

49 Kvantifikace přínosu časné diagnostiky a chirurgické léčby u preventabilních zhoubných nádorů v České republice.

Žaloudík J., & SVOD NOR

Masarykův onkologický ústav v Brně

*Motto:**Nejvíce poučení přináší sám život.**Není průkaznosti bez čísel.*

V současné onkologii, tedy na konferencích, kongresech, v odborných publikacích, ovšem i v popularizačních člancích, je věnována pozornost především účinkům nových protinádorových léků. Vytvořil se dojem, že vědecké poznání a pokrok zajišťují v onkologické praxi pouze prospektivní randomizované klinické studie srovnávající za kontrolovaných podmínek postup nebo lék A s postupem či lékem B, případně C. Je-li dosaženo statistické významnosti mezi oběma postupy, kterou určuje mezi jiným velikost zkoumaného souboru, je to pokládáno za důkaz nalezení účinnějšího postupu. Nalezené rozdíly nejsou obvykle nijak dramatické. Je stále více zvykem hodnotit je v kategoriích dočasné léčebné odpovědi, kde většina efektů se projevuje jako částečná odpověď nebo stabilizace nálezu po dobu několika měsíců. Při tvrdším kritériu hodnocení, tedy v parametru celkové doby přežití, jde zpravidla jen o několik málo procent rozdílu.

Automaticky se však předpokládá, že tento rozdíl či úspěch se objeví při široké aplikaci i mimo kontrolovanou studii v populaci. Nebo se to nepředpokládá, ale obvykle také nezkontroluje, protože úspěchu jako by už bylo dosaženo výsledkem studie. Ostatně ani mnohé medicínsky velmi vyspělé země podrobné populační registry jaký funguje v onkologii u nás a který zachycuje léčebný postup i výsledky, nemají a populační analýzy jsou tak pro ně stěží dostupné. Jejich někdy kritický pohled na užitečnost analýz populačních registru a verifikaci výsledků kontrolovaných studií v praxi je tak málo důvěryhodný.

Největší kontrolované studie v onkologii pracují se soubory tisícovými, neřídka pro průkaz efektu vystačí i soubory o několika stovkách a týkají se přísně selektovaných případů. Efekt v praxi pak může být z řady důvodů jiný. Zdá se však, že onkologická odborná veřejnost, farmaceutické firmy, organizátoři studií, plátcí zdravotního pojištění i organizátoři onkologické péče jsou s tímto postupem spokojeni. Odraz nových léků a postupů, zpravidla také ekonomicky nákladnějších, v celkových výsledcích diagnosticko-léčebné onkologické péče a dopad na mortalitu či morbiditu nádorových onemocnění v populaci příliš nikoho nezajímá. Postupně se tak dostáváme do nové etapy trvale neudržitelného rozvoje a pokřivených proporcí mezi cenou, výsledkem a ekvitou.

Mnohem méně pozornosti je věnováno hodnocení přínosu časné diagnostiky a navazující lokální léčby u nádorů zachycených v prvních stádiích. Důvodů je několik. Především téma praxe zavedené diagnostiky a chirurgické léčby připadá mnohým banální, nejde o nic objevného a komerčně podporovaného. Dále ani chirurgové sami často nevědí jak prokázat efekt chirurgické léčby v konkurenci s tak propracovaným metodickým aparátem jakým jsou lékové klinické studie v několika fázích klinického hodnocení. Modifikace operační léčby nádorů také zpravidla nelze z praktických a etických důvodů randomizovat, nelze radikálně neoperovat jen z důvodu zařazení nemocného do klinické studie. Srovnávat výsledky u většiny radikálně operovaných s malou skupinou z nějakých důvodů neoperovaných nelze rovněž, protože individuální upuštění od operace v časnějších stádiích nádorů vždy znamená jiné velmi závažné důvody zdravotního stavu pacienta, polymorbiditu a nesrovnatelnost takového případu se standardním většinovým postupem.

Na druhé straně se laická, a často i odborná veřejnost, mylně domnívá, že relativně úspěšný nový lék či postup znamená změnu dramatickou, která se odrazí ve snížení úmrtnosti na daný typ zhoubného nádoru. Je to nesmírně hluboký omyl či lépe chybná premisa. Aby se vliv léku promítl do mortality na dané onemocnění, muselo by jít o léky či postupy průlomové jako svého času zaznamenala antituberkulóza, antimalarika nebo inzulin. V oněch případech však šlo o nástupy kvalitativně nové léčby, jejíž efekt už nebyl analyzován jen v diskrétních statistických rozdílech, nýbrž byl zřejmý v každé jednotlivé aplikaci a zároveň u drtivé většiny případů populačního hodnocení. V onkologii solidních nádorů se takové situaci jen vzdáleně přibližuje snad jen zavedení kombinované chemoterapie s cytostatiky na bázi platiny u germinativních nádorů varlat a další příklady bychom už hledali obtížně.

