

# Markovský model v hodnocení celonárodního screeningového programu v České republice

*Lucie Burešová*

*a*

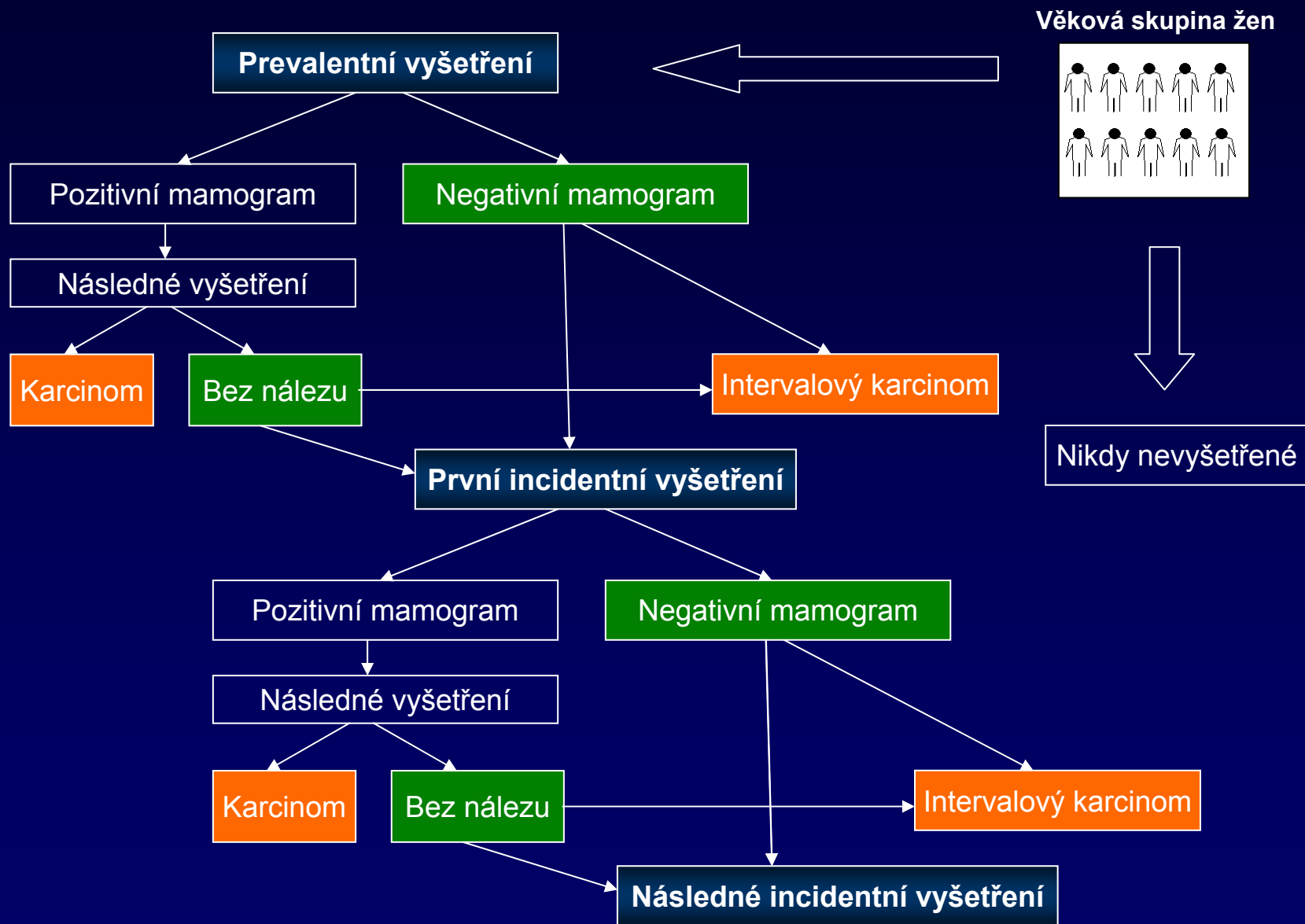
*Eva Gelnarová*

# Screening karcinomu prsu

- celoplošný screening = vyšetřování populace jedinců bez příznaků onemocnění použitím vhodného screeningového testu k detekci časných stádií rakoviny
- 8 randomizovaných kontrolovaných studií => 30% pokles mortality
- Celonárodní screeningové programy karcinomu prsu:

