

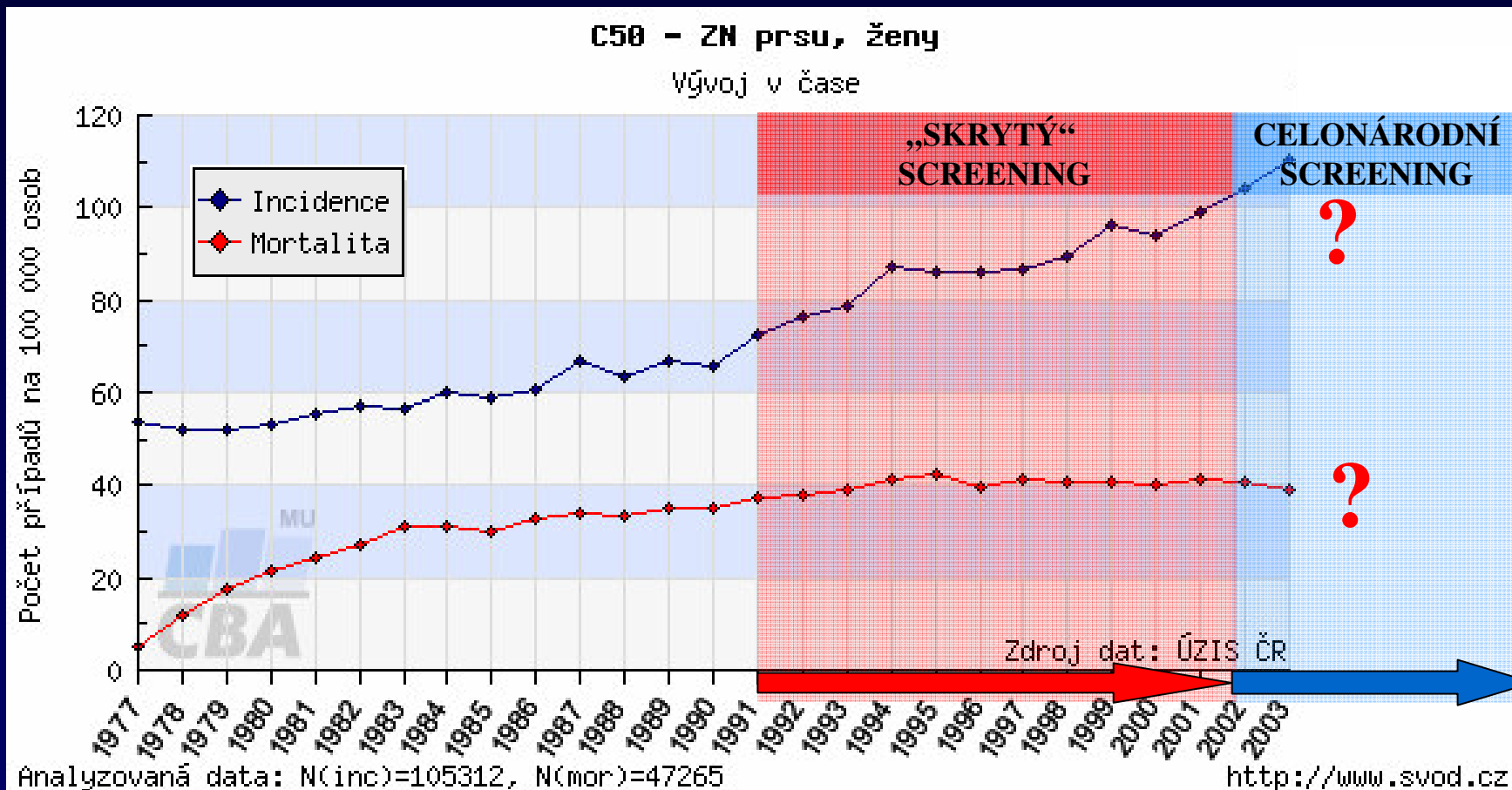
Markovské řetězce v hodnocení mamografického screeningu v ČR