Paradoxně méně povšimnuty, odborně i laicky, zůstávají skutečné markantní rozdíly mezi efekty, které přináší běžná klinická praxe, samotná heterogenita nádorových onemocnění, časové souvislosti diagnostiky a léčby a hodnocení celkových dopadů v populačním registru. Tedy okolnosti, které se týkají více organizace a algoritmů péče nebo poměrně málo sofistikovaných léčebných postupů, zpravidla tradičních a poměrně levných. Je těžko říci, zda je to v moderním výkonovém světě permanentně dorážejícího a nákladnějšího pokroku jejich výhoda či nevýhoda.

Do vývoje nových protinádorových léků v celosvětovém měřítku zasáhne Česká republika jenom minimálně nebo spíše vůbec. Budeme prostě dále nové léky a postupy ochotně akceptovat a aplikovat v rozsahu, v němž budeme schopni je zaplatit. *Velkým úkolem pro českomoravskoslezskou onkologii, mnohými ještě nepochopeným a mnohým nepohodlným, je zabývat se disproportem mezi výsledkem, cenou, kvalitou a ekvitou jak je lze objektivně sledovat ve velkých registrech. Nikoli z kritického či negujícího úhlu pohledu, nýbrž pro hledání cest ke skutečným proměnám onkologie od paliativní ke kurativní, od málo efektivní k efektivnější, prostě k onkologii celkově úspěšnější a méně zatěžující.*

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

Mezinárodně se ustálilo dělení přístupů k časné diagnostice nádorů na časný záchyt (*early detection*), jako informované úsilí lékařů či klientů zaměřené na zachycení daného typu nádorů v časných a plně vyléčitelných fázích progresu, a *cancer screening* jako organizované úsilí, obvykle i legislativně zakotvené a s pevnými pravidly hodnocení kvality i výsledku.

V České republice naplňuje mezinárodně obhájitelná kritéria screeningu zatím pouze screening mamární. Na dobré cestě ke kultivaci, lepším pravidlům i měřitelnému efektu se zdá být i časná detekce kolorektálního karcinomu. Možná také karcinomu hrdla děložního, podaří-li se sjednotit různé zainteresované skupiny na rozumných pravidlech. Pro oba programy nesporně existuje kvalitní a hustá síť praktiků i navazujících odborných diagnostiků – gastroenterologů a gynekologů. Časná, byť i náhodná, detekce maligního melanomu je pro viditelnou dostupnost součástí skoro každé odpovědné lékařské práce. Za lze časněji diagnostikovatelné lze pokládat i nádory prostaty a plic. U nádorů prostaty se to zatím v systémové podobě spíše učíme. U nádorů plic jsme podle mého názoru příliš brzy rezignovali konstatováním, že časná diagnostika nádorů plic rentgenovým snímkováním mortalitu nesnižuje a klíčové je pouze boj proti kouření. To jistě je, ale než primární prevence odmítáním kouření a odnaučováním kuřáků zvítězí, zbývá nám ještě pro několik generací prostor také pro sekundární prevenci časným zachytem.

Jakkoli si umíme představit i programy pro časný záchyt také u dalších zhoubných nádorů a v Masarykově onkologickém ústavu je zavádíme v rámci projektu *Preventivní onkologické prohlídky pro každého*, jsou obvykle za preventabilní nádory vhodné pro masovou časnou diagnostiku pokládány *maligní melanom, karcinom prsu, karcinom kolorekta, karcinom hrdla děložního, karcinom prostaty a karcinom plic*. Jejich podíl na celkové nádorové incidenci v České republice a proporcí těchto nádorů zachycených v I. stadiu v údajích NOR z posledního datově kompletizovaného roku 2003 ukazuje tabulka 1:

Tab. 1: Celková incidence a zastoupení I. stádií u šesti preventabilních zhoubných nádorů v České republice (NOR 2003).

