

STOCHASTICKÉ MODEL Y HODNOCENÍ EFEKTIVITY SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ SE ZAMĚŘENÍM NA DIAGNÓZU KARCINOMU PRSU

STOCHASTIC MODELS IN EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF POPULATION SCREENING PROGRAMS WITH FOCUS ON BREAST CARCINOMA

KOMOLÍKOVÁ L.¹, SVOBODNÍK A.¹, GELNAROVÁ E.¹, KLIMEŠ D.¹, DANEŠ J.², SKOVAJSOVÁ M.³, BARTOŇKOVÁ H.⁴, MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.¹

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ NEMOCNICE V PRAZE, RADIOLOGICKÁ KLINIKA

³ DTC PRAHA, MAMMACENTRUM

⁴ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn

Článek diskutuje roli stochastického modelování v hodnocení vstupů a výstupů populačních screeningových programů a na příkladu karcinomu prsu dokládá, že stochastické modelování je velmi hodnotnou alternativou randomizovaných studií, které často nelze ve všech případech ani provést (např. při hodnocení tzv. lead-time). Z tohoto pohledu jsou diskutovány Markovské řetězce, analytické a simulační modely (one-stage one-test breast cancer model, MISCAN model, MICROLIFE model, CISNET – The Cancer Intervention and Surveillance Network). Práce je pilotním teoretickým příspěvkem k exaktnímu hodnocení Národního programu screeningu karcinomu prsu v České republice.

Klíčová slova: karcinom prsu, mamografický screening, hodnocení efektivity, stochastické modely.

Summary

The role of stochastic modelling in the evaluation of inputs and outputs of population-based screening programme is discussed. Breast carcinoma was used as model diagnosis to document valuable contribution of stochastic models that is apparent even in comparison with randomized clinical trials. In evaluation of some specific time-to-event parameters like so called Lead time, the randomized trials cannot be conducted at all and stochastic predictions remain the only accessible methodology. Paper evaluates advantages, disadvantages and assumptions of Markovian chains as well as analytical and simulation models (one-stage one-test breast cancer model, MISCAN model, MICROLIFE model, CISNET – The Cancer Intervention and Surveillance Network). The work is a pilot theoretical contribution to exact evaluation of Czech national breast cancer screening program.

Key words: breast carcinoma, mammography screening, effectiveness, stochastic models.

Význam využití statistických modelů při odhadu vlivu screeningu

Nejspolehlivější data pro zhodnocení skutečné efektivity screeningových programů v cílové populaci poskytují, stejně jako v jiných oblastech medicíny, randomizované klinické studie (RCT). RCT však mají i svá negativa, a to především vysokou finanční a organizační náročnost, velký minimální vzorek (počet subjektů) a dlouhou dobu sledování nutnou pro průkaz sledovaného vlivu. Statistické modely jsou tak vhodným doplňujícím nástrojem, který umožňuje kombinovat informace o incidenci a mortalitě onemocnění (epidemiologie) a výsledky jednotlivých screeningových vyšetření z několika nezávislých datových zdrojů (klinické studie, epidemiologické studie) a tato data dávat do vztahu s předpoklady o demografických charak-

teristikách cílové populace. Další výhodou statistických modelů je fakt, že umožňují kvalifikovaný odhad takových parametrů efektivity screeningu, které nejsou přímo měřitelné. Například tzv. „lead time“, tedy čas, o který je zachycení karcinomu prsu urychleno díky fungujícímu screeningu, může být odhadnut pouze aplikací vhodných statistických modelů; nelze použít klinické studie, protože by bylo neetické ponechat v experimentu pacientky s diagnostikovaným karcinomem prsu ve screeningu bez léčby pouze z důvodu zjištění doby do projevení se klinických symptomů.

Další významnou oblastí aplikace statistických modelů ve screeningu je jejich využití ke srovnání odlišných screeningových strategií (např. odlišný věk vyšetřované populace, různá délka intervalu mezi vyšetřeními apod.) a vztah těchto odlišných strategií k efektivitě a nákladnosti pro-

gramu. Modelování extrémních screeningových strategií, tedy situace se screeningem a bez screeningu umožňuje vyhodnocování efektivity celonárodních preventivních programů, za situace, kdy není prováděn randomizovaný experiment (klinická studie) s kontrolní skupinou. Statistické modelování má u screeningových programů význam nejen v průběhu a po implementaci screeningu, ale rovněž před jeho zahájením, kdy umožňuje odhad finančních nákladů a dobu do projevení se efektu v cílové populaci.

