

Informační zázemí pro využití onkologických populačních dat v ČR

Information background for processing of Czech population cancer data

EDITOŘI: Dušek L., Žaloudík J., Indrák K.

klinická onkologie

Supplement 2007

ROČNÍK 20

Březen 2007

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 00543535
Božetěchova 2
612 66 Brno
e-mail: papezova@aps-brno.cz

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša
tel., fax: 543 134 226
mobil: 604 226 113
Přijetí příspěvků:
e-mail: vukfait@centrum.cz
e-mail: bousa@mou.cz

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky
vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
<http://www.linkos.cz>
<http://www.mou.cz>

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLEČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

VÝKONNÁ REDAKČNÍ RADA

VEDOUcí REDAKTOR REJTHAR ALEŠ

VÝKONNÝ REDAKTOR FAIT VUK

REDAKTOŘI

ČOUPEK PETR, Brno	SVOBODA MAREK, Brno
FORETOVÁ LENKA, Brno	VALÍK DALIBOR, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno	VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
KOCÁK IVO, Brno	ŽALOUĐÍK JAN, Brno

REDAKČNÍ RADA

ADAM ZDENĚK, Brno	KOZA IVAN, Bratislava
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava	MAYER JIŘÍ, Brno
BARTOŠ JIŘÍ, Liberec	MELICHAR BOHUSLAV, Hr. Králové
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno	ONDROUŠ DALIBOR, Bratislava
CWIERTKA KAREL, Olomouc	PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava	PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava	VYZULA ROSTISLAV, Brno
KLENER PAVEL, Praha	WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
KOVAŘÍK JAN, Brno	

ČESTNÍ ČLENOVÉ REDAKČNÍ RADY

BILDER JOSEF, Brno	MECHL ZDENĚK, Brno
ECKARDT SANDOR, Budapešť	NĚMEC JAROSLAV, Brno
KLASTERSKÝ JAN, Brusel	PLEŠKO IVAN, Bratislava
KOUTECKÝ JOSEF, Praha	UJHÁZY VILIAM, Bratislava

I. Úloha populačních registrů v onkologii a situace v ČR

1. Dušek L., Mužík J., Koptíková J., Žaloudík J., Klimeš D., Bourek A., Indrák K., Mihál V., Hajdúch M., Štěrba J., Vyzula R., Abrahámová J.
Registrace dat tvoří nezbytnou informační základnu současné onkologie53
2. Mužík J., Koptíková J., Dušek L., Žaloudík J., Vyzula R., Abrahámová J.
Analýza historických dat Národního onkologického registru ČR: informační potenciál a rizika zkresení63
3. Dušek L., Pavlík T., Koptíková J., Mužík J., Gelnarová E., Žaloudík J., Vyzula R., Hajdúch M., Abrahámová J.
Národní onkologický registr ČR jako zdroj referenčních standardů pro hodnocení výsledků léčebné péče77

II. Informační zázemí pro česká populační onkologická data

4. Dušek L., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Brabec P., Pavliš P., Abrahámová J., Vyzula R.
Informační systém pro analytické zpracování dat Národního onkologického registru - projekt SVOD v roce 200696
5. Mužík J., Dušek L., Kubásek M., Koptíková J., Schwarz D., Zemánek P., Žaloudík J., Vyzula R.
Epidemiologie zhoubných nádorů ČR on-line na webovém portálu projektu SVOD109
6. Brabec P., Klimeš D., Andres P., Dušek L., Vyzula R.
Možnosti využití informačních systémů nemocnic k hlášení populačních dat - zkušenosti Masarykova onkologického ústavu120
7. Klimeš D., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Brabec P., Abrahámová J., Dušek L.
Edukační verze on-line dostupné elektronické hlášenky NOR124

III. Analýza hematoonkologických dat v Národním onkologickém registru ČR

8. Indrák K., Papajík T., Faber E., Hubáček J., Raida L., Sztokowski T., Mužík J., Dušek L.
Kritická analýza dat o akutních a chronických leukémiích v Národním onkologickém registru České republiky132
9. Papajík T., Raida L., Mužík J., Dušek L., Indrák K.
Analýza záznamů diagnóz maligních lymfomů v databázi Národního onkologického registru ČR142
10. Hájek R., Mužík J., Maisnar V., Koptíková J., Dušek L.
Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky147
11. J. Čermák
Myelodysplastický syndrom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr ČR152
12. Indrák K., Papajík T., Faber E., Hájek R., Čermák J., Raida L., Hubáček J., Sztokowski T., Mužík J., Dušek L.
Návrh populační registrace hematoonkologických diagnóz vycházející z WHO klasifikace nádorových chorob z roku 1999, z hodnocení základních léčebných přístupů a z požadavků Národního onkologického registru ČR156

IV. Úloha populačních registrů v hodnocení onkologických preventivních programů - příklad screening karcinomu prsu v ČR

13. Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Klimeš D., Komolíková L., Dušek L.
Aktuální výsledky mamografického screeningu v České republice161
14. Gelnarová E., Neuvirtová L., Svobodník A., Komolíková L., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Mužík J., Koptíková J., Dušek L.
Využití Národního onkologického registru pro modelování vlivu screeningových programů v cílové populaci: age-period-cohort modely167
15. Komolíková L., Svobodník A., Gelnarová E., Klimeš D., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Mužík J., Dušek L.
Stochastické modely hodnocení efektivity screeningových programů se zaměřením na diagnózu karcinomu prsu176

V. Další datová podpora populačním onkologickým registrům v ČR - data demografická a environmentální

16. Matýšek R.
Informační podpora onkologických projektů z populačních databází Českého statistického úřadu182
17. Čupr P., Koptíková J., Šantroch J., Bartoš T., Bednářová Z., Mužík J., Holoubek I., Dušek L.
Metodické možnosti hodnocení zdravotních rizik na populační úrovni s využitím dostupných environmentálních a epidemiologických dat190

CONTENTS

I. Role of population-based registries in oncology and current situation in the Czech Republic	
1. Dušek L., Mužík J., Koptíková J., Žaloudík J., Klimeš D., Bourek A., Indrák K., Míhál V., Hajdúch M., Štěrba J., Vyzula R., Abrahámová J. Data registries form indispensable information base of current oncology	53
2. Mužík J., Koptíková J., Dušek L., Žaloudík J., Vyzula R., Abrahámová J. Historical data of Czech National Cancer Registry: information value and risk of bias	63
3. Dušek L., Pavlík T., Koptíková J., Mužík J., Gelnarová E., Žaloudík J., Vyzula R., Hajdúch M., Abrahámová J. Czech National Cancer Registry and reference standards for health care assessment	77
II. Information background for Czech population cancer data	
4. Dušek L., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Brabec P., Pavliš P., Abrahámová J., Vyzula R. Information system for analytical processing of data of Czech National Cancer Registry	96
5. Mužík J., Dušek L., Kubásek M., Koptíková J., Schwarz D., Zemánek P., Žaloudík J., Vyzula R. Cancer epidemiology in the Czech Republic on-line	109
6. Brabec P., Klimeš D., Andres P., Dušek L., Vyzula R. Role of hospital information systems in population-based cancer registries - the experience of Masaryk Memorial Cancer Institute	120
7. Klimeš D., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Brabec P., Abrahámová J., Dušek L. Educational on-line version of data records for Czech National Cancer Registry	124
III. Hematooncology in the Czech National Cancer Registry: data analysis	
8. Indrák K., Papajík T., Faber E., Hubáček J., Raida L., Sztokowski T., Mužík J., Dušek L. Acute and chronic leukemia in Czech National Cancer Registry	132
9. Papajík T., Raida L., Mužík J., Dušek L., Indrák K. Malignant lymphomas in Czech National Cancer Registry	142
10. Hájek R., Mužík J., Maisnar V., Koptíková J., Dušek L. Multiple myeloma in Czech National Cancer Registry	147
11. J. Čermák Myelodysplastic syndrome in Czech National Cancer Registry	152
12. Indrák K., Papajík T., Faber E., Hájek R., Čermák J., Raida L., Hubáček J., Sztokowski T., Mužík J., Dušek L. Proposal of parametric structure of Czech National Cancer Registry suitable for hematooncology	156
IV. Population-based registries in the evaluation of cancer prevention programs - example of Czech screening of breast carcinoma	
13. Svobodník A., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Klimeš D., Komolíková L., Dušek L. Current results of the national breast cancer screening program in the Czech Republic	161
14. Gelnarová E., Neuvirtová L., Svobodník A., Komolíková L., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Mužík J., Koptíková J., Dušek L. Data of Czech National Cancer Registry in modelling of effect of screening programs in target population: age-period-cohort models	167
15. Komolíková L., Svobodník A., Gelnarová E., Klimeš D., Daneš J., Skovajsová M., Bartoňková H., Mužík J., Dušek L. Stochastic models in evaluation of effectiveness of population screening programs with focus on breast carcinoma	176
V. Demographic and environmental data support for Czech population cancer registries	
16. Matýšek R. Czech Statistical Office and its support to national oncology program	182
17. Čupr P., Koptíková J., Šantroch J., Bartoš T., Bednářová Z., Mužík J., Holoubek I., Dušek L. Methodical aspects of population-based and environemntally related cancer risk assessment in the Czech Republic	190

EDITORIAL

Toto vydání časopisu Klinická onkologie je souborem prací, které spojuje snaha o zajištění informačního zázemí pro česká onkologická populační data. Tím nemyslíme pouze výkonné databáze schopné pojmout stále větší a větší soubory dat, ale skutečné poskytování využitelných informací v reálném čase. Počínaje rokem 2006 má česká onkologie k dispozici obojí, tedy jak objemná a dobře schraňovaná data, tak i informační systém, který je zpřístupňuje. Podstatná část tohoto suplementu shrnuje dosavadní vývoj projektu SVOD (neboli Systému pro Vizualizaci Onkologických Dat), který začal pracovat mezi lety 1998–1999 s daty Národního onkologického registru. Dnes SVOD nabízí ve spolupráci s ÚZIS MZ ČR kompletní data NOR on-line a epidemiologická data jsou dostupná v českém i anglickém jazyce komukoli, kdo navštíví portál www.svod.cz.

Zdálo by se, že to tím celé končí. Vtip je ale v tom, že vznikem SVODu to naopak právě začalo. Jsou-li data vidět, vzniká otázka, jak jsou kvalitní a jak by se dala dále využít. A skutečně je o čem diskutovat, ať již jde o hodnocení populačních rizik, regionální zátěže, preventivních onkologických programů, výsledků péče, ... ke všem těmto problémům může databáze NOR něco říci. Musíme s ní ale pracovat opatrně. Jde o retrospektivní populační registr, který nelze přeceňovat. Na druhé straně by se ale neměl podceňovat a hlavně by se měl využívat. Řada států se chlubí výsledky z registrů, které jsou podstatně méně reprezentativní a obsažné než náš NOR. I toto téma je v tomto souboru prací řešeno, i když na tak malém prostoru nemůže být vyřešeno. Jednoduše shrnuto, data jsme zpřístupnili a částečně zpracovali. Do dalších kroků musí být zapojen výrazně širší kolektiv odborníků – specialistů na různé onkologické diagnózy.

A že tento vývoj nebude úplně přímočarý, dokládá i soubor prací, které analyzují data hematoonkologických diagnóz v NOR. Jde jistě o nejproblematictější část databáze, protože u řady hematoonkologických nemocí jsou s rozvojem nových technologií (imunohistologie, molekulární biologie atd.) odhalovány nové a nové diagnostické jednotky se specifickou prognózou vyžadující specifickou léčbu a celosvětově jsou proto kliniky i histopatologové přijímána nová diagnostická schémata. Hematoonkologie tak má problémy s univerzální a poměrně rigidní datovou strukturou vyhovující hlavně solidním nádorům dospělých pacientů. Přesto „audit“ hematoonkologických dat našel řadu využitelných údajů a je dobře, že byl proveden. Z tohoto auditu vzešlo doporučení vytvořit při NOR flexibilní populační databázi, specificky zaměřenou na hematoonkologii. Návrh této databáze byl vypracován tak, aby nenarušil celistvost NOR.

Významná diskuze čeká odbornou veřejnost v otázce využití dat NOR pro hodnocení kvality a výsledků péče, což je jedno z nejčastěji citovaných slovních spojení současné medicíny. Všichni si jistě přejeme, aby péče byla kvalitní a aby měla skvělé výsledky. Toto téma je citlivé i pro masovou komunikaci. Jako takové se vedle čistého ovzduší, klesající nezaměstnanosti a rostoucí životní úrovně dokonce dostalo na důstojné mediální místo do politiky. Přesto se ale zdá, že vedle ostatních civilizačních problémů není hodnocení kvality lékařské péče věnována dostatečná pozornost. Důvodem může být i to, že tato kvalita není adekvátně definována. Pro srovnání: pro čistotu ovzduší existují exaktní metriky obsahu škodlivin a z nich odvozené jednoznačné normy. V této oblasti pracuje národní monitorovací síť podporovaná vědeckými ústavy, které ji pravidelně vyhodnocují. Kolegové z oblasti monitoringu životního prostředí dokonce ovlivňují technologii stavby nových závodů a mají zákony na to, aby zastavili provoz zařízení, která překračují například emisní limity. A jak je to s kvalitou léčebné péče? V tuto chvíli v praxi rozhodně nemáme jednoznačně přijatá a vědecky podložená kritéria kvality léčebné péče a chybí pro ni potřebné normy.

V tomto jsme nejen v ČR, ale i v dalších postsocialistických a dokonce i v řadě bývalých „západoevropských“ zemích na začátku, a to nejen v onkologii. Možná si je ale onkologie tohoto stavu lépe vědoma než jiné specializace, mimo jiné i proto, že je pod velkým finančním tlakem. Také proto je informační zázemí pro hodnocení kvality péče významnou součástí Národního onkologického programu, ke kterému se hlásí i tento soubor prací. Zpřístupňujeme zde a kriticky analyzujeme tu část populačních dat, která je pro hodnocení onkologických pracovišť nezbytná. Třídíme datové zdroje, které by pomohly nastavit kritéria hodnocení. Snad tím alespoň částečně přispějeme k proveditelnosti hodnocení výsledků péče, opakovatelnosti těchto hodnocení, a samozřejmě také k objektivitě a spravedlnosti těchto analýz.

Poslední poznámku věnujme možná poněkud neobvyklému pohledu na NOR jako na nástroj komunikace a možná i obrany. Žádná z publikovaných prací tohoto kompendia nechce zavést centralizované a direktivní hodnocení českých pracovišť podle populačních dat. Naopak, chceme české onkologii a všem jejím pracovištím dát do ruky komunikační nástroj pro prezentaci vlastních výsledků. Říkejme tomu umění vědeckého, resp. medicínského marketingu. V běžném marketingu již desetiletí platí, že zlevňovat umí každý – ale co je levné, není nutně nejlepší. Právě umění marketingu spočívá ve schopnosti obhájit vyšší cenu kvalitou a komunikačními benefity, neboli přidané hodnoty, kterou si uživatel odnáší domů třeba v nákupním košíku. Domníváme se, že současná onkologie má takových přidaných hodnot celou řadu a je nutné je správně komunikovat, vysvětlovat a obhajovat jejich společenskou cenu. A to bez dat nepůjde.

Závěrem bychom chtěli poděkovat ÚZIS MZ ČR jako odpovědnému správci dat za dlouholetou spolupráci při vývoji systému SVOD. Poděkování patří i Českému statistickému úřadu za zpřístupnění populačních dat ČR a dat registru zemřelých. Vývoj systému SVOD i vydání tohoto díla bylo podpořeno Ministerstvem zdravotnictví ČR a dále výzkumnými záměry MŠMT (projekt INCHEMBIOL, č. 0021622412) a MZ ČR (projekt FUNDIN, č. MZO 00209805 a projekt NR/8080-3).

Ladislav Dušek
Jan Žaloudík
Karel Indrák

REGISTRACE DAT TVOŘÍ NEZBYTNOU INFORMAČNÍ ZÁKLADNU SOUČASNÉ ONKOLOGIE

DATA REGISTRIES FORM INDISPENSABLE INFORMATION BASE OF CURRENT ONCOLOGY

DUŠEK L.¹, MUŽÍK J.¹, KOPTÍKOVÁ J.¹, ŽALOUDEK J.², KLIMEŠ D.¹, BOUREK A.¹, INDRÁK K.³, MIHÁL V.³, HAJDÚCH M.³, ŠTĚRBA J.¹, VYZULA R.², ABRAHÁMOVÁ J.⁴

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

⁴ FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Registrace epidemiologických a klinických dat představuje nepostradatelný zdroj informací pro hodnocení prognózy a výsledků léčebné péče. Pro zajištění funkční registrace populačních dat je však vždy nutné respektovat determinující faktory, tedy datový model registru, technologické a organizační zajištění sběru dat a systém kontroly kvality. V první řadě musíme zvážit cíl a rozsah registrace, zda má být obecně epidemiologická nebo i klinická. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že plošné registry, jdoucí napříč onkologickými diagnózami, by měly být zaměřeny výhradně epidemiologicky s minimem záznamů o léčbě. Odpovědné hodnocení léčby musí totiž zahrnovat podrobné údaje, které není možné získávat univerzálně pro všechny diagnózy: (1) prognostická rizika nově diagnostikovaných pacientů, (2) záznam léčebného postupu a hodnocení léčebné odpovědi, (3) časový harmonogram dispenzární péče, (4) monitoring krátkodobého a celkového přežití a přežívání bez známek choroby, (5) údaje o příčinách a datu úmrtí. Každá z těchto komponent má u různých onkologických diagnóz a klinických stadií jiný význam, žádnou nelze vypustit. Takový informační standard je možné zajistit pouze ve specializovaném klinickém registru, nejlépe vedeném pod přímou kontrolou k tomu příslušné odborné společnosti. Plošná epidemiologická registrace by naopak měla být zajišťována automatickou komunikací nemocničních informačních systémů a databáze registru. Příspěvek komentuje hlavní principy určující funkčnost onkologických registrů a metodicky shrnuje poznatky z mezinárodní literatury.

Klíčová slova: epidemiologie nádorů, registrace dat, klinické registry

Summary

This paper comments methodical principles of data registration in oncology. Cancer registries should be accepted as indispensable source of valuable information for evaluation of anti-tumor therapy. Fully functional population-based registration however requires control of all determining factors, namely data model, technological background and data quality assurance. The parametric structure of general population registries should be minimized, primarily focused on epidemiology with only a limited number of clinical entries. Such population-based registry should be operated automatically, through direct exporting of data from hospital information systems. On the other hand, reasonable registration of cancer data for clinical conclusions must include following key components that cannot be obtained universally for all diagnoses: (1) risk typology of newly diagnosed cases, (2) list of diagnostic and therapeutic procedures and reached therapeutic response, (3) time plan of follow-up, (4) survival monitoring, (5) time and cause of death. None of these items could be omitted if the registry is targeted for clinical interpretation. Such information standard can be guaranteed only in specialized clinical registries supervised by professional societies.

Key words: cancer epidemiology, data registration, clinical registry

Úvod

Cílem tohoto článku je metodicky shrnout hlavní principy podmiňující kvalitu registrace dat v onkologii a podat přehled mezinárodní literatury. Již zřejmý náhled do kterékoli mezinárodní databáze odhalí, že slova „population-based study, survey, registry“ jsou velmi častá. Registry zahrnují všechny diagnostické skupiny a týkají se jak epidemiologie a rizikových faktorů, tak i diagnostiky a léčby, a to minimálně ve stejné míře jako studie nalézané pod klíčovými slovy „clinical trial“ nebo „evidence-based medicine“. Přestože je retrospektivní registrace dat tak často využívána, je zároveň stejně často jako zdroj kvalitních dat

zpochybňována. A je pravdou, že registry se potýkají s řadou bariér, jako je velmi pracný sběr dat, potřeba spolupráce různých institucí při centralizaci dat, zpracování osobních údajů atd. Zdá se tedy, že existuje více než dost důvodů pohlížet na registraci dat podezřívavě, k čemuž ještě přispívá často proklamovaný názor, že registry nemohou překonat informační hodnotu randomizovaných klinických studií.

Přesto se Vás pokusíme přesvědčit o tom, že registrační projekty nejsou ve srovnání s prospektivními klinickými studiemi méně kvalitní, resp. že takové hodnocení je tendenční a nesprávné. Oba tyto informační zdroje totiž nejen-

že mohou existovat vedle sebe, ale mohou se i synergicky doplňovat a vytvářet tak komplexní informační základnu pro klinický výzkum i řízení zdravotnictví. Doložíme, že registrace dat na populační úrovni je jednou z vlajkových lodí současné medicíny a strategickým cílem řady významných mezinárodních institucí a aktivit (viz výběr mezinárodních projektů postavených na registrech v tabulce 1). Vše je totiž otázkou účelu, vstupní hypotézy a zajištění adekvátní kvality sbíraných dat, jak bude i dále diskutováno. Klinické i epidemiologické registry představují klíčový informační zdroj moderní medicíny. Kvalitní registry totiž přinášejí téměř nezkraslený obraz reality, který lze uplatnit na všech úrovních organizace zdravotní péče od individuálního pacienta, přes zdravotnická zařízení až po celé regiony a státy. Pokud bychom při hodnocení léčby vycházeli

pouze z oficiálně publikovaných klinických studií, pak by nám v celkové skládance často chyběla až většinová kohorta pacientů a rizikových stavů, které do klinických studií nelze z různých důvodů zařadit. Mezinárodní zdroje ukazují, že do publikovaných klinických studií dospělých bývá zařazeno pouze 5–10 % onkologických pacientů a výsledky jsou tedy populačně nereprezentativní (Goodwin a kol., 1988; Cassileth, 2003; Satariano a Silliman, 2003). Nadto je známou skutečností, že k oficiální publikaci se snáze pracují studie s pozitivním výsledkem, zatímco statisticky nevýznamné nebo problematické výsledky mají na zveřejnění menší šanci (Krzyzanowska a kol., 2003). Populační data, jakkoli heterogenní a problematická, můžeme tedy považovat i za cenný nástroj korekce informační strategie diktované klinickými studiemi.

Tabulka 1: Vybrané mezinárodní zdroje onkologických dat a onkologických registrů

DATOVÝ ZDROJ	PROVOZOVATEL	OBSAH, PARAMETRY A CÍLOVÁ POPULACE
GLOBOCAN 2002 http://www-dep.iarc.fr/	The International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization.	Odhadované národní incidence, mortality a prevalence 27 hlavních onkologických diagnóz dle pohlaví a věkových kategorií /absolutní počty případů, přepočít na 100 000 osob a věkově standardizované přepočty - ASR(W)/. Všechny země světa k roku 2002.
Cancer Incidence in Five Continents (CI5 I-VIII) http://www-dep.iarc.fr/	The International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization	Incidence nádorových onemocnění dle diagnózy, pohlaví a věkových kategorií a dle jednotlivých onkologických registrů /absolutní počty případů, přepočít na 100 000 osob a věkově standardizované přepočty - ASR(W)/. Onkologické registry z celého světa, sledované období 1953–1997, dostupnost dat v čase se u jednotlivých registrů liší.
WHO mortality database http://www-dep.iarc.fr/	World Health Organization, The International Agency for Research on Cancer (IARC)	Mortalita na nádorová onemocnění v jednotlivých zemích dle pohlaví, věku a diagnózy/absolutní počty, přepočít na 100 000 osob a věkově standardizované přepočty - ASR(W)/. Dále populační data jednotlivých zemí. Celosvětová data WHO databank, WHO Statistical Information System (WHOSIS) (http://www.who.int/whosis). Dostupné období je v rozmezí 1950–2003 dle jednotlivých národních zdrojů.
Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS) http://www-dep.iarc.fr/accis.htm	The International Agency for Research on Cancer (IARC), Evropská komise, European Network of Cancer Registries (ENCR)	Incidence a přežití u nádorových onemocnění dětí a adolescentů dle jednotlivých registrů a diagnóz. Evropské onkologické registry dětských pacientů, dostupné období je v rozmezí 1970–2000 dle jednotlivých registrů.
The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program http://seer.cancer.gov/	National Cancer Institute (NCI), U.S. National Institutes of Health	Incidence a mortalita u nádorových onemocnění dle věku, pohlaví, rasy, diagnózy /absolutní počty, přepočít na 100000 osob a věkově standardizované přepočty/. Spojené státy americké, sledované období je 1973–2002.
EBMT Registry http://www.ebmt.org/	The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)	Databáze zaměřená na pacienty s transplantací kostní dřeně (hematoonkologické diagnózy) /Počty pacientů, přežití, základní klinické parametry/. Centra hematoonkologické péče z celého světa. Dostupné výsledky jsou za období 1998–2005.
http://www.cancerindex.org/	Internetové stránky přinášející velmi užitečný přehled onkologických registrů a on-line dostupných prezentací týkajících se epidemiologie nádorů. Sekce registry obsahuje více než funkčních 60 odkazů.	

Tyto skutečnosti zde ovšem nejsou uváděny jako paušální kritika randomizovaných klinických studií nebo medicíny založené na důkazech. Pouze na základě populačních registrů bychom nikdy nemohli exaktně posoudit účinnost a bezpečnost různých režimů léčby, nových léků a technologií. Zde mají nezastupitelnou úlohu klinické studie, kterými ale klinický výzkum nezačíná a ani nekončí. Analýza dat z populačních registrů přináší velmi potřebné rozšíření

záběru klinických projektů, které jsou vždy do určité míry limitovány specifickým zaměřením a vstupními kritérii pro pacienty.

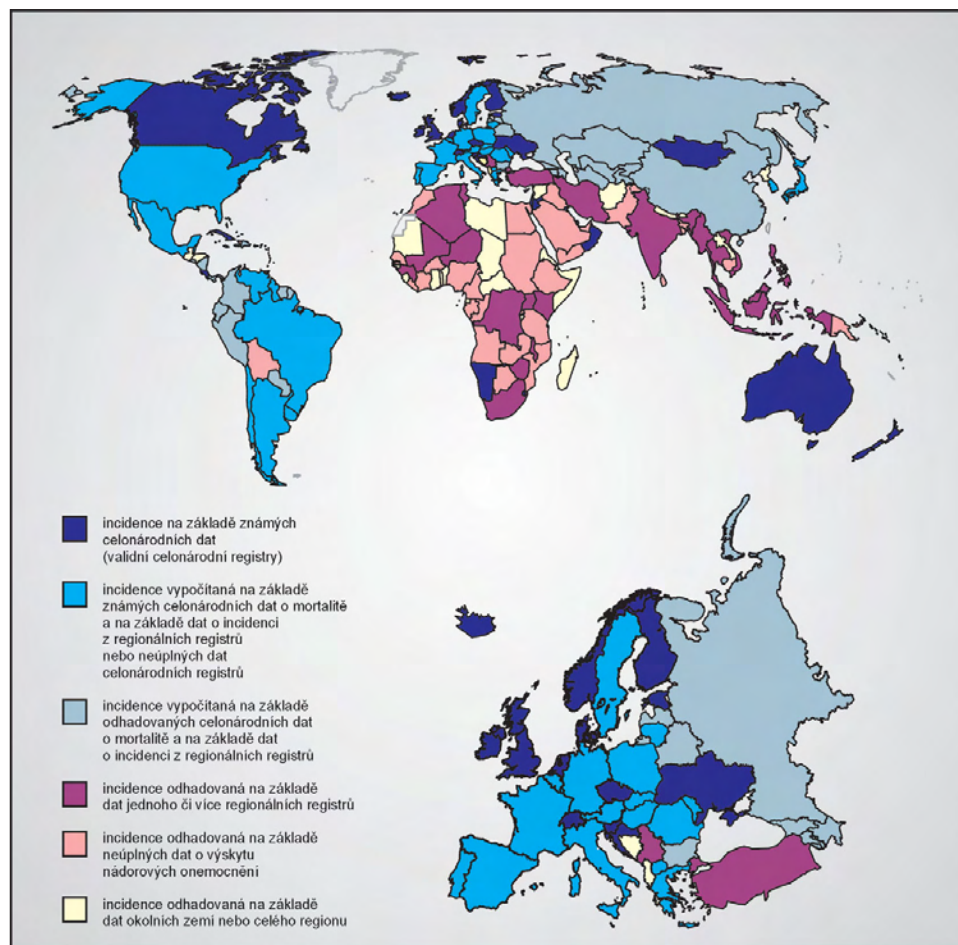
Jako doklad hodnoty populačních registrů uvádíme následující příklady vybrané z mezinárodní literatury, ve kterých dlouhodobě sbíraná populační data představovala jediný možný informační zdroj, nenahraditelný jinou formou výzkumu.

Informační přínos populačních registrů dokumentovaný na vybraných příkladech

Epidemiologické přehledy. Populační registry mají samozřejmě metodicky nejlépe k hodnocení epidemiologických dat, trendů a s nimi spojených populačních rizik. Epidemiologické analýzy bývají dokonce někdy považovány za jediný výstup populačních registrů, což je nepřijatelné zjednodušení. Již nejjednodušší přehledy o incidenci a mortalitě odhalují závažné trendy v úspěšnosti diagnostiky a léčby zhoubných nádorů a přispívají tak i k hodnocení kvality péče na kterékoli úrovni řízení zdravotnictví. Epidemiologická data jsou rovněž nezbytná pro optimalizaci léčebné péče pro různé rizikové skupiny obyvatel a jsou i nezbytnou informační oporou programů protinádorové prevence (např. Potosky a kol., 2001; Scheiden a kol., 2003). Úloha národních registrů zhoubných nádorů však dosud není všude ve světě vnímána stejně. V mnoha i vyspělých státech jsou budovány pouze regionální registry jako epidemiologické modely, následně extrapolované na celou populaci. Literatura je v této oblasti velmi bohatá, za všechny práce zmíníme pouze studii EURO CARE 3 a s ní spjatou práci Capocaccia a kol. (2003), která sumarizuje stav a funkčnost 67 populačních a regionálních registrů z 22 zemí.

Obrázek 1: Kvalita světových onkologických dat dle metodiky stanovení incidence a mortality nádorových onemocnění použité v mezinárodní databázi zhoubných nádorů GLOBOCAN 2002.

Obrázek 1a. Metodika stanovení incidence



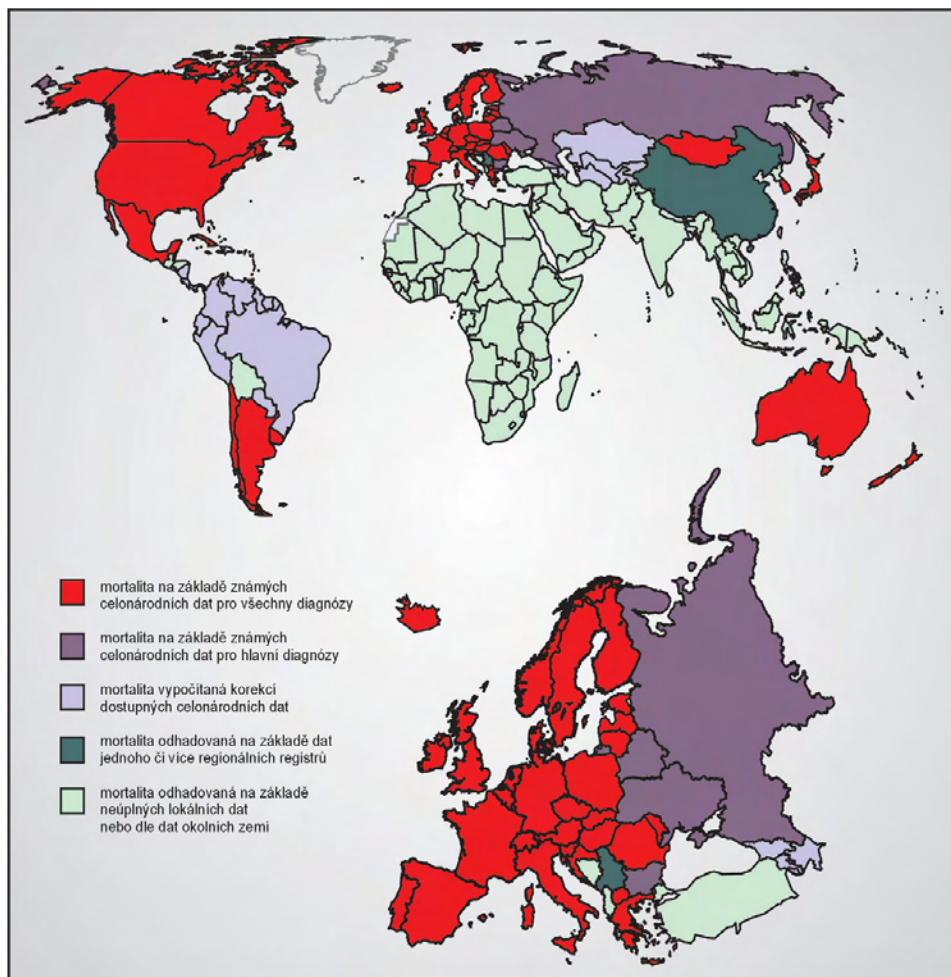
Hodnocení výsledků a kvality léčebné péče. Jde jednoznačně o nejcennější možný přínos populačních registrů, vyžadující reprezentativní sběr dat v cílové populaci a jejich ucelenou analýzu bez zkreslujících omezení (Bethell a kol., 2004). Randomizované studie přispívají k hodnocení péče prospektivním posuzováním možných strategií a způsobů léčby, bohužel většinou bez zpětné vazby nad daty z reálné praxe. Některá velmi závažná onkologická onemocnění nadto ani nejsou srovnávacími studiemi adekvátně sledována. To se týká především pokročilých stadií, kde často zcela chybí údaje srovnávací efektivity protinádorové terapie s nejlepší možnou podpůrnou terapií. Populační průzkumy zde mohou přinést zásadní poznatky při srovnávání prodloužení života agresivní a nákladnou léčbou a možného vlivu podpůrné léčby (Shanafelt a kol., 2004). V literatuře narůstá počet sdělení dokládajících, že pacienti s pokročilými stadii zhoubných nádorů jsou často nadměrně léčeni bez populačně viditelných výsledků (Emanuel a kol., 2003). Populační data tak mohou přispět k racionalizaci léčebného rozhodování, k úspoře finančních prostředků a zlepšení kvality života, aniž by tím utrpěly dosažované výsledky vztahované k délce přežívání (Sankila a kol., 2003).

Hodnocení diagnostiky a rizikových faktorů. Populační registry poskytují cenné údaje o diagnostice zhoubných nádorů. Z registrace klinických stadií určité choroby můžeme vyčíst schopnost dané hodnocené jednotky (země, region, zdravotnické zařízení, ...) zachytávat časná stadia sledované choroby. Včasná diagnostika je jistě nejlepší způsob umožňující dosáhnout zlepšování výsledků péče při současném snižování nákladů na léčbu. Populační data mohou dále přispět k poznání vlivu různých rizikových faktorů, z nichž mnohé ovlivňují vznik a vývoj nemoci a následně i možnosti léčby. Populační registry jsou ideálním nástrojem pro sledování incidence těchto i dalších komplikujících skutečností, umožňují studovat jejich vzájemné vazby a vážít jejich prognostický vliv (Yancik a kol., 1998; Piccirillo a kol., 2002; Hershman a kol., 2004; Geraci a kol., 2005).

Výzkum rozšiřující a korigující závěry klinických studií. Systematická analýza populačních dat může díky reprezentativnímu pokrytí širokého spektra pacientů vnést jasno i do problémů,

Obrázek 1b. Metodika stanovení mortality.

Další literární zdroje: Bray a kol. (2002), Ferlay a kol. (2004), Parkin a kol. (1999), Pisani a kol. (1999), Pisani a kol. (2002)



kteří jsou nejasně nebo rozporuplně interpretováni v klinických studiích. Vinh-Hung a kol. publikovali v roce 2002 práci, která reagovala na nejasné závěry studií zaměřených na časná stadia karcinomu prsu a prokazujících, že radioterapie po chirurgickém výkonu má malý vliv na přežití pacientek. Souhrnná analýza byla založena na modelování přežití proporcionalní Coxovou regresí na agregovaných záznamech 83 776 žen vedených v databázi SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, NCI, 2001). Závěry jasně prokázaly, že radioterapie aplikovaná po chirurgickém výkonu významně zlepšuje přežití, a to bez ohledu na typ chirurgického výkonu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo u výkonů zachovávajících u pacientek bez postižení uzlin prsu, pokud byl výkon doplněn následnou radioterapií. Práci Vinh-Hung a kol. doporučujeme k prostudování i pro velmi kvalitní diskuzi, kde jsou shrnuty nevýhody populačních dat, především aktualizace dispensárních záznamů, nedostatečné záznamy o typu terapie a o způsobu její aplikace apod. Z těchto důvodů lze většinu populačních registrů označit za spíše monitorující projekty, které sice odhalují závažné souvislosti na reálné populaci pacientů, ale mnohdy nemohou být použity jako spolehlivé východisko pro stanovení léčebných standardů a postupů.

Optimalizace léčebné péče. Kvalitní populační registry přinášejí věrohodný obraz o struktuře cílové skupiny pacientů, a jsou tedy nepostradatelným informačním zdrojem pro optimalizaci dostupnosti a účinnosti péče. Eaker a kol. (2006) analyzovali data z regionálního registru žen s karcinomem prsu v Uppsale (registr od roku 1992 obsahuje více než 12 000 záznamů s více než 10letým sledováním). Cílem práce bylo zjistit, zda existují rozdíly v kvalitě a rozsahu léčebné péče u starších a mladších žen a zda se tyto rozdíly odrážejí na výsledném přežití. V práci, ve které je mimo jiné doložena reprezentativnost a kvalita vstupních dat, autoři prokázali zhoršenou diagnostickou péči (tj. pozdější záchyt diagnózy, méně vyšetřených uzlin,...) a následně méně intenzivní léčbu u žen starších 70 let. Tato skutečnost se následně projevila i na zhoršeném přežití této věkové kategorie ve srovnání s ostatními. Práce dále dokládá, že pozorované rozdíly nelze vysvětlit pouze komorbiditou, a doporučuje řešení spočívající v dopracování klinických standardů pro starší věkové kategorie žen.

Populační registry jsou informační základnou pro řízení zdravotnictví

Výše uvedený výčet výstupů je jistě přesvědčivým dokladem významu populačních dat nejen pro onkologii. Samotná existence informací ještě neznamená jejich reálné uplatnění ve prospěch pacientů a zdravotnického systému. Tak jako každý jiný nástroj musí i populační registry doložit svůj přínos v reálné praxi. Teprve zájem řídicích složek (vedení nemocnic, regionů, soukromých zařízení, odborných společností) o tato data a jejich využívání jsou skutečným dokladem smyslu populačních registrů. Uplatnění informační databáze v klinické praxi lze ovšem urychlit kvalitním informačním servisem zacíleným na problematiku témat současného zdravotnictví. Následující odrážky jsou přehledem možných informačních výstupů, které lze v reprezentativní podobě získat pouze z populačních databází a které by jistě ocenil management na všech úrovních řízení. Seznam je způsoben potřebám české onkologie:

- *Zátěž zdravotnických zařízení.* Popis epidemiologie zhoubných nádorů ve vymezené spádové oblasti obsa-

hující základní parametry, jako je incidence, mortalita a prevalence diagnostických skupin. Tato informace je využitelná k optimalizaci sítě různých specializovaných pracovišť nebo k plánovité lokalizaci zdrojů v rámci regionů. V českých podmínkách lze tato data získat analýzou dat Národního onkologického registru a demografických dat.

- **Hodnocení regionálních rozdílů.** Dlouhodobé regionální rozdíly ve výskytu některých diagnostických skupin mohou indikovat vliv rizikových faktorů, krátkodobé fluktuace naopak ukazují spíše na problémy s kvalitou sběru populačních dat. Reprezentativní epidemiologický profil regionu je velmi cenným podkladem pro optimalizaci zdravotní péče. Hodnocení regionálních rozdílů v časových trendech může též odhalit organizační problémy, které se následně dají cíleně řešit.
- **Dostupnost a výsledky diagnostiky.** Velmi hodnotný podklad, udávající v jakém stavu (pokročilosti), v kterých typech zdravotnických zařízení a jakými metodami byly diagnostikovány zhoubné nádory v definované cílové oblasti. Tato data umožní posoudit práci diagnostických center, optimalizovat jejich síť nebo případně i cíleně informovat praktické lékaře. V podmínkách ČR takové hodnocení umožňují pro většinu diagnostických skupin již sama data Národního onkologického registru.
- **Přesnost diagnostiky.** U některých chorob (např. maligní lymfomy) jsou základní podmínkou přesné diagnostiky, zahájení cílené léčby a sledování léčebné odpovědi (včetně přítomnosti minimální zbytkové choroby) imunofenotypická a genetická vyšetření. Hodnocení jejich dostupnosti, využívání, přínosu a tím i oprávněnosti pracoviště diagnostikovat a léčit příslušné choroby (včetně racionálního využití mimořádně nákladné léčby) je umožněno z registrů chorob, pokud ovšem existují.

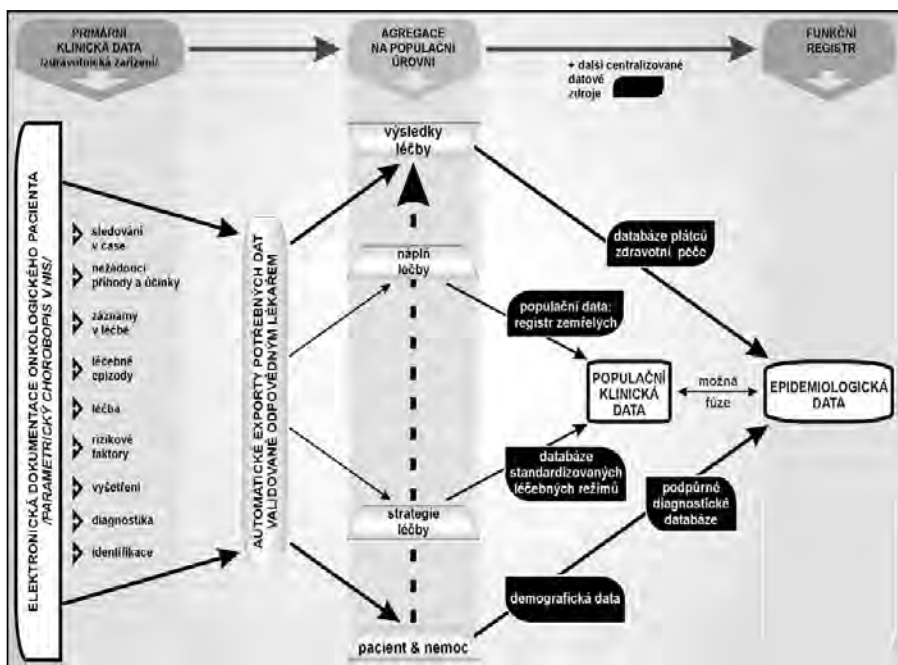
■ **Studie proveditelnosti zdravotnických programů a výzkumných projektů.** V ČR je často opomíjena charakterizace cílové populace, které se zamýšlený projekt týká. Získáme tak nejen údaje o potřebné velikosti vzorku například pro klinickou studii, ale také realistický odhad, jak dlouho bude takový vzorek nabírán v českých podmínkách, tedy při dané incidenci a organizaci zdravotní péče. Hodnotná je i analýza možných faktorů zkreslení demografickými a regionálními vlivy apod. Tento typ analýz by měl povinně předcházet všem finančně náročným zdravotnickým projektům a studiím.

■ **Reprezentativní hodnocení dlouhodobých výsledků léčebné péče.** Významný informační výstup zavádějící referenční standardy založené na dosahovaném přežití pacientů. Bez reprezentativních populačních dat se toto

hodnocení často omezuje jen na lokálně dostupné odhady přežití, které jsou při extrapolaci na celou populaci nepřesné (viz např. Christakis a Lamont, 2000). Další alternativou je nahrazení celkového přežití krátkodoběji dostupnými parametry, jako je například léčebná odpověď (např. podíl pacientů s dosaženou kompletní remísí), které ale nelze považovat za plnohodnotnou náhradu (např. Shanafelt a kol., 2004). Česká republika je z tohoto pohledu ve velmi výhodné pozici, neboť data Národního onkologického registru umožňují analýzu celkového přežití u většiny diagnostických skupin, nadto s retrospektivní kontrolou proti nezávislé populační databázi (registru zemřelých).

- **Výsledky terapie pokročilých a terminálních stadií.** Velmi cenný informační výstup, po kterém volá i současná mezinárodní literatura (Emanuel a kol., 2003; Shanafelt a kol., 2004). Již samotná prevalence pacientů v těchto závažných stavech je velmi cenný údaj, který by měl být monitorován v čase a s rozlišením regionů nebo spádových oblastí nemocnic. V ČR je mapování prevalence pokročilých zhoubných nádorů možné na základě údajů Národního onkologického registru a registru zemřelých, a to včetně analýzy výsledného přežití.
- **Přehled o aplikované strategii léčby, aplikovaných lécích a celkových nákladech péče.** Nepostradatelný

Obrazek 2: Možné propojení datových zdrojů při automatizovaném sběru populačních dat.



informační výstup, který by měl být podkladem pro optimalizaci nákladů protinádorové terapie. Ve vazbě na diagnostické skupiny a různá klinická stadia tak lze definovat referenční standardy pro léčebné postupy, monitorovat vývoj nákladů a jejich strukturu. Tento typ výstupů není bohužel možné získat pouze analýzou epidemiologických dat, je nezbytná reprezentativní databáze o léčebných výkonech a aplikovaných lécích. V ČR by to konkrétně znamenalo analytické vytěžení

databázi plátců zdravotní péče v napojení na Národní onkologický registr (viz též Obrázek 2) nebo souběžně vytváření specifických registrů chorob vedených odbornými společnostmi, pokud existují.

- **Hodnocení procesů podmiňujících diagnostickou a léčebnou péči.** Ačkoli to z názvu není příliš patrné, jde o nejobtížněji získatelná a analyzovatelná data. Těmito údaji máme na mysli dostupnost odpovídající péče různým skupinám obyvatel a dále též migraci již diagnostikovaných pacientů mezi různými typy zdravotnických zařízení v rámci regionu nebo i mezi regiony. Výstupy mohou mít charakter absolutních čísel a popisu, nebo mohou být vztaženy na cílovou populaci určité velikosti. Tento typ výstupu se sice opírá o populační epidemiologická data, tato však sama o sobě nestačí. Do analýz by bylo nutné zapojit databáze plátců zdravotní péče a minimálně též klinické registry velkých zdravotnických zařízení (např. Richards, 1996) nebo specifické registry chorob vedené odbornými společnostmi, pokud existují.

Informační hodnota registru je dána strukturou a rozsahem sbíraných dat

Je samozřejmé, že každý registr může poskytovat pouze informace a výstupy podložené registrovanými parametry. Parametrický rozsah registru je pak vždy kompromisem mezi přáním zřizovatele registru a pro registrující osoby přijatelnou pracností (cenou) sběru požadovaných dat. Úspěšné registry mají větší šanci na získání validních dat, nicméně za cenu menšího množství sledovaných parametrů. Obecně je nutné rozlišovat tři základní skupiny parametrů, z nichž pouze dvě jsou obecně povinné:

- 1) Minimální epidemiologická data jsou nezbytným základem jakékoli smysluplné registrace. Identifikace osoby a diagnostikovaného nádoru, záznam o datu diagnózy a případného úmrtí jsou nepodkročitelným minimem populační registrace v onkologii.
- 2) Průběžná aktualizace záznamů v čase („follow-up“) je bohužel organizačně často opomíjenou, nicméně zásadní komponentou funkční registrace. Aktualizované údaje o přežití pacientů podmiňují relevantní analýzu přežití v daném čase a dále i odhady mortality a prevalence.
- 3) Rozšířená diagnostická a klinická data jsou do populačních registrů velmi často zařazována pod tlakem výzkumných cílů. Epidemiologická registrace ale nevyžaduje detailní analýzy rizikových a prognostických markerů ani identifikaci léčebných modalit a postupů. Je tedy nutno zvážit, do jaké míry jsou klinické a výzkumné cíle splnitelné v plošném populačním registru, který má univerzální podobu pro většinu onkologických diagnostických skupin.

Po zvážení všech problematických aspektů lze jednoznačně doporučit vedení plošných populačních registrů pouze nad minimálním záznamem pacienta, který zahrnuje základní identifikační údaje, diagnostiku a údaje o celkovém přežití jedince (tyto s pravidelnou aktualizací). Takový registr bude funkční a data v něm mohou být dostatečně kvalitní. Detailní analýzu prognostických markerů, rizikovou typologii pacientů a hodnocení léčby je třeba vést v diagnosticky specializovaných klinických registrech, které mají pod garan-

cí odborných společností větší prostor nasbírat rozsáhlejší data v akceptovatelné kvalitě. Tyto registry již ale nemusí nutně sledovat epidemiologické cíle, mohou být úzce zaměřeny anebo provozovány pouze dočasně. Takto nastavená strategie je velmi efektivní a neochuzuje odbornou veřejnost o žádná data. Z výše uvedeného výčtu registračních výstupů je patrné, že již nejjednodušší epidemiologická registrace je v podstatě využitelná i pro hodnocení závažných problémů souvisejících s výsledky a kvalitou péče.

Epidemiologický registr s minimálním parametrickým záznamem

Záznamy by v epidemiologickém registru měly být minimalizovány na nejnútnejší sadu parametrů, vždy se zřetelím na dva základní principy: (1) princip validních dat a (2) princip dostupnosti dat. K tomu lze uvést následující metodické poznámky (viz též Dušek a kol., 2004):

1. Plošný registr by měl primárně sledovat pouze údaje vedoucí k základním epidemiologickým parametrům a přehledům. Tyto údaje skýtají naději, že budou zachyceny relativně přesně a pravdivě. V zásadě jde o vstupní identifikaci nemocného a nádoru a o zajištění kontrolních hlášení.
 - I v takové minimální sadě však nejsou všechny parametry zcela univerzální pro všechny onkologické diagnózy a je zcela nezbytné vytvořit parametrický prostor pro hlášení všech diagnostických skupin, jinak plošná registrace ztrácí smysl (některé diagnózy nemají definované klinické stadium, zcela specifický je diagnostický záznam všech podjednotek u hematooonkologických onemocnění, apod.)
 - Údaj o dispenzárním místě je důležitý z praktického hlediska. Říká, že o pacienta je postaráno. Toto místo by mělo být zárukou trvalé péče a pramenem dalších informací o pacientovi, jehož data takto mohou být přiřazována známému typu zdravotnického zařízení
2. Epidemiologické registry by měly demograficky identifikovat nemocného pro případná populační srovnání (věk, pohlaví, region, celoživotní zaměstnání, vzdělání). Je ale naopak nesmyslné sledovat na této úrovni subjektivně ovlivnitelné údaje o rizikových faktorech a životním stylu, např. kouření. Tyto údaje s největší pravděpodobností nebudou validní.
3. Maximální pozornost musí být věnována kontrolním hlášením, jejichž vyplnění se děje vždy po určitých časových úsecích v dispenzárním místě. Jejich efektivní zpracování podá rychlou informaci o tom, kolik onkologicky nemocných celkem existuje v populaci a je ve sledování, kolik má nějakou léčbu, kolik jich relabovalo (progredovalo), kolik zemřelo na jinou diagnózu a kolik se ztratilo z evidence. Stav nemocného v době kontroly musí být ovšem zaznamenán dle mezinárodně platných číselníků: kompletní nebo částečná remise, stabilizované onemocnění, progresse. Nezbytné je přesné zaznamenání úmrtí. U kontrolních hlášení vždy musí být zaznamenáno, zda pacient byl nebo je v období mezi kontrolními hlášeními léčen v souvislosti s relapsem/progresí základního onemocnění a musí být uvedena data těchto rizikových událostí.

A. Optimálně nastavený epidemiologický registr poskytuje především následující informace:

Epidemiologické přehledy:

- 1) Incidence zhoubných nádorů podle lokalizací (diagnóza: topografický kód)
- 2) Incidence zhoubných nádorů podle histologického typu (diagnóza: morfologický kód)
- 3) Prevalence zhoubných nádorů
- 4) Úmrtnost na daný typ zhoubného nádoru (mortalita)
- 5) Mezinárodní epidemiologická srovnání na populačně standardizovaných datech
- 6) Epidemiologické parametry v regionální stratifikaci

Údaje vztažené k jednotlivým záznamům (s možnou agregací pro skupiny záznamů):

- 7) Diagnóza onemocnění popsána pomocí standardních klasifikačních systémů
- 8) Rozsah onemocnění v době diagnózy (TNM, pTNM, kl. stadium, riziková skupina,...)
- 9) Způsob zjištění nádoru
- 10) Základní časové údaje: Datum 1. návštěvy lékaře. Datum stanovení diagnózy. (Datum prvního léčebného úkonu). Datum poslední kontroly nebo datum případného úmrtí
- 11) Základní demografickou a sociální identifikaci nositele nádoru (vzdělání, zaměstnání nebo většinové životní zaměstnání), pohlaví a věk v době diagnózy
- 12) Údaj o místě dispenzarizace nemocného
- 13) Ostatní diagnózy včetně dalších nádorů
- 14) Klinický stav nemocného dle WHO kritérií

B. Epidemiologický registr dále umožňuje:

- 1) Srovnávat změny v epidemiologických parametrech podle diagnostických kódů (topografických i morfologických), podle regionů nebo jiných třídících kritérií.
- 2) Usuzovat na jevy ve společnosti i v medicíně prostřednictvím změn v rozsahu onemocnění. Např. vyšší podíl nižších stadií u jednotlivých diagnóz svědčí o lepší prevenci, lepší diagnostice, lepší onkologické ostražitosti a vzdělanosti lékařů, lepších diagnostických metodách atd.
- 3) Srovnávat hodnoty všech sledovaných parametrů dle zdravotnických zařízení nebo typů zdravotnických zařízení a nabízet jim možnost srovnání vlastních výsledků s obecnými – agregovanými – daty.
- 4) Pozorovat souvislosti se sociální sférou
- 5) Podle časových údajů o první návštěvě lékaře a datu stanovení diagnózy lze nepřímo odhalit možné prodlevy nebo problémy v diagnóze.
- 6) Srovnávat změny v úmrtnosti na jednotlivá nádorová onemocnění a tím hodnotit efektivitu léčebného programu, sledovat celkovou dobu přežití.
- 7) Srovnáním s registrem obyvatelstva a s ostatními registry (registr zemřelých, porodnost, potratovost atd.) zkoumat další souvislosti vysvětlující rizikové faktory vzniku a rozvoje nádorových onemocnění.
- 8) Provádět regionálně specifické analýzy nepřímo indikující širší souvislosti, např. změny v parametrech životního prostředí, apod.

C. Epidemiologický registr přispívá i k hodnocení a plánování onkologické péče:

- 1) Z incidenčních křivek a jejich extrapolací lze usuzovat na další vývoj a odhadovat trendy, a tak dlouhodobě plánovat prostorové, personální i přístrojové potřeby zdravotní péče v regionu
- 2) Rozborem časové a prostorové heterogenity v epidemiologických parametrech lze usuzovat na změny v dostupnosti diagnostické a léčebné péče
- 3) Podle vývoje incidence a mortality lze posoudit efektivnost preventivních programů
- 4) Podle incidence, rozsahu onemocnění v době diagnózy a mediánu úmrtnosti lze relativně přesně odhadnout efektivitu zavedených screeningových programů

Specializované diagnostické a klinické registry nemusí být minimalizované ani plošné

Výše jednoznačně doporučujeme oddělení plošné epidemiologické registrace a specializovaných klinických registrů. Specializované registry by se měly vést jen pro diagnostické skupiny, kde je objektivní potřeba, prostor a vůle je vést. Epidemiologická registrace tak bude snáze a s menšími náklady plnit svou nezastupitelnou úlohu a produkovaná data získají náležitou prestiž. Plošná registrace detailních klinických dat není rozhodně potřebná pro všechny diagnózy a měla by být vedena s vědomím následujících požadavků:

1. Relevantní riziková stratifikace pacientů při diagnóze, včetně prognostických faktorů a léčbu ovlivňujících vyšetření.
2. Údaje o ostatních diagnózách a klinickém stavu nemocného dle WHO.
3. Rozhodnutí a zaznamenání léčebného plánu (léčebná strategie, vymezení postupu – standardu - protokolu a sledování jeho dodržení).
4. Záznamy o léčebných modalitách s jasným uvedením jejich časové posloupnosti v léčebných epizodách (nebo případně fázích léčebného protokolu).
5. Hodnocení léčebné odpovědi po primární terapii a nastavení sledování v dispenzárních kontrolách, jasná časová identifikace relapsu (progrese) onemocnění a v takovém případě i opakované diagnostické záznamy. Sledování léčby těchto rizikových událostí.
6. Sledování aplikovaných výkonů, farmak, případně i celkových nákladů péče.
7. Podrobnější popis příčin úmrtí pacienta ve vztahu k primárnímu onemocnění, komplikacím nebo léčbě.

Kvalita dat jako faktor určující využitelnost populačních registrů

Mají-li být data registrů využívána pro výše uvedené závažné analýzy, pak je jejich kvalita samozřejmě a zásadní podmínkou. A právě toto je bohužel největší slabina populačních registrů, které většinou shromažďují data z mnohočetných zdrojů bez možnosti detailní kontroly proti zdravotnické dokumentaci. S tímto vědomím musíme s populačními daty také pracovat a každá významná analýza by měla být provázena rozborem rizika zkreslení výsledků. Je nutno podotknout, že jde o problém celosvětový, jakákoli agregace národních nebo dokonce nadnárodních dat sebou logicky přináší určitý podíl problematických záznamů. Obrázek 1 dokumentuje zdroje

mezinárodně dostupných odhadů incidence a mortality nádorových onemocnění v různých zemích světa. Za nejkvalitnější je možné považovat data získávaná z celonárodních reprezentativních registrů, které ale nejsou vedeny ani ve všech vyspělých státech. U incidence lze ještě za spolehlivé považovat odhady získané z úplných regionálních registrů, korigované pomocí celonárodních údajů o mortalitě. Naopak data získaná pouze z regionálních registrů bez možnosti populační korekce jsou velmi problematická (Obr. 1).

Obecně lze u populačních dat hodnotit tři kritéria kvality:

- *reprezentativnost*: hodnocena jako úplnost a reprezentativnost záznamů
- *vnitřní struktura*: časová, diagnostická a logická konzistence záznamů
- *věrohodnost*: ukazatel hodnocený kontrolou proti nezávislému zdroji dat

Tato kritéria tedy vymezují kvalitu dat mnohem komplexněji než jen prostý počet nově diagnostikovaných pacientů. Význam jednotlivých kritérií se může měnit podle účelu konkrétní analýzy. Například epidemiologické přehledy prováděné na národní úrovni budou nutně vyžadovat dokladovanou reprezentativnost záznamů, ačkoli tyto nebudou plně vyplněny ve všech parametrech (například diagnóza zjištěná při pitvě bude započítána do incidence onemocnění, ačkoli záznam nebude z objektivních důvodů zcela kompletní). Naopak při analýzách zaměřených na hodnocení léčebné péče může být hodnocena separátně jen určitá část záznamů (např. jen pacienti léčení konkrétním způsobem) a důraz bude kladen především na logickou konzistenci, úplnost a věrohodnost těchto záznamů.

I pro onkologická data samozřejmě existují minimální kritéria konzistence záznamů, jako je logická vazba „věk – věk při diagnóze – diagnostický záznam“. U diagnostických záznamů dále jde o konzistenci TNM klasifikace, klinického stadia a správnosti morfologického kódu (WHO, 2000; Capocaccia, 2003). Při ověřování reprezentativnosti je srovnávan například výskyt pohlaví nebo věkových kategorií podle publikovaných dat, nebo srovnání s jinými referenčními databázemi. Na kvalitu a úplnost dat ukazuje také zastoupení nádorů diagnostikovaných při pitvě nebo při prohlídce mrtvého. Významným faktorem je výskyt opakovaných malignit, který mezi populačními registry sice značně kolísá, nicméně platí pravidlo, že s rostoucí dobou sledování a velikostí registru by jejich počet měl narůstat. Nízký výskyt opakovaných malignit u dlouhodobých registrů (< 3 %) lze považovat za ukazatel zhoršené kvality a reprezentativnosti registru (Capocaccia a kol., 2003). Věrohodnost záznamů je velmi často ověřována proti externím zdrojům dat, některé práce založené na populačních datech čerpají z předepsaných národních standardů kvality a dokládají inspekci dat nezávislou skupinou odborníků (např. Swedish Data Inspection Board citovaný v práci Eaker a kol., 2006).

Při hodnocení kvality populačních dat nesmíme zapomenout na fakt, že kvalita záznamů je také dána samotným procesem registrace, jeho řízením a chybovostí. Clegg

a kol. studovali na databázi programu SEER (NCI, 2001) vliv zpoždění hlášení o incidenci hlavních diagnóz zhoubných nádorů a zjistili, že běžně hlášená incidence může být významně podhodnocena oproti reálnému stavu. V průměru takto průběžně hlášená incidence dosahovala u různých diagnóz 88–97 % konečného počtu záznamů získaných po doplnění hlášení v následujících letech. Toto zpoždění v hlášení se značně lišilo mezi jednotlivými diagnózami, ale v průměru by trvalo 4–17 let, aby bylo dosaženo 99% záchytu incidence. Autoři této práce navrhli korigovat data z posledních let registrace na možné zkrácení v důsledku nedodaných hlášení (Clegg a kol., 2002).

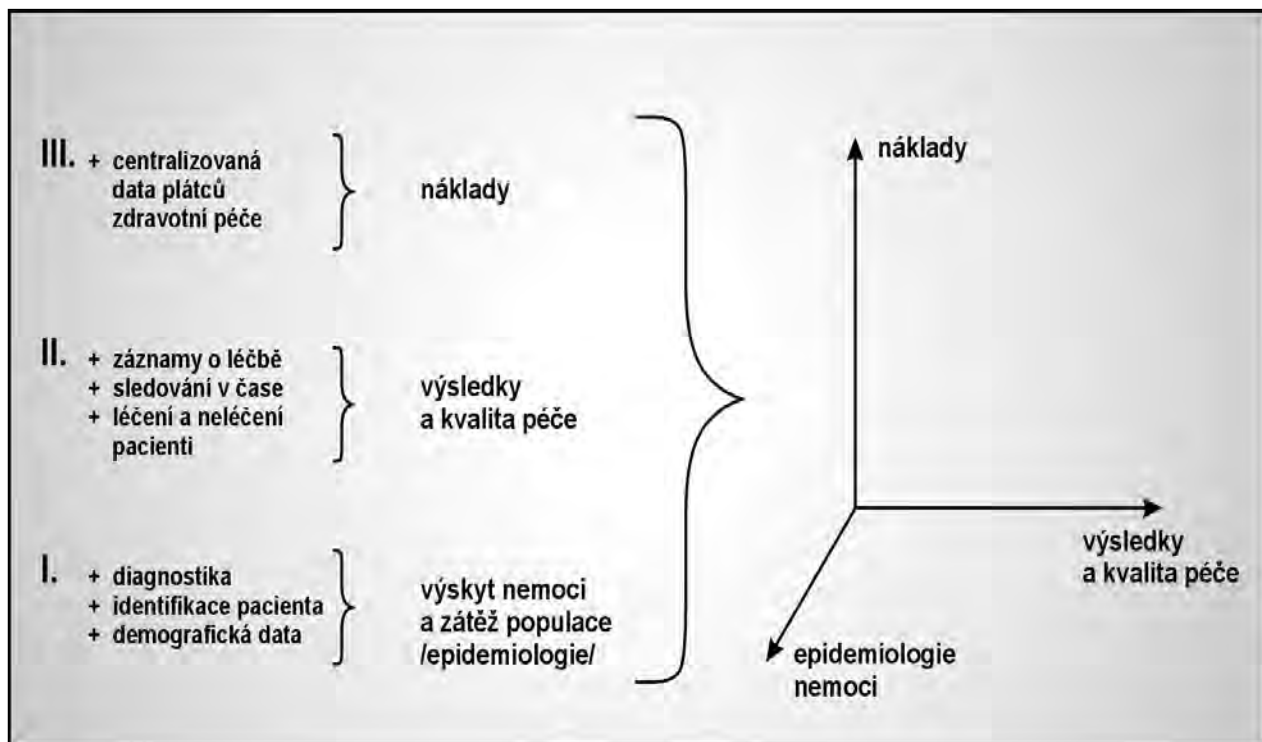
Do kvality populačních registrů se promítá i technologické a softwarové zázemí sběru dat. Určitě je v dnešní době na místě odmítnout sběr dat populačních registrů formou papírových formulářů s opožděným sběrem a následnou, ještě více opožděnou, validací. Moderní populační registr musí být elektronicky implementován v systému sběru a správy klinických dat a provozován bez zátěže odborných pracovníků a lékařů.

Postavení populačních registrů v systému sběru onkologických dat

Každému, kdo někdy organizoval sběr klinických dat bez podpory nemocničních informačních systémů, musí být jasné, že dlouhodobě úspěšná registrace dat nemůže probíhat ve vzluchoprázdnu a bez podpory již běžících a rutinně plněných databází. Funkční mohou být pouze registry, které budou minimalizovat zátěž lékařů při sběru dat. Ačkoli je epidemiologická registrace relativně jednoduchá, pravidelné vyplňování formulářů, dohledávání a aktualizace dat rychle vyčerpají motivaci již tak přetíženého odborného personálu. A na druhou stranu právě proto, že jde o relativně jednoduché záznamy, není žádný důvod, proč by nemohly být automaticky exportovány z nemocničních informačních systémů. Takový systém by dostal lékaře do odpovídající pozice, tedy odborných kontrolorů dat. Současné informační technologie toto plně umožňují, a to i s potřebnou mírou zabezpečení dat. Logicky se i v medicíně stále více prosazuje internet a on-line technologie, které zvyšují výkonnost i pohodlí uživatelů (Tarlov a kol., 1989; Fischbacher a kol., 2000; Ruland a kol., 2003; Bethell a kol., 2004).

Obrázek 2 naznačuje logické propojení více datových zdrojů, které tak synergicky přinášejí větší informační hodnotu. Kromě epidemiologie si lze představit i centralizaci nejdůležitějších klinických dat, která by v kombinaci s databázemi plátců zdravotní péče získala i nezbytný ekonomický rozměr. Takto by bylo jisté možné pohodlně naplnit všechny tři rozměry povinné pro odpovědné hodnocení výsledků a kvality léčebné péče (Obrázek 3). Ačkoli tato schémata nutně vypadají z pohledu reality českého zdravotnictví jako výhled do daleké budoucnosti, v konfrontaci s mezinárodní literaturou rychle zjistíme, že jde o vysoce aktuální současnost. Automatizované poskytování dat z nemocničních informačních systémů je nutné vnímat jako zásadní podmínku dalšího vývoje. Zároveň jde o problematiku, kterou řeší mnoho vyspělých států Evropy (např. Chouillet a kol., 1994; Sant a kol., 2003).

Obrázek 3: Tři základní rozměry nutné pro komplexní hodnocení léčebné péče.



Závěrem

Ať chceme nebo ne, zdravotnictví je rozděleno na různé tábory, limitované nedostatkem vzájemné, věcně podložené komunikace. Zájmy zdravotnických zařízení a odborných společností nemusí být vždy ve shodě s řízením systé-

mu nebo s politikou plátců zdravotní péče. Sběr a analýza kvalitních populačních dat je zřejmě jediným nástrojem, jak lze v tak heterogenním prostředí věrohodně zdůvodňovat a prosazovat svoje zájmy. Je to ovšem i reálný nástroj sebekontroly a viditelné zrcadlo dosahovaných výsledků.

Literatura:

Bethell C., Fiorillo J., Lansky D., Hendryx M., Knickman J.: Online consumer surveys as a methodology for assessing the quality of the United States health care system. *J. Med Internet Res.*, 6(1), e2, 2004.

Bray, F., Sankila, R., Ferlay, J. and Parkin, D.M.: Estimates of Cancer Incidence and Mortality in Europe in 1995. *Eur. J. Cancer* 38, 99-166, 2002.

Capocaccia D., Gatta G., Roazzi P., Carrari E., Santaquilani M., De angelis R., Tavilla A.: Eurocare Working Group: The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardization, quality control and statistical analysis. *Annals of Oncology*, Supplement 5: v14-v27, 2003.

Cassileth, B.R.: Clinical trials: time for action (editorial). *J. Clin. Oncol.* 21: 765 – 766, 2003.

Eaker S., Dickman P.W., Berquist L., Holmberg L.: Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population based database in Sweden. *PloS Med* 3(3): e25, 2006.

Clegg L.X., Feuer E.J., Midthune D.N., Fay M.P.: Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *J. Natl. Cancer Inst.*, 94 (20), 1537 – 1545, 2002.

Dušek L., Abrahámová J., Indrák K., Vyzula R., Žaloudík J., Vorlíček J.: Registrace epidemiologických dat v onkologii a její význam pro hodnocení kvality léčebné péče. *Klinická onkologie*, Supplement 2004, 39 – 44, 2004.

Emanuel E.J., Young-Xu Y., Levinsky N.G. et al.: Chemotherapy use

among medicare beneficiaries at the end of life. *Ann Intern Med* 138, 639-643, 2003.

European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer; <http://www.enrc.com.fr/>

Ferlay J., Bray F., Pisani P. and Parkin D.M.: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004; <http://www-dep.iarc.fr/>

Feuer E.J., Merrill R.M., Hankey B.F.: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer Part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. *J. Natl Cancer Inst.*, 91, 1025 – 1032, 1999.

Fischbacher C., Chappel D., Edwards R., Summerton N.: Health surveys via the Internet: quick and dirty or rapid and robust? *J R Soc Med.*, 93(7), 356 – 359, 2000.

Geraci J.M., Escalante C.P., Freeman J.L., Goodwin J.S.: Comorbid disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research. *J. Clin. Oncol.*, 23(30), 7399 – 7404, 2005.

Goodwin J.S., Hunt W.C., Key C.R.: Cancer treatment protocols: Who gets chosen? *Arch. Intern. Med.*, 148, 2258 – 2260, 1988.

Hankey B.F., Feuer E.J., Clegg L.X. a kol.: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer. Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst.*, 91, 1017 – 1024, 1999.

Hershman D., Fleischer A.T., Jacobson J.S. a kol.: Patterns and outcomes of chemotherapy for elderly patients with stage II ovarian

- cancer: A population – based study. *Gynecol. Oncol.* 92, 293 – 299, 2004.
- Chouillet A.M., Bell C.M.J., Hiscox J.C.: management of breast cancer in southeast England. *BMJ*, 308, 168 – 171, 1994.
- Christakis N.A., Lamont E.B.: Extent and determinant of error in doctor's prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 320, 469-473, 2000.
- International Association of Cancer Registries, c/o International Agency for Research on Cancer; <http://www.iacr.com.fr/>
- Krzyzanowska M., Pintilie M., Tannock I.: Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA* 290, 495 – 501, 2003.
- NCI (National Cancer Institute): Surveillance, Epidemiology and End Results. <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>, 2001.
- Parkin D.M., Pisani P., Ferlay, J.: Estimates of the worldwide incidence of twenty-five major cancers in 1990. *Int. J. Cancer*: 80, 827-841, 1999.
- Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Storm, H.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I to VIII. IARC CancerBase No. 7, Lyon, 2005.
- Piccirillo J.F., Tierhey R.M., Costas I. a kol.: Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 291, 2441-2447, 2004.
- Pisani P., Parkin D.M., Bray F., Ferlay, J.: Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int. J. Cancer*: 83, 18-29, 1999.
- Pisani, P., Bray, F., Parkin, D.M.: Estimates of the worldwide prevalence of cancer for twenty-five sites in the adult population. *Int. J. Cancer*: 97,72-81, 2002.
- Potosky A.L., Feuer E.J., Levin D.L.: Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol. Rev.*, 23, 181 – 186, 2001.
- Richards M.A.: Tertiary cancer services in Britain: benchmarking study of activity and facilities at 12 specialist centres. *BMJ*, 313, 347 – 349, 1996.
- Ruland C.M., White T., Stevens M., Fangiullo G., Khilani S.M.: Effects of a computerized system to support shared decision making in symptom management of cancer patients: preliminary results. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 10(6), 573 – 579, 2003.
- Sankila R., Black R., Coebergh J.W.C., Démaret E., Forman D., Gatta G., Parkin D.M.: Evaluation of Clinical Care by Cancer Registries. IARC Technical Publication No. 37, ISBN 92 832 2419 1, 2003.
- Sant M., Allemani C., Capocaccia R., Hakulinen T., Aareleid T. a kol.: Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer*, 106, 416 – 422, 2003.
- Satariano W.A., Silliman R.A.: Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 48, 239 – 248, 2003.
- Scheiden R., Sand J., Weber J., Turk P., Wagener Y., Capesius C.: Rectal cancer in Luxembourg. a national population-based data report, 1988 – 1998. *BMC Cancer*, 3, 27 – 36, 2003.
- Shanafelt T.D., Loprinzi C., Marks R., Novotny P., Sloan J.: Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer ? *J. Clin. Oncol.* 22(10), 1966-1974, 2004.
- Tarlov A.R., Ware J.E., Greenfield S., Nelson E.C., Perrin E., Zubkoff M.: The medical outcomes study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989, 262(7), 925-930, 1989.
- Vinh-Hung V., Burzykowski T., Van de Steene J., Storme G., Soete G.: post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. *Radiotherapy and Oncology*, 64: 281 – 290, 2002.
- World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), 3rd edition, Geneva, Switzerland, WHO, 2000.
- Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A., Havlik R.J., Long S., Edwards B.K., Yates J.W.: Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients. A population-based study. *Cancer*, 82, 2123 – 2124, 1998.

ANALÝZA HISTORICKÝCH DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR: INFORMAČNÍ POTENCIÁL A RIZIKA ZKRESLENÍ

HISTORICAL DATA OF CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY: INFORMATION VALUE AND RISK OF BIAS

MUŽÍK J.¹, KOPTÍKOVÁ J.¹, DUŠEK L.¹, ŽALOUDÍK J.², VYZULA R.², ABRAHÁMOVÁ J.³

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Článek se zabývá otázkou kvality dlouhodobě sbíraných epidemiologických dat v populačních registrech. Jako model je využita databáze Národního onkologického registru ČR (NOR), která nabízí kompletní epidemiologická data všech diagnostických skupin zhoubných nádorů od roku 1977. Analýza kvality dat NOR je nutným předpokladem jejich využití v hodnocení výsledků léčebné péče a je také základem odpovědné prezentace českých dat v zahraničí. Výsledkem auditu dat NOR je soubor validních záznamů s řádně zaznamenanou diagnostikou a soubor neúplných záznamů s identifikovanou objektivní příčinou problémů (DCO, diagnóza při pitvě, velmi časná úmrtí, apod.). Nad rámec těchto dvou kategorií bylo zachyceno 5,1 % záznamů s chybně neuvedeným klinickým stadiem i TNM klasifikací. Chybné záznamy typologicky odpovídají celkové databázi NOR a lze je tedy v závažných analýzách vypustit, aniž bychom se dopustili systémového zkreslení výstupů. Možnost zkreslení existuje pouze při některých regionálních srovnáních.

Klíčová slova: epidemiologie zhoubných nádorů, populační registry, kvalita dat.

Summary

The paper is focused on quality assessment of cancer population-based registries. The analyses are methodically based on the database of Czech National Cancer Registry (NCR) that offers valuable model with epidemiological data of all diagnostic groups of cancer, all collected continuously since 1977. Quality control is necessary for applications of NCR in health care evaluation and for international presentation of Czech cancer epidemiology. The audit resulted in a set of diagnostically completed and verified records and in a set of records with incomplete diagnostics (namely TNM) due to well distinguished objective reasons (DCO cases, cases diagnosed at autopsy, early death after diagnosis, etc.). All the objective reasons were recognized and the database was enriched by codes that identify the status of the record and its reason. In addition to it, we found 5.1 % of cases with wrong and/or incomplete diagnostics and without any acceptable explanation. These cases typologically correspond to the whole NCR database and so they can be excluded from serious analyses with a minimum risk of bias. Increased probability of bias due to erroneously incomplete records exists only in regionally specific comparisons.

Key words: cancer epidemiology, population registries, quality of data.

Problémy s retrospektivní analýzou dat populačních onkologických registrů

Plošné populační registry mají smysl pouze tehdy, jsou-li skutečně plošně reprezentativní, dlouhodobě standardně vedené a pravidelně aktualizované. Při dobrém organizačním zázemí, adekvátním rozpočtu a únosném rozsahu sbíraných dat lze toto vše zajistit i pro zhoubné nádory, i když v univerzální onkologické databázi nezůstane prostor pro specifické záznamy jednotlivých diagnostických skupin. Daleko větším problémem je vývoj onkologie samotné, změna klasifikačních systémů, rozvoj diagnostických a terapeutických metod – těmto změnám samozřejmě nelze bránit, ale rovněž na ně nelze běžící registr „za pochodu“ adaptovat a neustále jej tak měnit. Plošně sbíraná data tak kumulují množství vlivů, které mohou vážně zkreslovat výstupy, zvláště dlouhodobé trendy. Vzhledem k rozmanitosti takto vznikajících problémů neexistuje ani žádné přímočaré a jednoduché řešení, jak ostatně ukazuje i následující výčet:

- Problémy s úplností registru a jeho záznamů

■ U plošných epidemiologických registrů je úplnost záznamů zcela zásadní požadavek podmiňující smysl registrace. Nutno dodat, že u onkologických registrů požadavek nelehký vzhledem k diagnostické rozmanitosti a k velkému počtu hlásících míst. Úplností zde rozumíme jednak reprezentativní počet záznamů, jednak vnitřní úplnost jednotlivých záznamů, kde nesmí chybět zásadní datové komponenty, jako je diagnostická identifikace nádoru, pokračování onemocnění a aktualizovaný údaj o stavu pacienta. I renomované registry se potýkají se zpožděním v hlášení incidence a s dohledáváním nálezů diagnostikovaných až při pitvě nebo při prohlídce mrtvého. Z tohoto důvodu je velmi cenné mít srovnávací nezávislou databázi zemřelých, proti které se mohou epidemiologická data zpětně kontrolovat.

- Problémy s věrohodností registrovaných dat

■ Věrohodnost úzce souvisí s úplností, neúplné záznamy

jsou samozřejmě i nevěrohodné, a to samé platí i o analytických výstupech na nich postavených. Řešením je nastavení registru tak, aby obsahoval pouze nutné minimum parametrů, které lze věrohodně sbírat v populačním měřítku. Jakékoli detailní parametry by měly být předmětem specializovaných klinických projektů, u kterých se mnohem lépe zajišťuje kontrola dat.

- Změny regionálního uspořádání v oblasti pokryté registrem

- Velmi nepříjemný problém komplikující zpětné transformace dat. Všechny záznamy by měly být jednoznačně přiřazeny k regionu a místu a tyto kódy by měly umožňovat jasný převod při změnách.

- Změny počtu a typu hlásících míst

- Hlásícími místy zde myslíme především zdravotnická zařízení. Jednoznačné přiřazení diagnostikovaného a léčeného pacienta k danému zdravotnickému zařízení je velmi podstatnou podmínkou pro budoucí využitelnost záznamů. Každý záznam tak může být přiřazen určitému typu zdravotnického zařízení. Tímto přiřazením je mimo jiné vyjádřena odpovědnost daného zařízení za pacienta a za záznam. V případě, že péče o pacienta přechází v čase na více zdravotnických zařízení, mělo by ze záznamu být patrné, které pracoviště bylo odpovědné za diagnostiku a primární léčbu a které za dispenzární péči, popřípadě léčbu relapsů a progresí.

- Změny terapeutických postupů

- Objektivní faktor, proti kterému se nelze bránit, ale který nicméně velmi komplikuje retrospektivní hodnocení záznamů v onkologických registrech. Zlepšování terapeutických možností jistě ovlivňuje vývoj mortality, ale tato skutečnost nemůže být důvodem pro zavádění podrobných klinických záznamů do epidemiologických registrů. V plošných registrech jsou únosné obecné záznamy o aplikovaných léčebných modalitách, jakékoli další sledování patří do klinických specializovaných databází.

- Změny diagnostických technik a diagnostického přístupu

- Vývoj diagnostiky mění především relativní podíly klinických stadií zachycených nádorových onemocnění. U kvalitního plošného registru by vývoj diagnostiky neměl dlouhodobě zvyšovat hlášení o incidenci, mění ale vnitřní strukturu záznamů. Proto je tak významná diagnostická identifikace záznamů, neboť znalost o klinickém stadiu je podmínkou správné interpretace trendů.

- Změny klasifikačního systému nádorů

- Zdokonalování systému klasifikace nádorů představuje problém u kategorií, kde se mění způsob určení klinického stadia z TNM komponent. Jsou-li v registru vedeny parametry TNM i klinické stadium a jsou-li tyto záznamy úplné, nepředstavuje změna v klasifikaci problém při zpětném hodnocení dat, neboť data lze zpětně transformovat.

Jak je patrné, většině problémů je možné předcházet již při plánování plošného registru (především nastavením rozumného rozsahu sbíraných dat), na některé problémy se musí registr adaptovat za chodu, zatímco některé problémy se vyřešit objektivně nedají a výstupy z registru s nimi musí analyticky počítat. Obecně lze doporučit následující strategická opatření, která minimalizují budoucí problémy:

- A. Orientovat plošný registr především na epidemiologická data, bez sběru specifických diagnostických a terapeutických záznamů, které jsou poplatné vývoji v rámci jednotlivých diagnóz.
- B. Kvalitně a robustně kódovat místní příslušnost každého nového záznamu a rovněž záznam jednoznačně přiřazovat k zdravotnickému zařízení, které je odpovědné za léčbu a později i k zařízení odpovědnému za dispenzarizaci pacienta. Tato opatření připravují registr na zpětné převody při změně regionálního uspořádání a usnadní i flexibilní třídění podle typu zdravotnického zařízení.
- C. Dbát na korektnost a úplnost diagnostických záznamů. U většiny solidních nádorů jde především o identifikaci diagnózy a lokalizace primárního tumoru, dále o určení TNM a klinického stadia.

Především poslední z výše uvedených opatření je třeba považovat za zásadní pravidlo určující kvalitu celého registru. Ne u všech záznamů mohou být ovšem diagnostická data kompletně k dispozici (např. je-li diagnóza provedena při pitvě), ale i bez ohledu na tuto skutečnost je diagnostická identifikace předpokladem využitelnosti dat plošných registrů. Jistě není třeba vysvětlovat, že neznáme-li diagnózu, nemůžeme pracovat ani s tak základními údaji jako je incidence a mortalita, a celý registr ztrácí smysl. U zhoubných nádorů je nadto i TNM klasifikace a klinické stadium na stejné úrovni jako diagnóza, neboť u různých pokročilých onemocnění se liší terapeutické možnosti a postupy, a v konečném důsledku i dosažitelné přežití pacientů.

V tomto příspěvku se dále zabýváme hodnocením kvality dlouhodobě sbíraných epidemiologických dat. Pro metodické rozboru a úvahy máme v ČR ideální model v databázi Národního onkologického registru (NOR), která nabízí rozsáhlá epidemiologická data všech diagnostických skupin zhoubných nádorů od roku 1977. V dalším rozboru se tedy zaměříme i na kvalitu epidemiologických dat NOR, jejich konzistenci a možná rizika zkreslení. Tato analýza je nutná nejen z pohledu využitelnosti NOR pro hodnocení výsledků léčebné péče, ale je také základem odpovědné prezentace českých epidemiologických dat v zahraničí.

Diagnostická identifikace zhoubných nádorů jako základ kvality plošných registrů

Chybějící nebo nevěrohodný záznam o diagnóze diskvalifikuje všechna další pořízená data a znemožňuje exaktní zařazení daného záznamu do epidemiologických analýz. Čtenář se nyní jistě diví, proč zdůrazňujeme tak samozřejmě věc, jako je uvedení diagnózy do epidemiologického registru. Řečeno odborně, u onkologických registrů je identifikace diagnózy podle MKN-O systému, kódem Cxx, podmínkou nutnou, nikoli však postačující. Skutečně věrohodný a využitelný záznam musí totiž zahrnovat i údaje o pokročilosti onemocnění, což je u většiny tzv. solidních nádorů TNM systém a z něj vyplývající klinické stadium, u některých dalších diagnóz (např. hematologických) potom i jiné ukazatele pokročilosti (rizikový typ onemocnění, grade). Tyto záznamy jednak potvrzují samotnou diagnózu, jednak určují pokročilost nemoci v době diagnózy. Klinické stadium a hodnoty TNM mají jednoznačný vliv na variabilitu výsledného přežití a vysvětlují i řadu regionálních rozdílů a časových trendů (Sant a kol., 2003). I u vel-

Tabulka 1: Přehled diagnóz zhoubných novotvarů

C00	ZN rtu
C01	ZN kořene jazyka
C02	ZN jiných a neurčených částí jazyka
C03	ZN dásně - gingivy
C04	ZN ústní spodiny
C05	ZN patra
C06	ZN jiných a neurčených částí úst
C07	ZN příušní (parotické) žlázy
C08	ZN jiných a neurčených slinných žláz
C09	ZN mandle - tonzily
C10	ZN ústní části hltanu - orofaryngu
C11	ZN nosohltanu - nazofaryngu
C12	ZN pyřiformního sinu
C13	ZN hypofaryngu
C14	ZN jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu
C15	ZN jícnu
C16	ZN žaludku
C17	ZN tenkého střeva
C18	ZN tlustého střeva
C19	ZN rektosigmoideálního spojení
C20	ZN konečníku - recta
C21	ZN řiti a řitního kanálu
C22	ZN jater a intrahepatálních žlučových cest
C23	ZN žlučníku
C24	ZN jiných a neurčených částí žlučových cest
C25	ZN slinivky břišní
C26	ZN jiných a nepřesně určených trávicích orgánů
C30	ZN nosní dutiny a středního ucha
C31	ZN vedlejších dutin
C32	ZN hrtanu
C33	ZN průdušnice - trachey
C34	ZN průdušky - bronchu a plíce
C37	ZN brzlíku - thymu
C38	ZN srdce, mezihrudí - mediastina a pohrudnice - pleury
C39	ZN jiných a nepřesně určených lokalizací v dých. soustavě a nitrohruď. orgánech
C40	ZN kostí a kloubní chrupavky končetin
C41	ZN kostí a kloubní chrupavky jiných a neurčených lokalizací
C43	Zhoubný melanom kůže
C44	Jiný ZN kůže
C45	Mezoteliom - mesothelioma
C46	Kaposiho sarkom
C47	ZN periferních nervů a autonomní nervové soustavy
C48	ZN retroperitonea a peritonea
C49	ZN jiné pojivové a měkké tkáně
C50	ZN prsu
C51	ZN vulvy
C52	ZN pochvy - vaginy
C53	ZN hrdla děložního - cervicis uteri
C54	ZN těla děložního
C55	ZN dělohy, část NS
C56	ZN vaječníku
C57	ZN jiných a neurčených ženských pohlavních orgánů
C58	ZN placenty
C60	ZN pyje
C61	ZN předstojné žlázy - prostaty
C62	ZN varlete
C63	ZN jiných a neurčených mužských pohlavních orgánů

C64	ZN ledviny mimo pánevku
C65	ZN ledvinné pánevky
C66	ZN močovodu - ureteru
C67	ZN močového měchýře - vesicae urinariae
C68	ZN jiných a neurčených močových orgánů
C69	ZN oka a očních adnex
C70	ZN mozkomíšních plen
C71	ZN mozku
C72	ZN míchy, mozkových nervů a jiných částí centrální nervové soustavy
C73	ZN štítné žlázy
C74	ZN nadledviny
C75	ZN jiných žláz s vnitřní sekrecí a příbuzných struktur
C76	ZN jiných a nepřesně určených lokalizací
C77	Sekundární a neurčený ZN mízních uzlin
C78	Sekundární ZN dýchací a trávicí soustavy
C79	Sekundární ZN jiných lokalizací
C80	ZN bez určení lokalizace
C81	Hodgkinova nemoc
C82	Ne-Hodgkinův folikulární (nodulární) lymfom
C83	Ne-Hodgkinův (difúzní) lymfom
C84	Periferní a kožní T-buněčné lymfomy
C85	Ne-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů
C88	Zhoubné imunoproliferativní nemoci
C90	Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary
C91	Lymfoidní leukémie
C92	Myeloidní leukémie
C93	Monocytární leukémie
C94	Jiné leukémie určených buněčných typů
C95	Leukémie neurčeného buněčného typu
C96	Jiné zhoubné novotvary mizní, krvetvorné a příbuzné tkáně
C97	Zhoubné novotvary mnohočetných samostatných (primárních) lokalizací

o sobě větší informační hodnotu než integrující staging (Sant a kol., 2001). Bylo například prokázáno, že variabilita ve velikosti tumoru (T) v rámci kategorie N0/M0 může vysvětlovat výrazné regionální rozdíly v přežití žen s karcinomem prsu (Shetty a Reinman, 1997). Složky TNM systému vystupují často v populačních i klinických prognostických modelech jako nezávislé prediktory (Sant a kol., 2003). Dílčí komponenty TNM systému mají navíc významnou retrospektivní korekční úlohu, neboť podle změn v TNM klasifikaci můžeme zpětně korigovat i interpretaci výsledků pro různá klinická stadia.