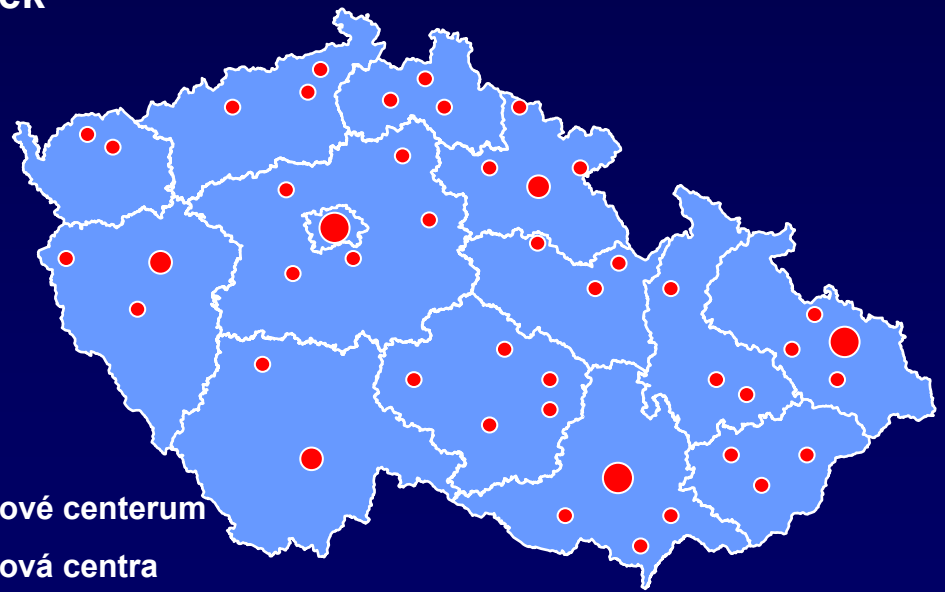
| Země            | Zahájení celonárodního programu | Screeningový test | Frekvence |
|-----------------|---------------------------------|-------------------|-----------|
| Austrálie       | 1991                            | M                 | 2         |
| Finsko          | 1989                            | M                 | 2         |
| Island          | 1989                            | M+CBE             | 2         |
| Irsko           | 1999                            | M                 | 2         |
| Israel          | 1997                            | M                 | 1-2       |
| Lucembursko     | 1992                            | M+CBE             | 2         |
| Nizozemí        | 1997                            | M                 | 2         |
| UK              | 1996                            | M                 | 3         |
| Česká republika | 2002                            | M                 | 1-2       |
| Itálie          | 1990                            | M                 | 2         |
| Švédsko         | 1997                            | M                 | 2         |
| Francie         | 2002                            | M                 | 2-3       |