Aplikace statistických modelů má však i své limity. Pro validní model je nutné znát nebo použít určité předpoklady o vývoji onemocnění, efektivitě screeningového testu (vyšetření, metody) a chování cílové populace. Tyto předpoklady jsou jen zřídka podloženy validními daty z kvalitních experimentů a navíc není dodnes vývoj celé řady chronických onemocnění zcela objasněn (platí zejména pro preklinickou fázi, která je hlavním předmětem zájmu screeningu). Nicméně v celé řadě evropských zemí i v USA jsou dnes statistické modely pro cervikální a mamární screening nedílnou součástí metodiky designu, monitorování a vyhodnocování efektu těchto preventivních programů. (Berry a kol., 2005).

Základní klasifikace modelů využitelných ve screeningu

Průběžné vyhodnocování efektu screeningových programů má dva hlavní cíle, a to: (a) odhadnout dlouhodobý efekt programu na základě dostupných průběžných dat a (b) modifikovat vlastní program na základě existujících dat do varianty zajišťující nejvyšší efektivitu z hlediska vynaložených nákladů a poklesu mortality. Pro efektivitu mamárních screeningových programů jsou rozhodující především následující parametry: věk žen vstupujících do programu, interval mezi jednotlivými vyšetřeními a senzitivita screeningového testu (mamografického vyšetření).

Modely používané pro hodnocení efektivity screeningových programů lze rozdělit na dva základní typy: tzv. „surface“ modely a „deep“ modely. „Surface“ modely jsou takové techniky, které počítají pouze s těmi informacemi, které jsou přímo měřitelné a dostupné, jako např. incidence, prevalence a mortalita onemocnění. Naproti tomu tzv. „deep“ modely jdou v definici vstupních předpokladů dále a kalkulují rovněž s hypotézami (např. o vývoji onemocnění). Hlavním smyslem tohoto typu modelů je využít pozorované proměnné (např. incidence) jako prostředek k porovnání vlastní dynamiky vývoje onemocnění.

Skupinu „deep“ modelů lze dále klasifikovat na dvě hlavní skupiny, a to na modely popisující dynamiku vývoje onemocnění pouze matematicky a na modely založené na počítačových simulacích. První ze jmenovaných, někdy také označované jako modely analytické, používají model vývoje onemocnění k odhadu vlivu screeningu v cílové populaci v budoucnosti při známých charakteristikách screeningových testů. Naproti tomu simulační modely využívají model vývoje onemocnění k simulaci vývoje epidemiologických charakteristik v hypotetické populaci s a bez screeningu a z těchto simulovaných výstupů odvozují potenciální efekt screeningu. Většina modelů vývoje onemocnění a efektu screeningu je založena na metodě Markovských řetězců. Existují však i modely založené na odlišných matematických principech, než jsou Markovské řetězce, např. modifikace age-period-cohort modelů, které patří do skupiny zobecněných lineárních modelů (GLM) (Robertson a Boyle, 1998).

Základní princip modelování

Model je odraz reality zapsaný matematickou formou. Modelování se snaží za pomoci matematických a statistických metod integrovat biologické, epidemiologické, klinické, genetické a ekonomické informace. Modelování není jednoduchým úkolem. Modelované jevy jsou velice komplexní a dokonce i model, který se zdá být komplexní, popisuje jen část modelovaného děje. Před zahájením tvorby modelu je důležitým krokem stanovení účelu a cíle modelu a volba jeho proměnných. Po sestavení modelu následuje analýza (případně simulace) a identifikace (zjištění parametrů). Nejobtížnějším krokem je validace modelu, kdy stanovujeme odchylky mezi modelem a reálným světem. Eddy (1985) navrhl čtyři stupně validace matematických modelů:

1. Struktura modelu musí být srozumitelná odborníkům, kteří se zabývají danou problematikou.
2. Je nutné vždy provést srovnání odhadů parametrů na základě modelu s daty, která byla použita k „fitování“ modelu.
3. Je nutné vždy provést srovnání predikcí modelu s daty, která byla dostupná, když byl model „fitován“, ale nebyla použita pro odhad vlastních parametrů konkrétního modelu.
4. Srovnání výstupů modelu s pozorovanými daty, aplikace na data generovaná a shromážděná až po vytvoření modelu.