Tabulka 1 znázorňuje přehled onkologických diagnóz, z nichž většina je klasifikovatelná TNM systémem. Z přehledu je patrná rozmanitost systému, který se nadto metodicky vyvíjí v čase a pokrývá stále větší spektrum diagnóz a stadií (Tabulka 2). Při zpětné analýze dat dlouhodobého registru typu NOR si však musíme být těchto změn vědomi, neboť ovlivňují interpretaci trendů i u těch nejzákladnějších epidemiologických dat, jako je incidence a mortalita. Lze prohlásit, že bez znalosti klinického stadia nejsme v onkologii schopni interpretovat téměř žádnou změnu v epidemiologických parametrech. Jako téměř učebnicový příklad lze uvést často medializovaný nárůst hrubé incidence zhoubných nádorů v ČR (Obrázek 1), který ale při detailním rozboru jednotlivých diagnóz nemusí zdaleka odrážet jen rizikový vývoj. Například v případě dramaticky rostoucí incidence karcinomu prsu nám znalost klinického stadia a TNM umožní zjištění, že jde o trend dikto-

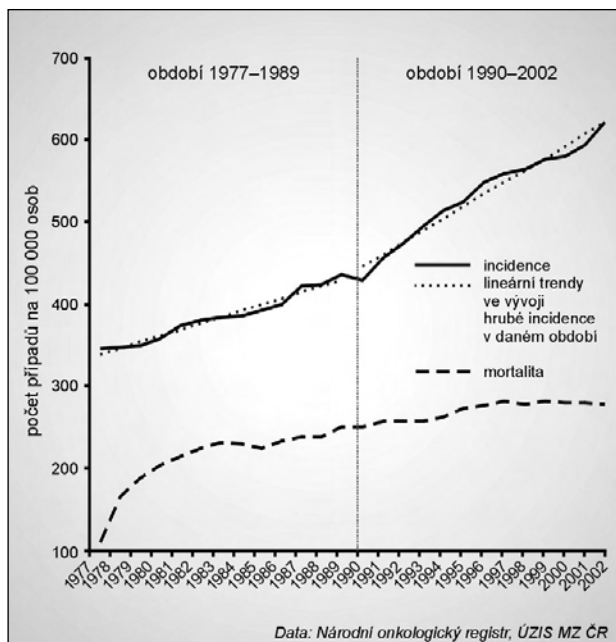
mi zjednodušených registrů je nutné trvat na zaznamenávání všech tří komponent TNM, tento systém je nenahraditelný uvedením klinického stadia, neboť může mít sám

Tabulka 2: Stručný přehled vývoje TNM klasifikace zhoubných novotvarů

Verze TNM klasifikace	Platnost v NOR	Hlavní změny
II. vydání TNM, 1974 (1)	1976-1981	Provedeny změny a doplňky klasifikací 23 diagnóz vydaných v I. vydání TNM z roku 1968, doplnění o další diagnózy. II. vydání obsahuje klasifikace diagnóz C00*, C01-C06, C09*, C10*, C11*, C13*, C32, C15, C16*, C34, C50, C51*, C52*, C53, C54, C55*, C56, C57*, C64*, C67*, C60*, C61*, C62*, C73*, C44*
III. vydání TNM, 1982 (2)	1982-1994	Změny a doplňky klasifikací diagnóz vydaných ve II. vydání, zavedení klinických stadií pro diagnózy C00, C09-C13, C16, C51, C52. Nově zavedené klasifikace pro další diagnózy: C18-C20, C21*, C43, C47, C49.
IV. vydání TNM, 2. revize, 1992 (3)	1995-2000	Změny a doplňky klasifikací diagnóz vydaných ve III. vydání (především u C18-20), zavedení klinických stadií pro diagnózy C21, C60-C63, C64, C67, C44. Nově zavedené klasifikace pro další diagnózy: C07, C08, C17, C31, C22-C25, C40, C41, C45, C65, C66, C69, C71.
V. vydání TNM, 1997 (4)	2001-2004	Většina nádorových lokalizací zůstává beze změn nebo obsahuje menší úpravy s ohledem na nové údaje týkající se prognózy a nových metod ke stanovení prognózy (změny u C11, C58, C51, C53, C57, C61, C62, C64, C67, zrušena klasifikace u C71). Nově zavedené klasifikace pro další diagnózy: C58, C57.0
VI. vydání TNM, 2002 (5)	od 2005	Většina nádorových lokalizací zůstává beze změn nebo zaznamenává menší úpravy, které odráží nové informace týkající se prognózy onemocnění (změny u C22-C25, C38.4, C40, C41, C50, C69.3, C69.4)

* je zavedena jen TNM klasifikace bez dělení do klinických stadií

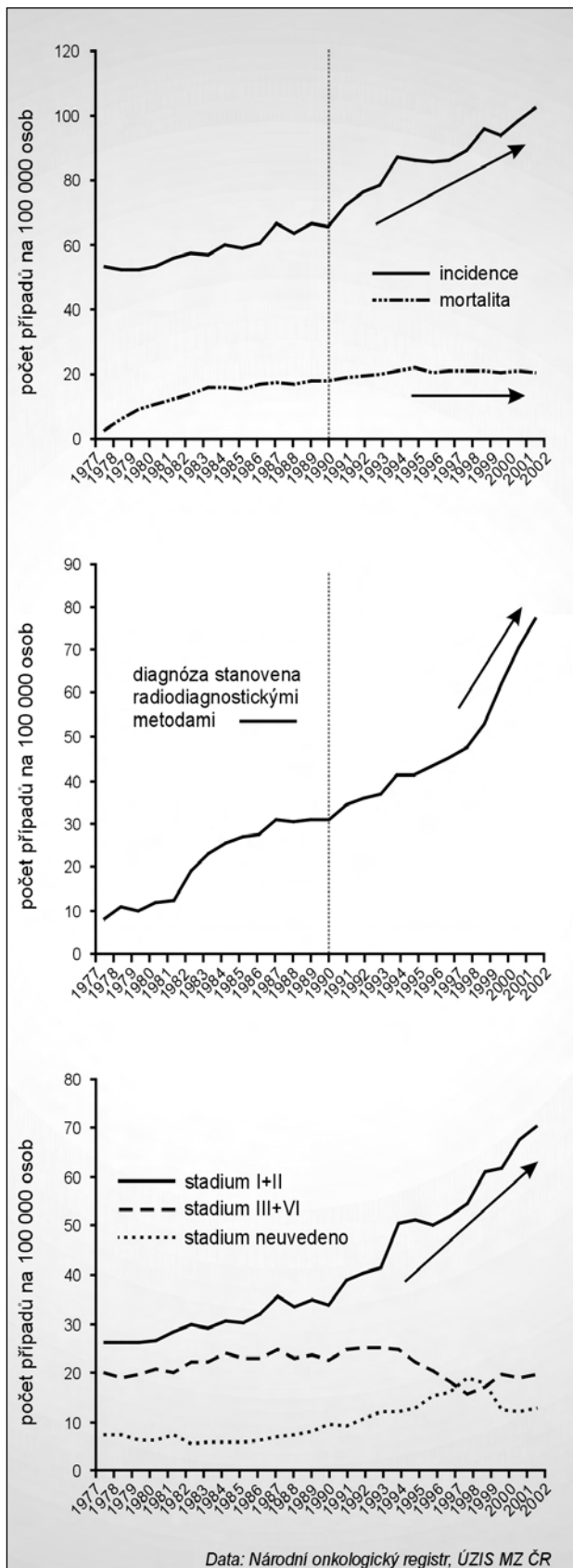
1. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. 2nd ed. Geneva, 1974.
2. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours.. 3rd ed. M.H. Harmer, ed. Geneva, 1978. Enlarged and revised 1982.
3. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours.. 4th ed. P. Hermanek, L.H. Sobin, eds. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1987. Revised 1992.
4. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours.. 5th ed. Sobin LH, Wittekind Ch (ed.), New York, Wiley-Liss. 1997
5. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours.. 6th ed. Sobin LH, Wittekind Ch (ed.), New York, Wiley-Liss. 2002



Obr. 1: Vývoj incidence a mortality všech nádorů (C00–C96, D03, D05, D06)

vaný rostoucím počtem nově diagnostikovaných časných klinických stadií a z větší části tedy o důsledek zlepšující se diagnostiky. Svou roli zde hraje nástup mamografie a v posledních letech již i projevující se vlivu screeningu karcinomu prsu (dokumentující příklad v datech – viz Obrázek 2).

Metodický vývoj TNM klasifikace zhoubných nádorů je samozřejmě nepříjemnou komplikací pro analýzy dlouhodobých trendů. Z pohledu klinicky využitelných informací to ale tak zásadní není, neboť vzhledem k vývoji diagnostických technik a léčebných možností je u většiny diagnóz nutné zaměřit analýzy na záznamy pořízené v posledních 5–15 letech. To sice nijak nesnižuje složitost problému například pro hodnocení dlouhodobého přežití, pozitivum je nicméně v tom, že takto lze smysluplně pracovat pouze s daty zadávanými podle novějších a úplnějších pravidel TNM klasifikace (Tabulka 2). Nadto se postupem času u starších registrů zlepšuje i organizační zázemí a registry produkují data s rostoucí kvalitou. K významnému zkvalitňování dochází jistě i u Národního onkologického registru ČR, jak dokumentuje analýza mapující náhodnou složku variability incidenčních dat (Obrázek 3). Regionální i časové (meziroční) fluktuace jsou u záznamů NOR zadaných po roce 1990 významně nižší než u historických dat, a nově dosahují akceptovatelné úrovně.



Obr. 2: Změny ve vývoji incidence a mortality na příkladu ZN prsu (C50)

ně do 5–10 % celkové variability. Zlepšení je patrné téměř u všech diagnostických skupin s výjimkou některých málo četných diagnóz, kde je vyšší variabilita vysvětlitelná relativně malým vzorkem a někdy i obtížnou diagnostikou v dané lokalizaci (např. ZN nádor jícnu nebo ZN nosohltanu, Obrázek 3).

Metodický rozbor kvality epidemiologických dat

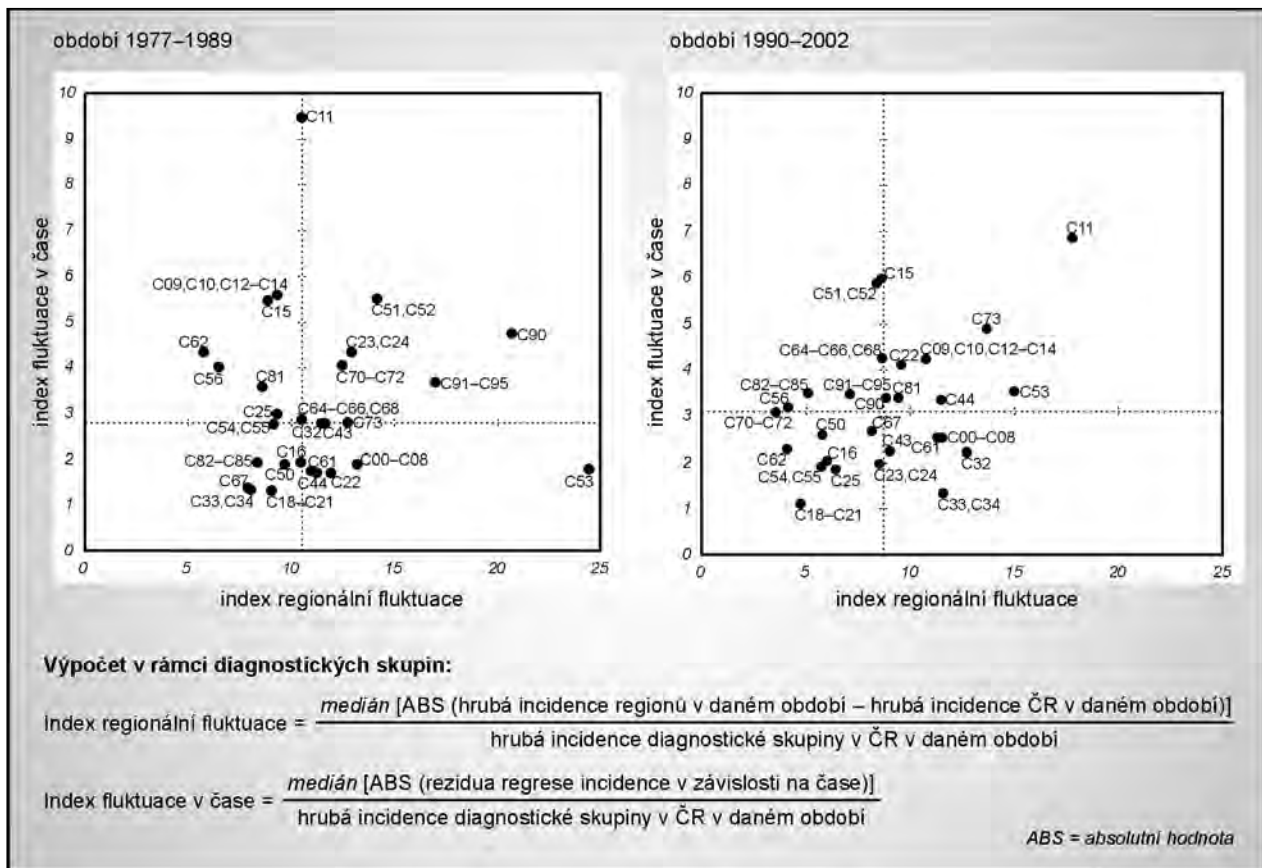
Nikdo samozřejmě nemůže očekávat, že analýza historických dat v rozsáhlém populačním registru bude probíhat bezproblémově. Již samotný vývoj klasifikačních systémů představuje prvek variability, který mnohdy nelze zpětně korigovat. Seriózní publikace dat populačních registrů přináší i informace o podílu různých problematických záznamů. Často bývá citována cca 90–95% věrohodnost anebo naopak 5–10% chyba v diagnostických záznamech populačních onkologických dat (např. Eaker a kol., 2006). Tedy i velmi renomované populační studie se potýkají s určitým procentem problematických záznamů. Například aktuální analýza agregovaných evropských registrů v projektu EURO CARE-3 vykázala na více než 6,5 milionech záznamů 1,1 % ztráty během období sledování (follow-up), dále 4,2 % záznamů typu DCO a 1,2 % ZN diagnostikovaných při pitvě (Capocaccia et al., 2003).

Za minimální atributy konzistence dat lze považovat logickou posloupnost věku pacienta a věku při diagnóze, a dále správné vyplnění diagnostických záznamů. V každém případě musí být neúplné záznamy nebo zcela chybné záznamy v rámci vstupního auditu vypuštěny nebo označeny jako nerelevantní pro další zpracování a musí být posouzen jejich vliv na reprezentativnost zbývajících záznamů. Důvodů ke snížení informační hodnoty jednotlivých záznamů přitom může být více a mohou mít různou váhu v různých situacích. Kontrola kvality dat registru by tedy měla vést k označení primárních záznamů kódy, které určí původ, úplnost a věrohodnost záznamu:

- sumární kód definující celkovou věrohodnost a využitelnost záznamu, například s následujícími položkami v číselníku:
 - o záznam úplný, plně využitelný
 - o záznam neúplný z objektivních důvodů, jinak konzistentní
 - o záznam se závažnými problémy a sníženou kvalitou
 - o záznam chybný a nevyužitelný
- kód označující chybějící hodnoty v primárním záznamu
- kód označující záznam s hodnotami vypuštěnými z důvodu nekonzistence
- kód označující hlavní příčiny neúplnosti záznamu (objektivní příčiny / chyba)

Provedení takového auditu musí být komplexní, neboť výsledek omezí dostupnost některých záznamů pro závažné analýzy. Audit tedy musí monitorovat všechny situace a příčiny, které vedou k neúplné diagnostické identifikaci záznamů. Jak vyplývá z následujícího přehledu, mnoho důvodů je objektivních a mnoho má i svou vlastní informační hodnotu již tím, že byly rozpoznány (viz např. Jemal a kol., 2004):

- 1) Vyčlenění diagnostických skupin, pro které TNM klasifikace nemá smysl a tudíž je u nich neúplnost záznamů v podstatě správná (v ČR je tato situace je historickým problémem univerzální hlášenky NOR, která takto vyřadila diagnostickou identifikaci např. leukémií).



Obř. 3: Hodnocení regionální a časové fluktuace incidence zhoubných nádorů v NOR

- 2) Vyčlenění záznamů těch diagnostických skupin, pro které systém TNM v době diagnózy nebyl zaveden a definován.
- 3) Neúplná diagnostika z důvodu diagnózy při prohlídce mrtvého (záznamy DCO) nebo z důvodu diagnózy při pitvě.
- 4) Neúplná diagnostika z důvodu velmi časného úmrtí pacienta po diagnóze, ještě před zahájením protinádorové terapie.
- 5) Neúplná diagnostika z důvodu neočekávaného vývoje situace, přestěhování pacienta, odmítnutí léčby, apod.
- 6) Skutečně chybně neúplné nebo jinak problematické záznamy, které nespádají do žádné z výše uvedených kategorií.

Je zřejmé, že neúplné záznamy existují a u historicky starších dat jejich podíl dosahuje poměrně vysokých hodnot. Absolutní vymazání již provedeného záznamu z databáze je ovšem extrémní zásah, ke kterému bychom měli přistoupit pouze v případě, kdy není ani jisté, zda šlo o zhoubný nádor. Výše navržený systém kódů dává správcům dat možnost záznamy třídit podle různého stupně neúplnosti, aniž by je museli přímo mazat. Otvírá se tím prostor pro následující korekční řešení:

- Záznamy, které mají vedenu alespoň diagnózu ZN, mohou být zahrnuty do základních epidemiologických sumarizací.
- U záznamů, kde je uvedeno buď jen klinické stadium nebo jen TNM, je možné zpětně doplnění druhé položky podle pravidel platných v době diagnózy a na základě expertních posudků.

- Záznamy bez uvedení klinického stadia a bez uvedení TNM, ať již chybou nebo z objektivních důvodů, lze zpětně pravděpodobnostně klasifikovat. Jedním ze standardních řešení tohoto problému je využití tzv. imputačních statistických metod, které pomocí regresních modelů nebo modelových rozložení doplní chybějící údaje nejvíce pravděpodobnou hodnotou. Je-li výsledný soubor konzistentní a projde-li logickými kontrolami, lze s ním následně pracovat jako s úplným (Schenker a Taylor, 1996; Horton a Lipsitz, 2001; Bernaards a kol., 2003). K tomuto účelu však musí být použity pouze techniky, jejichž výsledek lze zpětně kontrolovat, a takto doplněné záznamy musí být jasně označeny.

Všechny výše uvedené rozborů lze ovšem provádět pouze u záznamů, které se vůbec do databáze registru dostaly, audit existujících záznamů neřeší případnou nereprezentativnost registru jako takového. Zde může pomoci pouze práce s externími zdroji dat, demografickými registry nebo mezinárodními databázemi. V ČR tuto roli plní registr zeměřelých, z jehož záznamů lze zpětně korigovat odhady mortality. Systémové zkreslení populačních epidemiologických dat lze prokázat následujícími nepřímými metodami (řazeno od nespécifických analýz až po analýzy vyžadující údaje od konkrétních diagnóz):

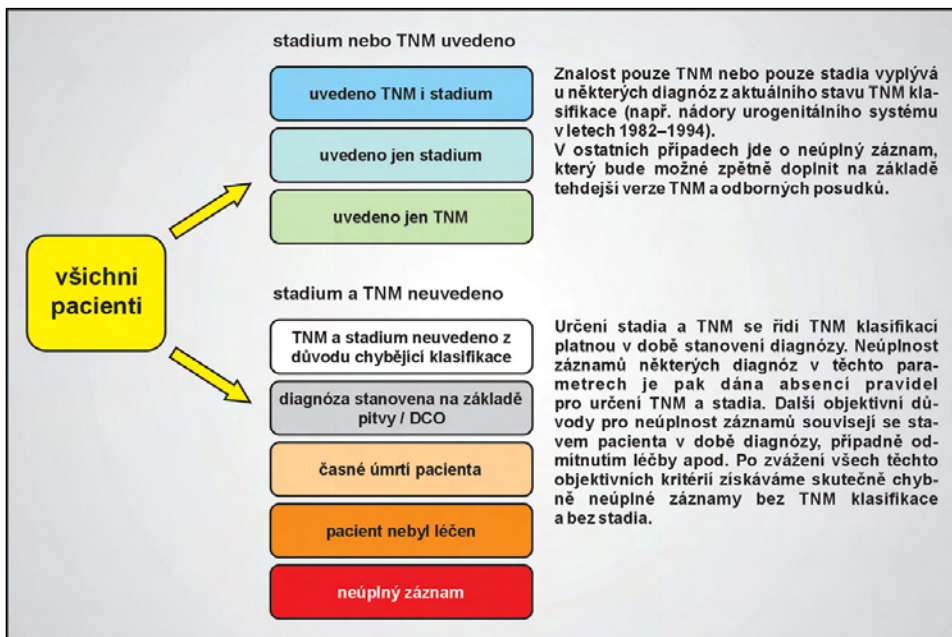
- 1) Sledování regionálních a časových fluktuací. Zvýšený podíl této složky variability indikuje zhoršenou kvalitu dat o incidenci a mortalitě a zřejmě i organizační problémy registru.
- 2) Demografická typologie pacientů, výskyt pohlaví nebo

věkových kategorií podle publikovaných dat nebo ve srovnání s jinými referenčními databázemi.

3) Sledování zkrácení údajů o incidenci zpožděnou registrací. Velmi závažný fakt, který může vést k podhodnocení incidence u řady diagnóz. V studii provedené na databázi SEER (NCI, 2001) zjistili Clegg a kol. u některých diagnóz až 12% podhodnocení v důsledku zpožděného hlášení. Toto zjištění se přitom týká funkčního registru, jehož standardní doba zpoždění hlášení od data diagnózy je 1–2 roky (Clegg a kol., 2002).

4) Záchyt diagnózy při pitvě a záchyt diagnózy u mrtvého (DCO). Zde opět platí, že zvýšený podíl těchto záchytů může indikovat nereprezentativnost populačního registru. Musíme ovšem brát v úvahu specifika jednotlivých diagnóz, států a také historické souvislosti. Např. v ČR bylo množství diagnóz při pitvě významně zvýšeno před rokem 1989, kdy tehdejší systém řízení zdravotnictví vedl k vysokému počtu prováděných pitvěv.

5) Výskyt opakovaných malignit. Tento faktor mezi populačními registry značně kolísá, nicméně platí pravidlo,

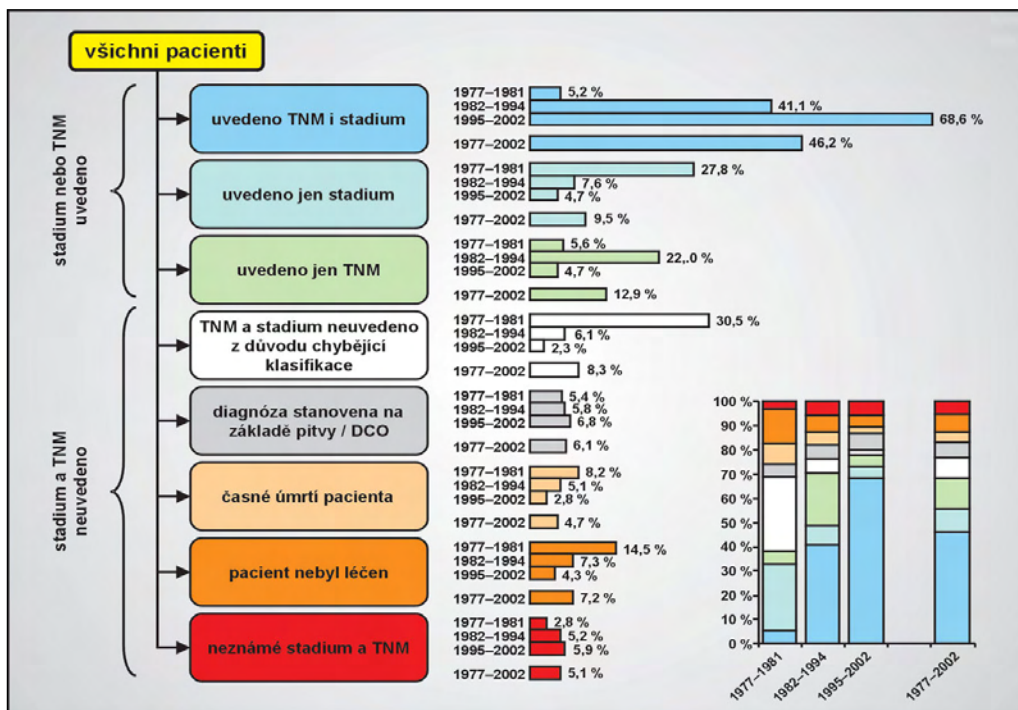


Obr. 4: Základní schéma dělení záznamy NOR podle úplnosti TNM klasifikace

že s rostoucí dobou sledování a velikostí registru by počet opakovaných malignit měl narůstat. Nízký výskyt opakovaných malignit u dlouhodobých registrů (< 3 %) lze považovat za ukazatel zhoršené reprezentativnosti registru (Capocaccia a kol., 2003).

6) Hodnocení rozdílů mezi diagnózami v úplnosti záznamů. Např. Capocaccia a kol. (2003) prokázali na analýze databáze EURO-CARE-3, že diagnosticky obtížné a těžko dostupné diagnózy (plíce, trávicí trakt) měly nejmenší podíl ověřených diagnostických nálezů, zatímco dobře diagnostikovatelné nálezy (prsa, melanom) vykazovaly záznamy v lepším stavu.

Analýza přežití, která by při dodržování standardních léčebných postupů měla u reprezentativního registru vykazovat výsledky srovnatelné s mezinárodními daty. K tomuto účelu se dají využít diagnózy se spíše špatnou prognózou, které nabízejí úplnější data o přežití za kratší časové období, např. akutní leukémie (Capocaccia a kol., 2003).

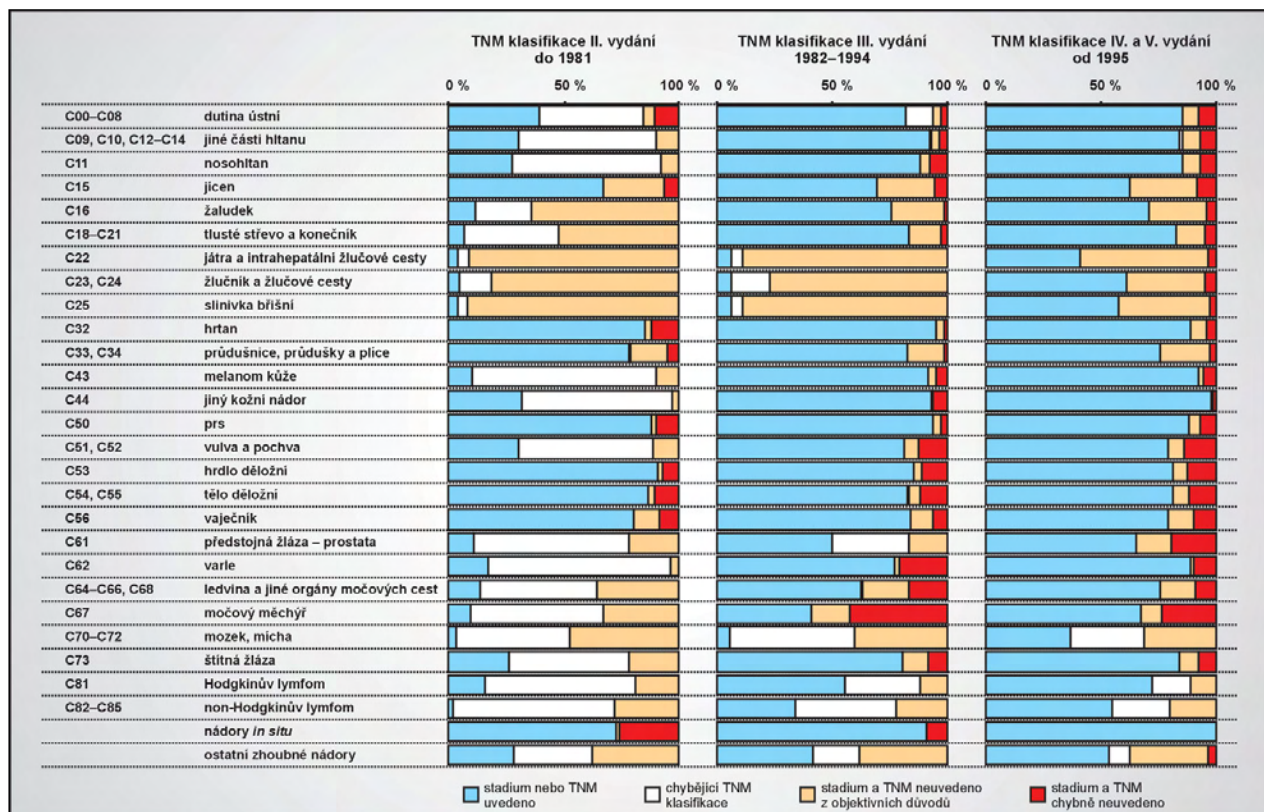


Obr. 5: Úplnost záznamů NOR z hlediska TNM klasifikace a klinického stadia zhoubných nádorů

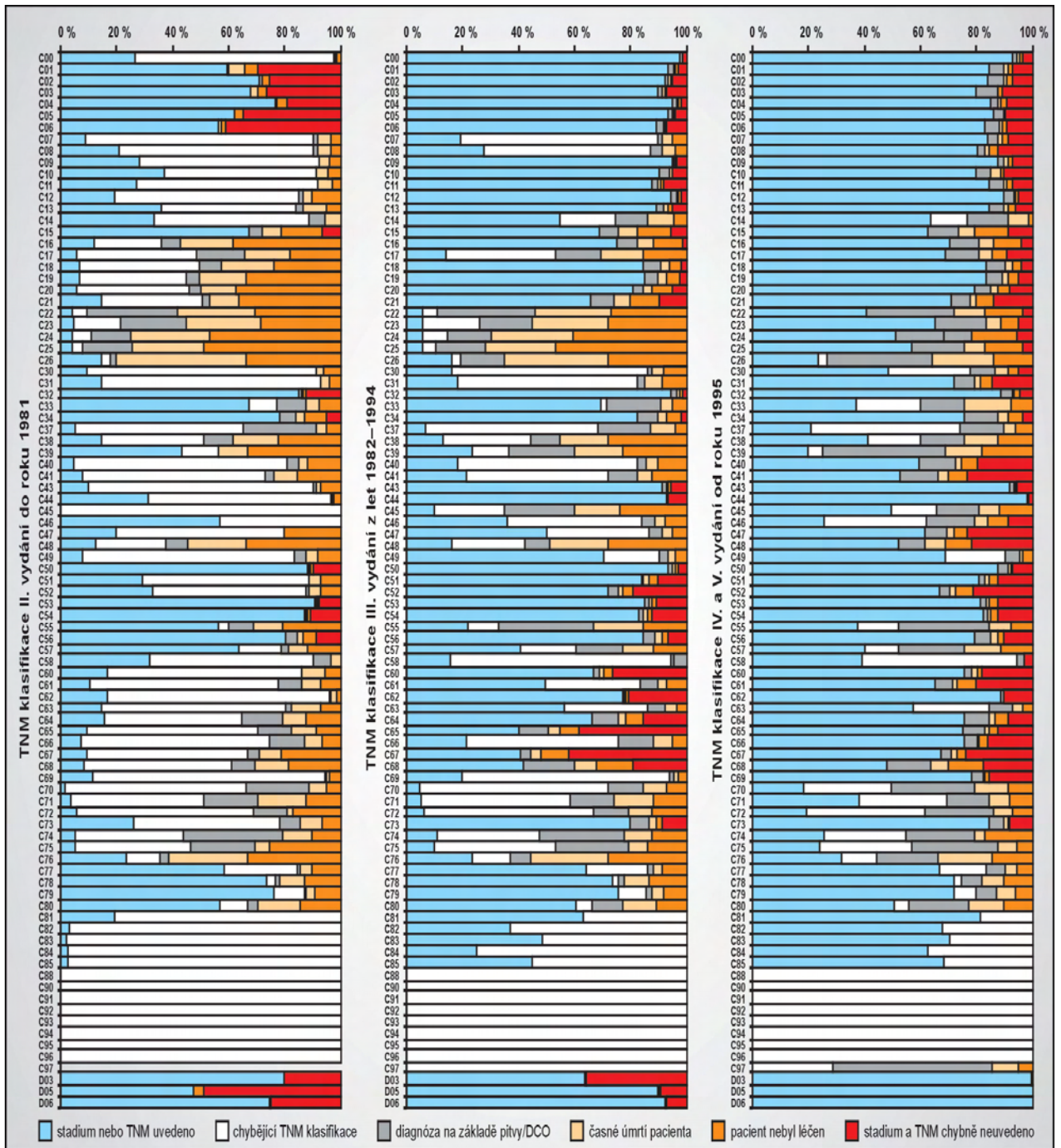
úloha populačních registrů v onkologii a situace v ČR

Tabulka 3: Skupiny diagnóz NOR z pohledu určení klinického stadia a TNM. Období 1995-2002 (TNM klasifikace IV. a V. vydání)

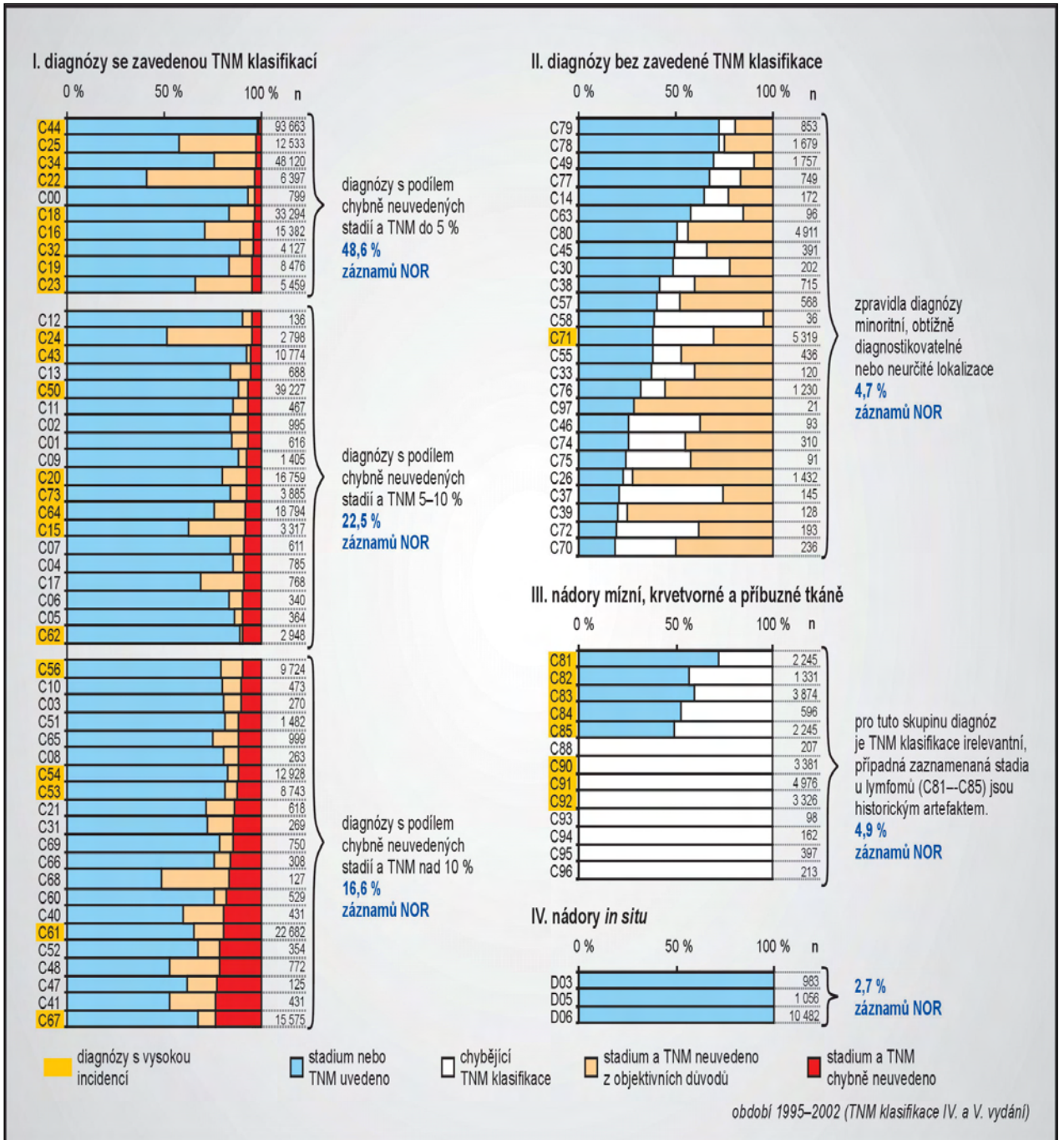
	N	Stadium nebo TNM uvedeno			Stadium a TNM neuvedeno				
		Stadium a TNM uvedeno	Uvedeno stadium	Uvedeno TNM	Chybějící TNM klasifikace	Diagnóza na základě pitvy/DCO	Časné úmrtí pacienta	Pacient nebyl léčen	Stadium a TNM neuvedeno
C00-C08 Dutina ústní	5043	79,3%	2,6%	3,3%		4,1%	1,1%	1,7%	7,8%
C09-C10,C12-C14 Jiné části hltanu	2874	78,3%	3,2%	2,7%	0,8%	4,3%	2,2%	1,5%	7,0%
C11 Nosohltan	467	79,0%	3,9%	1,9%		5,1%	0,6%	2,6%	6,9%
C15 Jícen	3317	54,7%	3,0%	5,1%		10,8%	5,8%	11,8%	8,8%
C16 Žaludek	15382	62,9%	2,3%	5,4%		10,1%	5,8%	9,6%	4,0%
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	59147	75,8%	2,0%	4,4%		6,4%	2,3%	3,7%	5,3%
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	6397	28,7%	3,2%	8,8%		31,0%	11,3%	13,4%	3,6%
C23,C24 Žlučník a žlučové cesty	8257	47,4%	3,1%	10,1%		17,6%	7,1%	9,6%	5,1%
C25 Slinivka břišní	12533	42,5%	2,3%	12,4%		18,5%	7,7%	13,2%	3,4%
C32 Hrtan	4127	84,4%	2,3%	2,2%		3,8%	1,1%	1,7%	4,5%
C33,C34 Průdušnice, průdušky a plíce	48240	66,2%	2,2%	6,9%	0,1%	12,0%	4,0%	5,1%	3,5%
C43 Melanom kůže	10774	87,2%	1,6%	3,2%		1,6%	0,3%	0,5%	5,6%
C44 Jiný kožní nádor	93663	93,7%	0,6%	3,7%		0,1%	0,0%	0,1%	1,8%
C50 Prs	39227	81,9%	2,2%	3,7%		3,5%	1,0%	1,0%	6,7%
C51,C52 Vulva a pochva	1836	69,4%	5,4%	3,6%		2,2%	1,8%	3,8%	13,7%
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	8743	70,0%	8,0%	3,4%		2,0%	1,3%	2,6%	12,6%
C54,C55 Děloha	13364	72,2%	5,1%	3,5%	0,5%	2,8%	1,1%	2,7%	12,1%
C56 Vaječník	9724	69,6%	4,9%	4,9%		5,6%	2,4%	2,3%	10,2%
C61 Předstojná žláza – prostata	22682	55,2%	5,2%	4,7%		6,4%	1,5%	7,1%	19,9%
C62 Varle	2948	83,0%	2,4%	3,4%		0,9%	0,2%	0,2%	9,9%
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	20228	64,9%	2,8%	7,6%		9,1%	2,1%	4,5%	9,0%
C67 Močový měchýř	15575	59,2%	5,2%	3,2%		3,6%	1,8%	3,2%	23,7%
C72 Mozek a mícha	5748	8,1%	23,9%	4,6%	31,6%	15,9%	7,9%	7,9%	
C73 Štitná žláza	3885	77,9%	3,1%	3,2%		5,8%	1,1%	1,0%	7,9%
C81 Hodgkinův lymfom	2245	1,7%	70,5%	0,1%	27,6%				
C85 Non-Hodgkinův lymfom	8259	3,6%	50,2%	0,9%	45,3%				
C90 Mnohočetný myelom	3381				100%				
C91-C95 Leukémie	8959				100%				
Nádory in situ	12521	98,5%	0,6%	0,9%					
Ostatní zhoubné nádory	19689	29,0%	17,2%	7,2%	9,0%	15,7%	9,2%	9,0%	3,7%
Všechny nádory	469235	68,6%	4,7%	4,7%	2,3%	6,8%	2,8%	4,3%	5,9%



Obr. 6: Skupiny diagnóz NOR z pohledu určení klinického stadia a TNM

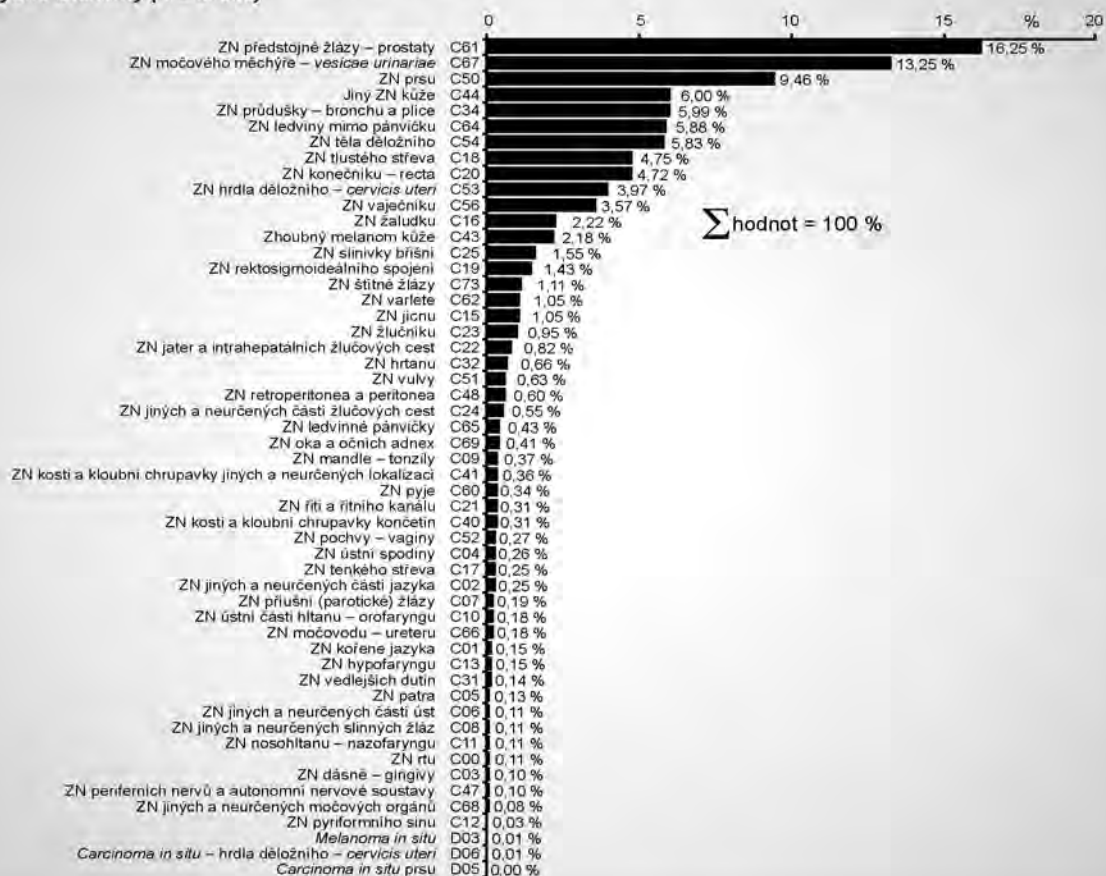


Obr. 7: Diagnózy NOR z pohledu určení klinického stadia a TNM



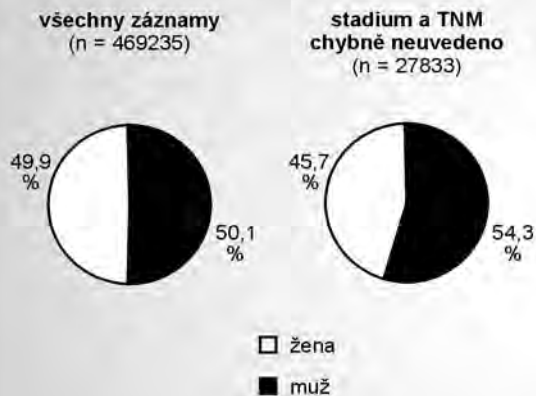
Obr. 8: Diagnózy NOR z pohledu uvedení klinického stadia a TNM

období 1995–2002 (TNM klasifikace IV. a V. vydání)
chybné záznamy (n = 27833)

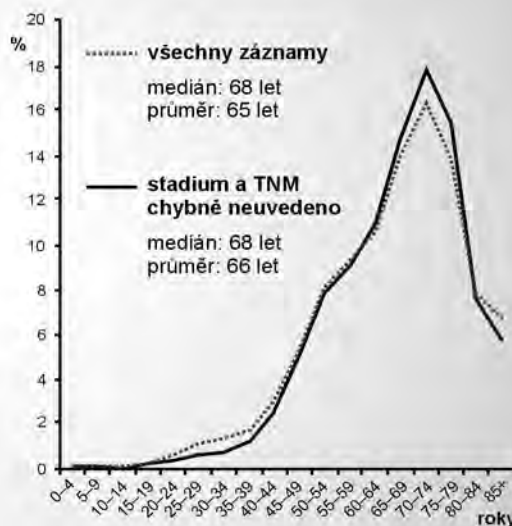


Obr. 9: Struktura záznamů NOR s chybně neuvedeným stadiem a TNM – zastoupení diagnóz

POHLAVÍ PACIENTŮ

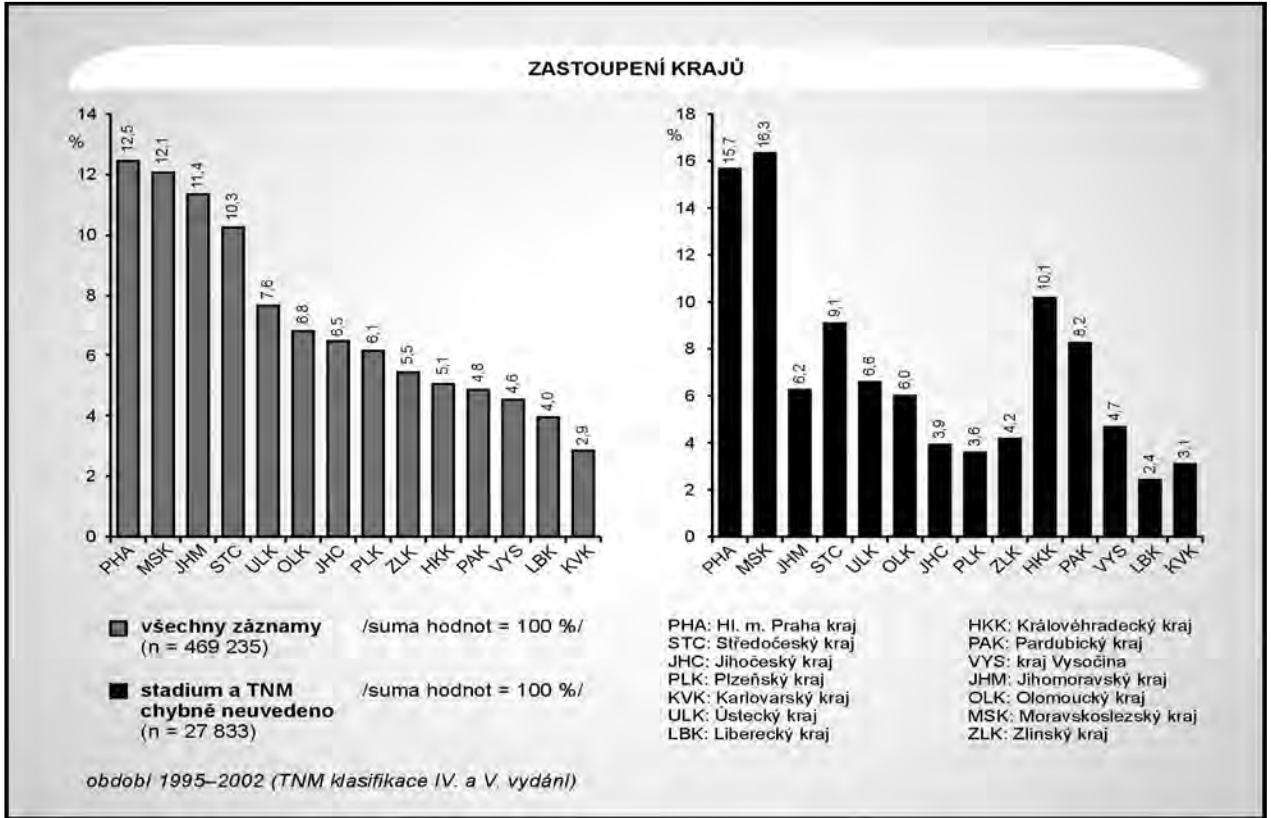


VĚK PŘI STANOVENÍ DIAGNÓZY

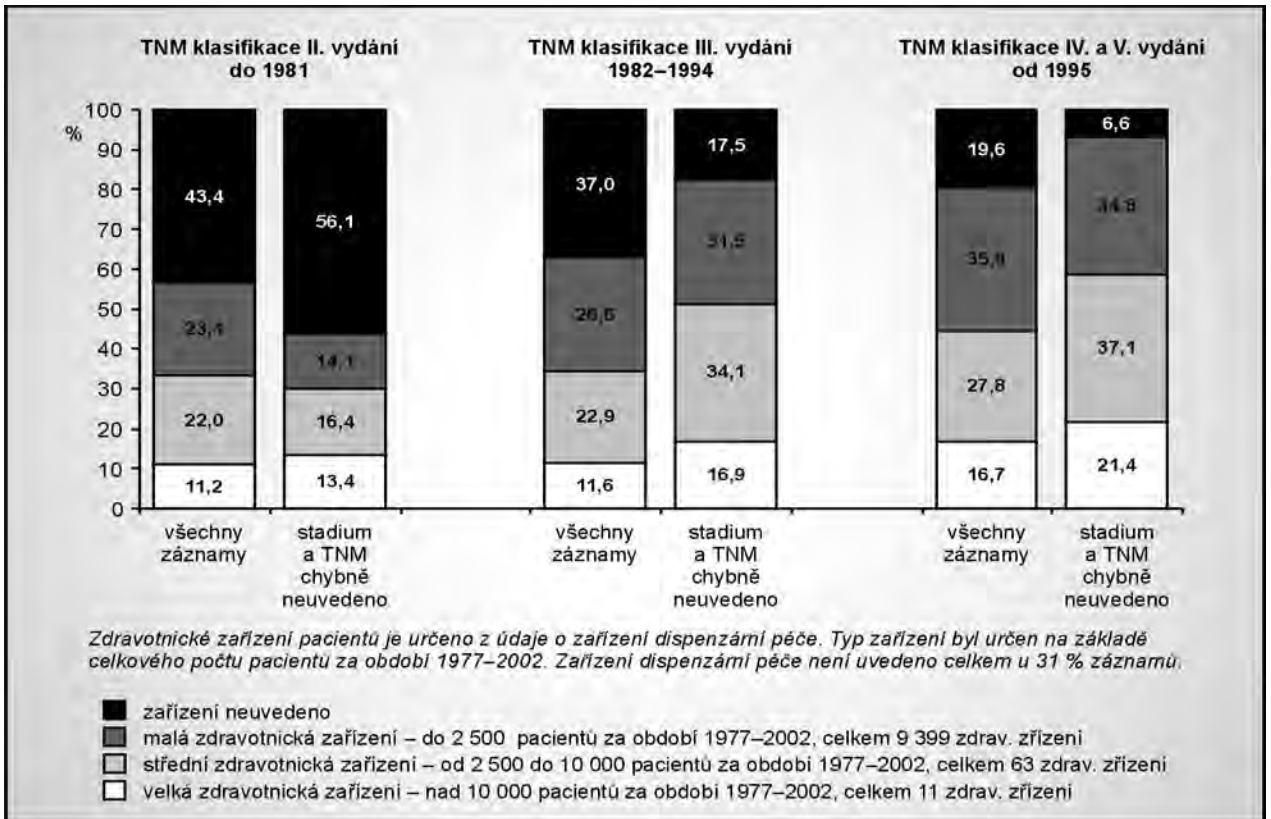


období 1995–2002 (TNM klasifikace IV. a V. vydání)

Obr. 10: Typologie záznamů NOR s chybně neuvedeným stadiem a TNM – věk a pohlaví



Obr. 11: Typologie záznamů NOR s chybně neuvedeným stadiem a TNM – zastoupení krajů ČR



Obr. 12: Typologie záznamů NOR s chybně neuvedeným stadiem a TNM – zdravotnická zařízení

Národní onkologický registr ČR: rozbor kvality údajů identifikujících nádor

Všechna uvedená pravidla lze samozřejmě aplikovat na data NOR a získat tak jasnou představu o kvalitě klíčových dat. Již ve výše uvedené diskuzi týkající se obrázku 3 bylo doloženo, že data NOR se v čase zkvalitňují a variabilita odhadů incidence a mortality se pohybuje v přijatelné rovině. Níže uvedený rozbor diagnostických záznamů má za cíl doložit diagnostickou věrohodnost databáze NOR, a tedy i její využitelnost k závažným analýzám, například celkového přežití. Jde o analýzu mimořádně důležitosti, neboť v ČR není žádný podobný soubor dat a pokud by se data NOR neukázala dostatečně kvalitní, přijde česká onkologie o jedinečnou možnost nastavit referenční standardy pro řadu epidemiologických i klinických ukazatelů. Bez významu není také fakt, že v NOR je uložena práce mnoha set lékařů a specialistů, a její zhodnocení je tedy více než žádoucí. Obrázek 4 znázorňuje základní schéma stratifikace záznamů NOR podle úplnosti v diagnostické části. Schéma je navrženo dle výše popsaných a citačně zdůvodněných kategorií ve snaze odlišit částečně neúplné záznamy od záznamů nevyplněných z objektivních důvodů a od záznamů, které je nutno označit za chybné. Vyhodnocením získáváme na obrázku 5 a v tabulce 3 obraz jednoznačného zkvalitňování dat NOR v čase, což nelze zdůvodnit pouhým vývojem TNM klasifikace, ale i vývojem samotného registru. „Dozrávání“ TNM klasifikace je patrné i z obrázků 6–8,

Tabulka 4: Typologie záznamů NOR s chybně neuvedeným klinickým stadiem a TNM – přehled dat. Období 1995-2002 (TNM klasifikace IV. a V. vydání)

	Všechny záznamy (n=469235)	Stadium a TNM neuvedeno (n=27833)
POHLAVÍ		
Muži	50,1%	54,3%
Ženy	49,9%	45,7%
VĚK		
Medián	68,0 let	68,0 let
Průměr	65,4 let	66,2 let
KRAJ		
Hl. m. Praha	12,5%	15,7%
Středočeský	10,3%	9,1%
Jihočeský	6,5%	3,9%
Plzeňský	6,1%	3,6%
Karlovarský	2,9%	3,1%
Ústecký	7,6%	6,6%
Liberecký	4,0%	2,4%
Královéhradecký	5,1%	10,1%
Pardubický	4,8%	8,2%
kraj Vysočina	4,6%	4,7%
Jihomoravský	11,4%	6,2%
Olomoucký	6,8%	6,0%
Moravskoslezský	12,1%	16,3%
Zlínský	5,5%	4,2%
ZAŘÍZENÍ DISPENZÁRNÍ PÉČE		
Velká zdravotnická zařízení	16,7%	21,4%
Střední zdravotnická zařízení	27,8%	37,1%
Malá zdravotnická zařízení	35,9%	34,8%
Zařízení neuvedeno	19,6%	6,6%

kdy u nejmladších dat NOR zaznamenáváme pouze 2,3 % neúplných záznamů z důvodu chybějící TNM klasifikace. Nutno zdůraznit, že i v současnosti existují specifické skupiny nádorů, pro které není definován TNM systém. Tyto diagnózy jsou objektivně nekompatibilní s většinových standardem registrace solidních nádorů a měly by tudíž být posuzovány odděleně. Z populačního hlediska nedojde k žádnému zkreslení, neboť jde o skupiny s relativně malou až velmi nízkou incidencí (hematoonkologické malignity, ZN mozku a CNS, nádory *in situ*, jiné kožní nádory) (Davis a kol., 1997; Fritz a kol., 2000; Castillo a kol., 2004). Budeme-li předpokládat, že u záznamů, kde známe pouze TNM, umíme klinické stadium doplnit, pak především data z období 1995–2002 dosahují úplnosti srovnatelné s mezinárodními databázemi (Clegg a kol., 2002; Capocaccia a kol., 2003; Eaker a kol., 2006). Incidence DCO záznamů a nálezů při pitvě je u recentních dat rovněž akceptovatelná i z mezinárodního hlediska (Capocaccia a kol., 2003; Jemal a kol., 2004). Data na obrázku 5 dále dokumentují v čase klesající podíl neléčených pacientů a pacientů s časným úmrtím po diagnóze. Pro neúplnost záznamů z důvodů časného úmrtí jsme použili hranici jednoho měsíce od diagnózy, což je kritérium paušálně používané i při analýzách v mezinárodních projektech, např. EUROCARE 3 (Gatta a kol., 2000; Capocaccia a kol., 2003; Micheli a kol., 2003). V celkovém hodnocení bylo v NOR identifikováno pouze 5,1 % záznamů, ve kterých neodůvodněně chybí jak TNM klasifikace, tak i klinické stadium. Velmi pozitivní zprávou je, že úplnost dat roste v čase a nejnovější období, které je také nejpotřebnější pro klinické analýzy, poskytuje data v dostatečné kvalitě (Obrázek 5, 8). Dále je zřetelné, že problém neúplné diagnostické identifikace se v období po roce 1995 méně dotýká nejčastějších diagnóz, jako je především karcinom prsu, kolorekta a plic (Obrázek 6,7). Ačkoli vzhledem k vysoké incidenci představují neúplné záznamy těchto diagnóz numericky velký počet (Obrázek 9), v relativním podílu neovlivňují hodnocení celkových dat (např. Obrázek 7).

Dle výše uvedených pravidel nemohou být záznamy s chybně neuvedenou diagnostikou využity například pro analýzu celkového přežití a další klinicky orientované výstupy. Typologie těchto záznamů provedená na obrázcích 10–12 a v tabulce 4 dokumentuje, že tyto záznamy přibližně odpovídají celkové databázi NOR ve všech klíčových parametrech (demografické charakteristiky pacientů, zdravotnické zařízení aj.). I vzhledem k relativně malému podílu chybných záznamů tedy není třeba se obávat systémového zkreslení výstupů databáze NOR jako celku. Možnost zkreslení existuje pouze při některých regionálních srovnáních. Relativně zvýšený podíl (> 15 %) chybně neúplných záznamů byl zachycen v Praze a v Moravskoslezském kraji (Obrázek 10), což by mohlo narušit regionální srovnání v některých diagnostických skupinách, např. u karcinomu prsu.

Výsledkem auditu správnosti údajů NOR (Obrázky 4–11, Tabulky 3–4) je soubor věrohodných záznamů s řádně zaznamenanou diagnostikou a soubor neúplných záznamů s jasně identifikovanou objektivní příčinou problémů. Výše uvedené filtry vysvětlují většinu záznamů s chybějícím TNM a klinickým stadiem. Obdobný postup filtrace je využíván u většiny populačních studií, které sledují přežití onkologických pacientů ve vztahu k diagnostice nebo léč-

bě. Celkově bylo zachyceno 5,1 % záznamů s chybně uvedeným klinickým stadiem i TNM klasifikací. I tyto záznamy ovšem mohou být využity při běžném hodnocení incidence a mortality, neboť mají uvedenu diagnózu ZN. Při detailní analýze bylo zjištěno, že typologicky odpovídají celkové databázi NOR. Pro účely hodnocení léčebné péče lze tedy tyto záznamy vypustit, aniž bychom se dopustili systémového zkreslení anebo snížili informační hod-

notu výstupů. Tyto záznamy mohou být také podrobeny tzv. statistické imputaci klinického stadia modelovým odhadem. Tento krok ale není pro řadu populačních analýz nutný, naopak standardem v literatuře je tzv. „unstaged“ záznamy hodnotit odděleně a přímo pro ně kalkulovat i hodnoty přežití, které obvykle vycházejí srovnatelně s klinickým stadiem 2 až 3 (např. Sant a kol., 2003; Brenner a Arndt, 2005).

Literatura:

- Bernaards C.A., Farmer M.M., Qi K., Dulai G.S., Ganz P.A., Kahn K.L.: Comparison of two multiple imputation procedures in a cancer screening survey. *J. Data Sci.*, 1, 1-20, 2003.
- Brenner H., Arndt V.: Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J. Clin. Oncol.*, 23(3), 441 – 447, 2005.
- Capocaccia D., Gatta G., Roazzi P., Carrari E., Santaquilani M., de Angelis R., Tavilla A., Eurocare Working Group: The EUROCORE-3 database: methodology of data collection, standardization, quality control and statistical analysis. *Annals of Oncology, Supplement 5*: v14-v27, 2003.
- Castillo M.S., Davis F.G., Surawicz T., Bruner J.M., Bigner S., Coons S., Bigner D.D.: Consistency of primary brain tumor diagnoses and codes in cancer surveillance systems. *Neuroepidemiology*, 23, 85 – 93, 2004.
- Clegg L.X., Feuer E.J., Midthune D.N., Fay M.P.: Impact of reporting delay and reporting error on cancer incidence rates and trends. *J. Nat. Cancer Inst.*, 94 (20), 1537 – 1545, 2002.
- Davis F.G., Bruner J.M., Surawicz T.S.: The rationale for standardized registration and reporting of brain and central nervous system tumors in population-based registries. *Neuroepidemiology*, 16(6), 308-3016, 1997.
- Eaker S., Dickman P.W., Berquist L., Holmberg L.: Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population based database in Sweden. *PLoS Med* 3(3): e25, 2006.
- Fritz A., Percy C., Jack A. a kol.: International classification of diseases of oncology. Geneva: World Health Organization, 2000.
- Gatta G., Capocaccia R., Ries L. a kol.: Towards a comparison of survival in America and European cancer patients. *Cancer* 2000, 89: 893 – 900, 2000.
- Horton N.J., Lipsitz S.R.: Multiple imputation for the fatal accident reporting system. *Appl Stat – J. Royal Stat Soc.*, Series C, 40, 244 – 254, 2001.
- Jemal A., Clegg L.X., Ward E. a kol.: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975 – 2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*, 101(1), 4 – 27, 2004.
- Micheli A., Baili P., Quinn M.: EUROCORE Working Group. Life expectancy and cancer survival in the EUROCORE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol*, 14 (Suppl 5): v28-v40, 2003.
- NCI (National Cancer Institute): Surveillance, Epidemiology and End Results. <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>, 2001.
- Sant M., Allemani C., Capocaccia R., Hakulinen T., Aareleid T. a kol.: Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer*, 106, 416 – 422, 2003.
- Sant M. and EUROCORE Working Group: Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int. J. Cancer*, 93, 894 – 901, 2001.
- Shetty M.R., Reinam H.M.: Tumour size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 23, 139 – 141, 1997.
- Schenker N., Taylor J.M.G.: Partially parametric techniques for multiple imputation. *Comput. Stat. Data Anal.*, 22, 425 – 446, 1996.

NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR ČR JAKO ZDROJ REFERENČNÍCH STANDARDŮ PRO HODNOCENÍ VÝSLEDKŮ LÉČEBNÉ PÉČE

CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY AND REFERENCE STANDARDS FOR HEALTH CARE ASSESSMENT

DUŠEK L.¹, PAVLÍK T.¹, KOPTÍKOVÁ J.¹, MUŽÍK J.¹, GELNAROVÁ E.¹, ŽALOUDEK J.², VYZULA R.², HAJDÚCH M.³, ABRAHÁMOVÁ J.⁴

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO, OLMOUC

⁴ FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Článek se zabývá Národním onkologickým registrem ČR (NOR) a jeho využitím pro hodnocení výsledků léčebné péče. U více než 1,3 milionu záznamů zhoubných nádorů hlášených za období 1977–2003 byl proveden audit úplnosti a správnosti. Analýza prokázala postupně se zlepšující kvalitu dat NOR, po roce 1990 klesla neúplnost a chybovost diagnostických záznamů pod 6 %. Data NOR jsou tedy využitelná pro hodnocení výsledků léčebné péče. Pro tento účel byl vyčleněn soubor více než 330 000 validních záznamů vhodných pro definici referenčních standardů celkového přežití pacientů. Referenční soubor zahrnuje klinicky aktuální období (1995–2003) a týká se pouze pacientů, kteří byli kompletně diagnostikováni a následně léčeni. Pro srovnávání výsledků zdravotnických zařízení s referenčním standardem byla jako optimální navržena tzv. kompletní metoda odhadu 5letého absolutního a relativního přežití. Pro situace vyžadující odhad x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných především v posledních letech byla doporučena analýza časových period dle Brennera (Brenner a Gefeller, 1996). Vypočítané referenční hodnoty 5letého přežití jsou doporučeny výhradně k sebehodnocení onkologických pracovišť, neměly by sloužit k vzájemnému porovnávání zdravotnických zařízení.

Klíčová slova: populační onkologický registr, celkové přežití, referenční standardy.

Summary

The paper examines the value of Czech National Cancer Registry (NCR) for the health care assessment. More than 1.3 millions of records collected since 1977 were audited from the viewpoint of comprehensiveness and correctness. The audit proved steadily increasing quality of NCR in time, diagnostic error rate (including wrongly unstaged cases) decreased below 6 % after 1990. Most recent NCR records are therefore fully usable for the evaluation of health care results. For that purpose, reference data set with > 330 000 valid records was defined as a source of population standards for overall survival modeling. The reference data set is actual (it covers recent period 1995–2003) and clinically relevant (it contains only fully diagnosed and then treated patients). So called „Complete analysis“ of 5-yr survival was proposed as optimal for benchmarking of cancer centers against population-based reference. If the benchmarking should reflect survival experienced by recently diagnosed patients, the period analysis was proposed for such more up-to-date assessment (Brenner and Gefeller, 1996). All calculated reference standards of overall survival are recommended for self-benchmarking of cancer centers. The values should not be applied for mutual comparisons of hospitals.

Key words: population-based cancer registry, overall survival, reference standards, benchmarking.

Úvod

Hodnocení kvality a výsledků léčebné péče musí být vždy podloženo analýzou reálných dat, neboť jenom tak mohou být splněny základní požadavky na:

- *objektivnost* danou definovanými referenčními standardy,
- *aktuálnost* reagující na nejnovější trendy,
- *spravedlnost* pro všechny zapojené subjekty a typy zdravotnických zařízení,
- *flexibilitu* odrážející regionální nebo jiná specifika.

Tyto požadavky samozřejmě platí pro všechny oblasti medicíny, nejen pro onkologii. Současná onkologie si je možná jen o něco více vědoma nezbytnosti objektivního hodno-

cení výsledků péče, což je dáno vlastnostmi nádorových onemocnění a také finančními tlaky, které nutně vedou k racionalizaci systému. Data schopná zajistit výše jmenované atributy přitom nemusí být nijak složitá. Zcela zásadní podmínkou ale je, aby takto používané parametry byly ve stejné podobě k dispozici ve všech hodnocených nemocnicích, a rovněž i na regionální a celostátní úrovni. Jediným způsobem, jak zajistit takovou prostupnost všemi úrovněmi organizace, je vedení standardizovaného populačního registru.

Mimochodem, již samu existenci řádně vedeného populačního registru lze považovat za jeden z ukazatelů kvality zdravotní péče. Je překvapivé, že zdaleka ne všechny vyspělé

evropské země mohou vykázat konsolidovaný populační sběr onkologických dat. Renomovaná práce hodnotící databáze projektu EUROCARE-3 (Capocaccia a kol., 2003) shrnuje data 67 registrů z 22 zemí a konstatuje pokrytí přibližně 25 % jejich celkové populace. Ačkoli zřejmě vinou špatné komunikace do zahraničí není česká registrace dat v této publikaci pochvalně zmiňována, čtenář nezůstane na pochybách, že český Národní onkologický registr (NOR) patří mezi několik málo plně reprezentativních a dlouhodobě standardně spravovaných databází. Již jenom tato skutečnost nás zavazuje k využití těchto dat jako referenčního standardu, nepochybně zajímavého i pro země, které takovými daty nedisponují (Capocaccia a kol., 2003; Ferlay a kol., 2004). Je ovšem otázkou, zda jsou plošná data NOR dostatečně kvalitní pro nastavení věrohodných a smysluplných referenčních standardů výsledků péče. O odpověď na tuto otázku se pokoušíme i v této práci, která má za cíl přiblížit data NOR k využití v jednotlivých zdravotnických zařízeních ČR. Diskuze o referenčních standardech v žádném případě nesměřuje k nastavování nějakých centrálně vymáhaných limitů nebo k porovnávání zdravotnických zařízení. Pro vzájemná srovnávání různých zařízení není retrospektivní populační registr vhodný, i kdyby byl kvalitní a úplný do posledního záznamu. Referenčními standardy zde myslíme agregovaný popis výsledků péče typický pro celou populaci. Takový výstup mohou využívat regiony nebo zdravotnická zařízení především k analýze vlastních výsledků.

Populační data a hodnocení výsledků léčebné péče v onkologii

Zapojení populačních registrů do hodnocení výsledků léčebné péče je samozřejmě limitováno jejich relativně jednoduchou parametrickou strukturou. Těžko můžeme od těchto dat očekávat informační servis vyhovující v detailech provozu konkrétní kliniky nebo nemocnice. Průběžné hodnocení na místech poskytování péče musí být zajišťováno nemocničními informačními systémy, které umožní záznam průběhu léčby, případných komplikací a jejich řešení. Populační data je třeba využívat jen jako informační pozadí pro srovnávání vlastních výsledků oproti regionálním nebo celostátním hodnotám (Sankila a kol., 2003). Toto sebehodnocení může být samozřejmě zaměřeno na velmi široké spektrum parametrů. Již základní epidemiologická data umožní zdravotnickým zařízením posoudit zátěž zhoubnými nádory, analyzovat záchyt zhoubných nádorů v jejich spádové oblasti nebo posoudit úroveň diagnostiky. Klíčovou analýzou v onkologii však je a zůstane analýza přežití, kterou ovšem může poskytnout pouze velmi kvalitní registr se zajištěnou průběžnou aktualizací záznamů. Právě validaci NOR z hlediska informací o přežití je věnován následující text. Nejde totiž pouze o kvalitu zdrojových dat, ale také o použitou metodiku hodnocení a interpretaci získaných výsledků. Informační hodnotu celkového přežití nelze nahradit žádným jiným parametrem a někdy prováděná hodnocení založená například na léčebné odpovědi mohou být zavádějící (např. Shanafelt a kol., 2004). Populační odhady celkového přežití nelze také nahradit subjektivním posuzováním výsledků jednotlivých týmů nebo regionálním hodnocením, všechna tato data jsou zatížena velkou pravděpodobností zkreslení, což platí především pro pokročilá nebo terminální stadia ZN (Christakis a Lamont, 2000; Glare a kol., 2003).

Ačkoli s pojmem „referenční standard přežití“ se velmi často spojuje skórování úspěšnosti léčby, ve skutečnosti je jeho využití mnohem širší a managerské cíle představují spíše menší část aplikací. Referenční standardy celkového přežití jsou využívány pro posouzení vlivu specifických i nespecifických rizikových faktorů a komorbidit (Piccirillo a kol., 2004; Geraci a kol., 2005), k srovnávacímu hodnocení různých léčebných strategií (Vinh-Hung a kol., 2002) anebo ke studiu vztahů mezi průběžně monitorovanými klinickými parametry (Shanafelt a kol., 2004). Referenční hodnocení celkového přežití tedy rozhodně patří do základní informační výbavy současné onkologie a klinického výzkumu.

Na druhou stranu je nutné zdůraznit, že celkové přežití je časově závislý parametr integrující řadu vlivů, které ve chvíli úmrtí již nemusí nijak souviset s léčbou původního nádorového onemocnění. Kromě výpovědi o výsledcích péče je tak tento parametr ukazatelem velmi komplexních populačních trendů. Prodloužení přežití samo o sobě nemusí být jednoznačným důkazem úspěšnější terapie. Krátkodobě se může jednat o důsledek zlepšení diagnostiky a záchytu méně pokročilých stadií s lepším léčebným výsledkem (Welch a kol., 2000). Rovněž regionální rozdíly v přežití mohou být vysvětleny různým podílem klinických stadií v důsledku různé dostupnosti péče nebo diagnostické aktivity (Berrino, 2003).

Komplikovaná interpretace celkového přežití klade velké nároky nejen na standardizaci výpočtů, ale i na adekvátní definici referenčního souboru dat. Přežití může být dokonce samo o sobě nepřímým ukazatelem kvality zdrojového registru dat. U řady diagnóz je totiž z mezinárodních dat známo, jaké přežití lze v populaci o velikosti ČR očekávat a dosáhnout. Pokud analýza registru vykáže výrazně lepší nebo horší přežití než připouští mezinárodní reference, jde s vysokou pravděpodobností o problém reprezentativnosti dat. Pro tyto kontrolní analýzy bývají využívány diagnózy se spíše horším přežitím, které v relativně krátkém čase poskytnou dostatečná a analyzovatelná data, např. akutní leukémie, nádory jater, nádory ORL, karcinom plic (Capocaccia a kol., 2003).

Definice referenčního souboru dat pro populační analýzu celkového přežití

Ačkoli je reprezentativnost populačního registru jedním z nepochybnitných znaků jeho kvality, při hodnocení léčebné péče je spíše překážkou. Populační reprezentativnost totiž znamená téměř neuchopitelnou heterogenitu primárních dat, která sdružují všechny věkové kategorie pacientů a způsoby léčby. Má-li tedy být z populační databáze vygenerován klinicky využitelný standard, musíme postupovat následovně:

- Je nezbytné definovat cílovou populaci, která má být se standardem porovnávána. Různé cílové populace budou mít různé standardy, a to jak v epidemiologických tak i v klinických attributech.
- Je nezbytné definovat parametry, které jsou předmětem referenčního srovnávání.
- V klíčových parametrech je nutné doložit úplnost a věrohodnost zdrojových dat.
- Ze zdrojové populační databáze je nutné separovat základní referenční soubor, který bude odpovídat zvolené cílové populaci a klíčovým parametrům.

Definice referenčního souboru dat není jen otázkou typu záznamů, ale i jejich kvality:

- Do analýzy mohou vstupit pouze záznamy, které jsou konzistentní a úplné.
- Analýza musí pracovat pouze se záznamy relevantními pro daný účel, aby nedošlo k systémovému zkreslení výsledků.
- Referenční soubor musí být dostatečně velký a strukturou vyhovující cílové populaci.

V praxi může analýza lehce sklouznout ke dvěma extrémům, které již z principu nemohou dát relevantní výstupy: (1) do referenční analýzy jsou zapojeny všechny záznamy v registru v naivní víře, že se tak dosahuje té pravé reprezentativnosti anebo (2) jsou úzkostlivě selektovány záznamy vedoucí k souboru, který je sice velmi kvalitní, ale již neodpovídá cílové populaci a nemůže tedy pro ni představovat referenční standard.

Vše výše uvedené platí dvojnásob pro analýzu přežití, která je analyticky komplikovaná a vyžaduje ještě následující vstupy:

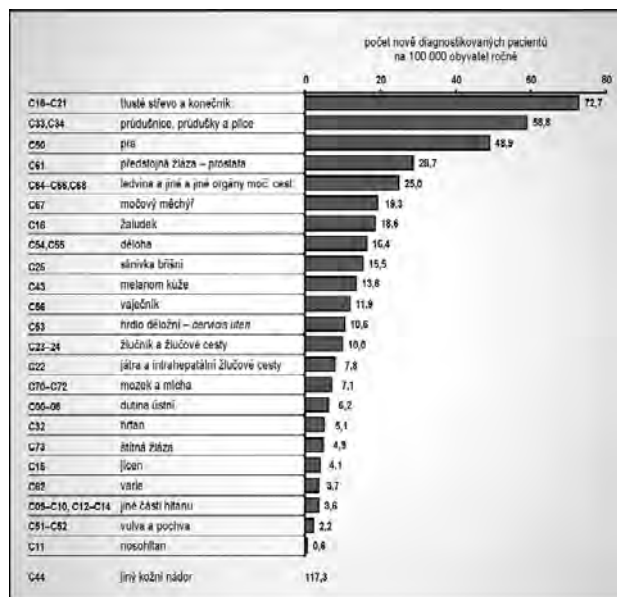
- správně zadané datum diagnózy, datum zahájení léčby a správně vedené průběžné sledování s relevantním datem poslední kontroly,
- přiměřený počet pacientů žijících v době poslední kontroly (tzv. cenzorované body), což souvisí s kvalitou záznamů o kontrolních vyšetřeních a s dostatečnou dobou sledování.

Definice referenčního souboru v podstatě znamená, že se z databáze vypustí všechny záznamy, které neodpovídají cílové populaci a jejichž začlenění do srovnávacího standardu by nepřijatelně zvyšovalo riziko zkreslení. Celý proces musí ovšem být zpětně verifikovatelný. V literatuře jde o poměrně často využívanou metodu. Například Eaker a kol. (2006) analyzovali data populačního registru v Upsale s cílem posoudit rozdíly v léčebné péči dostupné různým věkovým skupinám žen s karcinomem prsu. Základní hypotéza se týkala vlivu rozdílné péče na přežití dvou věkových skupin v rozsahu 50–84 let. Z primární databáze s 12 163 ženami byly před vlastní analýzou vyloučeny ženy mladší 50 let (17,8 %) a starší 84 let (7,1 %), tyto především z důvodu četnějších komorbidit. Další 0,8 % žen bylo vyloučeno pro nedostatečnou dobu sledování nebo pro jiné problémy v záznamech. Až takto získaný základní soubor 9 059 žen byl použit k populačním analýzám.

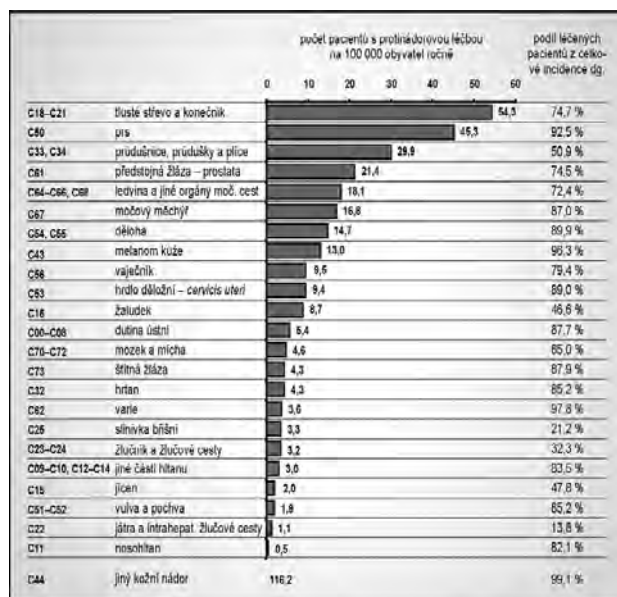
Referenční soubor využitelný pro analýzu přežití v databázi NOR

Databáze NOR jistě představuje základnu pro nalezení smysluplného referenčního souboru s dostatečným počtem záznamů. Při definici jsme postupovali podle renomovaných populačních studií, tedy omezili jsme hledaný soubor na klinicky relevantní cílovou skupinu. První podmínkou byla aktuálnost referenčního souboru, neboť klinicky aktuální analýza nemůže abstrahovat historické trendy. Z tohoto důvodu jsme rozsah analyzovaných dat omezili na období 1995–2002, kdy v databázi NOR můžeme pracovat s validními záznamy podle novějších verzí TNM klasifikace. Analýza výsledků léčby v tomto období již také reflektuje podmínky zdravotnictví nastavené po roce 1989. Data z tohoto období jistě představují dostatečně velký vzorek pro popu-

lační analýzu, celkem je takto k dispozici více než 520 tisíc záznamů o nově diagnostikovaných zhoubných nádorech. Jak ukazuje obrázek 1a je zaznamenána incidence ve všech hlavních diagnostických skupinách dostatečná. Pokud by nastavené časové omezení nevyhovovalo konkrétní diagnostické skupině, lze vstupní data bez problémů rozšířit a všechny následné kroky zůstanou platné.

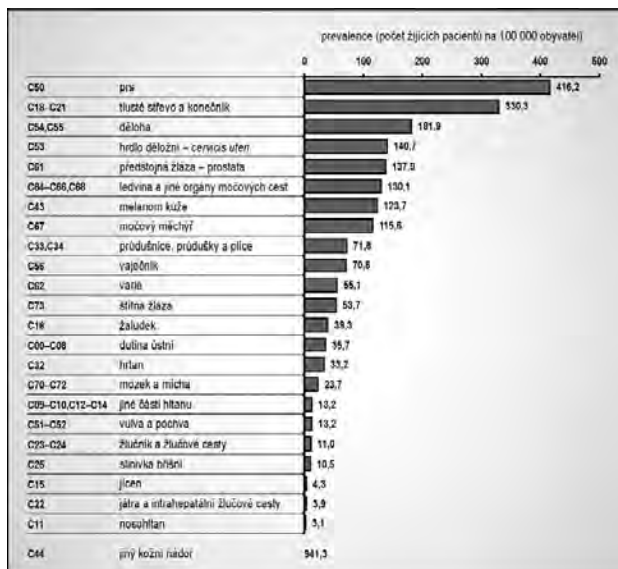


Obrázek 1a.: Incidence zhoubných nádorů v ČR (1995–2003)



Obrázek 1b.: Incidence zhoubných nádorů v ČR (1995–2003) – pacienti s protinádorovou léčbou

Dalším krokem bylo omezení referenčního souboru na léčené pacienty, kteří skutečně podstoupili protinádorovou terapii. Obrázek 1b dokumentuje, že u většiny diagnostických skupin zůstává mezi léčenými převážná většina pacientů a stále tak pracujeme s dostatečným počtem záznamů. Obrázek 2 uzavírá vstupní definici odhadem prevalence na konci sledovaného období, tedy v roce 2003. Obrázek 3 sche-

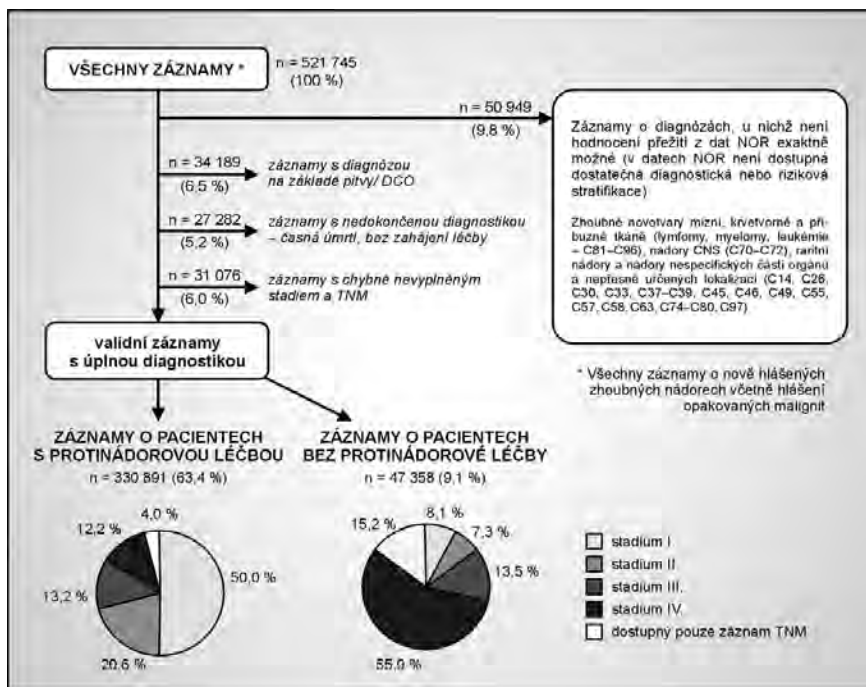


Obrázek 2. Prevalence zhoubných nádorů v ČR v roce 2003

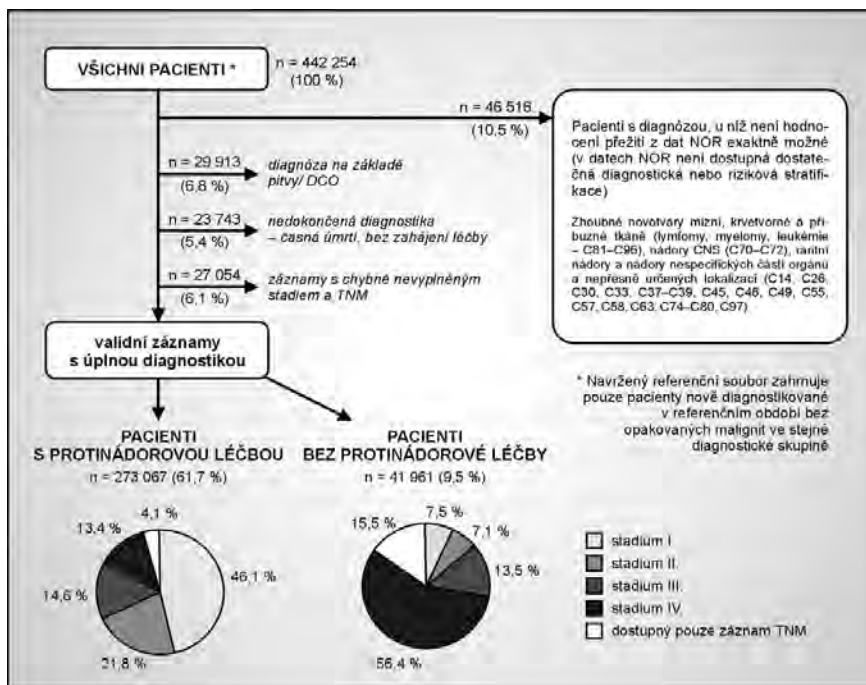
matically znázorňuje všechny kroky, které vedly k vymezení konečného referenčního souboru dat z výchozích $n = 521\,745$ záznamů hlášených od 442 254 jedinečně identifikovaných pacientů (Obrázek 4). Stratifikace na obrázku 4 pracuje pouze s unikátními pacienty a je nezbytná, neboť opakovaně hlášené malignity u téhož člověka by zkreslovaly definici referenčního souboru. Postup uvedený na obrázcích 3 a 4 lze metodicky shrnout a komentovat následovně:

1. Odfiltrování diagnóz, u nichž není exaktní hodnocení výsledků léčby v databázi NOR možné. Jde o diagnózy se zcela specifickou léčbou nebo o diagnózy, kde neexistuje TNM klasifikace nebo má jen omezenou platnost, jako jsou hematologické diagnózy, nádory *in situ* a nádory CNS (Davis a kol., 1997; Fritz a kol., 2000; Howe a kol., 2003).
 - Hodnocení výsledků léčby zde vyžaduje sběr specifických dat, která nejsou v databázi NOR dostupná. Pokud bychom tyto diagnostické skupiny v referenčním souboru databázi ponechali, výsledný referenční standard by neodpovídal většinové populaci pacientů.
 - Nádory dětského věku jsou klasifikovány a zařazeny do analýzy způsobem, který je maximálně kompatibilní se záznamy dospělých pacientů, i když výsledná zařazení ne zcela odpovídají mezinárodní klasifikaci ZN dětského věku (Kramarova a Stiller, 1996).
2. Odfiltrování záznamů s nejasným datem diagnózy, které nemohou být zahrnuty do kalkulace celkového přežití, tedy záznamů diagnostikovaných při pitvě a záznamů DCO.
 - Podíl těchto záznamů je nepřímým ukazatelem kvality dat. Podíl tzv. „death certificate-initiated cases“ by v populaci měl být dlouhodobě stabilní, zvýšený výskyt ukazuje na nekompletnost záznamů ostatních léčených pacientů. Naopak, nízký podíl nepřímo indikuje spolehlivost dat (Berrino a kol., 1995). Provedená analýza dat NOR neodhalila žádné podstatné problémy s touto kategorií (Obr. 3, 4).