	Abs. incidence 2003	Z toho I. stádií	(v %)
maligní melanom	1695	956	56
karcinom prsu	5820	2004	34
karcinom kolorekta	7874	1341	17
karcinom hrdla děložního	1007	464	46
karcinom prostaty	3728	531	14
karcinom plic	5986	501	8
celkem preventabilních	26	110	
všech zhoubných nádorů	52	102	

Byla-li v roce 2003 incidence zhoubných nádorů v České republice (bez kožních karcinomů C44) 52 102 nových případů, podílí se těchto šest preventabilních nádorů na celkové nádorové incidenci plnou polovinou (50,1%). Každé zvýšení zachytu těchto zhoubných nádorů v prvním stadiu se tak viditelně promítne do celkového snížení mortality na nádorová onemocnění v ČR, neboť první stadia jsou u těchto diagnóz až na výjimky, související spíše s rezervami v diagnostickém stagingu, plně vyléčitelná. Zastoupení prvních stádií odpovídá nejen diagnostické dostupnosti daného typu nádoru, ale také míře informovanosti veřejnosti a kvalitě onkopreventivních programů. U karcinomů plic, prostaty a kolorekta je zatím nízká proporce prvních stádií alarmující. Lepší je tento podíl u ostatních třech diagnóz a může být samozřejmě dále zvyšován. Limitací sekundární prevence je pouze neoslovitelnost a naprostá nespolehlivost určité části obyvatelstva, která patrně nepřesahuje více než 10-20%.

Přesvědčivými kritérii úspěšnosti programu sekundární prevence, tedy časné detekce nebo organizovaného screeningu jsou pouze:

- vzestup proporce prvních stádií,
- následný pokles mortality a
- udržení takového trendu v čase

Hodnocení onkopreventivního programu bez těchto konkrétních údajů nemůže být vnímáno důvěryhodně a jinak než účelové, politické, naivní nebo neinformované.

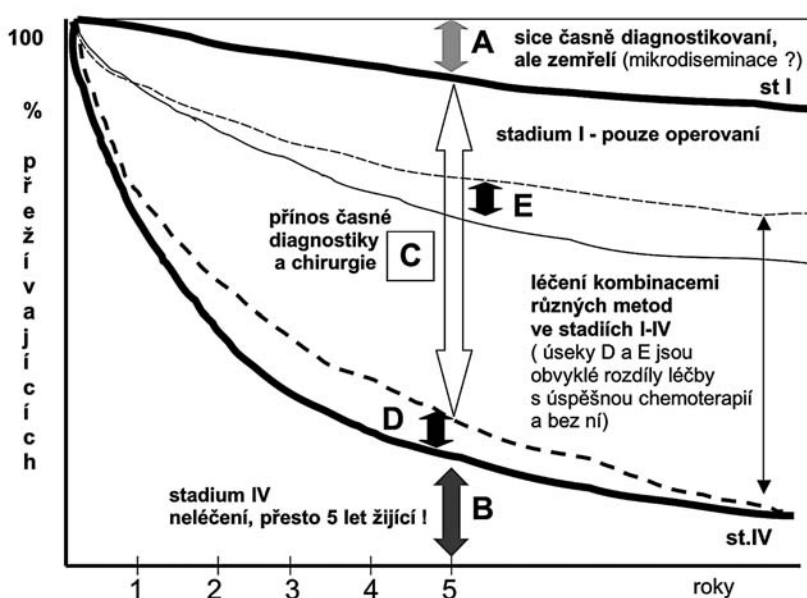
Objevuje se diskuse nakolik může sekundární prevence časnějším zachytem snížit incidenci nádorového onemocnění, což se očekává především od účinné, a dosud prakticky nefungující, prevence primární. Redukce incidence zhoubných nádorů ovšem vyžaduje vstoupit již do preinvazivní fáze vzniku nádorového bujení a diagnostickou možnost tento patologický stav vůbec plošně odhalovat. Z oněch šesti preventabilních diagnóz by snad bylo možno očekávat tento vliv po řadě let úspěšného programu u karcinomů hrdla děložního a kolorekta. Na čípku děložním jsou přesně definované, dobře diagnostikovatelné i terapeuticky řešitelné preinvazivní změny typu cervikální intraepiteliální neoplasie (CIN). Oč více je takových lézí odstraněno v rámci dobře a kontinuálně fungujícího preventivního programu, který postihuje velkou část populace, o to méně bychom pak měli zaznamenat případů invazivních karcinomů. Totéž by mohlo platit pro kolorektum, pokud by celoplošnou metodou byla stratifikační kolonoskopie, odstraňující zároveň i dysplastické polypy a adenomy, tedy nejen zcela benigní polypy hyperplastické. Stěží však reduk-

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

ce incidence karcinomů screeningem dosáhneme v programu založeném pouze na testu okultního krvácení ve stolici, protože preinvazivní léze krvácejí méně často a indikace ke kolonoskopii při pozitivitě testu na krvácení se pohybují jen mezi 5-10%.