Markovské řetězce

Většina modelů screeningu využívá tzv. „illness-death“ model onemocnění, který je popsán na základě Markovských řetězců následovně. Necht $N_0 = \{0, 1, 2, \dots\}$ je množina okamžiků, $J = \{\dots, -2, -1, 0, 1, 2, \dots\}$ nejvýše početná množina stavů. Posloupnost náhodných veličin se nazývá Markovským řetězcem, jehož složky X_n nabývají hodnot z množiny J , jestliže jsou splněny následující podmínky:

1. ; : (vyloučení nepotřebných stavů – uvažujeme pouze stavy, které mohou skutečně nastat)
2. ; ; : = (budoucí stav závisí pouze na přítomném stavu, nikoliv na stavech minulých)

V „illness-death“ modelu jsou Markovské řetězce aplikovány následujícím způsobem: sledovaná populace je klasifikována do n stavů, prvních m z nich jsou „illness“ stavy a zbývajících $n-m$ jsou „death“ stavy. Obvykle jedním ze stavů onemocnění je „bez přítomnosti choroby“, další definují různé fáze onemocnění. Stavy úmrtí jsou nejčastěji uvažovány dva – prvním je úmrtí na sledované onemocnění, druhým úmrtí z jiných příčin.

Přechod z jednoho stavu do jiného je určen pomocí pravděpodobností přechodu, p_{ij} , kde pravděpodobnost přechodu ze stavu i v okamžiku n do stavu j v okamžiku $n+1$. Stavy úmrtí jsou absorpční stavy, tedy pokud jedinec vstoupí do takového stavu, přechod do jakéhokoli jiného stavu je nemožný.

Hlavním předpokladem je, že model onemocnění je progresivní – pokud jedinec vstoupí do prvního stadia onemocnění (za nepřítomnosti screeningu), jsou možné jen přechody do ostatních stavů onemocnění. Vzhledem k tomu, že onemocnění je modelováno za použití Markovských řetězců, budoucí průchod jedince přes jednotlivé stavy závisí pouze na jeho současném stavu a ne na stavech minulých (markovská vlastnost).

Výše definovaný řetězec je Markovský řetězec s diskretním časem (stavy pozorujeme v diskretních časových okamžicích), řada modelů screeningu však využívá řetězce se spojitým časem. Pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými stavy se mohou měnit s věkem nebo s dalšími charakteristikami jedince.

Analytické modely

První analytický model aplikovaný na screening karcinomu prsu vytvořili autoři Zelen a Feinleib (1969). Model klasifikuje onemocnění do tří stavů – stav zdravý, preklinická fáze a klinická fáze. Předpoklad progresivity modelu spočívá v tom, že pokud jedinec jednou vstoupí do preklinického stádia, dospěje nakonec onemocnění do klinického stádia a to bude detekováno (v případě absence screeningu). Pokud běží organizovaný screening, může být onemocnění detekováno během preklinické fáze s pravděpodobností odpovídající senzitivitě screeningového testu. Premisou tohoto modelu je předpoklad, že čím dříve je onemocnění v preklinickém stadiu objeveno, tím lepší je prognóza. Účinnost screeningu je tedy v přímém vztahu k „lead time“. Zelen a Feinleib odvodili vztah pro střední hodnotu „lead time“, pokud je známá střední hodnota a rozptyl „sojourn time“. „Lead time“, který lze považovat za hlavní měřítko účinnosti screeningu, je funkcí rozložení „sojourn time“ v preklinické fázi. Preklinická fáze je však nepozorovatelná a hlavní limitou modelu je tedy odhad charakteristik „sojourn time“. Dalším omezením tohoto modelu je předpoklad, že žena podstoupí pouze jedno screeningové vyšetření, model tedy není validován pro populaci s opakovanými vyšetřeními. Na druhé straně tento model správně počítá i s možností, kdy u některých žen onemocnění z preklinického stádia nebude nikdy progredovat do klinické fáze.