3. Odfiltrování záznamů s nekompletní diagnostikou v důsledku časného úmrtí nebo jiné události, která zabránila dokončení diagnostiky a zahájení léčby. Tyto záznamy by znemožňovaly stratifikovanou analýzu přežití pro jednotlivá klinická stadia.
 - Ve shodě s literaturou byla použita hranice časného úmrtí do 1 měsíce od diagnózy (Micheli a kol., 2003). Obrázek 5 dokládá relativně malý podíl těchto problematických záznamů v databázi NOR.
 4. Odfiltrování všech záznamů, které mají problematickou diagnostickou identifikaci, především neuvedené klinické stadium a TNM klasifikaci.
 - Tyto záznamy nelze považovat za validní a věcně správné. Tento problém řeší i řada mezinárodně silných registrů, jak prokázala např. analýza databáze EUROCCARE-3 (Capocaccia, 2003). Klinické stadium je základním faktorem vysvětlující rozdíly ve výsledcích péče a jeho uvedení musí být pro referenční data povinné (Berrino, 2003). Obrázek 5 potvrzuje správnost výběru období 1995–2003, neboť tyto záznamy NOR jsou z hlediska TNM a stadia již ve velmi uspokojivé kvalitě.
 5. Pacienti zahrnutí v referenčním souboru musí mít provedenou poslední kontrolu v relevantním čase a musí mít dostatečnou dobu sledování. Výpočet tak není zkreslen převahou pacientů s nedávno zahájenou léčbou, kteří ještě nemohli výpočet přežití ovlivnit.
 - Tento požadavek ovšem opět omezuje velikost vzorku, neboť abychom zabránili zkreslení v důsledku nevyplněných kontrolních hlášení, nesmíme používat zcela aktuální data. Z hlediska databáze NOR se časové omezení zpětně po rok 2003 jeví jako plně dostatečné. Referenční soubor dat takto není zkreslen zpožděním hlášením incidence.
 6. Na zvážení dále zůstává vyloučení pacientů, kteří mají prokázány více než jeden zhoubný nádor v době posledního kontrolního vyšetření. V naší analýze jsme tyto pacienty ponechali v souboru, pro referenční analýzy je ale uvažován pouze první diagnostikovaný tumor. Obrázek 3 tedy definuje referenční soubor pro záznamy zhoubných nádorů, ale zásadní je obrázek 4 pracující s unikátními pacienty. V případě, že byly ve stejném čase diagnostikovány nádory dva, pro závažné analýzy se bere ten s horším klinickým stadiem a horší prognózou. Sumární přehled výskytu opakovaných zhoubných nádorů u jednoho pacienta přináší obrázek 10.
- Výše popsaný postup může být samozřejmě kritizován, neboť vypouštění záznamů s nedokončenou diagnostikou v důsledku časného úmrtí nadhodnocuje celkový odhad přežití. Námitka z epidemiologického hlediska jistě oprávněná, cílem zde popisovaných analýz je ale nastavení referenčního standardu pro hodnocení léčebné péče. Zvolený postup lze obhajovat ještě následujícími argumenty:
- a) Populační referenční soubor platný pro zdravotnická zařízení nemůže pracovat s pacienty, kteří s léčbou prakticky nepřišli do styku.
 - b) Podíl DCO a jinak problematických nálezů by měl být v populaci stabilní; pokud se incidence těchto pacientů dlouhodobě mění anebo kolísá, jde zřejmě o problém kvality a úplnosti dat v registru, nikoli o problém referenčních analýz.
 - c) Navržený systém filtrace je plně vratný a žádný ze záz-



Obrázek 3.: Přehled záznamů v Národním onkologickém registru za navržené referenční období 1995–2003



Obrázek 4.: Navržená cesta k referenčnímu souboru pro populační analýzy přežití (1995–2003)

namů není navždy vymazáván. Pro obecné populační analýzy si tak lze představit analýzu zahrnující všechny záznamy o přežití, bez ohledu na jejich kvalitu a původ. Pro hodnocení výsledků péče je však nutné trvat na nastavených kritériích kvality, které mimo jiné zajišťují i interpretační hodnotu výsledku.

d) Zaměření referenčního souboru na data léčených pacientů povede samozřejmě k lepším hodnotám přežití, než

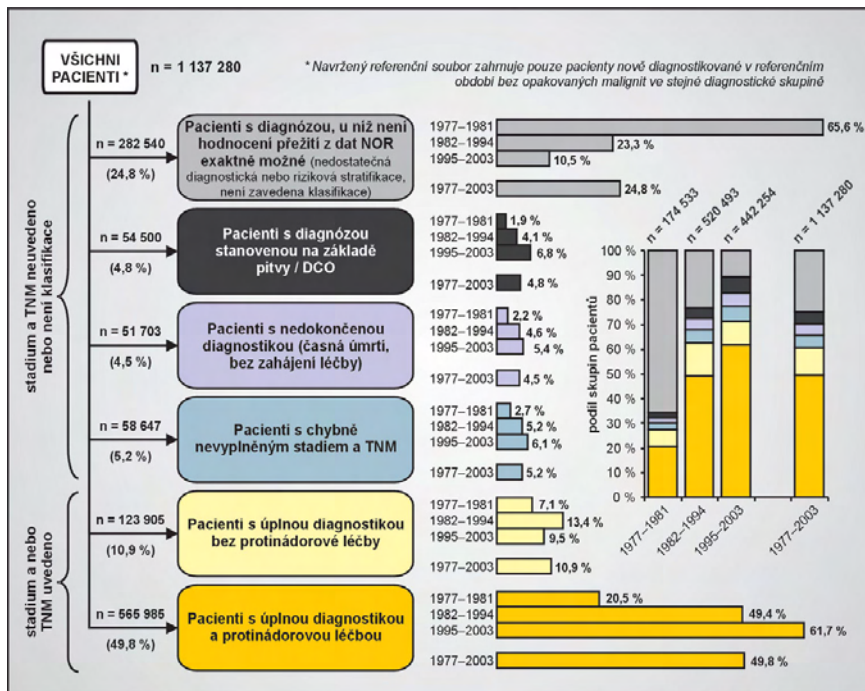
tyto tzv. „unstaged“ záznamy hodnoceny odděleně a je pro ně často uváděno přežití srovnatelné s klinickým stadiem 2 až 3, což je ve shodě s našimi závěry (Gatta a kol., 2000; Sant a kol., 2003; Brenner a Arndt, 2005).

Závěrem této části je možné konstatovat, že databáze NOR obsahuje v aktuálním období dostatečně validní záznamy pro referenční analýzu celkového přežití. Ve shodě s mezinárodními standardy se nám podařilo definovat referenční

by umožnila analýza celkové populace. Vše je otázkou účelu a smyslu analýzy. Chceme-li poskytnout reprezentativní obrázek o mortalitě a prevalenci daného onemocnění v celé populaci, bude jistě správně zařadit do analýzy všechny záznamy, tedy i neléčené pacienty nebo pacienty s nezahájenou primární léčbou v důsledku časného úmrtí. V takovém případě má analýza přežití spíše epidemiologický charakter. Chceme-li ale poskytnout srovnávací standard pro zdravotnická zařízení nebo doložit změnu v přežití v důsledku změny v léčbě, musíme se zaměřit na pacienty, kteří měli vůbec šanci tímto procesem projít. Obdobný postup filtrace je využíván u mnoha průkazných populačních studií (např. Brenner a Arndt, 2005).

Výsledkem je pak soubor kvalitních a věrohodných záznamů, které zachycují přežití léčených pacientů s řádně dokončenou diagnostikou. Jak dokumentují Obrázky 4 a 5, i následná separace léčených a neléčených pacientů ještě stále poskytuje dostatečně velký vzorek pro populační analýzy. U léčených pacientů logicky převažují méně pokročilá klinická stadia, jak dokumentuje i Obrázek 7. Obrázek 8 dále na datech z roku 2003 potvrzuje velmi uspokojivé rovnoměrné rozložení referenčního souboru mezi regiony ČR.

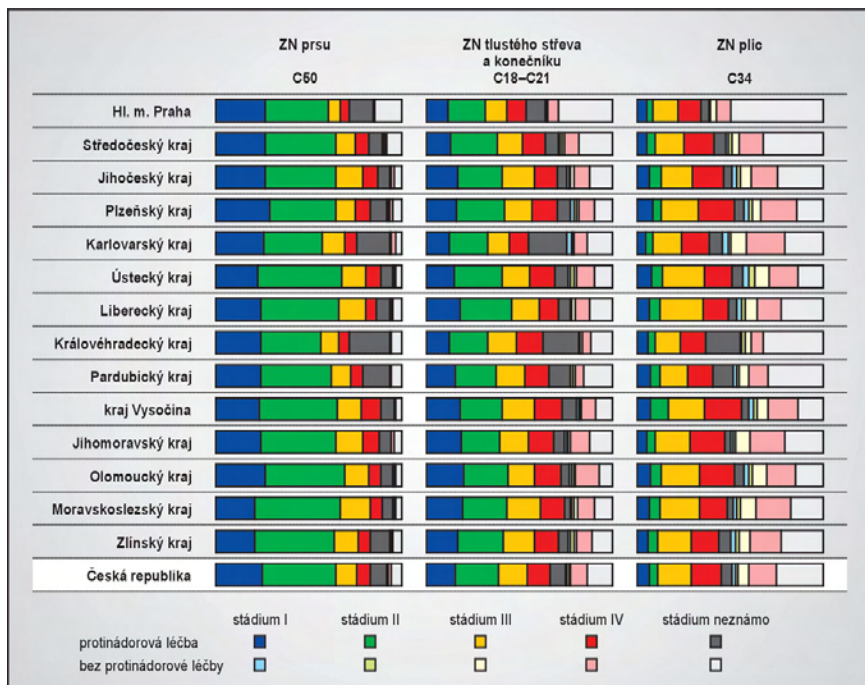
V případě databáze NOR je tedy při definici referenčního souboru jedinou skutečnou ztrátou skupina pacientů, u kterých nebyla bez objektivních důvodů zaznamenána TNM klasifikace a klinické stadium. Nicméně tyto pacienti dosahují u většiny diagnóz spíše středních hodnot přežití a jejich vypuštění tedy není zdrojem systémového zkreslení. S rostoucí kvalitou registru v čase pak podíl problematických záznamů klesá, ve zvoleném referenčním období 1995–2003 jde pouze o 6,0 % záznamů (Obr. 3). V literatuře jsou většinou



Obrázek 5: Využitelnost záznamů NOR pro populační hodnocení přežití

zení, alespoň v té míře rozlišení, kterou umožňuje databáze NOR. Je tedy možné definovat populační standardy pro různá zařízení dle velikosti a případně dále třídit záznamy dle místa léčby. Selektce referenčních záznamů podle místa léčby není v literatuře ničím vzácným, neboť do referenčních analýz je nutné začleňovat pouze data z věrohodných zdrojů. Tedy nejlépe z větších nemocnic, kde bývá pacient komplexně léčen na jednom místě, bez předávání dalším zdravotnickým zařízením (např. Vinh-Hung a kol., 2002). Tento rozměr hodnocení není ovšem nijak jednoduchý, neboť definici tzv. „high-volume“ nemocnic není možné provést paušálně pro všechny typy nádorů. Z tohoto důvodu byla navrženo členění zdravotnických zařízení podle počtu léčených pacientů v rámci agregovaných diagnostických skupin nádorů (Obrázek 8).

Metoda hodnocení přežití z populačních dat a NOR



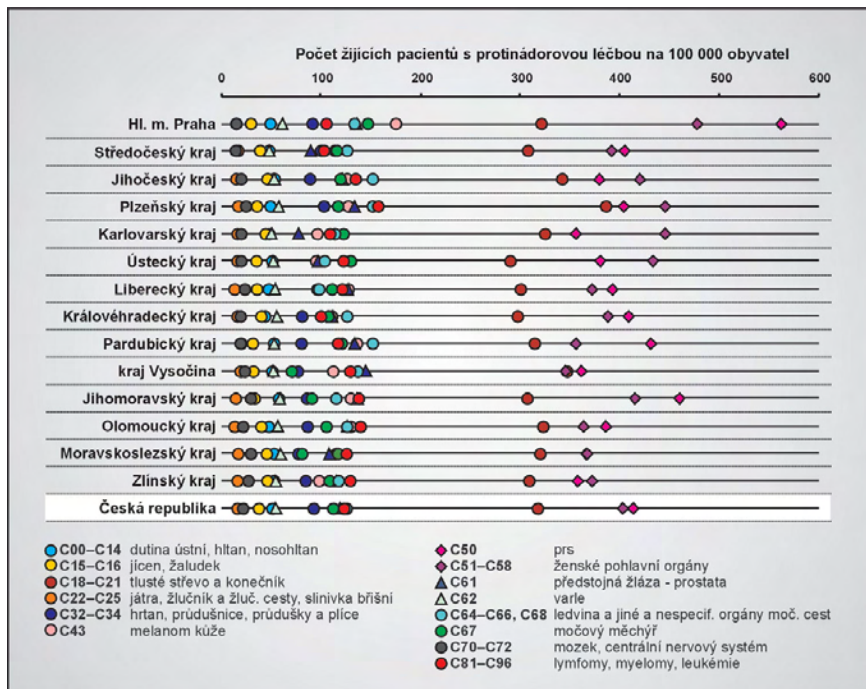
Obrázek 6: Léčba pacientů dle klinických stadií (1995-2003) na příkladu tří diagnostických skupin

soubor, který může sloužit jako základ pro klinické komparace a který poskytuje dostatečně velký počet záznamů i pro detailní stratifikace. V případě potřeby lze především pro vzácnější diagnostické skupiny zvolené období 1995-2003 rozšířit, ovšem s tím, že kritéria kvality dat zůstávají v platnosti.

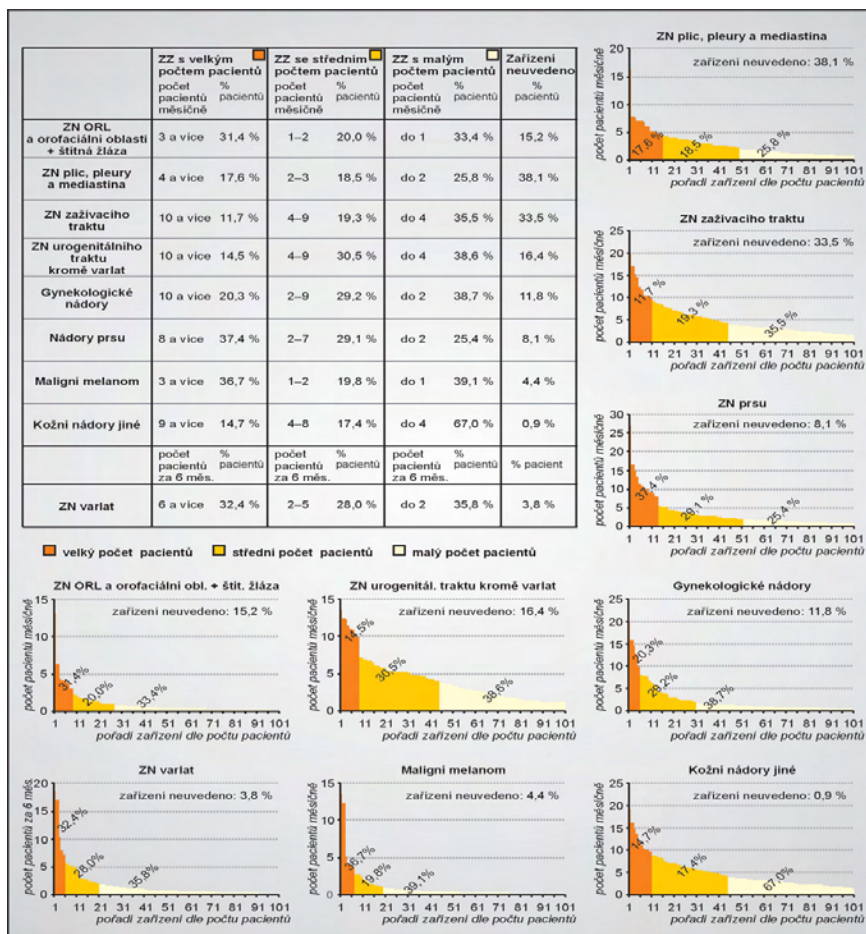
Obrázky 8 a 9 dokumentují, že navržený referenční soubor pokrývá všechny kategorie velikostí zdravotnických zaří-

záření a různé doby sledování. Náhradním řešením může být alespoň dočasně hodnocení výsledků péče z více pohledů. Do popředí tedy vystupují jiné, krátkodobě získatelné parametry jako je léčebná odpověď, výskyt vážných komplikací, apod.

2. Obraz přežití měřený na dané kohortě pacientů nesouvisí pouze s léčbou, ale je určován řadou dalších faktorů a charakteristik pacientů, minimálně například věkem.



Obrázek 7.: Léčení pacienti se zhoubnými nádory v roce 2003 – srovnání regionů ČR



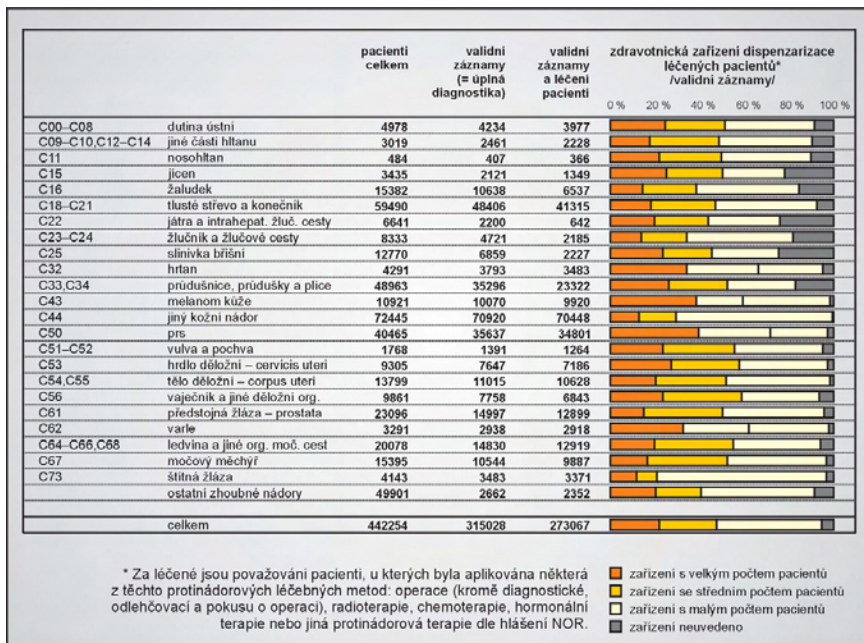
Obrázek 8.: Přehled zdravotnických zařízení ČR (ZZ) dle počtu dispenzarizovaných onkologických pacientů za období 1995–2003

Vzájemná srovnatelnost menších jednotek je tak ovlivňována charakteristikami pacientů, které nemohou být pod kontrolou. Přímochar srovnávání křivek přežití více zdravotnických zařízení nebo regionů tedy může být bez populační standardizace velmi zavádějící.

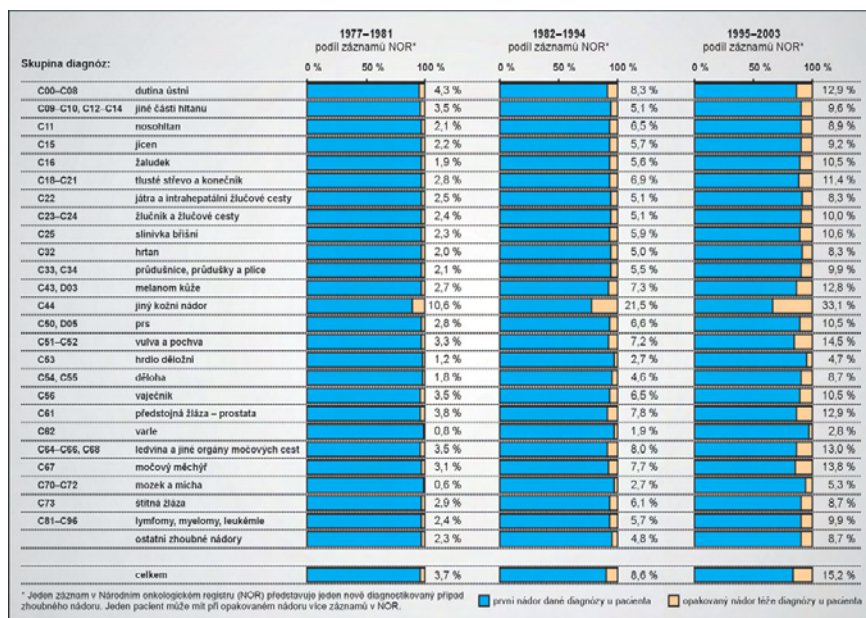
3. Celkové přežití patří mezi parametry, které označujeme za tzv. „integrující“. Tím je řečeno, že odráží různorodé vlivy, které nesouvisí jen s kvalitou léčebné péče. Zvláště u časných stadií řady diagnóz dosahuje medián přežití mnoha let a vztahuje se tak k pacientům, kteří byli diagnostikováni a léčeni podle jiných pravidel než v současnosti. Tento fakt může zcela znehodnotit analýzu dlouhodobých trendů.

Z výše uvedeného vyplývá, že pro analýzu přežití z populačních dat potřebujeme robustnější metodiku než přímočarou analýzu křivek přežití a odhady mediánu přežití. Takové analýzy lze provádět v klinických studiích nebo kdekoli, kde je zaručena srovnatelnost vzorků; u populačních dat se ale musíme bohužel potýkat s výrazně větší heterogenitou srovnávaných jednotek.

1. Vliv náhodných časových fluktuací a heterogenity vzorku částečně řeší odhady x -letého přežití (typicky 5-, 10- 20letého). Čím větší časový rámec je pokryt, tím jsou výsledky stabilnější, neboť výpočet agreguje více ročních záznamů sledování. Výstup je uváděn v procentech pacientů, kteří dosáhli hranice x -letého přežití. Následující odstavce definují metody vhodné pro tyto populační odhady (viz též schéma uvedené na Obrázku 11).
2. Potřebnou populační standardizaci výstupů zavádí vážení odhadů x -letého přežití v hodnocené kohortě s ohledem na stav celkové populace, tedy výpočet tzv. relativního přežití. Výpočet vztahuje x -leté přežití ve vybrané skupině pacientů k přežití dosaženému v témže období v normální populaci, která odpovídá skupině pacientů věkem i poměrem pohlaví (tzv. „matched population“). Ke konkrétnímu



Obrázek 9. Velikost navrženého referenčního souboru pro populační analýzu přežití (1995–2003)



Obrázek 10. Opakované zhoubné nádory v téže diagnóze u pacientů v datech NOR

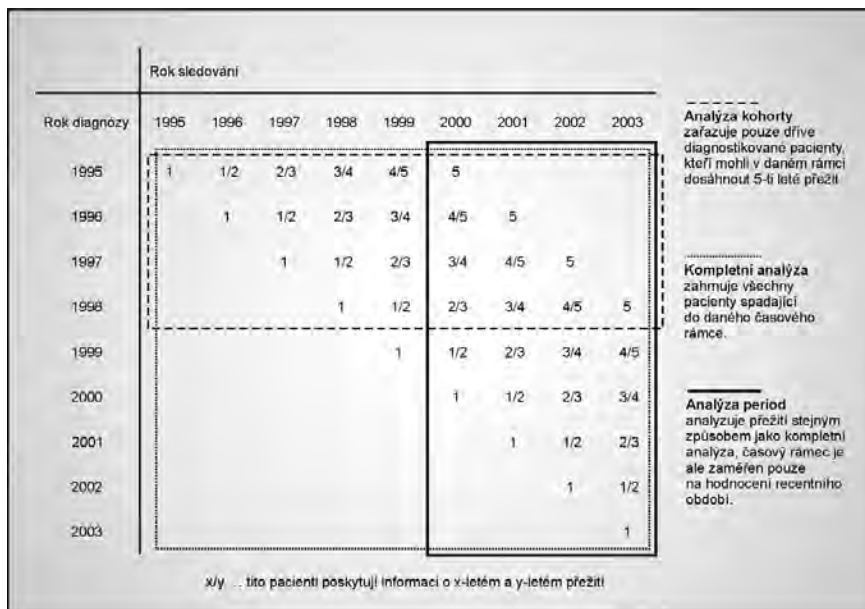
výpočtu lze doporučit metodu dle Hakulinena (Hakulinen, 1982; Hakulinen a Abeywickrama, 1985) a výsledný odhad relativního přežití dále doplnit ukazatelem variability, například standardní chybou nebo pře počítaným intervalem spolehlivosti (Greenwood, 1926; Altman, 1991). Relativní přežití je tedy populačně váženým odhadem přežití dané kohorty pacientů. Tato parametrizace je velmi rozšířená a není tedy problém nalézt referenční data (Henson a Ries, 1995; Brenner, 2002) nebo algoritmy i softwarové nástroje (Pohar a Stare, 2006).

3. Běžnou metodou výpočtu x-letého absolutního nebo relativního přežití je tzv. kohortní analýza (Cutler a Ede-

rer, 1958; Kaplan a Meier, 1958; Ederer a kol., 1961; Piccirillo, 2004). Pojem se vztahuje ke způsobu, kterým analýza vymezuje kohortu pacientů pro odhad x-letého přežití. Například 5leté přežití hodnocené pro období 2000-2002 je odhadováno z dat sledování pacientů diagnostikovaných zpětně v letech 1995 – 1997. Analyzovaná kohorta pacientů je tedy definována retrospektivně dle data diagnózy a vrací tak výstupy analýzy zpět, což je zvláště patrné u 10- a víceletého přežití (Obr. 11). Výstup metody tak ne zcela dostatečně zachytává nejnovější změny v čase, např. v důsledku vývoje diagnostiky nebo léčebných možností.

4. Řešením více reagujícím na časově aktuálnější data může být nedávno validovaná analýza časových period, tzv. „period analysis“ (Brenner a Gefeller, 1996; Brenner a kol., 2004). Kohortní analýza kalkuluje 5leté přežití k období 2000–2002 na kohortě pacientů diagnostikovaných v letech 1995–1997, tedy potřebných x let zpětně. Analýza period naopak započítává data pouze ze sledování v daném recentním období 2000–2002, tedy včetně posledního roku, ke kterému je přežití kalkulováno. Pro pacienty diagnostikované v letech 2000–2002 je možné odhadnout přežití 1 rok po diagnóze, pacienti z let 1998–2000 přispívají k posouzení přežití 2 roky od diagnózy atd. (Obr. 11). Tato metoda může pomoci především u dat, kde se přežití významně mění v důsledku vývoje diagnosticko-léčebných postupů. Po adekvátní validaci by bylo možné ji doporučit i pro analýzu přežití ve zdravotnických zařízeních, neboť odráží aktuální výsledky péče (Brenner a Hakulinen, 2002). Nevýhodou je však i v literatuře doložené optimistické nadhodnocení x-letého přežití, zvláště u diagnóz, kde aktuální změny diagnostiky přinášejí pozitivní změnu v klinických stádiích, např. u karcinomu prostaty (Talback a kol., 2004; Brenner a kol., 2004).

5. Kompromisem mezi poněkud extrémními přístupy kohortní analýzy a analýzy period je tzv. kompletní analýza (Brenner a Gefeller, 1996). Časový rámec pro výpočet zahrnuje opět všechny diagnostikované roky včetně těch recentních, kompletní analýza se tedy



Obrázek 11. Metodické schéma hodnocení 5letého přežití na příkladu období 1995–2003.

z tohoto pohledu chová podobně jako analýza period. Na rozdíl od ní, ale neomezuje časový rámec „zleva“ a zahrnuje i data z průběžného sledování dříve diagnostikovaných pacientů (Obr. 11). Jelikož tento postup nevrací časový rámec striktně x let zpět a záro-

standardizován a ukazuje, zda u dané skupiny pacientů nedochází v zdravotnickém zařízení ke zvýšené mortalitě oproti celkové populaci. Pro hodnocení klinicky relevantních dat (pouze léčení pacienti, časově aktuální data) proti referenčnímu standardu navrhuje jako optimální tzv.

veň zahrnuje i výsledky recentních sledování, bývá v literatuře často označován za objektivnější a přesnější než jiné postupy (Brenner a kol., 2002; Brenner a kol., 2004).

Výsledné návrhy standardů pro hodnocení přežití z dat NOR

V otázce hodnocení přežití na základě populačních dat tedy není metodických pochyb. Standardní metodika dle Kaplana a Meiera může být aplikována pouze pro srovnávání výsledků různě léčených skupin „uvnitř“ zdravotnických zařízení, vždy však pouze jsou-li tyto skupiny přibližně stejně velké a jsou-li sledovány po přibližně stejnou dobu. Jakmile tyto „lokální“ výsledky mají být populačně zobecněny, je nezbytné volit odhad absolutního a relativního x-letého přežití. Odhad relativního přežití je již sám o sobě populačně

Tabulka 1. Hodnoty 5letého absolutního a relativního přežití kalkulované KOMPLETNÍ analýzou na referenčním souboru dat Národního onkologického registru ČR za období 1995–2003. Souhrnná analýza výsledků u pacientů s protinádorovou léčbou.

1a. Analýza dat pacientů s protinádorovou léčbou ze všech typů zdravotnických zařízení

Diagnostická skupina	Všechna stadia			Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití
C00-C08 Dutina ústní	3977	41,0	50,8	1733	61,8	78,8	733	31,9	36,6	1388	18,8	21,5
C09-C14 Hltan a nosohltan	2594	30,3	35,1	368	51,4	59,8	542	37,2	43,7	1618	23,8	27,3
C15 Jícen	1349	9,2	10,9	506	16,6	19,9	422	7,0	7,9	349	2,4	2,8
C16 Žaludek	6536	25,0	32,1	3167	40,8	52,6	1586	11,9	14,8	1488	3,7	4,8
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	41314	44,0	57,1	23350	58,0	75,5	9078	36,3	46,5	7643	10,0	12,8
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	642	12,6	14,6	94	28,1	32,6	159	23,1	26,6	319	6,1	6,9
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	2183	18,1	22,5	900	33,2	41,4	373	12,2	15,3	771	5,1	6,3
C25 Slinivka břišní	2227	6,8	7,9	523	17,6	21,3	375	8,5	9,5	1050	1,6	1,9
C32 Hrtan	3482	46,7	55,3	1567	65,2	78,4	778	44,3	52,0	1077	22,5	25,3
C34 Průdušky a plíce	23320	11,2	13,1	5539	28,5	33,2	8837	8,1	9,6	7892	2,8	3,3
C43 Melanom kůže	9920	71,8	84,1	7956	79,8	92,6	1254	43,6	55,2	391	17,4	21,2
C50 Prs	34800	70,0	80,3	25946	80,6	91,6	4904	50,2	59,8	2808	20,5	24,8
C51-C52 Vulva a pochva	1264	49,3	60,9	865	61,1	75,4	229	25,9	33,9	119	14,4	16,3
C53 Hrdlo děložní - cervix uteri	7186	69,5	73,2	5055	81,5	85,6	1489	43,1	46,4	393	13,6	14,3
C54 Tělo děložní - corpus uteri	10628	74,3	84,6	9062	79,4	90,4	851	44,3	50,6	350	23,5	26,9
C56 Vaječník	6843	47,8	51,7	2779	78,3	84,7	2021	32,7	35,5	1733	17,7	19,0
C61 Předstojná žláza - prostata	12897	50,6	74,9	6881	66,1	97,6	1771	54,7	80,8	3559	24,8	37,0
C62 Varle	2918	88,3	90,3	2406	94,1	96,3	418	56,5	57,3	*	*	*
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	12916	58,4	69,9	7609	74,7	89,0	2476	53,2	64,2	2140	15,7	19,1
C67 Močový měchýř	9886	59,7	78,7	7825	65,6	86,6	659	23,7	32,5	616	16,9	21,4
C73 Štítná žláza	3371	87,4	94,0	2579	94,6	101,2	352	76,3	84,3	349	51,5	56,9
Ostatní zhoubné nádory	2350	49,6	58,7	1324	61,9	73,9	326	43,1	51,0	451	19,0	21,5

* U diagnózy C62 není stadium 4 definováno v TNM klasifikaci.

Ib. Analýza dat pacientů s protinádorovou léčbou ve zdravotnických zařízeních s velkým počtem pacientů dané diagnostické skupiny (viz též Obr. 8)

Diagnostická skupina	Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití
C00-C08 Dutina ústní	445	61,6	73,4	190	39,3	44,6	312	21,6	25,1
C09-C14 Hltan a nosohltan	73	65,1	74,7	102	49,1	55,7	281	29,0	34,1
C15 Jícen	128	23,3	26,2	112	8,6	9,6	77	6,9	8,0
C16 Žaludek	403	52,0	65,3	241	19,5	22,2	231	3,5	4,8
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	3938	65,6	82,2	1860	40,9	50,3	1486	13,7	16,4
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	19	32,9	35,8	34	37,0	42,2	63	6,6	6,7
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	148	46,4	53,1	52	19,7	22,3	86	13,3	14,4
C25 Slinivka břišní	164	20,4	23,2	117	17,9	20,0	201	5,2	5,4
C32 Hrtan	544	63,7	77,3	285	47,6	56,8	361	30,4	34,1
C34 Průdušky a plíce	1462	34,1	39,6	2382	9,6	11,2	2065	3,8	4,5
C43 Melanom kůže	3086	82,2	93,8	540	45,0	55,8	115	24,1	28,4
C50 Prs	10883	83,9	93,3	1808	54,9	63,0	874	25,8	29,4
C51-C52 Vulva a pochva	206	66,2	81,9	62	37,5	49,3	31	29,6	33,2
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	1336	80,3	84,5	481	54,2	57,7	94	17,9	19,0
C54 Tělo děložní - corpus uteri	1805	81,6	93,0	243	50,8	57,9	75	34,6	38,9
C56 Vaječník	677	86,6	92,0	591	41,9	45,5	313	23,8	25,8
C61 Předstojná žláza - prostata	1119	77,4	108,8	289	64,4	90,2	416	35,2	50,1
C62 Varle	785	95,9	97,9	144	58,3	58,9	*	*	*
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	1466	78,2	91,9	543	55,6	68,6	397	17,4	20,6
C67 Močový měchýř	1201	69,5	91,2	148	28,7	44,2	97	19,8	22,1
C73 Štítná žláza	308	90,5	95,3	42	80,6	90,7	38	51,7	61,2
Ostatní zhoubné nádory	267	61,3	67,9	61	56,4	64,3	102	26,3	27,5

* U diagnózy C62 není stadium 4 definováno v TNM klasifikaci.

Zdravotnická zařízení byla dle počtu pacientů tříděna na základě záznamů databáze NOR o pracovišti poskytujícím dispenzární péči. Jde tedy o pouze o první krok analýzy, na kterých bude nutné v ČR dále pracovat. Jinou možnost dostupná populační data nedávají, neboť záznamy o hlásícím pracovišti a pracovišti primární péče jsou řádně zavedeny až od roku 2006. Řešením by bylo zapojit do těchto retrospektivních analýz centrální data plátců zdravotní péče, která by exaktní určení objemu výkonů nemocnic umožnila.

kompletní metodu odhadu x-letého přežití (Obr. 11). Pokud má odhad x-letého zahrnout výsledky dosažené u pacientů diagnostikovaných především v posledních letech, je možné doporučit analýzu časových period dle Brennera (Brenner a Gefeller, 1996; Brenner a kol., 2004).

Analýzu přežití jsme aplikovali na referenční soubor dat extrahovaný z databáze Národního onkologického registru ČR (Obr. 4 a Obr. 9) a vypočítali jsem odhady 5letého absolutního a relativního přežití. **Výsledky výpočtů a konečné návrhy referenčních populačních hodnot přežití jsou pro hlavní diagnostické skupiny uvedeny v tabulce 1.** Data v tabulce 1 je možné komentovat následovně:

- **Tabulka 1** shrnuje odhady 5letého absolutního a relativního přežití kalkulované dle klinického stadia, u pacientů s protinádorovou léčbou. Výpočty jsou provedeny tzv. kompletní analýzou přežití, kterou na základě výše uvedené diskuze považujeme i pro česká data za objektivnější než jiné postupy.
- Podkladem pro Tabulku 1 jsou výhradně validovaná data NOR z referenčního souboru 1995–2003 (viz též Obrázek 4 a 9). Jelikož jde o standardy pro zdravotnická zařízení, jsou odhady přežití kalkulovány na subpopulaci skutečně protinádorově léčených pacientů.

- **Tabulka 1a** shrnuje výsledky tohoto výpočtu pro jednotlivá klinická stadia zhoubných nádorů léčených pacientů ze všech typů zdravotnických zařízení (ZZ). Odhady v **Tabulce 1b** přinášejí detailní obraz přežití pouze pro ZZ s velkým počtem pacientů dané diagnostické skupiny (viz též Obr. 8).

Použitelnost záznamů o zdravotnickém zařízení v referenčních datech NOR

Výše diskutovaná Tabulka 1b uvádí referenční standardy 5letého přežití pacientů s nádory, avšak kalkulováno pouze pro zdravotnická zařízení s velkým objemem pacientů dané diagnostické skupiny. Data pro tuto analýzu byla získána odděleně pro jednotlivé diagnostické skupiny (Obr. 8). Tyto analýzy je třeba vnímat jako první krok zkvalitňující odhady počítané na celém vzorku, neboť teoreticky by výsledky „velkoobjemových“ zařízení měly být maximálním dosaženým výsledkem léčby. V našem případě jde ale skutečně pouze o první krok, neboť referenční data NOR z období 1995–2003 nenabízejí jednoznačnou identifikaci zdravotnického zařízení odpovědného za primární léčbu pacienta. K analýze v Tabulce 1b jsme museli využít záznamy o **pracovišti dispenzární péče**, neboť je nejlépe zaznamenaným údajem za celou historii NOR s rostoucím počtem záznamů (v hodnoceném referenčním období >

84% uvedených záznamů).

Údaje o zařízeních poskytujících léčbu jsou využitelné až od roku 1995, zařízení operace má vyplněno 65–72 % záznamů, zařízení radioterapie 15–17 %, zařízení chemoterapie 16–18 %, zařízení hormonální léčby 7–8 % a zařízení jiné léčby 1–3 %. Nejvíce úplným údajem je pak zařízení hlásícího lékaře, je však k dispozici až od roku 2000 (úplnost 92–97 %), což je příliš krátká doba pro využití v analýze přežití. V NOR je zaznamenáván též údaj o zařízení praktického lékaře, jeho použitelnost pro hodnocení poskytování léčebné péče je však diskutabilní (úplnost od roku 1995 je 38–48 %).

Z těchto důvodů bylo využití záznamů o pracovišti dispenzární péče jedinou možností a naše identifikace zařízení s velkým počtem pacientů je tedy ale pouze přibližná (Obr. 8, Tabulka 1b). Nicméně lze hypoteticky tvrdit, že nabízené výsledky nejsou závažně zkresleny, neboť velká pracoviště výrazně pravděpodobněji dispenzarizují pacienty ze své spádové oblasti, kteří v nich byli také léčeni. V těchto analýzách bude nutné pokračovat, a k tomu se nabízejí dvě možnosti.

- Postupem času (za 2–3 roky) bude období plnění údajů o zařízení hlásícího lékaře v NOR vedeno dostatečně dlouho pro analýzu přežití.
- Data NOR by mohla být konfrontována s centrálními daty plátců zdravotní péče, což by obohatilo obě strany. Plátců zdravotní péče by získali diagnostická data a data o pokročilosti onemocnění, NOR naopak velmi přesnou identifikaci zdravotnických zařízení zapojených do léčby.

Rozvaha nad dalšími metodami hodnocení přežití v datech NOR

Je samozřejmé, že hodnocení relativního přežití na datech NOR nabízí mnohem více možností, než jen výpočet pro pacienty s protinádorovou léčbou tak, jak to udává Tabulka 1. Kromě výpočtu i pro jiné podskupiny pacientů je také možno srovnat různé metody výpočtu. Z tohoto důvodu jsme formou přílohy ke článku zařadili i následující výsledky:

- **Příloha 1** tabelárně shrnuje výsledky přežití pro celou skupinu pacientů s referenčním souborem (validní data pacientů v NOR, 1995–2003), s následným dělením na data pacientů s protinádorovou terapií a bez ní. Příloha nestratifikuje výsledné hodnoty dle klinického stadia a slouží tedy pouze jako celkový obraz přežití pacientů v aktuálním referenčním souboru NOR.
- **Příloha 2** obsahuje odhady přežití pacientů z referenčního souboru, kalkulované dle klinických stadií ZN v době diagnózy (stadium I+II, III, IV). Takto jsou agregovány hodnoty pro pacienty s protinádorovou terapií i bez ní. Jde tedy opět o spíše obecný ukazatel přežití všech pacientů v referenčních datech, na rozdíl od přílohy 1 ale již dle klinických stadií.
- **Příloha 3** kopíruje plán přílohy 2 a obsahuje odhady 5letého přežití dle klinických stadií v době diagnózy, jedná se však pouze o pacienty s kompletní diagnostikou, u kterých byla zahájena protinádorová terapie. Jde o referenční odhady pro skutečně protinádorově léčené pacienty, kalkulované pro referenční soubor bez rozlišování typu a velikosti zdravotnického zařízení.
- **Příloha 4** uzavírá sadu analýz odhady provedenými na celkové populaci všech osob v NOR, včetně záznamů

DCO nebo pacientů s velmi časným úmrtím. Odhady v příloze 4 tedy nemohou být použity k hodnocení kvality péče v zdravotnických zařízeních, neboť zahrnují i údaje od pacientů, kteří se s vlivem nemocnic nemohli setkat. Jde o odhad přežití celé populace pacientů se zhoubnými nádory a jako takový má především epidemiologický význam.

- Analýzy absolutního i relativního přežití v přílohách 1–3 jsou provedeny všemi třemi možnými metodami, tedy tzv. analýzou kohort, kompletní analýzou a analýzou period. Z výsledků je evidentní, že analýza period pracuje s menším vzorkem pacientů a její časový rámeček dává větší váhu posledním rokům sledovaného období, tedy v našem případě období 2001–2003. Konečné odhady relativního přežití provedené analýzou period jsou u většiny diagnóz a klinických stadií o 15–25 % vyšší než při započítání celého sledovaného období kompletní analýzou (Příloha 1–3). Tyto výsledky jsou ve shodě s mezinárodní literaturou (Brenner, 2002; Brenner a kol., 2004). Náchylnost analýzy period k nadhodnocování odhadů je v našem případě zřejmě ještě posílena předchozí filtrací souboru dat, kdy se zaměřujeme především na léčené pacienty.

Rozvaha nad velikostí vzorku pro referenční hodnocení přežití

Při hodnocení přežití pacientů z jednotlivých zdravotnických zařízení je nutné věnovat velkou pozornost velikosti vzorku, a to především počtu pacientů s kompletním sledováním. V hodnocení klinických studií je tomuto tématu věnována až extrémní pozornost (Schoenfeld a Richter, 1982; Ahn a Anderson, 1998; Halabi a Singh, 2004). Avšak při hodnocení epidemiologických dat toto téma poněkud ustupuje do pozadí, neboť větší autorův automaticky předpokládá dostatečnou velikost vzorku, ne-li přímo jeho vyčerpávající reprezentativnost. Při standardizaci odhadů absolutního i relativního přežití podle věku a pohlaví se ale při dělení pacientů do subkategorií můžeme dostat do situace, kdy se v některých skupinách ocitne nedostatečný počet pacientů.

Jak je již řečeno výše, odhad pravděpodobnosti přežití a jeho variabilita souvisí zejména s pacienty s kompletními záznamy. Zjednodušeně lze říci, že cenzorování snižuje počet pacientů, které máme k dispozici pro odhad pravděpodobnosti přežití. Dickman a Hakulinen (2003) proto definují tzv. efektivní velikost vzorku v daném čase od začátku sledování, což je odhad skutečného počtu pacientů, kteří se reálně podílejí na získané hodnotě pravděpodobnosti přežití (např. efektivní velikost vzorku podílející se na pětiletém odhadu přežití). Domníváme se, že tato charakteristika, byť se jedná pouze o odhad, lépe ukazuje na reálnou vypočítací hodnotu souboru pacientů než jejich absolutní počet. Efektivní velikost vzorku by měla odpovídat matematickým předpokladům (zejména asymptotické normality), na jejichž základě byly odvozeny odhady přežití a ukazatele variability, a to i v případě jednotlivých subkategorií pro standardizaci odhadů podle věku a pohlaví. Na základě simulačních studií (Halabi a Singh, 2004) navrhuje minimální efektivní velikost vzorku 20 pacientů v každé standardizující sub-

Příloha 1.: Hodnoty 5letého absolutního a relativního přežití kalkulované metodami analýzy KOHORT, KOMPLETNÍ analýzou a analýzou PERIOD na referenčním souboru Národního onkologického registru ČR za období 1995–2003 (viz též obr. 4 a 9).

Příloha 1a. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti s i bez protinádorové léčby

Diagnostická skupina	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	1864	4234	3155	36,6	39,1	55,5	45,6	48,5	68,9
C09-C14 Hltan a nosohltan	1137	2868	2083	26,0	28,4	42,5	30,5	32,8	49,1
C15 Jícen	891	2121	1221	6,6	6,5	12,6	7,7	8,1	15,6
C16 Žaludek	5096	10631	6152	14,8	16,1	30,3	19,2	20,9	39,4
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	20333	48403	36588	36,3	38,1	53,4	47,1	49,5	69,5
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	897	2197	1222	4,1	4,8	9,4	5,2	6,0	11,8
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	2094	4717	2577	7,7	9,3	18,6	9,9	12,0	24,2
C25 Slinivka břišní	2833	6855	3746	3,5	3,7	7,8	4,4	4,6	9,7
C32 Hrtan	1733	3791	2955	43,5	45,1	61,0	51,6	53,6	72,5
C34 Průdušky a plíce	15700	35285	19806	7,7	8,2	16,6	9,2	9,9	20,0
C43 Melanom kůže	4083	10070	9166	70,8	71,0	80,1	82,7	83,3	94,1
C50 Prs	14540	35636	32108	66,6	68,6	78,5	76,8	78,8	90,3
C51-C52 Vulva a pochva	596	1391	1089	41,9	45,1	60,0	51,9	55,7	74,2
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	3401	7647	6669	67,0	66,8	78,5	70,8	70,5	83,0
C54 Tělo děložní - corpus uteri	4817	11015	9875	70,9	72,3	82,7	80,6	82,5	94,4
C56 Vaječník	3384	7758	6003	42,1	42,5	57,9	45,5	46,1	62,9
C61 Předstojná žláza - prostata	5755	14992	12575	45,5	48,5	61,2	69,9	72,4	91,6
C62 Varle	1200	2938	2794	86,8	87,8	93,2	88,9	89,8	95,4
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	6317	14826	12030	51,5	51,6	66,1	62,0	62,1	79,6
C67 Močový měchýř	4120	10543	9005	55,7	56,8	69,2	73,7	75,0	91,6
C73 Štítná žláza	1402	3483	3277	84,2	84,8	90,9	90,8	91,3	97,8
Ostatní zhoubné nádory	1194	2660	2101	46,0	44,6	58,8	53,9	53,2	70,2

Příloha 1b. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti s protinádorovou léčbou

Diagnostická skupina	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	1753	3977	3015	38,4	41,0	57,2	47,7	50,8	70,8
C09-C14 Hltan a nosohltan	1030	2594	1919	27,8	30,3	44,4	32,6	35,1	51,5
C15 Jícen	515	1349	863	10,3	9,2	16,0	12,1	10,9	18,7
C16 Žaludek	2931	6536	4439	24,1	25,0	39,8	31,0	32,1	51,1
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	16749	41314	33360	43,2	44,0	57,6	55,9	57,1	74,8
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	209	642	452	13,4	12,6	19,1	15,2	14,6	22,2
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	900	2183	1420	15,8	18,1	30,1	19,7	22,5	37,9
C25 Slinivka břišní	670	2227	1554	7,6	6,8	11,1	9,0	7,9	12,8
C32 Hrtan	1594	3482	2752	44,9	46,7	62,3	53,1	55,3	73,8
C34 Průdušky a plíce	9880	23320	14324	10,7	11,2	20,5	12,5	13,1	24,0
C43 Melanom kůže	4007	9920	9078	71,7	71,8	80,5	83,7	84,1	94,6
C50 Prs	14190	34800	31611	68,0	70,0	79,4	78,2	80,3	91,2
C51-C52 Vulva a pochva	530	1264	1026	46,2	49,3	63,1	57,3	60,9	78,0
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	3177	7186	6395	69,9	69,5	80,0	73,7	73,2	84,3
C54 Tělo děložní - corpus uteri	4644	10628	9634	72,8	74,3	83,8	82,6	84,6	95,6
C56 Vaječník	2939	6843	5589	47,9	47,8	61,5	51,8	51,7	66,6
C61 Předstojná žláza - prostata	4942	12897	10987	47,7	50,6	62,8	72,6	74,9	93,2
C62 Varle	1186	2918	2789	87,7	88,3	93,3	89,8	90,3	95,5
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	5488	12916	10998	58,2	58,4	71,0	69,7	69,9	85,0
C67 Močový měchýř	3799	9886	8621	58,8	59,7	71,0	77,7	78,7	94,0
C73 Štítná žláza	1349	3371	3220	87,0	87,4	92,2	93,8	94,0	99,1
Ostatní zhoubné nádory	1053	2350	1929	51,4	49,6	62,6	59,9	58,7	74,3

Příloha 1c. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti bez protinádorové léčby

Diagnostická skupina	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	111	257	140	8,3	10,2	19,7	11,1	14,0	27,1
C09-C14 Hltan a nosohltan	107	274	164	8,5	11,5	22,5	9,6	12,6	24,8
C15 Jícen	376	772	358	1,4	1,9	4,9	1,5	2,9	7,7
C16 Žaludek	2165	4095	1713	2,0	2,2	5,9	3,0	3,2	8,7
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	3584	7089	3228	3,9	4,0	10,0	5,6	5,9	14,8
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	688	1555	770	1,2	1,5	3,6	2,1	2,3	5,6
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	1194	2534	1157	1,5	1,8	4,6	2,5	2,9	7,4
C25 Slinivka břišní	2163	4628	2192	2,2	2,2	5,5	2,9	3,0	7,4
C32 Hrtan	139	309	203	26,8	28,0	44,2	33,9	34,4	54,5
C34 Průdušky a plic	5820	11965	5482	2,4	2,4	6,3	3,5	3,5	9,2
C43 Melanom kůže	76	150	88	21,9	21,2	35,9	29,6	27,0	46,4
C50 Prs	350	836	497	10,5	10,1	17,9	16,9	15,4	27,9
C51-C52 Vulva a pochva	66	127	63	6,2	4,7	12,5	7,6	5,7	15,4
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	224	461	274	25,6	25,5	45,1	28,6	28,8	51,5
C54 Tělo děložní - corpus uteri	173	387	241	19,3	19,4	33,5	23,7	24,1	43,0
C56 Vaječník	445	915	414	2,3	3,7	9,2	2,6	4,8	12,1
C61 Předstojná žláza - prostata	813	2095	1588	32,3	35,6	50,1	53,2	56,8	80,1
C62 Varle	14	20	5	7,7	8,6	*	7,8	8,7	*
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	829	1910	1032	6,0	6,3	13,1	9,5	9,4	19,9
C67 Močový měchýř	321	657	384	18,9	15,9	28,8	25,2	21,3	38,8
C73 Štítná žláza	53	112	57	11,5	10,4	21,8	12,2	12,1	25,3
Ostatní zhoubné nádory	141	310	172	5,7	8,2	16,4	9,6	12,0	23,9

* Analýza neprovedena z důvodu malé velikosti vzorku.

Příloha 2. Hodnoty 5letého absolutního a relativního přežití kalkulované metodami analýzy KOHORT, KOMPLETNÍ analýzou a analýzou PERIOD na referenčním souboru Národního onkologického registru ČR za období 1995–2003 (viz též obr. 4 a 9). Analýza je stratifikovaná dle klinických stadií.

Příloha 2a. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti v klinickém stadiu I+II s i bez protinádorové léčby

Diagnostická skupina	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	740	1767	1535	57,4	61,2	72,9	74,0	78,0	92,9
C09-C14 Hltan a nosohltan	150	397	336	47,3	49,8	62,3	55,4	57,7	72,6
C15 Jícen	263	627	411	14,2	13,8	23,3	17,0	16,7	27,9
C16 Žaludek	1664	3559	2593	34,9	37,0	54,0	45,2	48,0	70,2
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	10209	24297	20693	54,6	56,5	69,0	71,0	73,6	90,2
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	72	180	121	12,7	15,7	24,8	14,8	19,0	30,0
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	441	1007	705	25,9	30,3	46,2	33,5	38,4	59,4
C25 Slinivka břišní	392	869	517	12,1	12,8	23,4	14,2	15,2	28,7
C32 Hrtan	749	1664	1466	63,0	64,8	76,2	76,3	78,2	92,0
C34 Průdušky a plic	3366	7064	4534	21,1	23,9	41,5	25,1	28,4	49,5
C43 Melanom kůže	3261	7986	7537	79,1	79,7	86,2	91,8	92,7	100,4
C50 Prs	10005	26093	24850	79,3	80,3	86,0	90,5	91,4	98,0
C51-C52 Vulva a pochva	367	896	775	56,8	59,5	70,9	70,5	73,5	87,5
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	2280	5211	4881	80,6	80,8	87,7	85,0	84,9	92,2
C54 Tělo děložní - corpus uteri	3982	9232	8557	77,0	78,6	86,5	87,4	89,6	98,7
C56 Vaječník	1219	2808	2603	77,7	77,9	85,7	83,8	84,2	92,8
C61 Předstojná žláza - prostata	2718	7911	7272	62,4	65,0	73,1	95,7	96,7	108,7
C62 Varle	969	2410	2360	93,8	94,0	96,5	96,2	96,2	98,8
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	3005	7815	7245	73,2	73,3	80,9	87,5	87,6	96,9
C67 Močový měchýř	3182	8035	7159	63,5	64,7	75,1	84,3	85,4	99,5
C73 Štítná žláza	990	2592	2545	93,6	94,4	96,3	100,4	101,0	103,3
Ostatní zhoubné nádory	624	1364	1174	60,8	61,0	72,9	72,6	73,3	87,7

Příloha 2b. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti v klinickém stadiu III s i bez protinádorové léčby

Diagnostická skupina	Analýza kohort	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
		Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	
C00-C08 Dutina ústní	368	772	530	28,3	30,5	47,3	32,2	35,0	54,5	
C09-C14 Hltan a nosohltan	210	580	458	33,0	36,4	49,6	39,5	42,8	58,0	
C15 Jícen	240	583	339	5,0	5,2	10,7	5,7	5,9	12,2	
C16 Žaludek	961	2001	1149	8,6	10,2	19,9	11,0	12,8	25,1	
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	3735	9699	7565	32,0	34,2	47,3	40,8	43,9	60,9	
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	148	363	218	8,8	11,3	20,4	10,1	13,3	24,1	
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	250	548	309	7,2	8,7	17,1	9,1	11,3	22,0	
C25 Slinivka břišní	339	796	459	4,8	5,1	11,2	5,9	6,0	13,1	
C32 Hrtan	409	829	630	40,2	42,8	59,6	46,4	50,2	69,9	
C34 Průdušky a plic	5172	11505	6539	6,3	6,8	13,6	7,6	8,2	16,4	
C43 Melanom kůže	479	1264	1048	43,6	43,5	55,7	54,6	55,1	70,5	
C50 Prs	2319	5015	4138	47,5	49,4	63,2	56,4	58,8	75,6	
C51-C52 Vulva a pochva	109	265	180	19,3	22,9	36,8	25,7	30,4	49,0	
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	671	1574	1229	41,1	41,5	56,3	43,9	44,9	60,9	
C54 Tělo děložní - corpus uteri	363	907	712	39,4	41,9	57,0	45,0	48,0	65,3	
C56 Vaječník	818	2134	1678	29,5	31,1	42,7	32,4	33,7	46,4	
C61 Předstojná žláza - prostata	684	1963	1726	50,5	53,0	63,6	78,4	79,8	96,3	
C62 Varle	169	427	352	52,7	55,4	70,8	53,3	56,3	71,9	
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	1275	2586	2098	53,0	51,5	66,0	64,0	62,4	80,0	
C67 Močový měchýř	258	762	549	15,9	21,7	33,3	21,2	29,0	45,7	
C73 Štítná žláza	136	367	338	74,3	73,8	81,3	81,7	81,6	89,9	
Ostatní zhoubné nádory	125	347	287	40,0	41,4	52,4	45,5	49,2	62,3	

Příloha 2c. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti v klinickém stadiu IV s i bez protinádorové léčby

Diagnostická skupina	Analýza kohort	N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
		Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	
C00-C08 Dutina ústní	664	1546	991	17,0	17,3	30,3	19,5	19,8	34,7	
C09-C14 Hltan a nosohltan	747	1810	1230	20,0	21,8	35,3	23,4	25,0	40,5	
C15 Jícen	322	775	410	1,6	1,8	4,1	1,7	2,1	4,8	
C16 Žaludek	2039	4356	2123	1,4	2,1	5,1	2,0	2,9	7,1	
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	5059	12184	7190	5,6	6,7	13,0	7,4	8,7	17,0	
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	436	1239	751	2,4	2,2	4,3	3,6	3,0	5,9	
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	1023	2495	1348	1,5	2,5	5,3	2,0	3,3	7,1	
C25 Slinivka břišní	1418	3856	2264	0,9	1,4	2,9	1,1	1,7	3,6	
C32 Hrtan	541	1220	800	19,8	20,8	34,7	22,1	23,4	39,1	
C34 Průdušky a plic	5685	14097	7771	1,8	2,1	4,6	2,2	2,6	5,7	
C43 Melanom kůže	183	468	304	12,2	14,6	25,2	14,5	17,8	30,6	
C50 Prs	1386	3214	2154	16,9	18,1	30,6	20,7	22,0	37,0	
C51-C52 Vulva a pochva	78	167	100	9,0	10,2	17,9	10,4	11,5	20,2	
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	235	563	340	10,8	9,8	18,3	11,4	10,2	19,2	
C54 Tělo děložní - corpus uteri	188	470	302	18,3	17,7	30,8	21,6	20,6	36,5	
C56 Vaječník	1081	2384	1475	13,6	13,6	24,4	14,5	14,7	26,6	
C61 Předstojná žláza - prostata	1868	4200	2957	22,5	22,3	35,1	34,3	33,4	52,6	
C62 Varle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	1349	3198	2042	13,8	11,7	20,3	16,8	14,4	24,9	
C67 Močový měchýř	339	872	559	14,2	12,6	21,5	17,6	16,1	27,5	
C73 Štítná žláza	217	416	304	51,2	43,5	60,4	56,3	48,2	66,8	
Ostatní zhoubné nádory	253	622	424	16,2	14,3	22,7	18,4	16,6	26,4	

* U diagnózy C62 není stadium 4 definováno v TNM klasifikaci.

Příloha 3. Hodnoty 5-letého absolutního a relativního přežití kalkulované metodami analýzy KOHORT, KOMPLETNÍ analýzou a analýzou PERIOD na referenčním souboru Národního onkologického registru ČR za období 1995 - 2003 (viz též obr. 4 a 9). Analýza dat pacientů s protinádorovou terapií stratifikovaná dle klinických stadií.

Příloha 3a. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti s protinádorovou léčbou v klinickém stadiu I+II

Diagnostická skupina	Analýza kohort	N		5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
		Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	721	1733	1514	58,5	61,8	73,2	75,4	78,8	93,3
C09-C14 Hltan a nosohltan	137	368	317	48,9	51,4	63,3	57,4	59,8	74,0
C15 Jícen	205	506	347	16,6	16,6	26,2	20,0	19,9	31,3
C16 Žaludek	1461	3167	2395	38,6	40,8	57,2	49,7	52,6	74,0
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	9734	23350	20165	56,4	58,0	69,9	73,2	75,5	91,1
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	33	94	76	24,2	28,1	35,5	27,0	32,6	41,1
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	381	900	655	29,0	33,2	48,4	36,3	41,4	61,0
C25 Slinivka břišní	191	523	367	17,8	17,6	26,7	21,3	21,3	32,1
C32 Hrtan	706	1567	1383	63,0	65,2	76,5	76,0	78,4	92,2
C34 Průdušky a plíce	2530	5539	3812	25,9	28,5	45,5	30,1	33,2	53,2
C43 Melanom kůže	3246	7956	7509	79,1	79,8	86,2	91,7	92,6	100,4
C50 Prs	9952	25946	24733	79,6	80,6	86,2	90,6	91,6	98,0
C51-C52 Vulva a pochva	349	865	758	58,7	61,1	71,7	73,0	75,4	88,4
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	2206	5055	4752	81,2	81,5	88,1	85,6	85,6	92,5
C54 Tělo děložní - corpus uteri	3907	9062	8431	77,7	79,4	86,9	88,1	90,4	99,1
C56 Vaječník	1209	2779	2582	78,0	78,3	86,0	84,2	84,7	93,1
C61 Předstojná žláza - prostata	2381	6881	6336	63,1	66,1	74,3	96,3	97,6	109,8
C62 Varle	966	2406	2358	94,0	94,1	96,6	96,4	96,3	98,9
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	2933	7609	7096	74,5	74,7	82,0	88,7	89,0	97,8
C67 Močový měchýř	3067	7825	7018	64,5	65,6	75,6	85,5	86,6	100,1
C73 Štítná žláza	982	2579	2538	94,0	94,6	96,4	100,8	101,2	103,4
Ostatní zhoubné nádory	608	1324	1147	61,8	61,9	73,4	73,1	73,9	87,8

Příloha 3b. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti s protinádorovou léčbou v klinickém stadiu III

Diagnostická skupina	Analýza kohort	N		5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
		Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period
C00-C08 Dutina ústní	350	733	510	29,4	31,9	48,8	33,5	36,6	56,1
C09-C14 Hltan a nosohltan	199	542	432	33,2	37,2	50,0	39,6	43,7	58,5
C15 Jícen	158	422	268	7,6	7,0	12,8	8,6	7,9	14,5
C16 Žaludek	756	1586	957	9,5	11,9	22,3	12,0	14,8	27,7
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	3409	9078	7277	34,5	36,3	48,8	43,9	46,5	62,6
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	63	159	107	17,5	23,1	36,8	19,4	26,6	42,7
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	174	373	218	10,3	12,2	22,4	13,0	15,3	28,1
C25 Slinivka břišní	115	375	269	8,8	8,5	13,3	10,4	9,5	15,0
C32 Hrtan	384	778	599	41,7	44,3	60,9	48,1	52,0	71,5
C34 Průdušky a plíce	3855	8837	5283	7,6	8,1	15,5	9,0	9,6	18,4
C43 Melanom kůže	476	1254	1040	43,7	43,6	55,8	54,7	55,2	70,7
C50 Prs	2284	4904	4058	48,0	50,2	64,1	56,9	59,8	76,7
C51-C52 Vulva a pochva	92	229	161	21,7	25,9	40,3	28,9	33,9	53,0
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	627	1489	1188	43,5	43,1	57,1	46,5	46,4	61,5
C54 Tělo děložní - corpus uteri	335	851	685	42,4	44,3	58,6	48,4	50,6	67,0
C56 Vaječník	756	2021	1631	31,9	32,7	43,8	35,0	35,5	47,4
C61 Předstojná žláza - prostata	619	1771	1565	52,2	54,7	65,3	79,8	80,8	96,8
C62 Varle	164	418	349	54,3	56,5	71,3	54,9	57,3	72,4
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	1221	2476	2036	54,9	53,2	67,1	66,1	64,2	81,0
C67 Močový měchýř	219	659	482	16,9	23,7	35,5	22,4	32,5	48,7
C73 Štítná žláza	131	352	329	77,1	76,3	82,6	84,8	84,3	91,3
Ostatní zhoubné nádory	119	326	271	41,2	43,1	54,0	46,7	51,0	64,1

Příloha 3c. Analýza pacientů s validními záznamy v NOR: pacienti s protinádorovou léčbou v klinickém stadiu IV

Diagnostická skupina	N	5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)				
		Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period		
C00-C08 Dutina ústní	603	1388	904	18,4	18,8	32,3	21,1	21,5	37,0
C09-C14 Hltan a nosohltan	672	1618	1118	21,9	23,8	37,8	25,7	27,3	43,5
C15 Jícen	118	349	211	2,5	2,4	5,1	2,7	2,8	5,9
C16 Žaludek	542	1488	918	3,4	3,7	7,2	4,3	4,8	9,4
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	2851	7643	5096	9,1	10,0	17,1	11,8	12,8	21,9
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	77	319	236	9,1	6,1	8,7	10,3	6,9	9,8
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	264	771	487	1,9	5,1	9,2	2,3	6,3	11,4
C25 Slinivka břišní	246	1050	772	1,2	1,6	3,6	1,4	1,9	4,0
C32 Hrtan	480	1077	723	21,7	22,5	36,7	24,3	25,3	41,3
C34 Průdušky a plicе	2923	7892	4748	2,4	2,8	5,5	2,8	3,3	6,4
C43 Melanom kůže	143	391	268	15,4	17,4	28,3	18,3	21,2	34,3
C50 Prs	1217	2808	1931	18,8	20,5	33,7	23,1	24,8	40,8
C51-C52 Vulva a pochva	54	119	77	13,0	14,4	23,5	15,0	16,3	26,5
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	162	393	254	15,4	13,6	23,8	16,4	14,3	24,9
C54 Tělo děložní - corpus uteri	142	350	234	24,1	23,5	38,9	28,4	26,9	44,9
C56 Vaječník	777	1733	1164	18,2	17,7	29,2	19,4	19,0	31,4
C61 Předstojná žláza - prostata	1581	3559	2588	25,3	24,8	37,8	38,0	37,0	56,4
C62 Varle	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	928	2140	1421	18,4	15,7	26,0	22,1	19,1	31,5
C67 Močový měchýř	222	616	427	19,8	16,9	26,3	24,6	21,4	33,6
C73 Štítná žláza	185	349	273	59,6	51,5	66,5	65,5	56,9	73,4
Ostatní zhoubné nádory	178	451	327	21,9	19,0	28,2	24,7	21,5	32,1

* U diagnózy C62 není stadium 4 definováno v TNM klasifikaci.

Příloha 4. Hodnoty 5letého absolutního a relativního přežití kalkulované KOMPLETNÍ analýzou u všech pacientů Národního onkologického registru ČR za období 1995–2003, včetně pacientů diagnostikovaných DCO a časných úmrtí.

Diagnostická skupina	Všechna stadia			Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití	N	5leté přežití	5leté relativní přežití
C00-C08 Dutina ústní	4977	38,0	47,2	1771	61,2	78,0	773	30,5	35,0	1555	17,3	19,8
C09-C14 Hltan a nosohltan	3330	28,1	32,6	398	49,8	57,7	581	36,4	42,8	1815	21,8	25,0
C15 Jícen	3433	5,9	7,6	634	13,8	16,7	594	5,2	5,9	796	1,8	2,1
C16 Žaludek	15343	14,2	18,6	3619	37,0	48,0	2010	10,2	12,8	4479	2,1	2,9
C18-C21 Tlusté střevo a konečník	59421	36,1	47,2	24467	56,5	73,6	9731	34,2	43,9	12439	6,7	8,7
C22 Játra a intrahepatální žlučové cesty	6582	4,2	5,1	245	15,7	19,0	411	11,3	13,3	1443	2,2	3,0
C23-C24 Žlučník a žlučové cesty	8306	8,3	10,8	1029	30,3	38,4	566	8,7	11,3	2657	2,5	3,3
C25 Slinivka břišní	12725	3,8	4,8	909	12,8	15,2	814	5,1	6,0	4133	1,4	1,7
C32 Hrtan	4286	44,1	52,4	1668	64,8	78,2	829	42,8	50,2	1228	20,8	23,4
C34 Průdušky a plicе	48733	7,9	9,6	7253	23,9	28,4	11620	6,8	8,2	14840	2,1	2,6
C43 Melanom kůže	10918	69,7	81,9	7986	79,7	92,7	1265	43,5	55,1	474	14,6	17,8
C50 Prs	40462	66,6	77,1	26102	80,3	91,4	5019	49,4	58,8	3265	18,1	22,0
C51-C52 Vulva a pochva	1767	42,2	52,4	897	59,5	73,5	265	22,9	30,4	168	10,2	11,5
C53 Hrdlo děložní - cervicis uteri	9303	62,6	66,5	5214	80,8	84,9	1577	41,5	44,9	573	9,8	10,2
C54 Tělo děložní - corpus uteri	13345	69,5	79,8	9246	78,6	89,6	912	41,9	48,0	494	17,7	20,6
C56 Vaječník	9849	40,4	43,9	2820	77,9	84,2	2140	31,1	33,7	2446	13,6	14,7
C61 Předstojná žláza - prostata	23044	48,5	74,1	7997	65,0	96,7	1967	53,0	79,8	4294	22,3	33,4
C62 Varle	3291	87,5	89,6	2410	94,0	96,2	431	55,4	56,3	*	*	*
C64-C66,C68 Ledvina a jiné orgány močových cest	20031	49,2	59,5	8008	73,3	87,6	2611	51,5	62,4	3303	11,7	14,4
C67 Močový měchýř	15386	54,4	72,3	8066	64,7	85,4	766	21,7	29,0	910	12,6	16,1
C73 Štítná žláza	4139	82,8	89,5	2617	94,4	101,0	370	73,8	81,6	435	43,5	48,2
Ostatní zhoubné nádory	4111	43,5	51,7	1371	61,0	73,3	347	41,4	49,2	637	14,3	16,6

* U diagnózy C62 není stadium 4 definováno v TNM klasifikaci.

kategorii.

Rozvaha nad interpretací výstupů referenčního hodnocení přežití

Při aplikaci populačních referenčních standardů na data jednotlivých zdravotnických zařízení je nutné sledovat řadu metodických doporučení. Ve výše uvedeném rozboru jsme navrhli zpracovat data nemocnic tzv. kompletní analýzou relativního přežití a tzv. analýzou period, která umožňuje výpočet i se zapojením aktuálních dat daného kalendářního roku. Ani tento postup ale není paušálně použitelný a má řadu metodických předpokladů a interpretačních omezení. Na úrovni jednotlivých nemocnic musíme přežití analyzovat vždy v rámci diagnostických skupin zhoubných nádorů. V literatuře je sice využívána i analýza onkologických pacientů jako celku, ta však slouží k pouze popisu populační zátěže demografických skupin (Jemal a kol., 2004). U nemocnic by takový přístup vedl k nekontrolovatelnému zkreslení v důsledku různé zátěže různými diagnózami, která se navíc může v čase měnit.

Dále je na zvážení management záznamů podle příčiny smrti. Navržená metoda hodnocení relativního přežití nevyžaduje detailní kódování příčiny úmrtí a je tedy možné ji využít pro všechny onkologické pacienty. Hodnocení tzv. „disease-specific survival“ je silně závislé na kvalitě záznamů o příčině smrti, které mohou být u populačního registru diskutovatelné. Z tohoto důvodu ve shodě s literaturou navrhuje, aby k referenčním účelům byla zahrnuta všechna úmrtí pacientů bez dalšího rozlišování příčiny smrti (Percy a kol., 1990; Brown a kol., 1993).

Charakteristiky pacientů, kteří ve vybraném zdravotnickém zařízení vstupují do referenčního srovnávání, vytvářejí tzv. „case-mix“. Tyto parametry musí být prověřeny, aby nedošlo k zkreslení v důsledku nereprezentativního výskytu nějakého faktoru (Elliot, 2001). Jednak je nutné se přesvědčit, zda kohorta pacientů odpovídá v základních charakteristikách referenčnímu souboru, jednak může být přímo na lokálních datech statisticky prověřen vliv jednotlivých charakteristik pacientů na přežití.

Dalším problémem analýz uvnitř nemocnic je interpretace změn v přežití v posledních letech. Tyto změny mohou představovat fluktuace v důsledku měnícího se spektra přicházejících pacientů, mohou ale také odrážet významný kvalitativní vývoj. To se týká především zlepšování diagnostických možností vedoucí k výraznějšímu zachytu časných stadií zhoubných nádorů. Ačkoli jde o pozitivní trend, může tímto docházet ke zkreslení informací o přežití již diagnostikovaných pacientů. Dokonalejší diagnostika může ke zkreslení přispět jednak dřívějším zachytem onemocnění, aniž by se tím fakticky prodloužilo skutečné přežití pacientů, dále selektivním zachytem pomalu rostoucích nebo skrytých a nebolestivých zhoubných nádorů, které by jinak nebyly vůbec zachyceny. V literatuře jsou tyto jevy popisovány jako „lead-time bias“, „length-time bias“ a „overdiagnosis bias“ (Black a Welch, 1993; Patz a kol., 2000; Ries a kol., 2001). Tato zkreslení se mohou dotknout i přežití hodnoceného pro časná klinická stadia zhoubných nádorů (Feinstein a kol., 1985).

Hodnocení relativního přežití může v konkrétních zdravotnických zařízeních vést u některých méně nebezpečných diagnóz i k hodnotám > 100 %, například jako důsledek zvýšené lékařské péče. Onkologičtí pacienti dále mohou vést zdravější život a přirozeně u kohort pacientů z jedno-

tlivých nemocnic nelze vyloučit ani vliv malých čísel. Tento jev bývá ovlivňován i způsobem diagnostiky, protože ne všechny diagnostické techniky rovnoměrně zasahují celou populaci. Především zachyt malignit ve screeningových programech může být kumulován v uvědomělejší, sociálně lépe situované části populace, která se do preventivních programů více zapojuje a obecně má nižší mortalitu než celková populace (Swan a kol., 2003).

Velkým problémem hodnocení relativního přežití v rámci nemocnic je, že se chystáme použít metodiku vyzkoušenou na objemných populačních datech na výrazně menších jednotkách, nadto s nezaručenou strukturou dat. Agregace rozdílných vzorků z různých zdravotnických zařízení může být velmi podstatným zdrojem variability (Berrino a kol., 1995; Coleman a kol., 2003). Samotný výpočet relativního přežití totiž nezaručuje srovnatelnost různých populací. Z tohoto důvodu se využívá výpočet věkově specifického relativního přežití („age-adjusted survival“), který pracuje s rozložením věku v několika standardních věkových třídách (např. pěti). Problém nastává, pokud u menších nemocnic nejsou dostatečně k dispozici onkologičtí pacienti pro určitou věkovou třídu. Tímto se ovšem vracíme k předchozí kapitole, kde bylo doporučeno využívat referenční standardy spíše pro velká zdravotnická zařízení a data malých zdravotních zařízení agregovat a analyzovat odděleně.

Populační referenční hodnoty přežití mohou být dále zkresleny i faktory souvisejícími s biologii nádoru nebo lépe s biologickou identitou nádoru. Proliferační schopnosti, metastatický potenciál, chemorezistence, genetická konstituce nádoru – všechny tyto faktory hrají při hodnocení konkrétních zdravotnických zařízení větší roli než na populační úrovni a se zmenšující se velikostí vzorku jejich vliv ještě narůstá. Tedy i při práci s velmi korektně nastaveným referenčním standardem, může být rozdíl v přežití určité skupiny pacientů ovlivněn rozložením těchto prognosticky významných parametrů (Shetty a Reiman, 1994. Louwman a kol., 2003).

Je evidentní, že praktické využití referenčních standardů přežití na jednotlivých klinikách není rozhodně jednoduché. Proces provází řada metodických problémů od samotného zacílení referenčních dat, přes metodiku výpočtu až po interpretaci. Referenční data by tedy měla být využívána velmi citlivě, vždy se zvážením specifík hodnocené jednotky. Referenční standard by měl sloužit především k sebehodnocení nemocnic a onkologických pracovišť. Srovnáním svých vlastních výsledků s adekvátním populačním vzorem získávají odpovědní odborníci cennou zpětnou vazbu, kterou mohou využít k zlepšení léčebné péče.

Závěr

Při hledání referenčních standardů pro kvalitu péče si musíme stále uvědomovat, že jejich cílovou jednotkou jsou jednotlivá zdravotnická zařízení. To jistě nepředstavuje problém u diagnostických skupin, jejichž léčba je lokalizována do omezeného počtu center postupujících podle platných standardů. Avšak do léčby nejčastějších diagnóz vstupuje mnoho rozdílných zdravotnických zařízení. Tato skutečnost platí i pro české podmínky a komplikuje definici referenčního standardu – není totiž zcela správné nastavit standard na jednoduchém „průměrování dat celé republiky“. Řešením je odvození referenčního standardu od výsledků velkých a středních zdravotnických zařízení. Tyto nemoc-

nice vykazují vyšší kvalitu hlášení populačních dat a velká zátěž onkologickými diagnózami si zde vynutila určitou standardizaci postupů. Velká zařízení také často pacienta léčí i dispenzarizují. Nadto je i z literatury známo, že velký počet pacientů (tzv. „high hospital procedure volume“) je předpokladem lepších léčebných výsledků (Hannan a kol., 1989; Yao a Lu-Yao, 1999; Schrag a kol., 2000; Meyerhardt a kol., 2003; Panageas a kol., 2003). Objem výkonů, praxe a zkušenost jsou známy jako významné prediktory kvality péče i dosahovaného přežití (Hannan a kol., 1989; Rohan a kol., 1998; Harmon a kol., 1999; Kee a kol., 1999; Hillner a kol., 2000).

Z tohoto důvodu jsme český soubor referenčních dat pro

hodnocení přežití navrhli jako otevřený systém, který umožní podle okolností výběr pacientů zúžit na definované typy zdravotnických zařízení (Obr. 8–9). Ačkoli databáze NOR neumožňuje analýzu dle typu zdravotnického zařízení zcela uzavřít, nabízí velmi cenná data, bez kterých není další pokračování těchto analýz možné. **Za konečné referenční standardy celkového přežití považujeme hodnoty vypočítané v Tabulce 1a–b. Tyto standardy jsou odvozeny od kvalitního a aktuálního referenčního souboru, jsou vypočítány mezinárodně validovanou metodikou. Stejnou metodikou bude možné získat odhady přežití z lokálních dat všech nově založených komplexních onkologických**

Literatura:

Altman D.G.: Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall, London, 619p, 1991.

Ahnn S., Anderson J.S.: Sample size determination in complex clinical trials comparing more than two groups for survival endpoints. *Statist. Med.* 17, 2525-2534, 1998.

Berrino F., Esteve J., Coleman M.P.: Basic issues in estimating and comparing the survival of cancer patients. In Berrino F., Sant M., Verdecchia A. et al. (eds): *Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO-CARE Study*. IARC Scientific Publication No. 132. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1–14, 1995.

Berrino F.: The EURO-CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based comparative survival studies. *Ann. Oncol.*, 14, Suppl. 5., v9–v13, 2003.

Black W.C., Welch H.G.: Advances in diagnostic imaging and overestimation of prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med.* 328, 1237–1243, 1993.

Brenner H., Gefeller O.: An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer*, 78, 2001–2004, 1996.

Brenner H.: Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: A period analysis. *Lancet*, 360, 1131–1135, 2002.

Brenner H., Hakulinen T.: Up-to-date long-term survival estimates of patients with cancer by period analysis. *J. Clin. Oncol.*, 20, 826–832, 2002.

Brenner H., Soderman B., Hakulinen T.: Use of period analysis for providing more up-to-date estimates of long-term survival rates: empirical evaluation among 370 000 cancer patients in Finland. *Int. J. Epidemiol.*, 31, 456–462, 2002.

Brenner H., Gefeller O., Hakulinen T.: Period analysis for up-to-date cancer survival data: Theory, empirical evaluation, computational realization and applications. *Eur. J. Cancer*, 40, 326–335, 2004.

Brenner H., Arndt V.: Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: population-based estimates for the year 2000 by period analysis. *J. Clin. Oncol.*, 23(3), 441–447, 2005.

Brown B.W., Brauner C., Minnotte M.C.: Noncancer deaths in white adult cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 979–987, 1993.

Capocaccia D., Gatta G., Roazzi P., Carrari E., Santaquilani M., De angelis R., Tavilla A., Eurocare Working Group: The EURO-CARE-3 database: methodology of data collection, standardization, quality control and statistical analysis. *Ann. Oncol.*, 14, Suppl. 5., v14–v27, 2003.

Coleman M.P., Gatta G., Verdecchia A.: EURO-CARE Working Group. EURO-CARE-3 Summary: Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann. Oncol.*, 14, Suppl. 5., v128–v149, 2003.

Cutler S.J., Ederer F.: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J. Chron. Dis.*, 8, 699–712, 1958.

Davis F.G., Bruner J.M., Surawicz T.S.: The rationale for standardized registration and reporting of brain and central nervous system tumors in population-based registries. *Neuroepidemiology*, 16(6), 308–3016, 1997.

Dickman P.W., Hakulinen T. (2003). Population-based cancer survival analysis. Available from URL http://www.pauldickman.com/teaching/tampere2004/book_draft.pdf

Eaker S., Dickman P.W., Berquist L., Holmberg L.: Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population based database in Sweden. *PLoS Med.*, 3(3), e25, 2006.

Ederer F., Axtell L.M., Cutler S.J.: The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 6, 101–121, 1961.

Elliot M.N., Swartz R., Adams J. a kol.: Case-mix adjustment of the national CAHPS benchmarking data 1.0: a violation of model assumptions? *Health Serv. Res.*, 36(3), 555–573, 2001.

Feinstein A.R., Sosin D.M., Wells C.K.: The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N. Engl. J. Med.*, 312, 1604–1608, 1985.

Ferlay J., Bray F., Pisani P. and Parkin D.M.: *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004

Fritz A., Percy C., Jack A. a kol.: *International classification of diseases of oncology*. Geneva: World Health Organization, 2000.

Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M., Coebergh J.W.W. a kol.: Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO-CARE high resolution study. *Gut*, 47, 533–538, 2000.

Geraci J.M., Escalante C.P., Freeman J.L., Goodwin J.S.: Comorbidity disease and cancer: the need for more relevant conceptual models in health services research. *J. Clin. Oncol.*, 23(30), 7399–7404, 2005.

Glare P., Virik K., Jones M. a kol.: A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. *BMJ*, 327, 195–201, 2003.

Greenwood M.: *The Natural Duration of Cancer (Report on Public Health and Medical Subjects, No. 33)*. London, UK: His Majesty's Stationery Office, 1926.

Hakulinen T.: Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal, *Biometrics*, 38, 933–942, 1982.

Hakulinen T., Abeywickrama K.H.: A computer program package for relative survival analysis. *Comput. Programs Biomed.*, 19, 197–207, 1985.

Halabi S., Singh B. (2004). Sample size determination for comparing several survival curves with unequal allocations. *Statistics in Medicine*, 23: 1793–1815.

Hannan E.L., O'Donell J.F., Kilburn H.Jr, Bernard H.R., Yazici A.: Investigation of the relationship between volume and mortality for surgical procedures performed in New York State hospitals. *JAMA*, 262, 503–510, 1989.

Harmon J.W., Tang D.G., Gordon T.A., Bowman H.M., Choti M.A., Kaufman H.S. a kol.: Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann. Surg.*, 230, 404–411, 1999.

Hillner B.E., Smith T.J., Desch C.E.: Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J. Clin. Oncol.*, 18, 2327–2340, 2000.

- Henson D.E. and Ries L.A.: The relative survival rate. *Cancer*, 76, 1687 – 1688, 1995.
- Howe H.L., Edwards B.K., Young J.L. a kol.: A vision for cancer incidence surveillance in the United States. *Cancer Causes Control*, 14, 663 – 672, 2003.
- Christakis N.A., Lamont E.B.: Extent and determinants of error in doctor's prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *BMJ*, 320, 469-473, 2000.
- Kaplan E.L., Meier P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.*, 58, 457 – 481, 1958.
- Kee F., Wilson R.H., Harper C., Patterson C.C., McCallison K., Houston R.F. a kol.: Influence of hospital and clinician workload on survival from colorectal cancer: cohort study. *BMJ*, 318, 1381-1385, 1999.
- Kramarova E., Stiller C.A.: The international classification of childhood cancer. *Int. J. Cancer.*, 68, 759 – 765, 1996.
- Louwman W.J., van Diest P.J., van Beek M.W., Schapers R.F.M. a kol.: Trends in breast cancer aggressiveness before the introduction of mass screening in southeastern Netherlands 1975 – 89. *Breast Cancer Res. Treat.*, 73, 199-206, 2002.
- Meyerhardt J.A., Catalano P.J., Schrag D., Ayanian J.Z., Haller D.G., Mayer R.J., Macdonald J.S., Benson A.B., Fuchs C.S.: Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence. *Ann. Intern. Med.*, 139, 649 – 657, 2003.
- Micheli A., Baili P., Quinn M, EUROCCARE Working Group. Life expectancy and cancer survival in the EUROCCARE-3 cancer registry areas. *Ann. Oncol.*, 14, Suppl. 5, v28-v40, 2003.
- Panageas K.S., Schrag D., Riedel E., Bach P.B., Begg C.B.: The effect of clustering of outcomes on the association of procedure volume and surgical outcomes. *Ann. Intern. Med.*, 139, 658 – 665, 2003.
- Patz E.F. Jr, Goodman P.C., Bepler G.: Screening for lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 343, 1627 – 1633, 2000.
- Percy C.L., Miller B.A., Ries L.A.G.: Effects of changes in cancer classification and the accuracy of cancer death certificates on trends in cancer mortality. *Ann NY Acad Sci*, 609, 87 – 97, 1990.
- Piccirillo J.F., Tierhey R.M., Costas I. a kol.: Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 291, 2441-2447, 2004.
- Pohar M., Stare J.: Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 8, 272 – 278, 2006.
- Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. a kol.: SEER cancer statistics review, 1975 – 2001. Available from URL <http://www.seer.cancer.gov/csr/1975-2001>.
- Roohan P.J., Bickell N.A., Baptiste M.S., Therriault G.D., Ferrara E.P., Siu A.L.: Hospital volume differences and five-year survival from breast cancer. *Am. J. Public Health*, 88, 454-457, 1998.
- Sankila R., Black R., Coebergh J.W.C., Démaret E., Forman D., Gatta G., Parkin D.M.: Evaluation of Clinical Care by Cancer Registries. IARC Technical Publication No. 37, ISBN 92 832 2419 1, 2003.
- Sant M., Allemani C., Capocaccia R., Hakulinen T., Aareleid T. a kol.: Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer*, 106, 416 – 422, 2003.
- Shanafelt, T.D., Loprinzi, C., Marks R., Novotny P., Sloan J.: Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer ? *J. Clin. Oncol.* 22(10), 1966-1974, 2004.
- Shetty M.R., Reiman H.M.: Tumour size and axillary metastasis, a correlative occurrence in 1244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur. J. Surg Oncol*, 23, 139 – 141, 1997.
- Schoenfeld D.A., Richter J.R. (1982). Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics*, 38: 163-170.
- Schrag D., Frajer L.D., Bach P.B., Cohen A.M., Warren J.L., Begg C.B.: Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA*, 284, 3028 – 3035, 2000.
- Swan J., Breen N., Coates R.J. a kol.: Progress in cancer screening practices in the United States. Results from the 2000 National Health Interview Survey. *Cancer*, 97, 1528 – 1540, 2003.
- Talback M., Rosén M., Stenbeck M., Diskman P.W.: Cancer patient survival in Sweden at the beginning of the third millenium – predictions using period analysis. *Cancer Causes and Control*, 15, 967 – 976, 2004.
- Vinh-Hung V., Burzykowski T., Van de Steene J., Storme G., Soete G.: Post-surgery radiation in early breast cancer: survival analysis of registry data. *Radiotherapy and Oncology*, 64, 281 – 290, 2002.
- Welch H.G., Schwartz L.M., Woloshin S.: Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer ? *JAMA*, 283, 2975 – 2978, 2000.
- Yao S. L., Lu-Yao G.: Population-based study of relationship between hospital volume of prostatectomies, patient outcomes, and length of hospital stay. *J. Natl. Cancer Inst.*, 91, 1950 – 1956, 1999.

