly.pdf (2006).
- 80 Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M., Stolte M., Hoffman A., Jung M., Nafe B., Galle P.R., Neurath M.F.. „In vivo histology of Barrett’s esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy.”. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4(8) (2006), 979-987.
- 81 Kloeden P.E., Platen E. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations..* Springer–Verlag, 1992.
- 82 Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. “Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.”. *N. Engl. J. Med.*, 340 (1999), 825-831.
- 83 Lagergren J., Bergstrom R., Nyien O.. ”Association between Body Mass and Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia.”. *Annals of Internal Medicine*, 130 (1999), 883-890.
- 84 Lambert, R. “Przetyk Barretta – czy nie lepiej zostawić go w spokoju ?”. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 5 (Feb. 2002).
- 85 Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky O.B.. “Esophagitis: Incidence and Risk of Esophageal Adenocarcinoma – A Population-Based Cohort Study.”. *Am. Journal of Gastroenterology*, 101 (2006), 1193-1199.
- 86 Layke J.C., Lopez P.P. ” Esophageal Cancer: A Review and Update.”. *American Family Physician*, 73 (2006), 2187-2194.
- 87 Levine, J. S. *Podjmwowanie decyzji w Gastroenterologii*. D.W. Publishing, 1992.
- 88 Lichtenstein G. R., Crooks G. W. ”Przetyk Barretta: zmiany w poglądach na postępowanie.”. *Medycyna po Dyplomie*, 7 (1998), 159-168.
- 89 Lieberman D.A. Oehlke M., Helfand M.. “Risk Factors gor Barrett’s esophagus in community-based practice.”. *The American Journal of Gastroenterology*, 92 (1997), 1293-1297.
- 90 Lisboa P.J., Wong H., Harris P., Swindell R.. “A Bayesian neural network approach for modeling censored data with an application to prognosis after surgery for breast cancer.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 28 (2003), 1-25.

- 91 Liu L., Hofstetter W.L., Rashid A., Swisher S.G., Correa A.M., Ajani J.A., Hamilton S.R., Tsung-Teh Wu. "Significance of the Depth of Tumor Invasion and Lymph Node Metastasis in Superficially Invasive (T1) Esophageal Adenocarcinoma." *Am. J Surg. Pathol.*, 29 (Aug. 2005), 1079-1085.
- 92 Liu W.Z., White A.P., Hallissey M.T., Fielding J.W. "Machine learning techniques in early screening for gastric and oesophageal cancer". *Artificial Intelligence in Medicine*, 8 (1996), 327-341.
- 93 Lo C.F., Kwok M.Y.. "Contingent Claims Analysis Approach for Modelling Suicide Risk in Later Life".
<http://www.realoptions.org/papers2004/LoKwokSuicide.pdf> (2004).
- 94 Lomo L.C., Blount P.L., Sanches C.A., Galipeau P.C. "Crypt Dysplasia with Surface Maturation, A clinical, Pathologic, and Molecular study of a Barrett's Esophagus Cohort." *Am. J. Surg. Pathol.*, 30 (2006), 423-435.
- 95 Maehara Y., Kakeji Y., Shinya Oda Hideo Baba Keizo Sugimachi. "Tumor Growth Patterns and Biological Characteristics of Early Gastric Carcinoma." *Oncology*, 61 (2001), 102-112.
- 96 Marchant B.P., Norbury J., Byrne H.M.. „Biphasic behaviour in malignant invasion." *Mathematical Medicine and Biology*, 23 (2006), 173-196.
- 97 Mazurkiewicz, A. „*Równoległe algorytmy wydobywania wiedzy w bazach danych obiektów graficznych.*" 2003. rozprawa doktorska PG.
- 98 Mrukowicz J. „Podstawy evidence based medicine (EBM), czyli o sztuce podejmowania trafnych decyzji w opiece nad pacjentami." *Medycyna Praktyczna Ginekologia i Położnictwo*, 6 (2004), 7-20.
- 99 Murray L., Watson P., Johnston B., Sloan J., Mainie I.M.L, Gavin A.. "Risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: population based study." *BMJ*, 327 (2003), 534-535.
- 100 Nattkempera T.W., Arnricha B., Lichtea O., Timma W., Degenhardb A., Pointonc L.. "Evaluation of radiological features for breast tumour classification in clinical screening with machine learning methods." *Artificial Intelligence in Medicine 2005*, 34 (2005), 129-139.
- 101 Nietert P J, Silverstein M D, Mokhashi M S, Kim C Y, Glenn T F, Marsi V A, Hawes R H, Wallace M B. "Cost effectiveness of screening a population with

