

Markovský model v hodnocení celonárodního screeningového programu v České republice

Lucie Burešová

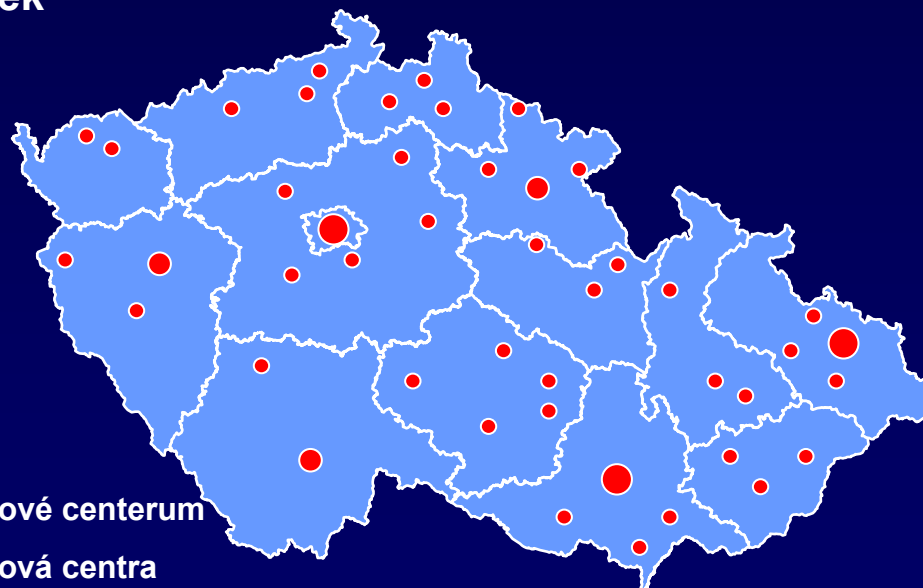
Screening karcinomu prsu

- 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:

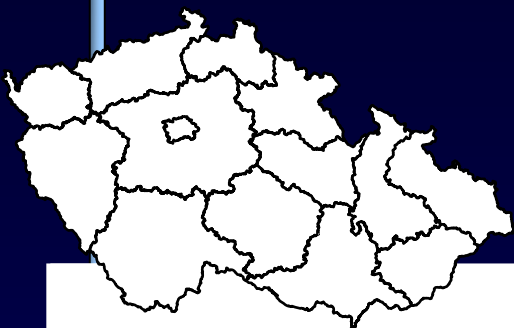
Země	Zahájení celonárodního programu	Screeningový test	Frekvence
Austrálie	1991	M	2
Finsko	1989	M	2
Island	1989	M+CBE	2
Irsko	1999	M	2
Israel	1997	M	1-2
Lucembursko	1992	M+CBE	2
Nizozemí	1997	M	2
UK	1996	M	3
Česká republika	2002	M	1-2
Itálie	1990	M	2
Švédsko	1997	M	2
Francie	2002	M	2-3