INFORMAČNÍ SYSTÉM PRO ANALYTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU - PROJEKT SVOD V ROCE 2006

INFORMATION SYSTEM FOR ANALYTICAL PROCESSING OF DATA OF CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY.

DUŠEK L.¹, ŽALOUDEK J.², KOPTÍKOVÁ J.¹, MUŽÍK J.¹, BRABEC P.¹, PAVLIŠ P.¹, ABRAHÁMOVÁ J.³, VYZULA R.²

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Práce shrnuje vývoj analytického a informačního systému SVOD zaměřeného na analýzy populačních dat onkologických registrů, především Národního onkologického registru České republiky. Systém pracuje ve třech formách cílených na různé koncové uživatele a různá data: a) webový portál SVOD (www.svod.cz) jako on-line software zpřístupňující epidemiologická data o zhoubných nádorech, b) lokálně instalovaný informační systém SVOD umožňující odborníkům i analýzy klinických dat a c) výstupy ve formě zpravodajství SVOD přinášející již interpretované komplexní analýzy včetně populačních dat o přežití onkologických pacientů. Funkce a služby software SVOD jsou univerzální, využitelné pro zpracování dat z jakéhokoli zdravotnického registru nebo obsáhlejší databáze.

Klíčová slova: epidemiologie nádorů, populační registrace dat, informační systém.

Summary

This paper summarizes development of analytical and information system SVOD that is oriented on analyses of population-based cancer registries. Primary interest is focused on Czech National Cancer Registry with more 1.3 million of patients that have been reported since 1997. The system SVOD is functional in three forms optimized for different users and data: a) web portal SVOD (www.svod.cz) as on-line working software making accessible namely standard epidemiological data, b) locally installed analytical system SVOD targeted for professionals analyzing also population-based clinical records and c) reporting system SVOD providing complex analyses of multiple data sources with associated comments and interpretations. Functionality of software SVOD is universal, usable for any health care registry or database.

Key words: cancer epidemiology, population-based registry, information system.

O projektu SVOD

Analytický systém SVOD (software pro vizualizaci onkologických dat) je vyvíjen od roku 2000 jako univerzální nástroj pro zviditelnění a analýzu dat populačních onkologických registrů, především pak Národního onkologického registru České republiky (NOR). Software je koncipován jako analytický nástroj nad již existujícími databázemi a nenahrazuje jejich archivační funkci. Výstupy nabízejí analytický a grafický servis, případně interpretované prezentace výstupů. Funkce a služby software SVOD jsou univerzální, využitelné pro zpracování dat z jakéhokoli zdravotnického registru nebo obsáhlejší databáze. Vývoj software SVOD je finančně podporován Ministerstvem zdravotnictví ČR a je organizačně zajišťován Masarykovým onkologickým ústavem, Institutem biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Univerzitním onkologickým centrem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně.

Projekt SVOD je primárně zaměřen na epidemiologii zhoubných nádorů a pracuje tedy především s databází Národního onkologického registru. Pro kalkulaci a inter-

pretaci epidemiologických parametrů systém využívá podporu dalších populačních databází obsahujících demografická data ČR a věkově specifické agregace z databáze zemřelých ČR. Tato datová podpora je projektu poskytována Českým statistickým úřadem. Samostatná kapitola vývoje je věnována klinické části hlášení NOR a zaměřuje se na populační přehledy aplikovaných diagnostických a terapeutických metod, hodnocení strategie léčby různých malignit a v neposlední řadě hodnocení celkového přežití onkologických pacientů.

Uživatel SVOD získává velmi hodnotná data, neboť současná verze obsahuje kompletní export NOR a k dispozici tak je 109 diagnóz novotvarů (C00-C97, D00-D09, D37-D48) a to za období 1977-2003 (více než 1,3 milionu záznamů). Přehled dat NOR dostupných v roce 2006 v systému SVOD je uveden v Tabulce 1. Hodnotu analýz lze spatřovat především v následujících možnostech a skutečnostech:

1. *Systém poskytuje reprezentativní obraz epidemiologie zhoubných nádorů v české populaci.* Data NOR přinášejí jedinečnou možnost hodnotit onkologická populační

Tabulka 1. Přehled dat NOR dostupných v nové verzi systému SVOD

Diagnóza	Počet záznamů	
	1977-2003	1995-2003
C00 - ZN rtu	4124	865
C01 - ZN kořene jazyka	1595	711
C02 - ZN jiných a neurčených částí jazyka	2609	1133
C03 - ZN dásně - gingivy	863	306
C04 - ZN ústní spodiny	1972	912
C05 - ZN patra	901	413
C06 - ZN jiných a neurčených částí úst	890	375
C07 - ZN příušní (parotické) žlázy	2043	706
C08 - ZN jiných a neurčených slinných žláz	727	293
C09 - ZN mandle - tonzily	3537	1624
C10 - ZN ústní části hltanu - orofaryngu	977	559
C11 - ZN nosohltanu - nazofaryngu	1445	531
C12 - ZN pyrifonního sinu	521	162
C13 - ZN hypofaryngu	1460	798
C14 - ZN jiných a nepřesně určených lokalizací rtu, ústní dutiny a hltanu	303	197
C15 - ZN jícnu	8688	3784
C16 - ZN žaludku	62695	17195
C17 - ZN tenkého střeva	2038	877
C18 - ZN tlustého střeva	85289	37937
C19 - ZN rektosigmoideálního spojení	24014	9605
C20 - ZN konečníku - recta	47240	18900
C21 - ZN řiti a řitního kanálu	3008	728
C22 - ZN jater a intrahepatálních žlučových cest	18123	7246
C23 - ZN žlučníku	17909	6050
C24 - ZN jiných a neurčených částí žlučových cest	9012	3207
C25 - ZN slinivky břišní	36765	14277
C26 - ZN jiných a nepřesně určených trávicích orgánů	6278	1577
C30 - ZN nosní dutiny a středního ucha	747	232
C31 - ZN vedlejších dutin	787	297
C32 - ZN hrtanu	13519	4679
C33 - ZN průdušnice - trachey	2365	129
C34 - ZN průdušky - bronchu a plíce	155719	54240
C37 - ZN brzlíku - thymu	432	159
C38 - ZN srdce, mezihrudí - mediastina a pohrudnice - pleury	2557	802
C39 - ZN jiných a nepřesně určených lokalizací v dých.soustavě a nitrohруд.orgánech	341	142
C40 - ZN kosti a kloubní chrupavky končetin	1292	477
C41 - ZN kosti a kloubní chrupavky jiných a neurčených lokalizací	1495	490
C43 - Zhoubný melanom kůže	25840	12521
C44 - Jiný ZN kůže	229028	108336
C45 - Mezoteliom - mesothelioma	907	455
C46 - Kaposiho sarkom	215	103
C47 - ZN periferních nervů a autonomní nervové soustavy	333	140
C48 - ZN retroperitonea a peritonea	2330	882
C49 - ZN jiné pojivové a měkké tkáně	5873	2006
C50 - ZN prsu	106178	45207
C51 - ZN vulvy	4353	1678
C52 - ZN pochvy - vagíny	1416	389
C53 - ZN hrdla děložního - cervicis uteri	29976	9766
C54 - ZN těla děložního	38569	14626
C55 - ZN dělohy, část NS	717	492
C56 - ZN vaječníku	27815	11019
C57 - ZN jiných a neurčených ženských pohlavních orgánů	1976	636
C58 - ZN placenty	138	37

informační zázemí pro česká populační onkologická data

C60 - ZN pyje	1394	604
C61 - ZN předstojné žlázy - prostaty	53805	26526
C62 - ZN varlete	7696	3386
C63 - ZN jiných a neurčených mužských pohlavních orgánů	386	107
C64 - ZN ledviny mimo pánevičku	43114	21440
C65 - ZN ledvinné pánevičky	2874	1138
C66 - ZN močovodu - ureteru	833	361
C67 - ZN močového měchýře - vesicae urinariae	39157	17858
C68 - ZN jiných a neurčených močových orgánů	2215	147
C69 - ZN oka a očních adnex	2398	857
C70 - ZN mozkomíšních plen	611	257
C71 - ZN mozku	14266	6073
C72 - ZN míchy, mozkových nervů a jiných částí centrální nervové soustavy	556	216
C73 - ZN štítné žlázy	9618	4538
C74 - ZN nadledviny	772	344
C75 - ZN jiných žláz s vnitřní sekrecí a příbuzných struktur	414	103
C76 - ZN jiných a nepřesně určených lokalizací	4527	1340
C77 - Sekundární a neurčený ZN mízních uzlin	2236	838
C78 - Sekundární ZN dýchací a trávicí soustavy	4931	1936
C79 - Sekundární ZN jiných lokalizací	2796	985
C80 - ZN bez určení lokalizace	10133	5453
C81 - Hodgkinova nemoc	8192	2529
C82 - Ne-Hodgkinův folikulární (nodulární) lymfom	4745	1506
C83 - Ne-Hodgkinův (difúzní) lymfom	9488	4478
C84 - Periferní a kožní T-buněčné lymfomy	1118	664
C85 - Ne-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů	6193	2544
C88 - Zhoubné imunoproliferativní nemoci	492	229
C90 - Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary	9568	3884
C91 - Lymfoidní leukémie	14954	5700
C92 - Myeloidní leukémie	9795	3804
C93 - Monocytární leukémie	450	117
C94 - Jiné leukémie určených buněčných typů	546	172
C95 - Leukémie neurčeného buněčného typu	1487	447
C96 - Jiné zhoubné novotvary mízní, krvetvorné a příbuzné tkáně	480	230
C97 - Zhoubné novotvary mnohočetných samostatných (primárních) lokalizací	29	26
D00 - Carcinoma in situ dutiny ústní, jícnu a žaludku	399	184
D01 - Carcinoma in situ jiných a neurčených trávicích orgánů	1939	1317
D02 - Carcinoma in situ středního ucha a dýchací soustavy	267	115
D03 - Melanoma in situ	1657	1203
D04 - Carcinoma in situ kůže	5977	3961
D05 - Carcinoma in situ prsu	2000	1312
D06 - Carcinoma in situ - hrdla děložního - cervicis uteri	20649	12122
D07 - Carcinoma in situ jiných a neurčených pohlavních orgánů	1851	696
D09 - Carcinoma in situ jiných a neurčených lokalizací	620	335
D37 - Novotvar nejistého nebo neznámého chování dutiny ústní a trávicích orgánů	3474	2238
D38 - Novotvary nejistého nebo nezn. chování stř. ucha a dýchacích a nitrohrudních orgánů	341	216
D39 - Novotvary nejistého nebo neznámého chování ženských pohlavních orgánů	1217	522
D40 - Novotvar nejistého nebo neznámého chování mužských pohlavních orgánů	64	41
D41 - Novotvar nejistého nebo neznámého chování močových orgánů	983	452
D42 - Novotvar nejistého nebo neznámého chování mozkomíšních plen	122	80
D43 - Novotvar nejistého nebo neznámého chování mozku a centrální nervové soustavy	290	199
D44 - Novotvary nejistého nebo neznámého chování žláz s vnitřní sekrecí	265	126
D45 - Polycythaemia vera	904	462
D46 - Myelodysplastické syndromy	1372	1288
D47 - Jiné novotvary nejistého nebo neznámého chování mízní, krvetvorné a příbuzné tkáně	1310	871
D48 - Novotvary nejistého nebo neznámého chování jiných a neurčených lokalizací	998	442
Celkem	1318912	549927

rizika české populace. Žádný jiný datový zdroj v podobném rozsahu není k dispozici.

2. *Studium kompletních časových trendů.* Data NOR, a tedy i systém SVOD nabízejí kompletní datové řady vývoje epidemiologických parametrů od roku 1977.
3. *Možnost srovnání různých časových období.* Databáze nabízí reprezentativní pohled do epidemiologie malignit ve dvou odlišných společenských systémech, před i po roce 1989. Změny, kterými česká populace prošla po pádu komunismu, se výrazně odrazily i v úrovni rizika onkologických onemocnění. Systém nabízí z tohoto pohledu unikátní materiál pro výzkum.
4. *Srovnávací studium různých diagnostických skupin, regionů, zdravotnických zařízení apod.* NOR je reprezentativní populační databází malignit a umožňuje plnohodnotné srovnání všech zmiňovaných jednotek.
5. *Aktuální analýzy zpřehledňující terén zdravotnických zařízení* zapojených do onkologie, jejich zátěž různě pokročilými onemocněními, používané léčebné postupy i celkové výsledky. Budeme-li uvažovat období 1995–2003, které odpovídá i zavedení nové verze klasifikace nádorů, pak máme k dispozici aktuální záznamy od přibližně 440 tisíc pacientů s více než 520 tisíci hlášeními o nově diagnostikovaném maligním onemocnění. Jde o nenahraditelný zdroj informací, plně využitelný i v současném zdravotnickém systému.
6. *Vývoj a práce s populačními referenčními standardy.* Ze všech výše uvedených důvodů vyplývá, že NOR umožňuje nastavení referenčních hranic pro hodnocení epidemiologické zátěže, výkonu diagnostiky a léčby i celkových léčebných výsledků. Vše na úrovni státu, vybraných regionů nebo určitého typu zdravotnických zařízení.

Různorodost uživatelů diktuje různorodost analytických řešení

Vývoj systému nebyl v minulosti vždy přímočarý, zmínit můžeme problémy s velkými objemy dat NOR, problematickou agregací různých zdrojů populačních dat nebo neexistující metodické postupy pro zpracování jak epidemiologické, tak i klinické části hlášení NOR. Cílem projektu přitom vždy bylo nejen data shromáždit a „nějak“ zviditelnit, ale dostat je k uživateli ve formě automatizovaného zpracování v konečné a přímo využitelné podobě. Nejde tedy jen o vývoj software, ale i o zajištění jeho reálného využívání onkology, vedoucími pracovníky ve zdravotnictví, vědci. Data NOR a systém SVOD nabízejí tři základní typy výstupů, každý s jiným stupněm zpřístupnění:

1. *Obecná epidemiologická data.* Trendy incidence a mortality, základní diagnostický popis nově diagnostikovaných zhoubných nádorů. Tato data mohou být plošně dostupná, nejlépe v laicky srozumitelných epidemiologických přehledech.
2. *Analýza záznamů o diagnostice a léčbě zhoubných nádorů.* Popisy metod diagnostiky, jejich výsledku, modalit protinádorové terapie, typologie různě léčených pacientů. Jde o data vyžadující odborné zpracování a měla by být zpřístupněna odborným managerům zdravotnických zařízení, plátcům zdravotní péče a odborné veřejnosti.
3. *Analýza celkového přežití onkologických pacientů.* Nejcitlivější komponenta, vyžadující vysoce odbor-

né zpracování zohledňující všechny možnosti zkrácení a dezinterpretace. Tato data by měla být zpřístupněna pouze odborné onkologické veřejnosti a každý jednotlivý výstup by měl být před zveřejněním konzultován nejen lékaři, ale i analyticky dat a epidemiology.

Vývoj systému SVOD byl donucen respektovat všechny tři výše uvedené typy dat a v současnosti tedy systém pracuje ve třech rozdílných formách:

1. **Webový portál SVOD.** Veřejně dostupná platforma funkční od roku 2005 umožňuje analyzovat epidemiologická data ČR jakémukoli uživateli, v českém nebo anglickém jazyce. Portál plošně zpřístupňuje kompletní epidemiologická data a umožňuje jejich on-line analýzu dle volby uživatele, včetně srovnávání českých dat s mezinárodními zdroji: www.svod.cz.
2. **Lokální analytický systém SVOD.** Rozsáhlý systém obsahující prohlížeč dat NOR a analytické nástroje umožňující analyzovat a klinické záznamy NOR. Systém určený k lokální instalaci pro odborné pracovníky.
3. **Regionální zpravodajství SVOD.** Specifický analytický výstup systému určený pro významná zdravotnická zařízení, regionální management apod. Zpravodajství má podobu prezentace s již zpracovanými a interpretovanými daty. Zpravodajství šetří čas na straně uživatele, přináší komplexní interpretaci složitých situací a především umožňuje bezpečnou analýzu i nejcitlivějších dat včetně analýzy přežití. Bezpečnou analýzou je myšleno cílené zpracování dat pro odborného uživatele, kterému je umožněno porovnávat data z jeho regionu nebo zdravotnického zařízení s populačními hodnotami. Data NOR a především populační odhady přežití pacientů nejsou využívány k vzájemnému srovnání zdravotnických zařízení.

Webový portál SVOD plní roli celonárodního informačního zdroje, zatímco software SVOD a systém regionálních zpravodajství jsou určeny především pro odbornou veřejnost a management zdravotnictví. Jelikož portál SVOD bude samostatně představen v jiném článku tohoto vydání časopisu *Klinická onkologie*, v dalších částech této práce představíme především funkčnost nové verze analytického software SVOD.

Kdo a jak jej může získat analytický systém SVOD

Na úvod této kapitoly je nutné zdůraznit, že software SVOD i jeho analytické výstupy jsou neprodejné. Všechna autorská a distribuční práva vztahující se k tomuto systému jsou držena Masarykovou univerzitou a níže uvedená omezení pro zveřejňování určitých výstupů jsou výsledkem shody autorského kolektivu, odborníků ministerstva zdravotnictví ČR (ÚZIS) a Výboru České onkologické společnosti JEP.

Dostupnost komponent a výstupů systému SVOD je možné shrnout v následujících bodech:

1. **Web portál SVOD** je volně dostupný na adrese www.svod.cz. Zde je možno získat přehled o všech epidemiologických charakteristikách všech maligních diagnóz v ČR za období 1997 – 2003, detailní diagnostickou charakteristiku nově hlášených zhoubných nádorů,

stratifikaci epidemiologických dat dle regionů ČR a dle základních charakteristik pacienta a nemoci.

- Uživatel může diskutovat s odbornými správci portálu, může zadávat podněty i autorské návrhy na vylepšení výstupů nebo navrhovat výstupy nové. Systém je z tohoto pohledu zcela otevřený.
- Web portál bude dále aktualizován tak, jak budou k dispozici nová populační data.

2. **Lokální analytický systém SVOD** obsahuje v epidemiologické části stejné analýzy a nástroje jako web portál SVOD, přidanou hodnotou zde tedy je možnost pracovat i s klinickými záznamy NOR. Tento software není volně distribuován a je k dispozici pouze odborné veřejnosti:

- Uživatel musí zažádat o poskytnutí akademické licence k užívání software SVOD. Žádost je možné směřovat buď na adresu hlavního koordinátora projektu (dusek@iba.muni.cz) nebo se přihlásit přes webové stránky www.svod.cz (sekce „software SVOD“). Žádost musí obsahovat stručné zdůvodnění jaká data a k jakému účelu budou analyzována. K žádostem se vyjadřuje oficiálně jmenovaná odborná rada projektu SVOD.

▪ Po podpisu licenční smlouvy s Masarykovou univerzitou, kde se uživatel zaváže k respektování autorských práv a odsouhlasí předepsaný režim práce s daty, bude uživateli připravena kopie SW SVOD i s požadovaným exportem části anonymizované databáze NOR. Seznam licenčních smluv i se zdůvodněním jejich poskytnutí schvaluje odborná rada projektu SVOD, ve které je zapojeno více než 20 předních onkologů a odborníků na populační analýzy. Doba trvání licenční smlouvy může být upravena podle konkrétních požadavků a projektů. Takto se SW SVOD stává dostupným i pro výzkumné projekty.

- Licence na užívání SW a rovněž i požadovaná data a výstupy jsou poskytovány zdarma, uživatel hradí pouze manipulační poplatek Masarykově univerzitě.
- Lokální instalace SVOD touto cestou nemá smysl, pokud je zaměřena pouze na analýzu epidemiologických dat – tato jsou plně dostupná na portálu www.svod.cz.
- Touto formou mohou být zpřístupněna jakákoli data NOR kromě:

- osobních údajů pacientů (nejsou v systému SVOD zahrnuty),
- dat a kódů identifikujících zdravotnická zařízení ČR – není tedy zpřístupněna srovnávací analýza konkrétních zdravotnických zařízení; uživatel, který požádal o odtajnění kódu svého zdravotnického zařízení nicméně může srovnávat svá data proti populačním výstupům,
- dat o přežití pacientů ve vazbě na konkrétní zdravotnická zařízení.

3. **Zpravodajství systému SVOD** je vyvíjeno především pro vedoucí a odborné garanty komplexních onkologických center ČR. Podle jejich rozhodnutí budou vybrané kapitoly zveřejněny na portálu www.svod.cz. Uživatelé systému SVOD mohou nicméně podávat podněty a požadavky ke zpracování určitých populačních výstupů:

- Specifikovaný podnět nebo námět na jednání lze podat buď přímo na adresu hlavního koordinátora projektu

(dusek@iba.muni.cz) nebo přes webový portál SVOD (www.svod.cz)

- Přednost ve zpracování dat mají požadavky komplexních onkologických center a obecně požadavky členů České onkologické společnosti JEP. V případě kumulace velkého množství požadavků rozhoduje o pořadí a prioritách hlavní koordinátor projektu po poradě s odbornou radou projektu SVOD.

▪ Touto formou lze požadovat i zpracování populačních dat o celkovém přežití pacientů, vždy však pouze pro danou jednotku (region, zdravotnické zařízení) ve srovnání s populační referencí. Vzájemná srovnání konkrétních zdravotnických zařízení nejsou možná.

- Zvláštní pozornost je věnována analýzám požadovaným vedením zdravotnických zařízení a odbornými zdravotnickými pracovníky státní správy (krajské úřady, ministerstvo, apod.).

Funkčnost analytického systému SVOD v nové verzi

Analytický systém SVOD je složen z několika analytických a prezentačních modulů, které uživatel ovládá přes jediné pracovní okno. Součástí systému je i originální reportovací systém umožňující automatizovanou tvorbu tematicky zaměřených analýz. Demo verzi a detailní popis systému je možné rovněž nalézt na adrese www.svod.cz (sekce „Software SVOD“). Základní popis komponent systému obsahuje Tabulka 2.

Technologické zázemí analytického systému SVOD

Použitý programovací jazyk. Program SVOD je napsán v programovacím prostředí Microsoft Visual C++. Jako základ programu je použita objektová knihovna WTL (Windows Template Library).

Komunikační protokoly. Program SVOD používá ke komunikaci s databázovým strojem univerzální rozhraní SQL (Standardní dotazovací jazyk). Tento jazyk využívá většina současných databázových strojů. To umožňuje použít program SVOD jako univerzálního klienta, který se může napojit jak k lokálním datům na pevném disku tak i ke vzdálené databázi na centrálním serveru. Nižší vrstva, na které jazyk SQL komunikuje z databázovým strojem, je OLEDB. Technologie OLEDB umožňuje využívat komunikačního protokolu TCP/IP, což zajišťuje otevřenost celého systému.

Použité databázové prostředí. Lokální databáze systému SVOD je umístěna v databázovém souboru typu Microsoft Access verze 97. K tomuto souboru přistupuje program SVOD přes technologii OLEDB pomocí dotazů v SQL jazyce. Databáze typu Microsoft Access byla vybrána z důvodu dostatečně vysokého výkonu a jednoduchosti přístupu ke zdrojovým datům.

Systémové požadavky:

- osobní počítač s myší, procesor minimálně Pentium (doporučujeme Pentium III)
- minimálně 32 MB RAM (doporučujeme 128 MB)
- 650 MB na pevném disku pro program, archiv datových souborů diagnóz a pracovní prostor pro provedení analýz
- rozlišení obrazovky minimálně 800x600/16 tis. barev (optimalizováno na 1024x768/16 tis. barev)
- operační systém MS Windows 95, 98, NT, 2000 nebo XP

Tabulka 2. Základní komponenty analytického systému SVOD a jejich funkce

Komponenta (modul)	Stručný popis
Třídící panel diagnóz	Vstupní panel obsahující kompletní přehled diagnóz zhoubných nádorů včetně možného třídění dle lokalizace. Panel umožňuje přepínat diagnostické skupiny v průběhu práce se systémem.
Analytický systém COBRA	COBRA („Comprehensive data browser“) je integrovaný analytický software sdružující prohlížeč dat, analytický modul a prezentační modul. Tyto nástroje umožňují uživateli analýzu i velmi rozsáhlých dat bez požadavků na analytické nebo statistické vzdělání. COBRA je originálním produktem projektu SVOD.
COBRA: Prohlížeč dat	Samostatný modul umožňující přímý přístup ke všem parametrům analyzovaného úseku databáze (databázi). Modul nabízí volný výběr kohorty pacientů, základní statistické sumarizace a jejich realizaci ve formě tabulek nebo grafů. Uživatel může rovněž zvolený parametr třídít podle vybraných kritérií. Systém automaticky rozlišuje typ zvolené proměnné a počítá adekvátní sumární statistiky. Ukázky výstupů z tohoto modulu jsou na Obrázku 1.
COBRA: Analytický modul	Systém tématicky tříděných analýz, ve kterých uživatel pomocí jediného ovládacího okna vybírá kohortu pacientů a třídící faktory. Jednoduše získává výstupy ve formě grafu nebo tabulky. Seznam těchto analýz není konečný a může být rozšiřován. Ovládací panel a příklady výstupů jsou na Obrázku 2. Seznam již vytvořených analýz je stručně popsán v Tabulce 3.
COBRA: Prezentační modul	Nejkomplexnější nástroj systému COBRA sloužící k vytváření souvislých prezentací z dat analyzovaných databázi. Výstupem je prezentace složená z mnoha grafů a tabulek, které lze přímo promítat. Výhodou ovšem je, že jde o automatizovaně generovaný výstup a celá prezentace je tak automaticky aktualizována při změně primárních dat. Tento nástroj je rovněž možné využívat k edukaci. Ukázky z výstupů tohoto modulu jsou na Obrázku 3.
Editor mapových výstupů	Grafický a datový prvek umožňující práci s mapou České republiky a výstupy analýz v regionálním třídění. Tyto nástroje jsou jednak implementovány ve výběru kohorty pacientů a dále v grafických výstupech. Ukázky těchto nástrojů jsou na Obrázku 4.
Nejužívanější analýzy	Uživatel může definovat nejčastější analýzy a umístit je na hlavní pracovní ploše software.
Editor grafických výstupů	Všechny grafické výstupy jsou plně editovatelné a exportovatelné v běžných formátech. Uživatel má možnost generovat z grafického výstupu primární data v podobě tabulky.
Vstup na web portál SVOD	Software SVOD je přímo propojen s webovým portálem SVOD (www.svod.cz). Uživatel tak může kombinovat analýzy z obou zdrojů nebo případně ověřovat své výstupy v komunikaci se správcem systému.

Tabulka 3. Komentovaný přehled automatizovaných analýz v systému SVOD (viz též Obr. 3)

EPIDEMIOLOGIE	
Epidemiologie: incidence a mortalita	vývoj incidence a mortality v čase (absolutní počty, hrubá incidence nebo mortalita (přepočet na 100000 osob), ASR(W) – věkově standardizovaná incidence nebo mortalita – světový standard, ASR(E) – věkově standardizovaná incidence nebo mortalita – evropský standard)
Epidemiologie: změny v čase	změny ve vývoji incidence a mortality v čase (index růstu ke zvolenému roku, meziroční změny – absolutní hodnoty nebo %)
Věková struktura populace pacientů	věková struktura pacientů nebo zemřelých na diagnózu (absolutní počty, podíl (%) 5letých věkových kategorií, věkově specifická incidence nebo mortalita – přepočet na 100000 osob ve věkových kategoriích)
Věkově specifické analýzy v čase	vývoj věkově specifické incidence nebo mortality (počet případů na 100000 osob ve věkové kategorii) v čase
Zastoupení klinických stadií	zastoupení klinických stadií v čase (absolutní počty, přepočet na 100000 osob, zastoupení stadií (%))
Demografické údaje	prohlížení databáze demografických údajů (časový vývoj počtu obyvatel, věková struktura populace s možností srovnání s věkovou strukturou pacientů)
Data okresů	tabulka incidence zhoubných novotvarů pro vybraný okres po jednotlivých letech (počet obyvatel, absolutní počet případů, počet případů na 100000 osob, ASR(E) a 95% interval spolehlivosti, ASR(W) a 95% interval spolehlivosti, SIR a 95% interval spolehlivosti)

SROVNÁVACÍ ANALÝZY	
srovnání epidemiologických parametrů kraje s referenčním standardem tvořeným uživatelem zvolenou skupinou krajů (všechny nebo pouze vybrané kraje); hodnota kraje je srovnávána se střední hodnotou a s hraničními hodnotami zvoleného standardu	
Srovnávací analýza - epidemiologie	srovnání formou časové řady nebo sumárně za určité časové období (hrubá incidence nebo mortalita, ASR(W), ASR(E))
Srovnávací analýza - věková struktura	věková struktura pacientů v kraji ve srovnání s věkovou strukturou srovnávacího standardu (věkově specifická incidence nebo mortalita, věková struktura - podíl (%) 5letých věkových kategorií)
Srovnávací analýza - přežití	křivky přežití dle Kaplana a Meiera – srovnání křivky přežití vybraného kraje proti křivce přežití za celou ČR; srovnání křivky přežití vybraného kraje proti křivkám přežití srovnávacího standardu (nevětší a nejmenší medián přežití)
Srovnání krajů v mapách	srovnání krajů nebo okresů v mapě nebo sloupcovém grafu (hrubá incidence nebo mortalita, ASR(W), ASR(E))
ZDRAVOTNICKÝ MANAGEMENT	
Diagnostika - aplikace v čase	vývoj aplikace diagnostických metod v čase (absolutní počty pacientů, podíl pacientů, u nichž byla aplikována daná diagnostická metoda nebo kombinace metod)
Léčba - aplikace v čase	vývoj aplikace léčebných metody v čase (absolutní počty pacientů, podíl pacientů, u nichž byla aplikována daná léčebná metoda nebo kombinace metod)
Diagnostika - věkově spec. vývoj	aplikace diagnostických metod dle věku pacientů (absolutní počty pacientů 5letých věkových kategoriích, věková struktura pacientů diagnostikovaných danou metodou, podíl pacientů ve věkové kategorii, kteří byli diagnostikováni danou metodou)
Léčba - věkově spec. vývoj	aplikace léčebných metod dle věku pacientů (absolutní počty pacientů v 5letých věkových kategoriích, věková struktura pacientů léčených danou metodou, podíl pacientů ve věkové kategorii, kteří byli léčeni danou metodou)
Diagnostika - kombinace metod	kombinace diagnostických metod, které byly aplikovány u pacientů – tabulka hodnot (počet a % pacientů s jednotlivými kombinacemi)
Léčba - kombinace metod	kombinace léčebných metod, které byly aplikovány u pacientů – tabulka hodnot (počet a % pacientů s jednotlivými kombinacemi)
Diagnostika - kombinace metod (graf)	zastoupení pacientů se zvolenou kombinací diagnostických metod (% pacientů diagnostikovaných vybranou kombinací metod, % pacientů diagnostikovaných pouze některými metodami z vybrané kombinace, % diagnostikovaných jinými metodami)
Léčba - kombinace metod (graf)	zastoupení pacientů se zvolenou kombinací léčebných metod (% pacientů léčených vybranou kombinací metod, % pacientů léčených pouze některými metodami z vybrané kombinace, % léčených jinými metodami)

Tabulka 4. Obsah regionálního zpravodajství epidemiologie zhoubných nádorů

<i>Základní část zpravodajství:</i>	
I. Demografická charakteristika regionu	
Velikost populace	počty osob v kraji a v ČR v roce 2003, zastoupení mužů a žen
Věková struktura populace	počty osob ve věkových kategoriích v roce 2003, srovnání věkové struktury mužů a žen v kraji a v ČR
Trendy vývoje populace	vývoj počtu obyvatel v kraji a v ČR v období 1977–2003, vývoj podílu kraje na celkové populaci ČR, vývoj věkové struktury populace kraje a ČR
II. Mortalita v regionu	
Počty zemřelých	úmrtí mužů a žen v roce 2003 – počty a přepočty na 100000 osob v kraji a v ČR, podíl kraje na celkové mortalitě v ČR
Věková struktura zemřelých	počty zemřelých mužů a žen a přepočty na 100000 osob ve věkových kategoriích v kraji a v ČR v roce 2003
Trendy vývoje	vývoj počtu zemřelých na 100000 osob u mužů a žen v kraji a v ČR od roku 1991, vývoj počtu zemřelých na 100000 osob ve věkových kategoriích v kraji a v ČR

Příčiny úmrtí

podíl (%) příčin úmrtí na celkové mortalitě v kraji a v ČR v roce 2003, podíl příčin úmrtí ve věkových kategoriích v kraji a v ČR

Mortalita nádorových onemocnění

mortalita diagnóz nádorových onemocnění v kraji a v ČR v období 2001–2003 – počty, přepočten na 100000 osob, podíl (%) diagnóz v rámci nádorových onemocnění; počet zemřelých na diagnózy na 100000 osob u mužů a žen v období 2001–2003 v kraji a v ČR

Trendy mortality zhoubných novotvarů

vývoj mortality diagnóz v období 1997–2003 – počty, přepočten na 100000 osob a věkově standardizovaný počet (světový standard); srovnání vývoje v kraji a v ČR; srovnání krajů za období 2001–2003 - mapa a graf
zpracováno pro diagnózy C00–D48, C18–C21, C33+C34, C16, C25, C23+C24, C64–C66+C68, C50, C61

III. Epidemiologie zhoubných nádorů v regionu

Incidence diagnóz nádorových onemocnění

incidence diagnóz nádorových onemocnění v kraji a v ČR v období 2001–2003 – počty, přepočten na 100000 osob, podíl (%) diagnóz v rámci nádorových onemocnění; počet na 100000 osob u mužů a žen v období 2001–2003 v kraji a v ČR

Trendy incidence diagnóz nádorových onemocnění

vývoj incidence diagnóz v období 1997–2003 – počty, přepočten na 100000 osob a věkově standardizovaný počet (světový standard); srovnání vývoje v kraji a v ČR; srovnání krajů za období 2001–2003 – mapa a graf
zpracováno pro diagnózy C00–C97 bez C44, C18–C21, C33+C34, C43, C50, C54+C55, C56, C61, C62, C64–C66+C68

Srovnání s mezinárodními daty

srovnání incidence C00–C97 bez C44 u mužů a žen v kraji, ČR a zemích Evropy (věkově standardizovaný počet – světový standard) – stav k roku 2002

Věková struktura pacientů s nádorovým onemocněním

počty ve věkových kategoriích, přepočten na 10000 osob ve věkových kategoriích a zastoupení (%) věkových kategorií v období 2001–2003

zpracováno pro diagnózy C00–C97 bez C44, C18–C21, C33+C34, C43, C50, C54+C55, C56, C61, C62, C64–C66+C68

Prevalence nádorových onemocnění

počty žijících pacientů s diagnózami nádorových onemocněním v kraji a v ČR, přepočten na 10000 osob a podíl (%) jednotlivých diagnóz v roce 2003; počet žijících pacientů s diagnózami na 100000 osob u mužů a žen v roce 2003 v kraji a v ČR; věková struktura žijících pacientů s diagnózou C00–C97 bez C44

IV. Diagnostika zhoubných nádorů a celková léčebná zátěž regionu

Diagnostika pacientů v regionu

podíl pacientů se stanovenou TNM klasifikací a klinickým stadiem, podíl neuvedených stadií v kategoriích dle důvodu neuvedení TNM klasifikace - srovnání kraje a ČR v obdobích 1977–1981, 1982–1994, 1995–2003

Stanovení klinického stadia pacientů v období 1995-2003

klinická stadia diagnóz – počet a podíl (%) v kraji a v ČR;

srovnání kraje s celkovou situací v ČR u diagnóz C18–C21, C33+C34, C43, C50, C54+C55, C56, C61, C62, C64–C66+C68

Trendy stanovení klinických stadií

vývoj zastoupení klinických stadií v období 1977-2003 – podíl (%) a počet na 100000 osob

zpracováno pro diagnózy C18–C21, C33+C34, C43, C50, C54+C55, C56, C61, C62, C64–C66+C68

Léčebná zátěž regionu

zastoupení pacientů s protinádorovou léčbou a bez protinádorové léčby v kraji a v ČR v období 1995–2003

V. Pozice komplexního onkologického centra v regionu

Pozice KOC v regionu

struktura KOC/KOS

Pacienti KOC

počty a podíl (%) diagnóz, zastoupení mužů a žen, věková struktura, okres trvalého bydliště pacientů

Pacienti mimo KOC

pacienti kraje léčení mimo KOC/KOS – počty a podíl (%) diagnóz, zastoupení mužů a žen, věková struktura, okres trvalého bydliště pacientů

VI. Významné trendy v epidemiologii nádorů ČR a v regionu

vybrané trendy: vývoj záchytu časných a pokročilých klinických stadií nádoru prsu (C50), vývoj incidence nádorů plic (C33+C34) u mužů a žen, vývoj incidence nádorů žaludku (C16) u mužů a žen, vývoj podílu pacientů s protinádorovou léčbou – srovnání kraje a ČR

Speciální část zpravodajství: Doplnující analýzy dle individuálních potřeb uživatelů.



Prohlížeč dat - tvorba výběru

Nejprve vyberte analyzovaný parametr ze seznamu. Po výběru analyzovaného parametru můžete v ostatních záložkách běžně určit skupinu pacientů ze kterou chcete dále pracovat.

Analýzovaný parametr: Region | Období | Věková skupina | Pohlaví | Diagnóza | Klinická stádia | Další výběr

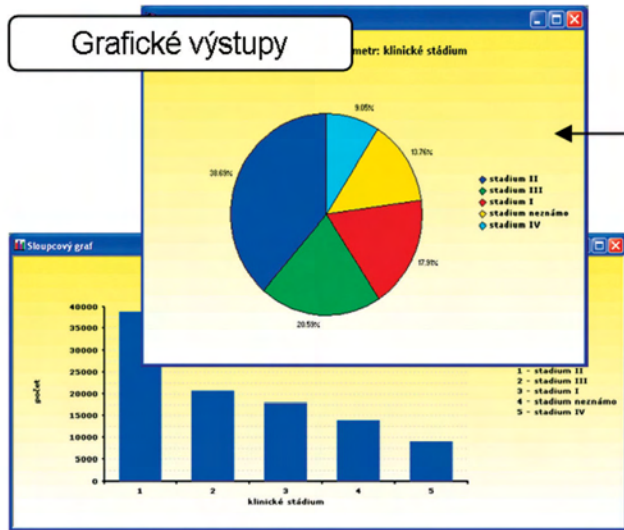
popis	typ	N
1 pohlaví	kategorie	2470
2 rok narození	datum	2470
3 věk při stanovení dg.	spojitý	2470
4 věk při dg. - 5-leté kateg.	kategorie	2470
5 kraj trvalého bydliště	kategorie	2470
6 sociální postavení	kategorie	374
7 hlavní životní zaměstnání	kategorie	374
8 ZN v rodinné anamnéze	kategorie	374
9 kouření	kategorie	374
10 diagnóza onemocnění	kategorie	2470
11 rok stanovení diagnózy	datum	2470
12 laterality	kategorie	2470

základní parametry
 diagnostické parametry
 klinické parametry
 úmrtí

Upozornění N << Zpět Další >> Výpočet Storno

Parametry pro výběr kohorty pacientů

Volba analyzovaného parametru



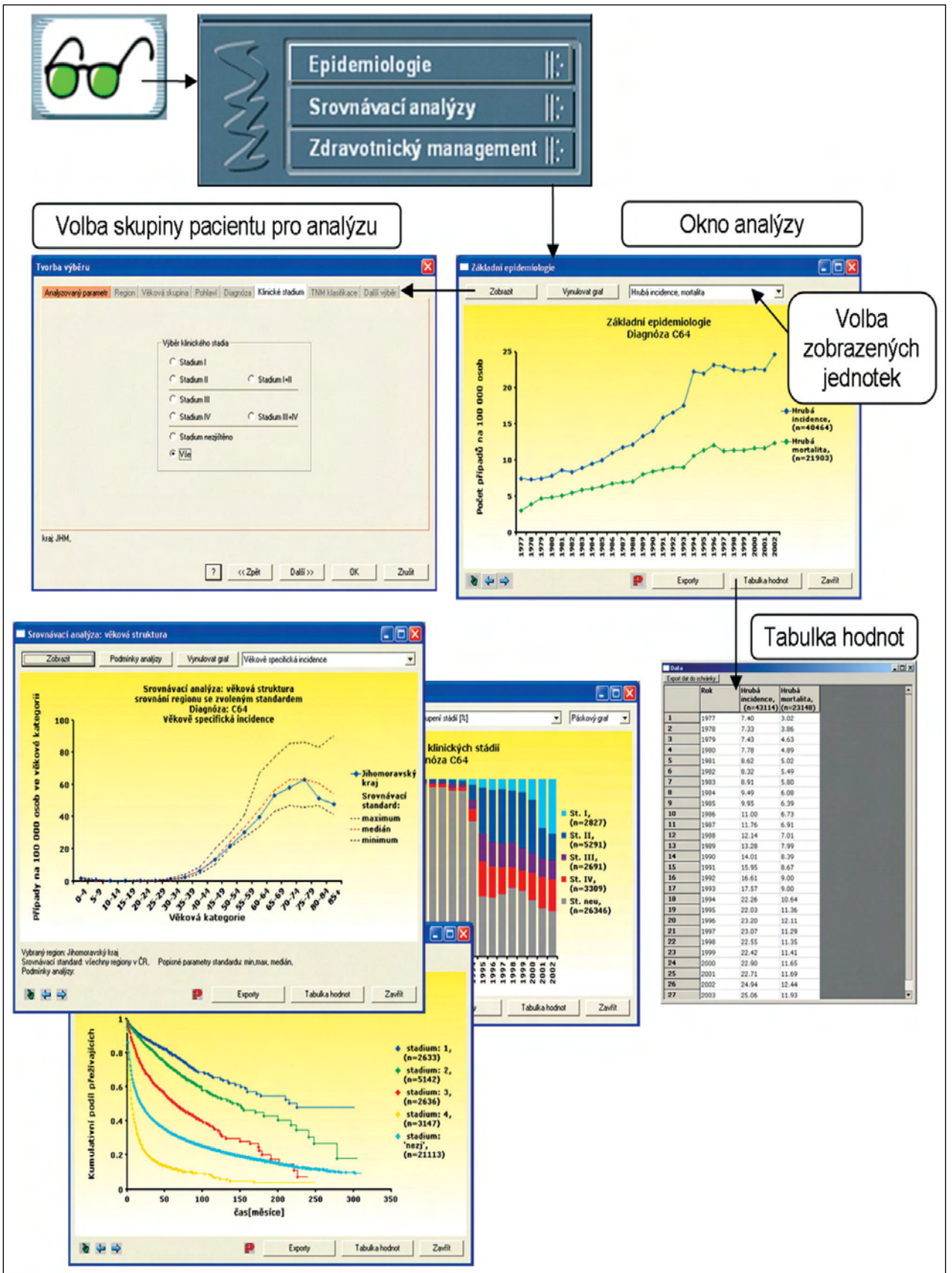
Tabulkové výstupy

Statistické výstupy - Frekvenční tabulka

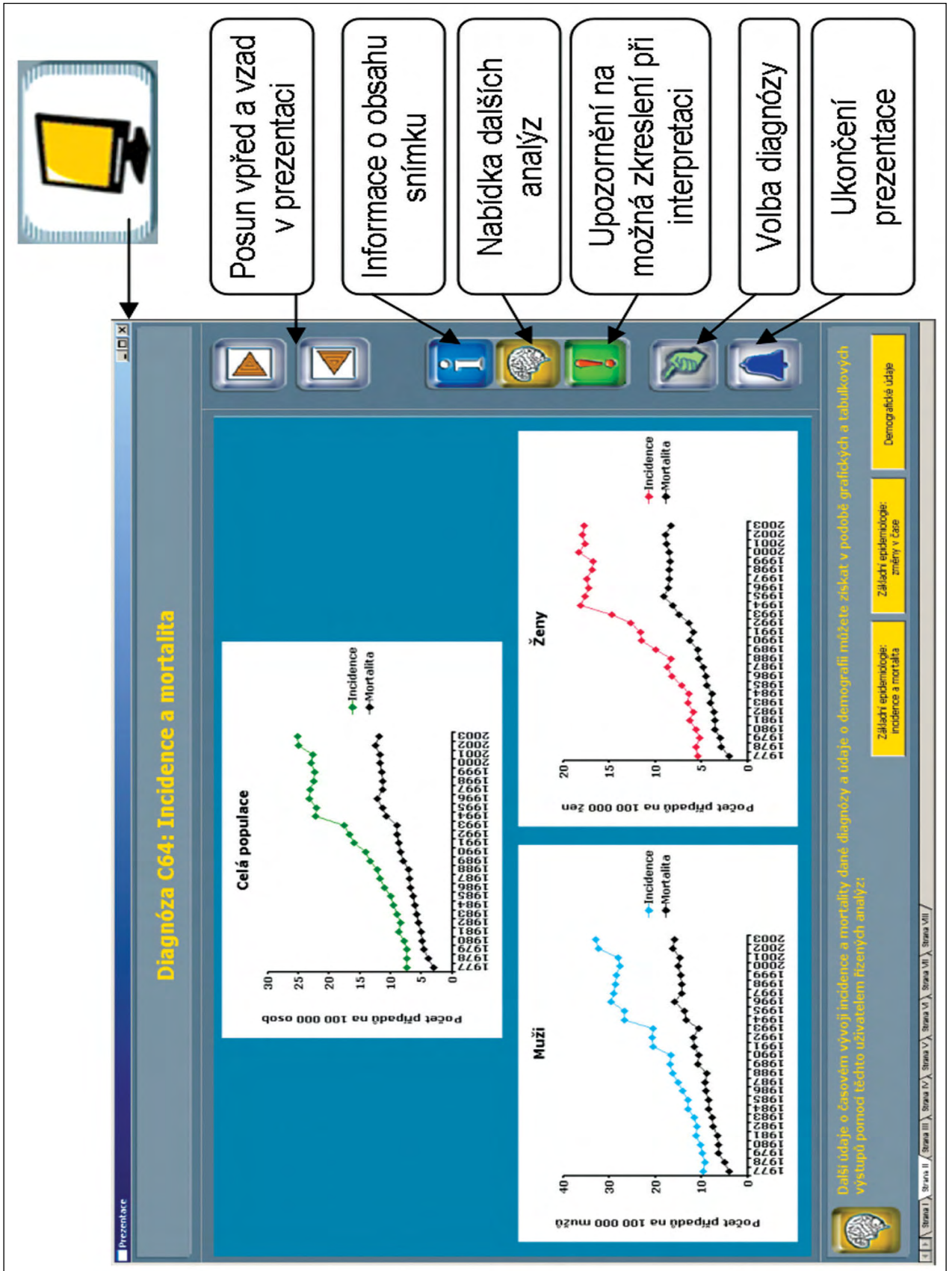
Diagnóza: C50 - Zhubný novotvar prsu, Vybraný parametr: 'klinické stádium'

Hodnota	Počet	%
1 stadium II	38761	38.69
2 stadium III	20626	20.59
3 stadium I	17947	17.91
4 stadium neznámo	13789	13.76
5 stadium IV	9071	9.05
6 Celkem	100194	

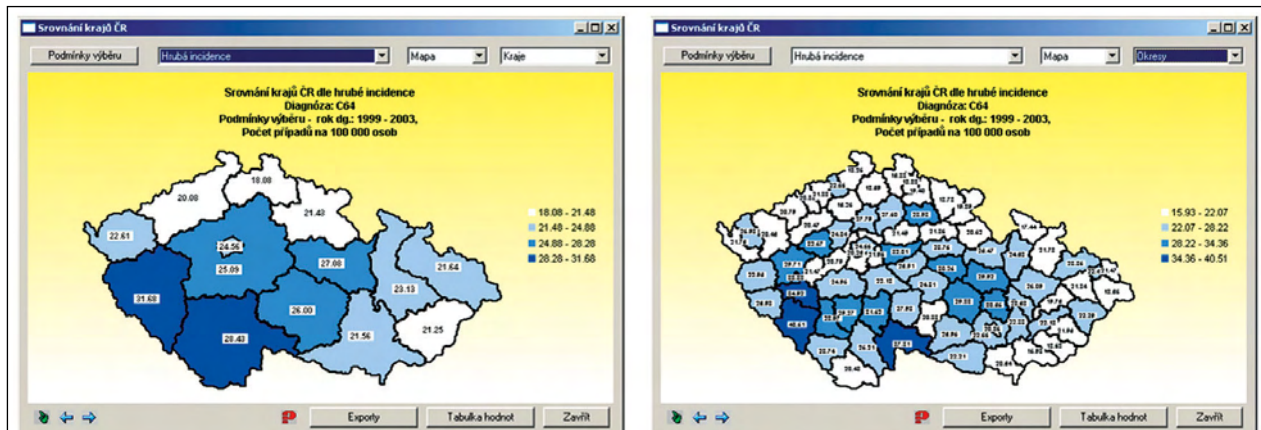
Obrázek 1. Ukázka výstupů Prohlížeče dat v systému SVOD



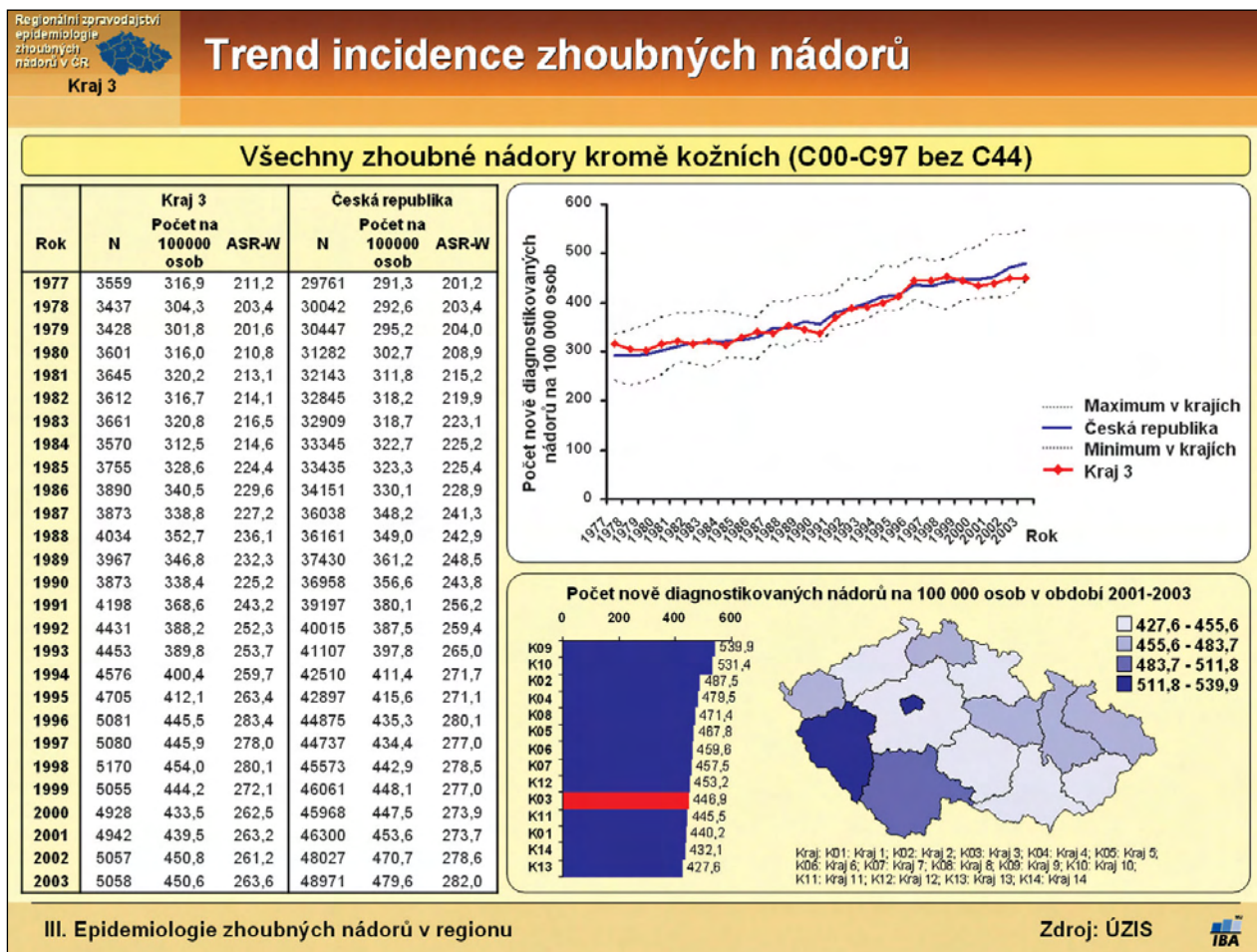
Obrázek 2. Ukázka výstupů Analytického modulu v systému SVOD



Obrázek 3. Ukázka výstupu Prezentčního modulu v systému SVOD



Obrázek 4. Ukázka mapových výstupů v systému SVOD



Obrázek 5. Ukázka z regionálního zpravodajství epidemiologie zhoubných nádorů – srovnání kraje a České republiky

Zpravodajství systému SVOD poskytuje analýzy na míru

Autorský tým projektu SVOD nabízí i přímé provedení analýz pro koncového uživatele. Takto vzniklo tzv. regionální zpravodajství SVOD jako sumarizace populačních epidemiologických i klinických dat NOR pro potřeby regionů a komplexních onkologických center. Tyto analýzy kombinují významné zdroje populačních dat s cílem zmapovat epidemiologickou situaci v regionech ČR a její dopad na chod zdravotnických zařízení. Využíván je především Národní onkologický registr, dále pak databáze zemřelých ČR a demografická data o populaci ČR. Pro další verze těchto analýz je plánováno využití i environmentálních databází a informačních systémů z biomonitoringu životního prostředí.

Obsah regionálního zpravodajství je uveden v přehledové Tabulce 4 a ukázka výstupů vztahujících určitý region k referenčním datům ČR je uvedena na Obrázku 5.

Budoucnost systému SVOD

Dosavadní vývoj systému jasně ukazuje perspektivy online pracujícího software. Z tohoto důvodu bude analyticky významně posilován především webový portál SVOD (www.svod.cz) a lokální analytický software zůstane jako nástroj pro podrobné analýzy odborné veřejnosti. V dalších verzích webového portálu SVOD tak uživatelé najdou i rozsáhlejší analytické výstupy připravené formou automaticky generovaných prezentací. Vysokou prioritou bude rovněž příprava zahraničních výstupů, které by měly zvýšit prestiž projektu a Národního onkologického registru ČR.

Literatura

Dušek L., Pavliš P., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Vyzula R. SVOD - systém pro vizualizaci onkologických dat: verze 6.0. [Počítačový software]. Masarykova univerzita. 2006.

Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], 25.10.2006.[cit. 2006-10-25]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>

EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ ČR ON-LINE NA WEBOVÉM PORTÁLU PROJEKTU SVOD

CANCER EPIDEMIOLOGY IN THE CZECH REPUBLIC ON-LINE

MUŽÍK J.¹, DUŠEK L.¹, KUBÁSEK M.¹, KOPTÍKOVÁ J.¹, SCHWARZ D.¹,
PAVLÍK T.¹, ZEMÁNEK P.¹, ŽALOUDEK J.², VYZULA R.²

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Od září 2005 je na internetové adrese <http://www.svod.cz> veřejně zpřístupněn nový webový portál, jehož primárním cílem je poskytovat reprezentativní data o incidenci a mortalitě zhoubných nádorů v ČR. Dalším záměrem portálu je poskytování relevantních informací o epidemiologii nádorů v ČR do zahraničí. Prostřednictvím informačních služeb portálu se každý občan ČR může informovat o situaci v regionech, srovnávat česká data se zahraničím nebo zobrazit dlouhodobé trendové křivky pro výskyt a mortalitu nádorových onemocnění. Portál rovněž nabízí zpravodajství z oblasti hodnocení populačních rizik a je připravena zvláštní zpravodajská služba pro zástupce sdělovacích prostředků.

Klíčová slova: epidemiologie nádorů, populační registrace dat, informační systém.

Summary

The aim of this article is to inform about newly issued web portal focused on population risk analyses related to cancer epidemiology. Portal was built up on very representative database of National Cancer Registry (Czech Republic, Ministry of Health Care, standardized collection of cancer data since 1977) that provides fully representative long-term trends on both incidence and mortality associated with all types of malignant tumors. Nowadays the database consists of more than 1 300 000 reported cases stratified according to main risk factors and diagnostic descriptors including TNM classifiers. The automated system of on-line analyses offers unique access to the cancer registry as well as demographic and environmental databases. Portal is principally developed as tool increasing the information potential of risk assessment studies. Portal is available at <http://www.svod.cz>.

Key words: cancer epidemiology, population-based registry, information system.

Webový portál SVOD: důvody vzniku a cíle

Projekt SVOD se již od první etapy řešení zaměřoval na zviditelnění a zpřístupnění dat Národního onkologického registru ČR (NOR) odborné i laické veřejnosti. První etapy vývoje zahrnovaly převzetí a validaci populačních dat a jejich převod do lokálně instalovaného systému SVOD, který umožňoval analýzu i prezentaci dat. Ačkoli šlo o velmi výkonný software, který je dodnes plně funkční, situace s dostupností dat se nezlepšovala. Problémy, které souvisely především s formou softwarového zpracování lze stručně shrnout následovně:

- lokální software nelze jednoduše plošně distribuovat, systém narážel na variabilitu koncových počítačů a operačních systémů,
- na druhou stranu bylo a je nepřípustné software prodávat nebo jakkoli výrazně zpoplatňovat, což ovšem blokovalo dynamickou podporu uživatelů,
- uživatel zůstal se softwarem „sám“ a ačkoli většina analýz je realizována plně automatizovaně, jistá forma centrální analytické podpory citelně chyběla.

Z těchto důvodů se lokálně instalovaný software SVOD postupně přeměnil na nástroj primárně určený odborné

veřejnosti a jako takový začal být i šířen na základě cílených žádostí a akademicky poskytovaných licencí (viz též článek o projektu SVOD v tomto vydání časopisu *Klinická onkologie*). Základní cíl zpřístupnit epidemiologická data o zhoubných nádorech odborné i laické veřejnosti tím ale nebyl opuštěn. Jediným možným řešením se stal on-line dostupný software schopný agregovat a zpracovávat data z více zdrojů (NOR, demografická data české populace aj.) a zpřístupňovat je uživateli v podobě grafických, tabelárních a textových zpráv. Webový portál SVOD byl v této podobě spuštěn na konci roku 2004 a dosavadní zkušenosti s jeho provozem dokazují, že šlo o řešení úspěšné. Běžná epidemiologická data v přímých analýzách i ve srovnání se zahraničními databázemi jsou volně dostupná a reportovací nástroje portálu využívá stále větší množství uživatelů.

Webový portál epidemiologie zhoubných nádorů v ČR je veřejně dostupný na internetové adrese www.svod.cz. Jeho hlavním cílem i pro rok 2006 zůstává zpřístupnění epidemiologických údajů z oblasti onkologie odborné i laické veřejnosti a poskytování odborně garantovaného informačního servisu o epidemiologii nádorů v ČR. Informační

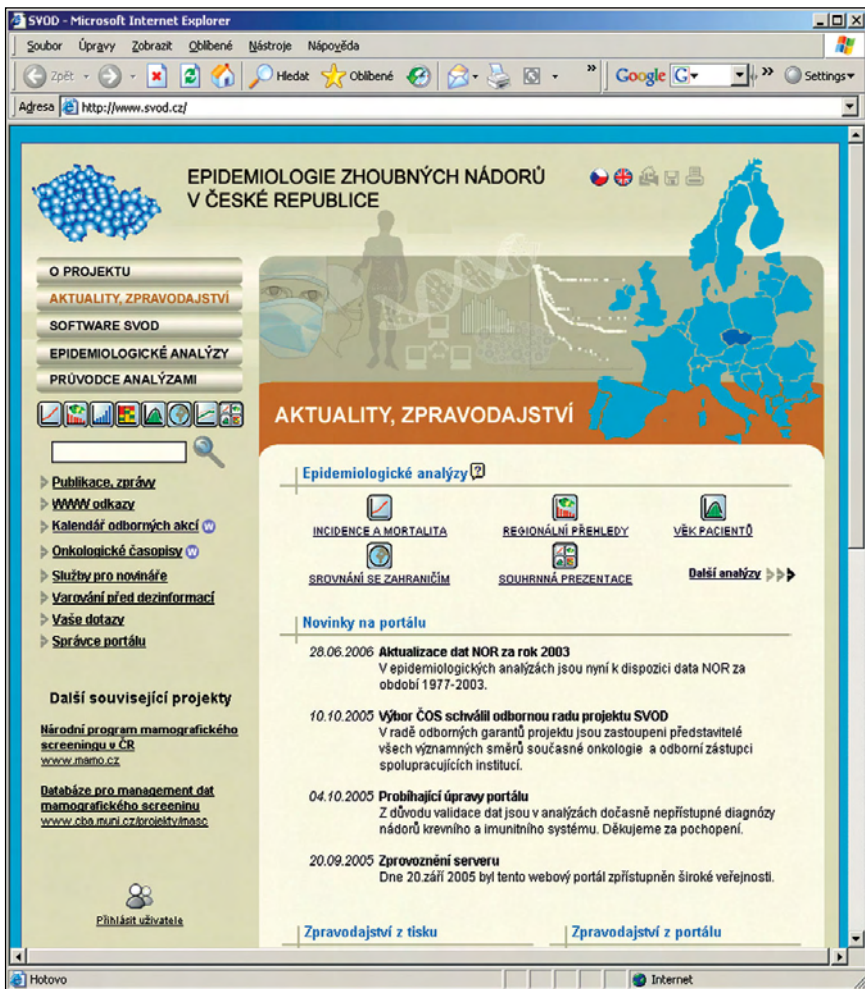
služby portálu jsou rozděleny do těchto základních částí:

- **O projektu:** obsahuje základní informace o projektu, jeho cílech, řešitelském kolektivu a institucích, které se na jeho tvorbě podílejí. Součástí je též adresář odborných garantů portálu.
- **Aktuality, zpravodajství:** jsou výchozí stránkou portálu, v sekci **Zpravodajství z tisku** se objevují aktuální informace ze zpravodajských i odborných informačních portálů, které se týkají problematiky nádorových onemocnění. V sekci **Zpravodajství z portálu** se nacházejí zprávy a články související s odbornými a prezentačními aktivitami tohoto projektu, v sekci **Novinky na portálu** jsou pak informace o posledních změnách na portálu.
- **Software SVOD:** tato sekce obsahuje informace o projektu SVOD a o stavu jeho řešení, dále odkazy na materiály a manuál k analytickému programu SVOD, kontakt na technickou podporu uživateli a vstup na **stránky diskusního klubu SVOD**. Původní analytický systém SVOD je takto dále rozvíjen, i když jeho obecné informační funkce převzal zde popisovaný webový portál.
- **Epidemiologické analýzy:** jsou hlavní částí portálu, která uživateli zpřístupňuje epidemiologická data v různých pohledech prostřednictvím předdefinovaných analytických nástrojů. Forma a obsah výstupů jednotlivých analýz je plně volitelná uživatelem (volba diagnózy, volba cílové skupiny pacientů dle dostupných parametrů, forma zobrazení v grafech, tabulkách, mapách atd.)
- **Průvodce analýzami:** obsahuje průvodce (on-line manuál) pro uživatele portálu, ve kterém jsou popsány postupy pro práci s epidemiologickými analýzami, obsahuje též slovník odborných pojmů.

Další sekce portálu www.svod.cz jsou tyto:

- **Publikace a zprávy:** obsahuje seznam zpráv a publikací, které souvisejí s odbornými a prezentačními aktivitami projektu.
- **WWW odkazy:** odkazy na stránky týkající se problematiky zhoubných nádorů.
- **Kalendář odborných akcí:** odkazuje seznam významných domácích a zahraničních odborných akcí z oblasti onkologie, který se nachází na stránkách České onkologické společnosti (www.linkos.cz).
- **Onkologické časopisy:** odkazuje na přehled mezinárodních odborných onkologických časopisů na stránkách České onkologické společnosti (www.linkos.cz).
- **Služby pro novináře:** informace pro tisk a vymezení pra-

Obrázek 1: Webový portál epidemiologie zhoubných nádorů v ČR



videl pro publikování informací získaných na tomto portálu.

- **Varování před dezinformací:** obsahuje upozornění na možné dezinterpretace při provádění analýz, především jde-li o skupiny pacientů o malém počtu.
- **Vaše dotazy:** formulář pro odeslání dotazu správcům a odborným garantům portálu. Uživatelé mají možnost komunikovat s odbornými správci portálu a mohou také dávat podněty na nové analytické výstupy. Systém je otevřený i novým autorským vstupům.

Údaje prezentované v sekci epidemiologických analýz jsou získávány z databáze Národního onkologického registru, který je spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR a je odborně garantován Českou onkologickou společností. Nutno ovšem zdůraznit, že za prováděné analýzy i jejich interpretaci je plně odpovědný každý uživatel sám.

On-line dostupné epidemiologické analýzy

Tato část portálu www.svod.cz obsahuje 8 bez omezení dostupných softwarových nástrojů, které umožňují i laickému uživateli získávat základní představu o incidenci a mortalitě zhoubných nádorů v jím vybrané kohortě pacientů. Uživatel může interaktivně nastavit cílový soubor

Obrázek 2: Incidence a mortalita



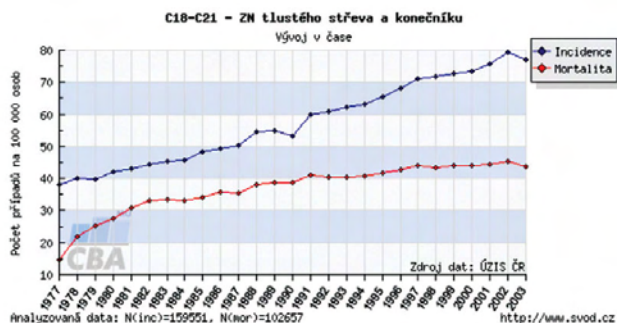
Tato analýza umožňuje zobrazit časový vývoj incidence a mortality zvolené diagnózy.

Hodnoty v grafech a tabulkách lze zobrazit v těchto jednotkách:

- **absolutní počty**
- **přepočten na 100 000 osob** (hrubá incidence, hrubá mortalita)
- **přepočten na evropský standard (ASR-E)**
- **přepočten na světový standard (ASR-W)**

Incidence a mortalitu je možno v grafu zobrazit jednotlivě nebo současně.

Incidence a mortalita



Obrázek 3: Časové trendy

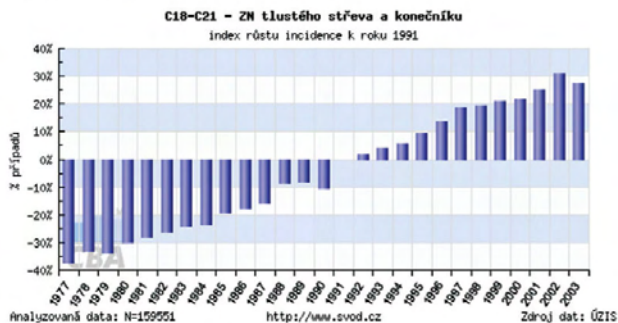


Tato analýza zobrazuje změny incidence nebo mortality v čase. Dle nastavení jde o změny vztahované ke konkrétnímu roku nebo o meziroční změny. Pomocí těchto výstupů je možno identifikovat základní časové trendy a jejich výrazné fluktuaace.

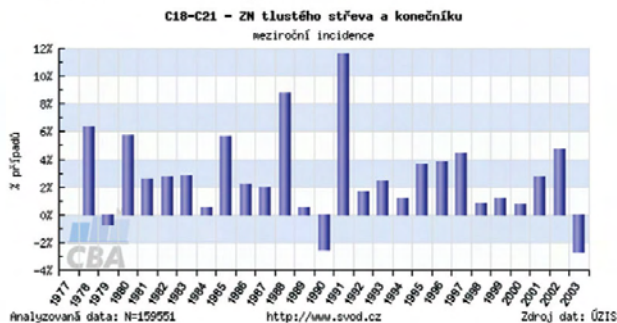
Hodnoty v grafech a tabulkách lze zobrazit v těchto jednotkách:

- **index růstu v absolutních počtech** (počítaný k uživateli zvolenému roku)
- **index růstu v procentech** (počítaný k uživateli zvolenému roku)
- **meziroční změny v absolutních počtech**
- **meziroční změny v procentech**

Index růstu



Meziroční změny



Obrázek 4: Věk pacientů

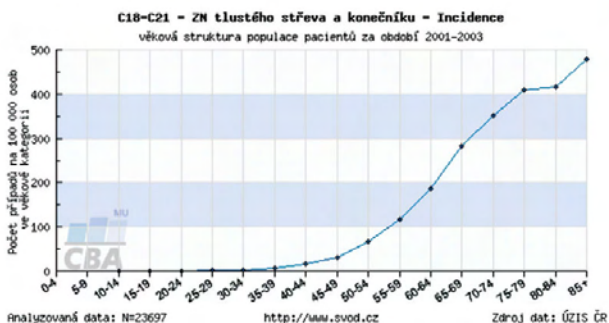


Tato analýza umožňuje zobrazit **věkovou strukturu populace pacientů nebo zemřelých na diagnózu.**

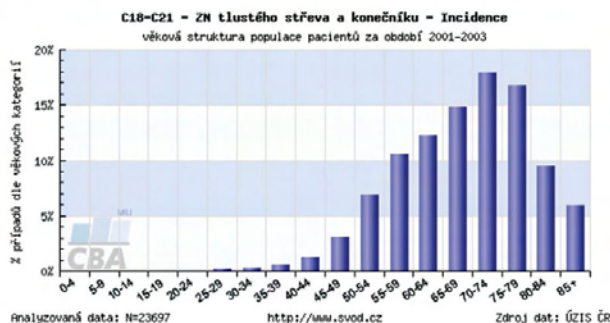
Hodnoty v grafech a tabulkách lze zobrazit v těchto jednotkách:

- **absolutní počty ve věkových kategoriích**
- **přepočet na 100 000 osob ve věkové kategorii** (věkově specifická incidence nebo mortalita)
- **věková struktura – zastoupení pacientů v % dle věkových kategorií**

Věkově specifická incidence



Věková struktura pacientů



Obrázek 5: Regionální přehledy

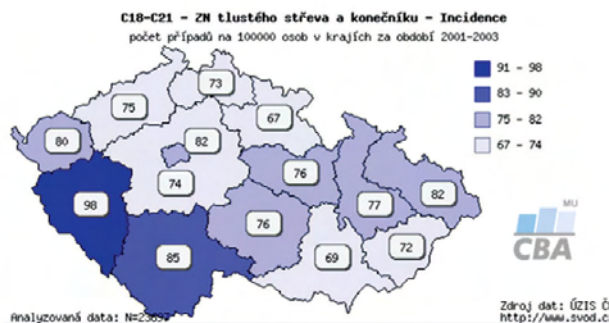


Výstupem této analýzy je **srovnání incidence nebo mortality v krajích ČR** v mapách nebo ve sloupcovém grafu. Kraje ve sloupcovém grafu je možno řadit sestupně dle velikosti hodnot.

Hodnoty v grafech a tabulkách lze zobrazit v těchto jednotkách:

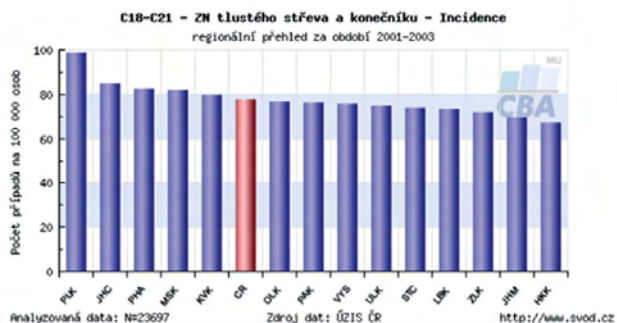
- **přepočet na 100 000 osob** (hrubá incidence, hrubá mortalita)
- **přepočet na evropský standard (ASR-E)**
- **přepočet na světový standard (ASR-W)**

Regionální přehledy - mapa



zobrazit mapu zobrazit sloupcový graf

Regionální přehledy – seřazený sloupcový graf



zobrazit mapu zobrazit sloupcový graf

Obrázek 6: Klinická stadia



Tato analýza umožňuje zobrazit **zastoupení klinických stadií** zvolené diagnózy. Výsledek je možno zobrazit jako časový trend ve skládaném páskovém grafu, jako časový trend ve spojnicovém grafu nebo agregovaně za zvolené období v koláčovém grafu.

Hodnoty v grafech a tabulkách lze zobrazit v těchto jednotkách:

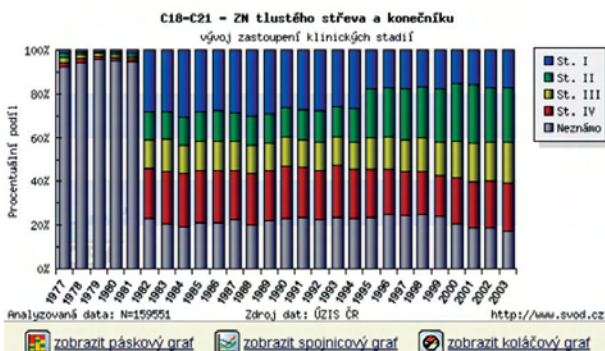
- zastoupení klinických stadií v absolutních počtech
- zastoupení klinických stadií v procentech
- zastoupení klinických stadií v přepočtu na 100 000 obyvatel (hrubá incidence)

Hodnoty klinického stadia vychází z původních primárních dat zaznamenaných v databázi NOR, výsledky u jednotlivých diagnóz pak odrážejí vývoj TNM klasifikace zhoubných novotvarů a její postupné zavádění do Národního onkologického registru. V datech NOR docházelo v TNM klasifikaci postupně k těmto změnám:

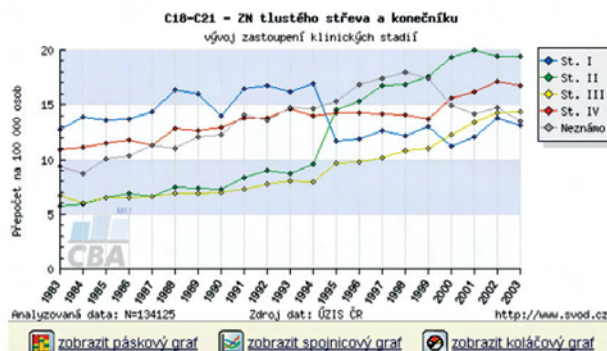
- 1976-1981: TNM klasifikace II. vydání 1974
- 1982-1994: TNM klasifikace III. vydání 1978
- 1995-2000: TNM klasifikace IV. vydání, 2. revize 1994
- 2001 a dále: TNM klasifikace V. vydání 2000

V uvedeném příkladu je u diagnóz C18 až C21 v období 1977-1981 patrná absence klinických stadií 1-4, kdy pro tyto diagnózy nebyla platná TNM klasifikace.

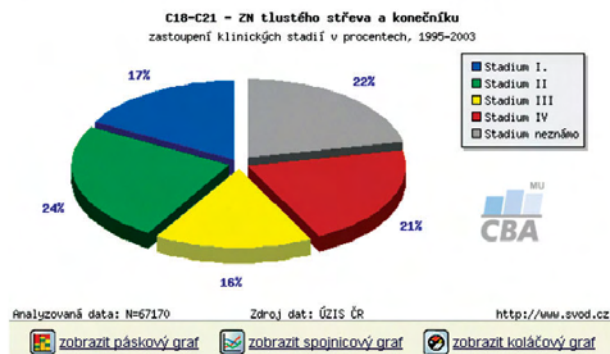
Zastoupení stadií v % (vývoj v čase)



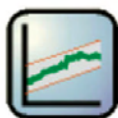
Klinická stadia v přepočtu na 100000 osob (vývoj v čase)



Zastoupení stadií v % za zvolené období



Obrázek 7: Srovnávací analýzy



Výstupem analýzy je srovnání situace ve zvoleném kraji s celkovou situací v České republice a ve srovnání s maximálními a minimálními hodnotami, které byly zjištěny v krajích ČR. Analýza umožňuje tyto dva základní pohledy:

A) časový vývoj incidence nebo mortality

a to v těchto jednotkách:

- přepočít na 100 000 osob (hrubá incidence, hrubá mortalita)
- přepočít na evropský standard (ASR-E)
- přepočít na světový standard (ASR-W)

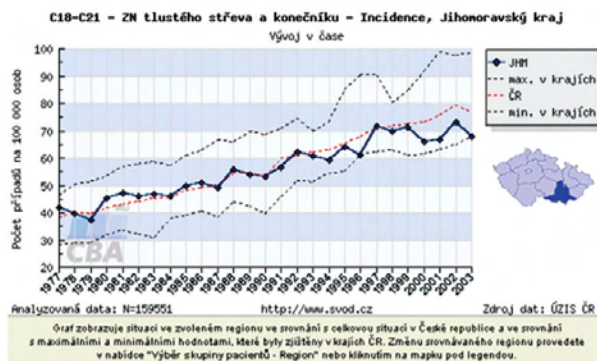
B) věková struktura pacientů nebo zemřelých na diagnózu

v jednotkách:

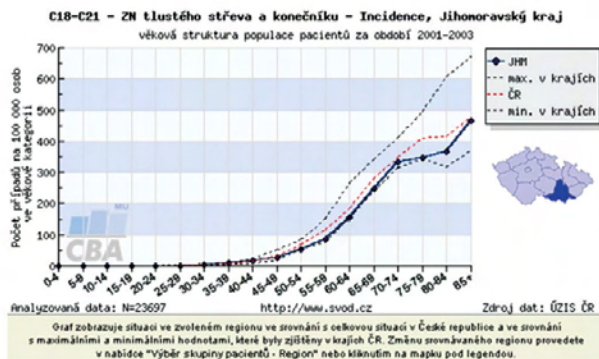
- přepočít na 100 000 osob ve věkové kategorii (věkově specifická incidence nebo mortalita)
- věková struktura – zastoupení pacientů v % dle věkových kategorií

Požadovaný kraj pro srovnání lze vybrat kliknutím na mapku pod legendou grafu.

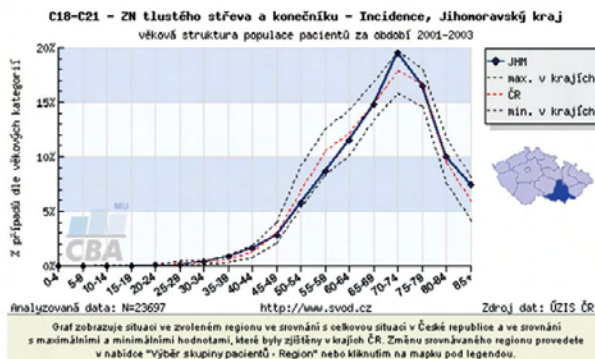
Srovnávací analýza A – časový vývoj



Srovnávací analýza B – věkově specifická incidence



Srovnávací analýza B – věková struktura pacientů



Obrázek 8: Srovnání se zahraničím



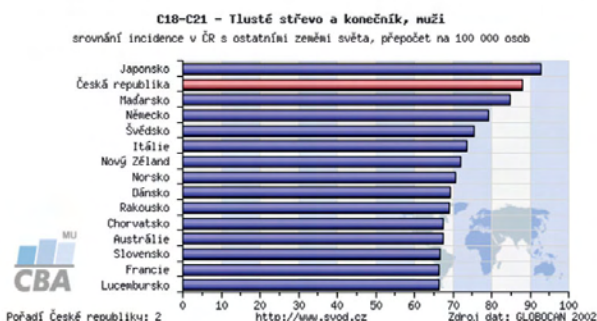
Výstupem analýzy je **incidence nebo mortalita maligní diagnózy v České republice ve srovnání s ostatními zeměmi světa**. Analýza je prováděna pro každé pohlaví odděleně a umožňuje srovnání ve těchto jednotkách:

- **absolutní počty**
- **přepočet na 100 000 osob** (hrubá incidence, hrubá mortalita)
- **přepočet na světový standard (ASR-W)**

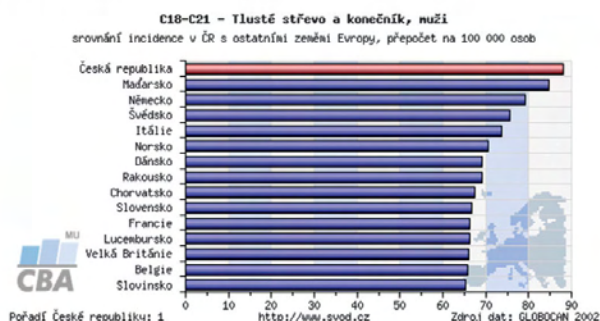
Hodnoty České republiky lze srovnat se **všemi zeměmi světa**, pouze s **evropskými zeměmi** nebo se **světovými regiony**. V grafu je zobrazena vždy hodnota ČR a hodnoty 15 zemí s nejvyšší incidencí, tabulka hodnot pak obsahuje hodnoty všech zemí zahrnutých do analýzy (včetně nezobrazených v grafu). Analýzu je dále možno provést na skupině pacientů vybrané podle těchto parametrů: **pohlaví** (muži nebo ženy – za obě pohlaví společně nelze) a **věk** (věkové kategorie 0-14, 15-44, 45-54, 55-64 a nad 64 let).

Zdrojem dat pro tuto analýzu je databáze GLOBOCAN 2002, rozsah diagnóz nabízených v této analýze neodpovídá přesně rozsahu databáze NOR, což je dáno omezenými možnostmi zdroje.

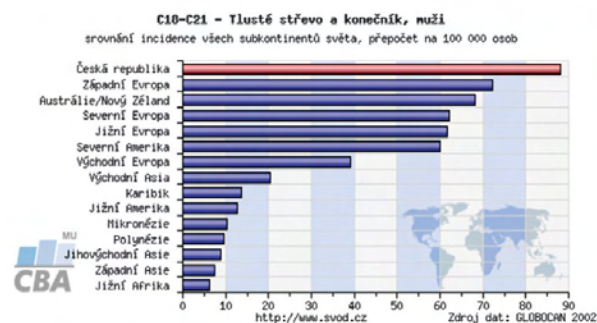
Srovnání se všemi zeměmi světa



Srovnání s evropskými zeměmi - graf



Srovnání se světovými regiony



Srovnání s evropskými zeměmi – tabulka hodnot

http://www.svod.cz - SVOD - Microsoft Internet Explorer

C18-C21 - Tlusté střevo a konečník, muži
srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy, přepočet na 100 000 osob

1 Česká republika	88	20	Irsko	55.8
2 Maďarsko	84.7	21	Island	45.9
3 Německo	79.2	22	Estonsko	44.7
4 Švédsko	75.5	23	Bulharsko	43.2
5 Itálie	73.6	24	Polsko	41.1
6 Norsko	70.6	25	Bosna a Hercegovina	41.1
7 Dánsko	69.2	26	Finsko	40.8
8 Rakousko	69	27	Srbsko a Černá Hora	40.2
9 Chorvatsko	67.4	28	Malta	39
10 Slovensko	66.6	29	Ukrajina	37.7
11 Francie	66.3	30	Řecko	37.1
12 Lucembursko	66.3	31	Litva	35.5
13 Velká Británie	66.1	32	Lotyšsko	33.9
14 Belgie	65.7	33	Makedonie	33.6
15 Slovensko	65.2	34	Ruská federace	32.7
16 Španělsko	63.8	35	Bělorusko	32.7
17 Švýcarsko	63.4	36	Rumunsko	31.5
18 Nizozemsko	62.4	37	Moldavsko	27.9
19 Portugalsko	58.6	38	Albánie	23.6

Zdroj dat: GLOBOCAN 2002

Obrázek 9: Souhrnná prezentace



Výstupem je komplexní prezentace základních epidemiologických analýz k vybrané diagnóze. Jednotlivé „snímky“ v prezentaci jsou komentovány a umožňují přístup k dalším analytickým nástrojům. Souhrnná prezentace obsahuje tyto části:

- 1) Časový vývoj hrubé incidence a mortality
- 2) Časový vývoj hrubé incidence - srovnání mužů a žen
- 3) Časový vývoj hrubé mortality - srovnání mužů a žen
- 4) Časový vývoj indexu mortality/incidence - srovnání mužů a žen
- 5) Věková struktura pacientů a zemřelých na diagnózu
- 6) Věkově specifická incidence a mortality
- 7) Regionální přehled - Hrubá incidence (mapa)
- 8) Regionální přehled - Hrubá mortality (mapa)
- 9) Zastoupení klinických stadií - vývoj v čase

Jednotlivé části prezentace lze zobrazit přímo kliknutím na číslo v dolní části okna.

Okno souhrnné prezentace s komentáři, přístupem k dalším analytickým nástrojům a navigací po jednotlivých částech prezentace.

http://www.svod.cz - SVOD Analýza - Microsoft Internet Explorer

SOUHRNNÁ PREZENTACE

Časový vývoj hrubé incidence - srovnání mužů a žen

C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku

časový vývoj hrubé incidence

Počet případů na 100 000 osob

1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003

celá populace
muži
ženy

Zdroj dat: ÚZIS ČR

http://www.svod.cz

Graf zobrazuje časový vývoj hrubé incidence (počet nových případů na 100000 osob) pro zvolenou diagnózu ve srovnání celé populace, populace mužů a populace žen.

Další údaje o časovém vývoji incidence a mortality dané diagnózy můžete získat v podobě grafických a tabulkových výstupů pomocí těchto analýz:

Incidence a Mortalita
 Časové trendy

Časový vývoj incidence a mortality jednotlivých diagnóz odráží kromě samotné situace v populaci také vlivy související se sledováním a registrací nádorů (změny v diagnostice, změny v klasifikaci nádorů, změny ve způsobu hlášení a registrace nádorů atp.). Při interpretaci je pak nutno brát ohled i na tyto skutečnosti.

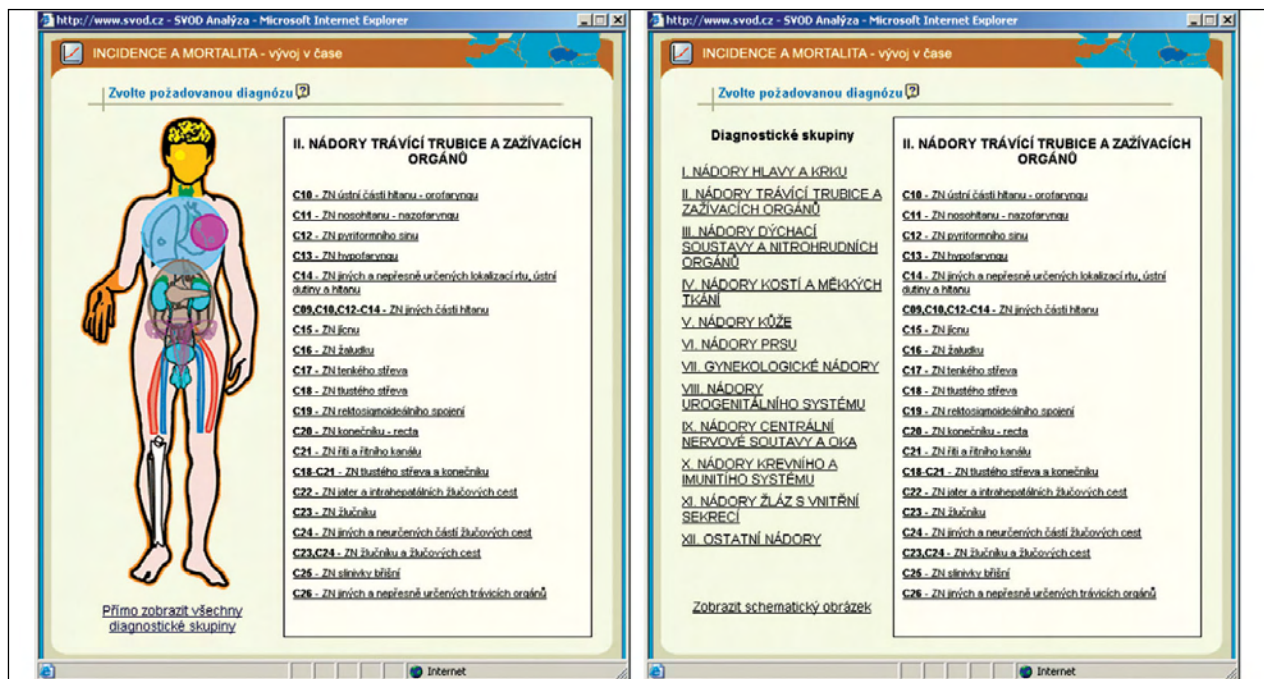
<< Čas. vývoj inc. a mort. >>
Změnit diagnózu

1 2 3 4 5 6 7 8 9
Listy prezentace

Hrubá mortality >>
Zobrazit report

http://www.svod.cz/prehled.php#

Obrázek 10: Volba diagnózy pomocí schematického obrázku těla člověka nebo seznamu diagnostických skupin.



pacientů a získá report obsahující základní grafický výstup, doplněný o nezbytné komentáře a tabulku primárních dat. Obrázky 2–9 shrnují typy a funkčnost dostupných analytických nástrojů v této části portálu SVOD.