Teoretická možnost zasáhnout sekundární prevencí do incidence by mohla existovat u maligního melanomu a nádorů prsu. Zde je však problém v rozlišení těchto premaligních lézí. Preinvazivní intradermální névy jsou nezdědka pouhým okem těžko odlišitelné od superficiálních melanomů. Stejně tak mammografická detekce prekanceróz vyhledávat snad jen mikrokalcifikace, které však neprovázejí všechny prekancerózní léze. Navíc je zde riziko vysoké falešné positivity, indukované přemíry verifikačních chirurgických výkonů a diskreditace preventivních programů, v nichž by pak cenu za záchyt jedné prekancerózy platilo mnoho jedinců zbytečnými, obtěžujícími, byť malými operačními výkony, případně jen zbytečně masovou psychickou tenzí a nejistotami.

Hodnocení křivek přežití, jak je komfortně z dat populačního registru NOR nabízí software SVOD, poskytuje nejen více či méně překvapivá zjištění stran efektivity léčebných postupů z naší klinické praxe. Nabízí také možnost nových interpretací jako je třeba stanovení podílu léčebných metod na výsledném efektu, rezerv v diagnostice nebo přirozeného průběhu nádorových chorob. Ačkoli lze takový přístup demonstrovat u každé nádorové diagnózy zvlášť, bude lépe tyto dosud nezvyklé interpretace vysvětlit nejprve na schématickém modelu – viz obr. 1



Obr. 1: Modelové schéma obvyklých proporcí pro celkovou interpretaci analýz přežití v populačním registru

Legenda k šipkami vyznačeným úsekům či parametr A,B,C,D a E v obr. 1:

A – případy jen zdánlivě I. klinického stádia, které i přes časný záchyt na nádor do 5 let umírají, jde převážně o vysoce agresivní nádory, jejichž iniciační subklinická diseminace zůstala neodhalena

B – specificky neléčené případy pokročilého IV. klinického stádia přežívající i s neléčeným nádorem pět let, jde o pomalu rostoucí nádory dlouhodobě koexistující s organismem

C – přínos samotné chirurgické léčby, rozdíl v křivkách přežití mezi případy I. stadia léčenými pouze chirurgickým odstraněním a případy paliativně léčenými ve IV. stadiu ukazuje hypoteticky maximální možný přínos časné diagnostiky a chirurgické léčby, neboť pokud by tyto nádory nebyly včas odstraněny, progredovaly by v drtivé většině do IV. stadia, pak již léčeného zpravidla paliativní systémovou chemoterapií, úsek c tedy ukazuje rozdíl mezi optimálním časným, zpravidla chirurgickým řešením a řešením pozdním a nejméně výhodným

D – rozdíl v přežití s pokročilým nádorem IV. stadia léčeným a neléčeným protinádorovou chemoterapií

E – rozdíl v přežití s chirurgicky odstraněným nádorem s prokázanými regionálními metastázami s adjuvantní chemoterapií a bez ní, zpravidla II. nebo III. klinické stadium podle typu nádoru, značná část těchto nádorů je již subklinicky diseminovaná a chirurgický výkon má jen podstatný cytoredukční efekt, byť bývá nazýván radikálním, chemoterapie podaná v adjuvantní čili zajišťovací indikaci má rovněž jen omezený účinek

Z modelového schématu obr.1 jasně vyplývá, že v jedné analýze lze zobrazit heterogenitu daného typu nádoru, který nese v morfologické terminologii jeden název, limitace naší diagnostiky pokud jde o detekci subklinické diseminace i pozici souhry časné diagnostiky a chirurgického řešení. Ukazuje také rozdíly mezi případy léčenými systémovou chemoterapií, ať již při prokázaném metastatickém rozsevu nebo v adjuvanci u mikrodiseminace pouze předpokládané.

V analýzách populačního registru pracujeme se soubory tisícovými a desetitisícovými. Nehomogenita případů a multifaktoriálnost nalézáných vztahů jako nevýhoda populačních studií je vyvažována na druhé straně právě těmito vysokými počty ana-

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

lyzovaných případů. Nejde nám ani tak o exaktní vyčíslení rozdílu jako v randomizovaných studiích, nýbrž o samotný nálezní rozdíl mezi různě léčenými skupinami a jeho porovnání s rozdíly výsledků podle stádií. Případně může jít o srovnání skupin s vývojem onemocnění extrémně nepříznivým v časném stadiu či překvapivě příznivým ve stadiu pokročilém. Právě toto posledně jmenované srovnání může zároveň identifikovat skupiny, v nichž je vhodné bádání nad rozdíly v genotypu či fenotypu nádorů klasifikačně dosud zdánlivě stejných, fakticky však s vlastnostmi velmi rozdílnými.