Mamografický screening v ČR

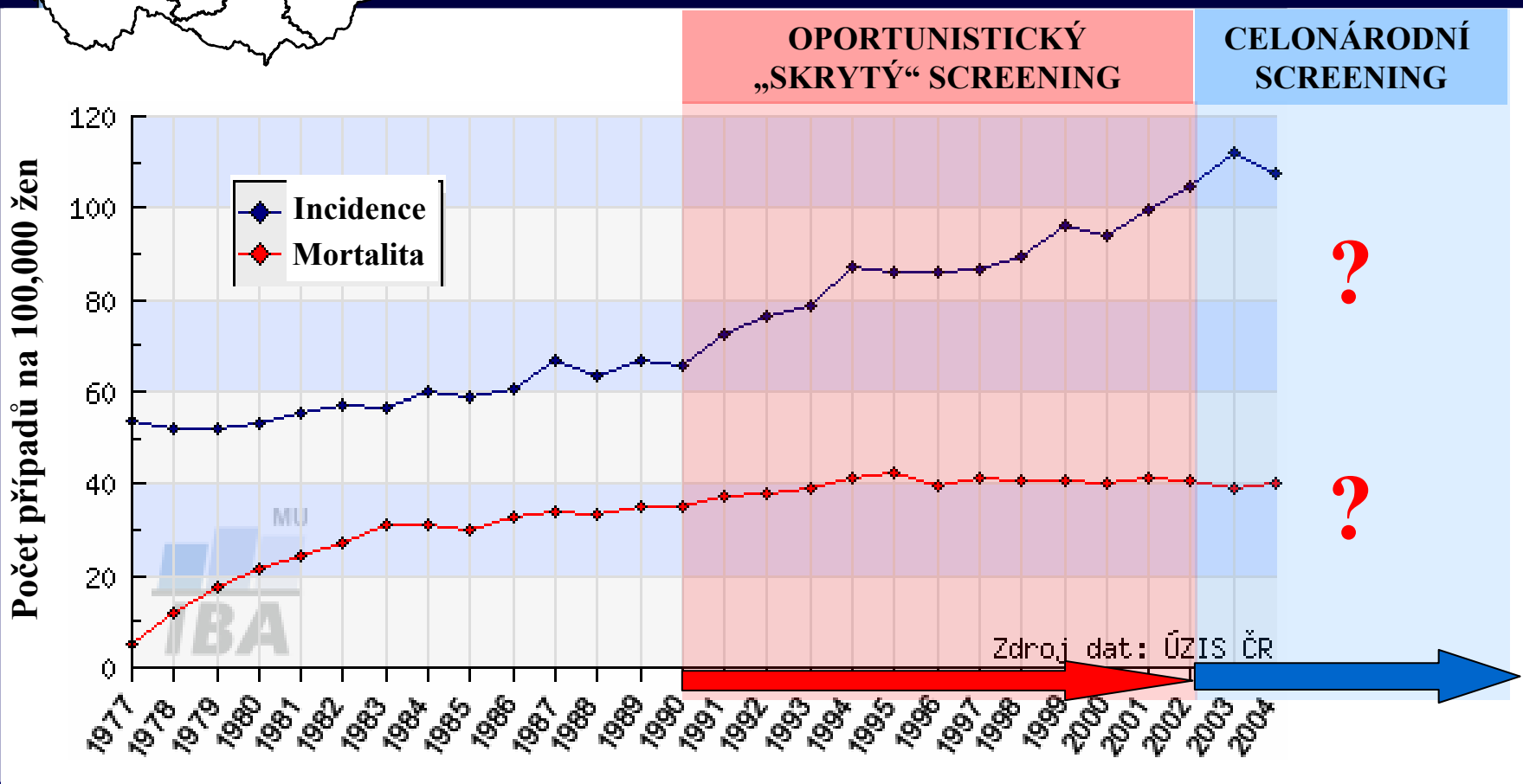
- Celonárodní screening byl zahájen v září 2002
- 59 nezávislých akreditovaných center v České republice
- Je poskytován ženám ve věku 45-69 let
- Interscreeningový interval 1-2 roky
- Mamografie s dvojí projekcí
- Mamografie, ultrazvuk, biopsie
- Jednodenní diagnostika
- Neexistuje adresné zvaní klientek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