Jak používat analytické nástroje na portálu SVOD – minimální návod pro uživatele

Prvním krokem pro zahájení jakékoliv analýzy je **výběr požadované diagnózy**. K dispozici jsou data všech maligních diagnóz za období 1977–2003. Jednotlivé diagnózy jsou rozděleny do skupin, požadovaná skupina diagnóz se vždy zobrazí v pravé části okna po umístění kurzoru a kliknutí nad příslušnou částí schematického obrázku těla člověka. Po kliknutí na „Přímo zobrazit všechny diagnostické skupiny“ je případně možno zvolit diagnostickou skupinu ze seznamu.

Po zvolení diagnózy se zobrazí analytické okno s výsledkem dle základního nastavení. Toto nastavení lze dále měnit na těchto dvou úrovních:

a) nastavení zobrazovaných parametrů a jednotek (tlačítko „Nastavení analýzy“), kde je možno podle typu analytického okna nastavit zobrazovaný parametr (incidence, mortalita) a jednotky, v nichž má být výstup zobrazen (např. absolutní počty, přepočet na 100 000 osob, zastoupení v % a podobně).

b) volba analyzované skupiny pacientů (skupina voleb „Výběr skupiny pacientů“), kterou je možno vybrat dle těchto parametrů:

- pohlaví (muži, ženy, celá populace)
- věk (pětileté věkové kategorie)
- region (kraj ČR)
- období (aktuálně 1977–2003)
- klinické stadium (jednotlivá stadia 1–4 nebo 1+2 a 3+4 agregovaně)
- TNM klasifikace (T 0–4, N 0–4, M 0–1)

- další parametry: stav pacienta (žije/nežije), úmrtí na diagnózu

V režimu nastavení analýzy a volby skupiny pacientů je výsledný graf zobrazen v náhledu uprostřed okna včetně popisu aktuálního nastavení, návrat do normálního režimu se zobrazením výsledku se provede kliknutím na tlačítko „Zobrazit graf“.

Kromě grafického výstupu je dále možno otevřít okno s **tabulkou hodnot** zobrazených v grafu (kliknutím na tlačítko „Tabulka s daty“). Pro rychlý přístup k **dalším typům analýz** pak slouží **ikony** nad výsledným grafem. Po kliknutí na příslušnou ikonu se otevře nové dceřiné okno zvolené analýzy, zobrazený výsledek je pak počítán pro diagnózu a skupinu pacientů dle původního okna.

Dále je možno přímo zvolit **jinou diagnózu** (tlačítko „Změnit diagnózu“ v levé dolní části analytického okna), kdy zůstane zachováno nastavení zobrazovaných parametrů a jednotek analýzy i vybraná skupina pacientů.

Pro získání základního přehledu o zvolené diagnóze lze dále zobrazit **report**, který obsahuje tyto informace:

- časový vývoj hrubé incidence a mortality
- časový vývoj hrubé incidence – srovnání mužů a žen
- časový vývoj hrubé mortality – srovnání mužů a žen
- časový vývoj indexu mortality/incidence – srovnání mužů a žen
- věková struktura pacientů a zemřelých na diagnózu
- věkově specifická incidence a mortalita
- regionální přehled – hrubá incidence (mapa)
- regionální přehled – hrubá mortalita (mapa)
- zastoupení klinických stadií – vývoj v čase

Tento report o diagnóze pak lze zobrazit a uložit ve formátu pdf včetně tabulek hodnot zobrazených v grafech.

Obrázek 11: Příklad analytického okna portálu, možností jeho nastavení a dalších výstupů.

Volba analyzované skupiny pacientů

Přístup k dalším typům analýz
- je zachována zvolená diagnóza a skupina pacientů

Volba typu grafu (dostupná pouze u některých analýz)

Otevře okno reportu zvolené diagnózy s možností exportu do pdf

Volba diagnózy

Základní nastavení analýzy (zobrazované parametry a jednotky)

Tabulka hodnot zobrazených v grafu

C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku
vývoj zastoupení klinických stadií

Analýzovaná data: N=134125 Zdroj dat: ÚZIS ČR http://www.svod.cz

C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku
vývoj zastoupení klinických stadií v přepočtu na 100 000 obyvatel

Rok	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992
Stadium I	12.73	13.91	13.64	13.7	14.34	16.32	15.94	14.01	16.42	16.76
Stadium II	5.71	5.94	6.51	6.87	6.6	7.5	7.32	7.27	8.37	9.01
Stadium III	6.67	5.99	6.48	6.54	6.61	6.88	6.85	7.02	7.3	7.75
Stadium IV	10.93	11.1	11.5	11.8	11.32	12.81	12.66	12.87	13.8	13.78
Stadium neznámo	9.35	8.69	10.07	10.32	11.29	11.02	12.02	12.24	14.05	13.57

Rok	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	průměr
Stadium I	16.18	16.96	11.64	11.87	12.62	12.16	13.02	11.22	12.1	13.81	13.13	14.62
Stadium II	8.67	9.61	14.58	15.29	16.74	16.81	17.58	19.28	20	19.44	19.42	12.43
Stadium III	8.07	7.91	9.62	9.81	10.19	10.78	10.98	12.21	13.39	14.22	14.37	9.48
Stadium IV	14.66	13.97	14.26	14.22	14.14	14.03	13.67	15.59	16.13	17.15	16.75	14.36
Stadium neznámo	14.72	14.59	15.35	16.83	17.41	17.99	17.45	14.96	14.12	14.69	13.45	14.21

Zdroj dat: ÚZIS ČR

Tisková zpráva o portálu SVOD:

Webový portál SVOD: epidemiologie zhoubných nádorů v České republice – nová informační služba pro odbornou i laickou veřejnost

Od září 2005 je na internetové adrese <http://www.svod.cz> veřejně zpřístupněn nový webový portál SVOD, jehož primárním cílem je poskytovat reprezentativní data o výskytu zhoubných nádorů v ČR a o úmrtnosti, která se zhoubnými nádory souvisí. Projekt SVOD (vývoj Systémů pro Vizualizaci Onkologických Dat) vychází z předpokladu, že informace o epidemiologii těchto závažných onemocnění by měly být přístupné všem občanům ČR. Dalším záměrem webového portálu je poskytování relevantních informací o epidemiologii nádorů v ČR do zahraničí. Zveřejnění portálu představuje zlomový moment v dostupnosti dat o této velmi závažné kategorii onemocnění. Prostřednictvím informačních služeb portálu se totiž může každý občan ČR informovat o situaci v regionech, srovnávat česká data se zahraničím nebo zobrazit dlouhodobé trendové křivky pro výskyt a mortalitu nádorových onemocnění. Portál rovněž nabízí zpravodajství z oblasti hodnocení populačních rizik a je připravena zvláštní zpravodajská služba pro novináře a zástupce sdělovacích prostředků.

Hlavním cílem projektu SVOD je vývoj informačních systémů podporujících manažerské rozhodování a vědecké analýzy nad populačními onkologickými daty. V návaznosti na tato populační data mohou být analyzovány jakékoli další údaje o rizikových faktorech onkologických onemocnění včetně informací o stavu životního prostředí. Databáze webového portálu SVOD zpřístupňuje data Národního onkologického registru z let 1977–2002, což představuje přes 1 229 000 záznamů od 91 diagnóz zhoubných novotvarů. Tato data lze analyzovat z pohledu základních charakteristik pacientů a diagnostických údajů a dále je regionálně a časově třídit. Uživatel pracující epidemiologickými analýzami má dále k dispozici demografické údaje o populaci v ČR za období 1977–2002. Systém je připraven k automatické aktualizaci epidemiologických dat, jakmile budou validována v centrálních databázích Ministerstva zdravotnictví ČR.

Informační služby webového portálu jsou volně přístupné všem uživatelům. Konkrétně se jedná o: aktuality (pravidelně aktualizované informace o dění v oblasti hodnocení populačních rizik); interaktivní analýzy (volně dostupné softwarové nástroje umožňující přímo zkoumat epidemiologické trendy onkologických diagnóz); zpravodajství (komentované prezentace připravené významnými odborníky jako forma autorského informačního servisu).

Webový portál SVOD vzniká ve spolupráci s Ústavem zdravotnických informací a statistiky Ministerstva zdravotnictví ČR a pod garancí České onkologické společnosti ČLS JEP. Další nezbytné datové vstupy jsou získávány ve spolupráci s Českým statistickým úřadem. Projekt je podporován Ministerstvem zdravotnictví ČR (Odbor zdravotní péče) a Centrem pro kvalitu ve zdravotnictví Státního zdravotního ústavu. Vývoj systému zajišťuje Centrum biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Masarykův onkologický ústav v Brně.

Portál SVOD bude i nadále rozvíjen, mimo jiné také na základě připomínek uživatelů. Služby webového portálu budou rovněž využity pro optimalizaci programů zdravotnické prevence jako je v první řadě Národní program mamografického screeningu v ČR, který je datově auditován rovněž týmem Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (www.mamo.cz). Databáze Národního onkologického registru umožňuje i analýzu dat o diagnostice a léčbě onkologických pacientů a rovněž analýzu celkového přežití. Tyto analýzy jsou připraveny pro komunikaci v rámci České onkologické společnosti ČLS JEP a budou prezentovány v zóně webového portálu s autorizovaným přístupem. Portál SVOD tak bude sloužit i jako informační zdroj pro management českého zdravotnictví a povede k nastavení referenčních standardů pro výsledky léčebné péče v onkologii.

Literatura

Dušek L., Pavliš P., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Vyzula R. SVOD - systém pro vizualizaci onkologických dat: verze 6.0. [Počítačový software]. Masarykova univerzita. 2006.
Dušek L., Mužík J., Kubásek M., Koptíková J., Žaloudík J., Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masaryko-

va univerzita, [2005], 25.10.2006.[cit. 2006-10-25]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>
J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin: GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer-Base No. 5. version 2.0, IARCPress, Lyon, 2004, <http://www-dep.iarc.fr/>

MOŽNOSTI VYUŽITÍ INFORMAČNÍCH SYSTÉMŮ NEMOCNIC K HLÁŠENÍ POPULAČNÍCH DAT – ZKUŠENOSTI MASARYKOVA ONKOLOGICKÉHO ÚSTAVU

ROLE OF HOSPITAL INFORMATION SYSTEMS IN POPULATION-BASED CANCER REGISTRIES – THE EXPERIENCE OF MASARYK MEMORIAL CANCER INSTITUTE

BRABEC P.^{1,2}, KLIMEŠ D.², ANDRES P.¹, DUŠEK L.², VYZULA R.¹

¹ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Nemocniční informační systémy (NIS) procházejí neustálým vývojem, který ale mnohdy nereaguje na aktuální potřeby nemocnic. To je způsobeno především složitostí problematiky a dlouhodobým sběrem neparаметrických dat, nedostupných pro retrospektivní audity a analýzy. Svůj díl viny má i častá implementace dodatečných modulů, které nakonec z NIS vytvářejí heterogenní prostředí a komplikují jednoduchou analýzu a reporting. Těmto problémům je nutné předcházet. Pokud nebudou data jednotlivých pracovišť alespoň částečně parametrizovaná, nebude v budoucnu možné nad nimi provádět analýzu. Nebude tak možné rozhodovat o efektivním řízení léčby, vyhodnocovat ekonomickou situaci a provádět jakýkoli benchmarking. V současné době je v ČR velice málo nemocnic, které by skutečně měly svá data „pod kontrolou“ tak, aby dokázaly pohotově argumentovat přímo čísly. Tato práce krátce představuje jedno z efektivních řešení dané situace. Jde o datový sklad (Data Ware House) a na něj navazující reportovací systém vyvíjený na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Jedním z viditelných benefitů tohoto vývoje je možnost automatizace hlášení do populačních registrů, včetně Národního onkologického registru.

Klíčová slova: nemocniční informační systém, datový sklad, onkologie.

Summary

Hospital information systems represent very dynamic segment of IT market, however not always coupled with demands of concrete health care facility. It is evidently a consequence of complexity of the situation and general lack of parametric data retrospectively accessible for analytical processing. The processing and reporting is also complicated by rather partial solution of IT problems including supplementation with separated software modules. We should precede these problems as parametric data is indispensable for any optimization of therapy, cost-effectiveness evaluation and benchmarking as well. There are only a few hospitals in the Czech Republic that fully control their data and are able to argue with parametric and rational reports. This paper introduces one of effective solutions for the situation, i.e. data warehouse and associated reporting that has been implemented in the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno. One of straightforward and visible benefit of the solution is automated reporting to population – based registries, including Czech National Cancer Registry.

Key words: hospital-based information system, data warehouse, oncology.

Úvod

Z běžné praxe víme, že moderní nemocnice se dnes neobejdou bez elektronického informačního systému (NIS). V devadesátých letech nastal rozmach „komputerizace“, který zasáhl snad všechna odvětví lidské činnosti. Nemocnice nebyly výjimkou a budovaly se různé informační systémy, které měly usnadnit orientaci ve sbíraných parametrech. Cílem těchto systémů je usnadnit běžnému lékaři přehled o pacientovi a jeho onemocnění, hodnocení nákladnosti a efektivnosti léčby a další analýzy. Při zamyšlení nad těmito cíly si každý z nás musí položit otázku „Povedlo se nám to?“. A odpovědi nejsou jednoznačné. V běžné klinické praxi je dnes samozřejmostí, že lékař zná základní údaje o pacientovi poté, co zadá do svého nemocničního informačního systému rodné číslo

pacienta. Současně je schopen zjistit, kdy a jak byl pacient léčen, jaká mu byla předepsána medikace, kdy má přijít na kontrolu. Před jistou dobou, kdy jsme byli všichni zvyklí na papírové karty, by něco podobného vypadalo jako nemožné. Z tohoto pohledu byl jistě hlavní cíl naplněn. Přesto stále zůstává otevřena otázka sledovanosti různých parametrů a jejich využitelnosti pro analýzy dat. Řada parametrů není adekvátně zpřístupněna a zaniká v textových poznámkách a především klinický popis stavu pacienta tak mizí z následných analýz. Jinými slovy zjišťujeme, že nestačí pouze data sbírat, ale je nutné sledovat také jejich budoucí možný informační přínos.

Tento článek není diskuse o tom, zda je tak či onak správně, nebo zda některá nemocnice dělá něco lépe než jiná. Problém využitelnosti dat a jejich ceny byl již v minulosti

mnohokrát popsán v různých publikacích. Cílem tohoto článku je poukázat na jednu z možných cest, jak získat kvalitní využitelné informace o pacientech a chodu nemocnice, a přitom ještě při relativně nízkých nákladech. Je logické, že dosáhneme-li tohoto cíle, můžeme automatizovat veškerá následná hlášení, která z takových dat vycházejí. Pro českou onkologii to představuje především velmi lákavou a efektivní automatizaci hlášení do Národního onkologického registru.

Popis současného stavu

Problémem dnešních nemocnic není nedostatek informací, ale jejich **využitelnost, nákladovost** jejich pořizování a možnost **integrace**. Jedním z typických příkladů je i hlášení NOR, které je dáno zákonem a nařizováno ministerstvem zdravotnictví. ÚZIS v letošním roce zavedl pilotní projekt, ve kterém je hlavním cílem integrovat data z hlášení NOR do jednotných datových struktur v NIS u onkologických pracovišť. To je jistě rozumná myšlenka, která ale otevřela řadu problémů souvisejících více se stavem NIS než se stavem NOR. Vyjdeme-li z předpokladu, že hlášení NOR má danou datovou strukturu a unifikovanou metodiku, pak hlavní problém spočívá v otázce, kde získat data a jak je napojit do centrální databáze. U parametrických NIS by vlastně žádné problémy nebyly – řešila by se pouze technologická otázka, jak data pro NOR vyexportovat a z jakých zdrojů. To ale bohužel není případ české onkologie, která musí nejprve řešit, jak exportovatelná data do NIS dostat, kde je sbírat a také kolik celý tento projekt bude vlastně stát peněz.

Dalším podobným problémem může být otázka provázanosti parametrů mezi systémy, např. „Kolik máme v každém měsíci unikátních pacientů ve třetím klinickém stadiu, s jakou diagnózou, jakou mají nejčastější léčbu, jaké jsou s nimi spojené náklady a jaký je průměrný počet lůžkodnů u těchto pacientů?“ Z pohledu hodnocení péče jde o zcela základní a vlastně ještě jednoduchou otázku. Z pohledu IT je to ale velice komplikovaný dotaz, na který dokáže málokdo odpovědět během krátké chvíle. Z praxe víme, že pokud systémy, a to nejen NIS, nejsou provázané, nejsme schopni adekvátně odpovědět na dotaz kombinující různé datové zdroje. Dotaz skončí jako analytické zadání a čeká se týden – dva, než ho někdo zodpoví na základě manuálně vytažených a zkombinovaných čísel. Přitom můžeme narazit i na problém, že některý potřebný parametr není v NIS či jiném systému vůbec parametricky veden a jeho vyhodnocení tedy vyžaduje procházet textové záznamy. Ze dvou týdnů se tak stává úkol i na měsíc nebo delší období.

Dle zkušeností různých pracovišť v ČR patří mezi nejčastější problémy:

- ☑ výrazná heterogenita informačních systémů,

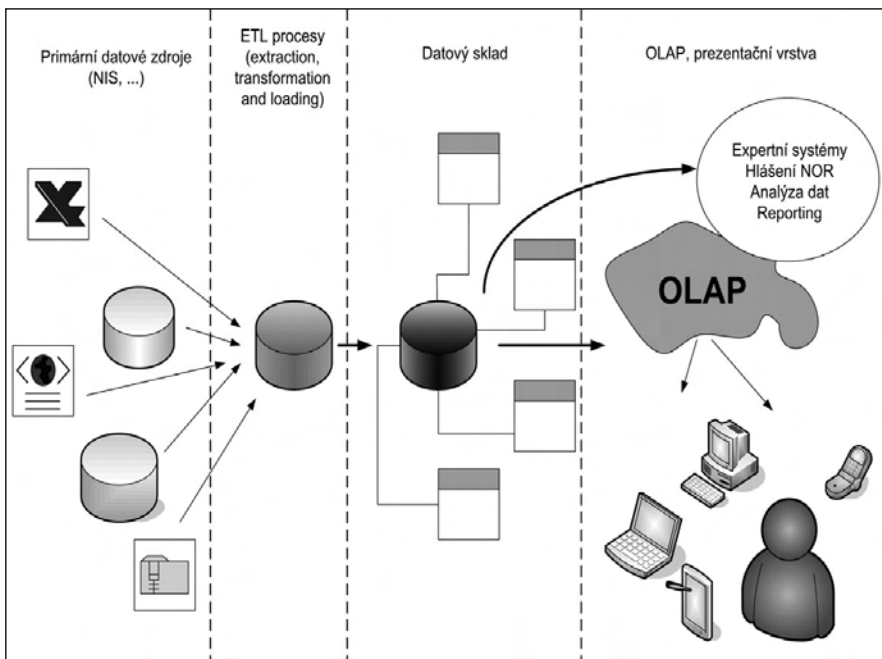
- ☑ nejednoznačná identifikace provázanosti parametrů mezi systémy,
- ☑ chybějící dokumentace,
- ☑ nedostatečná definice finálních výstupů,
- ☑ záznamy parametrů v textové podobě,
- ☑ roztříštěnost modulů,
- ☑ špatná implementace,
- ☑ systém nerespektuje procesní chod nemocnice,
- ☑ složitá integrace.

Možná řešení současného stavu

Z výše popsaných problémů by se mohlo zdát, že splnit předpoklad automatizované využitelnosti dat je prostě nemožné nebo příliš komplikované. Není tomu tak. Optimismus posílí již jen uvědomění, kolik informací v současné době již máme plně parametricky v různých systémech téměř v každé nemocnici (minimálně hlášení plátcům zdravotní péče a laboratorní výsledky). Bylo by ale chybou snažit se obsáhnout všechny informační systémy v jednotné ideální struktuře, která bude 100% flexibilní a přitom bude mít i akceptovatelné provozní náklady. Takový jednotný systém ani neexistuje. Dnešní nemocnice se totiž neobejdou bez IT či ICT oddělení, neustálého doplňování parametrů a rozšiřování datových struktur. Vznikají nové přístroje, diagnostické metody, mění se legislativa atd., a při všech těchto změnách je neustále nutné data integrovat a analyzovat.

Jedním z možných řešení výše popsané situace je datový sklad (Data Ware House DWH). Datový sklad si můžeme pro jednoduchost představit jako velkou databázi, která obsahuje kromě dat samotných i vazby a definice vazeb mezi jednotlivými systémy. Jakmile jsou data uložena, můžeme na ně nahlížet různými zobrazovacími nástroji a dále je zpracovávat do struktur, jako jsou například OLAP kostky. Dále je možné přímo vytvářet reporty, napojovat další aplikace apod. Příklad, jak vypadá proces získávání dat do DWH, ilustruje Obrázek 1.

Obrázek 1: Proces získávání dat do datového skladu (Data Ware House DWH)



Implementace datového skladu (DWH) na Masarykově onkologickém ústavu v Brně

Masarykův onkologický ústav se jako jedno z progresivních pracovišť rozhodl technologie DWH využít a v roce 2004 se rozběhla implementace zahrnující významné informační systémy nemocnice. Zvolené řešení datového skladu bylo vybráno s předpokladem, že bude dostatečně robustní nejen z hlediska spolehlivosti a bezpečnosti, ale zajistí také analytické funkce manažerského informačního systému s požadovanými výkonovými a ekonomickými parametry. Řešení je charakterizováno zejména následujícími vlastnostmi:

1. Použitá metodologie relačního on-line analytického zpracování umožňuje provádět **komplexní analýzu dat** (včetně ad-hoc analýzy, analýzy jednotlivých položek, implementace data mining metod, atd.) a **minimalizuje dodatečné investice** při dalším rozvoji systému (rozšiřování počtu uživatelů, objemu analyzovaných dat, jejich granularity, počtu dimenzí a aplikace komplexnějších analytických metod).
2. Použitá technologie tzv. ETL procesů (zajišťujících přenos dat z provozních systémů do datového skladu a kontrolu jejich kvality) využívá distribuovaného zpracování pro zajištění **vysoce spolehlivosti** procesu a nesymetrického šifrování a systému certifikátů pro zajištění **bezpečnosti a autenticity dat**.
3. Systém využívá „open source“ technologie, což kromě **nízkých celkových nákladů** znamená i vyšší bezpečnost, úroveň **ochrany investice** a transparentnost celého řešení (v důsledku přístupu ke zdrojovým kódům všech použitých komponent).
4. Technologie obsahuje prezentační vrstvu, která naplní předpoklad jednoduchosti a využitelnosti informací v reálném čase

Cílem prezentační vrstvy je zpřístupnit analytickou informaci uživateli tak, aby pro něj byla **snadno vyhodnotitelná, snadno dostupná** (tj. „ve správný čas na správném místě“) a **důvěryhodná**. Samozřejmým požadavkem je potřeba volit takové technologie, které jsou optimální z hlediska **celkových nákladů na vlastnictví** systému (tedy nízké náklady na údržbu a administraci, na provoz hardware a síťové infrastruktury, nízké náklady na rozšiřování počtu uživatelů).

Splnění výše uvedených požadavků je zajištěno vhodným výběrem použitých technologií a jejich promyšlenou implementací:

- **Snadné a jednoznačné vyhodnocení informace.** Kromě standardních výstupů ve formě vhodně formátovaných a parametrizovatelných tabulek je možné analytickou informaci prezentovat ve formě 2D grafů, map nebo přímo exportovat do souborů tabulkového procesoru. Je také možné vytvářet 3D prezentace dat s možností interaktivní manipulace a tak umožnit přehled o struktuře dat a trendech jejich vývoje.
- **Snadná dostupnost informace.** Analytická informace musí být snadno dostupná jak uvnitř sítě, tak i pro mobilní uživatele. Kromě interaktivního přístupu (např. přes web portál) je vhodné doručit potřebnou informaci uživateli i proaktivně pomocí nejrůznějších komunikačních kanálů (např. e-mail, SMS, fax).
- **Nízké celkové náklady na vlastnictví systému.** Kritické části systému jsou implementovány na platformě operačního systému GNU/Linux, díky jehož vysoké stabi-

lity a snadné údržbě je možné udržet velmi nízké náklady na provoz řešení.

Konkrétní požadavky a návrh datové struktury je součástí detailní projektové dokumentace, která jasně specifikuje strukturu, do kterých mají dodavatelé systémů exportovat nemocniční data, včetně popisu jednotlivých parametrů. Obecně lze říci, že řešené požadavky se týkají následujících oblastí:

- klinická data (pacient, hodnocení pacienta v čase, vývoj nemoci),
- ekonomická data (náklady, výnosy, hospodaření nemocnice...),
- multilaterální data (náklady na pacienta, obecně data agregovaná z více systémů).

Přístup řešení pro uživatele

Přístup prostřednictvím www portálu je vhodný pro široké spektrum uživatelů, kterým může poskytnout různou míru funkcionality a interaktivity, vždy optimalizovanou podle jejich konkrétních potřeb. Vývojáři (tzv. „power-user“) mohou prostřednictvím portálu vyvíjet nové reporty a analytické objekty (metriky, filtry, atd.), které pak mohou využít ostatní uživatelé na různých pozicích. Předem připravené reporty jsou snadno začlenitelné např. do portálu instituce, kde pak mohou poskytovat potřebné informace pro širokou komunitu uživatelů, a to i těch, kteří nejsou pro práci s OLAP technologií nijak speciálně školeni.

Uživatel může vytvářet reporty velmi jednoduchým způsobem přenášením (tzv. „**drag and drop**“) **atributů a metrik** do předem připravené mřížky modelu tabulky. Uživatel si tedy sám určí rozměr tabulky metriky, které chce sledovat v návaznosti na vybrané atributy. Součástí definice reportu je i definice filtrace reportu a jeho formátování. Formát zobrazení lze definovat přímo v prostředí tenkého klienta (web browser) interaktivním způsobem využívajícím obvyklých ovládacích prvků pro definici barvy výstupu, typu a velikosti písma, zarovnání atd.

Pro formátování reportu lze také využít tzv. podmíněného formátování. Je možné definovat podmínku (např. náklady větší než...) a na její splnění vázat určitý způsob formátování výstupní buňky reportu (barva, typ písma, buňku je možné doplnit o různé ikony, poznámky atd.).

V průběhu životního cyklu systému roste počet vytvořených objektů (atributů, faktů, metrik, filtrů, reportů, mřížek atd.) a je třeba přesně kontrolovat přístupová práva uživatelů k reportům a k jednotlivým analytickým objektům. Lze si např. představit situaci, kdy primář má být schopen vytvářet reporty zobrazující výkony jednotlivých lékařů jeho oddělení, ale neměl by mít možnost sledovat výkony ostatních oddělení. Pro řízení přístupu k datům je využít systém tzv. „**uživatelských rolí**“. Každý uživatel pak může v systému vystupovat v jedné nebo více rolích a každý objekt (např. report, metrika, atribut) má pak svůj vlastní tzv. „**Access Control List**“. Snadno lze pak definovat, které operace s objektem jsou povoleny a které zakázány pro konkrétní roli.

Pro práci ve vícejazyčném prostředí je výhodná důsledná internacionalizace použité technologie a lokalizace prostředí aplikace podle potřeby konkrétní organizace. Nastavením uživatelských preferencí se **lokalizuje** nejen prostředí www portálu, ale také **názvy** všech vytvořených **objektů** (metrik, filtrů, reportů) a **obsah reportů** (např. názvy diagnóz a formát data).

Alternativou zobrazení dat je grafická reprezentace pomocí **2D grafů** a **3D prezentací**, která umožní uživateli snadno a rychle se zorientovat v rozsáhlých reportech a nacházet různé spojitosti a trendy v datech, které nejsou z tabulkové prezentace na první pohled patrné. Grafická prezentace výsledků je přístupná prostřednictvím tenkého klienta (web browser), a to i včetně možnosti interaktivní manipulace.

Užitečnou pomocnou metodou pro analýzu vícerozměrných dat je **interaktivní zobrazení dat v třírozměrném prostoru** (tyto metody bývají zahrnovány do oblasti vizuálního dolování dat). Možnost interaktivní manipulace s 3D prezentací usnadňuje uživateli pochopení struktury dat, popř. trendů jejich vývoje.

Vyžití statistického software projektu „R“ umožňuje analytikům použít širokou škálu pokročilých statistických metod a metod pro dolování dat (**data mining**), vyvíjených na nejvýznamnějších světových akademických pracovištích. Grafické knihovny projektu „R“ lze také využít pro generování kvalitní tzv. „statistické“ a „obchodní“ grafiky. Konkrétní implementace na onkologickém pracovišti tak umožňuje analýzu přežití nebo léčebné odpovědi různých skupin pacientů a vícerozměrné hodnocení rizikových nebo potenciálně prognostických faktorů.

Využití kontingenčních tabulek tabulkového procesoru. Po přenosu dat z datového tržiště do tabulkového procesoru je možné velice efektivně provádět tzv. „řezy“ vícerozměrným datovým prostorem, včetně snadného drillování, pivotování a filtrování. Výsledky je možné snadno formátovat, zobrazovat v podobě 2D a 3D grafů a publikovat (ve formě PDF dokumentů nebo XLS souborů). Tento způsob práce s daty je vhodný pro menší objemy zpracovávané informace a menší počty sledovaných atributů a metrik. Data konkrétního reportu je také možno exportovat přímo z rozhraní tenkého klienta do tabulkového procesoru (MS Office, OpenOffice.org, StarOffice) ve formě tabulky včetně formátování. Jako vhodný tabulkový procesor je možné jmenovat produkty OpenOffice.org nebo StarOffice firmy Sun, zejména pro dobře propracovaný a pružný systém definování kontingenčních tabulek a kvalitní grafický výstup (i ve formě 3D grafů). Implementace těchto funkcí znamená, že uživatel získává postupně přístup do datových vrstev různé složitosti a od profilu spotřeby léku v celé nemocnici se tak dostane až k jednotlivým podáním, dávkám apod.

Použitá technologie

Navrhované řešení manažerského informačního systému na Masarykově onkologickém ústavu je založeno na koncepci relační on-line analýzy dat, (tzv. **ROLAP** - Relational On-Line Analytical Processing), která poskytuje vynikající možnosti analýzy jak agregovaných ukazatelů, tak i atomických dat (např. dat jednotlivých obchodních transakcí). Využitím těchto prostředků je možné efektivně připravovat širokou škálu výstupů, od jednoduchých reportů až po komplexní analýzy, jinými technologiemi nerealizo-

vatelnými. Systém umožňuje zpřístupnit výstupy uživatelům jak prostřednictvím tenkých klientů (WEB technologie), tak i formou přímé analýzy prostřednictvím kontingenčních tabulek v tabulkovém procesoru nebo je automaticky vhodně zformátované distribuovat uživatelům prostřednictvím faxu, elektronické pošty nebo SMS zpráv. Podobně jako obecný systém pro podporu rozhodování, tak i řešení využívající technologie projektu MOÚ je rozděleno do tří základních vrstev: ETL procesy, datový sklad a prezentační vrstva. Tzv. ETL procesy zajišťují extrakci dat z primárních datových zdrojů, jejich transformaci a zavedení do datového skladu (z angl. „Extraction, Transformation and Loading“). Podle určené struktury tato vrstva může být reprezentována datovým tržištěm nebo datovým skladem.

Vlastní úložiště datového skladu (ev. datového tržiště) může být zabezpečeno obecným relačním systémem řízení báze dat. V současné době se jeví jako výhodné pro uvažované objemy využít technologie databáze **MySQL** (<http://www.mysql.com/>), která disponuje vynikajícími vlastnostmi pro využití v režimu tzv. RO (read-only) databáze při jedné z nejlepších propustností na trhu. Pro využití v oblasti datových skladů stojí za zmínku zejména následující vlastnosti:

- možnost uzamčení tabulek v paměti a využití hash indexů,
- možnost komprimace tabulek a indexů,
- možnost uložení a rychlého čtení dat přímo z indexových B-stromů,
- tzv. „Merge“ tabulky umožňující partikulární komprimaci virtuální datové tabulky,
- tzv. stripping tabulek umožňující jejich rozložení přes více diskových svazků a tím zvýšení I/O propustnosti,
- možnost replikace databáze na více fyzických systémech jak pro zvýšení spolehlivosti, tak pro rozložení zátěže při čtecích operacích.

Systém řízení báze dat MySQL je produktem švédské firmy MySQL AB. Jedná se o Open Source technologii publikovanou jak pod GPL, tak pod komerční licenci. Se svými více než 4 miliony aktivních instalací se řadí mezi celosvětově nejrozšířenější databázové platformy. Díky tak širokému nasazení a dostupnosti zdrojových kódů se vyznačuje výbornou stabilitou. V oblasti datových skladů firma MySQL AB disponuje referencí databáze o velikosti tabulek faktů 50 GB, celkové velikosti 200 GB (7 mil. záznamů/měsíc) udržující historii až 10 let.

Závěr

Řešení datového skladu bylo představeno jako efektivní cesta k získání informací z vnitřních databází nemocnice. Masarykův onkologický ústav se pro tuto cestu rozhodl již před 2 lety a v současné době disponuje robustním nástrojem, díky kterému není problém reportovat a analyzovat data z hlášení plátcům zdravotní péče nebo pracovat s daty hlášení NOR. Dostupná data lze rovněž automaticky exportovat do jiných systémů. V současnosti na MOÚ probíhá parametrizace klinického záznamu onkologického pacienta.

EDUKAČNÍ VERZE ON-LINE DOSTUPNÉ ELEKTRONICKÉ HLÁŠENKY NOR

EDUCATIONAL ON-LINE VERSION OF DATA RECORDS FOR CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

KLIMEŠ D.¹, MUŽÍK J.¹, KUBÁSEK M.¹, KOPTÍKOVÁ J.¹, BRABEC P.¹, ABRAHÁMOVÁ J.², DUŠEK L.¹

¹ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Již delší dobu probíhá v České republice diskuze o obsahu a způsobu vedení záznamů Národního onkologického registru (NOR). Tato diskuze odhaluje celou řadu problémů, které provázejí dosavadní způsob registrace populačních dat, především papírový sběr formulářů bez podpory nemocničních informačních systémů a přílišná univerzálnost ignorující specifika některých skupin diagnóz. Diskutována je i jistá nepohodlnost celého systému, který neposkytuje odborné veřejnosti dostatečně flexibilní zpětnou vazbu nad sbíranými daty. Společným jmenovatelem těchto problémů je samozřejmě nastavení managementu dat, čímž myslíme celý komplex kroků od primárního sběru až po promptní analýzu. Technologicky je budoucnost tak velkého tělesa, jakým NOR zcela jistě je, v zajištění on-line sběru dat, nejlépe přímou podporou nemocničních informačních systémů. V tomto prostředí by se lékař dostal do pozice uživatele, který by na jedné straně systému potvrzoval automaticky vyplněné hlášení a na straně druhé by mohl již odeslaná data svého pracoviště volně prohlížet a využívat. Tento článek shrnuje předpoklady a pravidla pro vytvoření takového on-line registru a tato prezentuje v kontextu stávajících pravidel provozu NOR. Pro usnadnění komunikace byla na serveru Masarykovy univerzity vytvořena internetová aplikace elektronického hlášení NOR www.svod.cz/nor, jehož cílem je seznámit zájemce s navrženou strukturou, způsobem vyplnění a vnitřními vztahy mezi jednotlivými položkami.

Klíčová slova: Národní onkologický registr, hlášení novotvaru, on-line verze hlášení NOR.

Summary

Czech oncologists have a unique opportunity to study population-based cancer data in National Cancer Registry (NCR) with more than 1.3 million records reported since 1977. The quality of collected data as well as data management of the registry are becoming of growing importance. Many actual problems are intensively discussed, namely paper data sheets gathered without any support of hospital information systems and too universal data model ignoring some diagnostically specific items. User-oriented attributes are discussed as well, because the system appears to be rigid without adequate information feedback for final users. Thus, the system must be technologically updated and equipped by on-line tools with hospital-based information background. The physicians, oncologists, must reach the position of experts approving the final records in automated system with subsequent opportunity to view the database and to analyze the content on their own. Assumptions and rules for the development of such system are summarized here in the context of current operation of NCR. To enhance the communication, the electronic on-line version of NCR record was developed and implemented in server of Masaryk University: www.svod.cz/nor. Through this educational template, the experts can study the structure and data management rules of NCR.

Key words: cancer epidemiology, population-based registry, information system.

Úvod

V současnosti dochází k významným změnám ve struktuře a organizaci sběru dat Národního onkologického registru (NOR). S platností od 1. 1. 2006 se změnil název formuláře z „Hlášení novotvaru“ na „Incidence a léčba novotvaru.“ Mimo to byl změněn přístup k tomu, které pracoviště a která instituce bude nadále odpovídat za sběr informací a jejich zasílání do populační databáze spravované Ústavem Zdravotnických Informací a Statistiky (ÚZIS). Původně byly novotvary hlášeny do centrální databáze z regionálních pracovišť NOR, kam informace přicházely ze zdravotnických zařízení, která poskytovala pacientům s onkologickými onemocněními péči. Regionální pracoviště NOR bylo určeno na základě trvalého bydliště pacienta. Tento stav byl změněn, takže o zasí-

lání hlášení centrální databázi NOR se starají přímo ta pracoviště nebo ta zdravotnická zařízení, která pacientovi poskytla péči. Vývoj a testování metodiky nyní probíhá ve vybraných pracovištích, která se zapojila do projektu vývoje elektronické formy hlášení NOR.

Bylo pozměněno i vlastní hlášení NOR, které je po parametrické stránce kompatibilní s mezinárodními onkologickými registry jako je CI5, EUROCARE, EUROCIM nebo projekt ACCIS (Tabulka 1). CI5 (Cancer Incidence in Five Continents) je projekt garantovaný IARC (International Agency for Research on Cancer), který se snaží v pětiletých intervalech shromažďovat data o incidenci onkologických chorob ze všech dostupných světových onkologických registrů. Podobným evropským projektem je EUROCARE,

který má za cíl vyhodnotit přežití pacientů s onkologickou diagnózou. Tento projekt centralizuje data více než 50 národních či regionálních evropských onkologických registrů. Projekt ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) shromažďuje evropská data o onkologických diagnózách dětských pacientů. Zmíněné registry mají užší parametrickou strukturu než český NOR, kladou ale větší důraz na kvalitu a věrohodnost sbíraných dat. Mezinárodní registr umožňuje srovnávání jednotlivých dílčích databází a věcně nevysvětlitelné odchylky od průměru v konkrétních parametrech jsou považovány za problém lokálních registrů [1].

Parametricky bohatší je datový slovník severoamerické organizace NAACCR (North American Association of Central Cancer Registries) [2], který obsahuje více než 400 parametrů vztahujících se k diagnostice a léčbě onkologických onemocnění. Zahnuje například parametry týkající se rasového a etnického původu pacienta a kromě klasifikace TNM obsahuje klasifikaci rozsahu onemocnění SEER EOD. Parametry léčby jsou multiplikovány pro záznamy opakovaných terapií. S počtem parametrů ale samozřejmě roste také počet kontrol a validačních funkcí, které se k zadávaným datům vztahují, tzv. data edits. V případě severoamerického standardu byl vyvinut speciální softwarový nástroj pro definici a realizaci těchto kontrol. Celkem bylo vytvořeno přes 900 kontrolních vztahů, což poukazuje na fakt, že registrace dat neznamena jen seznam parametrů, ale také důkladnou kontrolu vstupních dat. Severoamerický standard tedy obsahuje mnohem širší sadu parametrů než evropské registry, nutno ale upozornit, že žádný z amerických ani kanadských onkologických registrů nevyžaduje všechny parametry popsane v tomto standardu.

Rostoucí význam léčby zhoubných nádorů v ČR zvyšuje tlak na celý systém správy dat NOR a vyžaduje informační výstupy využitelné na různých úrovních organizace zdravotní péče. Národní onkologický registr musí také nově reflektovat vznik sítě komplexních onkologických center, která v rámci Národního onkologického programu ČR jistě ovlivní způsob hodnocení populačních dat a jejich reálné využití pro optimalizaci diagnostiky a léčby zhoubných nádorů.

Součástí změn je i posun ve způsobu předávání informací o novotvarech do registru. Zatímco doposud zaslání probíhalo vyplněním papírových formulářů s doprovodnou zdravotnickou dokumentací, nyní je cílem elektronické předávání dat přímo ze zdravotnického zařízení do centrální databáze NOR. Elektronická forma sběru je nepochybně mnohem efektivnější, nicméně zvyšuje nároky na podporu ze strany zdrojových pořizovatelů dat. Vyšší nároky lze očekávat ve dvou zásadních oblastech: jednak zdravotnické zařízení musí být vybaveno informačními technologiemi, které umožní elektronický sběr a zaslání dat, jednak musí dojít k odbornému zaškolení personálu, který bude celý proces zajišťovat.

Existují dva základní scénáře, jak může zdravotnické zařízení implementaci elektronického sběru dat NOR řešit. Podle prvního pouze pověří vybranou osobu, která manuálně nebo poloautomatickým způsobem shromáždí data z lékařské dokumentace a elektronickou formou zašle do NOR. Druhým možným scénářem je menší či větší restrukturalizace nemocničního informačního systému (NIS) a pořizování primárních dat přímo ošetřujícími lékaři. NIS by tak

primární data zkompletoval a zajistil jejich dávkové předání do centrální databáze NOR, ovšem až po kontrole odpovědnými lékaři. Míra zátěže pro ošetřující lékaře by byla závislá na provedení implementace nové funkce NIS. Zatímco první scénář je vhodný pro menší zdravotnická zařízení nebo pro zařízení, kde diagnostika a léčba onkologických pacientů představuje jen minoritní podíl celkové vykázané péče, druhý scénář se uplatní naopak ve velkých zařízeních, kde se jednoznačně vyplatí investice do úprav informačního systému.

Tabulka 1. Hlavní identifikátory pacienta a nemoci v hlášení NOR ve srovnání s mezinárodními databázemi.

Parametr	EURO CARE	EURO CIM	ACCIS	NOR
Pohlaví	ano	ano	ano	ano
Datum narození	měsíc a rok	ne	ano	ano
Datum diagnózy	měsíc a rok	měsíc a rok	ano	ano
Věk diagnózy	výpočet	v 5 letých intervalech	ano	výpočet
Současný stav pacienta	ano	ano	ano	ano
Datum poslední kontroly	měsíc a rok	měsíc a rok	ano	ano
Datum úmrtí	ano	ne	ano	ano
Délka přežití	výpočet	ano	výpočet	výpočet
MKN 10 kód diagnózy	Ne	ano	ne	ano
Lateralita nádoru	ano	ne	ano	ano
MKN-O topografie	ano	ano	ano	ano
MKN-O morfologie	ano	ano	ano	ano
Chování nádoru	ano	ano	ano	ano
Grade	ano	ano	ano	ano
Způsob stanovení dg.	ano	ano	ano	ano
Pokročilost onemocnění	ano	ano	ano	ano

Přechod NOR na elektronický systém hlášení záznamů samozřejmě představuje zásadní změnu v organizaci registru, která se projeví mimo jiné také zvýšeným zájmem o metodiku plnění a validace nového hlášení NOR. Tomuto zájmu se snažíme alespoň částečně vyjít vstříc projektem edukační verze elektronického hlášení NOR, který je představen níže. Zpřístupněním skutečně elektronické podoby nového hlášení NOR široké odborné veřejnosti se jistě usnadní komunikace nad jednotlivými parametry datového modelu i nad celým konceptem hlášení. Případný dodavatel on-line technologie a tvůrce nového systému může tyto stránky využít ke studiu pravidel pro vyplňování hlášení. Jakkoli jde o zásadní změnu v řízení databáze NOR, z hlediska informačních technologií jde o proces běžný, úspěšně vyzkoušený v mnoha oblastech – včetně velmi citlivých, jako je bankovníctví.

Edukační verze on-line dostupného hlášení NOR

Edukační elektronický formulář hlášení NOR byl vytvořen jako webová aplikace, která zájemcům názorně předvádí a vysvětluje jednotlivé aspekty vyplňování a kontroly záznamů NOR. V této podobě si lze představit jak centrální aplikaci pro hlášení dat, tak i formuláře pro vyplňování přímo ve zdravotnických zařízeních.

Níže popisovaná aplikace je veřejně dostupná na serveru, který je spravován Masarykovou univerzitou, a lze ji otev-

řít na adrese <http://www.svod.cz/nor>. Po technické stránce se jedná o aplikaci vytvořenou v PHP, která dále využívá standardy SOAP a XML. Aplikaci může využít každý zájemce, a to zadáním uvedené adresy do libovolného internetového prohlížeče. Aplikace kopíruje vzhled papírové verze hlášení NOR a také obsahuje dvě barevně odlišné části. První se týká diagnostiky nádorového onemocnění. Za vyplnění a odeslání této části u je podle dané metodiky odpovědné pracoviště, které onemocnění diagnostikovalo. Druhá část se týká léčby nádorového onemocnění a za její vyplnění je odpovědné zdravotnické zařízení poskytující léčebnou péči, které může, ale nemusí být totožné s diagnostikujícím pracovištěm. Na tyto dvě části hlášení bude navazovat tzv. kontrolní hlášení monitorující stav pacienta a vývoj onemocnění v čase.

Cílem této aplikace je především zpřístupnit odborné veřejnosti realistickou podobu elektronického hlášení NOR, případně vyvolat diskusi nad jeho obsahem a podobou. K tomu slouží i všechny příložené metodické materiály, které lze na výše uvedené adrese nalézt, studovat a komentovat. Na rozdíl od papírové podoby nabízí elektronická verze několik kvalitativně nových funkcí:

- interaktivně vyvolávaný slovní popis jednotlivých položek včetně omezení a kontrol, které se k položce vztahují, případně též kritické komentáře,
- zabudované funkce pro kontrolu správnosti,
- ukázky a příklady pro nejčastější onkologické diagnózy.

Obr. 1. Přístup do aplikace elektronického edukačního hlášení novotvaru

Obrázky 1 a 2 ukazují základní pracovní prostor vytvořené edukační aplikace a popisují význam a funkci jednotlivých komponent. Vstupem do aplikace je odkaz „Edukační hlášenka NOR“ na portálu SVOD na internetové adrese www.svod.cz. Tímto uživatel vstoupí na úvodní stránku aplikace, která informuje o jejích přínosech a funkcích (Obr. 1). K dispozici je dokument ÚZIS o závazných pokynech k obsahu hlášení, dále základní popis parametrů a způsob jejich vyplnění. Kromě tohoto dokumentu je na úvodní stránce aplikace dostupný i formulář hlášení NOR ve formátu PDF. Třetím dostupným dokumentem je sumarizace pravidel vyplňování a komentované kontrolní vztahy mezi parametry.

Vlastní elektronickou aplikaci lze otevřít dvěma způsoby. Nový, nevyplněný formulář lze otevřít prostým kliknutím na jeho ikonu. Otevře se nové okno s editovatelnou sadou parametrů NOR. Druhou možností vstupu do aplikace je otevření vyplněného záznamu kliknutím na jeden z nabízených příkladů. Obě varianty je možné libovolným způsobem editovat a aplikovat na ně níže popsanou funkci validace záznamů (Obr. 2).

Okno elektronického formuláře je rozděleno na část s daty a část s odbornými komentáři. Tyto komentáře se průběžně zobrazují v momentě, kdy uživatel vybírá jednotlivé položky. Formulář je rozdělen na část pro záznam o diagnostice onkologického onemocnění (modrá část) a část pro záznam o provedené léčbě (žlutá část). Uživatel (lékař) vyplňuje pouze silně orámovanou část, ostatní položky (kódy a identifikační čísla pro centrální databázi) zpracovávají pracoviště NOR.

V edukační verzi jsou zamaskovány záznamy rodného čísla a jména pacienta, při reálném vyplňování jsou však tyto položky povinné. Podobně jsou anonymizovány identifikátory pracovišť (diagnostické, poskytující léčbu, dispenzarizační). I tyto položky jsou ve skutečném záznamu povinné a musí být vyplněny odpovídajícím způsobem.

Obecně je záznam NOR složený z následujících typů parametrů:

- Textové položky – je možné vyplnit prostý text bez omezení (trvalé bydliště, diagnóza slovně, popis léčby). V elektronické verzi jsou označeny tenkou přerušovanou čarou.
- Položky vyplňované na základě lékařských klasifikací – tyto položky jsou

Obr. 2. Formulář edukačního hlášení novotvaru

The image shows a screenshot of a web-based form titled 'Edukační hlášení NOR'. The form is divided into several sections with various input fields, checkboxes, and dropdown menus. Callouts point to specific features:

- Osobní údaje pacienta nejsou v edukační verzi zobrazovány**: Points to the top header area.
- Informace o aplikaci**: Points to the 'O aplikaci' tab.
- Informace o pravidlech hlášení novotvaru**: Points to the 'O hlášení novotvarů' tab.
- Příklady vyplněného hlášení pro různé diagnózy**: Points to the 'Vyplněné příklady' tab.
- Tlačítka pro rychlý pohyb ve formuláři**: Points to navigation buttons at the top.
- Položka s volbou jedné možnosti**: Points to a radio button in the 'Trvalý bydliště' section.
- Položka s volbou více možností**: Points to a checkbox in the 'Kouření' section.
- Textové pole**: Points to a text input field for 'Diagnóza (slovně)'. A note indicates 'Kód MKN-10: C50.0'.
- Číslo**: Points to a dropdown menu for 'TNM'.
- Položka s číselníkem**: Points to a dropdown menu for 'Klinické stadium (I, II, III, IV)'. A note indicates '6 metastázy u nezn. prim. 7 neuvádí se 9 neznámo'.
- Datum**: Points to a date input field for 'Datum hlášení'.
- Vymazání vyplněného obsahu formuláře**: Points to a 'Vymazání formuláře' button.
- Popis a komentář k aktuálně vyplňované položce**: Points to a text box titled 'Klinické stadium - povinná položka'.
- Tlačítko validace zápisu TNM a klinického stadia**: Points to a 'Validovat TNM a stadium' button.
- Tlačítko validace celého formuláře**: Points to a 'Validovat celý formulář' button.

v papírové verzi znázorněny políčkem pro zápis omezeného počtu znaků. V elektronické formě jsou tyto položky řešeny dvěma způsoby. Obsáhlé klasifikace jako MKN-O-3 jsou ponechány jako textová políčka, méně obsáhlé číselníky jsou řešeny tzv. comboboxem, tedy roletkou s nabídkou možností. Konkrétně se to týká parametrů jako riziková kategorie, sérové nádorové markery nebo klinické stadium. Elektronická verze usnadňuje vyplňování, není nutné dohledávat pro položku povolené kódy.

- Datové položky – data se zadávají ve tvaru DDMM-RRRR bez teček.
- Číselné položky – zadávají se celá čísla (pN vyšetřených

a pN pozitivních lymfatických uzlin) nebo desetinná čísla (pT mm).

- Výběr z možností - tento typ parametrů se dále rozděluje na položky s možností jediného výběru (současný stav, kouření nebo laterality) a na položky s vícenásobným výběrem (vyšetření vedoucí k diagnóze). Pokud v prvním případě vyplňující zvolí více možností, jedná se o chybu. Elektronická verze však tuto možnost chyby znemožňuje, zaškrtnutá zůstává vždy pouze jediná možnost.

Po obsahové stránce lze parametry kategorizovat do následujících skupin:

1. Osobní údaje pacienta

- Jméno a příjmení, Rodné číslo, Trvalé bydliště, Pohlaví, Datum narození
- 2. Identifikace zdravotnických zařízení
 - Zdravotnické pracoviště, které novotvar diagnostikovalo: IČ, PČZ, PČDP, ODD
 - Zdravotnické pracoviště zodpovědné za léčbu: IČ, PČZ, PČDP, ODD
 - Zdravotnické zařízení, oddělení, popř. i název pracoviště, na kterém byla provedena operace
 - Oddělení a název pracoviště, na kterém byla radioterapie prováděna
 - Oddělení a název pracoviště, na kterém byla chemoterapie podávána
 - Oddělení a název pracoviště, na kterém byla hormonální léčba provedena
 - Oddělení a název pracoviště, na kterém byla jiná léčba provedena
 - Zařízení dispenzární péče: IČ, PČZ, PČDP, ODD
- 3. Základní anamnéza
 - Sociální postavení, Stav, Země původu, Kouření
- 4. Diagnostika
 - Zjištěno při, Datum 1. návštěvy lékaře, Datum stanovení diagnózy, Lateralita, K diagnóze vedla tato vyšetření, Diagnóza slovně, Diagnóza kód MKN-10, Morfologie, Topografický kód, Morfologický kód, TNM klasifikace, pTNM klasifikace, Velikost nádoru, Počet vyšetřených uzlin, Počet pozitivních uzlin, Symboly, Sentinelová mízní uzlina – sn, Izolované nádorové buňky – ITC, Riziková kategorie (jen pro trofoblast), Sérové nádorové markery (jen u varlat), Klinické stadium onemocnění, Onemocnění
- 5. Léčba
 - Léčebný postup, Datum převzetí do péče, Protinádorová léčba nepodána
- 6. Léčba operace
 - Operační výkon, Datum operace, Druh operace, Odstranění nádoru, Endoskopická operace
- 7. Léčba radioterapie
 - Radioterapie popis, Datum zahájení radioterapie, Druh záření, Forma léčby, Konkomitance s chemoterapií
- 8. Léčba chemoterapie
 - Chemoterapie popis, Datum zahájení chemoterapie, Forma léčby, Typ léčby
- 9. Hormonální léčba
 - Hormonální léčba popis, Datum zahájení hormonální léčby, Druh léčby
- 10. Jiná léčba
 - Jiná léčba popis, Datum zahájení jiné léčby, Druh léčby
- 11. Úmrtí
 - Příčina smrti z Listu o prohlídce mrtvého, Datum úmrtí, Pitva
- 12. Registrační údaje
 - Datum hlášení, Jméno hlásícího lékaře, Počet novotvarů u téhož nemocného, Předchozí novotvary

Jednotlivé parametry je možné editovat prostým kliknutím na příslušné políčko či vyplněním textu v případě textových a číselných položek. Po kliknutí na kteroukoli položku je ve spodní části okna zobrazen komentář s textem, který se k dané

položce vztahuje. V libovolném stavu vyplnění je možné nechat si záznam zkontrolovat zabudovanou kontrolní funkcí kliknutím na tlačítko „Validovat formulář“. Pokud kontrolní algoritmus narazí na chybu, vypíše o ní varovné hlášení. Kontrolována jsou všechna základní pravidla týkající se například správné posloupnosti zadávaných dat, či vnitřních vzájemných vazeb mezi položkami. Nelze tvrdit, že jsou kontrolována veškerá pravidla – edukační forma a použité technologie neumožňují kontrolovat vazby mezi číselníky klasifikací a implementována nebyla ani například kontrola na existující PSČ. Vždy je však zobrazeno textové vysvětlení popisující definované kontrolní postupy v rozsahu dostatečném pro edukační verzi, jejímž smyslem není prověřovat např. správnost zadaného PSČ, ale otevřít pro diskuzi především diagnostické a klinické záznamy.

O Příklady vyplněného hlášení

Další pomůckou pro uživatele jsou ukázky vyplněných hlášení pro nejčastější onkologické diagnózy. Lze si tak názorně prohlédnout ukázku korektně vyplněného záznamu a tuto následně libovolně modifikovat. Vyplněný formulář lze tisknout, komentovat nebo v případě nejasností zaslat elektronicky dotaz přímo z webové stránky odborným správcům aplikace. Seznam interaktivně dostupných příkladů lze rozšiřovat na základě podnětů ze strany uživatelů.

O Zabezpečení aplikace

Popisovaná aplikace slouží čistě k edukačním účelům, data nejsou ukládána ani jinak zpracovávána. Přestože aplikace přesně kopíruje skutečné hlášení NOR včetně položek s osobními identifikátory pacienta, tato data nejsou přenášena po počítačové síti a není tak možné jejich případné zneužití.

O Dostupný návrh nově navrženého hlášení NOR pro hematologické diagnózy

Je objektivně skutečností, že dosavadní univerzální hlášení NOR parametricky nevyhovuje diagnostickým standardům u většiny hematologických diagnóz. Tato skutečnost samozřejmě limituje smysl vyplňování dat a také ochotu hematologů se na vyplňování podílet a data využívat. Z tohoto důvodu byl v letech 2005–2006 vytvořen návrh hlášení NOR pro tyto diagnostické skupiny. Tento návrh se v maximální možné míře podrobuje již platnému záznamu NOR a specificky řeší především diagnostickou identifikaci leukémií. Navržený hematologický záznam je minimálním parametrickým standardem pro populační data a na zde popisované webové stránce je otevřen k diskuzi.

O Další vývoj

Vývoj představené aplikace není ukončen a použitá technologie umožňuje další rozšíření kontrolních mechanismů nebo rozšíření funkčnosti vložených příkladů. Představená verze ale jistě splňuje původní cíl, tedy vyvolat diskuzi nad touto formou vedení záznamů NOR, další vývoj edukační verze má smysl pouze na základě ohlasů uživatelů.

Diagnostická identifikace zhoubných nádorů je nejvýznamnější částí hlášení NOR

V současném záznamu NOR je pro popis diagnózy, stanovení rozsahu, chování a prognózy nádorového onemocnění užíváno těchto klasifikačních systémů:

- **Mezinárodní klasifikace nemocí**, 10. vydání (MKN10): slouží k určení základní diagnózy nádorového onemocnění.
- **Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii**, 3. verze (MKN-O-3): používá se k podrobnému popisu topografie nádoru, morfologie nádoru (na základě histologického nebo cytologického vyšetření), biologického chování nádoru a stupně diferenciaci nádoru (grading).
- **TNM klasifikace zhoubných nádorů**, 6. vydání: popisuje anatomický rozsah primárního nádoru pomocí těchto složek: T – rozsah primárního nádoru, N – nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních mízních uzlinách, M – nepřítomnost či přítomnost vzdálených metastáz; na základě klinického a pooperačního TNM je dále stanoveno klinické stadium.

Pro určení základní diagnózy nádorového onemocnění se v hlášení NOR používá slovního popisu a kódu Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. verze [3]. MKN10 lze definovat jako soustavu položek, do kterých se zařazují nosologické jednotky dle stanovených kritérií, smyslem je mezinárodně jednotné zaznamenávání diagnostikovaných onemocnění. Svým rozsahem pak systém MKN10 popisuje všechna možná onemocnění a přidružené zdravotní problémy včetně úrazů. Jádrem MKN10 klasifikace je třímístný kód určující hlavní diagnostickou jednotku, detailnější čtyřmístný kód pak umožňuje přesnější popis. Novotvary jsou v systému MKN10 popsány kódy C00-D09, D37-D48 a u naprosté většiny diagnóz se jedná o dostačující způsob základního popisu onemocnění (viz Tab. 2). Zde prezentovaná edukační verze elektronického hlášení NOR tyto číselníky obsahuje v interaktivní podobě.

Tabulka 2. Příklad tří- a čtyřmístného zápisu diagnózy dle MKN10 klasifikace.

C50	Zhoubný novotvar prsu
C50.0	ZN prsu - bradavka - mamilla a dvorec - areola
C50.1	ZN prsu - střední část prsu
C50.2	ZN prsu - horní vnitřní kvadrant prsu
C50.3	ZN prsu - dolní vnitřní kvadrant prsu
C50.4	ZN prsu - horní zevní kvadrant prsu
C50.5	ZN prsu - dolní zevní kvadrant prsu
C50.6	ZN prsu - axilární část prsu
C50.8	ZN prsu - léze přesahující prs
C50.9	ZN prsu - prs, NS

Pro přesnější určení nádorových onemocnění pak byla zavedena mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii, v současné době ve 3. verzi (MKN-O-3) [4], která umožňuje detailní určení typu nádoru dle výsledku histopatologického nebo cytologického vyšetření, určení biologického chování (agresivity) nádoru, určení stupně diferenciaci nádoru a jeho topologii. Díky specializaci systému MKN-O-3 pouze na oblast onkologie lze pak pružněji reagovat na stav znalostí a aktualizovat klasifikaci dle potřeb praxe. V případě některých nádorových onemocnění je totiž systém MKN10 nedostačující a téměř neumožňuje správně zapsat zjištěnou diagnózu, především pak v oblasti nádorů mízní, krvetvorné a příbuzných tkání. Je to důsledek rychlého vývoje v této oblasti a systém MKN, jehož 10. verze byla vydána v roce 1993, zde značně zaostává. Proto byla pro

tuto skupinu diagnóz v rámci standardizačních aktivit Světové zdravotnické organizace (WHO) vytvořena vlastní klasifikace [5], která je dnes celosvětově uznávanou normou a byla také zahrnuta do poslední aktualizace systému MKN-O-3. Kombinace obou klasifikačních systémů MKN10 a MKN-O-3 pak tedy v současné době poskytuje dostatečné možnosti pro záznam všech malignit způsobem, který odpovídá požadavkům současné onkologie.

Používané klasifikace nemocí (MKN10, MKN-O-3) tedy umožňují jednoznačné určení diagnózy a typu zhoubného nádoru. Určení stavu a prognózy nádorového onemocnění pomocí TNM a klinického stadia je však komplikovanější. Jednotlivé složky klinického systému TNM a zpřesňujícího pooperačního systému pTNM jsou stanoveny dle přesných kritérií jako výsledek diagnostického procesu a předepsaných vyšetření (předoperační vyšetření, biopsie nebo diagnostická operace, histopatologické vyšetření uzlin...) a teprve na jejich základě je pro příslušnou diagnózu určeno klinické stadium. Ke správnému stanovení stadia jsou tedy nutné úplné výsledky diagnostiky a znalost klasifikačních kritérií a pravidel (viz Tab. 3).

S rozvojem diagnostických metod a znalostí o nádorových onemocněních se klasifikace TNM pro jednotlivé diagnózy zaváděla postupně a poměrně často se měnila – v současné době je používáno již 6. vydání [6] (v NOR byly postupně zaváděny tyto klasifikace: TNM II. vydání od roku 1976, TNM III. vydání od roku 1982, TNM IV. vydání od roku 1995, TNM V. vydání od roku 2001 a TNM VI. vydání od roku 2005). Takto komplikovaný systém přináší značné problémy s úplností a správností dat. Prezentovaná verze edukační hlášenky NOR obsahuje poslední verzi klasifikace TNM.

Pro zajištění správnosti a úplnosti diagnosticko-prognostických údajů jsou v procesu sběru dat NOR zaváděny různé kontrolní mechanismy, v současném systému jsou prováděny na dvou úrovních:

1. Pro primární zadávání dat do NOR prostřednictvím standardního hlášení jsou vydány závazné pokyny ÚZIS ČR [7], které představují soubor pravidel a číselníků, které je nutno dodržovat při hlášení novotvaru na příslušném pracovišti. V oblasti diagnostiky jsou to především tato pravidla:
 - zápis diagnózy podle číselníku MKN10 klasifikace,
 - zápis podle číselníků MKN-O-3 klasifikace pro určení topografie, morfologie, biologického chování a diferenciaci nádoru, dodržování pravidel daných MKN-O-3,
 - použití pouze povolených znaků při zápisu složek TNM a klinického stadia, dodržování pravidel daných TNM klasifikací–6. vydání.

2. Po nahlášení údajů do databáze NOR jsou na regionálních datových centrech a v centrální databázi prováděny kontroly úplnosti a správnosti zadaných údajů, problematice záznamy jsou odesílány zpět na hlásící pracoviště k doplnění a opravám.

V případě plně elektronického sběru dat by tento dvoustupňový systém kontrol bylo možné automatizovat, převést na jedностupňový a přenést kontroly na úroveň zadá-

Tabulka 3.: Příklad pravidel pro stanovení TNM, pTNM a klinického stadia dle 6. vydání TNM klasifikace – diagnóza C50, zhoubný novotvar prsu.

SOUHRN PRAVIDEL TNM			
Tis	in situ		
T1	≤ 2 cm		
T1mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 cm a ≤ 0,5 cm		
T1b	> 0,5 cm a ≤ 1 cm		
T1c	> 1 cm a ≤ 2 cm		
T2	> 2 cm a ≤ 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	stěna hrudní/kůže		
T4a	stěna hrudní		
T4b	edém kůže/ulcerace, satelitní kožní uzly		
T4c	obě 4a a 4b		
T4d	zánětlivý karcinom		
<i>klinické stanovení</i>		<i>pooperační stanovení</i>	
N1	pochyblivé axilární	pN1mi	mikrometastázy > 0,2 mm a ≤ 2 mm
		pN1a	1–3 axilární uzliny
		pN1b	vnitřní mamární uzliny s mikrometastázami při biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprůkazné
		pN1c	1–3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikroskopickými metastázami při biopsii v sentinelové uzlině, avšak klinicky neprůkazné
N2a	fixované axilární	pN2a	4–9 axilárních uzlin
N2b	vnitřní mamární, klinicky zjevné	pN2b	vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné, bez axilárních uzlin
N3a	podklíčkové	pN3a	≤ 10 axilárních uzlin nebo podklíčková uzlina (uzliny)
N3b	vnitřní mamární a axilární	pN3b	vnitřní mamární uzliny, klinicky zjevné, s axilární uzlinou (uzlinami), nebo > 3 axilární uzliny a vnitřní mamární uzliny s mikroskopickými metastázami při biopsii sentinelové uzliny, avšak klinicky neprůkazné
N3c	nadklíčkové	pN3c	nadklíčkové

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T11	N0	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T11	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T11	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jakékoliv T	N3	M0
Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Poznámka: 1) T1 včetně T1mic			

Závěr

Představená on-line verze hlášení NOR je nástrojem určeným pro šíření informací o podobě a struktuře nového záznamu NOR. Každý zájemce o tuto problematiku má příležitost osobně si vyzkoušet náročnost vyplnění formuláře, přičemž je interaktivním způsobem seznamován s jednotlivými položkami. Zabudované kontrolní funkce ho upozorní na případné nesrovnalosti či chybějící položky. Pro názornost jsou k dispozici i vyplněné příklady pro nejčastější onkologické diagnózy. Vytvořená aplikace je nabídnuta i tvůrcům celostátního systému elektronického hlášení ZN k využití a k zveřejnění dalších metodických pravidel a návodů. Z výše uvedeného textu zcela jednoznačně vyplývá, že elektronický sběr dat NOR je technologicky možný a organizačně nezbytný. Jeho zavedení by se tedy mělo maximálně urychlit.

vacího formuláře. Lékař vyplňující hlášení novotvaru by pak byl ihned při vyplňování upozorněn na nedostatky například v zápisu TNM a z něj odvozeného stadia, čímž by odpadla zpětná validace a dohledávání správných údajů. Systémy pro takovýto způsob kontroly již vznikají a jsou připraveny pro praktické použití. Presentovaná verze edukačního hlášení NOR takový systém kontroly klíčových parametrů umožňuje.

Literatura

- 1 R. Capocaccia, G. Gatta, P. Roazzi, E. Carrani, M. Sanataquilani, R. De Angelis, A. Tavilla and EUROCARE Working group : The EUROCARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control a statistical analysis: Annals of Oncology 14 (Supplement 5) 2003
- 2 Lori A. Havener, Dianne Hultstrom: Standards for Cancer Registries, Volume II, Data Standards and Data Dictionary, Eleventh Edition
- 3 International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (The) ICD-10 Second Edition, World Health Organization, 2005, ISBN 92 4 154649 2
Online verze: <http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm>
- 4 ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition, World Health Organization, 2000; MKN-O-3: Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii, Třetí vydání, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2004, ISBN 80-7280-373-5
- 5 E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein and J.W. Vardiman: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 352 s., IARC Press, July 2001, ISBN 92 8322411 6
Online verze: <http://www.iarc.fr/WHO-BlueBooks/BBwebsite/Classification/index.html>
- 6 L.H. Sobin a Ch. Wittekind: TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 6. vydání 2002, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2004, ISBN 80-7280-391-3
- 7 Závazné pokyny NZIS: Národní onkologický registr - pokyny k obsahu datové struktury, verze 051-20060101/2, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2006
Online verze: <http://www.uzis.cz> sekce NZIS, část Závazné pokyny

KRITICKÁ ANALÝZA DAT O AKUTNÍCH A CHRONICKÝCH LEUKÉMIÍCH V NÁRODNÍM ONKOLOGICKÉM REGISTRU ČESKÉ REPUBLIKY

ACUTE AND CHRONIC LEUKEMIA IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

INDRÁK K.¹, PAPAŽÍK T.¹, FABER E.¹, HUBÁČEK J.¹, RAIDA L.¹, SZOTKOWSKI T.¹, MUŽÍK J.², DUŠEK L.²

¹ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UP V OLOMOUCI

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

V článku je předložena analýza záznamů o akutních a chronických leukémiích v databázi NOR od roku 1977 do roku 2002, která je u akutních leukémií srovnána s daty klinického registru ALERT a s literárními údaji a u chronických leukémií s literárními údaji. Je upozorněno na nepřesnosti a výrazné časové zpoždění hematologické klasifikace v MKN9 a MKN10 za rutinně hematologu a patologu užívanými klasifikacemi FAB a následně WHO a na důsledky, které z těchto rozdílů plynou. Analyzovat jednotlivé podskupiny akutních a chronických leukémií není za této situace možné. Analýza sumární incidence a mortality akutních leukémií z dat NOR ukázala, že s určitými výhradami je možno přijmout údaje o incidenci akutních leukémií, zatímco údaje o mortalitě se jeví jako nepoužitelné. Podobně je tomu u chronických leukémií, kde ukazují křivky přežití léčených nemocných v ČR horší výsledky než literární údaje o přežívání neléčených nemocných s těmito formami leukémií! V závěru práce jsou shrnuty podmínky pro zvýšení validity dat NOR u leukémií, které se opírají o potřebu reálného přizpůsobení záznamů NOR platné klasifikaci leukémií, vytvoření nové sumární žádanky se základními údaji, která musí vzniknout na základě diskuse s hematologu. Prosazováno je zavedení elektronického vyplňování hlášení v rámci nemocničních informačních systémů a zajištění trvalé spolupráce České hematologické společnosti a hematologických center nad daty, která musí být analyzována a zpracovávána s větší pružností než dosud.

Klíčová slova: populační registrace dat, leukémie.

Summary

Detailed audit of both epidemiological and clinical data of population-based Czech National Cancer Registry (NCR) was performed with special focus on diagnostic groups of leukemia. NCR database collected since 1977 was compared with multi-centric clinical registries of hematological professional societies and with international literature. The conclusion regarding incidence data was that it is usable only in reasonable aggregation while mortality estimates were found to be completely wrong. The main reason is too universal character of NCR records that in fact ignores diagnostically specific classification of both acute and chronic leukemia. The paper strongly recommends and proposes new version of NCR records suitable also for this highly dynamic field of medicine. Implementation of electronic and on-line accessible data management system is proposed as well.

Key words: population-based registry, leukemia.

Úvod

Akutní a chronické leukémie jsou závažná onemocnění, která, buď akutně nebo v delším časovém horizontu, smrtelně ohrožují každého postiženého jedince. Prognóza, zvláště nemocných s určitými podtypy leukémií, se ale v posledních dvou dekádách zásadně změnila. Dnes umíme vyléčit více než 80 % nemocných s akutní promyelocytární leukémií, chorobou, která byla ještě nedávno prognosticky nejhorší formou akutní leukémie s přežitím pod 20 %. Díky pokrokům v podpůrné péči a větší dostupnosti a zlepšení výsledků alogenních transplantací krvetvorných buněk se zlepšila i prognóza mladších nemocných s ostatními typy akutních leukémií. Léčebné výsledky u starších nemocných, kteří představují největší skupinu akutních leukémií, zatím bohužel zůstávají celosvětově velmi špatné. Nové poznatky o etiopatogenezi hematologických chorob a z nich vzešlé „první vlaštovky“ cílené molekulární léčby zásadně od roku 1999 zlepšily prognózu nemoc-

ných s chronickou myeloidní leukémií. Díky moderním diagnostickým metodám a odhalení komplexu prognostických faktorů a díky novým léčebným přístupům kombinujícím purinová analoga s monoklonálními protilátkami a s alogenními transplantacemi krvetvorných buněk se v poslední dekádě významně změnila i prognóza nemocných s agresivními, prognosticky nepříznivými formami chronické lymfatické leukémie a purinová analoga zásadně změnila prognózu nemocných s vlasatobuněčnou leukémií. Těchto pozitivních trendů je dosahováno díky stále se zvyšujícím výdajům na výzkum a nové léky. Důsledkem je i zvyšující se potřeba informací o incidenci nádorových chorob a dosahovaných léčebných výsledcích, která zvyšuje odborný zájem o relevantní populační a epidemiologická data. Smyslem tohoto článku je pokusit se o objektivní zhodnocení dostupných populačních dat o leukémiích v ČR. Konkrétně chceme zjistit, zda databáze Národního onkologického registru (NOR) poskytuje informace o tom, jak se výše

zmíněný léčebný pokrok projevil v populačních datech nemocných s leukémiemi a jaká je epidemiologická reprezentativnost těchto dat.

Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) a hematologie

Onkologická hlášení do NOR prošla od svého vzniku v roce 1977, na základě úprav MKN, třemi změnami. Do roku 1979 platila MKN8, v letech 1979-1993 MKN9 a od roku 1993 až dosud je platná MKN10 (Tabulka 1) (1). Tabulka 1 s platnou MKN10 z roku 1993, Tabulka 2 (2) s Francouzsko-Americko-Britskou (FAB) klasifikací leukémií standardně užívanou hematologií od roku 1985 resp. Tabulka 3 (3) s WHO klasifikací nádorových chorob platnou od roku 1999 umožňují posoudit rozdíly mezi MKN10 a hematologií užívanými klasifikacemi. Z leto-počtů vydání jednotlivých klasifikací je zřejmé, že MKN klasifikace se za hematologii akceptovanými moderními klasifikacemi výrazně zpožďuje – MKN10 byla vydána o 8 let později, než vstoupila v platnost FAB klasifikace. V případě WHO klasifikace nádorů existuje již dnes zpoždění 6 let a vydání nové MKN11 je přitom v nedohlednu. Krokem k překonání tohoto zpoždění má být klasifikace MKN-O-3, která dle údajů ÚZIS platí od ledna 2005, ale většina hematologů a pravděpodobně ani onkologů o ní zatím nemá žádné informace. Navíc v roce 2005 vstoupila v platnost WHO-EORTC klasifikace kožních lymfomů (4, 5). Jak se tento klasifikační zmatek projevil na kvalitě hlášení o hematologických nemocných do NOR? Na tuto otázku jsme se pokusili odpovědět v následujících oddílech článku věnovaných jednotlivým skupinám leukémií.

Tab. 1: Klasifikace leukémií podle MKN-10 užívané v NOR.

C91	Lymfoidní leukémie
C91.0	Akutní lymfoblastická leukémie
C91.1	Chronická lymfocytární leukémie
C91.2	Subakutní lymfocytární leukémie
C91.3	Prolymfocytární leukémie
C91.4	Leukémie z vlasatých buněk - hairy-cell leukémia
C91.5	Leukémie z dospělých T-buněk
C91.7	Jiná lymfoidní leukémie
C91.9	Lymfoidní leukémie, NS
C92	Myeloidní leukémie
C92.0	Akutní myeloidní leukémie
C92.1	Chronická myeloidní leukémie
C92.2	Subakutní myeloidní leukémie
C92.3	Myeloidní sarkom
C92.4	Akutní promyelocytární leukémie
C92.5	Akutní myelomonocytární leukémie
C92.7	Jiná myeloidní leukémie
C92.9	Myeloidní leukémie, NS
C95	Leukémie neurčeného buněčného typu
C95.0	Akutní leukémie neurčeného buněčného typu
C95.1	Chronická leukémie neurčeného buněčného typu
C95.2	Subakutní leukémie neurčeného buněčného typu
C95.7	Jiná leukémie neurčeného buněčného typu
C95.9	Leukémie, NS

Tab. 2: Klasifikace leukémií podle FAB.

M0	akutní leukémie s minimálními známkami myeloidní diferenciace
M1	akutní myeloidní leukémie bez vyzrávání
M2	akutní myeloidní leukémie s vyzráváním
M3	akutní promyelocytární leukémie
M4	akutní myelomonocytární leukémie
M5	akutní monocytární leukémie
M6	erytroleukémie
M7	akutní megakaryoblastická leukémie
L1	akutní lymfoblastická leukémie z malých buněk
L2	akutní lymfoblastická leukémie z malých a velkých buněk
L3	akutní lymfoblastická leukémie z velkých (Burkitt-like) buněk

Tab. 3: Klasifikace leukémií podle WHO.

1. AML - akutní myeloidní leukemie	
I. AML s charakteristickou cytogenetickou změnou	
<input type="checkbox"/>	AML s $t(8;21)(q22;q22)$, AML1 (CBF α)/ETO
<input type="checkbox"/>	Akutní promyelocytární leukemie a její varianty (dříve M3 dle FAB)
<input type="checkbox"/>	AML s abnormálními eosinofily kostní dřevě [inv(16)(p13q22) nebo $t(16;16)(p13;q11)$ CBF α /MYH 11]
<input type="checkbox"/>	AML s abnormálními 11q23 (MLL), [t(9;11), t(11;19)]
II. AML s dysplastickými rysy (s dysplázií více řad)	
<input type="checkbox"/>	s předcházejícím myelodysplastickým syndromem (MDS)
<input type="checkbox"/>	bez předchozího MDS
III. AML a myelodysplastický syndrom související s léčbou:	
<input type="checkbox"/>	alkylačními látkami
<input type="checkbox"/>	epipodofylotoxiny
<input type="checkbox"/>	jiné typy (radiace, benzen...)
IV. AML nezařazené jinak:	
<input type="checkbox"/>	AML s minimální diferenciací – M0
<input type="checkbox"/>	AML bez vyzrávání – M1
<input type="checkbox"/>	AML s vyzráváním – M2
<input type="checkbox"/>	Akutní myelomonocytární leukemie – M4
<input type="checkbox"/>	Akutní monocytární leukemie – M5
<input type="checkbox"/>	Erytroleukemie – M6
<input type="checkbox"/>	Akutní megakaryocytární leukemie – M7
<input type="checkbox"/>	Akutní bazofilní leukemie
<input type="checkbox"/>	Akutní panmyelóza s myelofibrózou
2. Akutní bifenotypické leukemie	
3. ALL – akutní lymfoblastická leukemie	
▪ B-akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů	
<input type="checkbox"/>	$t(9;22)(q34;q11)$ – BCR/ABL
<input type="checkbox"/>	$t(11;q23)$ – MLL
<input type="checkbox"/>	$t(1;19)(q23;p13)$ – E2A/PBX1
<input type="checkbox"/>	$t(12;21)(p12;q22)$ – ETV/CBF α
▪ T – akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů	
▪ Burkitt buněčná leukemie	

Akutní myeloidní leukémie

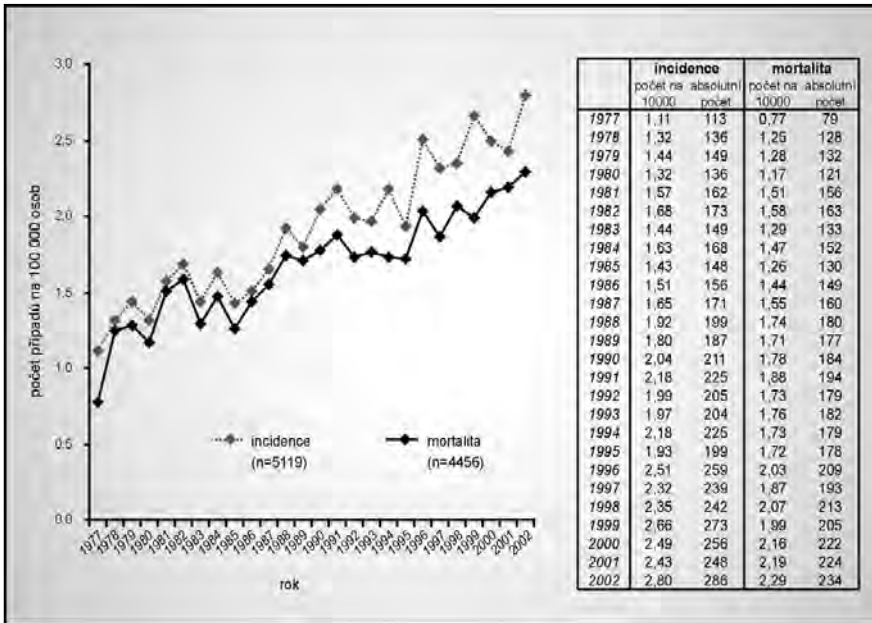
V podskupině akutních myeloidních leukémií (AML) je v MKN10 v rámci C92.0 Akutní myeloidní leukémie vyčleněna subkategorie C92.4 Akutní promyelocytární leukémie. To by bylo, vzhledem k dnes zcela jasné etiopatogenezi a odlišné prognóze a léčbě této podjednotky ve srovnání s ostatními AML, pochopitelné. Nepochopitelné je ale vyčlenění další podskupiny C92.5 Akutní myelomonocytární leukémie, když dalších pět podjednotek FAB klasifikace samostatně vyčleněno není. Jako C92.7 jsou ještě uvedeny Jiné myeloidní leukémie a jako C92.8 Myeloidní leukémie NS. Vedle toho v MKN10 existuje kategorie C95 – Leukémie neurčeného buněčného typu, která má dalších 5 podskupin. Moderní WHO klasifikace akutních myeloidních leukémií ve srovnání s MKN10 nově vyčleňuje podskupinu AML se čtyřmi pravidelnými genetickými abnormalitami, AML s multilineární dysplázií a sekundární AML v důsledku léčby. Z uvedeného je patrné, že správné zařazení nemocnice s AML do nabízeného schématu zastaralé klasifikace MKN10 je i pro rutinovaného hematologa nepřehledné a může být zdrojem četných chyb. Již tento zběžný pohled na nesrovnalosti v klasifikaci leukémií používané v MKN10 a hematologicky používané klinické klasifikaci WHO vzbuzuje obavy, že MKN10 není schopna poskytovat reprezentativní záznamy o hematologických nemocných.

Pro posouzení validity údajů v NOR jsme všechny akutní myeloidní leukémie sumarizovali do jedné skupiny, abychom se vyhnuli chybám vycházejícím z nesrovnalostí v klasifikaci jednotlivých podjednotek AML a srovnali jsme údaje NOR se známými literárními údaji a s údaji v registru ALERT. Registr ALERT (Akutní LEukémie klinický RegisTr) vznikl roku 1996 pod odbornou garancí České hematologické společnosti ČLS JEP a na základě domluvy pěti center intenzivní hematologické péče dospělých v ČR, kde jsou AML léčeny. V roce 2004 se síť registru ALERT v ČR zapojením šestého centra intenzivní hematologické péče dospělých zkompletovala a v roce 2005 se přidala i všechna slovenská centra. Cílem registru ALERT je vytvoření validní on-line databáze, která by participujícím centrům poskytla možnost prediktivního hodnocení prognostických faktorů se zaměřením na genetiku a stratifikaci léčby, včetně transplantací krvetvorných buněk. Srovnání dosažených výsledků poskytuje každému centru důležitou reflexi pro hodnocení vlastních výsledků. Podle NOR (Obr. 1) byla incidence AML v roce 1977 1,1/100 000 obyvatel, přes 2,0/100 000 se přehoupla v roce 1990 a v roce 2002 dosáhla 2,8/100 000 obyvatel. Dle literárních zdrojů se incidence AML ve světě pohybuje se kolem 2,0-3,0/100 000 obyvatel ročně u mužů a mezi 1,5-2,5/100 000 obyvatel u žen (6). K mírnému, technicky způsobenému zvýšení incidence AML i ALL, došlo celosvětově od roku 2000, kdy byly v rámci WHO klasifikace mezi akutní leukémie zahrnuty i stavy s 20-30 % blastů, které byly dříve označovány jako myelodysplastický syndrom typu refrakterní anémie s excesem blastů v transformaci. Mírné zvýšení incidence akutních leukémií lze v poslední dekádě dát i do souvislosti s prodlužováním střední délky života v ČR a s několikanásobně větší incidencí akutních leukémií ve starší populaci ve srovnání s mladými jedinci.

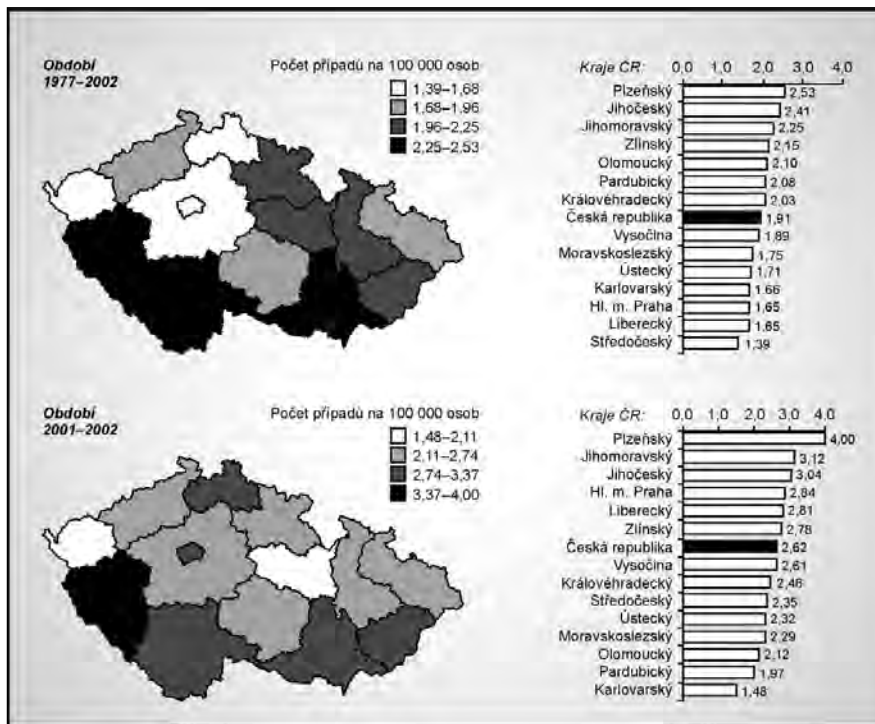
I z jiných údajů NOR o incidenci různých typů leukémií je však patrné, že v prvních letech fungování NOR jsou „incidence“ i „hrubá mortalita“ výrazně nižší než později – pravděpodobně v souvislosti s tím, že hlášení do registru NOR se „rozbíhalo“ postupně. Můžeme pak ale tato data vydávat za objektivní údaje o vzestupu incidence či mortality na příslušné onemocnění v ČR? Domníváme se, že ne. Nezasvěceného, kterému by byla tato čísla předložena bez dalšího vysvětlení, by to mohlo vést k závěru, že se u nás incidence těchto chorob od roku 1977 do roku 2002 zvýšila 2,5x; a to je málo pravděpodobné. Zkusme tedy kriticky srovnat hrubou incidenci AML v ČR dle regionů z registru NOR v letech 1997–2002 (Obr. 1, Tab. 4) (nejnovější dostupná data) a stejná data z registru ALERT v letech 2003–2004, tedy z období, kdy již do registru hlásily své výsledky všechna centra intenzivní hematologické péče v ČR (Obr. 2 a 3). Toto srovnání ukazuje až 50% rozdíly v „incidenci“ AML v regionech, ve kterých existují centra intenzivní hematologické péče. Hrubá incidence AML v Olomouckém kraji byla ve srovnatelném období v NOR 2,1/100 000 obyvatel, ale v registru ALERT 3,0; podobně v Hradeckém kraji 2,03: 3,0/100 000 a v Praze 1,65 : 2,0/100 000 obyvatel. Navíc víme, že údaje o incidenci AML v registru ALERT nezahrnují informace o dětech do 18 let a o nemocných, kteří se do centra nedostali, protože zemřeli dříve, než mohli být do centra odesláni nebo nebyli do centra odesláni vzhledem k vysokému věku, pokročilosti choroby či vysoké komorbiditě. To potvrzuje i Obrázek 4 srovnávající věkově specifickou incidenci nemocných s AML v registru NOR a ALERT. Nůžky se mezi oběma registry začínají výrazně rozevírat již ve věkové kategorii nad 55 let, aby ve věku nad 85 let ukazovaly incidenci 12 nemocných na 100 000 obyvatel v registru NOR, ale jen 0,5/100 000 obyvatel v registru ALERT. Porovnání těchto čísel ukazuje, že skutečná incidence AML v ČR může být větší než 3/100 000 obyvatel.