# Průběh screeningu karcinomu prsu

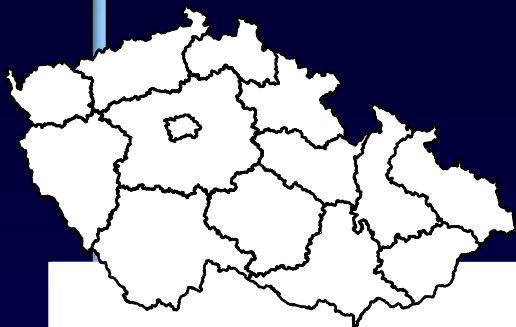


# Mamografický screening v ČR

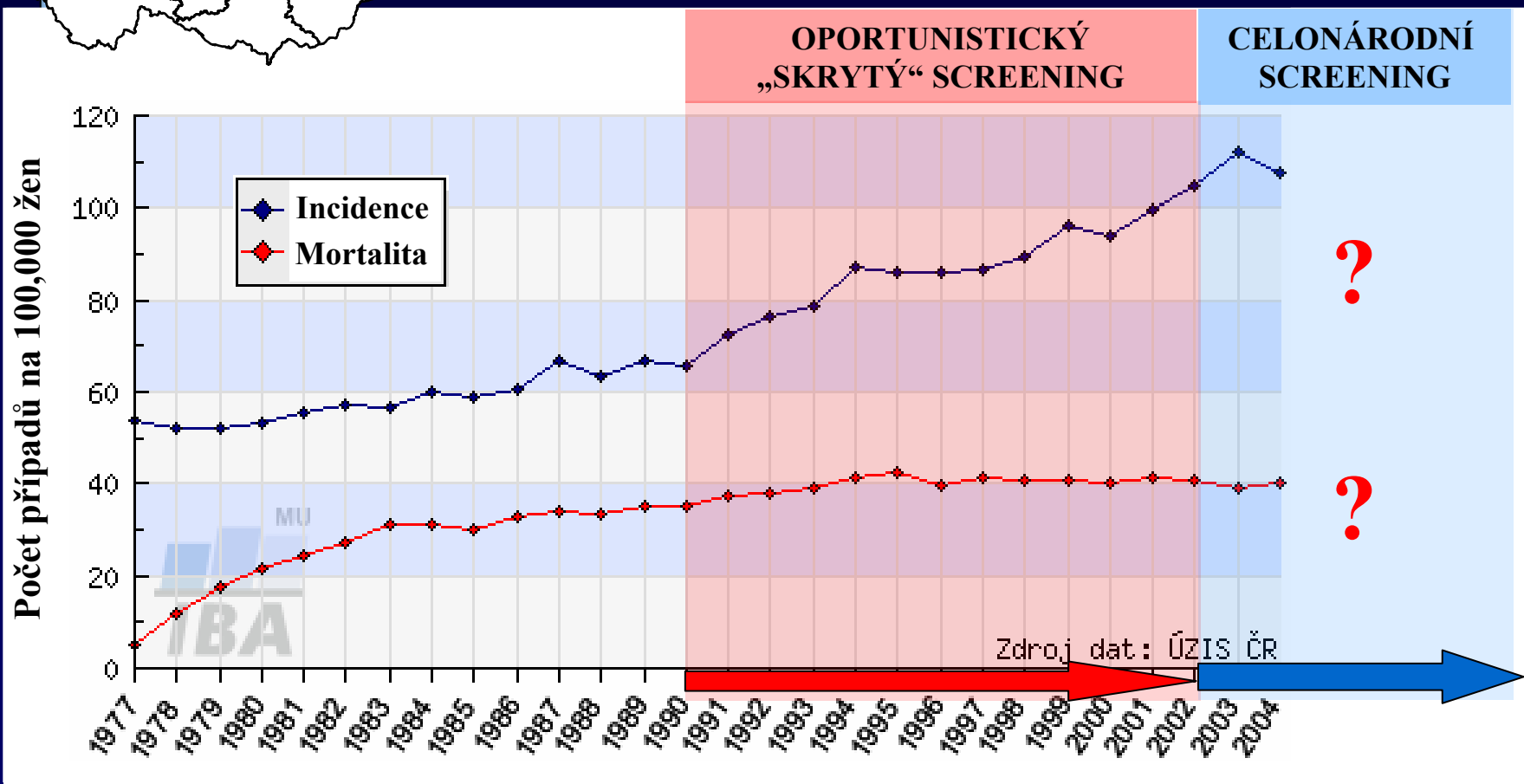
- Celonárodní screening byl zahájen v září 2002
- 59 nezávislých akreditovaných center v České republice
- Je poskytován ženám ve věku 45-69 let
- Interscreeningový interval 1-2 roky
- Mamografie s dvojí projekcí
- Mamografie, ultrazvuk, biopsie
- Jednodenní diagnostika
- Neexistuje adresné zvaní klientek
- Databázová aplikace MaSc