Lucie Komolíková

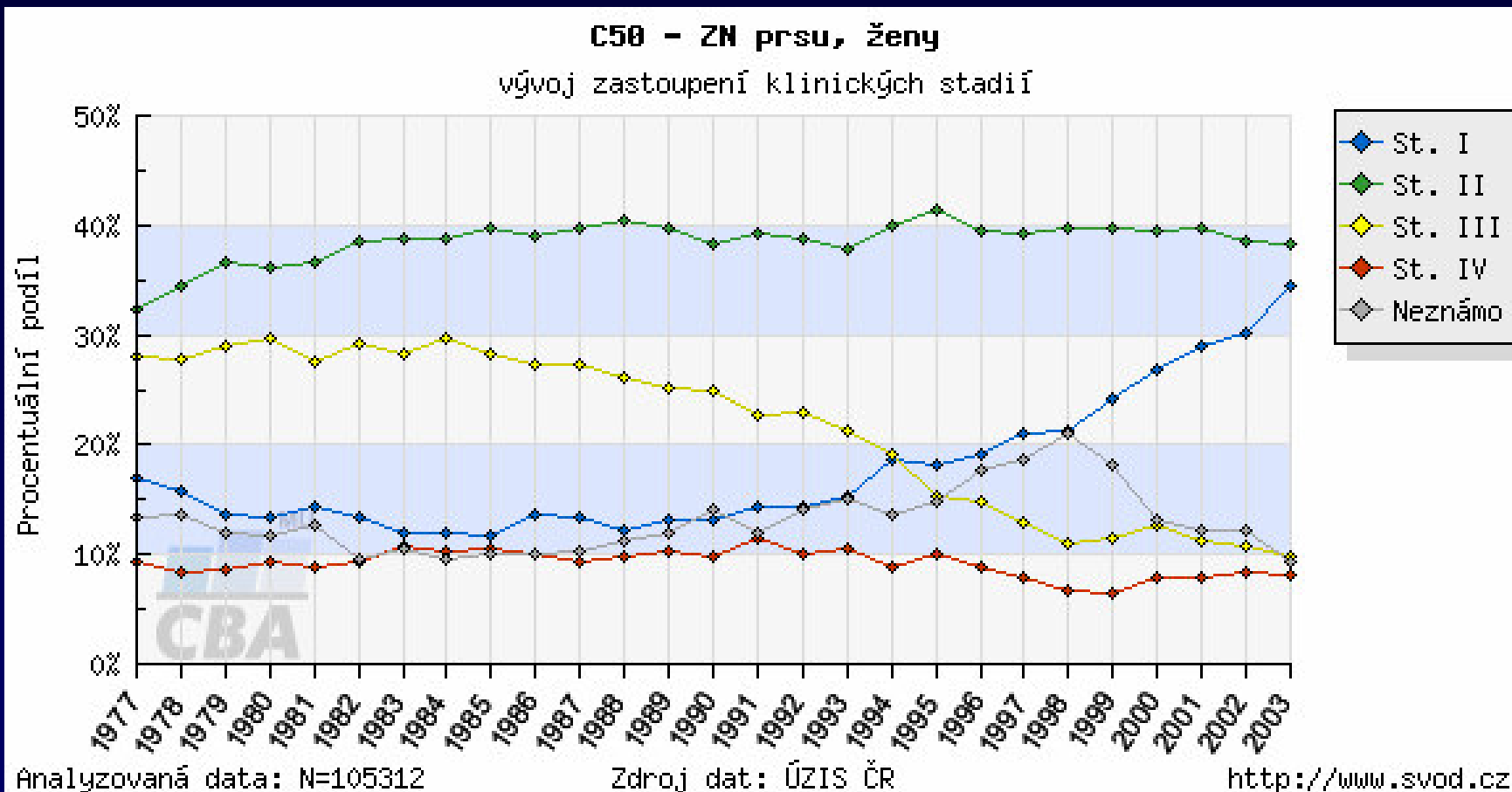
Úvod – karcinom prsu

- nejčastější rakovinné onemocnění žen
- druhý nejčastější důvod úmrtí žen na rakovinná onemocnění
- nárůst incidence i mortality
- nejasné, neovlivnitelné rizikové faktory
- možnosti sekundární prevence – screening
- screening = vyšetřování asymptomatických žen ve stanoveném věkovém intervalu
- karcinomy detekované v časném stádiu mají mnohem lepší prognózu
- celkem proběhlo 8 randomizovaných klinických studií
- řada z nich prokázala 25-30% pokles mortality na karcinom prsu
- první celonárodní screening karcinomu prsu byl zaveden ve Švédsku v roce 1986