S vědomím určité neúplnosti dat NOR by ale bylo možno přijmout údaje o incidenci AML od roku 1988-1990.

Větší problémy jsme zjistili v údajích o poměru mortality a incidence AML, která se podle NOR (Obr. 1) pohybuje mezi 0,75 až 0,96, v průměru pak je 0,87. V roce 1977 byl tento poměr 0,70; v období 1980–1995 0,90; v letech 1996–2000 se pohyboval kolem 0,82 a v letech 2001–2002 dosahoval 0,86. Je to pravda? Skutečně se populačně odhadované léčebné výsledky v nemocných s AML přes rozvoj nákladné podpůrné péče a transplantčního programu spíše zhoršují? Využijme k porovnání opět registr ALERT. Poměr mortality a incidence AML v ČR v letech 2001–2002 dle NOR dosahoval 0,86, ale dle registru ALERT byl v letech 2003–2004 jen 0,61. Rozdíl tedy činí 0,25. Vyšší hrubou mortalitu v NOR lze částečně vysvětlit tím, že NOR zachycuje i nemocné, kteří se do centra intenzivní hematologické péče z různých výše uvedených důvodů nedostali a jejich léčba tedy nebyla dostatečně intenzivní (Obr. 4). Na druhé straně ale zřejmě NOR zase nezachycuje některé nemocné z center intenzivní hematologické péče – alespoň tak to vyplývá z rozdílů v incidenci leukémií v krajích dle NOR a v registru ALERT, který vychází z hlášení center (Obr. 2–4).



Obr. 1.: Vývoj incidence a mortality AML dle NOR (zdroj: ÚZIS ČR).



Obr. 2.: Hrubá incidence AML dle registru NOR (zdroj: ÚZIS ČR).

Data NOR informují o mortalitě nemocných s AML bez ohledu na to, zda podstoupili kauzální, např. transplantační a velmi nákladnou léčbu nebo byli léčeni jen paliativně. Jaký je podíl kauzálně a paliativně léčených nemocných s akutní myeloidní leukémií a jak se liší jejich prognóza z dat NOR zjistit nelze. Data ALERT ukazují, že kauzální léčbu dnes v ČR podstupuje 90 % nemocných s AML ve věku do 55 let, ale jen polovina nemocných starších 55 let. Ve skupině kauzálně léčených nemocných s AML jsme dnes schopni vyléčit 40 % nemocných mladších 55 let, ale

jen 10 % nemocných ve věku nad 55 let. Registr ALERT poskytuje i údaje o prognostických faktorech, včetně cytogenetických dat, údaje o dosažení a délce trvání kompletních remisí, o léčebných výsledcích v souvislosti s různými léčebnými režimy včetně intenzivní konsolidace a alogenních transplantací krevetvorných buněk a řadu dalších informací.

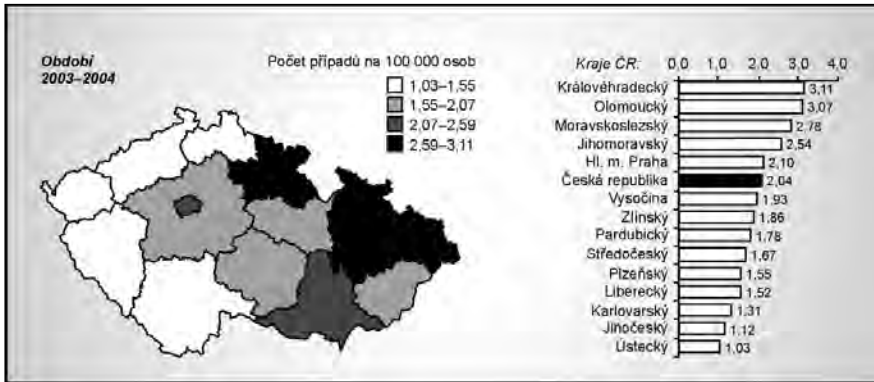
Závěrem lze konstatovat, že výsledky v registru ALERT lépe dokumentují kauzální léčebné výsledky u AML, které nejsou v registru NOR kompletní. V registru NOR jsme zjistili nedostatky ve struktuře dat a klasifikaci AML, což v konečném důsledku tato data informačně znehodnocuje. V tom je možno spatřovat jednu z hlavních příčin snížené pozornosti hematologů k hlášení dat do registru NOR.

Akutní lymfoblastické leukémie

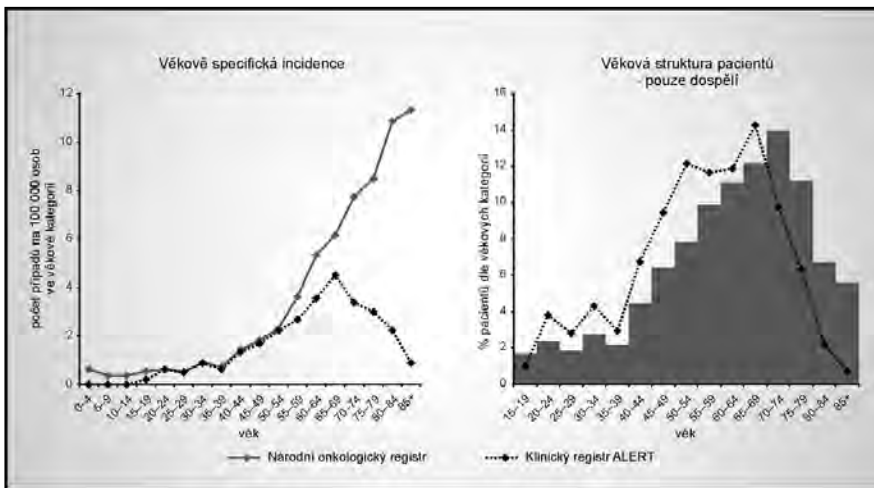
Ve skupině lymfoidních leukémií jsou v MKN10 řazeny pod jedním kódem akutní a chronická leukémie – tedy odlišné klinické jednotky. Jako podskupina C91.2 je uvedena subakutní lymfocytární leukémie, která ve FAB klasifikaci neexistuje a pod číslem C91.5 je uvedena leukémie z dospělých T-buněk. Pro diagnostiku a prognózu ALL má zásadní význam rozdělení podle typu buněčné populace, ze které vznikla – tedy na B a T lymfoblastické podtypy (Precursor B lymphoblastic leukaemia a Precursor T lymphoblastic leukaemia dle WHO) a informace o event. pozitivě Ph chromosomu, které v MKN10 klasifikaci chybí.

Incidence ALL nemocných ve věku 19 let a starších v NOR (Obr. 5) byla v letech 1977–1988 v průměru 0,33/100 000 obyvatel, poté došlo k vzestupu na přibližně dvojnásobek (0,61/100 000 v letech 1989–1993)

a následně incidence ALL opět klesla na 0,50/100 000 obyvatel v letech 1994–2002. V rámci registru ALERT byla v letech 2003–2004 zachycena incidence ALL dospělých 0,32/100 000 obyvatel (Obr 6–7; Tab. 5). Vydeme-li z literárního údaje (7), že poměr AML : ALL se u dospělých nemocných pohybuje kolem 4:1, pak bychom při incidenci AML 3,0/100 000 obyvatel očekávali incidenci ALL dospělých kolem 0,75/100 000 obyvatel. Údaje o incidenci ALL v registru ALERT jsou s ohledem na relativně malý počet nemocných a skutečnost, že některá centra intenziv-



Obr. 3.: Odhad incidence AML za období 2003–2004 dle registru ALERT.



Obr. 4.: Věková struktura nemocných s AML dle NOR a registru ALERT v letech 1996–2002.

ni hematologické péče nemocné s ALL do registru ALERT nehlásila, epidemiologicky nehodnotitelné. Ze srovnání věkové struktury pacientů obou registrů je dále patrné, že obdobně jako u AML zachycuje NOR výrazně větší podíl pacientů starších 55 let a oproti registru ALERT zachycuje i děti, kde je incidence ALL výrazně větší než u dospělých (Obr. 8). Pro registr NOR je možným vysvětlením nižší incidence ALL, než bychom očekávali, jednak neúplnost v hlášení pacientů s ALL, jednak jejich možné zařazení pod jiné diagnózy (např. NHL).

Při analýze mortality ALL dospělých v registru NOR (Obr. 5) zjišťujeme v období 1980–1986 poměr k incidenci 0,66–1,06 v roce v roce 1986, průměr 0,85; v letech 1989–1993, kdy byl v datech NOR zachycen více než dvojnásobný vzestup incidence, byl poměr incidence a mortality 0,7–1,03 (v roce 1990, průměr 0,86) a poté poměr mortality/incidence postupně klesal na 0,79 v období 1994–1998 a dále až na 0,69 v roce 2002. Zajímavé je, že v letech 1979, 1986, 1987 a 1990 byl poměr mortality a incidence posunut ve prospěch mortality a v roce 1981 byl tento poměr zcela vyrovnaný. Odpovídá to skutečnosti? Především ve dvou po sobě jdoucích letech se to zdá nepravděpodobné. V registru ALERT (Obr. 6–7, Tab. 5) tvoří 71% databáze nemocní ve věku 18–55 let a 29 % nemocní starší 55 let. Kauzálně bylo léčeno 95 % nemocných ve věku do 55 let a 72 % nemocných ve věku nad 55 let. Poměr mortality/incidence u kauzálně léčených nemocných mladší věkové kate-

gorie dosáhl 0,59 a u starších nemocných byl 0,82. Za vyléčené je možno považovat 30 % nemocných mladších 55 let, nepodařilo se ale vyléčit nikoho ze starší věkové kategorie! Rozdíly mezi daty NOR a ALERT a jejich interpretace u ALL je obdobná jako u AML.

Chronické leukémie

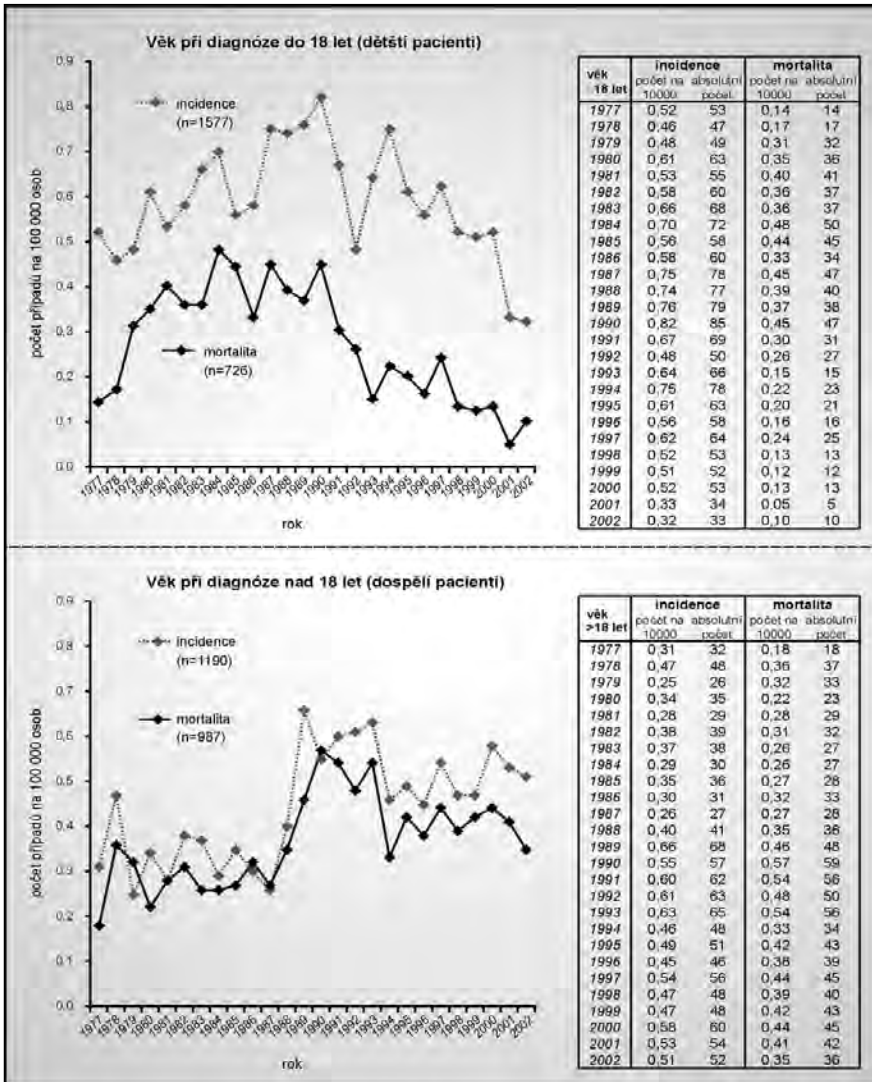
Pro chronické leukémie dosud hematologové nemají žádné „vlastní“ registry, resp. je mají jen velmi krátkou dobu. Pro nemocné s chronickou myeloidní leukémií byl v roce 2005 pod názvem CAMELIA iniciován klinický registr za účasti 4 hematologických center z ČR a 5 slovenských center. Dosud získaná data nejsou dostatečně reprezentativní a nemohou proto sloužit pro srovnání s daty v registru NOR. Registr pro CLL se připravuje. Z těchto důvodů budeme při hodnocení chronických leukémií srovnávat data z registru NOR především s literárními údaji.

Chronická myeloidní leukémie

Křivka incidence nemocných s CML v NOR od roku 1988 klesá, což je v rozporu s literárními údaji o stabilní incidenci CML mezi 1,0–2,0/100 000 obyvatel a rok v posledních letech (8). Obrázek 9

ukazuje vyrovnaný podíl pohlaví u nemocných s CML v registru NOR. Na rozdíl od registru NOR je ale podle literárních údajů i údajů z olomouckého centra, jehož dlouhodobá data jsou nám dostupná, výskyt pohlaví u CML posunut „ve prospěch“ mužů v poměru k ženám 1,5:1! V porovnání s literárními údaji (5) i vlastními zkušenostmi (9) se jeví jako problematické i údaje o mortalitě nemocných s CML uváděné v NOR (Obr. 9), podle kterých byl poměr mortality a incidence nemocných s CML průměrně 0,80 v letech 1980–1996 a poté vzrostl na 0,83 v období 1997–2002 (v letech 1996 a 1997 dokonce přesáhl 0,90!). O specifických problémech a rozdílech mezi NOR a zkušenostmi našeho pracoviště, ale i o problémech NOR obecně, jsme referovali již roku 2000 v časopise Praktický lékař (9).

Podobně neadekvátně a prognosticky děsivě vypadají Kaplan-Meierovy křivky přežití nemocných s CML konstruované z dat NOR (Obr. 10) za roky 1977–1990 a 1991–2002, které se navzájem zásadněji neliší a vykazují medián přežití kolem 2 roků. Skutečností je, že u neléčených nemocných s CML můžeme očekávat medián přežití 2,5 roku, ale přinejmenším v letech 1991–2002, tedy v době, kdy byla většina těchto nemocných léčena interferonem nebo alogenní transplantací křetvorných buněk, bychom očekávali medián přežití více než trojnásobný – tedy 55–89 měsíců (8)! Pokud bychom měli brát validitu dat NOR u CML vážně, znamenalo by to, že nemocní s CML se v ČR



Obr. 5.: ALL – vývoj incidence a mortality (zdroj: ÚZIS ČR).

neléčí a mají dokonce horší prognózu než neléčení nemocní v rozvojových zemích a v historických studiích. Zveřejnění těchto výsledků, pokud by se jim přikládala nějaká vážnost, by pak bylo možno hodnotit jako výstražnou zprávu pro nemocné o úrovni léčby CML v ČR a MZ by z nich muselo vyvodit nějaká odpovídající opatření. Je na pováženo, pokud by se podobná data, bez jakékoliv filtrace či komentáře, dostala do zahraničí nebo do ročenek Světové zdravotnické organizace.

Chronická B-lymfocytární leukémie

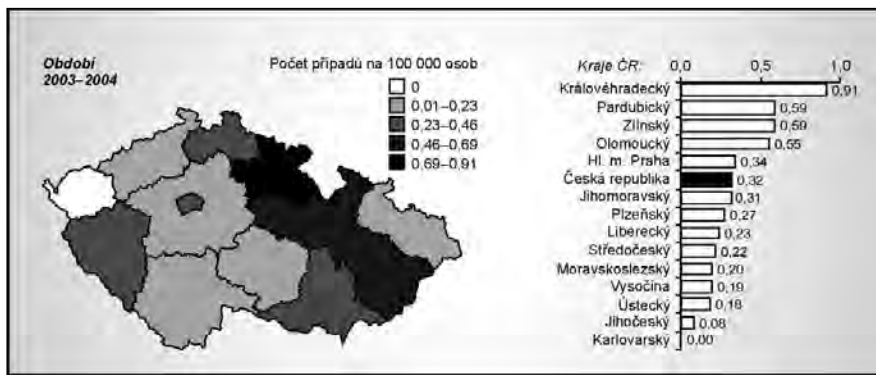
Chronická B-lymfocytární leukémie (B-CLL) představuje jednu z nejčastěji detekovaných leukémií západní polokoule. Incidence B-CLL se v naší geografické oblasti pohybuje kolem 3–5 nových případů na 100 000 obyvatel u mužů, zatímco u žen je incidence nižší a dosahuje jen 1–2 nové případy na 100 000 obyvatel za rok (10). B-CLL dnes dělíme na dvě víceméně příbuzné, ale chováním nádorové populace ztelně odlišné podjednotky charakterizované mutačním stavem genů pro těžké řetězce imunoglobulinů (IgVH genů). První podtyp, který vychází z buněk s nemutovaným stavem IgVH genů, má agresivnější průběh a kratší celkové přežití (medián 8–10 let), druhý podtyp má IgVH geny mutované, choroba se

Kraj	Incidence – počet případů			Hrubá incidence počet případů na 100000 osob			Mortalita počet případů			Hrubá incidence počet případů na 100000 osob		
	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni
Hl. m. Praha	31	18	49	2,78	1,47	2,10	26	13	39	2,33	1,06	1,67
Středočeský kraj	19	19	38	1,70	1,63	1,67	9	6	15	0,81	0,52	0,66
Jihočeský kraj	8	6	14	1,30	0,94	1,12	3	3	6	0,49	0,47	0,48
Plzeňský kraj	9	8	17	1,67	1,43	1,55	7	3	10	1,30	0,53	0,91
Karlovarský kraj	4	4	8	1,34	1,29	1,31	1	1	2	0,34	0,32	0,33
Ústecký kraj	9	8	17	1,12	0,95	1,03	6	2	8	0,75	0,24	0,49
Liberecký kraj	6	7	13	1,44	1,60	1,52	6	2	8	1,44	0,46	0,94
Královéhradecký kraj	18	16	34	3,38	2,85	3,11	12	10	22	2,25	1,78	2,01
Pardubický kraj	9	9	18	1,82	1,74	1,78	3	5	8	0,61	0,97	0,79
kraj Vysočina	13	7	20	2,54	1,34	1,93	8	5	13	1,56	0,96	1,26
Jihomoravský kraj	29	28	57	2,66	2,42	2,54	22	22	44	2,02	1,90	1,96
Olomoucký kraj	20	19	39	3,23	2,91	3,07	17	9	26	2,75	1,38	2,04
Moravskoslezský kraj	39	31	70	3,17	2,41	2,78	20	17	37	1,63	1,32	1,47
Zlínský kraj	11	11	22	1,91	1,81	1,86	7	9	16	1,22	1,48	1,35
Česká republika	225	191	416	2,26	1,82	2,04	147	107	254	1,48	1,02	1,24

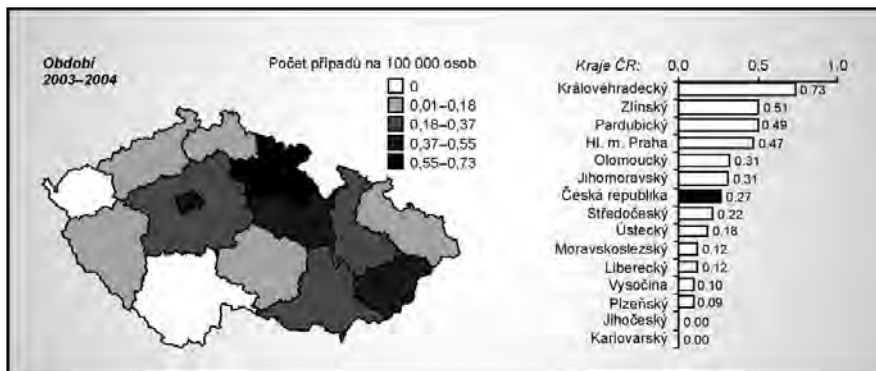
Tabulka 4.: Pilotní epidemiologická analýza - odhad incidence a mortality AML dle registru ALERT za období 2003–2004.

Kraj	Incidence – počet případů			Hrubá incidence – počet případů na 100000 osob			Mortalita – počet případů			Hrubá incidence – počet případů na 100000 osob		
	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni	muži	ženy	všichni
Hl. m. Praha	5	3	8	0,45	0,25	0,34	7	4	11	0,63	0,33	0,47
Středočeský kraj	1	4	5	0,09	0,34	0,22	3	2	5	0,27	0,17	0,22
Jihočeský kraj	1	-	1	0,16	-	0,08	-	-	-	-	-	-
Plzeňský kraj	2	1	3	0,37	0,18	0,27	1	-	1	0,19	-	0,09
Karlovarský kraj	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ústecký kraj	2	1	3	0,25	0,12	0,18	2	1	3	0,25	0,12	0,18
Liberecký kraj	2	-	2	0,48	-	0,23	1	-	1	0,24	-	0,12
Královéhradecký kraj	7	3	10	1,31	0,53	0,91	7	1	8	1,31	0,18	0,73
Pardubický kraj	5	1	6	1,01	0,19	0,59	5	-	5	1,01	-	0,49
kraj Vysočina	-	2	2	-	0,38	0,19	-	1	1	-	0,19	0,10
Jihomoravský kraj	4	3	7	0,37	0,26	0,31	5	2	7	0,46	0,17	0,31
Olomoucký kraj	5	2	7	0,81	0,31	0,55	2	2	4	0,32	0,31	0,31
Moravskoslezský kraj	3	2	5	0,24	0,16	0,20	2	1	3	0,16	0,08	0,12
Zlínský kraj	5	2	7	0,87	0,33	0,59	2	4	6	0,35	0,66	0,51
Česká republika	42	24	66	0,42	0,23	0,32	37	18	55	0,37	0,17	0,27

Tabulka 4.: Pilotní epidemiologická analýza - odhad incidence a mortality AML dle registru ALERT za období 2003–2004.



Obr. 6.: Odhad incidence ALL za období 2003–2004 dle registru ALERT.



Obr. 7.: Odhad mortality ALL za období 2003–2004 dle registru ALERT.

chová „indolentně“ a medián přežití nemocných se pohybuje kolem 20–25 let (11).

Incidence B-CLL se v datech NOR pohybuje vzestupně od 3,5 případů/100 000 obyvatel z konce 70. let až po přibližně 4,5 případů/100 000 obyvatel v letech 2000–2002. Tento trend nárůstu není, podobně jako u AML, zaznamenán ve větších světových statistikách, které naopak hlásí stagnaci nebo mírný pokles počtu případů B-CLL v poslední dekádě minulého století. Počet mužů a žen je

dle NOR 3:2, v ostatních světových registrech bývá tento poměr posunut ve prospěch mužů znatelněji.

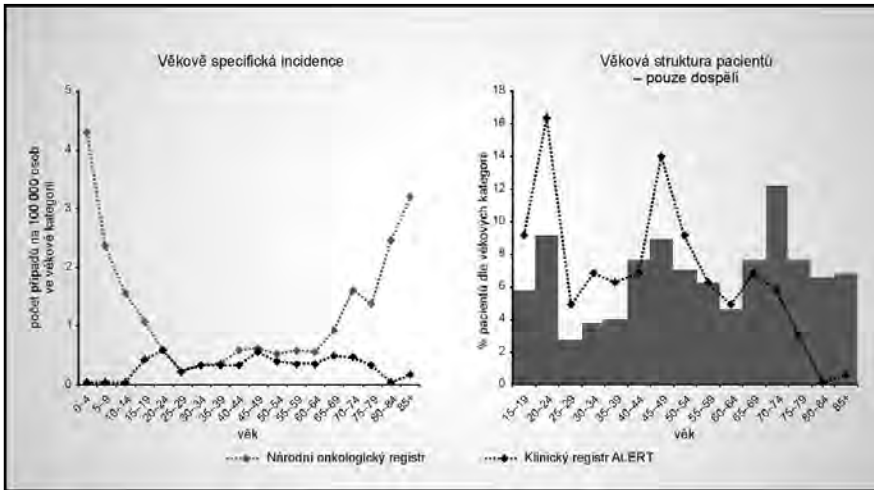
Hrubá úmrtnost má dle údajů v NOR (Obr. 11) během vybraného intervalu sledování znatelně vzestupnou tendenci a přes pokroky v léčbě a podpůrné péči se zdá být výrazně horší, než bychom u nemocných s B-CLL v dnešní době očekávali. Také křivka přežití nemocných s B-CLL dle Kaplan-Meiera (Obr. 12) za roky 1977–1990 s mediánem 3–4 roky a křivka přežití v letech 1991–2002 s mediánem 4–5 let, vykazuje více než 2x kratší hodnotu proti literárním údajům o mediánu přežití B-CLL delším než 10 roků (12)! Skutečně léčíme ve srovnání s ostatní Evropou tak špatně nebo je nedostatek v absenci a hlášení dlouhodobě přežívajících nemocných s indolentními formami B-CLL, kteří nikdy léčbu nepotřebovali a chybných hlášení o léčených nemocných?

Závěr

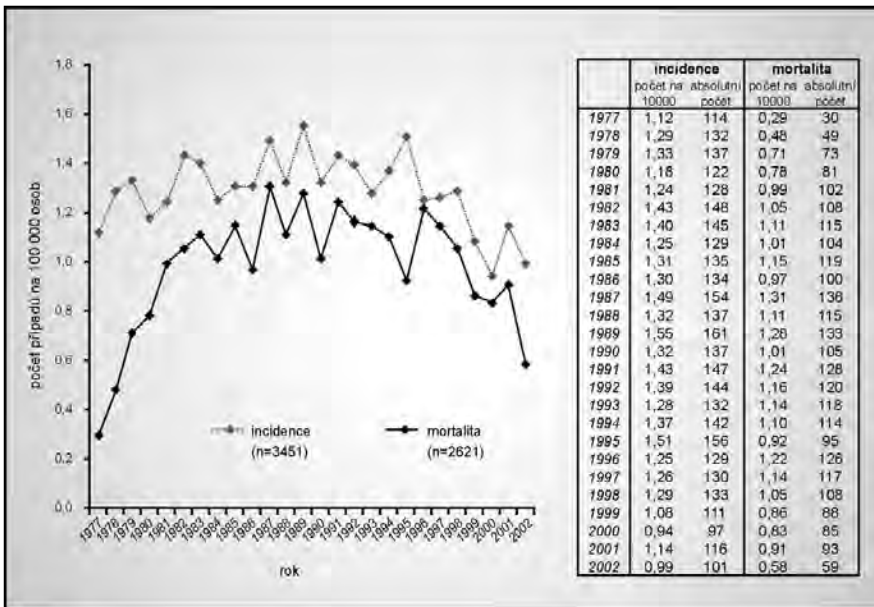
Data NOR o incidenci a mortalitě

akutních leukémií jsme srovnali s obdobnými daty v registru ALERT, klinickém registru akutních leukémií, který vznikl v roce 1996.

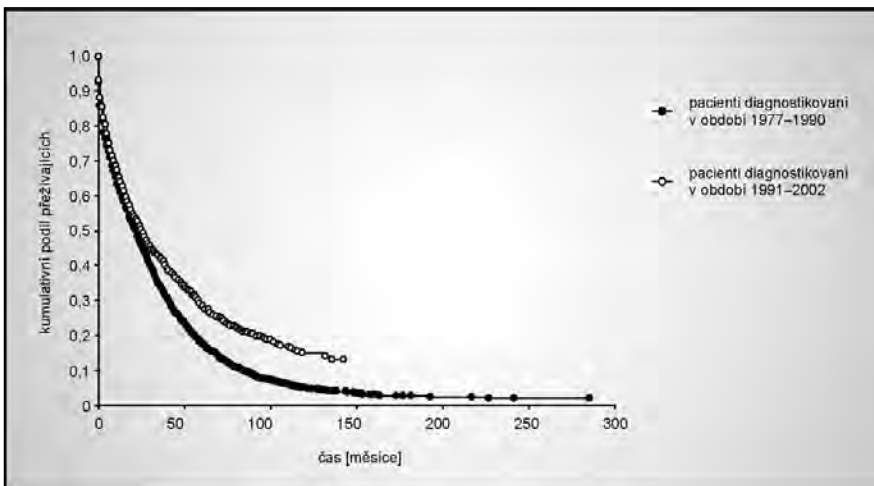
ALERT je dobrovolnou databází vzniklou z potřeb a na základě konsenzu hematologů léčících akutní leukémie. Tato databáze dnes obsahuje klinicky nesrovnatelně významnější a validnější data než NOR i přesto, že hlášení do ní je dobrovolné. Data do registru ALERT hlásí limitovaný počet velkých center, ve kterých ale probíhá prak-



Obr. 8.: Věková struktura nemocných s ALL dle NOR a registru ALERT v letech 1996–2002.



Obr. 9.: Vývoj incidence a mortality nemocných s CML v letech 1977–2002 (zdroj: ÚZIS ČR).



Obr. 10.: Ilustrační analýza přežití u nemocných s CML v období 1977–1990 a 1991–2002 (zdroj: ÚZIS ČR).

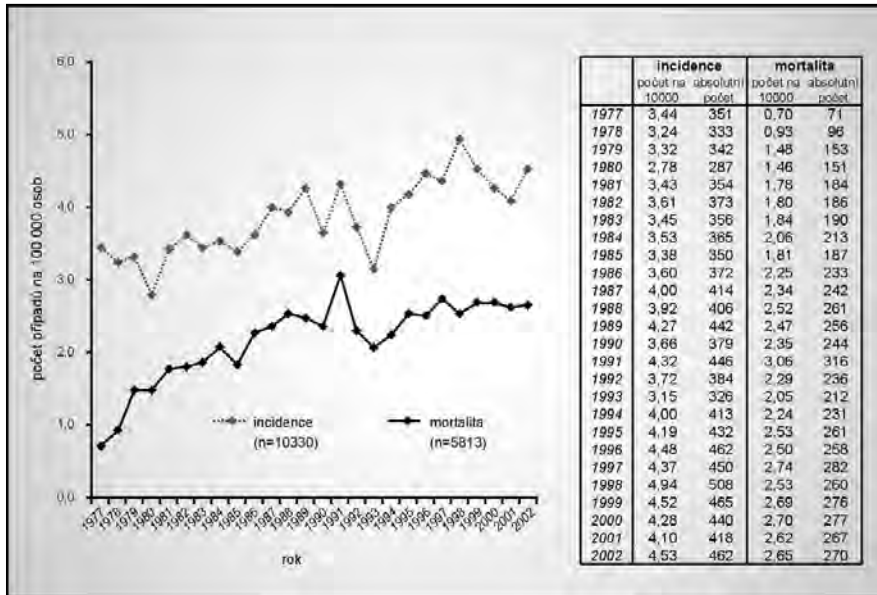
ticky veškerá intenzivní léčba akutních leukémií. Nasbíraná data jsou ihned počátkem dalšího roku zpracovávána a s centry analyzována a diskutována. Údaje o chronických leukémiích jsme srovnali s literárními údaji.

Pro nevyhovující strukturu NOR, nepružnost, zastaralost a nepřehlednost užívané MKN klasifikace, která se liší od hematologu a patology užívané klasifikace leukémií a lymfomů a pravděpodobně i pro nevhodnost univerzálních onkologických hlášenek pro hematologii bylo jejich vyplňování hematologů jen tolerováno a vynucovaná hlášení byla podávána více či spíše méně poctivě. Při vědomí nedostatků NOR pro hematologické diagnózy se hematologové nikdy nepídili po výsledcích, které jsou navíc zveřejňovány s několikaletým zpožděním.

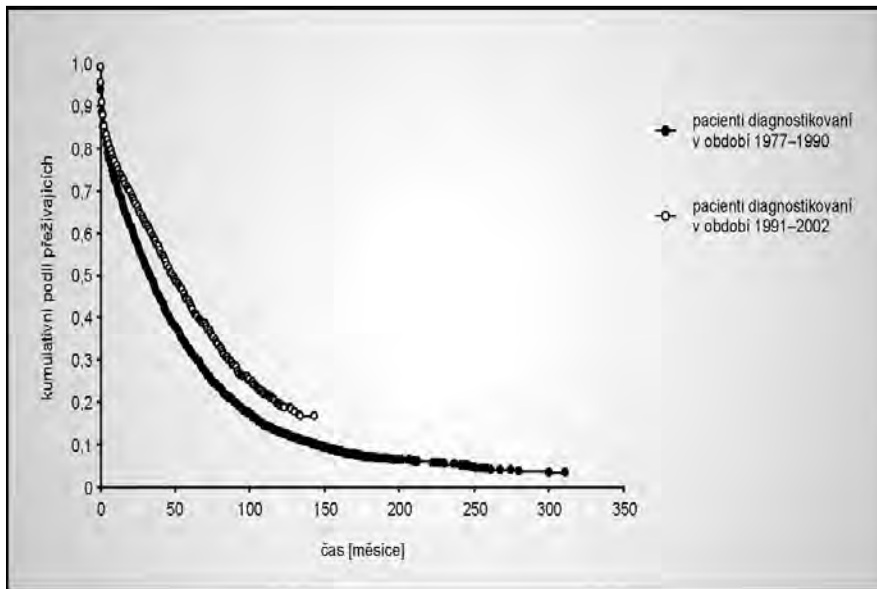
Z námi provedených analýz je patrné, že registr NOR, který vznikl bez účasti hematologů, je v analyzované leukemické části v budoucnosti s výhradou použitelný jen při reálném přizpůsobení záznamů NOR oficiální a platné klasifikaci leukémií.

Provedení analýzy jednotlivých podjednotek leukémií nebylo z důvodu klasifikačních problémů MKN10 možné. Nepoužitelné jsou i údaje o mortalitě na leukémie v ČR a jakákoli jejich prezentace ze stávající databáze NOR. Křivky přežití nemocných s CML či CLL, mají až charakter poplašné zprávy pro všechny, kteří se o tyto údaje zajímají, především tedy pro nemocné, ale měly by tak působit i na MZ ČR a ZP, které na tuto léčbu vydávají obrovské finanční prostředky. Jedinou šanci na využitelnou aktivaci NOR pro akutní a chronické leukémie proto bohužel vidíme v zásadní filtraci nabíraných údajů a ve smazání všech zavádějících parametrů, v první řadě údajů o přežití.

Spouštění nového sběru hematologických dat se nesmí úspěchat a musí se pečlivě připravit. S hematologů se musí diskutovat, jaká data v registru považují za



Obr. 11.: Vývoj incidence a mortality nemocných s CLL v letech 1977–2002 (zdroj: ÚZIS ČR).



Obr. 12.: Ilustrační analýza přežití u nemocných s CLL v období 1977–1990 a 1991–2002.

potřebná a nezbytná a nová hlášenka by se tomu měla přizpůsobit. Hlášení dat by mělo být zajišťováno elektronicky a mělo by se zjednodušit propojením databází s nemocničními informačními systémy. Je třeba zvýšit odpovědnou kontrolu hlášených dat vůči registru zemřelých, dalším hematologickým registrům, vůči Národnímu transplantačnímu registru krvetvorných buněk atd. Aby se zvýšila poctivost hlášení dohodnutých dat z vyjmenovaných center intenzivní hematologické péče pro poskytování mimořádně nákladné léčby (transplantace krvetvorných buněk, léčba akutních leukémií, léčba CML atd.), mohlo by se toto hlášení stát i podmínkou hrazení této nákladné léčby.

Sesbíraná data musí být pravidelně a pružně analyzována hematologem, publikována a diskutována v odborné litera-

tuře a musí se stát obecně dostupná k další odborné analýze a publikační činnosti. Udržení chodu alespoň nejdůležitějších celostátních hematologických registrů, které mají zásadní význam pro zajištění validních údajů o nejzávažnějších hematologických diagnózách, by mělo být podpořeno granty a vytvořením nezbytné sítě dokumentačních a analytických pracovišť v hematologických centrech garantovaných Českou hematologickou společností ČLS JEP. Tento požadavek nabývá na významu zvláště v době, kdy tato data hrají stále významnější roli i pro hodnocení úrovně celého zdravotnictví, pro hodnocení účelnosti vynaložených prostředků na velmi nákladnou léčbu a pro hodnocení jednotlivých pracovišť.

Práce byla vypracována s grantovou podporou IGA MZ ČR

Literatura

1. Podle anglického originálu International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems (ICD-10), vydaného WHO v Ženevě zpracoval a vydal Ústav zdravotnických informací a statistiky v Praze 992).
2. Bennet JM, Katovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galon DA, Gralnick HR, Sultan C (1985). Proposed revise kriteria for the classification of acute leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103: 620-625
3. Hartus NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Miller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD (1999). World Health Organization of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 17, 3835-3849.
4. Willemze R, S Jaffe E, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 15 May 2005, Vol. 105, No. 10, pp. 3768-3785.
5. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E et al: WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005 Nov; 32(10): 647-74.
6. M. S. Lineth and S. S. Devisa: Epidemiology of Leukemia: Overview and patterns of occurrence in Leukemia, 131-151. Seventh Edition, edited by E.S.Henderson, T. A. Lister, Mel. F. Greaves, 2002 ISBN 0-7216-9060-2.
7. P. Cetkovský. Akutní lymfoblastické leukémie dospělých s 314-334, v Leukemie, J. Mayer, J. Starý a kol. Grada Publishing s. r.o. 2002 ISBN 80-7169-991-8)
8. Faber E.: Chronická myeloidní leukémie ss 300-311, in Leukemie; J. Mayer, J. Starý a kol., Grada Publishing s. r.o. 2002 ISBN 80-7169-991-8).
9. E. Faber, F. Beška, M. Jarošová, K. Indrák: K výskytu chronické myeloidní leukémie v severomoravském regionu; *Praktický lékař*, 80, 2000, 5, 253 – 257
10. Sgambati, M.T., Linet, M.S., Devesa, S.S.: Chronic Lymphocytic Leukemia: Epidemiological, Familial, and Genetic Aspects. In: *Chronic Lymphoid Leukemias* (ed. by B.D. Cheson), Marcel Dekker, New York 2001, 33-62.
11. Chiorazzi N., Rai K. R., Ferrarini M. : Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 804-815
12. E. Montserrat: A novel prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia, Barcelona 24.-26.2.2006; 2nd European Congress on Hematologic Malignancies

ANALÝZA ZÁZNAMŮ DIAGNÓZ MALIGNÍCH LYMFOMŮ V DATABÁZI NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

MALIGNANT LYMPHOMAS IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

PAPAJÍK T.¹, RAIDA L.¹, MUŽÍK J.², DUŠEK L.², INDRÁK K.¹

¹ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UP V OLOMOUCI

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Maligní lymfomy (ML) představují 5. nejčastější nádor západní polokoule. Ačkoliv incidence a mortalita většiny nádorů klesá, u ML stále roste. Extenzivní výzkum důvodů nárůstu však příčinu tohoto jevu dosud neobjasnil. Autoři se pokusili analyzovat trendy v incidenci a mortalitě jednotlivých subtypů ML ze záznamů databáze Národního onkologického registru (NOR). V letech 1977–2002 bylo do registru nahlášeno celkem 7 901 případů Hodgkinova lymfomu (HL) a 20 395 případů ne-hodgkinských lymfomů (NHL). Zatímco incidence HL lehce klesala (z 3,1 na 2,7 případů/100 000 obyvatel), u NHL byl patrný její významný vzestup (z 4,8 na 10,3 případů/100 000 obyvatel). Zajímavá se zdá být poměrně malá predominance mužů s ne-hodgkinským lymfomem v registru. Analýza incidence a mortality jednotlivých podtypů prokázala výrazné změny v jejich incidenci dané zřejmě změnami v diagnostických možnostech a vývojem klasifikačních systémů ML. Autoři konstatují nutnost nového přístupu k hlášení do databáze NOR založené na WHO klasifikaci lymfoidních neoplázií a na vyhovujícím formuláři hlášení nejlépe v digitální podobě.

Klíčová slova: lymfom – incidence – mortalita – klasifikace.

Summary

Malignant lymphoma (ML) represents the fifth most common cancer in Western countries. While for most cancers incidence and mortality are decreasing, those in ML are steadily increasing. Research to define reasons for this increase is extensive, but has not yet resolved them. Authors tried to analyze trends in incidence and mortality in various subtypes of ML from the records of Czech National Cancer Registry (NCR) database. From 1977 to 2002 we found 7.901 cases of Hodgkin's lymphoma (HL) and 20.395 records of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the NCR database. The incidence of HL in monitored period decreased (from 3,1 to 2,7 cases), in NHL there was evident significant increase (from 4,8 to 10,3 cases). The male-to-female predominance was surprisingly low in NHL cases. The incidence and mortality analysis in various subtypes of NHL was limited due to changes and development of diagnostic and classification approaches. Authors confirmed a necessity of new simple, comprehensible and digitalized reporting way to the NCR database that takes into account WHO classification of lymphoid malignancies.

Key words: lymphoma – incidence – mortality – classification.

Úvod

V posledních dvou dekadách se v incidenci maligních nádorů odehrály podstatné změny. V roce 1991 kulminoval nárůst celkové incidence zhoubných neoplázií a od tohoto roku můžeme ve statistikách rozvinutých zemí západní polokoule pozorovat pokles jejich ročního výskytu (3, 4). Velká část tohoto poklesu jde na vrub nádorů majících přímý vztah ke kouření, zejména karcinom plic. Navzdory celkovému úbytku se však zvyšoval výskyt čtyř velmi významných skupin neoplázií – maligního melanomu, hepatocelulárního karcinomu, mnohočetného myelomu a ne-hodgkinských lymfomů (NHL) (7, 8).

Maligní lymfomy tvoří celkem asi 4–5% ze zhoubných nádorů rozvinutých zemí Evropy a severní Ameriky (1, 7, 8). Od 50. let existuje poměrně značné množství dat mapujících incidenci maligních lymfomů v různých populacích zmíněných geografických oblastí. Data amerického Národního ústavu pro rakovinu (MCI) poprvé upozornila na obec-

ný trend neustálého růstu výskytu nových případů NHL, a to zejména v období 1970 až 1990. Nárůst v této periodě představoval každoročně 3–4%, což znamenalo 50% zvýšení věkově specifické incidence NHL během 20 let. Podobná data byla publikována také v Evropě (1, 4, 5, 6). Kooperativní evropská studie mapující výskyt lymfomů v 7 oblastech Evropy v letech 1987–1992 konstatuje nárůst NHL o 4,2 % ročně, zatímco počet případů Hodgkinova lymfomu (HL) zůstává téměř stejný (1). Jak ve Spojených státech, tak v Evropě byl popsán nárůst zejména v střední a vyšší věkové kategorii obou pohlaví, stejnoměrně u Afroameričanů i u bílé rasy, jen počet agresivních NHL mezi staršími pacienty v průmyslových oblastech rostl o něco rychleji než počet ostatních NHL. V průběhu 90. let se nárůst zmínil, stále však počet případů roste o 1–2 % v porovnání s rokem předchozím (7). Podstata tohoto trendu zůstává dodnes neobjasněna. I když zlepšení diagnostiky maligních lymfomů nebo jejich výskyt v souvislosti s imunodeficity nejrůzněj-

ší etiologie (AIDS, imunosupresivní terapie, orgánové transplantace, aj.) se může podílet na mírném zvýšení incidence maligních lymfoproliferací, zásadním způsobem tento jev neovlivňuje. Co je příčinou významného nárůstu případů v posledních třech dekádách 20. století? Po pravdě řečeno, přesně nevíme. Poslední epidemiologická data jen naznačují, že půjde jak o etiologicky, tak i patofyziologicky o velmi heterogenní jev (7). I z těchto důvodů zůstává nadále velmi žádoucí přesně a detailně zmapovat incidenci jednotlivých typů maligních lymfoproliferací v populačních skupinách různých oblastí světa.

Historie a potíže ve sledování výskytu jednotlivých lymfoproliferací

Zhoubné lymfoidní neoplázie představují velmi heterogenní skupinu nádorových chorob, které se výrazně liší nejen svou biologickou podstatou, klinickým obrazem a průběhem, ale i prognózou. Stručně vyjádřeno, základní subtypy lymfoidních nádorů lze zařadit do následujících kategorií:

- a) B- a T-lymfoidní neoplázie z prekursorových buněk, z nichž největší část tvoří samostatně klasifikované akutní lymfoblastické leukémie,
- b) B- a T-lymfoidní neoplázie z periferních lymfoidních elementů (popisované jako NHL),
- c) relativně samostatně stojící B-chronická lymfatická leukémie (v epidemiologických analýzách zařazovaná mezi leukémie),
- d) mnohotný myelom,
- e) Hodgkinův lymfom.

Systém, který by sjednotil klasifikaci lymfoidních nádorů a zahrnul všechny uvedené kategorie, nebyl až do 90. let k dispozici. Naopak do té doby publikované klasifikace lymfomů, které vznikaly často bez ohledu na globální potřebu sjednocení pohledu jak epidemiologů, tak i patologů a klinických hematologů, často při své teritoriální a časově diskordantní aplikaci a používání způsobovaly ono pověstné babylonské zmatení jazyků a prakticky znemožňovaly přesnou analýzu výskytu jednotlivých skupin lymfomů. Až Revidovaná Evropsko-Americká klasifikace Lymfoidních nádorů a z ní vycházející WHO klasifikace (REAL/WHO) se svým analyticko-syntetickým přístupem znamenala zlom a začátek „klasifikačně“ skutečně nové epochy, jež i z popisného epidemiologického pohledu může usnadnit a upřesnit sledování incidence lymfomů (2).

Data o incidenci a mortalitě maligních lymfomů v ČR

Pokud se budeme konkrétně soustředit na dosavadní sledování výskytu NHL a Hodgkinova lymfomu v ČR, narazíme na řadu omezení, jež reálně znemožňují přesněji se vyjádřit o výskytu a mortalitě jednotlivých podtypů lymfomů. Tato omezení mají svou podstatu jak v historickém klasifikačním chaosu, tak ve specifických podmínkách sběru onkologických dat v ČR. Tak jako u ostatních nádorů byly a doposud jsou údaje o maligních lymfomech povinně hlášeny do Národního onkologického registru (NOR) jednotným formulářem, jež ve své struktuře nezohledňoval a dosud nezohledňuje specifika klasifikace, diagnostiky a stážování NHL a HL.

Ve světle těchto skutečností se podívejme na křivky incidence a mortality NHL a HL v ČR v období 1977 až 2002, která z dat zasláných do NOR vycházejí. U HL vidíme mírně klesající křivku ročního výskytu případů a pod ní téměř

paralelní křivku mírného poklesu mortality (Obr. 1), poměr výskytu u mužů a žen je 54 % : 46 %, incidence vztažená k věku ukazuje klasický obraz kulminace případů u mladých nemocných na konci druhého decénia, pokles na konci decénia třetího a pak plynulý nárůst s věkem (Obr. 2). U NHL lze pozorovat trend opačný, což je v souladu s obecně konstatovaným nárůstem jejich incidence na západní polokouli. Nárůst mortality NHL jde téměř paralelně s růstem incidence (Obr. 3). Zajímavý je vyrovnaný poměr výskytu u obou pohlaví, resp. chybějící výraznější, obecně opakovaná a zdůrazňovaná predominance mužů (muži : ženy = 53 % : 47 %), naopak typický se jeví exponenciální nárůst incidence s věkem (Obr. 4).

Pokud všechny křivky hrubé incidence a mortality zhodnotíme detailněji, vidíme v některých obdobích výrazné kolísání hodnot. U HL vidíme oscilaci incidence na konci 80. let a zejména její dosti razantní pokles na konci 90. let a počátkem nového milénia. Křivka mortality, položena proporcionalně níže, v podstatě kopíruje vývoj incidence, i když z analýzy pravděpodobnosti přežití v obdobích 1977–1990 a 1991–2002 (Obr. 5) můžeme potvrdit znatelné zlepšení léčebných výsledků a tím i prognózy nemocných s HL. Incidence NHL se v letech 1977–2002 v ČR přibližně zdvojnásobila, stejně jako je tomu v ostatních vyspělých zemích Evropy, a statistické rozdíly mezi jednotlivými roky kolísají znatelněji jen na počátku 90. let. Zajímavější a medicínsky nevysvětlitelný se jeví pokles hrubé mortality v 80. letech a na počátku 90. let, jež může být dán chybným nebo nedostatečným hlášením. Při srovnání křivek přežití pro NHL mezi lety 1977–1990 a 1991–2002 (Obr. 6) můžeme opět konstatovat zlepšení léčebných výsledků a prognózy, i když menší než je tomu u HL. Zajímavý může být také pohled na nárůst incidence u jednotlivých subtypů NHL (Obr. 7), dělených podle MKN 10 diagnostických kategorií (C82, C83, C84 a C85, Tab. 1). Do roku 1984 data ve skupinách C82, C83 a C85 vzájemně velmi kolísají, což je zřejmě dáno zmíněnými klasifikačními nejasnostmi a chybou zařazení jednotlivých případů mezi tyto kategorie (reciproké změny výskytu folikulárních a difúzních lymfomů). Pokud tedy začneme hodnotit trendy až rokem 1984, pak vidíme výrazný a setrvalý nárůst u difúzních lymfomů (C83 – zdvojnásobení incidence), resp. NHL jiných a neurčených typů (C85) a stagnaci počtu lymfomů folikulárních (C82). Od roku 1994 je patrný vzestup lymfomů T-buněčných a do konce roku 2002 se jejich incidence také zdvojnásobuje. Křivky přežití jednotlivých subtypů NHL (Obr. 8) nabízejí možná trochu překvapivý pohled. T-buněčné lymfomy (periferní a kožní) mají přežití nejpříznivější, odlišné od všech ostatních podtypů, jejichž křivky téměř totožně klesají od prvních let po diagnóze choroby.

Jak můžeme výše popsané epidemiologické trendy a výkyvy v české populaci vysvětlit? Nabízí se následující:

Ad I. Hrubá incidence

- a. kolísavá disciplína hlášení dat ošetřujícími lékaři do NOR, změny metodiky a pocitu odpovědnosti za hlášení jednotlivými skupinami lékařů,
- b. změny v diagnostice jednotlivých podtypů lymfomů (nové a přesnější možnosti diagnostiky),
- c. změny v klasifikaci lymfomů (vznik nové REAL/WHO klasifikace) a přesun případů mezi jednotlivými kategoriemi,

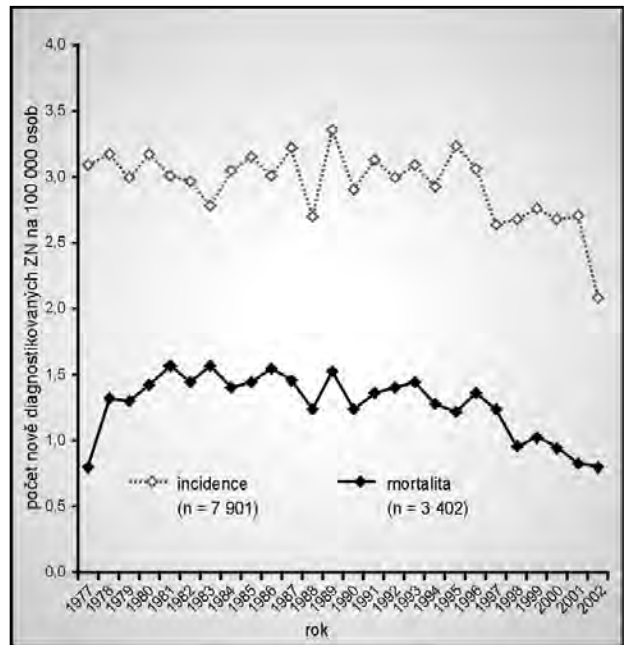
Tab. 1: Jednotlivé subtypy maligních lymfomů hlášené do Národního onkologického registru v letech 1977–2002 podle oficiálních diagnostických kategorií MKN10.

C81	Hodgkinova nemoc
C81.0	Lymfocytární převaha - predominance
C81.1	Nodulární skleróza
C81.2	Směšená celularita
C81.3	Lymfocytární deplece
C81.7	Jiná Hodgkinova nemoc
C81.9	Hodgkinova nemoc, NS
C82	Ne-Hodgkinův folikulární (nodulární) lymfom
C82.0	Folikulární, malé rozštěpené buňky
C82.1	Folikulární, smíšené malé rozštěpené a velké buňky
C82.2	Folikulární, velké buňky
C82.7	Jiné typy ne-Hodgkinova folikulárního lymfomu
C82.9	Ne-Hodgkinův folikulární lymfom, NS
C83	Ne-Hodgkinův (difúzní) lymfom
C83.0	(Difúzní), malé buňky
C83.1	(Difúzní), malé buňky s rozštěpeným jádrem
C83.2	(Difúzní), smíšené malé a velké buňky
C83.3	(Difúzní), velké (histiocytické) buňky
C83.4	(Difúzní), imunoblastický
C83.5	(Difúzní), lymfoblastický
C83.6	(Difúzní), nediferencovaný
C83.7	Nádor Burkittův
C83.8	Jiné typy ne-Hodgkinova difúzního lymfomu
C83.9	Ne-Hodgkinův difúzní lymfom, NS
C84	Periferní a kožní T-buněčné lymfomy
C84.0	Mycosis fungoides
C84.1	Sézaryho syndrom
C84.2	T-zonální lymfom
C84.3	Lymfoepiteloidní lymfom
C84.4	T-buněčný lymfom, periferní
C84.5	Jiné a neurčené T-buněčné lymfomy
C85	Ne-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů
C85.0	Lymfosarkom
C85.1	B-buněčný lymfom, NS
C85.7	Jiné určené typy ne-Hodgkinova lymfomu
C85.9	Ne-Hodgkinův lymfom, typ NS

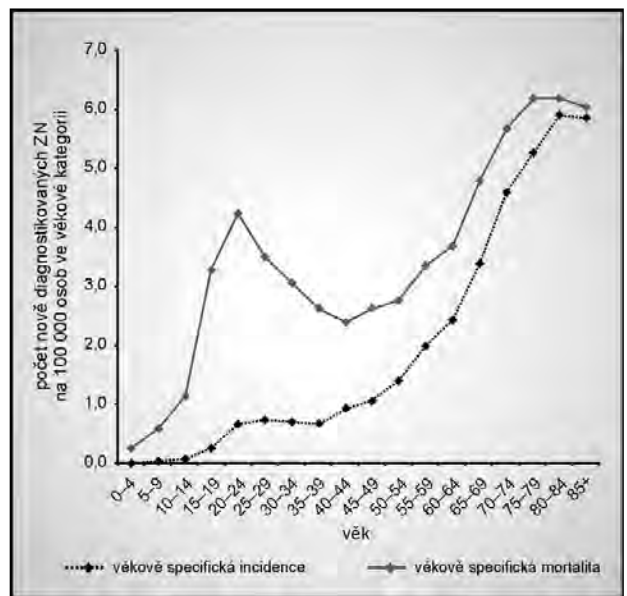
d. skutečný epidemiologický vývoj výskytu jednotlivých případů.

Ad II. Hrubá mortalita a pravděpodobnost přežití

- zlepšení prognózy nemocných s HL od počátku 90. let díky zavedení nových intenzivnějších léčebných protokolů, zlepšení podpůrné terapie a soustředění léčby do velkých hematologických center univerzitních nemocnic,
- mírné zlepšení prognózy nemocných s NHL z důvodů stejných jako u HL,
- netypicky dobrá prognóza T-buněčných lymfomů zřejmě díky převaze zařazení kožních, indolentně se chovajících forem T-lymfomů, resp. zařazením periferních T-lymfomů do jiných kategorií (při technické nemožnosti potvrdit imunofenotyp nádoru zejména v minulých letech),
- uniformní prognóza (přežití) ostatních subtypů NHL daná vzájemným promísením jednotlivých „reálných“ podjednotek s různou prognózou mezi uvedenými kategoriemi MKN 10 (C 82, C 83, C 84), jež víceméně



Obř. 1.: Vývoj incidence a mortality u Hodgkinova lymfomu v ČR (1977–2002).



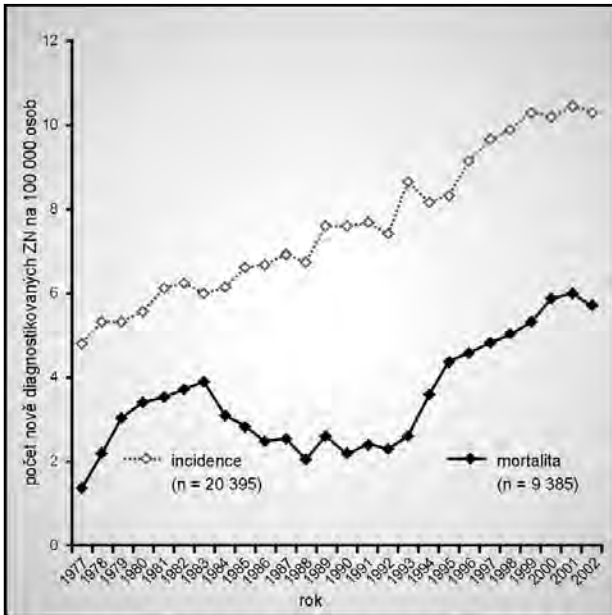
Obř. 2.: Věková struktura populace nemocných s Hodgkinovým lymfomem v ČR (1977–2002).

vychází z přežitého morfologického klasifikačního přístupu „Working Formulation“.

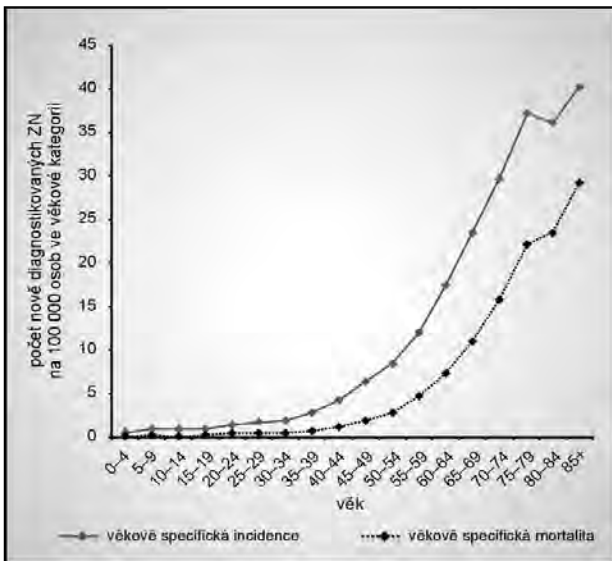
Podmínky pro relevantní epidemiologické sledování maligních lymfomů v ČR

Jak tedy přistupovat ke sběru dat u maligních lymfomů, abychom se v pozdějších analýzách vyhnuli chybám a výrazným omezením současného hlášení? Základní podmínky, které povedou k přesnému a reprezentativnímu zmapování výskytu lymfomů v ČR jsou následující:

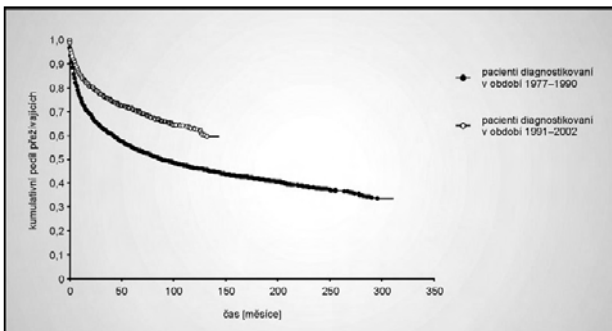
- Jednotná, srozumitelná a relativně jednoduchá klasifikace sledovaných jednotek vycházející z REAL/WHO



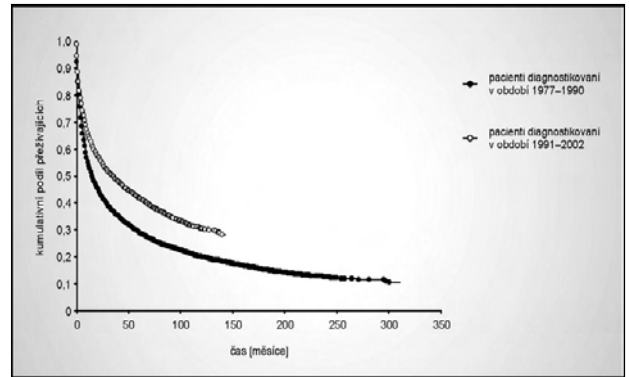
Obr. 3.: Vývoj incidence a mortality u nehdgkinských lymfomů v ČR (1977–2002).



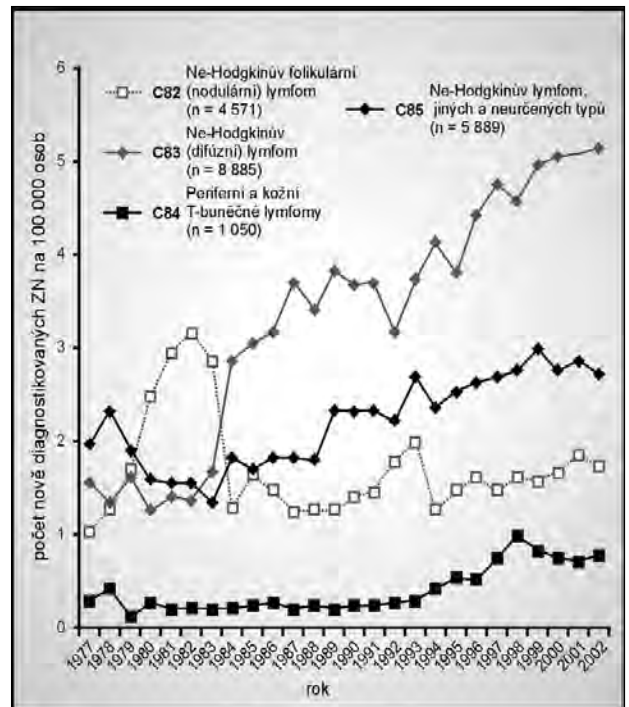
Obr. 4.: Věková struktura nemocných s nehdgkinskými lymfomy v ČR (1977–2002).



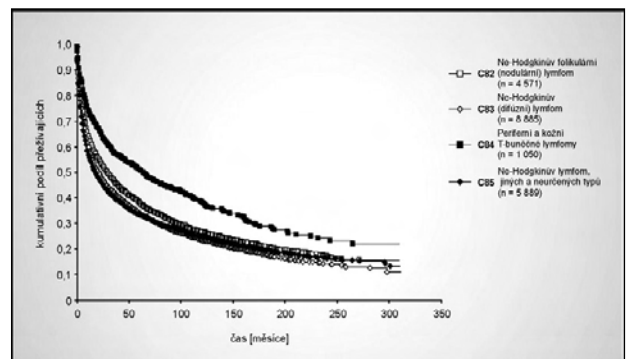
Obr. 5.: Ilustrační srovnání přežití nemocných s Hodgkinovým lymfomem v období 1977–1990 a 1991–2002.



Obr. 6.: Ilustrační srovnání přežití nemocných s nehdgkinskými lymfomy v období 1977–1990 a 1991–2002.



Obr. 7.: Vývoj incidence u základních subtypů nehdgkinských lymfomů (C82–C85) hlášených do Národního onkologického registru ČR (1977–2002).



Obr. 8.: Analýza přežití nemocných rozdělených dle základních subtypů nehdgkinských lymfomů (C82 – C85) hlášených do Národního onkologického registru v ČR (1977–2002).

systemu, který bude upraven do jednotlivých základních skupin vhodných k co nejpřesnějšímu zařazení každého případu.

- b. Dobře fungující, přesný, ale zároveň jednoduchý a snadno zpracovatelný systém hlášení nových případů a jejich prospektivní sledování zohledňující nové postupy v diagnostice a léčbě maligních lymfomů.
- c. Respektování specifík hematologických diagnóz nejen v diagnostických parametrech, ale i v léčebných postupech a protokolech.
- d. Vymezení jednoznačné odpovědnosti za primární hlášení a následné sledování případů.
- e. Digitalizace procesu, využití on-line zadávání dat a případná budoucí návaznost na klinické informační systémy.

Proč sledovat incidence, mortalitu a přežití jednotlivých subtypů maligních lymfomů ?

Hlášení novotvarů je v ČR povinné. Pokud konstatujeme tento fakt, musíme si být vědomi, že s ním je někdy spojený pocit obligátního odstupů lékařů od administrativní zátěže či vnitřní negace prospěšnosti hlášení. Pro úspěšné zajištění sběru dat bude nezbytné jednoznačně přesvědčit a sjednotit obec hematologů, onkologů, internistů, praktických a ostatních lékařů v názoru na přínos přesného hlášení dat o maligních lymfomech do populační databáze. Situaci navíc ztě-

žuje nutnost přizpůsobení nového formuláře potřebám hematologie, klasifikační pestrost lymfomů, dynamika incidence v jednotlivých podskupinách a především vývoj nových účinných léčebných možností, se kterými dosavadní hlášení nepočítá (léčba monoklonálními protilátkami, transplantace aj.). Především poslední zmíněné faktory významně ovlivňují mortalitu lymfoidních nádorů. Přesto nebo právě proto bude prospěšné zásadním způsobem revitalizovat a modernizovat celý proces sledování incidence a mortality lymfomů v ČR. Díky potřebným změnám registru pak bude možné nejen vyhodnotit reálný výskyt lymfomů v jednotlivých skupinách obyvatel, ale také sledovat aplikaci nových léčebných přístupů a srovnávat vývoj mortality v různých časových úsecích. Analyzované údaje mohou být cenným vodítkem jak pro zdravotníky, tak i pro plátce péče a Ministerstvo zdravotnictví ČR a samozřejmě i pro širokou veřejnost. Přesná epidemiologická data by mohla napomoci objasnění některých etiologických faktorů vzniku jednotlivých podtypů maligních lymfomů, ve vazbě na socioekonomický vývoj společnosti a kvalitu prostředí, ve kterém žijeme. Srovnáním údajů ČR s jednotlivými zeměmi Evropské unie bychom dostali do rukou zajímavá data ukazující i na kvalitu diagnostické a léčebné péče o tyto nemocné v ČR.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205 a grantem IGA NR-8231-3.

Literatura

1. Cartwright R., Brincker H., Carli P.M., et al.: The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985 – 1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-633.
2. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., et al.: World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17:3835-3849
3. Herbst R.S., Bajorin D.F., Bleiberg H., et al.: Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24: 190-205.
4. Jemal A., Murray T, Ward E., et al.: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
5. Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.: Trends in mortality from non-Hodgkin_s lymphoma. *Leukemia Research* 2002; 26: 903-908.
6. Mester B., Nieters A., Deeg E., et al.: Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006; 63: 17-26.
7. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., et al.: Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992 – 2001. *Blood* 2006; 107: 265-276.
8. Müller A.M.S., Ihorst G., Mertelsmann R., Engelhart M.: Epidemiology of non-Hodgkin_s lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1-12.

MNOHOČETNÝ MYELOM, MKN KLASIFIKACE A NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR ČESKÉ REPUBLIKY

MULTIPLE MYELOMA IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

HÁJEK R.¹, MUŽÍK J.², MAISNAR V.³, KOPTÍKOVÁ J.², DUŠEK L.²

¹ INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

³ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Mnohočetný myelom je krevní nádorové onemocnění s incidencí asi 4 případy na 100 000 obyvatel. Jedná se o onemocnění seniorů s průměrným věkem 67,5 roku při stanovení diagnózy. Autologní transplantace zavedená v ČR v devadesátých letech vedla u nemocných do 60 let k zásadnímu zlepšení dlouhodobých výsledků. Tento zjevný trend je sledovatelný i z analýzy dat Národního onkologického registru ČR, jehož použitelnost v současné podobě pro podobné koncepční analýzy je avšak limitovaná. Kompletnost klíčových dat, systematická práce a kompatibilita se specializovanými registry jsou základními faktory, které ovlivňují užitečnost NOR jako analytického nástroje v rukách expertů.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – incidence – celkové přežití - registry.

Summary

Multiple myeloma (MM) is hematological malignancy with incidence of 4 cases per 100 000 inhabitants. MM is usually diagnosed in seniors with average age 67.5 years at the time of diagnosis. Autologous transplantation used in the Czech Republic since 1990s has proven significant benefit on long-term survival in patients of age under 60 years. This benefit is detectable also in analysis of data of National Cancer Registry (NCR). However, NCR database can be used in current structure for similar analyses only with several limitations. Full set of required data, systematic work and compatibility with other specialized registries are key factors influencing the added value of NCR as analytic tool in the hand of the experts.

Key words: Multiple myeloma – Incidence - Overall survival – Registries.

Mnohočetný myelom je onemocněním charakterizovaným neoplastickou klonální proliferací plazmatických buněk a jejich akumulací v kostní dřeni, přítomností monoklonálního proteinu v séru nebo v moči a osteolytickými kostními lézemi (Adam 2005). Incidence mnohočetného myelomu v bělošské populaci je asi 4/100 000 obyvatel a dle dostupných epidemiologických údajů stoupá, respektive se během posledních dvaceti let zdvojnásobila. Medián věku v době stanovení diagnózy je kolem 65 let [61–70 v různých skupinách] (Adam 1999). Mnohočetný myelom (MM) je považován za nevyléčitelné onemocnění (Adam 1999). Přestože jsou nemocní léčeni zpravidla podle univerzálních standardních protokolů, je MM heterogenním onemocněním, které se vyznačuje individuálními rozdíly z hlediska klinických projevů, léčebné odezvy a prognózy. Nejrozšířenějším prognostickým kritériem je v současnosti klinické stadium choroby I-III podle Durie-Salmona (Durie a Salmon 1975), stadia I-III podle International Staging System (ISS) (Greipp 2005), jehož součástí jsou beta2mikroglobulin a albumin. V poslední době je u nemocných s MM, zvláště jsou-li léčeni vysokodávkovanou chemoterapií, často považován za rozho-

dující prognostický faktor přítomnost vybraných chromozomálních aberací.

Při analýze dat z Národního onkologického registru (NOR) nacházíme toto onemocnění, respektive diagnostickou skupinu mnohočetného myelomu dle MNK10 klasifikace, pod kódem C 90. Tato skupina je jasně vyhraněna diagnosticky. Při analýze dat NOR jsme se zaměřili na analýzu trendů ve změně incidence, přežití a prognózy onemocnění. Vždy jsou uvedena naše očekávání, realita zjištěná z dat NOR a pravděpodobná vysvětlení rozporů.

1. Vyhovuje označení diagnostické skupiny a její dělení dle MNK10 klasifikace požadavkům specialistů a epidemiologů, požadavkům kladeným na NOR databázi? Je tato diagnostická skupina jasně definovaná? Do diagnostické skupiny C90 „Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary“ patří kód C90.0 mnohočetnému myelomu, kód C90.1 plasmocelulární leukemii a kód C90.2 plasmocytomu, extramedulárnímu (Tabulka 1). Z pohledu experta je skupina relativně dobře definovaná. Pravděpodobně díky vyhraněnému charakteru onemocnění nemůže ve významnějším počtu případů k chybné diagnóze, tj. zařa-

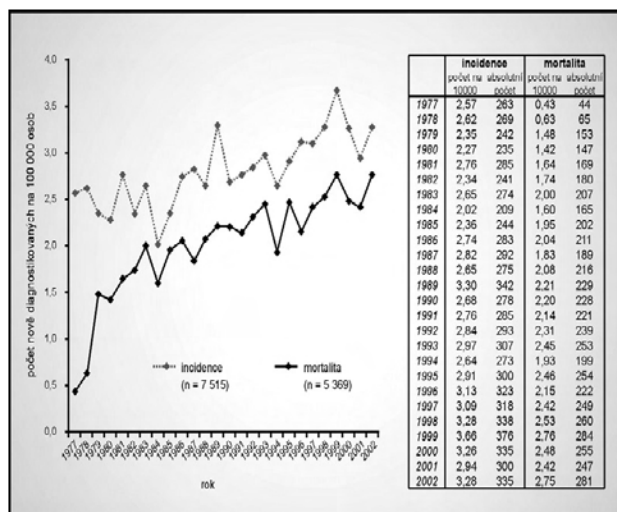
zení do jiné nádorové skupiny. Expertům schází kód pro solitární myelom, který řada lékařů nepochybně vykazuje buď pod označením C90.0 nebo C90.2. Například ve WHO klasifikaci tento kód existuje. Schází tedy jasně kód pro sice málo frekventní (< 3%), ale prognosticky velmi dobře léčitelnou skupinu skutečných solitárních plazmocytomů, kde je první léčbou volby radioterapie. Podobně lze jen těžko odlišit nesekreční myelom.

Tabulka 1. MKN10 – skupina C90 „Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary“.

C90	Mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary
C90.0	Mnohočetný myelom
C90.1	Plasmocelulární leukémie
C90.2	Plasmocytom, extramedulární

2. Jaká je očekávaná a reálná incidence a mortalita onemocnění?

MM je stále považován za nevléčitelné onemocnění. Pokud tedy stoupá incidence, měla by stoupat velmi podobně i mortalita. V tomto trend křivek na základě dat ze 7515 případů a 5369 úmrtí analyzovaných z NOR v období 1977–2002 souhlasí (Obrázek 1). Pozitivní vliv autologní transplantace a nových léků na oddálení úmrtí při dlouhodobém přežívání nemocných nemůže být ještě zachycen, neboť v ČR se MM transplantuje od roku 1995. V letech 1977–2002 došlo k vzestupu incidence z 2,57 na 3,28. Očekávaná incidence je dnes asi 4 nově diagnostikovaných nemocných na 100 000 obyvatel v kavkazské populaci. Diskrepance není velká a znamená, že místo 400 nahlášených nemocných za rok dojde k nahlášení jen 328 nemocných, tj. 82 %. Bohužel nemáme v rukou nástroj, jak chybou potvrdit či vyvrátit. Jednou z jednoduchých možností by bylo prokřížení dat z databáze NOR, CMG a databáze transplantančního registru. Bohužel klíčová položka (použití autologní transplantace) je v databázi NOR poprvé uvedena v roce 1997 a dle frekvence záznamů do roku 2002 (celkem 19) je zjevné, že je lékaři ignorována nebo v době nahlášení do registru NOR není jasné, zda tato léčebná metoda bude použita.

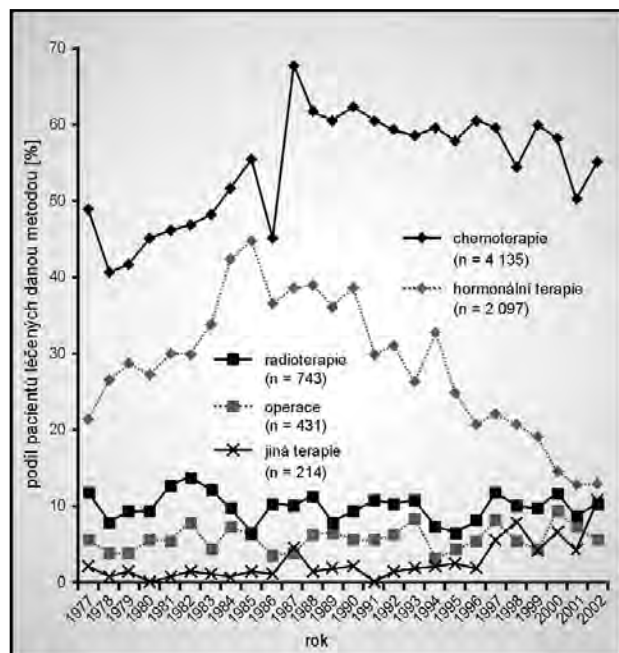


Obr. 1. Vývoj incidence a mortality u mnohočetného myelomu v období 1977–2002.

3. Jsou všechna data v NOR věrohodná a nechybí některé klíčové informace?

Některé údaje z NOR, jako jsou například průměr (67,6 let) či medián (69 let) věku při stanovení diagnózy a výskyt u myelomu dle pohlaví (51% ženy) víceméně odpovídají očekávaným hodnotám. Naopak údaje o použitých léčebných metodách (Obrázek 2) lze nepochybně považovat za zavádějící. Těžko lze jakkoliv obhájit například velmi omezené použití hormonální terapie (12–48 % případů) s klesajícím trendem a využitím hormonální léčby u méně než 20 % nemocných od roku 2000. Hormonální léčba (použití kortikoidů) patřila a doposud patří k pilířům každého léčebného protokolu a její použití by mělo být ve více než 95 %. Vzhledem k charakteru účinku kortikoidů u MM by se použití kortikoidů dalo zařadit spíše do kolony chemoterapie. Je otázkou, zda taková data do databáze NOR patří. Spíše ne. Léčba MM probíhá v opakujících se cyklech při relapsech onemocnění. Data o léčbě nelze věrohodně zachytit při zjištění nové diagnózy a zahájení léčby. Maximálním dostupným údajem by mohla být jen skutečnost, zda pacient bude a byl vůbec léčen.

Naopak některá data scházejí. Vedle vstupních dat o typu onemocnění (kód) a věku by měly být uvedeny následující vstupní informace: typ imunoglobulinu, rozsah onemocnění dle D-S systému (st. I–III; A/B). Při doplnění těchto úplně základních dat by experti na léčbu myelomu v ČR považovali údaje za dostačující pro epidemiologickou databázi a sledování základních trendů vývoje léčby, incidence a mortality, včetně dopadu potenciálních preventivních opatření na změny rozložení stadií onemocnění v čase.



Obr. 2. Použité léčebné metody u mnohočetného myelomu v období 1977–2002 dle dat NOR.

4. Je možné použít data z NOR k věrohodnému sledování trendů dlouhodobých léčebných výsledků?

Předně je třeba zdůraznit, že databáze NOR nemá sloužit k detailním prognostickým analýzám. Dotazníky neobsahují potřebné informace a je úkolem jednotlivých pracov-

ních skupin, aby do vlastních databází tato data zahrnu-
la. Z dostupných dat NOR by měla být věrohodně sledo-
vatelná epidemiologická data (viz výše mortalita a incidence)
a dopad použití nových léčebných metod na zlepšení
celkových léčebných výsledků, pokud dojde k zásadnímu
pokroku v léčbě. Rozbor dat o incidenci a mortalitě je uve-
den výše. Zde je uveden rozbor dat týkající se léčebných
výsledků a dlouhodobého přežití.

Naše očekávání byla následující: MM patří mezi nevy-
léčitelná nádorová onemocnění, která se díky pokrokům v léč-
bě mění na chronická nádorová onemocnění. Desetileté pře-
žití od stanovení diagnózy při použití konvenční léčby je
<10%. Jen dva klíčové pokroky v léčbě ovlivňují dlouho-
dobé léčebné výsledky s dopadem na dlouhodobé přežití:

1. Prvním je zavedení autologní transplantace jako léčbu
první volby, ale i léčby relapsu v 90. letech pro nemocné
do 65 let. V ČR lze zaznamenat dopad na data nejdříve od
roku 1996 (Attal 2003, Krejčí 2005, Křivanová 2004).

2. Zavedení nových léků (thalidomid a bortezomib), které ovliv-
ní léčebné výsledky nemocných jak do 65 let (relabující), tak
nově diagnostikovaných nemocných nad 65 let. V ČR došlo
k jejich většímu použití až od roku 2005. Současná dostupná
data tedy zavedení nových léků nemohou ovlivnit. Zásadně
však ovlivní dlouhodobé přežití nemocných se stanovenou dia-
gnózou asi od roku 2002–2003, což se nejdříve projeví na
výsledcích v roce 2010 u nemocných ve věku nad 60 let. Více
nelze dnes o vlivu nových léků říci. Zásadně posunou dlouho-
dobé výsledky s očekáváním desetiletého přežití 20–30 % v 10
letech pro celou skupinu nemocných s MM a zásadním přínosem
pro starší nemocné nad 60 let (Adam 2005).

Očekávaný přínos použití autologní transplantace

V reálném životě tak může tato léčebná metoda zlepšit léčeb-
né výsledky u 35 % ze všech dostupných nemocných s MM
(50 % nad 65 let; až 15 % indikovaných nemocných trans-
plantaci nepodstoupí z důvodu komplikací). Tato léčebná
metoda byla v ČR postupně rozšiřována od roku 1995. Data
transplantačního registru říkají, že tuto léčebnou metodu pod-
stoupilo v období 1993–2005 celkem 495 nemocných, z nichž
bylo 433 léčeno do jednoho roku od stanovení diagnózy (Krej-
čí OHD 2006). To jen částečně koresponduje s daty CMG,
neboť v ČR je do transplantačních programů zařazeno ročně
asi 100 nemocných, z nichž 75 podstoupí autologní trans-
plantaci. Kvalifikovaný odhad počtu nemocných transplan-
tovaných v letech 1996–2002 je tedy 450 nemocných, indi-
kovaných pak o 25 % více, tedy 600 vhodných nemocných
ve věku do 65 let (Hájek OHD 2006). Pro srovnání, do data-
báze NOR bylo v ČR v období 1996–2002 nahlášeno celkem
784 nemocných ve věku pod 65 let. To znamená, že ze všech
vhodných nemocných byla správně lékařem indikována auto-
logní transplantace v 77 % (600/784). Pro srovnání, v Němecu-
ku je jen 30 % z dostupných nemocných vhodných pro AT
opravdu indikovaných. Dnes na základě dlouhodobých dat
víme, že přínos z autologní transplantace budou mít pře-
devším dvě skupiny nemocných: skupina nemocných do 60 let
věku a skupina nemocných, kteří dosáhnou nejméně velmi
dobré parciální remise (pokles monoklonálního imunoglo-
bulinu pod 10 % původní hodnoty). Jde asi o 2/3 z transplan-
tovaných nemocných. Souhrnem lze říci, že přínos z auto-
logní transplantace má v reálném životě 1/4 ze všech
nemocných s MM. Tato data lze považovat za velmi věro-
hodná, neboť jsou potvrzena analýzou dat jednoho centra v ČR

(Krejčí 2005), naší klinické studie 4W (Hájek 2006) i zaha-
ničních pracovních skupin (Attal 2003). Naše očekávání je
tedy takové, že zavedení autologní transplantace ovlivní léčeb-
né výsledky především ve skupině nemocných pod 60 let od
roku 1996 s očekáváním celkového přežití skupiny nemoc-
ných do 65 let 20 % v 10 letech, s korespondujícím mediá-
nem přežití kolem 50 měsíců. Celkový vliv na dlouhodobá
souhrnná data bude pak nižší (data se zlepší jen u 1/4 všech
nemocných s MM), ale lze předpokládat zlepšení pro celou
skupinu s dlouhodobým přežitím 15 % v 10 letech. Tato data
budou jen částečně ovlivněna vlivem nových léků zavede-
ných v ČR rutinně do léčby v roce 2005. Lze tedy očekávat
relevantní data přínosu autologních transplantací v analýze
zahrnující data z let 1996–2002 ve výsledcích analyzovaných
ne dříve než v roce 2010. Přesto dnes by měl být vidět posun
v mediánu přežití, a to přinejmenším ve věkových skupinách
do 60 let.

Zjištěný přínos autologních transplantací na základě analýzy dat z NOR

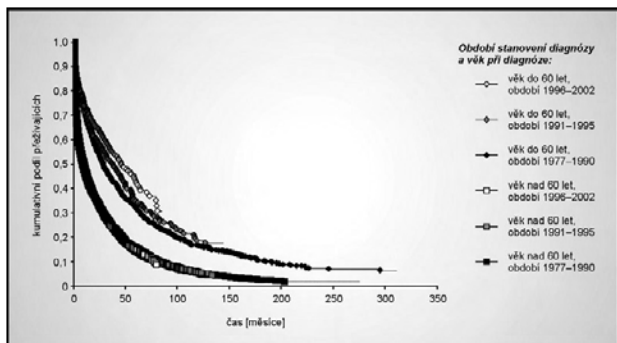
Podíl nemocných pod 65 let vhodných pro použití autologní
transplantace v letech 1996–2002 byl očekávaných 41 %
(784/1929). Přínos autologní transplantace hledáme ve
srovnání dlouhodobých výsledků léčby u 75 % z těchto
nemocných (ostatní předčasně ukončí léčbu zpravidla pro
komplikace) a to jen ve skupině do 60 let. Data o mediá-
nech přežití a přežití v 5 letech nemocných různých věko-
vých skupin diagnostikovaných v letech 1996–2002 jsou
uvedeny v Tabulce 2. Poprvé lze konstatovat, že déle než 5
let přežívá více než 1/3 nemocných ve věku do 60 let.
Následně jsme analyzovali rozdíly v mediánu přežití (měsí-
ce) stejných věkových skupin pro období do roku 1990,
1991–1995 a období 1996–2002.

Tabulka 2.: Dlouhodobé výsledky léčby nemocných v období
1996–2002.

Období 1996–2002		Období 1996–1997	
Věk při diagnóze	Medián přežití [měsíce]	Věk při diagnóze	5leté přežití
do 50 let	69	do 50 let	48.9%
51–55 let	46	51–55 let	37.5%
56–60 let	38	56–60 let	37.5%
61–65 let	22	61–65 let	24.1%
66–70 let	18	66–70 let	22.7%
nad 70 let	10	nad 70 let	9.8%

Výsledky jsou znázorněny na obrázku 3 a mediány přežití
vypadaly následovně: Pro věkovou kategorii do 50 let 39-
58–69 měsíců pro období ≤1990- (1991–1995)-(1996–2002);
pro věkovou kategorii 51–55 let 30–36–46 měsíců; pro věko-
vou kategorii 56–60 let 20–34–38 měsíců; pro věkovou kate-
gorii 61–65 let 19–27–22 měsíců; pro věkovou kategorii
66–70 let 15–22–18 měsíců a pro věkovou kategorii nad 70
let 6–7–10 měsíců. Z dat jednoznačně vyplývá, že prognóza
nemocných do 60 let se kontinuálně zlepšuje. Zatímco
vysvětlení pro zlepšení léčebných výsledků v období
1991–95 oproti skupině nemocných léčených do roku 1990
ve všech věkových skupinách lze hledat jednak v dostupnosti
podpůrných léků pro naše nemocné po ukončení éry komu-
nismu, jednak ve větším zájmu hematologů a onkologů o toto
onemocnění, pak další zásadní zlepšení v období 1996–2002

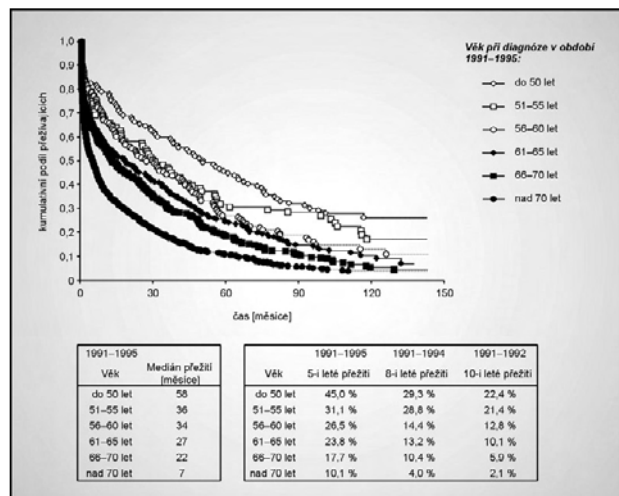
Ize vidět výhradně u skupin nemocných do 60 let věku. Jde o klinicky relevantní zlepšení výsledků o 11 a 10 měsíců přinejmenším ve věkových skupinách do 55 let a zlepšení o 4 měsíce ve skupině ve věku 61–65. Zlepšení je jednoznačně způsobeno zavedením a rychlým rozšířením autologních transplantací jako zlatého standardu léčby nemocných do 65 let celoplošně v ČR. Až z dnešních dat víme, že smysluplnost provádění autologních transplantací nad 60 let není jednoznačná a tomu odpovídá i dopad na mediány přežití v této věkové skupině. Není žádný.