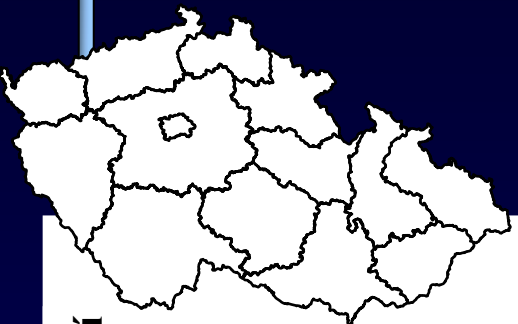


- 1 screeningové centerum
- 2 screeningová centra
- $\geq 3$  screeningová centra

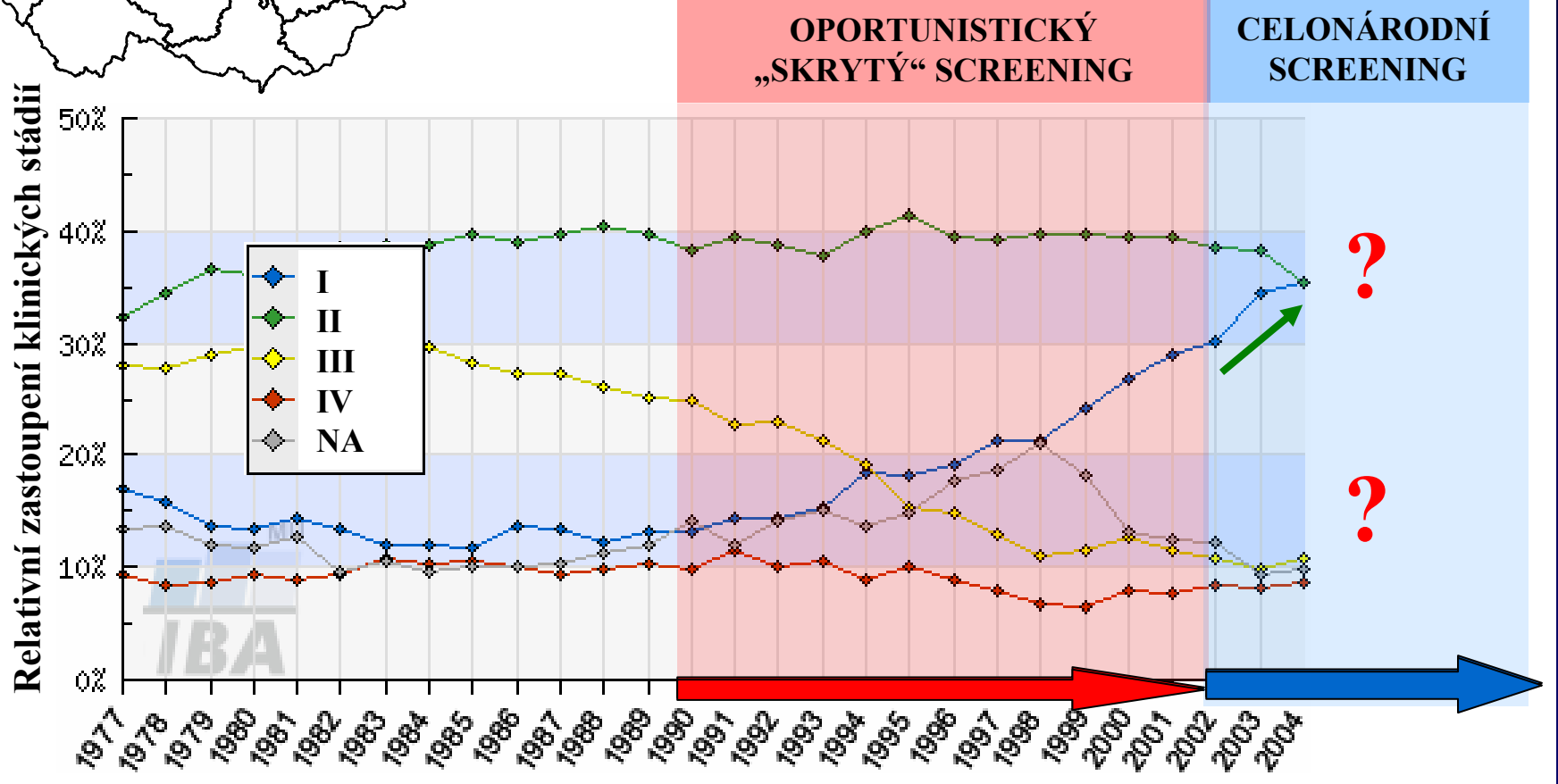


## Incidence a mortalita

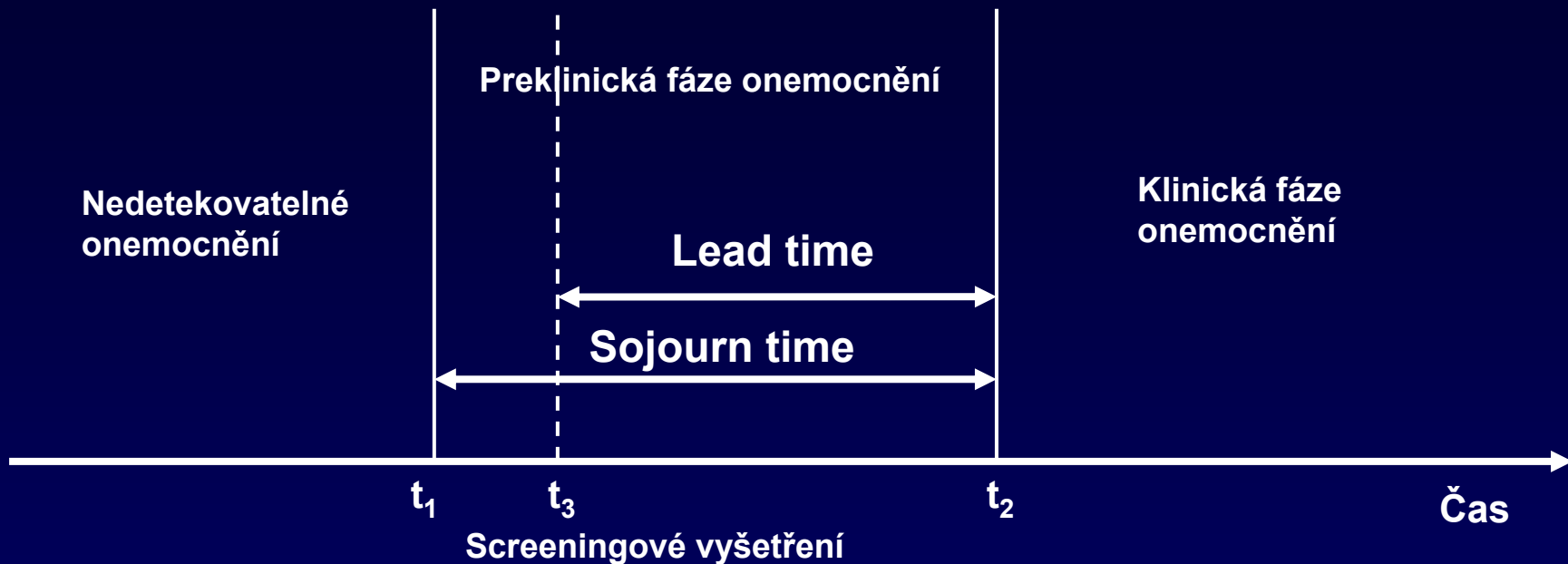




## Zastoupení klinických stádií



# Vývoj nádoru



- Na počátku jsou všichni jedinci **bez detekovatelného** onemocnění. U některých se vyvine sledované onemocnění.
- Jedinec, u kterého se vyvine dané onemocnění, vstoupí v čase  $t_1$  do stavu, kdy je onemocnění **bezpriznakové**, ale může být detekováno screeningovým testem – **preklinická screeningem detekovatelná fáze**.