Prorok (1976) rozšířil odhad „lead time“ pro případ opakovaných screeningových vyšetření. Shwartz (1978) doplnil model o odhad progresu onemocnění na základě velikosti nádoru a počtu zasažených uzlin. Aktuální přehled do současnosti aplikovaných analytických modelů screeningu karcinomu prsu nabízí ve své práci Baker a kol. (1991). V přehledu je mimo jiné uveden tzv. „stage shift model“ (Connor a kol., 1989).

Tento specifický model je určen pro podrobnou analýzu dat randomizovaných screeningových klinických studií. Model vyžaduje, aby v designu studie byly dvě skupiny subjektů o přibližně stejné velikosti: v experimentální skupině je cílové populaci nabídnut screening, kontrolní skupině ne. Výběr jedinců do obou skupin je prováděn náhodně (randomizace). Základní myšlenkou tohoto modelu je, že screeningem detekované karcinomy jsou teoreticky posunuty z určitého klinického stádia do stádia nižšího nebo že screeningové vyšetření vede u daného stádia k časnější diagnóze. Aplikací statistického modelu může být určen rozsah těchto posunů a pokles mortality v důsledku těchto posunů.

Dva hlavní předpoklady tohoto modelu jsou tedy následující:

1. Screeningem detekované karcinomy jsou posunuty z určitého stádia v čase diagnózy (za nepřítomnosti screeningu) do stádia buď o jedno níže, nebo je dané stadium detekováno dříve. Posun o více než jedno stadium není z důvodu včasné diagnostiky model neuvažuje.

2. Karcinomy nedetekované screeningem jsou zachyceny v symptomatickém stadiu.

Potřeba kompletní klinické randomizované studie značně omezuje použitelnost tohoto modelu. Model našel uplatnění např. při vyhodnocení dat ze známého HIP projektu (Baker a kol., 1991). Obdobný model založený na podobném principu byl použit pro srovnání různých screeningových strategií na datech dostupných v USA (Lee a kol., 2004).

Dalším z často používaných modelů je tzv. „Peak analysis“ model (Baker a kol., 1991)

Tento model využívá data z klinické randomizované studie ke stanovení časového období, ve kterém má screening maximální efekt na pokles mortality. To je takové období, během kterého je poměr rizika úmrtí na nádor v experimentální skupině vzhledem ke kontrolní skupině nejmenší, což znamená, že efekt screeningu dosáhl maxima (Day a Duffy, 1996).

Nejdůležitější proměnnou v predikci přežití karcinomu prsu vzhledem ke screeningu je velikost tumoru při diagnóze. Model tedy kalkuluje s rozdíly v rozložení velikostí nádorů mezi srovnávanými skupinami (experimentální versus kontrolní). Použití tohoto indexu jako měřítka přínosu screeningu a projekce očekávaných mortalit umožňuje dosažení výsledků již po 5 letech, což je s ohledem na 15–20 let follow-up nutného ke zhodnocení klinických studií založených na pozorované mortalitě cenným přínosem.

Simulační modely

První a zcela nejkomplexnější simulační model vyvinul Knox (1973). Stejně jako v analytických modelech, Knox definuje stav zdraví, několik stavů týkajících se onemocnění a dva stavy úmrtí. Byla definována přechodová matice a následně simulován vývoj onemocnění na hypotetické kohortě, která měla stejné populační charakteristiky jako studovaná populace. Nakonec byly do modelu přidány charakteristiky uvažovaného screeningového procesu. Model umožňuje vyhodnocení přínosu screeningu i nákladů na jeho provoz a lze jej tedy použít i pro srovnání nejrozličnějších screeningových strategií.

Tento model ilustruje hlavní rozdíl mezi analytickým a simulačním přístupem – větší komplexnost modelů onemocnění a screeningu v případě simulačních modelů. Tato komplexnost však vyžaduje mnohem detailnější informace o dynamice onemocnění a tato informace často není v praxi dostupná.