Obr. 3.: Srovnání léčebných výsledků různých věkových skupin ve třech sledovaných obdobích.

Projevili-li se tyto výsledky zásadně na prodloužení celkového přežití pro celou skupinu, nevíme. Pro transplantované nemocné je přínos zjevný, ale v reálné praxi jde o 1/4 nemocných. Víme jasně, že celkové výsledky ovlivňují zcela zásadně léčebné výsledky starších nemocných. Ty jsou zatím velmi špatné a zásadní zlepšení potvrzené z analýzy dat NOR lze čekat nejdříve v roce 2010. Pro srovnání vlivu věku na dlouhodobé výsledky jsou na Obrázku 4 znázorněny dlouhodobé výsledky za období 1991–1995, kdy ještě nemůže být započítán přínos autologních transplantací. Desetileté přežití pro celou skupinu je menší než 10 % (přesněji 8,1 % pro roky 1991 a 1992) a medián přežití jen 18 měsíců. Jasně jsou vidět zásadní rozdíly v přežití různých věkových skupin. Medián přežití pro věkovou skupinu do 50 let je 58 měsíců a vs. 7 měsíců pro věkovou skupinu nad 70 let a desetileté přežití je 21,4 % vs. 2,1 %. Lze tedy reálně očekávat zlepšení celkového desetiletého přežití pro všechny nemocné léčené od éry transplantace léčby z asi 8 % na maximálně 15 %. Půjde především o vliv rychlého rozšíření transplantace léčby v ČR od roku 1996, dlouhodobé výsledky od roku 2002 začne následně ovlivňovat použití nových účinných léků v relapsu onemocnění s postupným prodlužováním desetiletého přežití na 20 %. Použití nových účinných léků v primoléčbě starších nemocných pak celkové výsledky zásadně posune. Další možné dopady zavedení jiné léčebné metody nelze z dat NOR analyzovat. Intenzivní edukační činnost u MM od roku 1996 by měla nést svoje ovoce a projevuje se při-

nejmenším vysokým počtem správně indikovaných nemocných do transplantacních programů. Dopady pozdní diagnostiky s omezenou možností léčby prognosticky pokročilých onemocnění, horší výsledky léčby nemocných s IgA typem, poškozením ledvin (stádium B) a další analýzy nelze z dat NOR získat. Autoři souhlasí s tvrzením, že kompatibilita dat z NOR s daty jednotlivých pracovních skupin by umožnila větší kontrolu completeness dat, větší validitu výsledků a řady nadstavbových analýz, jejichž zdrojová data nebudou nikdy součástí NOR, ale vždy součástí specializovaných databází. NOR by měl však přesně a kvalitně plnit roli epidemiologického registru, což se u krevních nádorů děje jen zčásti. Schází validace registru, kontrola úplnosti dat a připravenost formuláře pro zadávání klíčových dat z pohledu hematologů.



Obr. 4.: Dlouhodobé léčebné výsledky nemocných diagnostikovaných v období 1991–1995.

Souhrnně lze říct, že sběr epidemiologických dat a vybraných stážovacích a prognostických údajů je u mnohočetného myelomu velmi důležitý. Nezbytnou podmínkou je kompletnost dat. Klíčovými faktory pro reprezentativnost a použitelnost NOR jsou jednoduchosti. Velmi důležitou vlastností by měla být možnost propojení registru a sdílení dat u vybraných skupin nemocných, v našem případě konkrétně sdílení dat z registru NOR, transplantacního registru a registru klinických studií CMG. Současný formulář NOR neobsahuje panel dat, který by byl optimální pro tuto diagnózu. Současná databáze NOR obsahuje data asi od 80 % všech dostupných nemocných s MM. Na základě modelové analýzy přínosu autologní transplantace pro zlepšení výsledků můžeme potvrdit, že tato data lze použít ke sledování dlouhodobých trendů vývoje léčby. V rukou expertů může registr znamenat důležitý analytický nástroj.

Literatura

- Adam Z. et al. : Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu. Transfuzie a hematologie 2005, 11 (Suppl. 1), 1-51
- Adam Z., Hájek R., Mayer J. a kol.: Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. 1 vydání. Brno MU. 1999, 370 str.
- Attal M., Harousseau J.L., et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2003, 26, 2495-2502.
- Durie, B. & Salmon, S. (1975) A clinical staging system for multiple myeloma. *Cancer*, 36, 842-854.
- Greipp P.R., Durie B.G.M., et al. International Staging System for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005, 23(15), 3412-20.
- Hájek R. et al. pro CMG: Význam zavedení autologních transplantací v reálném praxi – data z ČR. OHD 2006 (abstr).
- Krejčí M., Buchler T., Hájek R., Svobodník A., Křivanová A., Pour L., Adam Z., Mayer J., Vorlíček J.: Prognostic factors for survival after autologous transplantation: a single centre experience in 133 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005, 35, 159-164.
- Krejčí M., Ščudla V., Gregora E., Špička I., Maisnar V., Faber E., Svobodník A., Krejčová H., Trněný M., Hájek R.: Statistická analýza dat u 495 pacientů s mnohočetným myelomem z transplantčního registru České republiky – co vypovídají aktuálně dostupné údaje ? Olomoucké hematologické dny 2006 (abstr)
- Křivanová A., Hájek R., Krejčí M., Ščudla V., Indrák V., Bačovský J., Büchler T., Svobodník A., Adam Z., Mayer J., Vorlíček J. for the Czech Myeloma Group: Second Autologous Transplantation for Multiple Myeloma Patients Relapsing after the First Autograft – a Pilot Study for the Experimental Maintenance Therapies. *Onkologie*. 2004, 27, 275-279.

MYELOYDYSPLASTICKÝ SYNDROM, MKN KLASIFIKACE A NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR ČESKÉ REPUBLIKY

MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

J. ČERMÁK

ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVŇÍ TRANSFUZE, PRAHA

Souhrn

Skupina myelodysplastických syndromů (MDS) je v platné MNK klasifikaci řazena do skupiny Novotvarů nejistého nebo neznámého chování (D37–D48). Protože Národní onkologický registr (NOR) poskytuje pouze souhrnná data týkající se celé této skupiny, je obtížné posoudit validitu dat NOR týkajících se MDS. Nicméně srovnání s incidencí výskytu choroby posuzovanou podle dat z Českého registru nemocných z MDS ukazuje na nedostatečné hlášení nemocných s touto chorobou do NOR. Důvodem je jednak nepřesné rozdělení MDS do jednotlivých podskupin v MNK klasifikaci, jež neodpovídá ani FAB, ani WHO klasifikaci MDS, jednak problematičnost zařazování MDS mezi nádorová onemocnění. Obojí poukazuje na nefunkčnost současné verze MNK klasifikace.

Klíčová slova: myelodysplastický syndrom, epidemiologický registr.

Summary

In the current version of MNK classification, the myelodysplastic syndromes (MDS) belong to the subgroup of Neoplasias of uncertain or unknown behavior (D37–D 48). Since the National Oncological Registry (NOR) is reporting only summarized data reflecting the whole above mentioned subgroup, it is difficult to review the validity of the NOR data concerning MDS. Nevertheless, a comparison of incidence of MDS in NOR with data obtained from the Czech MDS Registry clearly shows an insufficient reporting of MDS patients to NOR. The reason is an inaccurate subclassification of MDS in MNK classification not reflecting either FAB or WHO criteria for MDS on one hand, and a problematic classification of MDS as a neoplastic disease on the other hand. The data reported point out the current version of MNK classification as non-functional.

Key words: myelodysplastic syndrome, epidemiological registry.

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje větší chronicky probíhající klonální poruchu krvetvorby. Patologický klonus vznikající mutací pluripotentní kmenové krvetvorné buňky vyvolává určitou abnormální odpověď vedoucí v první fázi ke zvýšené apoptóze – buněčné smrti prekursorů [1]. Důsledkem je obraz pancytopenie různě vyjadřené v jednotlivých krevních řadách. Akumulace dalších mutací vede postupně k inhibici fyziologické diferenciace buněk a postupně proliferaci mladých CD34+ buněk náležejících patologickému klonu. Klinickým korelátem tohoto stavu je postupný nárůst počtu myeloblastů v kostní dřeni a v konečné fázi pak obraz rozvinuté akutní myeloidní leukémie.

MDS představuje poměrně heterogenní skupinu onemocnění s různě závažnou prognózou. Starší pokusy o klasifikaci choroby, jež byla nazývána nejprve preleukémií či doutnající anémií a od konce sedmdesátých let minulého století refrakterní anémií se množением blastů, byly v roce 1982 nahrazeny tzv. FAB (francouzsko-americko-britskou) klasifikací rozdělující nemocné s MDS do 5 podskupin podle počtu blastů v kostní dřeni a podle přítomnosti či nepřítomnosti tzv. prstěncitých sideroblastů [2]. Současně má tato klasifikace i prognostický význam: nemocní s refrakterní anémií (RA) a refrak-

terní anémií se množением prstěncitých sideroblastů (RARS) mají obecně lepší prognózu, delší dobu přežití a menší riziko přechodu do akutní leukémie než nemocní s nadbytkem blastů v kostní dřeni, tj. nemocní s RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů), RAEB-T (refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci) a s chronickou myelomonocytární leukémií (CMML). V roce 1999 byla publikována tzv. WHO klasifikace MDS [3]. Tato klasifikace odráží do určité míry poznatky získané během předchozích 17 let při klasifikaci nemocných podle FAB kritérií. Ukázalo se, že skupina refrakterních anémií je opravdu heterogenní a že zahrnuje jak nemocné přežívající dlouhodobě při pouhé podpůrné léčbě, (např. pacienti s tzv. 5q- syndromem či nemocné s tzv. „čistou“ anémií s dysplasií postihující pouze erytropoezu), tak nemocné s těžkou pancytopenií, u nichž může být průběh choroby komplikován závažným krvácením či těžkou systémovou infekcí a kteří mohou být potenciálně indikováni k transplantaci krvetvorných buněk. Proto byla skupina refrakterních anémií rozdělena na nemocné s refrakterní anémií (RA) s dysplasií postihující pouze erytropoezu, na nemocné s refrakterní cytopenií s dysplasií ve více řadách (RCMD), na nemocné s morfologicky a cytogenicky specifickými nálezy v rámci tzv. 5q- syndromu a dále na nemocné s neklasifikovatelnou refrak-

terní anémií (RAU). Vzhledem k tomu, že prakticky všichni neléčení nemocní s dg. RAEB-T progredují, pokud nezemřou na některou z komplikací, do obrazu akutní myeloidní leukémie (AML) a léčebný postup se u obou skupin v zásadě neliší, byli nemocní s MDS typu RAEB-T přerazeni do skupiny akutních myeloidních leukémií rozvíjejících se z MDS, či akutních myeloidních leukémií s multilineární dysplasií. Nemocní s CMML pak byli přerazeni do skupiny smíšených a myeloproliferativních a myelodysplastických chorob. V Tabulce 1 je provedeno srovnání obou klasifikací MDS.

Současná 10. revize MKN klasifikace z roku 1992 [4] odráží díky době svého vzniku do značné míry FAB klasifikaci MDS. Ve skupině Myelodysplastických syndromů označených kódem D46 je odlišena refrakterní anemie bez sideroblastů (D46.0), refrakterní anemie se sideroblasty (D46.1), refrakterní anemie s přebytkem blastů (D46.2) a refrakterní anemie s nadbytkem blastů s transformací (D46.3). Pomineme-li jazykovou nepřesnost (transformace choroby je jen jedna – do akutní leukémie, nikoli více směry) a drobnější odborné nedostatky (pro zařazení do poskupiny RARS je nutné zmnožení prstěnicitých, nikoli jakýchkoli sideroblastů), jeví se jako problematické především další podskupiny uvedené v MKN klasifi-

kaci. Podskupina D46.4 – refrakterní anemie, NS se ukazuje jako nadbytečná a slouží pouze k tomu, aby se v ní ocitali nesprávně či nedostatečně klasifikovaní nemocní s dg. RA či RARS, čímž dochází ke zkreslení počtu nemocných v těchto podskupinách. Stejně neurčitě a zavádějící jsou podskupiny D46.7 – Jiné myelodysplastické syndromy (není blíže určeno jaké) a D46.9 – Myelodysplastický syndrom, NS či Preleukemie, NS. Zde by byl lepším termínem název Myelodysplastický syndrom neklasifikovatelný (podobně jako u WHO klasifikace), do této podskupiny spadá poměrně velmi úzký okruh nemocných, které skutečně nelze zařadit podle žádných kritérií. Chronická myelomonocytární leukémie není řazena mezi myelodysplasie vůbec, což odráží tradiční a poněkud jednostranný pohled patologů založený na izolovaném vyšetření histologických preparátů. Nicméně i nová WHO klasifikace řadí CMML mezi smíšené myeloproliferativní a myelodysplastické syndromy, problémem však zůstává, že tvůrci MKN klasifikace vytvářejí odtrženě na podkladě histopatologie obdobně jako v řadě jiných případů klinicky neexistující jednotku chronické monocytární leukémie kódovanou jako C93.1.

Při pokusu o zhodnocení věrohodnosti dat o incidenci MDS, která poskytuje Národní onkologický registr

FAB subtyp	% blastů ve dřeni	% prstěnicitých sideroblastů	další kritéria
RA (refrakterní anémie)	< 5	< 15	< 1% blastů v periferní krvi
RARS (refrakterní anémie se zmnožením prstěnicitých sideroblastů)	< 5	≥ 15	< 1% blastů v periferní krvi
RAEB (refrakterní anémie s nadbytkem blastů)	5 – 20	různé	< 5% blastů v periferní krvi
CMML (chronická myelomonocytární leukémie)	1 – 20	různé	monocyty v periferní krvi > x109/l, zvýšené % monocytů ve dřeni
RAEB-T (refrakterní anémie s nadbytkem blastů v transformaci)	21 – 30	různé	> 5% blastů v periferní krvi a < 30 % blastů ve dřeni

WHO klasifikační systém

Myelodysplastický syndrom

RA
RARS
RCMD
(refrakterní cytopenie s dysplasií ve více řadách)
RAEB

Myelodysplastický/myeloproliferativní syndrom

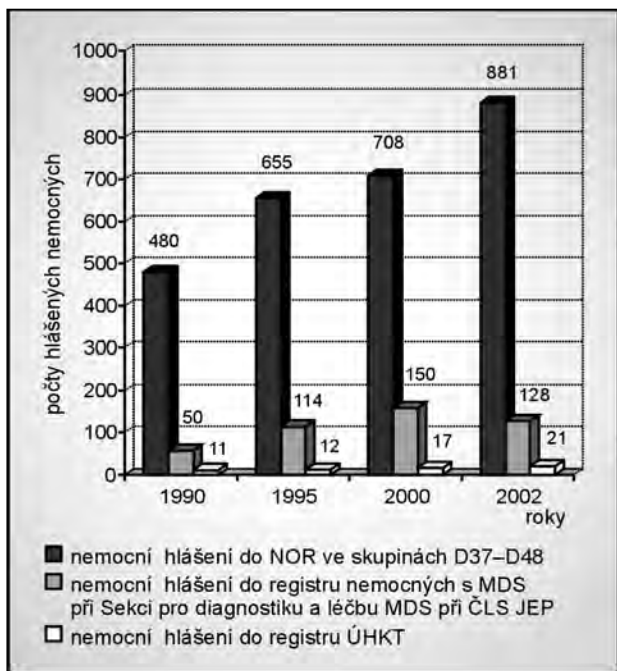
CMML
aCML
(atypická chronická myeloidní leukémie)
JMML
(juvenilní myelomonocytární leukémie)

5q- syndrom

MDS neklasifikovatelný

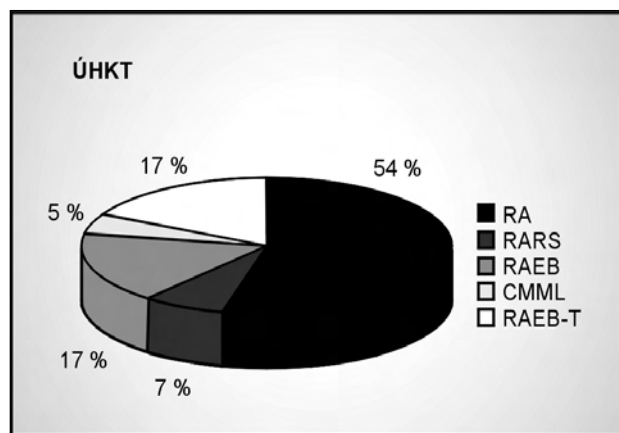
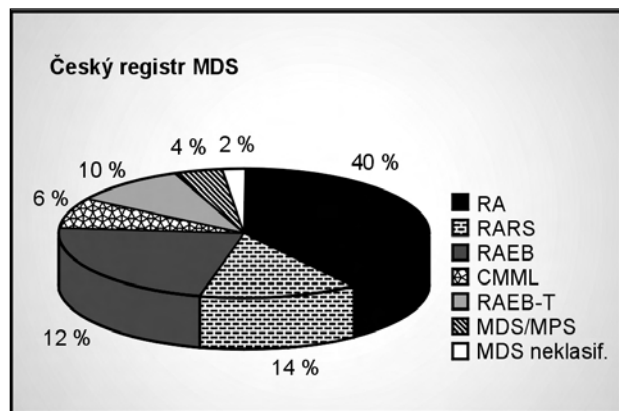
Tabulka 1.: Charakteristika jednotlivých podtypů MDS podle FAB klasifikace (dle Bennetta et al., 1982 [1]) a srovnání s návrhem WHO klasifikace MDS (dle Harrisové et al., 2000 [3]).

(NOR), je hlavním problémem skutečnost, že registr poskytuje pouze souhrnná data o skupinách D37–D48 pod společnou hlavičkou Novotvary nejistého nebo neznámého chování. Na Obrázku 1 jsou porovnány počty hlášených nemocných do NOR ve skupinách D37–D48 v letech 1990, 1995, 2000, 2002 s počty nemocných hlášených do registru nemocných s MDS, jenž pokrývá cca 75 % území ČR a dále s počty nově diagnostikovaných nemocných s MDS v ÚHKT v těchto letech, spádová oblast ÚHKT činí pro tuto chorobu cca 2 000 000 obyvatel. Porovnání údajů ukazuje již na první pohled nepoměr mezi relativně vysokým počtem nemocných v registru MDS a nízkým počtem nemocných se všemi novotvary nejistého chování, jež byli hlášeni do NOR. Důvodem je zřejmě jednak to, že u řady nemocných, kde není nádor jednoznačný, není onkologické hlášení prováděno (proč si komplikovat život nějakým hlášením, když vlastně nevíme, co máme hlásit?), jednak je třeba si uvědomit, že u MDS se dlouho vedly spory o tom, zda onkologická hlášení vůbec provádět, když choroba vlastně není nádorem (není to leukémie, ale preleukémie) a řada pracovišť provádí hlášení teprve v posledních letech. Dalším zajímavým nálezem je poměrně prudký nárůst v počtu hlášených nemocných do registru MDS mezi roky 1990 a 1995 a mezi roky 1995 a 2000. Na tomto nárůstu se bezesporu podílí edukační a epidemiologická činnost Kooperativní skupiny pro diagnostiku a léčbu MDS, ve které se sdružuje převážná většina hematologických pracovišť v České republice a která vykonala nedocenitelnou práci v edukaci především okresních hematologických pracovišť na poli diagnostiky MDS. Trend nárůstu počtu nově diagnostikovaných nemocných s MDS pokračoval i v letech 1995–2000, kdy aktivita Kooperativní MDS skupiny vyvrcholila pořádáním 4. světového kongresu o MDS v Praze v roce 1999.



Obr.1.: Srovnání počtu nemocných hlášených do NOR ve skupinách D37–D48 (levý sloupec), do registru nemocných s MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP (střední sloupec) a do registru ÚHKT (pravý sloupec) v letech 1990, 1995, 2000 a 2002.

Na druhé straně je nutno na data současně pohlížet i kriticky. Na přelomu tisíciletí se problematika MDS dostává do popředí pozornosti hematologů, onkologů i molekulárních genetiků. Ukazuje se, že hlubší poznání mechanismů podílejících se na rozvoji choroby a zejména odhalení procesů podílejících se na dysregulaci normální krvetvorby a umožňujících proliferaci nezralých leukemických blastů by mohlo sloužit jako model leukemogeneze a v obecnějším slova smyslu onkogeneze vůbec. Negativním důsledkem toho je i to, že diagnóza MDS se stala do určité míry i „módní“ záležitostí. Toto tvrzení není nadsázkou. Uvědomíme-li si, že při obecně uznávané incidenci MDS je možno očekávat na celém území ČR cca 140–180 nových případů ročně, jsou roční počty hlášených nemocných v registru přesahující 140 nových případů s velkou pravděpodobností zatíženy chybou vyplývající z tzv. „předdiagnostikování chorobou“. Pro tento jev svědčí i pokles počtu nově hlášených nemocných v posledních letech, kdy se začíná stále důsledněji uplatňovat pravidlo verifikace diagnózy MDS v některém z center zabývajícím se specializovanou hematologickou péčí. Správná diagnóza MDS není jednoduchá a naopak lze po právu říci, že se jedná o jednu z nejobtížnějších diagnóz v hematologii. Nárůst počtu nemocných diagnostikovaných v posledních letech v ÚHKT odráží i jiný trend v péči o nemocné v MDS, centralizaci zejména mladších nemocných na pracovištích zabývajících se transplantací krvetvorných buněk.



Obr.2a,b.: Procentuální zastoupení jednotlivých podtypů MDS v registru nemocných s MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP (Obr.2a) a v registru ÚHKT (Obr.2b).

Obr. 2 ukazuje podíl jednotlivých subtypů MDS (dle FAB klasifikace) v registru nemocných s MDS, jenž je veden Sekcí pro diagnostiku a léčbu MDS České hematologické společnosti ČLS JEP (Obr. 2a) a v registru nemocných s MDS vedeném v ÚHKT (Obr. 2b) [5]. Mezi registry nejsou výraznější rozdíly, poněkud větší procento nemocných s pokročilými stadii choroby sledované v ÚHKT je důsledkem možností léčby kombinací chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk na tomto pracovišti. Bohužel nejsou k dispozici podrobnější data o počtu nemocných hlášených do NOR v jednotlivých podskupinách D46.1–D46.9 dle MKN, což by mohlo přinést zajímavé údaje zejména o úrovni diagnostiky a znalosti klasifikace MDS.

Závěrem lze shrnout, že údaje v NOR týkající se MDS jsou zcela nedostatečné. Vyplývá to především z toho, že současná revize MKN klasifikace je pro MDS nevyhovující, ať již klasifikujeme nemocné podle starších FAB kritérií, či podle nové WHO klasifikace. WHO klasifikace MDS je jistě přínosná pro časně formy MDS, kde retrospektivní studie ukazují oprávněnost vyčlenění refrakterní cytopenie s dysplasií ve více řadách (RCMD) jako samostatné prognosticky nepříznivé jednotky [6, 7], na druhé straně je třeba ujednotit přístup k nemocným s MDS typu RAEB-T, kteří jsou jednou vedeni a hlášeni jako MDS (dle FAB kritérií), jindy jako AML (dle WHO) a nezdědká je jeden nemocný hlášen jak do registru MDS, tak do registru AML. Na druhé straně řada nemocných s MDS není do registru hlášena, protože je obtížně zařa-

ditelná do nepřesně vytvořených podskupin MKN klasifikace. Dalším důvodem, proč jsou údaje o MDS v NOR nereprezentativní, je skutečnost, že MDS je řazen v MKN klasifikaci z ne zcela smysluplných důvodů mezi novotvary o neznámém chování, takže některá pracoviště, která MDS za novotvar nepovažují, neprovádějí hlášení vůbec. Krom toho se část (zejména starších) nemocných na hematologická pracoviště k vyšetření vůbec nedostane, protože anemie je u nich považována za sekundární při nějakém jiném onemocnění nebo je zcela mylně usuzováno na tzv. anémii ve stáří, jednotku, jejíž existence byla opakovaně popřena.

Hlavní příčinou insuficience systému registrace v NOR u MDS je ale, jak již bylo mnohokrát řečeno, dnes již zcela nefunkční MKN klasifikace, jež neakceptuje současné poznatky vědy a jež je založena na jednostranném zastaralém popisném přístupu bez hlubšího vztahu ke klinice. Příklad registru MDS při Sekci pro diagnostiku a léčbu MDS České hematologické společnosti ČLS JEP ukazuje cestu, jak lze spoluprací se specialisty zabývajícími se problematikou hematologických onemocnění v rámci odborné společnosti získat validní data o incidenci choroby v ČR.

Autor děkuje doc. MUDr. Radaně Neuwirtové, CSc. a RNDr. Haně Krejčové za poskytnutí dat z Registru nemocných Sekce pro diagnostiku a léčbu MDS při ČLS JEP.

Literatura

- 1 **Rosenfeld C, List A:** A hypothesis for the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: implications for new therapies. *Leukemia* 2000, 14: 2-8.
- 2 **Bennett J, Catovsky D, Daniel MT et al.:** Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982, 51: 189-199.
- 3 **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.:** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3835-3839.
- 4 Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdra-

votních problémů ve znění desáté decennální revize MKN-10. Ústav zdravotnických informací a statistiky, Praha 1992.

- 5 **Čermák J, Vitek A, Michalová K, Březinová J, Zemanová Z:** Myelodysplastický syndrom v novém tisíciletí. Jak klasifikovat a jak léčit nemocné? *Vnitř Lék* 2005, 51: 20-29.
- 6 **Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Aul C:** Validation of the WHO proposals for a new classification of primary myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 1600 patients. *Leuk Res* 2000, 24: 983-992.
- 7 **Čermák J, Michalová K, Březinová J, Zemanová Z:** A prognostic impact of separation of refractory cytopenia with multilineage dysplasia and 5q-syndrome from refractory anemia in primary myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2003, 27: 221-229.

NÁVRH POPULAČNÍ REGISTRACE HEMATOONKOLOGICKÝCH DIAGNÓZ VYCHÁZEJÍCÍ Z WHO KLASIFIKACE NÁDOROVÝCH CHOROB Z ROKU 1999, Z HODNOCENÍ ZÁKLADNÍCH LÉČEBNÝCH PŘÍSTUPŮ A Z POŽADAVKŮ NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

PROPOSAL OF PARAMETRIC STRUCTURE OF CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY SUITABLE FOR HEMATOONCOLOGY

INDRÁK K.¹, PAPAŽÍK T.¹, FABER E.¹, HÁJEK R.², ČERMÁK J.³, RAIDA L.¹, HUBÁČEK J.¹, SZOTKOWSKI T.¹, MUŽÍK J.⁴, DUŠEK L.⁴

¹ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UP V OLOMOUCI

² INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

³ ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFUZE, PRAHA

⁴ LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Práce navrhuje novou formu populační registrace hematologických diagnóz v České republice, neboť stávající parametrická struktura databáze Národního onkologického registru (NOR) je pro tento účel nevhodující. Univerzální parametry postavené na většinovém systému TNM klasifikace nevyhovují mezinárodním diagnostickým kritériím hematologických diagnóz, především leukémií. Předložený návrh respektuje pravidla správy dat NOR a představuje minimální smysluplnou verzi. Návrh je konsensem čelních představitelů české hematologie.

Klíčová slova: populační registr, hematologie.

Summary

A new version of population-based registry for hematology is proposed due to insufficient parametric structure of current Czech National Cancer Registry (NCR). Universal NCR database is optimized for major TNM classification systems and does not reflect diagnostically specific markers of hematology, namely in the case of leukemia. Proposed version is compatible with current data management system of NCR. New parametric structure was proposed on the basis of wide consensus of Czech professionals working in the field of hematology.

Key words: population-based registry, hematology.

Úvod

Hematologie patří k oborům, u kterých došlo v posledních dvou dekadách k prudké akceleraci poznatků v oblasti diagnostiky i léčby. Tento rychlý vývoj umožňující racionální stanovování prognostických faktorů a cílenou stratifikaci léčebných postupů nejsou schopny sledovat registry, které danou problematikou nežijí. Vzhledem k vysokým nákladům moderní léčby je požadavkem doby hodnotit dosažené výsledky z hlediska medicíny založené na důkazech s doplněním adekvátní dokumentace ekonomických nákladů („cost effectiveness“). Již dnes zdravotní pojišťovny po odborných společnostech vyžadují informace o incidenci onemocnění, pro něž je tato extrémně nákladná léčba indikována, dále rozvahy o předpokládaných ročních nákladech a trendech jejich růstu. V blízké budoucnosti je jisté nebudou zajímat jen výsledky zahraničních multicentrických studií vycházejících většinou z firemních zadání, ale i výsledky dosažené nákladnou léčbou v ČR a postupně také výsledky, kterých dosahují jed-

notlivá pracoviště a léčebná centra. Již dnes se hodnocení kvality léčebné péče stává i jednou z priorit MZ ČR.

Všechny tyto požadavky vytvářejí na lékaře a další specialisty tlak směřující k průběžnému sběru a analýze smysluplných populačních dat. Za smysluplná lze pak považovat pouze taková data, která umožní odpovědně informovat o epidemiologické zátěži populace danou chorobou, o rizikových stavech pacientů a jejich důsledcích pro diagnostiku a léčbu a samozřejmě také o nákladech. Kromě jasného informačního přínosu taková data zpětně motivují odbornou veřejnost k jejich pořizování. Lékaři provádějí populační hlášení mimo svou hlavní pracovní náplň a motivaci tudíž potřebují. Naopak bohužel platí, že sběr populačních dat, která nerespektují zásadní diagnostické a léčebné principy dané diagnostické skupiny, se účinkem zcela míjí a je neobhájitelný. Cílem této práce je navrhnout parametricky smysluplný záznam pro populační registraci pacientů s hematologickým onemocněním. Návrh je veden snahou vyřešit závažné problémy stávající registrace těchto dat

v Národním onkologickém registru ČR (NOR) zároveň však tuto registraci nerozšířet nadbytečnými požadavky jedné odborné skupiny.

Hlavní problém registru NOR v hematologické části vidíme v tom, že ve své univerzální podobě nerespektuje zásadní principy diagnostiky a léčby hematologických onemocnění a sbíraná data jsou tak pro tyto diagnostické skupiny *a priori* znehodnocena a nevyužitelná. V hlášení je s velkou setrvačností požadována zastaralá klasifikace hematologických chorob a také řada – z hlediska těchto chorob – irelevantních údajů. To v minulosti jistě odráželo hematologii od pečlivého hlášení. Sbíraná data navíc dosud nebyla podrobena odborné analýze hematologů. Až tomto roce ukázala analýza, kterou umožnilo zpřístupnění všech dat v NOR, skutečnost, že především při hodnocení diagnostických ukazatelů a mortality na hematologická onemocnění jsou tato data zavádějící a u leukémií až nepoužitelná. K těmto závěrům dospěl odborný kolektiv analyzující data NOR ve srovnání s klinickými registry vedenými Českou hematologickou společností a ve srovnání s relevantními literárními údaji.

V tomto příspěvku se pokusíme navrhnout takový obsah populační databáze hematologických chorob, který by byl smysluplný a přijatelný pro lékaře – hematology a který by poskytl dostatek nezbytných údajů pro populační analýzy.

1. Klasifikace

Jak jsme již napsali v úvodu, jedním z nejvýznamnějších nedostatků MKN10 klasifikace užívané v NOR je to, že klasifikace hematologických chorob zde mnoho let zůstávala za klasifikací užívanou hematology i patology. Vyhledávání kódů s odlišnými názvy pro řadu ne Hodgkinových lymfomů či leukémií vedlo k chybám a nechuti hematologů se na tomto systému podílet. Snaha o vytváření různých převodních systémů sesbíraná data v registru a jejich statistické zpracování ještě více zkrusovala. ÚZIS sice na internetu informoval o zavedení MKN-O-3 klasifikace do NOR od 1.1.2005 (www.uzis.cz/cz/nor/sdeleni.htm), ale o této informaci se většina lékařů dosud nedozvěděla a tudíž s ní ani nepracuje. Chybí i prováděcí pokyn, jak pacienti dle MKN-O-3 zadávat. Důležitou otázkou totiž je, zda se má MKN-O-3 klasifikace, která plně odpovídá současné WHO klasifikaci nádorových chorob (tab.1) a tedy potřebám hematologů, „roubovat“ do MKN10. Domníváme se, že by to nebylo moudré. WHO klasifikace má svou jednoznačnou a smysluplnou strukturu a obsahuje jednotky, které MKN10 neměla – např. myeloproliferativně-myelodysplastický syndrom atd.. Proto by bylo dle našeho názoru nejlepší přiřadit hematologickým diagnózám nové kódy a systém MKN10 v hematologii dále již vůbec nepoužívat.

2. Hlášení incidence a léčby hematologických chorob

Současné hlášení NOR (Obr. 1) je navrženo pro záznamy o solidních nádorech a pro hematology obsahuje řadu zbytečných a neaplikovatelných parametrů a celkově svou strukturou této diagnostické oblasti nevyhovuje. Proto jsme se rozhodli vypracovat a nabídnout nový formulář specifický pro hematologii. Navržené hlášení (Obr. 2) obsahuje jen zcela základní a minimální údaje, které jsou dle našeho názoru pro hematologický populační registr nezbytné:

- I. Základní identifikační údaje nemocného
- II. Základní údaje o pracovišti, které diagnózu stanovilo
- III. Základní údaje o diagnóze, o typu choroby a o jejím rozsahu, na základě čeho a kdy byla stanovena, a také zda se nejedná o sekundární malignitu
- IV. Základní údaje o léčbě – kauzální léčba ano/ne, proč ne a které pracoviště je za léčbu odpovědné
- V. Údaje o tom, zda pacient žije či ne a pokud zemřel, zda byla příčinou smrti nádorová choroba

3. Implementace nově navržené parametrické hlášenky v praxi

Níže specifikovaným návrhem nového hlášení samozřejmě v žádném případě nechceme narušit systém správy dat NOR a sběr dat ostatních onkologických diagnóz, pro které je stávající forma NOR vyhovující. Náš cíl je přesně opačný, a sice přispět k větší smysluplnosti a zkvalitnění národní populační databáze o epidemiologii zhoubných nádorů. Z toho důvodu byl níže uvedený návrh citlivě uspořádán jako skutečně minimální sada parametrů nutná pro populační sumarizace v hematologii, za podrobné diagnostické a léčebné sledování již dříve převzala odpovědnost sama odborná společnost.

Věříme, že s pochopením a přijetím nového hlášení hematologů nebude problém. Níže specifikovaný návrh vyhovuje pravidlům této oblasti a je příslibem potřebných informací. Návrh byl také v předběžné diskuzi schválen vedoucími představiteli hematologických center. Vlastní praktická implementace a informatické zajištění musí být samozřejmě založeny na moderním on-line přístupném a spravovaném registračním systému, který zároveň zajistí pohodlný sběr některých specifických parametrů, aniž by se jakkoli komplikovala práce kolegů z ostatních diagnostických skupin. Vytvoření takového zázemí je dnes již standardem. Lepší implementaci a podchycení v praxi by také přispělo uznání akreditovaných hematologických center jako center NOR, se zajištěnou správou dat. Řešením, jak dosáhnout přijatelné úrovně hlášení hematologických diagnóz do registru NOR je získat odborníky – hematology ke spolupráci na hlášení předem diskutovaných základních dat do smysluplného a maximálně racionálního registru. Tomuto by nejvíce napomohlo co největší zjednodušení předávání výsledků do registru – např. automatickým exportováním dat z elektronických nemocničních informačních systémů do on-line spravovaného registru. Dalším nezbytným krokem by mělo být zajištění kontroly úrovně hlášení přímo pěti centry intenzivní hematologické péče pro dospělé nemocné (pokud tuto úlohu přijmou) – ÚHKT Praha, Hematologické oddělení FN v Plzni, II. interní klinika FN v Hradci Králové, Interní hematologická klinika FN v Brně-Bohunicích a Hematologická klinika FN v Olomouci, a dále dvěma pediatrickými centry – Onkologická klinika FN v Motole a Hematologická klinika FN v Brně-Bohunicích. Další podmínkou úspěchu je pravidelná diskuse odborníků nad získanými daty, která musí být pro tuto diskusi dostupná výrazně dříve než dnes. Posledním, ale ne nevýznamným zkvalitňujícím prvkem je úhrada vyžádané práce, která by lékaře k vyplňování hlášení motivovala a na druhé straně by dávala prostor pro postihy při neplnění.

Tato práce byla připravena s přispěním grantové podpory IGA MZ ČR NR/8080-3.

Tabulka 1. Hematologické diagnózy dle MKN-O-3 klasifikace s ohledem na současnou klasifikaci WHO.

	CHRONICKÉ MYELOPROLIFERATIVNÍ NEMOCI		Nádory ze zralých B-buněk
9875/3	Chronická myeloidní leukemie	9823/3	Chronická lymfocytická leukemie 1 /
9963/3	Chronická neutrofilní leukemie	9670/3	malobuněčný lymfocytický lymfom2
9964/3	Chronická eosinofilní leukemie /hypereosinofilní syndrom	9833/3	Prolymfocytická leukemie z B-buněk
9950/3	Polycythaemia vera	9671/3	Lymfoplazmocytický lymfom
9961/3	Chronická idiopatická myelofibróza	9689/3	Splenický lymfom marginální zóny
9962/3	Esenciální trombocytémie	9940/3	Trichocelulární leukemie
9975/3	Chronická myeloproliferativní nemoc, neklasifikovatelná	9732/3	Plazmocytární myelom
	MYELOYDYSPLASTICKÉ / MYELOPROLIFERATIVNÍ NEMOCI	9731/3	Solitární plazmocytom kosti
9945/3	Chronická myelomonocytická leukemie	9734/3	Extraosální plazmocytom
9876/3	Atypická chronická myeloidní leukemie	9699/3	Extranodální lymfom z B-buněk marginální zóny ze slizniční lymfatické tkáně (MALT-lymfom)
9946/3	Juvenilní myelomonocytická leukemie	9690/3	Nodal marginal zone B-cell lymfom
9975/3	Myelodysplastická/myeloproliferativní nemoc, neklasifikovatelná	9673/3	Folikulární lymfom
	MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY	9680/3	Lymfom z buněk plášťové zóny
9980/3	Refrakterní anémie	9680/3	Difuzní velkobuněčný lymfom z B-buněk
9982/3	Refrakterní anémie s prsténčitými sideroblasty	9679/3	Mediastinální (thymický) velkobuněčný lymfom z B-buněk
9985/3	Refrakterní cytopenie s dysplazií ve více řadách	9680/3	Intravaskulární velkobuněčný lymfom z B-buněk
9983/3	Refrakterní anémie s excesem blastů	9678/3	Primární exsudativní lymfom („primary effusion lymphoma“)
9986/3	Myelodysplastický syndrom spojený s izolovanou delecí (5q)	9687/3	Burkittův lymfom1 /
9989/3	Myelodysplastický syndrom, neklasifikovatelný	9826/3	Burkittova leukemie2
	AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE		B-buněčné proliferace nejistého maligního potenciálu
	Akutní myeloidní leukemie s cytogenetickými abnormalitami	9766/1	Lymfomatoidní granulomatóza
9896/3	AML s t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)	9970/1	Posttransplantační lymfoproliferativní porucha, polymorfní
9871/3	AML s inv(16)(p13q22) nebo t(16;16)(p13;q22), (CBFB/MYH11)		NÁDORY Z T A NK BUNĚK
9866/3	Akutní promyelocytická leukemie (AML s t(15;17)(q22;q12), (PML/RARa) a varianty)		Nádory z prekurzorových T-buněk
9897/3	AML s 11q23 (MLL) abnormalitami	9837/3	Prekurzorová T lymfoblastická leukemie 1 /
9895/3	Akutní myeloidní leukemie s dysplazií ve více řadách s předchozím myelodysplastickým syndromem bez předchozího myelodysplastického syndromu	9729/3	Prekurzorový T lymfoblastický lymfom2
9920/3	Akutní myeloidní leukemie a myelodysplastický syndrom, spojené s terapií	9727/3	Blastický lymfom z NK buněk**
	S terapií alkylačními látkami		Nádory ze zralých T a NK-buněk
	S terapií inhibitory topoizomerázy II	9834/3	Prolymfocytická leukemie z T-buněk
	Akutní myeloidní leukemie, dále nezařazovaná	9831/3	Lymfocytická leukemie z velkých granulárních T-buněk
9872/3	Akutní myeloidní leukemie, minimálně diferencovaná	9948/3	Agresivní leukemie z NK-buněk
9873/3	Akutní myeloidní leukemie bez vyzrávání	9827/3	Adultní leukemie/lymfom z T-buněk
9874/3	Akutní myeloidní leukemie s vyzráváním	9719/3	Extranodální lymfom z NK/T-buněk, nazálního typu
9867/3	Akutní myelomonocytická leukemie	9717/3	Lymfom z T-buněk, enteropatický typ
9891/3	Akutní monoblastická a monocytická leukemie	9716/3	Hepatosplenický lymfom z T-buněk
9840/3	Akutní erytroidní leukemie	9708/3	Podkožní panniculitis-like lymfom z T-buněk
9910/3	Akutní megakaryoblastická leukemie	9700/3	Mycosis fungoides
9870/3	Akutní bazofilní leukemie	9701/3	Sézaryho syndrom
9931/3	Akutní panmyelóza s myelofibrózou	9718/3	Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom
9930/3	Myeloidní sarkom	9702/3	Periferní lymfom z T-buněk, nespecifikovaný
9805/3	Akutní leukemie ze smíšených linií	9705/3	Angioimunoblastický lymfom z T-buněk
	NÁDORY Z B BUNĚK	9714/3	Anaplastický velkobuněčný lymfom
	Nádor z prekurzorových B-buněk		T-buněčné proliferace nejistého maligního potenciálu
9835/3	Prekurzorová B lymfoblastická leukemie 1 /	9718/1	Lymfomatoidní papulóza
9728/3	Prekurzorový B lymfoblastický lymfom2		HODGKINŮV LYMFOM
		9659/3	Nodulární Hodgkinův lymfom, lymfocytárně predominantní
		9650/3	Klasický Hodgkinův lymfom
		9663/3	Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza
		9651/3	Klasický Hodgkinův lymfom, bohatý na lymfocyty
		9652/3	Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená buněčnost
		9653/3	Klasický Hodgkinův lymfom, lymfocytodepleční

Tabulka 1 - pokračování

<p>9755/3 HISTIOCYTICKÉ NÁDORY A NÁDORY Z DENDRITICKÝCH BUNĚK Nádor z makrofágů/histiocytů Histiocytický sarkom</p> <p>9751/1 Histiocytóza z Langerhansových buněk</p> <p>9756/3 Sarkom z Langerhansových buněk</p> <p>9757/3 Sarkom z interdigitujících dendritických buněk1/</p> <p>9757/1 nádor z interdigitujících dendritických buněk2</p> <p>9758/3 Sarkom z folikulárních dendritických buněk1 /</p> <p>9758/1 Nádor z folikulárních dendritických buněk2</p> <p>9757/3 Sarkom z dendritických buněk, jinak nespecifikovaný</p>	<p>MASTOCYTÓZA</p> <p>Kožní mastocytóza</p> <p>9741/1 Indolentní systémová mastocytóza</p> <p>9741/3 Systémová mastocytóza spojená s klonální hematologickou nemocí z jiných buněk než z mastocytů</p> <p>9741/3 Agresivní systémová mastocytóza</p> <p>9742/3 Leukemie z žírných buněk</p> <p>9740/3 Sarkom z žírných buněk</p> <p>9740/1 Extrakutánní mastocytom</p> <p>9733/3 Plazmocytární leukemie</p> <p>9769/1 Nemoc z ukládání imunoglobulinu</p> <p>9761/3 Waldenströмова makroglobulinemie</p>
--	---

Incidence a léčba zhoubného novotvaru

Pořadí ZN Evid. č. ZN rok poř.č.

Razítko zdravot. pracoviště, které diagnostikuje novotvar

Vypíšte trojčlennou silně rámcovanou část (* lze zaškrtnout více možností)

Rodné číslo Příjmení a jméno M Z

Trvalé bydliště: Obec, okres, PSC Datum narození IČ PČZ PČDP odd.

(do registru se přenáší jen obec) Sociální postavení: 1 zaměstnanec 2 samost. pracující 3 nepracující 4 nezaměstnaný 5 bezdomovec 9 neznámo

Stav (Zijící) 1 v rodině 2 osamocené 9 neznámo Země původu (slovně) kód

Zjištěno při: 1 screening 3 klin. manif. 5 jiný způsob 2 prev. prohl. 4 pitva 9 neznámo Datum 1. návštěvy lékaře Datum stanovení diagnózy

Kouření: 1 ano 3 bývalý kuřák 1 vpravo 4 odpadá 2 ne 9 neznámo 2 vlevo 9 neznámo K dg. vedla tato vyšetř. 02 operace 16 endoskopie 00 klin. jasné 04 cytologie 32 lab. vyš., markery 01 histologie 08 RTG, zobr. m. 64 pitva 99 DCO kód součet

Diagnóza (slovně) kód MKN-10

Morfologie hist. cyt. kód topograf. kód morf.

TNM T T N M pTNM y pT pT pN pN pN pN sn pM ITC

Riziková kategorie (trofoblast) Sérové nádorové markery (jen u variant) Onemocnění Klinické stadium (0, I, II, III, IV) 6 metastázy u nezn. prim. 7 neuvádí se 9 neznámo 1 lokalizované 2 pokročilé 9 neznámo

Praktický lékař, u kterého je pacient registrován Datum hlášení Jméno a podpis hlásícího lékaře

Léčebný postup navržený pracovištěm zodpovědným za léčbu: Datum převzetí do péče Razítko zdravot. pracoviště zodpovědného za léčbu

Jméno a podpis hlásícího lékaře Datum hlášení IČ PČZ PČDP odd.

Operace: operační výkon (slovně) zdr. zařízení a oddělení Datum operace

Druh operace 1 extirpace nádoru 3 radik. operace s odstr. regionálních uzlin 7 pokus a/nebo odlehčovací operace 0 neoperován 2 odstranění orgánu s nádorem 4 radik. odstr. uzlin bez zásahu na prim. nádor 9 neznámo

Odstaňenání nádoru 0 R0 žádný reziduální nádor 2 R2 makroskop. rezid. nádor 9 neznámo Endoskopická operace 1 ano 9 neznámo 1 R1 mikroskop. rezid. nádor 3 nádor ponechán 2 ne

Radioterapie (slovně) zdr. zařízení a oddělení Datum zahájení radioterapie

Druh záření 01 RTG terapie 04 terapie korpuskulárním zářením 16 brachyterapie 00 neozářován 02 teleterapie Co 60, Cs 137, Gama nůž 08 lineární urychlovač 32 terapie otevřeným zářením kód

Forma léčby 1 předoperační 3 před i pooperační 9 neznámo Konkomitance s chemoterapií 1 ano 2 ne 2 pooperační 4 samostatná (bez operace)

Chemoterapie (slovně) zdr. zařízení a oddělení Datum zahájení chemoterapie

Forma léčby 1 předoperační 3 před i pooperační 9 neznámo Typ léčby 01 systémová 08 lokální kód 2 pooperační 4 samostatná (bez operace) 0 nepodána 02 regionální

Hormonální léčba (slovně) zdr. zařízení a oddělení Datum zahájení hormonální léčby

Druh léčby 01 chirurgická 02 medikamentózní 04 radiační 00 neprovedena kód

Jiná léčba (slovně) zdr. zařízení a oddělení Datum zahájení jiné léčby

Druh léčby 01 imunoterapie 04 kryoterapie 16 fotodynamická 64 jiná 02 hypertermie 08 transplantace kostní dřeně 32 regulační terapie 00 neprovedeno kód

Protinád. léčba nepodána pro 1 stav nevyžaduje 2 místní rozsah 3 generalizaci 4 kontraind. nes. s nád. 5 odmítnutí 6 úmrtí 9 neznámo

Příčina smrti z Listu o prohlídce mrtvého (MKN-10) Ia Ic II Oprava Ia Ic II

Datum úmrtí Pitva 1 ano 2 ne Předchozí novotvary:

Počet novotvarů u téhož nemocného

Zařízení dispensární péče IČ PČZ PČDP odd.

verze 2006/02

Obř. 1. Současná verze hlášení Národního onkologického registru.

Rodné číslo: <input type="text"/>		Pohlaví: M <input type="checkbox"/> Ž <input type="checkbox"/>	
Jméno a příjmení: <input type="text"/>		Datum narození: <input type="text"/>	
Trvalé bydliště (obec, okres, PSČ): <input type="text"/>			
Národnost (země původu): <input type="text"/>			
Pracoviště, které stanovilo diagnózu: <input type="text"/>		Razítko, podpis: <input type="text"/>	
Diagnóza slovně: <input type="text"/>		Datum diagnózy: <input type="text"/>	
Klinické stadium: <input type="text"/>		Diagnóza kód MKN-O-3 (WHO): <input type="text"/>	
(diagnózy lymfom, MM, CML, CLL)		Lymfom: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV ; extranodální <input type="checkbox"/>	
CML: <input type="checkbox"/> chronická <input type="checkbox"/> akcelerovaná <input type="checkbox"/> blastická		MM: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III	
CLL: <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C		<input type="checkbox"/> Neznámo	
Diagnóza stanovena na základě:		Datum hlášení: <input type="text"/>	
<input type="checkbox"/> Hematologických parametrů		<input type="checkbox"/> Pitvy	
<input type="checkbox"/> Zobrazovacích metod		<input type="checkbox"/> DCO	
<input type="checkbox"/> Histologie/cytologie		Datum hlášení: <input type="text"/>	
Výskyt jiné malignity v minulosti:		Kód MKN-10: <input type="text"/>	
Datum: <input type="text"/>		Datum: <input type="text"/>	
Pacient absolvoval chemoterapii: Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>		Pacient absolvoval radioterapii: Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>	
Kurativní léčba: Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>		Datum zahájení léčby: <input type="text"/>	
Pacient neléčen pro:		kontraindikace nes. s nádorem	
<input type="checkbox"/> stav nevyžaduje		<input type="checkbox"/> odmítnuti	
<input type="checkbox"/> místní rozsah		<input type="checkbox"/> úmrtí	
<input type="checkbox"/> generalizaci		<input type="checkbox"/> neznámo	
Pracoviště zodpovídající za léčbu: <input type="text"/>		Razítko, podpis: <input type="text"/>	
Datum úmrtí: <input type="text"/>		IČ: <input type="text"/> PČZ: <input type="text"/> PČDP: <input type="text"/> odd: <input type="text"/>	
V případě úmrtí během diagnostiky nebo léčby vyplní příslušné pracoviště		Příčina smrti dle Listu o prohlídce mrtvého:	
Datum úmrtí: <input type="text"/>		Ia: <input type="text"/> Ic: <input type="text"/> II: <input type="text"/>	
Příčinou úmrtí je tato diagnóza:		Ano <input type="checkbox"/> Ne <input type="checkbox"/>	
Roční aktualizace údajů:			
Datum: <input type="text"/>		Stav pacienta: <input type="checkbox"/> žije <input type="checkbox"/> nežije <input type="checkbox"/> neznámo	
Hlásící pracoviště: <input type="text"/>		Razítko, podpis: <input type="text"/>	
Datum: <input type="text"/>		IČ: <input type="text"/> PČZ: <input type="text"/> PČDP: <input type="text"/> odd: <input type="text"/>	

Obr.2. Návrh populační registrace dat hematoonkologického pacienta.

Literatura

International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (The) ICD-10 Second Edition, World Health Organization, 2005, ISBN 92 4 154649 2. Online verze: <http://www3.who.int/icd/vol1.htm2003/fr-icd.htm>
 ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition, World Health Organization, 2000.

MKN-O-3: Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii, Třetí vydání, Česká verze, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha 2004, ISBN 80-7280-373-5
 E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein and J.W. Vardiman: WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 352 s., IARC Press, July 2001, ISBN 92 8322411 6. Online verze: <http://www.iarc.fr/WHO-BlueBooks/BBwebsite/Classification/index.html>

AKTUÁLNÍ VÝSLEDKY MAMOGRAFICKÉHO SCREENINGU V ČESKÉ REPUBLICĚ

CURRENT RESULTS OF THE NATIONAL BREAST CANCER SCREENING PROGRAM IN THE CZECH REPUBLIC

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

V České republice byl v září 2002 zahájen celoplošný mamografický screening. V této práci jsou sumarizovány aktuální výsledky projektu dostupné v roce 2005. V analýze je hodnoceno celkem 467 696 žen, u kterých bylo diagnostikováno celkem 2 147 případů karcinomu prsu. Mezi zachycenými malignitami dominovala časná stadia: 7 % Tis; 70 % T1; 19 % T2; 1 % T3 a 1 % T4. Systém centrální správy a statistického zpracování dat projektu splňuje mezinárodní požadavky a v budoucnu bude možné validní hodnocení efektu screeningů v celé populaci ČR i srovnání výsledků se zahraničím.

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

Summary

Breast cancer screening has started in the Czech Republic in September 2002. The current results of the project available in 2005 are summarized in this paper. There are 467 696 women evaluated in this analysis, among whom 2 147 breast cancer cases were detected. Among detected cases, early stages were predominant: 7 % Tis; 71 % T1; 20 % T2; 1 % T3 and 1 % T4. The system of data audit and central statistical data processing meets international requirements and enables valid evaluation of the effect of screening in the population of Czech Republic and comparison of the results at international level.

Key words: screening, mammography, effectiveness evaluation and breast cancer.

ÚVOD

Mamografický screening a epidemiologie: vícerozměrný problém

Nedávno provedená analýza onkologických registrů 16 evropských zemí přinesla o epidemiologii karcinomu prsu u žen následující fakta: incidence onemocnění stabilně roste, trend ve vývoji mortality se v posledním desetiletí stabilizoval nebo dokonce klesá [1]. V souvislosti se zaváděním různých typů screeningových programů (lokální, celoplošné) v řadě evropských zemí na konci 80. a počátku 90. let se nabízí otázka, zda pozorované změny mohou být vysvětleny účinkem screeningů [2].

Základní princip screeningů spočívá v zachytu časných stádií onemocnění a v prodloužení přežití pacientů vlivem účinnější léčby raných fází choroby. Po zavedení screeningů lze tedy skutečně očekávat přechodné zvýšení incidence („vychytání“ časných a neinvazivních stádií v populaci) a dlouhodobý pokles mortality, tzv. rozevírání pomyslných „nůžek“ mezi křivkami incidence a mortality [3, 4]. Abychom však zabránili chybnému zjednodušení hodnocení efektu screeningů, je nutné si uvědomit, že křivky incidence a mortality odrážejí půso-

bení několika nezávislých faktorů a teprve po jejich kvantifikaci je možné „izolovat“ skutečný přínos screeningů.

Mezi tyto faktory patří především a/ rozložení a časový vývoj rizikových faktorů vzniku onemocnění v populaci, např. věk při prvním porodu a menarche, užívání hormonální léčby a kojení, faktory životního stylu apod. [5], dále b/ rozvoj diagnostických metod a jejich implementace v praxi (mimo screening samotný), c/ rozvoj léčebných metod (nedávno provedené studie např. prokázaly až 20% pokles mortality po zavedení systémové adjuvantní léčby karcinomu prsu v 80. letech [6, 7]) a v neposlední řadě d/ uvědomělost a osvěta žen o příznacích a rizicích onemocnění. K méně citovaným, ale dle názoru autorů chybně opomíjeným faktorům patří také vývoj a metodika kvality sběru dat národních onkologických registrů.

Efektivita mamografického screeningů: diskuse pokračuje

Vzhledem k metodickým nedostatkům běžných epidemiologických studií lze skutečnou efektivitu screeningů ověřit pouze randomizovanými klinickými studiemi [8, 9]. V případě mamografického screeningů jich bylo dosud publi-

kováno celkem osm, a to jedna studie v USA („New York study“) [10], jedna v UK („Edinburgh study“) [11], čtyři ve Švédsku („Göteborg study“, „Malmö study“, „Stockholm study“ a „Two-County study“) [12, 13, 14, 15, 16] a dvě v Kanadě („Canada study I a II“) [17, 18]. S výjimkou kanadských [19] prokázaly všechny studie významný pokles mortality po zavedení plošného mamografického screeningu a to odděleně [16, 20, 21, 22] i v souhrnné metaanalýze [23]. Ve významné práci dánských autorů Gøtzsche a Olsen publikované v roce 2000 [24] byla však zpochybněna kvalita provedených studií a znovu otevřena otázka průkaznosti efektivity mamografického screeningu. Tvrzení, že mamografický screening se dosud nemohl projevit na poklesu mortality, bylo dále podpořeno faktem, že předpokládaný efekt se v populaci dostaví se zpožděním 7–10 let, ale změny v mortalitě byly pozorovány již dříve [22].

V reakci na vznesenou kritiku provedli švédští autoři přehodnocení svých studií [16] a The International Agency for Research on Cancer (IARC) vytvořila pracovní skupinu pro nezávislé přehodnocení celé situace. Většina kritiky autorů Gøtzsche a Olsen byla označena za neopodstatněnou a byla potvrzena validita tvrzení o efektu screeningu na pokles mortality přibližně 35 % ve věkové skupině 50–69 let [25].

Nicméně proběhlé diskuse o hodnocení efektivity screeningu jasně poukázaly na metodické komplikace takových analýz a pojmenovaly hlavní zdroj chyb: nedostatek dostupných a kvalitních dat [16, 26, 27, 28]. Aktuálně také vyvstala správná otázka možnosti interpretace výsledků randomizovaných studií ve vztahu k odhadu skutečného efektu screeningu v reálných populacích, která je mimo jiné limi-

tována skutečným chováním klientek a celkovou situací v léčbě a diagnostice před zahájením screeningu v daném regionu [29]. Pro dokreslení situace ještě uvedme, že v USA byl na seznamu preventivních zdravotnických programů mamografický screening zařazen do kategorie „B“, obsahující projekty s prokázanou účinností, ale absencí dat z kvalitních studií na reprezentativních populacích [30].

Mamografický screening v Evropě: srovnání s Českou republikou

V Evropě je v současnosti plošný mamografický screening organizován v celkem 17 zemích [2]. V Tabulce 1 je provedeno srovnání základních parametrů screeningových programů v jednotlivých státech Evropy a v České republice. Z tabulky je zřejmé, že v hodnoceném období tvoří z hlediska mortality na karcinom prsu ČR střed, věková hranice pro vstup žen je spíše otevřenější, interval mezi vyšetřeními standardní až kratší (ukáže realita) a mamografie jako majoritní diagnostická metoda je rovněž standardní.

Mamografický screening v České republice: organizační aspekty a datový audit

V České republice byl plošný mamografický screening oficiálně zahájen v září 2002. Veřejným tajemstvím je předchozí existence tzv. „skrytého screeningu“ (provádění preventivních vyšetření žen v některých aktivních centrech v době neexistence oficiálního screeningu), jehož důsledky budou mít zásadní dopad na interpretaci výsledků počátečních fází screeningu oficiálního. Legislativní rámec projektu je dán vyhláškou Ministerstva zdravotnictví č.372/2002 Sb., kterou se mění vyhláška Ministerstva zdra-

Tabulka 1.: Srovnání vybraných charakteristik screeningových programů v Evropě a v ČR.

Stát ¹	Mortalita karcinomu prsu u žen ²	Rok zahájení screeningu	Věková hranice vyšetřených ³ (roky)	Interval mezi	Diagnostické metody
Belgie ⁴	22,6	1992	50-69	2	mamografie
Česká republika	21,5	2002	45-69	1-2	mamografie
Dánsko ⁴	27,2	1992	50-69	2	mamografie
Finsko	16,6	1989	50-59	2	mamografie
Francie ⁴	19,7	1989	50-69	2-3	mamografie
Holandsko	26,9	1988	50-69	2	mamografie
Irsko ⁴	26,8	1989	50-65	2	mamografie
Island	23,7	1987	40-69	2	mamografie, klinické vyšetření
Itálie	20,7	1990	50-69	2	mamografie
Lucembursko ⁴	21,6	1992	50-65	2	mamografie, klinické vyšetření
Maďarsko	23,4	—	50-64	1	mamografie, klinické vyšetření
Německo ⁴	22,2	—	50+	2	mamografie
Portugalsko ⁴	18,5	1990	40+	2	mamografie
Řecko ⁴	15,1	1989	40-64	2	mamografie, klinické vyšetření samovyšetřování
Španělsko ⁴	17,3	1989	45-64	2	mamografie
Švédsko	17,7	1986	40-74	2	mamografie
Velká Británie	27,7	1988	50-64	3	mamografie

¹ Státy uvedeny v abecedním pořadí.

² Počet zemřelých na 100 tis. žen (1990-1993; věkově standardizováno na světovou populaci).

³ V některých zemích je interval různý ve věkových skupinách.

⁴ Data pocházejí z pilotních projektů screeningu.

votnictví č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek, ve znění vyhlášky č. 183/2000 Sb. a doporučeným standardem, který byl uveřejněn ve Věstníku MZ ČR (částka 11/2002), standard pro vedení datového auditu center byl zveřejněn rovněž ve Věstníku MZ ČR (částka 12/2004). Screening je v současnosti provozován na 57 pracovištích, která prošla procesem akreditace a jejichž činnost je průběžně monitorována a kontrolována podle transparentních pravidel. Průběh programu, dodržování stanovených pravidel a vědecký rozvoj projektu je v České republice garantován dvěmi nezávislými komisemi a to *Komisí pro screening nádorů prsu MZ ČR* a *Komisí odborníků pro mamární diagnostiku (KOMD)*. Komise při MZ ČR je složena ze zástupců radiologů – mamodiagnostiků, členů výborů všech odborných společností zabývajících se problematikou diagnostiky a léčení chorob prsu, Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB), Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP), Svazu zdravotních pojišťoven (sdrůžuje ostatní zdravotní pojišťovny) a Ministerstva zdravotnictví. V KOMD jsou zastoupeni především odborníci z Radiologické společnosti ČLS JEP, Sdružení nestátních ambulantních radiologů a Asociace mamodiagnostiků ČR.

Datový audit (sběr a statistické zpracování dat) je zajišťován nezávislou institucí, a to Institutem biostatistiky a analýz LF a PŘF MU. Pro zajištění kvalitního sběru dat byla definována závazná parametrická struktura informací o klientkách a provedených vyšetřeních, tato data jsou ve všech centrech závazně vyžadována jako podmínka jejich reakreditace a tedy podmínka setrvání v projektu. V průběhu roku 2003 byl nastaven sběr dat v jednotlivých centrech a v roce 2004 bylo zahájeno centrální zpracování dat. Při zpracování dat jsou respektovány všechny legislativní normy, zejména zák. č.101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů.

MATERIÁL A METODY

V této souhrnné analýze dat mamografického screeningu v ČR byla použita data všech 57 akreditovaných center aktivních v roce 2004. Zpracovány byly všechny dostupné údaje za období 9/2002–12/2004. V případě, že u některých klientek byla provedena screeningová mamografie ke konci sledovaného období a doplňující vyšetření (ultrasonografie, biopsie a histologie) byla datem mladší než 12/2004, byla tato vyšetření do analýzy rovněž zahrnuta.

Pro hodnocení screeningových mamogramů je v ČR používána standardní klasifikace BI-RADS s následující interpretací jednotlivých kategorií: BI-RADS 0 („Nemožno rozhodnout o výsledku, nutné další vyšetření“); BI-RADS 1 („Výsledek negativní“); BI-RADS 2 („Výsledek benigní“); BI-RADS 3 („Výsledek pravděpodobně benigní“); BI-RADS 4 („Výsledek pravděpodobně maligní“); BI-RADS 5 („Výsledek maligní“).

VÝSLEDKY

Účast žen ve screeningu

Do roku 2004 včetně, se screeningu v České republice zúčastnilo celkem 467 696 žen, což představuje 28,0 % cílové populace, tedy žen ve věku 45–69 let. V Tabulce 2 jsou uvedeny počty ve screeningu vyšetřených žen a relativní účast v jednotlivých krajích ČR.

Tabulka 2: Účast žen v mamografickém screeningu (Česká republika, IX/2002–XII/2004).

Kraj	Počet žen cílové skupiny (věk 45-69 let) ¹	Počet ve screeningu vyšetřených žen	Relativní účast ve screeningu
Hl. město Praha	206 117	48 851	23,7 %
Moravskoslezský	203 064	51 896	25,6 %
Středočeský	184 550	46 191	25,0 %
Jihomoravský	182 602	85 783	47,0 %
Ústecký	133 034	25 016	18,8 %
Olomoucký	102 417	22 588	22,1 %
Jihočeský	99 736 2	8 633	28,7 %
Zlínský	94 779	20 786	21,9 %
Plzeňský	90 890	30 152	33,2 %
Královéhradecký	90 363	31 401	34,7 %
Pardubický	81 146	24 435	30,1 %
Vysočina	79 556	28 296	35,6 %
Liberecký	69 522	24 657	35,5 %
Karlovarský	49 783	9 518	19,1 %
Celkem ČR	1 667 559	467 696	28,0 %

¹Zdroj dat: ČSÚ

Tabulka 3: Přehled karcinomů prsu zjištěných ve screeningu (Česká republika, IX/2002–XII/2004).

Počet vyšetřených žen	467 696
Počet zachycených karcinomů	2 142
Incidence karcinomu prsu (na 1000 žen)	4,5
Stadia zjištěných karcinomů:	
Stadium Tis	148 (7 %)
Stadium T1	1 495 (70 %)
Stadium T2	417 (19 %)
Stadium T3	31 (1 %)
Stadium T4	22 (1 %)
Stadium modifikované léčbou	29 (1 %)

Zjištěné karcinomy

Ve sledovaném období screeningu bylo u 467 696 hodnocených žen zjištěno celkem 2 142 karcinomů prsu, což činí incidenci onemocnění u screeningovaných žen 4,5 případů na 1 000 vyšetřených žen. Z těchto nálezů bylo celkem 7 % ve stadiu Tis, 70 % T1, 19 % T2, 1 % T3 a 1 % T4 (Tabulka 3).

DISKUSE

Účast žen ve screeningu

Celková účast žen v dosavadním průběhu screeningu 28,0 % není nijak vysoké číslo, vezmeme-li v úvahu údaje ze zahraničí, kde se podobných programů účastní až 70–80 % cílové populace. Relativně nižší účast žen ve screeningu v České republice má následující vysvětlení: a/ screening nebyl ve všech centrech zahájen hned od počátku roku 2003 a v některých regionech tak oficiální program fungoval v rámci hodnoceného období jen několik měsíců; b/ v ČR neexistuje systém adresného zvaní žen a naběr je postupný s předpokladem jeho navýšení v průběhu následujících let; c/ řada českých žen podstupuje jakousi modifikaci screeningu („oportunistický screening“) na neakreditovaných centrech zaměřených primárně na diagnostická vyšetření. Pro zajištění skutečně efektivního fungování programu

bude v ČR nutné prospektivně zvýšit účast žen v programu, a to realistickým zvážením možností adresného zvaní a přeměrováním žen podstupujících oportunistický screening na akreditovaná centra.

Záchyt karcinomů ve screeningu

Distribuce stadií ve screeningu zachycených karcinomů potvrzuje předpoklady o dominantním zastoupení časných stadií (78 % nádorů ve stadiu do T1). Pro srovnání, údaje Národního onkologického registru nám ukazují, že v době neexistence organizovaného screeningu (tedy do roku 2001) byl podíl časně zachycených stadií karcinomu prsu (tedy do T1) přibližně do 40 %. Je evidentní, že čím vyšší účast se podaří ve screeningu zajistit, tím větší vliv budou mít výsledky screeningu samotného na epidemiologické ukazatele celorepublikové.

Hodnocení efektivity screeningu: perspektivy v ČR

Incidence karcinomu prsu u žen v České republice stabilně roste, počet zemřelých se každoročně rovněž zvyšuje (ale menší rychlostí), epidemiologická situace je tedy srovnatelná s ostatními evropskými zeměmi [1]. Plošný mamografický screening byl v ČR zahájen v září 2002 a podle předpokladů lze jeho efekt v populaci očekávat za 10–15 let [22]. Metodika sběru dat ve screeningu (datový audit) a dostupnost epidemiologických dat jsou v ČR na srovnatelné úrovni se zahraničím, při budoucím hodnocení efektivity screeningu bude nutné respektovat zahraniční poznatky a vyvarovat se opakovaní chyb. Pro přehlednost uvádíme nejvýznamnější zdroje zkreslení hodnocení účinnosti screeningu.

Nejjednodušším přístupem k hodnocení efektu screeningu v populaci je srovnání mortality pacientek s diagnostikovaným onemocněním v období před zahájením screeningu (kontrolní skupina) s mortalitou v průběhu screeningu. Tento přístup je však zatížen významnou metodickou chybou ve prospěch účinnosti screeningu, danou vyšším podílem ve screeningu diagnostikovaných neinvazivních stadií a stadií D(L)CIS, která se v průběhu života ženy nemusejí klinicky vůbec projevit a jejich mortalita je minimální [29, 31]. Nezanedbatelným zdrojem zkreslení je také skutečnost, že ve screeningu jsou diagnostikovány spíše karcinomy s příznivějšími biologickými vlastnostmi (např. histologický typ a diferenciace, mitotický podíl, DNA-ploidie, progesteronové a estrogenové receptory atd.), jak bylo ověřeno v provedených studiích [32], a u těchto nádorů je předpokládána lepší prognóza a tedy delší celková přežití (tento efekt se v literatuře někdy označuje jako „Length time bias“).

Při hodnocení efektivity screeningu klasickou analýzou přežití (Kaplan-Meier analýza) je dále nutné počítat s jevem označovaným někdy jako „Lead-time bias“ [33], který je dán následujícím: i za hypotetického předpokladu, že časná diagnostika onemocnění neovlivní celkovou dobu přežití pacientek ve srovnání s diagnostikou onemocnění v pozdější fázi (v průběhu běžného diagnostického procesu), je pozorované přežití ve screeningu arteficiálně prodlouženo o časový interval mezi časnou a opožděnou diagnostikou [34]. Pro hodnocení efektu screeningu je proto žádoucí kalkulovat mortalitu (podíl zemřelých) případně mortalitu celkovou, diagnóza nespecifickou [9, 32, 35].

Poněkud odlišným, ale validním přístupem k hodnocení efektivity screeningu je stanovení změny spektra diagnostikovaných stadií (posun ve směru vyššího podílu časnějších stadií) [36]. Zřejmý vztah mezi pokročilostí stadia při

diagnóze a celkovým přežitím pacientek byl již dokumentován a např. ve studii autorů Sant et al. [37] byly tímto způsobem vysvětleny rozdíly v odlišném přežití pacientek s karcinomem prsu v různých evropských zemích.

Komunikace screeningu směrem k veřejnosti: oslovení cílové skupiny, aktuálnost a pravdivost informací

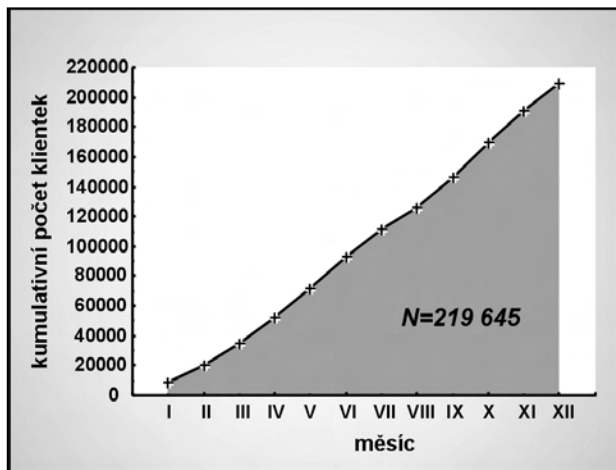
Je evidentní, že efektivita screeningu je výrazně ovlivněna spektrem klientek (sociodemografická struktura), které na výzvu k účasti v programu odpoví [4, 38]. Znamou skutečností je např. vyšší účast mladších a lépe situovaných žen ve screeningu, přičemž incidence onemocnění je vyšší u starších žen [39] – tyto výsledky potvrdila i naše analýza.

Skutečnost, že poskytování informací o problematice screeningu směrem k veřejnosti není vždy ideální, byla potvrzena v řadě nezávislých studií. Mezi nejčastější nedostatky patří především zamlčování skutečností o možných rizicích screeningu v zájmu zvýšení účasti žen v programu [30, 40, 41, 42, 43]. K často opakovaným chybám patří také např. přeceňování významu samovyšetřování za situace, kdy jediné dvě provedené randomizované studie [44, 45] neprokázaly žádný vliv samovyšetřování na pokles mortality, ale naopak prokázaly zvýšení počtu provedených biopsií a množství falešně pozitivních výsledků vyšetření u žen pravidelně provádějících samovyšetřování. V této souvislosti je diskutována skutečností rovněž poskytování informovaného souhlasu s účastí ve screeningu [46, 47].

Jedním z nejdůležitějších a perspektivních zdrojů informací o mamografickém screeningu je internet. V Evropské unii dnes používá internet k vyhledání zdravotnických informací průměrně 23 % populace, v některých zemích je to dokonce 47 % (Dánsko) [48]. Autoři Jørgensen a kol. [30] provedli komplexní analýzu největších webových informačních zdrojů z hlediska množství, pravdivosti a aktuálnosti sdělovaných informací o mamografickém screeningu a navrhli spektrum údajů, které by měl každý takový informační zdroj obsahovat. Diskutovanou otázkou je rovněž nezávislost provozovatelů informačních zdrojů na poskytovaných údajích [49, 50]. Institut biostatistiky a analýz provozuje nezávislý informační zdroj o mamografickém screeningu na adrese www.mamo.cz (Obr. 1).



Obr. 1: Internetová prezentace mamografického screeningu v ČR.



Obr. 2: Časový profil náběru klientek do screeningu (Česká republika, 2003).

Odvracená strana screeningu

Bez ohledu na zřejmý přínos mamografického screeningu na pokles mortality karcinomu prsu mají tyto projekty i svá negativa. U žen, kde časná diagnostika onemocnění nevede k celkovému prodloužení přežití, dochází někdy k významnému ovlivnění kvality života sdělením informace o diagnóze rakoviny dříve, než je to z klinického hlediska nutné. Dalším negativem je zvýšená expozice radiačnímu záření při pravidelných mamografických vyšetřeních. Je však prokázáno, že přínos zcela převažuje nad možnou teoretickou újmou. Autoři Beemsterboer et al. [51] ve své simulační studii vypočetli, že při 2letém intervalu mezi screeningovými mamografiemi u žen ve věku 50–69 let je při průměrné dávce 4 mGy poměr úmrtí zabráněných vlivem časné diagnostiky k indukovaným onemocněním 242:1. Jak uvádějí někteří zahraniční autoři, dalším významným negativem screeningu je množství falešně pozitivních výsledků, přičemž toto číslo není nijak zanedbatelné (po deseti provedených mamografických vyšetřeni-

ních je kumulativní pravděpodobnost falešně pozitivního výsledku přibližně 49 %) [52].

Snad nejvýznamnějším problémem screeningu je však tzv. „over-diagnosis“ a „over-treatment“ [12, 22, 27, 28, 53, 54, 55]. „Over-diagnosis“ je definována jako histologicky potvrzená malignita, která se v průběhu života ženy nikdy klinicky neprojeví [56]. Klasickým příkladem jsou nádory DCIS. V epidemiologických studiích bylo prokázáno, že před zavedením screeningu tvoří DCIS 1–2 % ze všech zjištěných karcinomů prsu, po zavedení screeningu však jejich podíl mezi zjištěnými karcinomy stoupá až na 12 % a mezi karcinomy zachycenými ve screeningu tvoří jejich podíl až 30 % [57].

ZÁVĚR

V České republice byl v roce 2002 zahájen plošný mamografický screening a jsou publikovány výsledky dosavadního průběhu programu. V předběžné analýze bylo zahrnuto celkem 467 696 žen, u kterých bylo diagnostikováno celkem 2 142 případů karcinomu prsu. Vzhledem ke krátkému follow-up sledování není v současnosti možné zhodnotit standardní ukazatele efektivity screeningu (TP, TN, FP, FN, senzitivita a specificita a PPV), hodnoty „recall rate“ jsou vyšší ve srovnání se zahraničím, což je charakteristické pro rané fáze screeningu. Perspektivy programu pro další roky jsou následující: a/ nastavení a vyhodnocení parametrických kontrol kvality procesu na jednotlivých centrech, b/ nastavení rutinních statistických výstupů z centrálního sběru dat, c/ vytvoření metodiky hodnocení efektivity a nákladnosti screeningu (cost-effectiveness analýza), d/ vyhodnocení dat o rizikových faktorech klientek, e/ zvážení možnosti realizace cílených epidemiologických studií s využitím nastavené metodiky sběru dat.

PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují sponzorům screeningového programu, společností AVON Cosmetics a AURA Medical.

LITERATURA

- Botha JL, Bray F, Sankila R et al.: Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1718-29.
- Shapiro S, Coleman EA, Broeders M et al.: Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *Int J Epidemiol*. 1998 Oct;27(5):735-42.
- Feuer EJ, Wun LM.: How much of the recent rise in breast cancer incidence can be explained by increases in mammography utilization? A dynamic population model approach. *Am J Epidemiol*. 1992 Dec 15;136(12):1423-36.
- Oluwole SF, Ali AO, Adu A. et al.: Impact of a Cancer Screening Program on Breast Cancer Stage at Diagnosis in a Medically Underserved Urban community. *J Am Coll Surg* 2003; 196:180-188.
- Jatoi I, Miller AB.: Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol*. 2003 Apr;4(4):251-4.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early Breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998 Sep 19;352(9132):930-42.
- Blanks RG, Moss SM, McGahan CE et al.: Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales, 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. *BMJ* 2000; 321:665-669.
- Moss SM, Summerley ME, Thomas BT.: A case-control evaluation of the effect of breast cancer screening in the United Kingdom trial of early detection of breast cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1992 Aug;46(4):362-4.
- De Koning HJ.: Why improvement in survival of screen-detected cases is not necessarily equivalent to benefit? *Breast* 2003;12:299-301.
- Shapiro S, Strax P, Venet L.: Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. *JAMA* 1966; 195:731-738.
- Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK et al.: The Edinburgh randomised trial of breast cancer screening: results after 10 years of follow-up. *Br J Cancer* 1994;70:542-548.
- Andersson I, Aspegren K, Janzon L et al.: Mammographic screening

- and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*. 1988 Oct 15;297(6654):943-8.
- 13 Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A et al.: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829-832.
 - 14 Frisell J, Glas U, Hellstrom L et al.: Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8:45-54.
 - 15 Bjurström N, Bjorneld L, Duffy SW et al.: The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-2099.
 - 16 Nyström L, Rutqvist LE, Wall S et al.: Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet*. 1993 Apr 17;341(8851):973-8.
 - 17 Miller AB, Baines CJ, To T et al.: Canadian National Breast Screening Study I. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can Med Assoc J*. 1992a;147:1459-1476.
 - 18 Miller AB, Baines CJ, To T et al.: Canadian National Breast Screening Study I. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *Can Med Assoc J*. 1992b;147:1477-1488.
 - 19 Miller AB, To T, Baines CJ et al.: Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13 years results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1490-1499.
 - 20 Shapiro S: Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized controlled Trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; 22: 27-30.
 - 21 Tabar L, Vitak B, Chen HH et al.: The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin. North Am* 2000; 38: 625-651.
 - 22 Jatoi I.: Breast cancer screening. *Am J Surg*. 1999 Jun;177(6):518-24.
 - 23 Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM: Efficacy of screening mammography. A meta analysis. *JAMA*. 1995 Jan 11;273(2):149-54.
 - 24 Gøtzsche PC, Olsen O: Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-134.
 - 25 Boyle P.: Current situation of screening for cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 189-198.
 - 26 Olsen O, Gøtzsche PC: Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001877.
 - 27 Olsen O, Gøtzsche PC: Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*. 2001b Oct 20;358(9290):1340-2.
 - 28 Olsen O, Gøtzsche PC: Systematic review of screening for breast cancer with mammography. 2001c. <http://image.thelancet.com/lancet/extra/fullreport.pdf> (navštíveno 30. 1. 2003).
 - 29 Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW et al.: Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet*. 2003 Apr 26;361(9367):1411-7.
 - 30 Jørgensen KJ, Gøtzsche PC: Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. *BMJ*. 2004 Jan 17;328(7432):148.
 - 31 Tabar L, Yen MF, Vitak B et al.: Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-year follow-up before and after introduction of screening. *Lancet*. 2003 Apr 26;361(9367):1405-10.
 - 32 Kleini PJ, Joensuu H, Toikkanen S, et al.: Aggressiveness of breast cancers found with and without screening. *BMJ*. 1992 Feb 22;304(6825):467-9.
 - 33 Jatoi I, Baum M.: American and European recommendations for screening mammography in younger women: a cultural divide? *BMJ*. 1993 Dec 4;307(6917):1481-3.
 - 34 Jonsson H, Nyström L, Törnberg B et al.: Service screening with mammography. Long term effects on breast cancer mortality in the county of Gävleborg, Sweden. *Breast* 2003; 12; 183-193.
 - 35 Black WC, Haggstrom DA, Welch HG.: All-cause mortality in randomized trials of cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 167-173.
 - 36 Buiatti E, Barchielli A, Bartolacci S: The impact of organised screening programmes on the stage-specific incidence of breast cancer in some Italian areas. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1776-82.
 - 37 Sant M, Allemani K, Capocaccia R. et al.: Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*: 106, 416-422 (2003).
 - 38 Tolma EL, Reininger BM, Ureda J et al.: Cognitive motivations associated with screening mammography in Cyprus. *Prev Med*. 2003 Mar;36(3):363-73.
 - 39 Humphrey LL, Helfand M, Chan BK et al.: Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:347-360.
 - 40 Black WC, Nease RF, Tosteson ANA: Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:720-731.
 - 41 Slaytor EK, Ward JE: How risk of breast cancer and benefits of screening are communicated to women: analysis of 58 pamphlets. *BMJ*. 1998 Jul 25;317(7153):263-4.
 - 42 Raffle AE: Information about screening – is it to achieve high uptake or to ensure informed choice? *Health Expect*. 2001 Jun;4(2):92-8.
 - 43 Croft E, Barratt A, Butow P: Information about tests for breast cancer: what are we telling people? *J Fam Pract*. 2002 Oct;51(10):858-60.
 - 44 Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL et al.: The role of breast self-examination in early breast cancer detection (results of the 5-years USSR/WHO randomized study in Leningrad). *Eur J Epidemiol*. 1992 Jul;8(4):498-502.
 - 45 Thomas DB, Gao DL, Self SG et al.: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*. 1997 March 5;89(5):355-65.
 - 46 Kotlikoff JF, Holloway G, Woodbeck H: The creation of a database for cancer screening: is the consent of clients required? *Cancer Prev Control*. 1999 Apr;3(2):119, 24.
 - 47 Nottingham J.: Informed consent. Screening programmes need consent forms. *BMJ*. 1998 Oct 3;317(7163):948-9.
 - 48 European Opinion Research Group. European Union citizens and sources of information About health. 2003. http://europa.eu.int/comm/health/ph_information/documents/eb_58_en.pdf (navštíveno 30.1.2003).
 - 49 Bekelman JE, Li Y, Gross CP: Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jan 22-29;289(4):454-65.
 - 50 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al.: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1167, 70.
 - 51 Beemsterboer PM, Warmerdam PG, Boer R, et al.: Radiation risk of mammography related to benefit in screening programmes: a favourable balance? *J Med Screen*. 1998;5(2):81-7.
 - 52 Elmore JG, Barton MB, Moceri VM et al.: Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med*. 1998 Apr 16;338(16):1089-96.
 - 53 Elwood M, McNoe B, Smith T: Once is enough—why some women do not continue to participate in a breast cancer screening programme. *N Z Med J*. 1998 May 22;111(1066):180-3.
 - 54 Miller AB: The costs and benefits of breast cancer screening. *Am J Prev Med*. 1993 May-Jun;9(3):175-80.
 - 55 Yen MF, Tabar L, Vitak B: Quantifying the potential problem of over-diagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. *Eur J Cancer*. 2003 Aug;39(12):1746-54.
 - 56 Peeters PHM, Verbeek ALM, Straatman H et al.: Evaluation of over-diagnosis of breast cancer in screening with mammography: results of Nijmegen programme. *Int J Epidemiol* 1989; 18:295-299.
 - 57 Ernster VL, Barclay J, Kerlikowske K et al.: Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA*. 1996;275:913-918.

VYUŽITÍ NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU PRO MODELOVÁNÍ Vlivu SCREENINGOVÝCH PROGRAMŮ V CÍLOVÉ POPULACI: AGE-PERIOD-COHORT MODELY

DATA OF CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY IN MODELLING OF EFFECT OF SCREENING PROGRAMS IN TARGET POPULATION: AGE-PERIOD-COHORT MODELS

GELNAROVÁ E.¹, NEUVIRTOVÁ L.¹, SVOBODNÍK A.¹, KOMOLÍKOVÁ L.¹, DANEŠ J.², SKOVAJSOVÁ M.³, BARTOŇKOVÁ H.⁴, MUŽÍK J.¹, KOPTÍKOVÁ 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 analyzuje význam dat Národního onkologického registru ČR z hlediska možnosti jejich využití pro modelování a predikci vývoje incidence a mortality karcinomu prsu. Bližší pozornost je věnována problematice tzv. Age-Period-Cohort modelů (AP, AC, APC modely). Kromě modelového odhadu incidence a mortality jsou významným výstupem těchto modelů také predikce vývoje, což má značný administrativní i vědecký význam. Na základě AP modelu pro mortalitu karcinomu prsu v české populaci byly predikovány mortality pro periodu 1997–2001. Srovnání hodnot předikovaných AP, AC nebo APC modely se skutečně pozorovanými incidencemi a mortalitami prokázalo významnost vlivu působících faktorů, které ovlivňují věkově specifickou incidenci a mortalitu. Práce je úvodním metodickým příspěvkem do hodnocení programu screeningu karcinomu prsu v České republice.

Klíčová slova: mamografický screening, age-period-cohort modely.

Summary

The paper presents analysis of data of Czech National Cancer Registry from the viewpoint of modelling of incidence and mortality related to breast carcinoma. Special attention is paid to Age-Period-Cohort models (AP, AC, APC models). Both model estimates and predictions produced by these algorithms are of administrative and scientific importance. AP models were sufficiently applied to predict breast carcinoma mortality for the period 1997 – 2001. Comparative evaluation of model predictions with real data indicated significant impact of many factors that can interact with age-specific incidence and mortality in this disease. Paper is pilot methodical contribution to the evaluation of Czech national breast cancer screening program.

Key words: screening, mammography, age-period-cohort models.

ÚVOD

Instituce Národního onkologického registru (NOR) shromažďuje údaje o výskytu nádorových onemocnění v České republice od roku 1976. Kromě evidence základních dat o typu a lokalizaci nádorového onemocnění jsou v databázi NOR shromažďovány také údaje o datu úmrtí onkologických pacientů. Tyto informace jsou od určitého období validovány prostřednictvím údajů z registru zemřelých. Tyto údaje jsou velmi cenné nejen z hlediska deskripce časových trendů v incidenci a mortalitě nádorových onemocnění v ČR a pro srovnání statistických údajů se zahraničím, ale umožňují rovněž hodnotit vliv národních programů primární a sekundární prevence v cílových populacích. V následujícím textu analyzujeme význam dat NOR z hlediska možnosti jejich využití pro modelování a predikci vývoje incidence a mortality karcinomu prsu. Bližší pozornost je věnována problematice tzv. Age-Period-Cohort modelů.