- U tohoto jedince by se v čase  $t_2$  ( $t_2 > t_1$ ) objevily klinické příznaky. Za nepřítomnosti screeningu je  $t_2$  definován jako čas diagnózy.

- **Odhad mean sojourn time => délka interscreeningového intervalu**
- **Posouzení počtu intervalových karcinomů**



# Markovský model se třemi stavy I

- **Markovský řetězec** – model, ve kterém se jedinci pohybují náhodně a nezávisle mezi jednotlivými stavy
- **Markovská vlastnost** – pokud známe stav jedince v čase  $t$ , stavy, ve kterých se nacházel v minulosti, nepřinášejí žádnou dodatečnou informaci k predikci budoucího stavu



- Před dosažením klinické fáze musí tumor projít preklinickou fází
- Doba setrvání v jednotlivých stavech se řídí **exponenciálním** rozložením
- Přejít z vyššího stavu do nižšího není možný
- Klinické onemocnění je absorpční stav

# Markovský model se třemi stavy II

$\lambda_1$  - Intenzita přechodu ze stavu bez onemocnění do preklinické fáze

Stavy:

0 – bez onemocnění

1 – preklinické onemocnění

2 – klinické onemocnění

$\lambda_2$  - Intenzita přechodu z preklinické do klinické fáze

## ● Matice intenzit přechodu

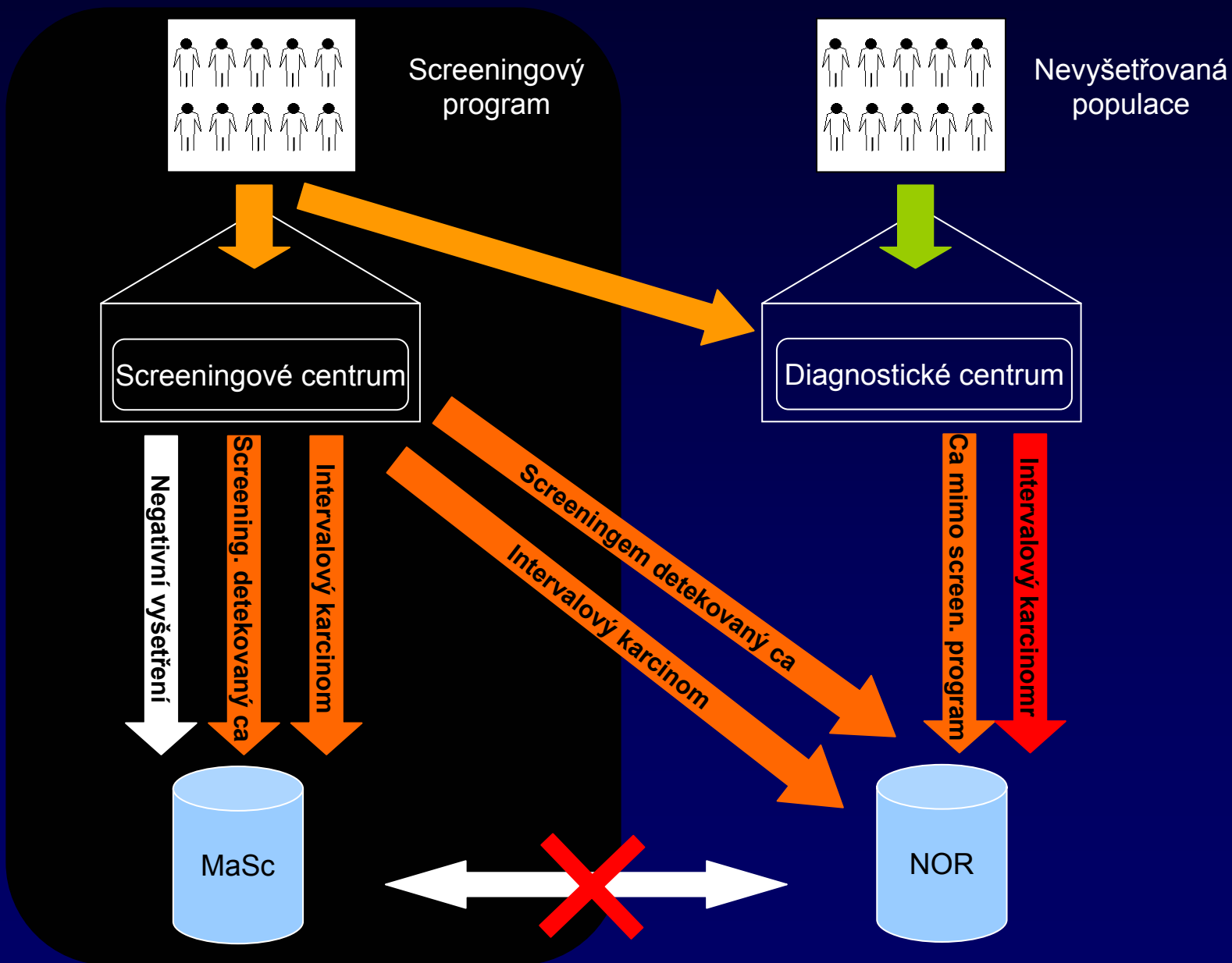
$$Q = \begin{matrix} & \text{Stav} \\ & 0 & 1 & 2 \\ \text{Stav} & 0 & \begin{pmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \\ & 1 & & \\ & 2 & & \end{matrix}$$