Knox později zjednodušil svůj model na pouze dva stavy onemocnění. V tomto modelu narozdíl od klasického přístupu, který uvažuje všechny subjekty s rizikem vzniku sledovaného onemocnění, počítá pouze s těmi subjekty, které zemřely na nádor a používá model k odhadu hodnoty, kolik lidských životů mohlo být zachráněno v případě realizace screeningu. Tento model má nespornou výhodu ve své relativní jednoduchosti, jednotlivé vstupní parametry modelu jsou snadno dosaditelné. Tato jednoduchost je však vyvážena jedním negativem: model uvažuje pouze situaci s kompletně zavedeným screeningovým programem a je tedy nepoužitelný pro analýzy před zahájením nového programu.

Speciálním případem simulačních modelů je použití tzv. mikrosimulací, kde jsou simulovány „životní historie“ jednotlivých subjektů cílové populace. Každý jedinec je charakterizován konkrétními hodnotami z množiny proměnných, které jsou použity k simulaci demografických událostí, přirozeného vývoje onemocnění nebo screeningových programů. Mikrosimulační přístup je značně flexibilní v modelování screeningových programů a vzhledem k tomu, že model sleduje jednotlivce, je možné simulovat i interakce se zdravotním systémem a výskyt tzv. oportunního screeningu. Rostoucí počet literatury o mikrosimulacích a jejich vzrůstající popularita odráží výhody teorie statistiky stejně jako výpočetních metod a prostředků. Tato oblast reprezentuje průnik statistiky, počítačových věd, ekonomiky a věd lékařských.

Příklady simulačních modelů

„One-stage one-test breast cancer“ model

Nejjednodušším simulačním modelem je implementace simulací na jednoduchý model počítající pouze s jedním stadiem a detekovatelnou preklinickou fází (DPCP) (Day a Walter, 1984). Během DPCP je karcinom detekovatelný pouze screeningem a tato fáze končí, když se objeví klinické symptomy onemocnění. Model predikuje počet karcinomů detekovaných screeningem a počet intervalových karcinomů, může být použit k predikci počtu karcinomů detekovaných různými screeningovými strategiemi, nebo k odhadu hodnot parametrů modelu, které nemohou být přímo pozorovány z počtu screeningem detekovatelných a klinicky diagnostikovaných karcinomů v provedených studiích. Tento model byl aplikován například na data z HIP studie (Tan a kol., 2003, Nicolai a Dekker, 2005).

„MISCAN“ model

Velmi známý a rozšířený model MISCAN byl vytvořen pro vyhodnocování screeningových programů u chronických onemocnění. Nejpoužívanější je pro analýzu a srovnání odlišných strategií screeningových programů kolorektálního karcinomu a karcinomu prsu. Model byl vytvořen v Holandsku, kde je také používán pro průběžný monitoring celonárodního screeningu karcinomu prsu, ale jsou dokumentovány i jeho aplikace z Velké Británie a USA (Otto a kol., 2003). Jedná se o softwarové řešení založené na mikrosimulacích (MICrosimulation SCreening ANALysis) (van Oortmarssen, 1995). Výpočty vycházejí z modelů přirozeného vývoje onemocnění založených na Markovských řetězcích. Jedná se o velmi obecný nástroj pro vyhodnocování efektu screeningu. Tento komplexní simulační přístup zahrnuje několik parciálních modelů a jejich výstupem může být jak pokles mortality ve sledované populaci, tak i náklady potřebné na danou variantu screeningového programu.

Vývoj onemocnění je zde představován sekvencí jednotlivých klinických stadií (od stadia bez onemocnění, přes preklinické stadium, stadium s klinickými projevy až po úmrtí na dané onemocnění nebo z jiných příčin) a věků, ve kterých dané subjekty do těchto stadií vstoupily. Základní struktura modelu je stejná jako Knoxův původní model s poměrně velkým počtem klinických a preklinických stavů.

Vlastní model se skládá ze dvou částí:

Disease – komponenta může být použita pro simulování epidemiologie onemocnění za situace neexistence scree-

ningu. Požadovány jsou vstupní údaje o populaci (především life tables), epidemiologii onemocnění (věkově specifické incidence) a procesu vývoje onemocnění. Výstupem této části jsou simulované „životní historie“.

Screening – komponenta se používá společně s modulem *disease*. Vstupem je specifikace screeningového programu, tedy vstupní věk cílové populace, časové intervaly mezi jednotlivými vyšetřeními a očekávaná účast pro počáteční a opakovaná vyšetření. Výstupem použití tohoto modulu jsou simulované výsledky screeningu (počet screeningem detekovaných a počet intervalových karcinomů, věkově specifické incidence podle stadií, věkově specifické mortality na karcinom prsu) (Habbema a kol., 1984).