Epidemiologie karcinomu prsu v ČR



Zastoupení klinických stádií



Screening v ČR

Současný screeningový program

- celonárodní screeningový program byl zahájen v září 2002
- probíhá na celkem 57 akreditovaných centrech po celé ČR
- do screeningu jsou zahrnuty ženy ve věkové kategorii 45-69 let
- interval mezi jednotlivými vyšetřeními je 1-2 roky
- základní vyšetřovací metodou je mamografie
- narušil od jiných zemí s celonárodními screeningovými programy neexistuje v ČR adresné zvaní klientek

Sběr dat

- byl vytvořen softwarový nástroj pro sběr a správu dat – MaSc
- audit dat probíhá na IBA MU
- většina center používá pro sběr dat software MaSc
- datový model obsahuje 5 tabulek:
 - 1. základní údaje o klientkách
 - 2. výsledky provedených vyšetření
 - 3. údaje o nalezených ložiscích
 - 4. výsledky biopsií a histologických vyšetření
 - 5. zkouška mamografu
- sběr dat z jednotlivých center do statistického centra probíhá 2x ročně

Klasifikace modelů screeningu onkologických onemocnění

Modely efektivity screeningových programů

„Surface“ modely

„Deep“ modely

Analytické modely

- Model pro odhad „lead time“ (Zelen a Feinleib)
- „Stage shift“ model (Connor a kol.)
- „Peak analysis“ model (Baker a kol.)

Simulační modely

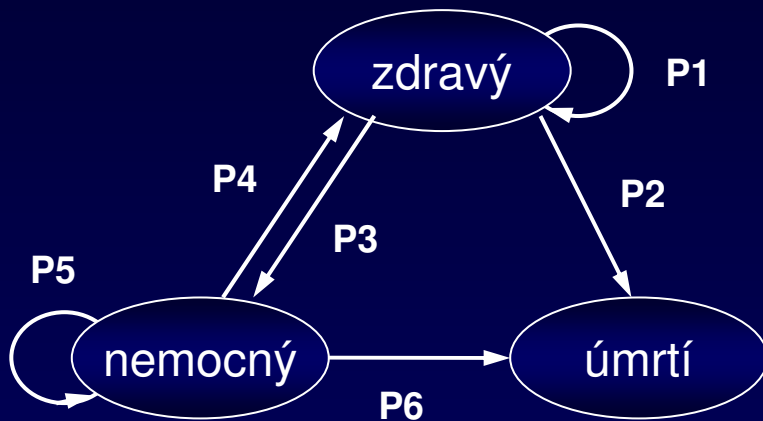
- „One-stage one-test Breast cancer“ model (Day a Walter)
- MISCAN (van Oortmarsen a kol.)
- MICROLIFE (Szeto a Devlin)

Markovské řetězce

- Necht' $N_0 = \{0, 1, 2, \dots\}$ je množina okamžiků, $J = \{\dots, -2, -1, 0, 1, 2, \dots\}$ nejvýše spočetná množina stavů
- Posloupnost náhodných veličin se nazývá Markovským řetězcem, jehož složky X_n nabývají hodnot z množiny J , jestliže jsou splněny následující podmínky:
- 1. $\forall n \in N_0; \forall j \in J : P(X_n = j) > 0$
- (vyloučení nepotřebných stavů – uvažujeme pouze stavy, které mohou skutečně nastat)
- 2. $\forall n \in N_0; n \geq 2; \forall j_0, j_1, \dots, j_n \in J : P(X_n = j_n | X_{n-1} = j_{n-1} \wedge X_{n-2} = j_{n-2} \wedge \dots \wedge X_0 = j_0) = P(X_n = j_n | X_{n-1} = j_{n-1})$
- (budoucí stav závisí pouze na přítomném stavu, nikoliv na stavech minulých)
- pravděpodobnost přechodu, p_{ij} , kde $p_{ij} = P(X_{n+1} = j | X_n = i)$
(pravděpodobnost přechodu ze stavu i v okamžiku n do stavu j v okamžiku $n+1$)
- absorpční stav = pokud jedinec vstoupí do takového stavu, přechod do jakéhokoliv jiného stavu je nemožný