Mean sojourn time =  $1 / \lambda_2$

## ● Matice přechodu

$$P = \begin{matrix} & \text{Stav} \\ & 0 & 1 & 2 \\ \text{Stav} & 0 & \begin{pmatrix} P_{00}(t) & P_{01}(t) & P_{02}(t) \\ 0 & P_{11}(t) & P_{12}(t) \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\ & 1 & & \\ & 2 & & \end{matrix} = \begin{pmatrix} e^{-\lambda_1 t} & \frac{\lambda_1 (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})}{(\lambda_1 - \lambda_2)} & 1 - \frac{\lambda_1 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{-\lambda_1 t}}{(\lambda_1 - \lambda_2)} \\ 0 & e^{-\lambda_2 t} & 1 - e^{-\lambda_2 t} \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

# Management dat



# Data – ženy ve věkových skupinách 50-59 let a 60-69 let

|                               | Věková skupina                    | 50-59   | 60-69   |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------|---------|
|                               | Průměrný věk (roky)               | 55      | 65      |
| Prevalentní vyšetření         | Screeningové karcinomy            | 1 587   | 1 521   |
|                               | Intervalové karcinomy             | 141     | 95      |
|                               | Negativní vyšetření               | 363 038 | 184 026 |
| První incidentní vyšetření    | Screeningové karcinomy            | 331     | 167     |
|                               | Intervalové karcinomy             | 14      | 4       |
|                               | Negativní vyšetření               | 107 541 | 39 962  |
| Následné incidentní vyšetření | Screeningové karcinomy            | 7       | 7       |
|                               | Intervalové karcinomy             | 1       | 0       |
|                               | Negativní vyšetření               | 3 100   | 773     |
|                               | Interscreeningový interval (roky) | 2,125   | 2,133   |

Chen THH, Kuo HS, Yen MF, Lai MS, Tabar L, Duffy SW. Estimation of sojourn time in chronic disease screening without data on interval cases. Biometrics. 2000;56:167–172.