Proces modelování probíhá ve dvou krocích: nejprve model MISCAN simuluje množství jednotlivých „životních historií“ podle uvažovaných předpokladů vztahujících se k epidemiologii a procesu vývoje onemocnění. Tyto „životní historie“ jsou následně podrobeny screeningu za předpokladů vztahujících se ke konkrétnímu screeningovému programu. Některé „životní historie“ jsou screeningem pozměněny. Tyto změny představují simulovaný efekt screeningového programu. Model MISCAN byl mimo hodnocení efektu celonárodního holandského screeningu karcinomu prsu s úspěchem použit i pro jiné datové soubory (HIP (van Oortmarssen a kol., 1990), CNBSS-2 (Rijnsburger a kol., 2004)).

„MICROLIFE“ model

Tento model představuje další mikrosimulační počítačový program velmi podobný modelu MISCAN. Byl navržen pro hodnocení efektivity ve smyslu poklesu mortality na karcinom prsu a efektivity vzhledem k vynaloženým nákladům. Model simuluje životní historie jednotlivých subjektů populace vzhledem k epidemiologii a vývoji karcinomu prsu v situaci bez screeningu a za běžícího screeningového programu. V modelu je onemocnění představována celkem čtyřmi preklinickými stadii, kdy je onemocnění již detekovatelné screeningovým vyšetřením, ale nemá žádné symptomy. Model byl použit pro konkrétní porovnání čtyř různých potenciálních screeningových programů pro použití na Novém Zélandě v letech 1996–2025 (Szeto a Devlin, 1996).

CISNET – The Cancer Intervention and Surveillance Network

V USA pracuje v současnosti víceméně nezávisle na sobě celkem sedm skupin odborníků na modelování vlivu screeningu a adjuvantní terapie na mortalitu karcinomu prsu v USA. Každá skupina má vybranou jinou metodologii modelování. Každý model bude použit k simulaci trendů v mamografickém screeningu, adjuvantní terapii, incidenci a mortalitě na karcinom prsu (Boer a kol., 2004; Berry a kol., 2005).

Uplatnění modelů efektivity screeningu pro posouzení stávajícího screeningového programu v ČR

Pro ČR jsou dostupná data pro incidenci a mortalitu zhoubných nádorů od roku 1977. U současného screeningového programu právě došlo druhé kolo. Možnost uplatnění modelů efektivity screeningu v ČR se nabízí v odpovědích na tyto otázky:

Tabulka 1.: Přehled v současnosti využívaných stochastických modelů ve screeningu.