V neposlední řadě může být takový vzhled do dané onkologické diagnózy velmi instruktivní, přiřadíme-li k těmto konkrétně vyčísleným rozdílům A-E také náklady na léčbu nebo relevantní hodnocení kvality života srovnávaných skupin. Nelze prostě tvrdit, že „evidence-based“ jsou pouze zjištění z kontrolovaných klinických studií, obvykle lékových, protože ty zcela postrádají komplexnost pohledu i kontext s dalšími léčebnými modalitami, včetně vlivu časně diagnostiky a timingu léčby.

Nejúčinnější je totiž stále „léčba nádorů časnou diagnostikou“, pochopitelně s chirurgickým odstraněním nádoru, jakkoli jejich přínos běžně nevidáme kvantifikován právě vysvětleným postupem ve vztahu k celému rozložení situací u daného nádorového onemocnění.

Nepochybně by mohla být tato interpretace analýz přežití z populačního registru pokládána za příliš obecnou a pouze teoretickou a proto je doplněna stručným popisem konkrétních proporcí u šesti uvedených nádorových diagnóz C43, C50, C18-20, C53, C61 a C34. V přednášce na XXXI.BOD ji dokladují také konkrétní grafická zobrazení.

Podle dané nádorové diagnózy jsou jako časná stadia klasifikována buď samotné I klinické stadium (C50, C53, C34) nebo společně I. a II. stadium (C43, C18-20, C61). Samotná lokální léčba je léčebným standardem u rakoviny plic a hrdla děložního jen u I. stadia, u rakoviny prsu je už i v tomto časném stadiu nezřídka zajišťována adjuvancí. Na druhé straně je samotná lokální chirurgická léčba u melanomu, rakoviny prostaty a kolorekta ve většině případů pokládána za dostačující nejen u I. ale také u II. klinického stadia. Tzv. „časnost“ první diagnózy tak v praxi určuje spíše léčebný standard spojený s omezením na lokální léčbu chirurgickou, případně zářením.

Pro analýzu přežití a proporcí podle popsaného schématu byly použity údaje o souborech z let 1995-2003, které již mají vysokou míru spolehlivosti a byly při přenosu dat z NOR do SVOD validovány. Do analyzovaných souborů byli zařazeni jen pacienti a pacientky do věku 70 let.

Součástí popisu situace u jednotlivých diagnóz preventabilních nádorů jsou i stručné charakteristiky epidemiologických trendů v celém registrovaném souboru 1977-2003, počet hodnocených případů v obou analýzách udává hodnota *n*.

Maligní melanom (n = 8 222)

Parametr A zahrnuje přes 20% případů, které do pěti let umírají i ve zdánlivém stadiu I a II. Znamená to, že až v pětině případů je přítomna mikrodiseminace, kterou neumíme identifikovat. Na druhé straně jakkoli je maligní melanom ve IV. stadiu pokládán za zcela fatální onemocnění, přežívá s ním v tomto pokročilém stadiu i bez systémové léčby až 15% nemocných – parametr B. Parametr C čili přínos chirurgické léčby při časně diagnóze u lokalizovaného nádoru činí 65%. Přínos paliativní chemoterapie ve IV. stadiu není žádný (D) a přínos adjuvance interferonem ve st. III (E) je v 5-letém hodnocení v populační studii z registru rovněž zcela nezřetelný.

Současné epidemiologické trendy maligního melanomu v ČR (n = 25 840): Incidence dále příkře stoupá, mortalita ještě neklesá, ale v posledních třech letech se už nezvyšuje. Tento efekt je způsoben významným nárůstem proporce I. stádií. Prudce narůstá také zachyt lézí v preinvazivní fázi melanoma in situ (D03).

Karcinom prsu (n = 27 911)

Pacientek umírajících na nádor do 5 let ve zdánlivém stadiu I (A) je asi 7%, což je zároveň hodnota podílu primárních subklinických diseminací, které jsme neuměli, respektive nemohli nalézt. Plná třetina nemocných ve stadiu IV (B) na druhé straně přežívá 5 let i bez chemoterapie. Přínos samotné chirurgické léčby je zhruba 45-50% (C). Skoro 10% přínosu lze zaznamenat pro paliativní chemoterapii ve stadiu IV (D). Naopak je v populačním registru prakticky neprůkazný jakýkoli přínos chemoadjuvance ve stadiu II (E) byť jde o standardní doporučený postup. Byť lze namítnout, že chemoterapií neléčené pacientky (n=4573) mohly mít méně agresivní, více diferencované nádory než chemoterapií léčené (n = 8602), absence jakéhokoli přínosu adjuvantní chemoterapie v naší realitě při srovnání tak velkých souborů přece jen překvapuje a je v rozporu s tradovaným optimismem, opírajícím se o publikované klinické studie. Lépe než polemizovat s tímto nečekaným nálezem v populačním registru bude hledat jeho praktické příčiny.