Markovské řetězce - příklad

● Přejchodový diagram

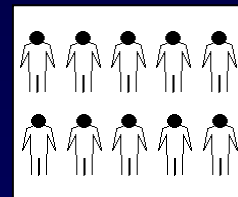


krok	zdravý	nemocný	úmrtí
Start	10 000	0	0
1	6000	2 000	2 000
2	3 600	2 400	4 000
.	.	.	.
.	.	.	.
23	0	1	9 999
24	0	0	10 000

● Matice přechodu

		čas $n + 1$		
		zdravý	nemocný	úmrtí
čas n	zdravý	P1 (0,6)	P3 (0,2)	P2 (0,2)
	nemocný	P4 (0)	P5 (0,6)	P6 (0,4)
	úmrtí	- (0)	- (0)	1 (1)

Počátek

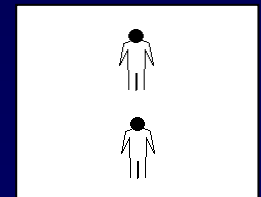
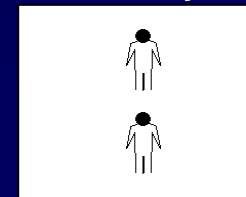
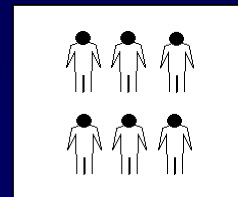


zdravý

nemocný

úmrtí

Průběh

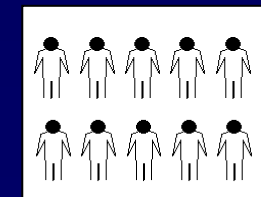


zdravý

nemocný

úmrtí

Konec



zdravý

nemocný

úmrtí

Základní předpoklady pro modelování screeningu pomocí Markovských řetězců

- Uvažujeme jednotlivé stavy onemocnění (bez onemocnění, preklinické stádium, klinická fáze onemocnění s pozitivními lymfatickými uzlinami, klinicky diagnostikovaný karcinom < 10 mm, ...)
- Uvažujeme jeden nebo více stavů úmrtí (úmrtí na sledované onemocnění, úmrtí z jiných příčin)
- Doba setrvání v jednotlivých stádiích se řídí exponenciálním rozložením (obvykle)
- Přechody mezi jednotlivými stádii jsou navzájem nezávislé
- Onemocnění je za nepřítomnosti screeningu progresivní, tedy spontánní přechod z vyššího stádia do nižšího není možný – jedinec buď setrvá v daném stádiu nebo dojde k přechodu do následujícího stádia
- Budoucí průchod jedince přes jednotlivé stavy závisí pouze na jeho současném stavu a ne na stavech minulých (Markovská vlastnost)
- Stavy úmrtí jsou absorbčními stavy

Příklad Markovského modelu se třemi stavy se spojitým časem

Stavy:

0 – nedetekovatelné onemocnění

1 – preklinická (screeningem detekovatelná) fáze

2 – klinická fáze onemocnění

● Matice intenzit přechodu

$$\begin{pmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

λ_1 - intenzita přechodu do screeningem detekovatelné fáze

λ_2 - intenzita přechodu z preklinického do klinického stádia

řešením Kolmogorových rovnic získáme

● Matici přechodu

$$\begin{pmatrix} e^{-\lambda_1 t} & \frac{\lambda_1 (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})}{(\lambda_1 - \lambda_2)} & 1 - \frac{\lambda_1 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{-\lambda_1 t}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \\ 0 & e^{-\lambda_2 t} & 1 - e^{-\lambda_2 t} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Cíle

- **Prokázat efektivitu současného screeningového programu v ČR z hlediska poklesu mortality na karcinom prsu**
- **Za použití simulací prověřit různé modifikace současného programu (různý interval mezi vyšetřeními, různé věkové skupiny žen zahrnutých do programu) a najít nejvhodnější variantu**
- **Prověřit finanční náklady na současný program i na jeho různé modifikace**