Země	Soubor dat	Název modelu	Cíl použití daného modelu	Reference
Holandsko	Data celonárodního screeningového programu od roku 1997, mortalita C50 před zavedením screeningu	MISCAN	Vliv screeningu na pokles mortality.	Verbeek a Broeders, 2003; Otto a kol., 2003
Nový Zéland	Neuveveno	MICROLIFE	Srovnání čtyř odlišných screeningových strategií potenciálně použitelných na Novém Zélandu v letech 1996–2025.	Szeto a Devlin, 1996
Austrálie	Data z BreastScreen Queensland programu	MISCAN	Zhodnocení efektivity nákladů pro možné rozšíření screeningu pro ženy nad 70 let.	Barratt a kol., 2002
Dánsko, Finsko, Norsko, Švédsko	Data z onkologických registrů – období 1958–1992	Age-period-cohort	Popis incidence (zohlednění vlivu věku, kohorty, časového období, screeningu (pokud existuje)	
USA	Databáze SEER (1988–1992 (1994))	Stochastický model se třemi stavy onemocnění	Srovnání různých screeningových strategií pro ženy ve věku 50–79.	Lee a Zelen, 1998
USA	Hypotetické populace	Markovský model	Srovnání efektivity nákladů čtyř různých screeningových strategií (roční M ve věku 40–79 let; roční M pro ženy 40–64 let a každé dva roky ve věku 65–79 let ; roční M pro věk 40–49 a dvouletá pro 50–79 let; roční M pro ženy 40–79 let s vysokým rizikem karcinomu prsu (10 %), každé 2 roky ve věku 40–49 let a každoroční ve věku 50–79 let pro ženy s normálním rizikem).	Rosenquist a Lindfors, 1998
USA	Databáze SEER a data z Surveillance Consortium	Stochastický simulační model (Monte Carlo)	Přínos a náklady screeningu u afro-amerických žen.	Mandelblatt a kol., 2004
Kanada	CNBSS-2	MISCAN	Odhad přínosu mamografie nebo CBE ve srovnání se situací bez screeningu.	Rijnsburger a kol., 2004
UK	Databáze NHS Breast Screening Programme	MISCAN	Srovnání efektivity nákladů dvou možných programu se současným (zkrácení intervalu mezi vyšetřeními ze 3 na 2 roky , prodloužení screeningu až do 69 let).	Boer a kol., 1998
Španělsko	Pilotní projekt v Navaře	MISCAN	Vyhodnocení pilotního programu a dlouhodobá predikce vlivu a nákladů programu.	van den Akker-van Marle a kol., 1997
USA	Simulovaná data	Markovský model spolu s disease progression modelem	Pro odhad výsledků osmi screeningových strategií (roční M, dvouletá M, roční MRI, dvouletá MRI, tříletá MRI, roční, dvouletá a tříletá cílená MRI, kde ženy s hustou prsní tkání měly MRI screening a ostatní roční mamografický screening).	Plevritis a Garber
Austrálie	South Australia Cancer Registry, BreastScreen SA	Počítačový model, blíže nespecifikovaný	Vliv zkrácení screeningového intervalu z 24 na 12 měsíců a posunu začátku screeningu na 40 let místo současných 50 na přežití.	Tallis a kol., 2005
USA	Databáze SEER (1975–1979) a BCSC data	Stochastický model s předpokladem progresivity onemocnění a posunem stadií ve screeningu	Srovnání různých screeningových strategií pro věkové skupiny 50–79 let a 40–79 let.	Lee a kol., 2004

SEER = Surveillance, Epidemiology and End Results program provedený National Cancer Institute

BCSC = Breast Cancer Surveillance Consortium

M = mamografie

MRI (magnetic resonance imaging) = magnetická rezonance

CNBSS-2 = The Canadian National Breast Screening Study 2

1. Je screening efektivní z hlediska poklesu mortality ve srovnání se situací, kdy by screeningový program v ČR neexistoval?
2. Je nastavený program výhodný z hlediska nákladů na screeningová vyšetření a léčbu detekovaných karcinomů?
3. Jak by se změnila efektivita screeningového programu z hlediska poklesu mortality a efektivity finančních nákladů při rozšíření věkového intervalu již od 40 let?
4. Jak by se změnila efektivita screeningového programu z hlediska poklesu mortality a efektivity finančních nákladů při prodloužení věkového intervalu až do 74 let?
5. Jaký vliv by mělo na mortalitu a finanční prostředky prodloužení intervalu mezi vyšetřeními na 3 roky?

Problémy související s validací modelů jsou stále nejvýznamnější překážkou k jejich širšímu využití. Naproti tomu existuje řada oblastí, ve kterých jsou modely jedinou cestou k porozumění daného problému. Jsou například velmi vhodně použitelné v situaci, kdy požadujeme porovnat několik různých screeningových strategií a nejsou k dispozici data z takto konkrétně navržených klinických randomizovaných studií. Modelování hraje velmi důležitou roli ve vyhodno-

cování finančních nákladů na screeningové programy. Zatímco analytické modely hrají roli v průzkumu specifických součástí procesu onemocnění a screeningu, mnohem komplexnější simulační modely, (a zvláště mikrosimulační modely) jsou nejlepším nástrojem ke všeobecnému zhodnocení nákladů a efektivity screeningových programů a srovnání různých screeningových strategií.

Naši snahou je využít výhody modelování k vyhodnocení (jak je v řadě zemí již samozřejmostí) mamografického screeningu v ČR, ověřit správnost současného programu, popřípadě jej upravit do nejvhodnější varianty z hlediska maximálního poklesu mortality na karcinomu prsu a minimalizace finančních nákladů na jeho provoz. Jako datový základ pro tato hodnocení bude zcela jistě možné využít data Národního onkologického registru, která sama o sobě indikují významné změny v incidenci a mortalitě karcinomu prsu po roce 1989 – tedy dávno před zahájením organizovaného screeningu. Epidemiologická data týkající se karcinomu prsu již byla zpřístupněna na portálu www.svod.cz a zde také budou zveřejňovány analýzy vlivu screeningu na cílovou populaci českých žen.