Současné epidemiologické trendy karcinomu prsu v ČR (n = 106 178): Incidence karcinomu prsu dále příkře stoupá, mortalita však několik let stagnovala a nyní se už začíná snižovat. Tento příznivý efekt je zjevně způsoben výrazným růstem podílu I. stádií. Ještě strměji stoupá zachyt preinvazivních karcinomů in situ (D05).

Karcinom hrdla děložního (n = 5 431)

Asi 10% pacientek umírá do 5 let i s diagnózou karcinomu v I. stadiu, tedy nesporně s neodhalenými metastázami a ve skutečnosti nesprávně určeným stádiem. Stejných zhruba 10% případů klasifikovaných jako stadium IV pět let přežívá i bez specifické protinádorové léčby. Rozdíl mezi radikálně operovanými v iniciálním stadiu a konzervativně léčenými případy v pokročilém IV. stadiu činí až 70% a vyjadřuje fakticky přínos časně diagnostiky a chirurgické léčby. Přínos chemoterapie ve stádiích III a IV je naproti tomu menší a činí jen něco mezi 5-10%.

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

Současné epidemiologické trendy karcinomu hrdla děložního v ČR (n = 29 976):

Incidence v posledním desetiletí pozvolna klesá, mortalita ovšem klesá pomaleji či spíše stagnuje. Podíl prvních stádií také jen stagnuje. Prudký nárůst zachytu preinvazivního in situ karcinomu (D06) z let devadesátých se ovšem v posledních několika letech rovněž zastavil.

Kolorektální karcinom (n = 30 196)

Až 35% nemocných umírá do pěti let i přes deklarovaná časná stadia I a II, omezená jen na stěnu střeční. Jde buď o případy časné a diagnosticky nezachycené mikrodiseminace nebo nedokonalou diagnostiku metastáz, ať již uzlinových nebo orgánových. Z jiných analýz víme, že podíl kolorektálních karcinomu s uzlinovými metastázami (III. stadium, Dukes C) je u nás významně podhodnocen. Dokonalá není v řadě případů ani předoperační detekce drobných jaterních metastáz. Rezervy v přesném stagingu jsou u kolorektálního karcinomu u nás značné. Jen asi 3% nemocných přežívá pět let bez léčby s primárním metastatickým orgánovým postižením ve stadiu IV. Chemoterapie v tomto stadiu zlepšuje pětileté výsledky jen asi o 5%. Významný je efekt chemoadjuvance u operovaných v III. klinickém stadiu (Dukes C), neboť zlepšuje výsledky o 15-20%. Kalkulovaný přínos časné diagnostiky a následné samotné chirurgické léčby činí asi 50%. Výsledky by mohly být zlepšeny zejména dokonalejším stagingem a vlivem adjuvantní chemoterapie v III. stadiu s uzlinovým postižením, neboť odhadem 10-20% případů klasifikovaných stadiem I a II, jsou při podrobnějším vyšetření dostatečného počtu regionálních uzlin ve skutečnosti stadia III a měly by být léčeny následnou zajišťovací chemoterapií. Celkové výsledky však může významněji ovlivnit pouze propracovanější sekundární prevence se zachytem velmi časných a preinvazivních nádorů, včetně odstraňování dysplastických polypů, které zatím unikají jakékoli registraci.

Současné epidemiologické trendy kolorektálního karcinomu v ČR (n = 159 551):

Dlouhodobý trvalý nárůst incidence kolorektálního karcinomu se jakoby zastavuje až rokem 2003 a je dosud předčasné říci, jde-li pouze o meziroční výchylku nebo nástup nového trendu stabilizace nebo dokonce poklesu incidence. Mortalita sleduje podobnou tendenci, nutno však říci, že v předchozích letech nenarůstala tak strmě jako incidence, patrně způsobila úspěšnější léčba, zajisté především bezpečnější operování, poněkud možná i zvýšené používání chemoadjuvance. Na tomto relativně příznivém trendu mortality zachyt karcinomu v časných stádiích projeviti příliš nemohl, protože podíl prvních stádií dlouhodobě stagnuje a ve srovnání s počátkem devadesátých let se i poněkud snížil. Nakolik se zvýšené preventivní endoskopické odstraňování dysplastických polypů a adenomů může na těchto trendech projevit zatím nevíme, protože zde chybí podrobnější registrace i analýzy. V tomto případě bychom však mohli očekávat především vliv na incidenci, až sekundárně na mortalitu.