- chronic gastroesophageal reflux.”. *Gastrointestinal Endoscopy*, 57 (2003), 311-318. (NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) 2007 Issue 1).
- 102 Nigro J.J., Hagen J.A., DeMeester T.R., DeMeester S.R., Theisen J., Peters J.H., Kiyabu M. “Occult Esophageal Adenocarcinoma. Extent of Disease and Implications for Effective Therapy.”. *Annals of Surgery*, 230 (1999), 433-440.
- 103 Nigro J.J., Hagen J.A., DeMeester T.R., DeMeester S.R., Theisen J., Peters J.H., Kiyabu M. “Occult Esophageal Adenocarcinoma. Extent of Disease and Implications for Effective Therapy.”. *Annals of Surgery*, 230 (1999), 433-440.
- 104 Ofman J.J., Lewin K., Ramers Ch., Ippoliti A., Lieberman D., Weinstein. W.. “The Economic Impact of Diagnosis of Dysplasia in Barrett’s Esophagus.”. *The American Journal of Gastroenterology*, 95 (2000), 2946-2952.
- 105 Ogiela M.R., Tadeusiewicz R. “Syntactic reasoning and pattern recognition for analysis of coronary artery images.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 26 (2002), 145-159.
- 106 Ohmann C., Moustakis V., Yang Q., Lamg K. “Evaluation of automatic knowledge acquisition techniques in the diagnosis of acute abdominal pain.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 8 (1996), 23-36.
- 107 Ong L.S., Shepherd B., Tong L.CH.. “The Colorectal Cancer Recurrence Support (CARES_ System).”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 11 (175-188 1997).
- 108 Park J., Edington D.W. “A sequential neural network for diabetes prediction”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 23 (2001), 277-293.
- 109 Pera, M. ., Trends in Incidence and Prevalence of Specialized Intestinal Metaplasia Barrett’s Esophagus, and Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction “. *World J. Surg.* , 27 (2003), 999-1008.
- 110 Pescarmona G. P., Scalerandi M., Delsanto P.P., Condat C. A. Non-linear model of cancer growth and metastasis: a limiting nutrient as a major determinant of tumor shape and diffusion. *Medical Hypotheses*, 53 (1999), 497-503.
- 111 Pięcińska, T. S. ”Analiza przydatności elementów badania lekarskiego do różnicowania przyczyn bólu w nadbrzuszu. Zasady dialogu konsultacyjnego lekarza, systemu komputerowego MEDIATOR i odpowiedniej bazy wiedzy medycznej ekspertów.”. *Gastroenterologia*, 5 (1998), 67-72.
- 112 Pięcińska, T. S. ”Ból w nadbrzuszu w diagnostyce różnicowej wybranych

- schorzeń przewodu pokarmowego. Kliniczne zastosowanie modelu komputerowej konsultacji medycznej.”. *Gastroenterologia*, 5 (1998), 169-173.
- 113 Pięcińska, T. S. „Komputerowy system konsultacji medycznej wykorzystujący opinie ekspertów. Zasady tworzenia bazy wiedzy medycznej ekspertów dla systemu MEDIATOR do różnicowania przyczyn bólu w nadbrzuszu w wybranych schorzeniach przewodu pokarmowego.”. *Gastroenterologia*, 5 (1998), 59-64.
- 114 Pizzi N.J., Vivanco R.A., Evident R.S. “A functional magnetic resonance image analysis system.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 21 (2001), 263-269.
- 115 Prakasa, R.. “*Statistical Inference for Diffusion Type Processes.*”. Oxford University Press Inc., 1999.
- 116 Prakasa, R.. „*Semimartingales and their Statistical Inference.*”. Chapman & Hall/CRC, 1999.
- 117 Protter P., Talay D.. The Euler Scheme for Levy Driven Stochastic Differential Equations. *The Annales of Probability*, 25, 1 (1997), 393-423.
- 118 Protter, Ph. *Stochastic Integration and Differential Equations*. Springer Verlag, 1990.
- 119 Raj M., Chen R.Y. ”Interventional application of endoscopic ultrasound.”. *Journal of Gastroenterology and hepatology*, 21 (2006), 348-357.
- 120 Ribba B., Colin T., Schnell S.. A multiscale mathematical model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 3 (2006).
- 121 Romagnoli R., Collard J., Gutschow Ch.. ” Outcomes of Dysplasia Arising in Barrett’s Esophagus : A Dynamic View.”. *J. Am. College of Surgeons*, 197 (2003), 365-371.
- 122 Ronco, A.L. “Use of artificial neural networks in modeling associations of discriminant factors: towards an intelligent selective breast cancer screening.”. *Artificial Intelligence in Medicine*, 16 (1999), 299-309.
- 123 Rubenstein J.H., Inadomi J.M. “Defining a Clinically Significant Adverse Impact of Diagnosing Barrett’s Esophagus.”. *J Clin. Gastroenterology*, 40 (2006), 109-115.