Literatura

- Eddy, D.M. (1985). Technology assessment: the role of mathematical modeling. in *Assessing Medical Technologies*, Institute of Medicine, ed. National Academy Press, Washington, pp. 144-153.
- Zelen, M., Feinleib, M. (1969). On the theory of screening for chronic diseases. *Biometrika*, 56, 601-614.
- Prorok, P.C. (1976). The theory of periodic screening I: lead time and proportion detected. *Advances in Applied Probability*, 8, 127-143.
- Shwartz, M. (1978). A mathematical model used to analyse breast cancer screening strategies. *Operations Research*, 26, 937-955.
- Knox, E.G. (1973). A simulation system for screening procedures. In *Future and Present Indicatives, Problems and Progress in Medical Care, Ninth Series*, G. McLachlan, ed. Nuffield Provincial Hospitals Trust, Oxford, pp. 17-55.
- Baker, S. G., Connor, R. J., Prorok, P. C. (1991). Recent developments in cancer screening modeling.
- Berry, D. A., Cronin, K. A., Plevritis, S. K., Fryback, D. G., Clarke, L., Zelen, M., Mandelblatt, J.S., Yakovlev, A.Y., Habbema, J.D., Feuer, E.J.; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators (2005). Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353: 1784-1792.
- Boer, R., Plevritis, S., Clarke, L. (2004). Diversity of model approaches for breast cancer screening: a review of model assumptions by The Cancer Intervention and Surveillance Network (CISNET) Breast Cancer Groups. *Statistical Methods in Medical Research*, 13: 525-538.
- Connor, R. J., Chu, K. C., Smart, C. R. (1989). Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol* 42(11): 1083-95.
- Day, N.E., Duffy, S. W. (1996). Trial design based on surrogate end points - application to comparison of different breast screening frequencies. *Journal of the Royal Statistical Society, Series A* 159: 49-60.
- Day, N. E., Walter, S. D. (1984). Simplified models of screening for chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics* 40: 1-14.
- Habbema, J. D., van Oortmarssen, G. J., Lubbe, J. T. N., van der Maas, P. J. (1984). The MISCAN simulation program for the evaluation of screening for disease. *Computer methods and programs in biomedicine*, 20: 79-93.
- Lee, S., Huang, H., Zelen, M. (2004). Early detection of disease and scheduling of screening examinations. *Statistical Methods in Medical Research*, 13: 443-456.
- Nicolai, R. P., Dekker, R. (2005). Automated response surface methodology for stochastic optimization models with unknown variance.
- Otto, S. J., Fracheboud, J., Looman, C. W., Broeders, M. J., Boer, R., Hendriks, J. H., Verbeek, A. L., de Koning, H. J., Screening, N. E. T. f. B. C. (2003). Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet*, 361: 1411-1417.
- Rijnsburger, A. J., van Oortmarssen, G. J., Boer, R., Draisma, G., To, T., Miller, A. B., de Koning, H. J. (2004). Mammography benefit in the Canadian national breast screening study - 2: A model evaluation. *International Journal of Cancer*: 756-762.
- Robertson, C., Boyle, P. (1998). Age-period-cohort analysis of chronic disease rates. I: modelling approach. *Statistics in Medicine*, 17: 1305-1323.
- Szeto, K. L., Devlin, N. J. (1996). The cost-effectiveness of mammography screening: evidence from a microsimulation model for New Zealand. *Health Policy*, 38: 101-115.
- Tan, S. Y. G. L., van Oortmarssen, G. J., Piersma, N. (2003). Estimating parameters of a microsimulation model for breast cancer screening using the score function method. *Ann Oper Res*, 119: 43-61.
- van Oortmarssen, G. J., Habbema, J. D., Lubbe, J. T. N., van der Maas, P. J. (1990). A model-based analysis of the HIP project for breast cancer screening. *International Journal of Cancer*, 46: 207-213.