

Modelització matemàtica del càncer de cèrvix i mesures preventives

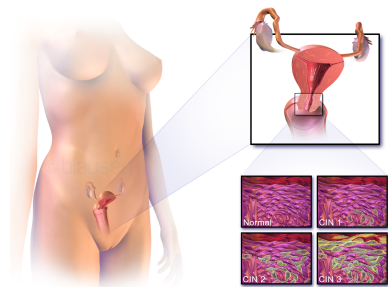
D. Moríña¹ and M. Díaz¹

¹Unit of Infections and Cancer - Information and Interventions (UNIC-I&I),
Cancer Epidemiology Research Program (CERP), Catalan Institute of Oncology
(ICO)-IDIBELL

Jornada I+D MESIO UPC-UB 2018

Càncer de cèrvix i virus del papil·loma humà

- El càncer de cèrvix és un càncer localitzat al coll de l'úter
- Es deu a un creixement anormal de cèl·lules que tenen capacitat per envair o estendre's per altres parts del cos
- La infecció pel virus del papil·loma humà (VPH) es considera una causa necessària del càncer de cèrvix



Càncer de cèrvix i virus del papil·loma humà

- Segons la informació del *Centre for Disease Control*, el VPH és una de les infeccions de transmissió sexual més prevalents, i la majoria de persones sexualment actives estaran infectades en algun moment
- S'han identificat més de 100 tipus de VPH diferents, i com a mínim 40 tipus poden produir malalties genitals

Càncer de cèrvix i virus del papil·loma humà

- Malgrat la majoria d'infeccions per VPH es resolen espontàniament, alguns casos poden portar a desenvolupar lesions al coll de l'úter (CIN), que poden progressar fins a un càncer de cèrvix
- La infecció per VPH pot relacionar-se també amb altres tipus de càncer com d'anus, d'orofaringe, de vagina, de penis i altres malalties no canceroses molt freqüents com les berrugues genitals

Estratègies de prevenció

Estratègies de prevenció primària

- Actualment existeixen diverses vacunes front el VPH
- Immunitzen contra els tipus amb major risc de progressió cap al càncer
- L'estratègia més comú és vacunar les noies preadolescents, abans de l'inici de la seva activitat sexual, malgrat alguns països vacunen també nens i dones fins als 26 anys
- Aquesta estratègia protegeix també els homes heterosexuats en certa mesura (*herd immunity*), de forma indirecta
- Recentment s'està qüestionant l'efectivitat (i el cost-efectivitat) de vacunar dones adultes i homes pertanyents a algun grup de risc

Estratègies de prevenció

Estratègies de prevenció secundària

- El cribratge de càncer cervical permet detectar els canvis pre-cancerosos al coll de l'úter abans que aparegui el càncer
- Hi ha diferents tècniques de cribratge (citologia convencional, citologia líquida, prova de l'ADN del VPH, prova de l'ARN del VPH, VIA, VIAM i VILI)
- Pot ser oportunista (les dones decideixen quan es cribren) o organitzat (les dones són citades en un període determinat pel sistema de salut)
- Les estratègies de prevenció primària i secundària poden combinar-se per assolir encara més efectivitat

Anàlisi de cost-efectivitat

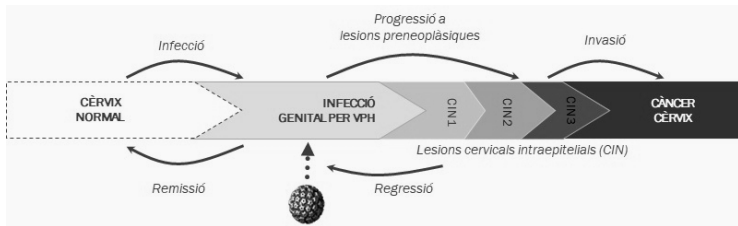
- L'anàlisi de cost-efectivitat (CEA) és un tipus d'anàlisi econòmica que permet comparar els costos i l'efectivitat futura de diverses estratègies en salut
- Per realitzar aquestes anàlisis, sovint s'utilitzen models matemàtics de simulació
- Aquests models inclouen un cert grau d'incertesa, als nivells metodològic, de modelització (estructural) i de parametrització
- La incertesa en la modelització sovint no es té en compte, malgrat pot tenir un impacte en els resultats finals més gran que la incertesa metodològica o en els paràmetres
- Els mètodes de calibració resolen aquest problema tenint en compte els paràmetres d'entrada, l'estructura del model i les sortides per identificar el millor conjunt de paràmetres d'entrada per reproduir dades empíriques específiques