- **Věrohodnostní funkce založená na prevalentním vyšetření:**

$$L_1(.) = \prod_{m=1}^N \left( \frac{P_{01}(v_m)}{P_{00}(v_m) + P_{01}(v_m)} \right)^{x_m} \times \left( \frac{P_{00}(v_m)}{P_{00}(v_m) + P_{01}(v_m)} \right)^{1-x_m}$$

- $N$  – počet žen, které podstoupily první vyšetření
- $v_m$  – věk při prvním vyšetření  $m$ -té ženy
- $x_m = 1$  ... u  $m$ -té ženy byl nalezen karcinom
- $x_m = 0$  ... jinak

- **Věrohodnostní funkce založená na  $r - 1$  následných vyšetřeních:**

$$L_2(.) = \prod_{j=2}^r \prod_{i=1}^{n_j} \left\{ P_{01}(t_{ji} - t_{(j-1)i}) \right\}^{y_{ji}} \left\{ P_{00}(t_{ji} - t_{(j-1)i}) \right\}^{1-y_{ji}}$$

- $j$  -  $j$ -té screeninové kolo ( $j = 2, \dots, r$ )
- $t_{ji} - t_{(j-1)i}$  – interscreeningový interval mezi  $(j-1)$  a  $j$ -tým vyšetřením  $i$ -té ženy
- $n_j$  – počet zúčastněných žen v  $j$ -tém kole
- $y_{ji} = 1$  ...  $i$ .tá žena vstoupí do preklinické screeningem detkovatelné fáze v intervalu  $t_{ji} - t_{(j-1)i}$
- $y_{ji} = 0$  ... jinak
- **Odhad počtu očekávaných přechodů každého typu z věrohodnostní funkce – preklinické screeningem detkovatelné nádory a negativní vyšetření**
- **Vznikne soustava rovnic ve tvaru: pozorované výsledky = očekávané výsledky + chyba**
- **Nelineární regrese – nls procedura implementovaná v prostředí R**

## Odhady parametrů:

| Věk. skupina | 50-59  |                | 60-69  |                |
|--------------|--------|----------------|--------|----------------|
|              | ČR     | Two-county st. | ČR     | Two-county st. |
| $\lambda_1$  | 0.0016 | 0.0015         | 0.0021 | 0.0024         |
| $\lambda_2$  | 0.3671 | 0.3020         | 0.2605 | 0.2610         |
| MST          | 2.72   | 3.31           | 3.84   | 3.83           |

## Matice jednoletých pravděpodobností přechodu:

|  |  |
|--|--|
| <b>50 - 59</b><br>$\begin{pmatrix} 0.9983 & 0.0014 & 0.0003 \\ 0 & 0.6771 & 0.3239 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$ | <b>60 - 69</b><br>$\begin{pmatrix} 0.9979 & 0.0018 & 0.0003 \\ 0 & 0.7707 & 0.2293 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$ |
|--|--|

## Predikované počty intervalových karcinomů:

| Věková skupina     | 50-59       |           | 60-69       |          |
|--------------------|-------------|-----------|-------------|----------|
|                    | Predikované | V MaSc    | Predikované | V MaSc   |
| Mezi 1. a 2. kolem | 419.4       | 141 (34%) | 191.6       | 95 (50%) |
| Mezi 2. a 3. kolem | 124.3       | 14 (11%)  | 41.6        | 4 (10%)  |

## Další cíle

- **Použít Markovské modely s pěti stavy**
  - zahrnující velikost nádoru (<2 cm, >=2 cm)
  - zahrnující stav uzlin (negativní, pozitivní)
  - zahrnující grade (1-2, 3)
- **Odhadnout senzitivitu screeningového testu a senzitivitu celého programu**
- **Srovnat mortalitu na karcinom prsu (za současného screeningového programu) se situací, kdy by žádný screeningový program nebyl zaveden**
- **Provést cost-effectiveness analýzu**



Přežití

**Děkuji za pozornost**