Karcinom prostaty (n = 4 993)

Asi pětina všech nemocných do pěti let umírá i ve stádiích deklarovaných jako lokalizovaná, tedy prvním a druhém. Plná čtvrtina nemocných naopak žije pět let i ve IV. stadiu bez protinádorové léčby. Standardní hormonální terapie ve IV. stadiu nepřináší podle populačního registru v pětiletém žádný prospěch, její relativní 10-15% přínos se vytrácí po třetím roce sledování. U karcinomu prostaty je třeba specificky posuzovat také přínos radikální operační léčby v časných stádiích. S ohledem na pomalý růst většiny těchto nádorů spolu s jejich výskytem ve vyšší věku stojí vedle sebe skoro rovnocenně radikální operace, radioterapie a dokonce pouhé sledování nemocného označované jako *watchful waiting* nebo *watch and wait* přístup. Přestože kontrolované studie z poslední doby prokázaly přínos moderní radikální operativy, neliší se v údajích z našeho populačního registru výsledky léčby chirurgické a ozařováním. Obě metody dosahují jen asi o 5% lepšího výsledku než pouhé sledování bez léčby. Je také nutno vzít v úvahu, že bez léčby zůstávají zpravidla spíše nemocní polymorbidní a v celkově horším zdravotním stavu. Skutečný přínos aktivní léčby karcinomu prostaty v prvních dvou stádiích nemusí být tedy v běžné praxi ani tak významný jaký byl zachycen analýzou registru. U vskutku pomalu rostoucích nádorů nemůžeme zřejmě hodnotit přínos časné diagnostiky a chirurgické léčby rozdílem mezi operovanými v prvním stadiu a nemocnými léčenými až v pokročilém čtvrtém stadiu jako to lze u ostatních nádorů s rychlejší dynamikou progresu. Proto je onen asi padesátiprocentní přínos chirurgické léčby u karcinomu prostaty v praxi iluzorní a platí možná jen pro podskupinu agresivnějších, dediferencovaných a rychleji rostoucích nádorů s výskytem v mladším věku.

Současné epidemiologické trendy karcinomu prostaty v ČR (n = 53 805):

Incidence karcinomu prostaty prudce narůstá. Mortalita roste podstatně mírněji a v posledních letech spíše již stagnuje. Stadia nádorových onemocnění jsou u urologických diagnóz registrována až od první poloviny devadesátých let. Od této doby se podíl časné diagnostikovaných karcinomů prostaty I. stadia významněji nemění a zůstává stále velmi nízký. Poměrně příznivý vývoj mortality i při narůstající incidenci způsobuje nejspíše již diskutovaná nízká dynamika progresu typická pro karcinom prostaty spolu s vyšším průměrným věkem nemocných, z nichž většina pak zmírá na jiné choroby senia.

Bronchogenní karcinom (n = 23 490)

Více než polovina (55%) případů rakoviny plic klasifikovaných jako I. a II. stadium onemocnění umírá do pěti let, což svědčí pro velmi časnou diseminaci a dosud velmi nepřesný diagnostický staging této diagnózy, limitovaný patrně i velmi časným subklinickým šířením. S touto diagnózou ve IV. stadiu nepřežívá prakticky nikdo. Rozdíl pětiletého přežití u radikálně operovaných v I. a II. klinickém stadiu a paliativně léčenými ve IV. stadiu, do něhož i časněji zachycené, avšak neoperované případy poměrně rychle dospějí, činí kolem 40%. Těchto 40% lze zajisté prohlásit za efekt radikální chirurgické léčby, jejímž předpo-

HODNOCENÍ EFEKTU ONKOLOGICKÉ LÉČBY

kladem je u tohoto onemocnění více než jinde především včasná diagnostika. Přínos chemoterapie ve stádiích III i IV je zde zcela zanedbatelný a lze ho na úrovni několika procent vysledovat pouze po dvou letech sledování.