Models matemàtics de simulació

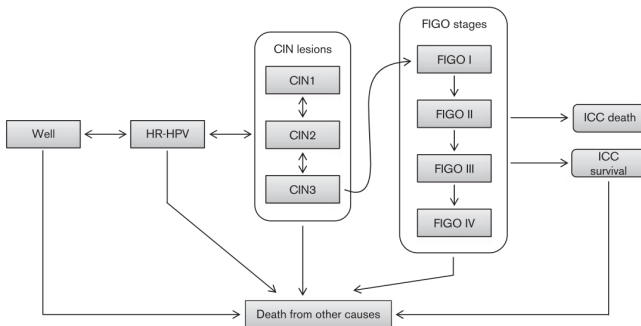
- Un model matemàtic és la traducció d'un fenomen al llenguatge matemàtic
- En el nostre context, permeten reproduir la història natural del VPH i del càncer de cèrvix i simular diferents estratègies de prevenció
- Els models de simulació són útils per predir l'impacte poblacional a llarg termini d'intervencions complexes
- Aquests models contempen uns estats de salut amb unes probabilitats de transició entre estats preestablertes

Models matemàtics de simulació

- S'utilitzen diversos models matemàtics, els més habituals estan basats en cadenes de Markov (les transicions entre estats es produeixen de forma col·lectiva) o bé microsimulació (les transicions es produeixen de forma individual)
- Aquests models poden ser oberts, tancats, estàtics o dinàmics



Models de Markov



Model de Markov per al càncer de cèrvix

Models de Markov

- Els processos de Markov es caracteritzen per no tenir memòria
- En els models de Markov les transicions entre els diferents estats de salut es produeixen en blocs, no individualment
- A cada cicle de temps, el model determina la proporció d'individus que es mouen d'un estat a un altre d'acord amb la matriu de transició de probabilitat
- El nivell de detall que permeten els models de Markov és menor que el que permeten els models de microsimulació, en els quals es poden incloure característiques particulars de cada individu participant en la cohort simulada

Models de microsimulació

- Els models de microsimulació permeten seguir l'evolució de cada individu en la cohort de manera aïllada
- Aquests models permeten que els esdeveniments succeeixin de manera independent i en qualsevol moment de temps, sense la limitació dels estats de salut mútuament excloents i cicles de temps complets dels models basats en cadenes de Markov

Models de microsimulació

```
> head(hn)
  Age10 Age11 Age12 Age13 Age14 Age15 Age16 Age17 Age18 Age19 Age20 Age21 Age22 Age23 Age24 Age25 Age26 Age27
1      0      0      0      0      0      1      0      0      0      0      0      0      0      1      1      0      0      0
2      0      0      0      0      0      1      0      0      1      1      0      0      0      0      0      0      0      0
3      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      1      1      1      0      0      0      0      0
4      0      0      0      0      1      1      2      2      2      2      0      0      0      0      0      0      0      0
5      0      0      0      1      0      0      0      0      1      1      0      1      0      0      0      1      0      0
6      0      0      0      0      0      0      1      0      0      0      0      0      0      1      0      0      0      0
  Age66 Age67 Age68 Age69 Age70 Age71 Age72 Age73 Age74 Age75 Age76 Age77 Age78 Age79 Age80 Age81 Age82 Age83
1      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0
2      0      0      0      1      1      2      0      0      11      11      11      11      11      11      11      11      11      11
3      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      11
4      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0      0
5      11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11
6      0      0      0     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11     11
```

Model de microsimulació per al càncer de cèrvix

Resultats proporcionats pel model

Outcomes de salut

- CIN1-CIN3, i casos de càncer cervical evitats
- Morts per càncer cervical evitades
- Citologies i proves del VPH estalviats
- YLS, QALYs
- Reducció de:
 - Prevalença de VPH
 - Inciència de CC

Resultats proporcionats pel model

Outcomes de cost

- Cost total al llarg de la vida (mèdic directe, no-mèdic directe)
- Cost total per persona (mèdic directe, no-mèdic directe)