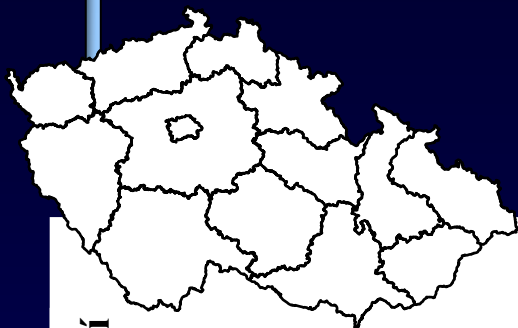


- 1 screeningové centerum
- 2 screeningová centra
- ≥ 3 screeningová centra

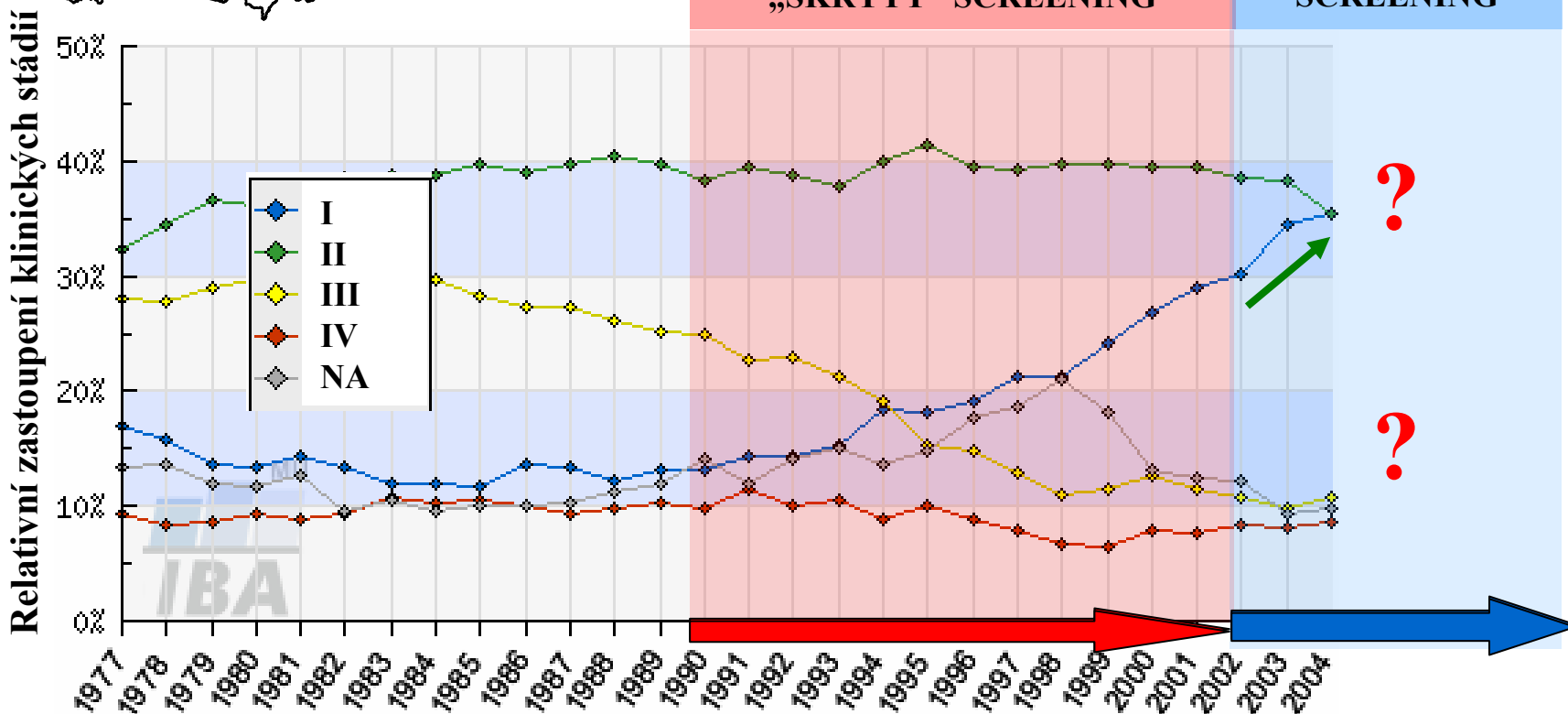