Současné epidemiologické trendy bronchogenního karcinomu v ČR (n = 155 719)

Je stále nejisté, zda je nepříznivý stav epidemiologie a rozložení stádií u bronchogenního karcinomu vůbec možno ovlivnit organizovaným časným zachytem, jestliže i počáteční stadia mají tak vysoké riziko diseminace a relapsu. Naěje jsou zde vkládány spíše do prevence primární, tedy především všech forem boje s kouřením, aktivním i pasivním, a to zejména u mladé generace. Incidence bronchogenního karcinomu se nicméně za tři desetiletí při hodnocení obou pohlaví podstatně nemění, poněkud klesá u mužů, stoupá u žen. Mortalita se rovněž nemění, v několika posledních letech poněkud klesá, což je možná vlivem aktivnější a bezpečnější operační léčby i perioperační péče. Podíl I. klinického stadia se totiž nijak nezvyšuje, v druhé polovině devadesátých let dokonce proti předchozímu období poklesl.

K této práci lze namítnout, že uvedené analýzy vůbec nezohledňují efekt radioterapie. Činí tak záměrně, protože efekt radioterapie by měl být analyzován odborným specialitou se zohledněním techniky i dávky. Radioterapie je podobně jako chirurgie lokální metodou léčby, prolíná kombinovanými postupy radikální lokální i paliativní kombinované léčby spolu s chemoterapií u pokročilých stádiích. Systémové progresi pokročilejších fází onemocnění nezabrání. ejí role je podobná jako role chirurgie, obvykle ji nenahradí, často činně doplní, výjimečně přinese srovnatelný efekt jako je tomu například u karcinomu prostaty. Ať už bychom však volili lokální chirurgickou léčbu, ozařování jako alternativu nebo kombinaci obou, vztah těchto dvou modalit k časné diagnostice, srovnání s výsledky chemoterapie a proporce mezi lokální a systémovou léčbou zůstávají stejné.

Závěrem je třeba zdůraznit, že na stav diagnostiky a léčby onkologických diagnóz je třeba pohlížet vcelku a citlivě vnímat proporce výsledků u jednotlivých léčebných postupů a ve vztahu ke klinickému stadiu nádorového onemocnění. Proto je v práci nabídnut především obecný model a teprve poté jeho konkrétní aplikace u jednotlivých preventabilních onkologických diagnóz. Současná snaha a nutnost zohledňovat v onkologii také ekonomické souvislosti a vztahy mezi náklady a výsledky nemůže být úspěšná půjde-li pouze cestou izolovaných farmakoekonomických analýz. Z analýzy šesti častých onkologických diagnóz takzvaných preventabilních nádorů, které společně představují polovinu všech malignit, jasně vyplývá, že o úspěšnosti léčby dané diagnózy rozhodují především včasnost diagnostiky a chirurgická léčba, z velké části pak také samotná biologie nádorového onemocnění a dosavadní diagnostické limitace rozpoznat subklinickou diseminaci. Rozdíly mezi chemoterapií léčenými a neléčenými případy jsou minimální a dosavadní investice neúměrné výsledkům. Naopak málo výzkumných ambicí i organizační pozornosti je stále věnováno majoritním aspektům sekundární prevence, stagingu, standardizace chirurgických metod a individualizace léčby podle aktuální agresivity nádoru. O medicíně založené na průkaznosti ani analýzách efektivity v onkologii však nebudeme již dále moci hovořit jen únikem do údajů vyčtených z různých zahraničních zdrojů, nýbrž především na základě vzhledu do vlastního Národního onkologického registru, tedy databáze vedené od roku 1977 již 30 let a s 1,4 milióny registrovaných případů.

Doporučená literatura

1. Systém po vizualizaci onkologických dat NOR, IBA MU, aktualizace 2003, <http://www.svod.cz>
2. Novotvary 2003 ČR, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2006
3. Becker H.D, Hohenberger, W., Junginger, T, Schlag, P.M.: Chirurgická onkologie. (editor českého překladu ed. Duda, M.), Grada Publishing a.s. 2005, 854 s.
4. Žaloudík J., Dušek, L., Mužík, J et al.: Práce s datovými zdroji a výsledky chirurgické a kombinované léčby některých častých zhoubných nádorů v České republice v posledních dvou dekadách. Dodatek k českému vydání. In.: Becker H.D, Hohenberger, W., Junginger, T, Schlag, P.M.: Chirurgická onkologie. (editor českého překladu Duda, M.), Grada Publishing a.s. 2005, 823-841
5. Cancer risk assessment. (Ed.P.G.Schields). Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 2005, 753 s.
6. Fundamentals of Cancer Prevention, (ed. Alberts, D.S., Hess, L.M.) Springer, Berlin-Heidelberg 2005, 393 s.
7. Bosanquet, N, Sikora, K.: The economics of cancer care. Cambridge University Press 2006, 184 s.

Práce je podpořena výzkumným záměrem MOÚ s názvem Funkční diagnostika zhoubných nádorů podporovaným MZd ČR.