- 124 Rubenstein J.H., Vakil N., Inadomi J.M. „, The Cost-Effectiveness of Biomarkers for Predicting the Development of Oesophageal Adenocarcinoma.”. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 22 (2005), 135-146.
- 125 Sampliner R.E., and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. “Updated guidelines for the diagnosis surveillance and therapy of Barrett’s esophagus”. *American Journal of Gastroenterology*, 97 (2002), 1888-1895.
- 126 Schlansky B., Dimarino A.J., Loren D., Infantolino A., Kowalski T. “A survey of Oesophageal cancer: pathology, stage and clinical presentation.”. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 23 (2006), 587-593.
- 127 Schlemper R. J., Riddell R. H., Kato Y., Borchard F., Cooper H. S., Dawsey S. M. “The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia.”. *Gut*, 47 (2000), 251-255.
- 128 Soest E.M., Siersema P.D., Dieleman J.P., Sturkenboom M.C.J.M., Kuipers E.J. “Age and Sex Distribution of the Incidence of Barrett’s Esophagus Found in a Dutch Primary Care Population.”. *Am J. Gastroenterology* (2005), 2599-2600.
- 129 Solaymani-Dodaran M., Logan R.F.A, West J. Card T. “Mortality Associated with Barrett’s Esophagus and Gastroesophageal Reflux Disease Diagnoses-A population-Based Cohort Study.”. *American Journal of Gastroenterology*, 100 (2005), 2616-2621.
- 130 Stein H.J., Feith M., Bruecher B.L.D.M., Naehrig J., Sabria M., Siewert J.R. „Early Esophageal Cancer, Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for Long-Term Survival after Surgical Resection”. *Annals of Surgery*, 242 (2005), 566-575.
- 131 Sulkowski, B. *Metody redukcji wariancji dla wyznaczania wartości oczekiwanej funkcjonalów rozwiązań stochastycznych równań różniczkowych metodą Monte Carlo*. praca mgr., UMK, Toruń, 2005.
- 133 Szczeklik, A. *Choroby Wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna, 2005.
- 134 Talay D., Tubaro L.. Expansion of the global error for numerical schemes solving Stochastic Differential Equations.. *Stochastic Analysis and their Applications*, 8 (1990), 94-120.
- 135 Terashita Y., Sasaki H., Haruki N., Nishiwaki.. „Decreased Peroxisome

- Proliferator-activated Receptor Gamma Gene Expression is Correlated with Poor Prognosis In Patients with Esophageal Cancer.”. *Japanese Journal Clin. Oncol.*, 32 (2002), 238-243.
- 136 Thomas T., Caestacker J.S.. “ Surveillance in Barrett’s oesophagus.”. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18 (2006), 585-588.
- 137 Thompson, G. B. „Gastric Adenocarcinoma: Where Are We Headed?”. *Hospital Practice*, 30 (1995), 29.
- 138 van der Gaag L.C., Renooij S., Aleman B.M.P., Taal B.G.. „ Evaluation of a probabilistic Model for Staging of Oesophageal Carcinoma.”. <http://www.cs.uu.nl/groups/DSS/publications/applications/gaag00.ps>.
- 139 van Sandick J. W., van Lanschot J.J.B., Kuiken B. W., Tytgat G. N. J., Offerhaus G. J. A., Obertop H. „Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett’s oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett’s carcinoma.”. *Gut*, 43 (1998).
- 140 Wade D.T., Halligan P.W. “ Do biomedical models of illness make for good healthcare systems?”. *BMJ*, 329 (2004), 1398-1401.
- 141 Wallace M.B., Nietert P.J., Earle C., Krasna M.J., Hawes R.H., Hoffman B.J., Reed C.E.. “An Analysis of Multiple Staging Management Strategies for Carcinoma of the Esophagus: Computed Tomography, Endoscopic Ultrasound, Positron Emission Tomography, and Thoracoscopy/Laparoscopy.”. *Ann Thorac Surg*, 74 (2002), 1026-1032.
- 142 Wiczorkowski R., Zieliński., *Komputerowe generatory liczb losowych.* WNT, 1997.
- 143 Wojtczak, A. *Choroby Wewnętrzne.* PZWL, Warszawa, 1995.
- 144 Wu I.C., Lu C.Y., Tsai S.M., Lee K.W., Kuo W.R., Cheng Y.J., Kao E.L., Yang M.S., Ko Y.C.. “Interaction between cigarette, alcohol and betel nut use one esophageal cancer risk in Taiwan.”. *European Journal of Clinical Investigation*, 36 (2006), 236-241.
- 145 Yang P., Davis S.. “Incidence of Cancer of the Esophagus in the US by Histologic Type”. *Cancer*, 61 (1988), 612-617.
- 146 Zambon P., Talamini R., La Vecchia C., Dal Maso L., Negri E., Tognazzo S., Simonato L., Franceschi S.. “Smoking, type of alcoholic beverage and squamous-

- cell oesophageal cancer in northern Italy”. *Int. J. Cancer*, 86 (2000), 144-149.
- 147 Zendejdel K., Nyren O., Edberg A., Ye W.. ” Risk of Esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden”. *American Journal of Gastroenterology* (May 2007).
- 148 Zieliński, R. *Generatory liczb losowych*. WNT, 1979.
- 149 Zieliński, R.. *Metody Monte Carlo*. WNT, 1970.
- 150 Zuccaro, G. “Endoscopic Ultrasound Classification of Esophageal Cancer after Chemotherapy or Chemoradiotherapy”. *American Journal of Gastroenterology*, 101 (2006), 1222-1223.