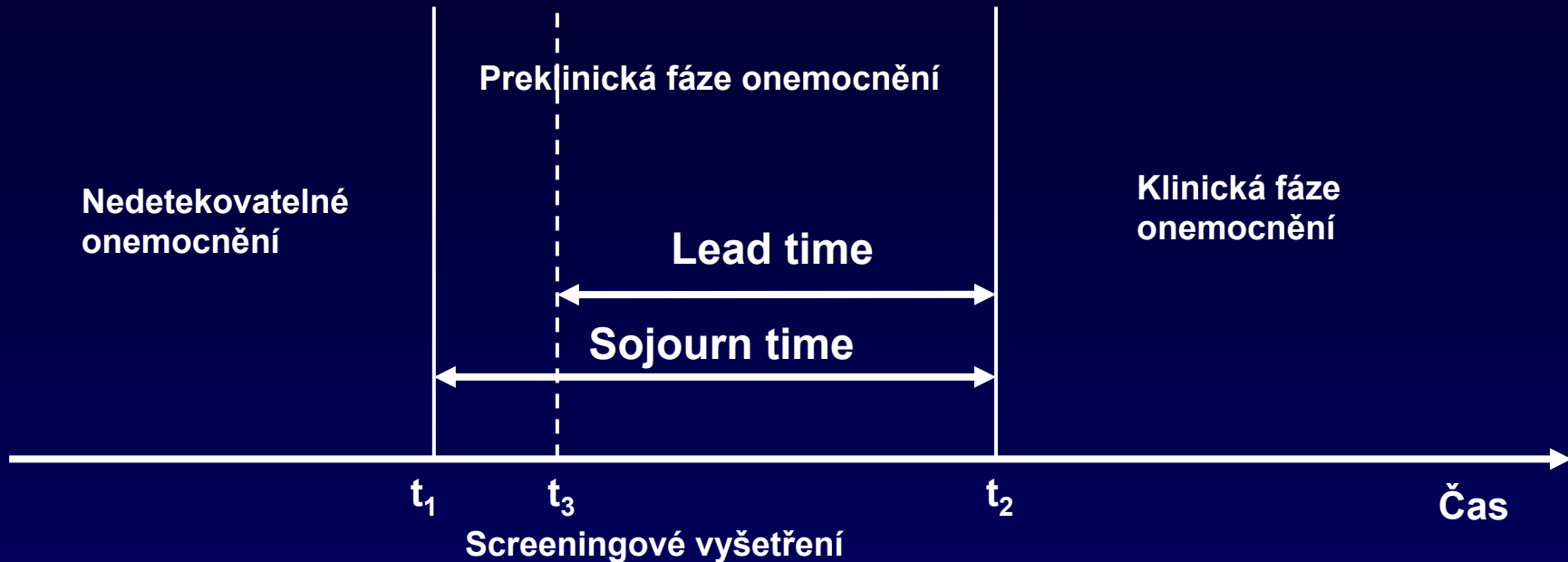
Incidence a mortalita





Zastoupení klinických stádií





- 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

Stavy:

0 – bez onemocnění

1 – preklinické onemocnění

2 – klinické onemocnění

λ_1 - Intenzita přechodu ze stavu bez onemocnění do preklinické fáze

λ_2 - Intenzita přechodu z preklinické do klinické fáze

● Matice intenzit přechodu

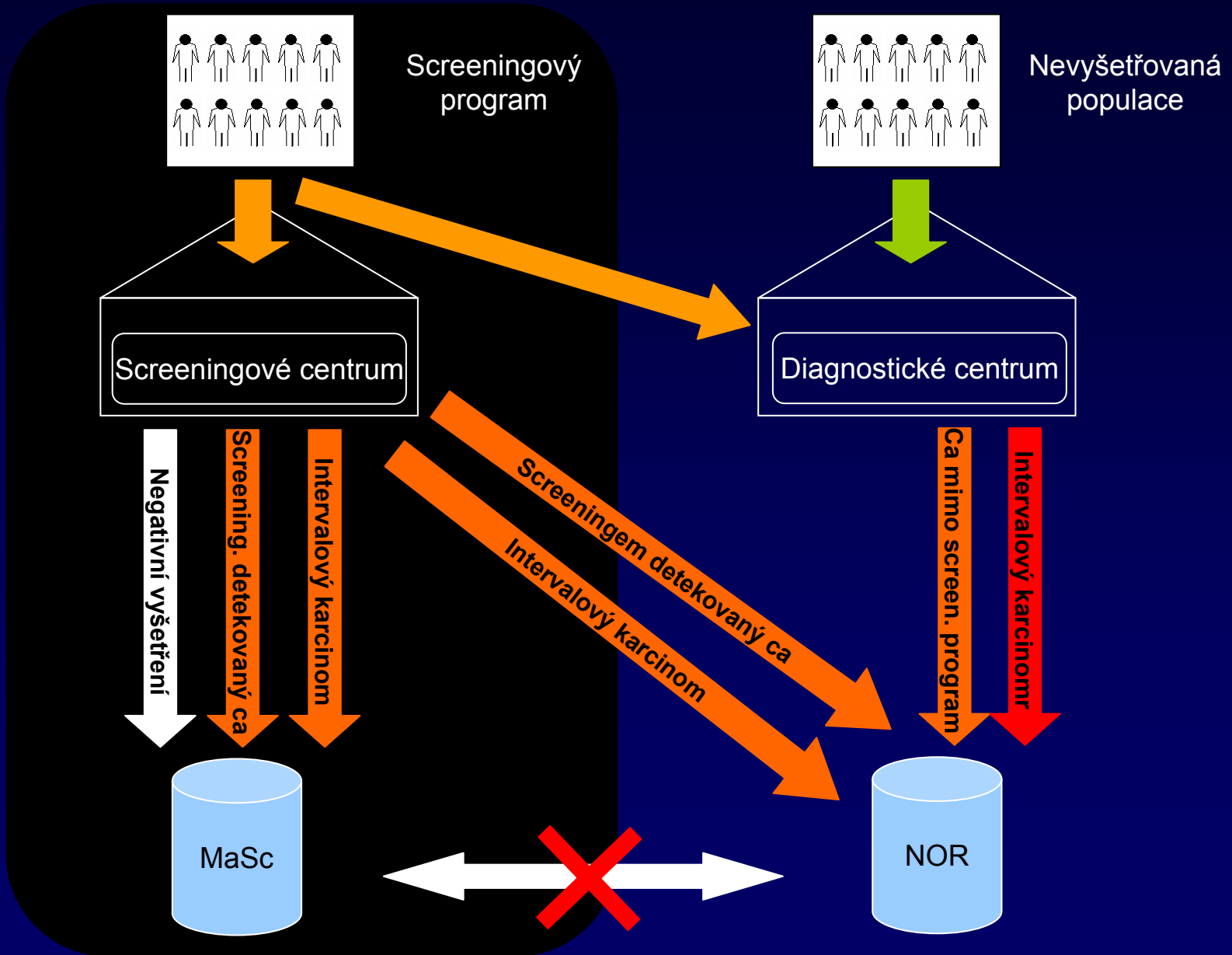
$$Q = \begin{matrix} & \text{Stav} \\ & 0 & 1 & 2 \\ \text{Stav} & \begin{pmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

Mean sojourn time = $1 / \lambda_2$

● Matice přechodu

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

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:**

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

- 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:**

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

- 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.
λ_1	0.0016	0.0015	0.0021	0.0024
λ_2	0.3671	0.3020	0.2605	0.2610
MST	2.72	3.31	3.84	3.83

Matice jednoletých pravděpodobností přechodu:

$$\begin{array}{cc}
 \mathbf{50 - 59} & \mathbf{60 - 69} \\
 \left(\begin{array}{ccc} 0.9983 & 0.0014 & 0.0003 \\ 0 & 0.6771 & 0.3239 \\ 0 & 0 & 1 \end{array} \right) & \left(\begin{array}{ccc} 0.9979 & 0.0018 & 0.0003 \\ 0 & 0.7707 & 0.2293 \\ 0 & 0 & 1 \end{array} \right)
 \end{array}$$

Odhadnuté počty intervalových karcinomů:

Věková skupina	50-59		60-69	
	Odhadnuté	V MaSc	Odhadnuté	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