TEORIE

Specifické problémy modelování dat incidence a mortality

Incidence je definována jako počet nových případů (např. onemocnění) zjištěných ve sledovaném období v hodnocené populaci (nejčastěji na 100 000 obyvatel dané populace). Incidenci lze vypočítat podle následujícího vzorce:

$$incidence = \frac{\text{počet nových případů ve sledovaném období}}{\text{počet člověkoroků v riziku}} \times 100\,000$$

Pokud je sledované období dlouhé pouze jeden rok, pak ve jmenovateli zlomku dostáváme pouze počet osob v sledované populaci. Pokud je sledované období delší, pak jmenovatel zlomku tvoří počet **člověkoroků** v riziku. Počet člo-

věkoroků dostaneme sečtením délek sledování všech osob v riziku (např. sledovaná populace měla dva subjekty A a B; sledované období bylo 3 roky, osoba A byla sledována celé 3 roky, osoba B byla sledována 2 roky ze tří sledovaných, celkový počet člověkoroků je tedy 3+2=5). Počet člověkoroků je tedy vážený součet osob v rizikové, sledované populaci, kde váhy jsou délky sledování dané osoby. Sledujeme-li počet úmrtí v populaci za dané období, hovoříme o tzv. **mortalitě**.

$$\text{mortalita} = \frac{\text{počet zemřelých osob ve sledovaném období}}{\text{počet člověkoroků v riziku}} \times 100\,000$$

Pokud sledovaná populace značí jen osoby v definovaném věkovém intervalu, pak mluvíme o **věkově specifické incidenci (věkově specifické mortalitě)**. Pokud do studie zahrnujeme osoby z celé populace, mluvíme o **hrubé incidenci (mortalitě)** a pokud počítáme jen s určitou skupinou osob z blíže definované oblasti (zaměstnanci podniku, obyvatelé určitého města, atd.), mluvíme o **kohortové incidenci (mortalitě)**.

Incidenci (mortalitu) vyjadřujeme buď jako **absolutní** počet případů, nebo jako **relativní incidenci (mortalitu)**. **Relativní incidence (mortalita)** je číslo, které nabývá hodnoty od 0 do 1 a vypočte se jako prostý podíl počtu nových případů (úmrtí) a počet člověkoroků v riziku:

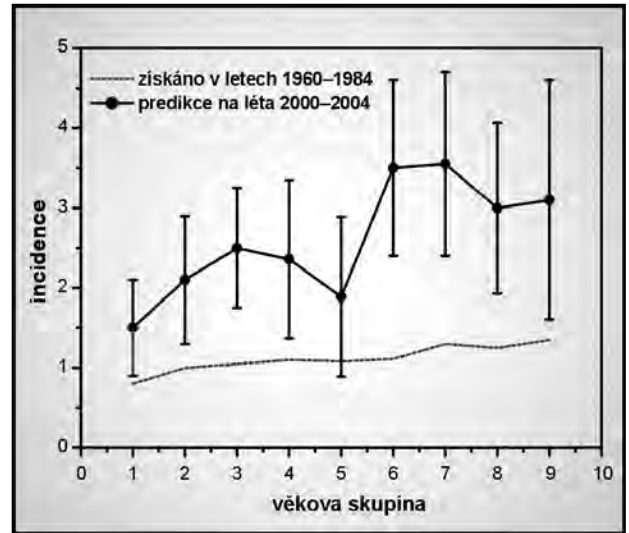
$$\text{relativní incidence mortalita} = \frac{\text{počet nových případů (úmrtí) ve sledovaném období}}{\text{počet člověkoroků v riziku}} \times 100\,000$$

Absolutní incidenci a mortalitu (věkově specifickou, hrubou, kohortovou) lze modelovat stejnými nástroji, neboť se z matematického hlediska jedná o veličiny stejného charakteru – vždy se jedná o počty nových případů (nemoci, úmrtí), které jsou vztaženy na 100 000 obyvatel. Časový vývoj věkově specifických incidencí a mortalit v závislosti na datu diagnózy lze korektně modelovat několika odlišnými způsoby, například prostřednictvím několika regresních modelů (pro každou věkovou skupinu zvlášť), prostřednictvím časových řad (Tiwari, 2004), nebo pomocí tzv. Age-Period-Cohort (APC) modelů. Modelování s využitím několika oddělených regresních modelů není nejvhodnější metodou, protože může vést (např. Dyba, 1997) k významným zkreslením. Vlivem existujících fluktuací v datech mohou být výsledné predikce pro některou kategorii podhodnocené a neodpovídat očekávaným hodnotám.

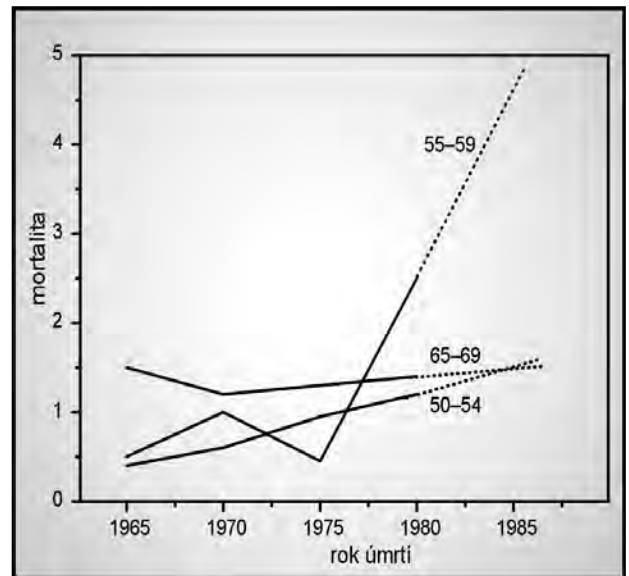
Dyba ve své práci analyzoval onkologická data z regionu Stockholm-Gotland ve Švédsku. Byly srovnávány průměrné věkově specifické incidence maligního melanomu žen v letech 1960–1984 a incidence predikované pro období 2000–2004. Predikce incidencí pro 5. věkovou skupinu byly významně nižší než pro 2., 3. a 4. věkovou skupinu, ačkoliv je známo, že starší věkové skupiny mají vyšší incidenci než mladší (Obrázek č.1). Obdobný případ, kdy místo regresních modelů byla pro predikci budoucího vývoje použita prostá extrapolace (protažení trendu posledních dvou pozorování) ukazuje Bray, 2000 – vývoj mortality rakoviny hrtanu v závislosti na datu diagnózy pro vybrané

věkové skupiny maďarských žen (Obrázek č. 2). Predikce extrapolací byla pro skupinu žen ve věku od 55 do 59 let zcela zavádějící.

APC modely vycházejí oproti výše uvedeným z předpokladu, že „věkový profil“, (proporcionální vztah mezi věkově specifickými incidencemi) se v čase nemění. Data nejsou modelována odděleně pro různé věkové skupiny (jako v případě některých regresních modelů), ale jsou vyhodnocována jako jeden celek. Proto jsou APC modely vhodným nástrojem pro modelování časového vývoje věkově specifických incidencí a mortalit nádorových onemocnění.



Obrázek 1: Ilustrační obrázek, upraveno podle Dyba, 1997. T. Dyba: Melanom, ženy, onkologický region Stockholm-Gotland. Přerušovaná čára – průměrné, věkově specifické incidence v letech 1960–1984. Plná čára – predikce incidencí pro periodu 2000–2004.



Obrázek 2: Ilustrační obrázek, upraveno podle Bray, 2000. I. Bray: Rakovina hrtanu, ženy, Maďarsko. Plná čára – pozorované mortality. Přerušovaná čára – predikce mortalit na základě extrapolace dvou posledních pozorování.

Tabulka 1 – Lexisův diagram: Jednotlivé kohorty tvoří diagonály Lexisova diagramu. Tučně je zvýrazněna kohorta označená 1957.

Věková kategorie (průměrný věk) – AGE	Kategorie dle roku diagnózy (střední datum diagnózy) – PERIOD				
	1977–1981 (1979)	1982–1986 (1984)	1987–1991 (1989)	1992–1986 (1994)	1987–2001 (1999)
20 – 24 (22)	1957	1962	1967	1972	1977
25 – 29 (27)	1952	1957	1962	1967	1972
30 – 34 (32)	1947	1952	1957	1962	1967
35 – 39 (37)	1942	1947	1952	1957	1962
40 – 44 (42)	1937	1942	1947	1952	1957
45 – 49 (47)	1932	1937	1942	1947	1952
50 – 54 (52)	1927	1932	1937	1942	1947
55 – 59 (57)	1922	1927	1932	1937	1942
60 – 64 (62)	1917	1922	1927	1932	1937
65 – 69 (67)	1912	1917	1922	1927	1932
70 – 74 (72)	1907	1912	1917	1922	1927
75 – 79 (77)	1902	1907	1912	1917	1922
80 – 84 (82)	1897	1902	1907	1912	1917
85 – 89 (87)	1892	1897	1902	1907	1912

Age-period-cohort modely

Vývoj incidencí a mortalit je ovlivněn mnoha rizikovými faktory, jako např. životním stylem, stavem životního prostředí, dědičnými faktory apod. Některé působící faktory nelze uspokojivě kvantifikovat (např. množství tuku v potravě), jiné nejsou zatím validované, nebo je jejich význam v etiologii onemocnění diskutabilní (např. vliv elektromagnetického záření z mobilních telefonů). Proto v APC modelech uvažujeme čas jako univerzální faktor, který zastupuje vícero působících faktorů.

V APC modelech je modelována incidence (mortalita) v závislosti na třech časových faktorech: **age** (věk při diagnóze, úmrtí), **perioda** (rok diagnózy, úmrtí) a **cohort** (rok narození). Existuje jednoznačný vztah mezi rokem narození, věkem při diagnóze a rokem diagnózy:

$$\text{cohort} = \text{period} - \text{age}$$

Nejčastěji se však data zkoumají v agregované podobě, například za pětileté období. V takovém případě hovoříme sledování tzv. souhrnná incidence. Vzájemný vztah mezi věkem při diagnóze (nebo úmrtí), rokem diagnózy (úmrtí) a rokem narození již nelze vyjádřit vzorcem, ale pomocí tzv. **Lexisova diagramu**, který je znázorněn v Tabulce 1. Řádky Lexisova diagramu jsou tvořeny jednotlivými věkovými kategoriemi (age), sloupce jsou tvořeny kategoriemi dle data diagnózy (period). Každé věkové kohortě odpovídá jedna diagonála tabulky.

Věková kohorta označena **1942** zahrnuje skupinu lidí, jejichž datum narození mohlo být od 1. 1. 1937 do 31. 12. 1947. Věková kohorta označena **1947** zahrnuje skupinu lidí, jejichž datum narození mohlo být od 1. 1. 1942 do 31. 12. 1952. Vidíme, že jednotlivé kohorty tvoří skupiny lidí, jejichž data narození se vzájemně překrývají – jsou to uměle vytvořené skupiny. Je-li znám věk a rok diagnózy (věková kategorie a perioda), je kohorta jednoznačně určena.

APC modely slouží k modelování závislosti incidence na faktorech věku, periody a kohorty. Data nejsou modelována odděleně pro různé věkové skupiny, ale jsou vyhodnocována jako jeden celek. Předpokládáme, že známe incidence pro jednotlivé věkové kategorie (A věkových

kategorií), periody (P period) a kohorty (C kohort) tak, jak je uvedeno v Lexisově diagramu. Pro Tabulku 1 platí, že A=14, P=5 a C=18. Faktory věku, periody a kohorty jsou více ohroženy nádorovými onemocněními.

- I. **Vliv věku** (α_i) reprezentuje různá rizika spojená s různými věkovými skupinami – starší věkové skupiny jsou více ohroženy nádorovými onemocněními.
- II. **Vliv periody** (β_j) reprezentuje změny v trendu incidence způsobené vlivy, které působily na všechny věkové skupiny a kohorty současně. Mezi takovéto vlivy lze pro ilustraci zařadit například ozáření obyvatel Hirošimy po svržení atomové pumy – inkubační doby případů leukemie způsobené ozářením jsou popsány v Cobb et al, 1959.
- III. **Vliv kohorty** (γ_k) je spojen s dlouhodobými zvyky a návyky – například obvyklý počet dětí, životospráva nebo užívání antikoncepce. Například v současné době se v ČR výrazně mění věk při porodu prvního dítěte a celkový počet dětí. Mezi další dlouhodobé vlivy, které jsou obsaženy v efektu kohorty, patří celkové dlouhodobé znečištění ovzduší emisemi.

Postup při tvorbě APC modelů je následující. Nejprve je zvolena jedna referenční perioda nebo kohorta (obvykle prostřední). Pro tuto referenční periodu se odhadnou pro každou věkovou kategorii efekty věků, α_i , $i=1, \dots, A$. Incidence pro ostatní referenční periody jsou odvozeny z incidencí v referenční periodě. Incidence v i -té věkové skupině a j -té periodě je rovna součinu $\exp(\alpha_i) \times \exp(\beta_j) \times \exp(\gamma_k)$, kde k značí příslušnou kohortu (kterou lze určit jednoznačně pomocí Lexisova diagramu).

Označme incidence v i -té věkové skupině a j -té periodě R_{ij} . Nechť jsou data agregována do A věkových kategorií, P skupin dle roku diagnózy (period) a C kohort. Formálně lze APC model zapsat následujícím způsobem

$$R_{ij} = \exp(\alpha_i) \times \exp(\beta_j) \times \exp(\gamma_k), \quad i=1, \dots, A, \quad j=1, \dots, P, \quad k=1, \dots, C, \text{ obvyklá forma zápisu je}$$

$$\ln(R_{ij}) = \alpha_i + \beta_j + \gamma_k, \quad i=1, \dots, A, \quad j=1, \dots, P, \quad k=1, \dots, C.$$

V případě, že vliv kohorty není považován za významný, lze data modelovat pomocí jednoduššího Age-Period (AP) modelu. Také v tomto případě je nejdříve zvolena jedna referenční perioda. V této referenční periodě se odhadnou pro každou věkovou kategorii efekty věků, $\alpha_i, i=1, \dots, A$. Incidence pro jednotlivé věkové kategorie v referenční periodě získáme exponováním efektů věků, $\exp(\alpha_i)$. Incidence pro ostatní referenční periody jsou odvozeny z incidencí v referenční periodě. Incidence v i -té věkové skupině a j -periodě je rovna pouze součinu $\exp(\alpha_i) \times \exp(\beta_j)$. Efekt kohorty není zahrnut. Pro referenční periodu je $\exp(\beta_{ref}) = 1$. Pro ostatní periody číslo $\exp(\beta_j)$ udává poměr mezi incidencemi v referenční periodě a zkoumané j -té periodě. Číslo $\exp(\beta_j)$ je stejné pro všech A zkoumaných věkových kategorií.

Formálně lze AP model zapsat následujícím způsobem

$$R_{ij} = \exp(\alpha_i) \times \exp(\beta_j), \quad i=1, \dots, A, \quad j=1, \dots, P,$$

obvyklá forma zápisu je

$$\ln(R_{ij}) = \alpha_i + \beta_j, \quad i=1, \dots, A, \quad j=1, \dots, P.$$

Analogicky je možné definovat Age-Cohort (AC) model, ve kterém není obsažen efekt periody. Konkrétní aplikaci APC, AP a AC modelů na modelování a predikci incidence a mortality v případě rakoviny prsu uvádíme v kapitole o praktické aplikaci této práce.

Úvod do problematiky AP, AC a APC modelů a řešení technických problémů spjatých s odhady parametrů v APC modelech lze nalézt v řadě publikací (Clayton, Schifflers, 1987a, Clayton, Schifflers, 1987b, Holford, 2005, Carstensen et al., 2005, Robertson et al., 1998, Robertson et al., 1999). Existují volně přístupné programy a procedury pro odhady parametrů APC modelů (např. BAMP, Schmid, 2004, Carstensen et al., 2005). Model APC s efektem screeningu je popsán v Rostgaard et al., 2001.

Predikce incidence a mortality karcinomu prsu

Kromě vlastního modelování vývoje jsou zajímavé také predikce vývoje do budoucna na základě historicky naměřených dat (Møller, 2003). Predikce vývoje incidencí má význam

- I. **Administrativní** – predikce by měly být co nejpřesnější, aby bylo možné odhadnout množství zdrojů potřebných pro léčbu a rehabilitaci.
- II. **Vědecký** – význam mají, kromě správných predikcí, i predikce, které selžou. Rozdíl mezi naměřenými daty a predikovanými hodnotami poukazuje na existenci rizikových faktorů, které nebyly vzaty v úvahu nebo na úspěšnost intervenčních programů, např. kampaně proti kouření nebo screening (Dyba, 2000).

Při predikci incidence do budoucna se předpokládá, že se působící faktory nezmění. Proto i proporce ve věkové struktuře incidencí zůstanou stejné, tj. tvar „věkového profilu“ se nezmění. Dále se předpokládá, že celkový trend se nezmění a nárůst (nebo úbytek) incidencí bude také stejně rychlý, jako byl ve sledovaném období.

Při predikování hodnot incidencí pomocí APC modelu lze tedy předpokládat, že i v predikovaných budoucích periodách bude možné incidence v různých věkových skupinách odhadnout na základě odhadu incidencí pro různé věkové kategorie v referenční periodě a kohortě $\exp(\alpha_i)$. Tyto hodnoty se opět vynásobí hodnotou $\exp(\beta_{jpred}) \times \exp(\gamma_{kpred})$, kde $jpred$ a $kpred$ značí příslušnou periodu a kohortu, jejichž incidence chceme predikovat.

Hodnotu β_{pred} lze predikovat například pomocí lineárního regresního modelu na několika posledních hodnotách β_j (Osmond, 1985) nebo lineární extrapolací posledních dvou hodnot β_j . Podobně lze predikovat i hodnoty γ_{kpred} . Kromě bodových odhadů incidencí, lze spočítat i intervaly spolehlivosti pro tyto odhady (Naser B. Elkun, 2005). Jestliže skutečně pozorované hodnoty incidencí budou ležet mimo tento interval, lze usoudit, že data generující mechanismus se liší a data byla ovlivněna novými faktory (např. efekt screeningu).

Faktory ovlivňující kvalitu modelu

Pro kvalitu modelu a predikci jsou důležité nejen výběr vhodného modelu a metody odhadu parametrů. Nejsou-li data, která slouží k tvorbě modelu kvalitní, pak také odhady parametrů modelu jsou nepřesné a zavádějící. Data mohou znehodnotit zásahy administrativního charakteru, jako např.

- I. změny v systému registrace dat,
- II. změny v klasifikaci (diagnóza C34, NOR, změna počtu stadií v roce 1982).

Charakter dat může být ovlivněn také

- III. změnami v diagnostice,
- IV. změnami v životním stylu, režimu.

Reálná data jsou výsledkem působení dvou vlivů (faktorů). První lze nazvat „systematický“ vliv (např. systematická změna v závislosti na čase pozorování). Druhý faktor lze nazvat „stochastický“, náhodný, (vliv působení náhody, náhodné fluktuace v datech). Agregace dat, použitá ve výše uvedeném případě je vhodná pro „vyhlazení“ náhodných fluktuací v datech. Nevýhodou je modelování v příliš dlouhých časových úsecích. Problémem při odhadech parametrů APC modelů je nestejný počet pozorování v jednotlivých kohortách. V Tabulce 1 je vidět, že pro kohortu 1957 je k dispozici pět pozorování, pro kohorty 1892 a 1977 pouze jedno. Proto jsou odhady γ_k v krajních kohortách méně přesné. Intervaly spolehlivosti pro odhady γ_k jsou velmi široké.

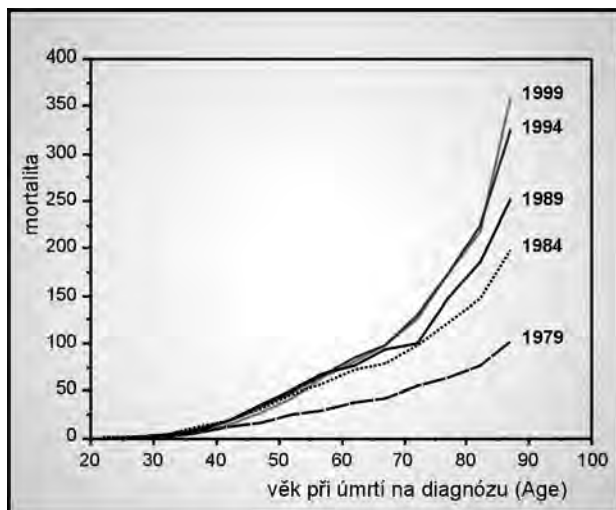
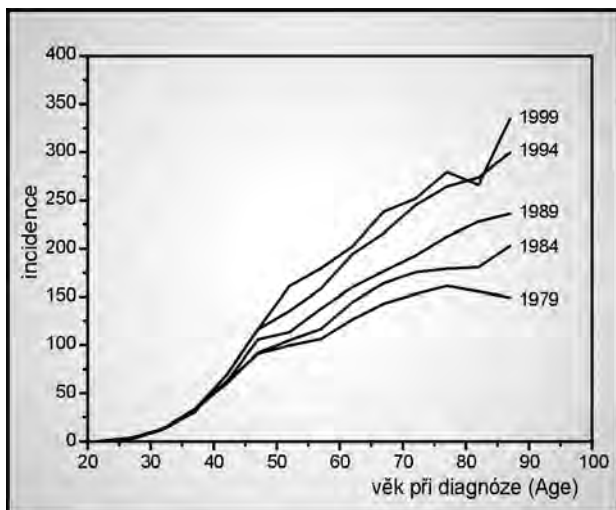
PRAKTICKÁ APLIKACE

V následující sekci budou analyzována data NOR ČR týkající se incidence a mortality rakoviny prsu. Jedná se o data z období 1977–2001, která jsou rozdělena podle věku do 14 věkových kategorií a 5 pětiletých period a 18 kohort. Struktura datového souboru je stejná jako v Tabulce 1. Ačkoli rakovina prsu postihuje i muže, jsou zde analyzována pouze data žen.

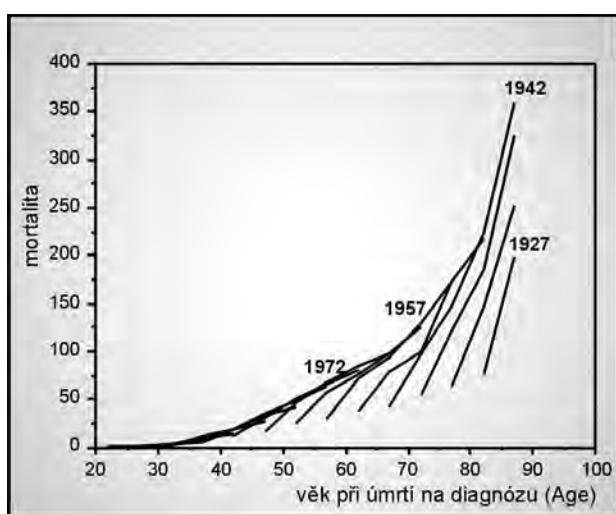
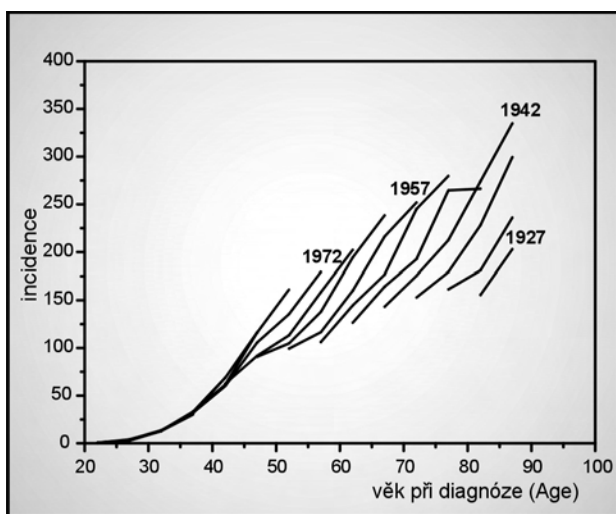
Vizualizace dat

Pro prvotní orientaci a náhled na vývoj výskytu onkologických onemocnění jsou dostatečně různé způsoby vizualizace incidencí a mortality, v různých kategoriích dle pohlaví, věku nebo dalších demografických charakteristik. Na Obrázcích 3–6 jsou popísané grafy věkově specifických incidencí (vlevo) v závislosti na periodě a kohortě a incidence pro různé periody a kohorty vykreslené v závislosti na věkové kategorii. Analogické grafy jsou uvedeny i pro mortalitu (vpravo).

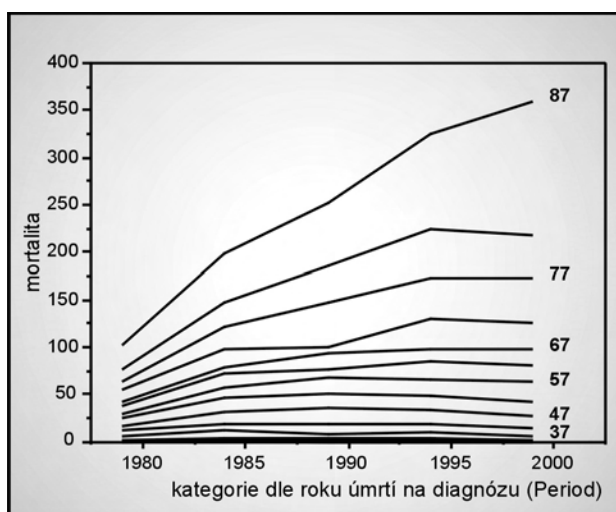
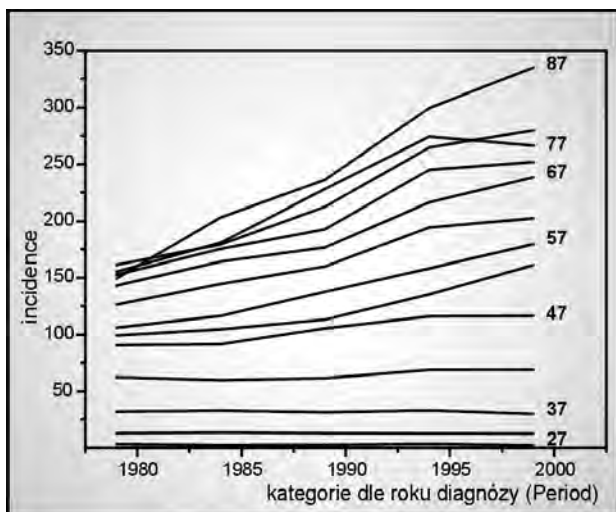
Na Obrázku 3 jsou zakresleny věkově specifické incidence pro různé periody. V obou případech (pro incidenci i mortalitu) platí, že starší věkové skupiny jsou významně více



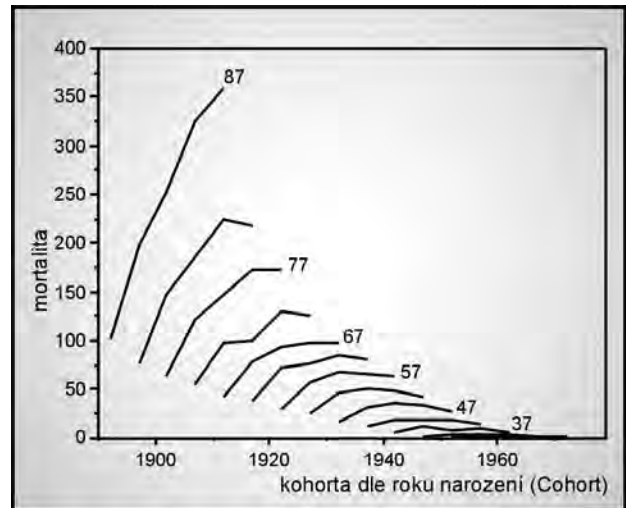
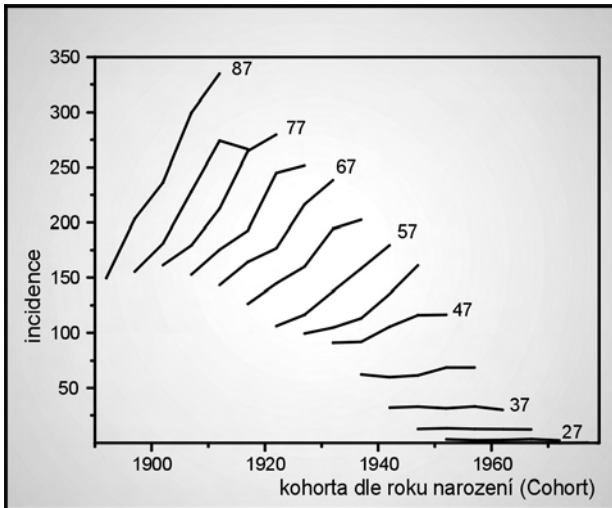
Obrázek 3.: Věkově specifické incidence (3a) a mortality (3b) pro diagnózu C50, kategorizace dle periody. Popisné grafy.



Obrázek 4.: Věkově specifické incidence (4a) a mortality (4b) pro diagnózu C50, kategorizace dle kohorty. Popisné grafy.



Obrázek 5.: Závislost věkově specifické incidence (5a) a mortality (5b) na datu diagnózy (Period). Popisné grafy.



Obrázek 6.: Závislost věkově specifické incidence (6a) a mortality (6b) na datu narození (Cohort). Popisné grafy.

ohroženy vznikem onemocnění. Na Obrázku 4 jsou opět zakresleny věkově specifické incidence, nejsou ale spojeny hodnoty příslušející jedné periodě, ale hodnoty příslušející jedné kohortě. Tyto grafy přibližují strukturu datového souboru. Pro starší kohorty (např. 1897) jsou k dispozici pouze data pro starší věkové skupiny (75–89 let). Pro mladší kohorty jsou k dispozici data pouze pro mladší věkové skupiny.

Na Obrázku 5 jsou zakresleny věkově specifické incidence v závislosti na datu diagnózy. V obou případech nastává nárůst ve starších věkových skupinách a pokles v mladších věkových skupinách. Nárůst a pokles je intenzivnější v případě mortality. Na Obrázku 6 jsou zakresleny věkově specifické incidence v závislosti na kohortě. Pro starší věkové kategorie platí: čím později se pacientka narodila, tím větší má šanci, že v určitém věku onemocní nebo zemře na rakovinu prsu. Například incidence rakoviny prsu ve věkové kategorii 72 let je u žen, které se narodily dříve (např. před rokem 1920) nižší než u žen, které se narodily později (např. po roce 1920). Pro mladší věkové kategorie platí v případě mortality opačný trend. Je patrný pokles mortality v nižších věkových kategoriích. Jako příklad uvedme mortalitu ve věkové kategorii 47 let. Ženy této věkové kategorie, které se narodily po roce 1947, mají menší mortalitu než ženy narozené v roce 1942 a jejich mortalita je srovnatelná s mortalitou před rokem 1937. Z Obrázku 6 je opět patrná struktura datového souboru.

Modelování incidence a mortality karcinomu prsu

Byly odhadnuty parametry AP, AC a APC modelů pro incidence a mortalitu. Na základě odhadu parametrů těchto modelů byly odhadnuty incidence a mortality ($\exp(\alpha_i)$ a $\exp(\beta_j)$ a $\exp(\gamma_k)$). Tyto odhady jsou uvedeny v Tabulce 2. Odhady incidencí z AP modelu jsou zobrazeny Obrázku 7. Odhady incidencí $\exp(\alpha_i)$ pro sledované věkové kategorie v referenční periodě 1987–1991 (střed referenční periody je 1989) jsou na obrázku č.7 vlevo. Na Obrázku 7 vpravo jsou vykresleny odhady $\exp(\beta_j)$, které udávají poměr mezi incidencemi v referenční periodě a zkoumané j -té periodě. Pokud bychom chtěli získat podobný „věkový profil“ věko-

vě specifických incidencí jako máme pro referenční periodu, například pro periodu 1982–1986 (1985), pak stačí všechny odhady incidencí referenční periody vynásobit číslem $\exp(\beta_j) = 0.89$. Tlustou čarou jsou vykresleny bodové odhady incidencí a poměry mezi incidencemi v referenční periodě a zkoumané j -té periodě. Tenkou čarou jsou vykresleny dolní a horní hranice 95 % konfidenčního intervalu. Odhady incidencí z AC modelu jsou zobrazeny na Obrázku 8. Konfidenční intervaly pro $\exp(\gamma_k)$ pro krajní kohorty jsou velice široké. Šířka konfidenčního intervalu v krajních kohortách je způsobena příliš malým počtem pozorování v těchto kohortách (viz. Tabulka 1). Odhady $\exp(\gamma_k)$ nemají monotónní průběh, nejdříve rostou, což lze interpretovat jako soustavný nárůst incidencí. V roce 1942 ale dochází k poklesu odhadů $\exp(\gamma_k)$.

Na Obrázku 9 jsou odhady incidencí získané z APC modelu. Pro odhad parametrů APC modelu byla zvolena sekvenční a Holfordova metoda (Carstensen, Keiding 2005), (Holford, 1983).

Na Obrázku 10 jsou zobrazeny odhady mortality $\exp(\alpha_i)$ a poměrů mezi mortalitami v referenční periodě a zkoumané j -té periodě, $\exp(\beta_j)$ AP modelu. Odhady mortality z AC modelu jsou zobrazeny na Obrázku 11. Konfidenční intervaly pro $\exp(\gamma_k)$ pro krajní kohorty jsou opět velice široké. Odhady $\exp(\gamma_k)$ nemají monotónní průběh, nejdříve rostou, což lze interpretovat jako soustavný nárůst mortality ve starších věkových kategoriích. Od roku 1942 ale dochází k poklesu odhadů $\exp(\gamma_k)$. Pro ženy, které se narodily po roce 1942, mají věkově specifické mortality klesající tendenci. Tuto tendenci zatím lze pozorovat pouze u nižších věkových kategorií. Data pro starší věkové kategorie zatím nejsou k dispozici.

Na Obrázku 12 jsou odhady mortality získané z APC modelu. Pro odhad parametrů APC modelu byla zvolena sekvenční a Holfordova metoda (Carstensen, Keiding 2005), (Holford, 1983).

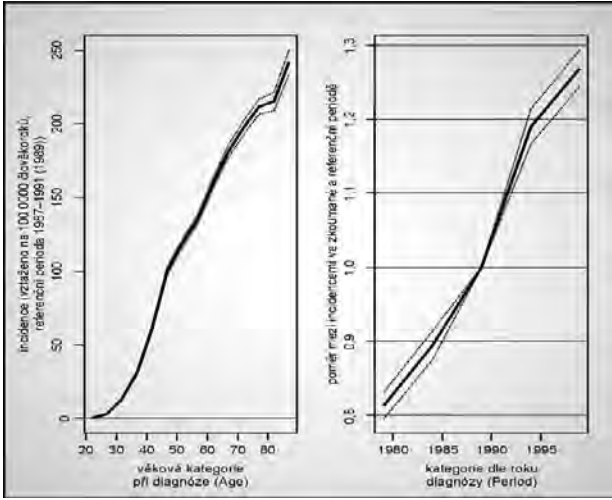
Orientační predikce mortality

Na základě AP modelu pro mortalitu byly predikovány mortality pro periodu 1997–2001 (1999). Srovnání predikova-

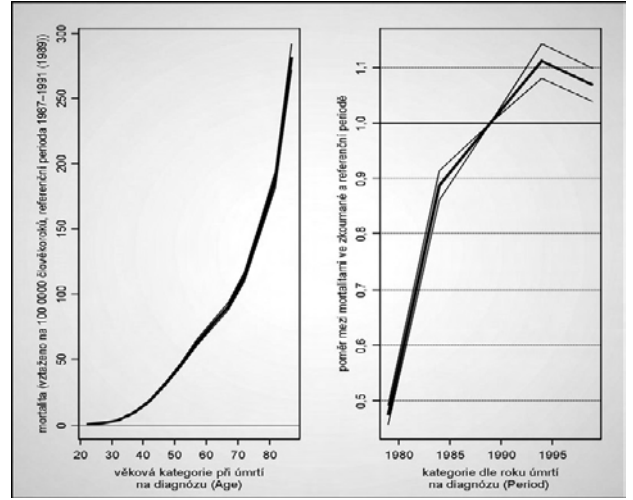
úloha populačních registrů v hodnocení onkologických preventivních programů

Tabulka 2: Odhady incidencí a mortalit $\exp(\alpha_i)$ a dále $\exp(\beta_j)$ a $\exp(\gamma_k)$ pro AP, AC a APC modely.

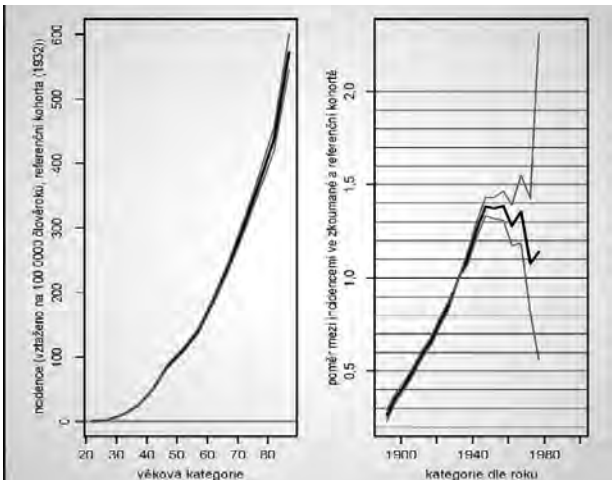
	Incidence			Mortalita		
	AP	AC	APC (sekvenční metoda)	AP	AC	APC
$\exp(\alpha_1)$	0,48	0,41	0,41	0,11	0,14	0,14
$\exp(\alpha_2)$	3,16	2,52	2,52	0,71	0,72	0,72
$\exp(\alpha_3)$	12,93	9,69	9,69	2,96	2,64	2,64
$\exp(\alpha_4)$	31,22	23,94	23,94	8,96	7,61	7,61
$\exp(\alpha_5)$	61,53	49,15	49,15	17,74	14,73	14,73
$\exp(\alpha_6)$	99,94	85,17	85,17	31,35	26,10	26,10
$\exp(\alpha_7)$	119,47	110,47	110,47	45,93	39,20	39,20
$\exp(\alpha_8)$	135,17	140,18	140,18	62,53	58,12	58,12
$\exp(\alpha_9)$	160,42	188,61	188,61	77,12	82,90	82,90
$\exp(\alpha_{10})$	181,47	241,57	241,57	90,64	109,64	109,64
$\exp(\alpha_{11})$	197,34	301,12	301,12	113,40	161,60	161,60
$\exp(\alpha_{12})$	212,00	369,67	369,67	149,49	257,61	257,61
$\exp(\alpha_{13})$	215,24	437,56	437,56	187,64	410,93	410,93
$\exp(\alpha_{14})$	242,32	572,65	572,65	281,86	751,44	751,44
$\exp(\beta_1)$	0,81	-	1,03	0,47	-	0,76
$\exp(\beta_2)$	0,89	-	0,98	0,89	-	1,16
$\exp(\beta_3)$	1,00	-	0,97	1,00	-	1,10
$\exp(\beta_4)$	1,19	-	1,03	1,11	-	1,6
$\exp(\beta_5)$	1,27	-	1,00	1,07	-	0,91
$\exp(\gamma_1)$	-	0,26	0,26	-	0,14	0,14
$\exp(\gamma_2)$	-	0,35	0,35	-	0,22	0,22
$\exp(\gamma_3)$	-	0,42	0,42	-	0,31	0,31
$\exp(\gamma_4)$	-	0,51	0,51	-	0,42	0,42
$\exp(\gamma_5)$	-	0,59	0,59	-	0,52	0,52
$\exp(\gamma_6)$	-	0,66	0,66	-	0,60	0,60
$\exp(\gamma_7)$	-	0,77	0,77	-	0,75	0,75
$\exp(\gamma_8)$	-	0,86	0,86	-	0,85	0,85
$\exp(\gamma_9)$	-	1,00	1,00	-	1	1
$\exp(\gamma_{10})$	-	1,10	1,10	-	1,09	1,09
$\exp(\gamma_{11})$	-	1,25	1,25	-	1,17	1,17
$\exp(\gamma_{12})$	-	1,38	1,38	-	1,21	1,21
$\exp(\gamma_{13})$	-	1,37	1,37	-	1,10	1,10
$\exp(\gamma_{14})$	-	1,38	1,38	-	1,05	1,05
$\exp(\gamma_{15})$	-	1,28	1,28	-	0,79	0,79
$\exp(\gamma_{16})$	-	1,36	1,36	-	0,76	0,76
$\exp(\gamma_{17})$	-	1,08	1,08	-	0,64	0,64
$\exp(\gamma_{18})$	-	1,14	1,14	-	0,34	0,34



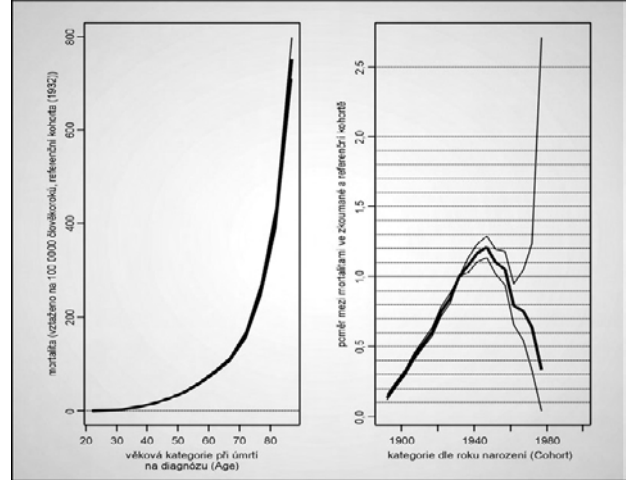
Obrázek 7.: Age-period model (incidence). Odhad incidencí v referenční periodě $\exp(\alpha_i)$ (vlevo) a poměrů mezi incidencemi v referenční periodě a zkoumané j -té periodě, $\exp(\beta_j)$ (vpravo).



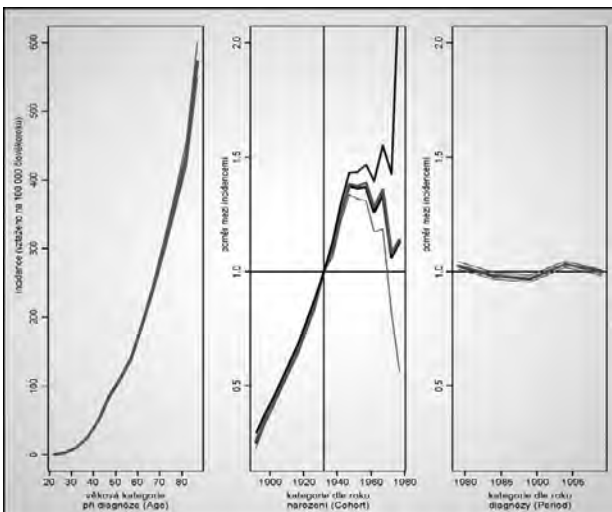
Obrázek 10.: Age-period model (mortality). Odhad mortalit v referenční periodě $\exp(\alpha_i)$ (vlevo) a poměrů mezi mortalitami v referenční periodě a zkoumané j -té periodě, $\exp(\beta_j)$ (vpravo).



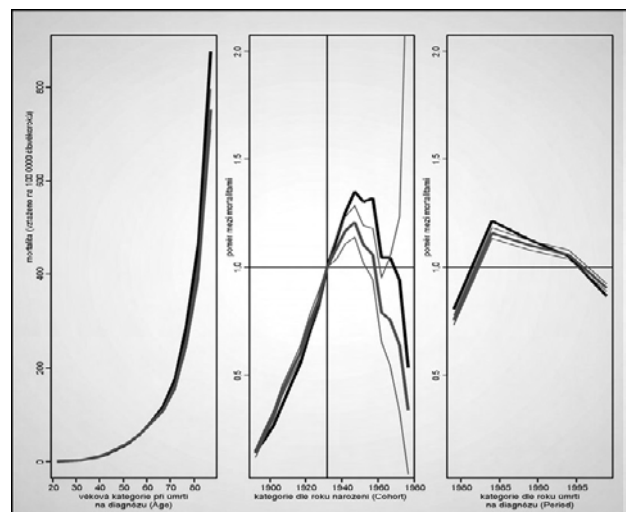
Obrázek 8.: Age-cohort model (incidence). Odhad incidencí v referenční cohortě $\exp(\alpha_i)$ (vlevo) a poměrů mezi incidencemi v referenční cohortě a zkoumané k -té cohortě, $\exp(\gamma_k)$ (vpravo).



Obrázek 11.: Age-cohort model (mortality). Odhad mortalit v referenční cohortě $\exp(\alpha_i)$ (vlevo) a poměrů mezi mortalitami v referenční cohortě a zkoumané k -té cohortě, $\exp(\gamma_k)$ (vpravo).



Obrázek 9.: Age-period-cohort model (incidence). Černá čára – Holfordova metoda, šedá čára – sekvenční metoda.



Obrázek 12.: Age-period-cohort model (mortality). Černá čára – Holfordova metoda, šedá čára – sekvenční metoda.

Tabulka 3: Skutečně pozorované mortality pro periodu 1997–2001 (1999) a predikce mortalit na základě AP modelu pro čtyři periody období 1977–1996.

Věková kategorie (průměrný věk) – AGE	Skutečně pozorované mortality	Mortality predikované na základě AP modelu
20 – 24 (22)	0,05	0,16
25 – 29 (27)	0,4	1,01
30 – 34 (32)	1,7	4,14
35 – 39 (37)	5,36	12,35
40 – 44 (42)	13,67	23,70
45 – 49 (47)	27,17	41,40
50 – 54 (52)	42,34	59,90
55 – 59 (57)	62,82	78,80
60 – 64 (62)	80,09	95,99
65 – 69 (67)	98,71	111,29
70 – 74 (72)	126,79	137,84
75 – 79 (77)	173,04	179,11
80 – 84 (82)	218,17	226,76
85 – 89 (87)	359,52	319,01

ných hodnot se skutečnými mortalitami je uvedeno v Tabulce 3. AP model byl vytvořen na základě pozorování čtyř period období 1977–1996. Predikované hodnoty mortalit se liší od skutečně naměřených mortalit. Skutečná mortalita v mladších věkových kategoriích byla nižší než byla mortalita predikovaná AP modelem. Nejstarší věková kategorie měla vyšší mortalitu než byla mortalita predikovaná AP modelem.

Data byla analyzována prostřednictvím nástroje pro statistické výpočty R 2.0.1 (library Epi s využitím procedur a materiálů Carstensen, 2005).

ZÁVĚR

Modelování incidencí a mortalit nádorových onemocnění pomocí AP, AC nebo APC modelů přináší ucelený pohled na data a pochopení jejich vývoje nejen ve sledovaném období, ale i do budoucna. Odhady parametrů modelů lze velmi dobře interpretovat a přehledně znázornit v grafech. Srovnání hodnot predikovanými AP, AC nebo APC modely se skutečně pozorovanými incidencemi a mortalitami může poukázat na významnost vlivu působících faktorů, které ovlivňují věkově specifickou incidenci a mortalitu.

LITERATURA

BAMP („Bayesian Age-Period-Cohort Modelling and Prediction“), www.stat.uni-muenchen.de/NSchmidt/bamp .

Bray I. (2000) Projecting Cancer Rates Using Age-Period-Cohort Models: A Bayesian Approach, poster, Annual General Meeting of International Biometric Society and 195th Ordinary Meeting of the British Region, 23rd November 2000.

Clayton, D., Schifflers, E. (1987): Models for temporal variation in cancer rates. I. Age-period and age-cohort models. *Statistics in medicine*, **6**, pp.449-467

Clayton, D., Schifflers, E. (1987): Models for temporal variation in cancer rates. II. Age-period-cohort models. *Statistics in medicine*, **6**, pp.469-481

Carstensen, B., Keiding, N. (2005) Age-Period-Cohort models: Statistical inference in the Lexis diagram, www.biostat.ku.dk/~bxc/APC .

Cobb, S., Miller, N., and Wald, N. (1959) On the estimation of the incubation period in malignant disease. *J.Chron.Dis.* 9:385-393.

Dyba, T., Hakulinen, T. and Päiväranta, L. (1997) A simple non-linear model in incidence prediction. *Stats. in Med.*, **16**, pp.2297-2309.

Dyba, T. (2000) *Precision of cancer incidence predictions based on the poisson distributed observations*, PhD. Thesis, Helsinki

Holford, T.R. (1983) The estimation of age, period, cohort effects for vital rates. *Biometrics*, **39**, pp. 311-324

Holford, T. R. (2005) in *Encyclopedia of biostatistics* (eds. Armitage P., Colton T.), Wiley

Moller, H, Fekjaer, H., Hakulinen, T., Sigvaldason, H., Storm, HH., Talbäck a Haldorsen, T. (2003) Prediction of cancer incidence in the Nordic Countries: empirical comparison of different approaches. *Statistics in medicine*, **22**, p. 2751-2766

Naser B. Elkun (2005): Predicting confidence intervals for the Age-period-cohort model. *Journal of Data Science*, **3** (2005), p. 403-414

Osmond, C. (1985) Using age, period and cohort models to estimate future mortality rates. *Int. J. Epidemiol.*, **14**, 124-129.

R Development Core Team (2004). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

Robertson, Ch., Gandini, S., Boyle, P. (1999) Age-Period-Cohort Models: A Comparative Study of Available Methodologies. *J Clin Epidemiol*, vol. **52**, No. 6, pp. 569-583.

Robertson, Ch., Boyle, P. (1998) Age-Period-Cohort Analysis of Chronic Disease Rates. I.: Modelling Approach, *Stats. in Med.*, **17**, pp.1305-1323.

Rostgaard, K. et Al. (2001) Age-period-cohort modelling of breast cancer incidence in Nordic countries. *Statistics in medicine*, **20**, pp 47-61

Schmid, V. (2004) Bayesianische Raum-Zeit-Modellierung in der Epidemiologie <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00003000/>

Tiwari, R.C. and col. (2004) A new Method of Predicting US and State-Level Cancer Mortality Counts for the Current Calendar Year, *CA Cancer J Clin*, **54**, pp. 30 – 40.

STOCHASTICKÉ MODELY 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 dynamice 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 pravděpodobnosti 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 spojivým 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 progresse 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. Aplikaci 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 studia značně omezuje použitelnost tohoto modelu. Model nalezl 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 nekomplexnější 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 nejrůznějších 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 programů 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 nespécifikovaný	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 nevhodnější varianty z hlediska maximálního poklesu mortality na karcinom 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.

INFORMAČNÍ PODPORA ONKOLOGICKÝCH PROJEKTŮ Z POPULAČNÍCH DATABÁZÍ ČESKÉHO STATISTICKÉHO ÚŘADU

CZECH STATISTICAL OFFICE AND ITS SUPPORT TO NATIONAL ONCOLOGY PROGRAM

MATÝŠEK R.

ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD

Souhrn

Práce informuje o hlavních populačních databázích Českého statistického úřadu a o jejich přínosu pro onkologické programy. Zvláštní pozornost je věnována databázi registru zemřelých, který slouží jako velmi cenný nezávislý zdroj dat pro hodnocení mortality. Práce dále představuje databáze informující o výskytu rizikových faktorů v české populaci, např. ve vztahu ke karcinomu prsu. U všech informačních zdrojů je analyzována jejich informační hodnota pro jednotlivé regiony ČR.

Klíčová slova: česká populace, demografická data.

Summary

Paper introduces main population-based databases of Czech Statistical Office and their value for cancer programs. Special attention is focused on the population registry of deceased that can serve as valuable platform for evaluation of mortality. Some of the available databases can summarize the occurrence of some risk factors in the Czech population, e.g. in relation to breast carcinoma. Information potential of all examined databases is discussed from the viewpoint of region-specific analyses.

Key words: Czech population, demographic data.

Obecné informace

Český statistický úřad (dále jen ČSÚ) má pro vytváření databází tři základní zdroje dat. Státní statistické zjišťování (statistické výkazy), terénní zjišťování a externí (administrativní) zdroje. Prostřednictvím státního statistického zjišťování se získávají informace z periodicky rozesílaných výkazů, jejichž periodicita je měsíční, čtvrtletní, pololetní a roční. Kromě toho existují i výkazy nepravidelné, tedy jednotky je vykazují pouze tehdy, když nějaká sledovaná událost nastane (dokončení domu, bytu) nebo jsou určena pro jednorázová šetření. Vykazujícími jednotkami jsou právnická a fyzická osoby (jak firmy, tak například obce), podle typu výkazu vybírané podle odvětví (výkazy pro stavební firmy), podle velikosti firmy, kvótně nebo kombinací těchto možností.

Terénním zjišťováním se získávají data od občanů nebo domácností. Obvykle jsou respondenti vybíráni kvótním nebo náhodným výběrem a informace předávají prostřednictvím speciálně školených pracovníků ČSÚ. Zvláštním případem terénního zjišťování pokrývajícím celou republiku je sčítání lidu, domů a bytů. Dalšími příklady terénního zjišťování je například statistika rodinných účtů, VŠPS (výběrové šetření pracovních sil), SILC (Statistics on Income and Living Conditions). Poslední skupinou informací jsou data získávaná z resortního výkaznictví a z administrativních zdrojů jiných orgánů státní správy. Historie dat (tedy možnost vytvářet z nich časové řady) je různorodá. Závisejí na „vývoji“ příslušných sledování v čase.

Zatímco u státního statistického zjišťování je tento vývoj poměrně bouřlivý (obsah a struktura existujících výkazů se mění, některé výkazy zanikají, jiné vznikají), u demografických údajů (což jsou informace z hlediska epidemiologie nádorů nejdůležitější) je naštěstí stav relativně stabilní – například databáze zemřelých existuje v poměrně ustáleném stavu v elektronické (tedy dobře zpracovatelné) formě v nepřetržité řadě od roku 1991.

Správa a manipulace se všemi údaji se řídí zákony o státní statistice, zákony o ochraně osobních údajů a dalšími souvisejícími předpisy. „Půdu“ ČSÚ mohou data opustit pouze v agregované formě nebo jako anonymizované informace. Na tomto předpokladu je také postavena spolupráce s Českou onkologickou společností, které je ze strany ČSÚ poskytována informační podpora pro interpretaci populačních trendů v epidemiologii zhoubných nádorů. Cílem tohoto příspěvku je jednak popsat dostupné zdroje využitelné pro hodnocení humánních rizik a dále uvést příklady konkrétních výstupů. Spolupráce ČSÚ je odbornou lékařskou veřejností velmi ceněna, neboť přináší nenahraditelné informace o epidemiologické zátěži české populace a umožňuje odpovědnou analýzu rizik na populační úrovni. Ne všechny možnosti spolupráce byly dosud využity a doceněny a autor článku věří, že níže uvedený text bude podnětem pro nové iniciativy v této oblasti.

Databáze zemřelých

Přímou souvislost se zdravotním stavem populace a s vývojem tohoto stavu má právě zmíněná databáze zemřelých.

Jak již bylo řečeno, je tato databáze v elektronické podobě vedena od roku 1991 včetně. Z hlediska epidemiologie nádorů i jakýchkoliv dalších medicínských analýz jsou z údajů sledovaných u každého zemřelého relevantní tyto hodnoty: datum úmrtí, datum narození, diagnóza prvotní příčiny smrti (od roku 1994 podle MKN-10, do roku 1993 podle MKN-9), kraj, okres a obec trvalého bydliště v době smrti, pohlaví, rodinný stav. Komplikace při zpracování může způsobit jednak změna územně-správního uspořádání k 1.1.2000 (vytvoření nových krajů) a vytvoření nového okresu v Severomoravském kraji – Jeseník v roce 1996 (vzhledem k tomu, že kromě údajů o okresu jsou u zemřelých též informace o ZUJ, na jejichž základě je možné zařadit i starší záznamy do příslušného kraje, resp. okresu, jedná se pouze o problém technický) a také výše uvedený přechod na desátou revizi mezinárodní klasifikace nemocí. Vzhledem k tomu, že přechod mezi MKN-9 a MKN-10 není jednoznačný, je třeba postupovat při zpracování časového intervalu zahrnujícího tuto změnu opatrně.

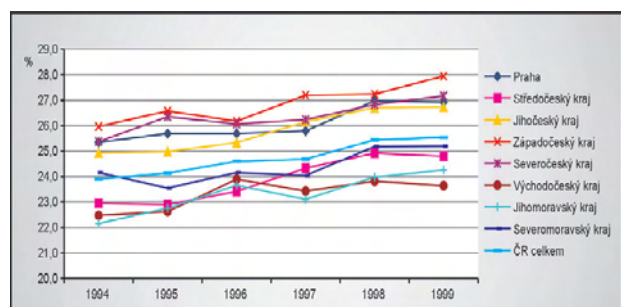
Pouhým zpracováním této databáze jako takové (tedy bez vazeb a spojování s jinými datovými zdroji) lze získat velice zajímavé výstupy: od absolutního počtu zemřelých (celkem nebo na vybrané diagnózy) v jednotlivých letech, krajích, okresech, přes strukturu úmrtnosti podle příčin smrti a to opět v rozdělení podle místa posledního trvalého bydliště a/nebo podle data úmrtí, až po rozložení úmrtnosti mezi jednotlivé diagnózy ve věkových skupinách (opět s možností sledování plošného rozdělení mezi vybrané územní celky popřípadě s možností sledování jejího vývoje).

Jednoduchým zpracováním této databáze můžeme například dostat informace o vývoji podílu úmrtí na onkologická onemocnění v jednotlivých krajích a v České republice celkem. Tento výstup je uveden v tabulce 1 a znázorněn na Obrázku 1.

Tabulka 1: Vývoj podílu úmrtí na onkologická onemocnění (v % z celkového počtu zemřelých).

	1994	1995	1996	1997	1998	1999
Praha	25,35	25,69	25,69	25,80	26,98	26,92
Středočeský kraj	22,95	22,90	23,42	24,33	24,92	24,80
Jihočeský kraj	24,94	24,98	25,34	26,15	26,71	26,73
Západočeský kraj	25,97	26,57	26,18	27,20	27,24	27,94
Severočeský kraj	25,37	26,35	26,07	26,24	26,83	27,17
Východočeský kraj	22,47	22,63	23,90	23,44	23,82	23,64
Jihomoravský kraj	22,15	22,76	23,66	23,11	23,98	24,26
Severomoravský kraj	24,16	23,55	24,16	24,04	25,18	25,19
ČR celkem	23,90	24,14	24,60	24,69	25,44	25,54

Obrázek 1: Znázornění vývoje podílu úmrtí na nádorová onemocnění.

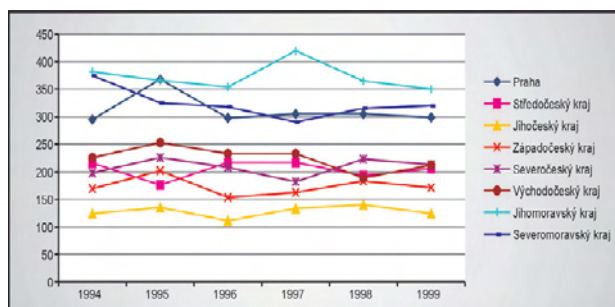


Jako další ukázka mohou sloužit následující tabulky a grafy, pro které byl vybrán karcinom prsu u žen jako modelová diagnóza (C50). V Tabulce 2 jsou uvedeny počty zemřelých žen, u nichž byla jako prvotní příčina smrti stanovena diagnóza C50.

Tabulka 2: Vývoj počtu úmrtí žen s diagnózou C50 v krajích a v ČR celkem (absolutně).

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	celkem 1994–1999
Praha	295	368	298	305	305	299	1870
Středočeský kraj	216	176	217	217	193	206	1225
Jihočeský kraj	124	135	111	133	140	124	767
Západočeský kraj	169	202	153	162	183	171	1040
Severočeský kraj	198	226	208	182	223	213	1250
Východočeský kraj	226	253	233	233	189	212	1346
Jihomoravský kraj	382	366	354	420	365	350	2237
Severomoravský kraj	375	325	318	291	315	320	1944
Celkem ČR	1985	2051	1892	1943	1913	1895	11679

Obrázek 2: Znázornění vývoje počtu úmrtí na diagnózu C50.



Tabulka 3: Vývoj poměru úmrtí na diagnózu C50 a celkového počtu úmrtí žen v krajích a v ČR celkem (v %).

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	celkem 1994–1999
Praha	3,71	4,57	3,88	4,11	4,19	4,11	4,10
Středočeský kraj	3,09	2,50	3,25	3,25	3,06	3,12	3,04
Jihočeský kraj	3,20	3,45	3,04	3,57	3,84	3,33	3,41
Západočeský kraj	3,46	4,17	3,32	3,55	4,06	3,79	3,73
Severočeský kraj	3,09	3,61	3,35	3,01	3,61	3,47	3,36
Východočeský kraj	3,15	3,50	3,50	3,50	2,94	3,21	3,30
Jihomoravský kraj	3,31	3,20	3,22	3,77	3,41	3,25	3,36
Severomoravský kraj	3,77	3,18	3,31	2,96	3,37	3,44	3,34
Celkem ČR	3,38	3,48	3,37	3,47	3,52	3,45	3,44

Na Obrázku 2 jsou prezentovány hodnoty z Tabulky 2. V Tabulce 3 jsou pak hodnoty z Tabulky 2 vztaheny k celkovému počtu zemřelých žen v daném roce a kraji (resp. ČR). V Tabulkách 4, 5 a 6 jsou postupně uvedeny: celkový počet žen zemřelých v letech 1994–2000 v jednotlivých věkových kategoriích, absolutní počet žen zemřelých ve stejném období s diagnózou prvotní příčiny smrti C50 opět v jednotlivých věkových kategoriích a konečně i relativní podíl této diagnózy na celkovém počtu zemřelých žen.

Tabulka 4: Počet žen zemřelých v jednotlivých věkových kategoriích (absolutně).

věková kategorie	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
0-4	463	380	332	310	250	230	201
5-9	66	73	52	56	40	56	38
10-14	66	67	44	44	56	43	55
15-19	138	157	106	110	114	92	106
20-24	160	149	156	145	144	141	145
25-29	140	131	116	122	109	128	135
30-34	184	197	184	205	138	149	150
35-39	336	339	293	313	253	249	244
40-44	667	655	579	609	539	480	475
45-49	1059	1081	1052	1045	954	954	990
50-54	1305	1453	1397	1466	1462	1513	1568
55-59	1673	1781	1660	1755	1824	1851	1923
60-64	3184	3035	2739	2602	2435	2381	2291
65-69	5386	5296	4892	4704	4473	4344	4053
70-74	8538	8598	8407	8156	7520	7288	6849
75-79	6947	7012	7602	8525	9635	10727	10741
80-84	13549	13032	11394	9966	8313	7435	7421
85-89	10035	10434	9963	10445	10576	10734	10488
90+	4868	5118	5105	5474	5553	6128	6246

Tabulka 5: Počet žen zemřelých v jednotlivých kategoriích s prvotní diagnózou C50 (absolutně).

věková kategorie	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
10-14						1	
15-19		1				1	
20-24	2	2	5	1	2	2	
25-29	7	6	11	15	5	7	5
30-34	35	32	25	20	21	24	16
35-39	75	68	56	56	63	50	38
40-44	135	144	128	110	101	112	109
45-49	160	155	148	151	188	173	173
50-54	184	182	172	168	192	170	199
55-59	239	228	186	214	191	196	165
60-64	279	281	242	253	240	235	229
65-69	293	334	300	330	262	274	259
70-74	157	183	208	234	272	295	345
75-79	233	232	215	190	141	119	149
80-84	134	159	142	152	176	169	179
85-89	42	39	45	41	51	56	65
90+	10	5	9	8	8	11	8

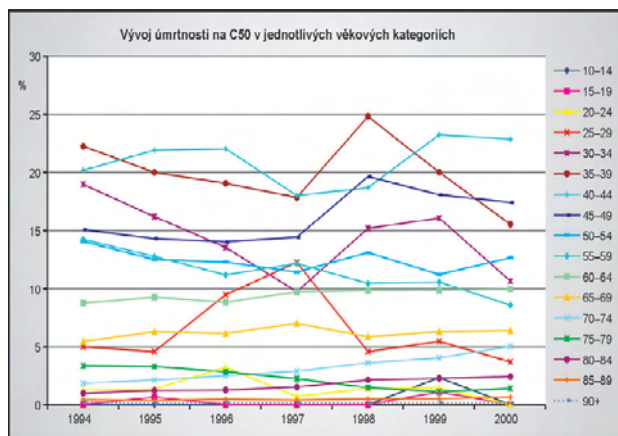
Obrázek 3 zobrazuje vývoj podílu diagnózy C50 na celkovém počtu zemřelých žen ve vybraných věkových kategoriích. Jak je patrné z výše uvedených příkladů, databáze zemřelých je velmi cenným informačním zdrojem, který přináší do populačních analýz významnou přidanou hodnotu. Kromě toho je také nepostradatelným zdrojem informací pro validaci populačních epidemiologických dat vážných chorob, které jsou častou primární příčinou úmrtí, tedy i zhoubných nádorů. ČSÚ se snaží usnadnit práci s daty této objemné databáze a na jeho půdě vzniká nový programový produkt, který je schopen z databáze zemřelých (respektive z každé databáze obsahující informaci o ZUJ, v podstatě identifikaci obce) produkovat

výstupy ve formě mapy (Obrázek 4) znázorňující plošné rozdělení sledovaných hodnot (v tomto případě opět úmrtnosti na diagnózu C50). Vzhledem k použité metodě je také možné sledovat míru závislosti mezi různými sledovanými veličinami (tedy počítat korelační koeficienty mezi těmito veličinami), vytvářet mapy pro různá období a tedy získávat představu o vývoji plošného rozdělení sledovaných veličin.

Tabulka 6: Poměr úmrtí žen na diagnózu C50 a celkového počtu úmrtí žen v dané věkové kategorii (v %).

věková kategorie	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
10-14						2,3	
15-19		0,6				1,1	
20-24	1,3	1,3	3,2	0,7	1,4	1,4	
25-29	5,0	4,6	9,5	12,3	4,6	5,5	3,7
30-34	19,0	16,2	13,6	9,8	15,2	16,1	10,7
35-39	22,3	20,1	19,1	17,9	24,9	20,1	15,6
40-44	20,2	22,0	22,1	18,1	18,7	23,3	22,9
45-49	15,1	14,3	14,1	14,4	19,7	18,1	17,5
50-54	14,1	12,5	12,3	11,5	13,1	11,2	12,7
55-59	14,3	12,8	11,2	12,2	10,5	10,6	8,6
60-64	8,8	9,3	8,8	9,7	9,9	9,9	10,0
65-69	5,4	6,3	6,1	7,0	5,9	6,3	6,4
70-74	1,8	2,1	2,5	2,9	3,6	4,0	5,0
75-79	3,4	3,3	2,8	2,2	1,5	1,1	1,4
80-84	1,0	1,2	1,2	1,5	2,1	2,3	2,4
85-89	0,4	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6
90+	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1

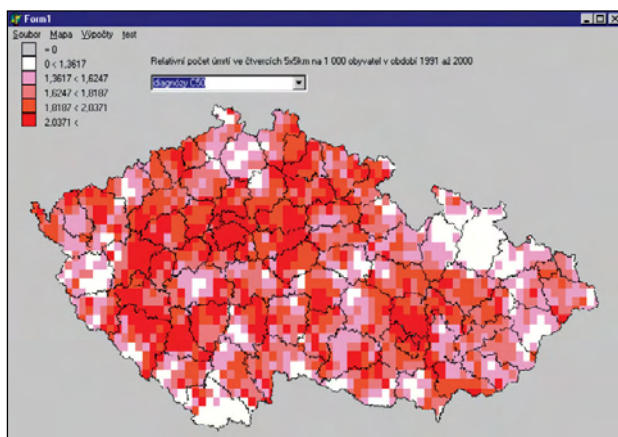
Obrázek 3: Vývoj relativní úmrtnosti na diagnózu C50 ve vybraných věkových kategoriích.



Databáze narozených

Podobně jako databáze zemřelých vede ČSÚ i databázi narozených dětí. Tato databáze je také vedena v nepřetržitě řadě od roku 1991. Jsou v ní uchovávány základní informace o matce a těhotenství. V každém záznamu je datum narození matky, její věk, obec trvalého bydliště, počet předchozích porodů, vitalita narozeného dítěte, počet dosavadních narozených dětí matky, vzdělání matky a otce (pokud je uveden), věk otce, rodinný stav matky, národnost matky a otce. Samozřejmě, že údaje o rodinném stavu, datu případného sňatku matky, vzdělání a národnosti rodičů jsou z hlediska epidemiologie nevýznamné, mohou ale napoví-

Obrázek 4: Úmrtnost na diagnózu C50 v mapovém výstupu databáze zemřelých.

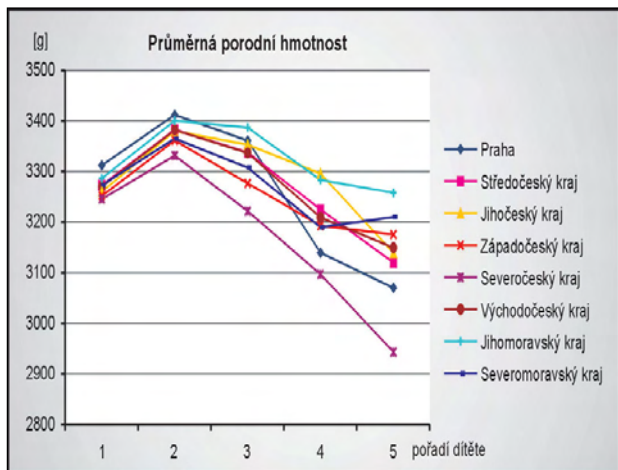


dat něco o sociální a ekonomické situaci dítěte, resp. rodiny. Ostatní parametry sledované v této databázi a sledování porodnosti samotné může významně pomoci při sledování trendů v reprodukčním chování českých žen, které se významně změnilo především po roce 1989. Tyto výstupy potom mají vztah k riziku některých zhoubných nádorů, především karcinomu prsu. Jako velmi příklad velmi detailních výstupů z této databáze mohou sloužit data v Tabulce 7, dále prezentovaná na Obrázku 5, kde je zobrazena průměrná porodní hmotnost v závislosti na pořadí porodu v jednotlivých krajích.

Tabulka 7: Průměrná porodní hmotnost v závislosti na pořadí porodu v krajích (v gramech).

Pořadí porodu:	1.	2.	3.	4.	5.
Praha	3313	3411	3361	3141	3072
Středočeský kraj	3273	3383	3338	3226	3122
Jihočeský kraj	3261	3380	3353	3297	3141
Západočeský kraj	3252	3362	3277	3194	3177
Severočeský kraj	3246	3332	3223	3099	2946
Východočeský kraj	3271	3382	3337	3210	3151
Jihomoravský kraj	3288	3400	3387	3284	3295
Severomoravský kraj	3274	3365	3308	3191	3211

Obrázek 5: Závislost průměrné porodní hmotnosti na pořadí porodu v krajích.



Databáze potratů

Databáze potratů je na ČSÚ vedena od roku 1992. Je přebírána z ÚZIS MZ ČR. Kromě obvyklých informací o ženě (věk, bydliště, rodinný stav, vzdělání) se zjišťují zdravotní důvody umělého přerušení těhotenství (UPT), dosavadní počet porodů (včetně počtu živě narozených dětí), dosavadní počet UPT, počet samovolných potratů, stáří plodu v týdnech, antikoncepce a druh potratu (samovolný, miniinterupce, jiné legální, mimoděložní). Jako malá ukáзка výstupů z těchto dat slouží Tabulka 8, uvádějící vývoj průměrného věku žen podstupujících první interupci, jejich počet, vývoj průměrného věku žen podstupujících první interupci, které dosud nerodily, jejich počet a vývoj průměrného věku žen podstupujících interupci, které již rodily a jejich počet. Samozřejmě je možné veškeré sledované parametry hodnotit až do úrovně obce trvalého bydliště, provádět analýzu podmnožin této databáze (například podmnožinu samovolných potratů, mimoděložního těhotenství a podobně).

Tabulka 8: Vývoj vybraných ukazatelů z databáze UPT.

Rok	první interupce		první interupce, ženy dosud nerodící		interupce, ženy s alespoň jedním dítětem	
	prům. věk (roky)	počet	prům. věk (roky)	počet	prům. věk (roky)	počet
1992	25,13	49742	19,99	16601	29,61	88598
1993	25,11	39968	20,27	15009	29,92	66717
1994	25,10	31739	20,55	12177	29,98	52180
1995	25,33	29523	20,84	11290	30,06	47383
1996	25,36	29305	21,10	11702	30,12	45321
1997	25,52	28243	21,44	11503	30,24	42541
1998	25,64	28009	21,67	11983	30,43	40666
1999	25,86	26456	21,97	11283	30,59	37940
2000	26,15	24151	22,32	10429	30,81	33990

SLDB

Údaje získávané při sčítání lidu, domů a bytů jsou svým obsahem a objemem naprosto unikátní. V elektronické podobě jsou k dispozici údaje ze sčítání z roku 1991 a 2001. Tato data sice nemají přímou souvislost se „stavem zdraví“ populace, lze z nich však získat velké množství informací majících přímý nebo zprostředkovaný vliv na epidemiologická rizika. Jsou to informace o sociální a ekonomické úrovni obyvatel (věková struktura, velikost společné domácnosti, vzdělání, ekonomická aktivita a společenská skupina, zaměstnání) a způsobu a kvalitě bydlení (stáří domu, materiál nosných zdí, počet podlaží versus výtah, způsob zásobování vodou, typ kanalizace, plynofikace, způsob vytápění, obytná plocha na osobu, počet osob v domácnosti, základní představa o vybavení bytu).

Analýzou těchto dat lze například zjistit rozdělení počtu osob bydlících v domech různého stáří a postavených z různého materiálu, strukturu pracovní náplně v dané oblasti (a tedy třeba i převažující pracovní zatížení). Porovnáním hodnot ukazatelů z roku 1991 a 2001 lze také získat informace o dynamice vývoje v jednotlivých oblastech. Dva příklady z nepřeberného množství možných výstupů z dat získaných při sčítání lidu, domů a bytů jsou v Tabulce 9 a na Obrázku 6. Tabulka 9 popisuje rozdělení obyvatelstva do bytů podle jejich stáří a technického vybavení. V tabulce je uveden souhrn za celou republiku a u stáří domu za vybrané intervaly. Samozřejmě je možné získat i tabulky s obdobnými informacemi za menší územní celky nebo za jiné intervaly stáří

domu. Na Obrázku 6 je zobrazen tzv. "strom života". Je to grafické znázornění součtu počtu obyvatel (rozdělené na muže a ženy) v určitém věku. Kromě „převahy“ počtu mužů v mladším věku a překlopení tohoto stavu pro starší ročníky ukazuje tento způsob prezentace věkového složení populace také velmi názorně vývoj porodnosti v určitých obdo-

bích. Maximum počtu obyvatel s věkem okolo 25 let ukazuje populační boom v polovině 70. let, další vrchol kolem 55 let je obvyklá „poválečná“ situace, naproti tomu „prohlubně“ v okolí věku 65 a 85 (patrnější na ženské straně stromu) jednoznačně odpovídají snížení porodnosti a zvýšené kojenecké a dětské úmrtnosti v období světových válek.

Tabulka 9: Ukazatele kvality a stáří bytů a domů.

	Osoby v bytech celkem	v tom					ostatní budovy
		rodinné domy	bytové domy				
			v osobním vlastnictví	nájemní	družstevní	ostatní	
Stáří bytu							
do r. 1899	497456	318702	11299	134614	731	16046	16064
1900-1945	1897565	1186985	93451	514410	3267	74883	24569
1946-1980	4816356	1830150	740522	1212025	762180	249308	22171
1981-2001	2803960	1291751	165536	583501	656724	84161	22287
nejjistěno	85965	43266	4135	28752	3664	2766	3382
Byty podle technického vybavení							
plyn zaveden	6479929	2504983	790154	1741897	1073657	328728	40510
vodovod v bytě	9999174	4593602	1013510	2458891	1426566	421403	85202
vodovod mimo byt	20193	13091	169	5737	-	659	537
přípoj na kanalizační síť	7352784	2251882	963883	2304263	1368037	406650	58069
domovní čistička odpadních vod	89174	60936	2449	15419	6260	1302	2808
žumpa, jímka	2598998	2306006	47834	148617	52231	18586	25724
teplá voda ze zdroje mimo budovu	3351386	9513	614933	1353961	1099036	265586	8357
teplá voda z elektrického boileru, ohřivače	3509454	2665030	142736	470223	134195	52831	44439
teplá voda z plynového boileru, ohřivače	2149895	1242907	207656	455629	145444	76322	21937
ústřední topení celkem	7695324	3648862	753815	1646917	1278867	316907	49956
kotelna mimo dům	3477711	20934	649377	1397373	1128049	271485	10493
kotelna v domě	4217613	3627928	104438	249544	150818	45422	39463
etážové topení	835255	274120	131949	256933	113113	45556	13584
etážové topení na plyn	637967	166794	115898	204824	99272	40990	10189
kamna	1278224	559786	113952	507307	26050	51901	19228
kamna na plyn	571111	133134	73266	320586	6402	33954	3769
kamna na elektřinu	374917	196106	31988	105572	19490	12269	9492
kamna na pevná paliva	332049	230478	8692	81109	147	5661	5962
koupelna v bytě	9762295	4431980	1010285	2397798	1426566	415532	80134
koupelna mimo byt celkem	112819	91665	909	14781	-	2266	3198
splachovací záchod v bytě	9600399	4295140	1007988	2380119	1426566	412909	77677
splachovací záchod mimo byt celkem	228769	141134	3718	70589	-	6924	6404

Státní statistické zjišťování

Výkazy státního statistického zjišťování pokrývají většinu informací, které lze získat od „jednotek“, tedy firem, organizací, obcí, státních úřadů. Souvislost se sociální situací, životním stylem a životním prostředím mají informace získávané v následujících výkazech:

Výkazy týkající se stavu životního prostředí

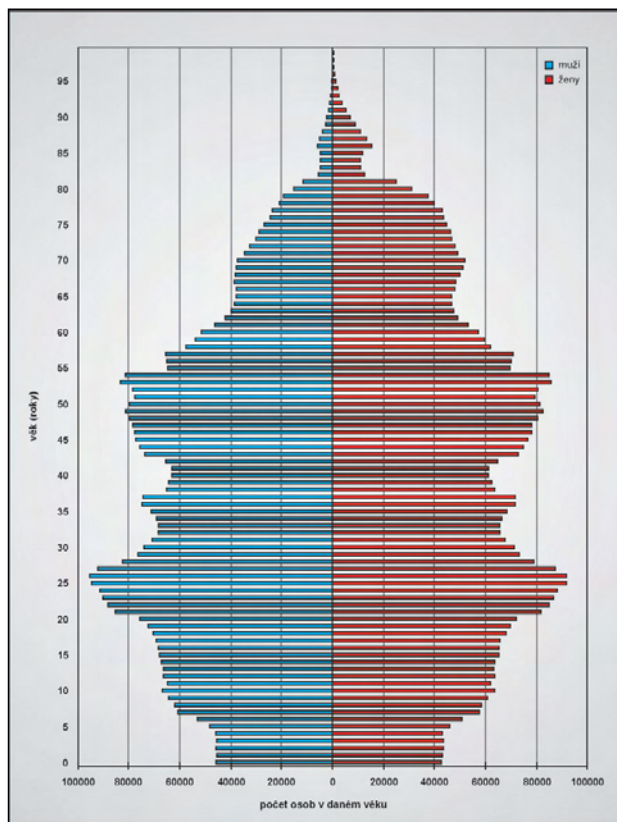
- Roční výkaz odvětvových ukazatelů v lesnictví (vykazuje cca 600 jednotek) získává informace o stavu a vývoji zalesnění, způsobu zalesňování a podílu jednotlivých dřevin (tedy kvalitě lesa), o těžbě (například těžbě vynucené exhalacním poškozením stromů), rozsah hnojených lesů a množství spotřebovaných hnojiv, plocha lesa ošetřovaná chemicky a biologicky.
- Roční výkaz o plochách osevů zemědělských plodin získává informace o „pokrytí“ zemědělských ploch kulturními rostlinami. Spolu s výkazem o lesu může dát jistou informaci o stavu vegetace na určitém území.

- Roční výkaz o sklizni zemědělských plodin poskytuje kromě informací podobných jako ve výkazu o osevech i informace o množství a typu použitých hnojiv a tedy o zátěži prostředí.
- Roční výkaz o výdajích na ochranu životního prostředí (cca 12 000 jednotek) zjišťuje strukturu výdajů na ochranu ŽP (ochrana ovzduší, nakládání s odpady a odpadními vodami, ochrana vod, výdaje na ochranu před hlukem či ionizujícím zářením).
- Roční výkaz o odpadech (cca 19 000 jednotek) získává údaje o množství vznikajícího odpadu a způsobu nakládání s ním pro jeho jednotlivé typy, včetně informací o komunálním odpadu až do území obce.

Výkazy s informacemi vztahujícími se k životní úrovni, sociální situaci a pracovnímu prostředí

- Roční výkaz o vodovodech a kanalizacích (cca 1700 jednotek) zjišťuje informace o počtu obyvatel zásobených z veřejných vodovodů, počtu vodovodních přípojek, délce vodo-

Obrázek 6: Strom života ze sčítání 2001.



vodní sítě, počtu úpraven vody, množství vody spotřebované v domácnostech, zemědělství a průmyslu, ztráty vody v trubní síti (a tedy „kvalita“ této sítě), informace o kalovém hospodářství, délku kanalizační sítě a počet osob na ni napojených, o množství odpadních vod, informace o čistírnách odpadních vod (množství zachycených a poslohem nerozpuštěných látek, znečištění dusíkem a fosforem a množství těchto prvků ve vodě opouštějící ČOV).

- Roční výkaz o úplných nákladech práce zjišťuje počet zaměstnanců, počet odpracovaných hodin (tedy pracovní zatížení), mzdy zaměstnanců, náklady na sociální výdaje na zaměstnance (sociální a penzijní připojištění hrazené zaměstnavatelem, příspěvky na stravování a občerstvení, na bydlení), vybrané personální náklady (školení, ošatné) – tedy údaje, z nichž lze odhadovat kvalitu pracovního prostředí a péče o zaměstnance.

Výkazy týkající se výroby a spotřeby energií (tedy informace s přímým vztahem k zatěžování životního prostředí):

- Roční výkaz o rozvodu tepelné a elektrické energie (vykazuje cca 1000 jednotek – výrobců a distributorů tepla a elektřiny) zjišťuje výrobu a spotřebu elektřiny a paliv podle zdroje, spotřebu obnovitelných zdrojů energie na výrobu, spotřebu paliv na výrobu elektrické a tepelné energie, bilance elektrické a tepelné energie a rozdělení výroby elektřiny a tepla a spotřeby paliv podle krajů.
- Roční výkaz o spotřebě paliv a energie (28 000 jednotek) zjišťuje informace o zásobách a spotřebě paliv a energie (podle typu) a o rozdělení spotřeby paliv a energie podle krajů.
- Dále pak roční výkazy o spotřebě paliv a energie, o zdrojích a rozdělení paliv, o energetických pochodech zušlechťování paliv.

Výkazy ze státního statistického zjišťování procházely poměrně bouřlivým vývojem, nicméně až na výjimky (výkaz o vodovodech je v popisované podobě a se zahrnutím obcí jako vykazujících jednotek starý jen dva roky) má většina výkazů víceméně stabilní kontinuitu zpět do roku 1997. V průběhu času se některé zjišťované údaje mohly „přesouvat“ mezi různými výkazy, ale získání jejich řady by měl být pouze technický a administrativní problém.

Další šetření

V loňském roce byl zahájen pilotní projekt k šetření **SILC** (Statistics on Income and Living Conditions). Toto šetření má probíhat ve všech zemích EU a mělo by tedy mimo jiné poskytovat i srovnání mezi státy. Provádí se na vybraném vzorku domácností (řádově 10 000) a je zaměřeno zejména na zjišťování sociální úrovně. Některé otázky však mají souvislost i s životními podmínkami (problémy s bydlením – tmavý byt, hluk, znečištění, a zejména část o zdraví, která vedle subjektivních pocitů týkajících se zdraví zjišťuje například i důvody, proč respondent **nenavštívil** specializovaného lékaře). V současné době ještě výsledky tohoto pilotního šetření nejsou uvolněny.

Urban-audit je další šetření překračující hranice republiky. Je zaměřeno na obyvatele velkých městských aglomerací (u nás se týká Prahy, Brna, Ostravy, Plzně a Ústí nad Labem). Zjišťuje mimo jiné věkovou strukturu obyvatelstva, velikostní strukturu domácností, kojeneckou úmrtnost, počet lékařů a nemocničních lůžek, údaje o počasí (srážky, doba slunečního svitu, teplota), emise CO₂, resp. SO₂, množství toxických odpadů, množství pevných odpadů, počet automobilů atd.

Srovnání se zahraničím

Obdobné údaje jako ČSÚ sleduje většina statistických úřadů, resp. jejich ekvivalentů v jednotlivých státech. Údaje o zdraví a demografických ukazatelích evropských zemí zjišťuje a od národních statistických úřadů získává Eurostat. Jako příklad je zde uvedena Tabulka 10, která je výběrem dat pro země eurozóny a některé mimoevropské země, poskytována právě Eurostatem.

Tabulka 10 ukazuje vývoj věkové struktury v ČR a jeho srovnání s průměrem zemí EU, s průměrem původní patnáctky a s vybranými zeměmi. Eurostat samozřejmě poskytuje stejné informace za všechny země EU a eurozóny a také za některé mimoevropské země. Při srovnání údajů za rok 2004 ČR nevybočuje příliš významně z všeobecného průměru. Dá se tedy říci, že věková struktura je obdobná jako v zemích původní patnáctky (snad s výjimkou mírně vyššího podílu věkové skupiny 50–64). Ve všech zemích je zjevný trvalý mírný růst podílu skupiny 80+, který je však nejspíše způsoben rostoucí délkou života. Obecná tendence ke stárnutí populace se projevuje snižováním podílu u dvou nejmladších věkových skupin (s výjimkou Dánska v nejmladší skupině), která je doprovázena růstem relativního zastoupení kategorií 50–64 a 65–79. Tato tendence je výraznější u postkomunistických zemí, zejména u věkové skupiny 0–14. Ve věkové skupině 15–24 je u Polska a Estonska uváděn ještě mírný nárůst, v období 2000–2004 je však zřejmá stagnace a lze očekávat pokles podílu této věkové skupiny. ČR má „náskok“ a pokles podílu této skupiny začal již v roce 1999. Z uvedeného je patrné, že primární příčinou stárnutí populace není prodloužení věku, ale změna reprodukčního chování populace

Tabulka 10: Porovnání a vývoj věkové struktury obyvatelstva v některých evropských zemích (%).

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Proportion of population aged 0-14 years												
EU (25)	18.6	18.5	18.3	18.0	17.8	17.6	17.4	17.2	17.0	16.7	16.5	16.4
EU (15)	17.9	17.7	17.6	17.4	17.2	17.1	17.0	16.8	16.7	16.5	16.4	16.3
Belgium	18.2	18.1	18.0	17.9	17.8	17.7	17.7	17.6	17.6	17.5	17.4	17.3
Czech	20.0	19.4	18.9	18.3	17.9	17.4	17.0	16.6	16.2	15.9	15.6	15.2
Denmark	17.0	17.1	17.3	17.5	17.8	18.0	18.2	18.4	18.6	18.7	18.8	18.9
Germany	16.4	16.4	16.3	16.2	16.1	16.0	15.8	15.7	15.5	15.3	15.0	14.7
Estonia	21.6	21.2	20.9	20.5	20.0	19.5	18.9	18.3	17.7	17.2	16.6	16.6
Austria	17.8	17.8	17.8	17.8	17.7	17.5	17.3	17.1	16.9	16.7	16.5	16.3
Poland	24.1	23.7	23.1	22.5	21.9	21.1	20.3	19.6	19.1	18.4	17.8	17.2
Proportion of population aged 15-24 years												
EU (25)	14.3	14.0	13.8	13.7	13.5	13.3	13.2	13.1	12.9	12.9	12.8	12.7
EU (15)	14.1	13.8	13.5	13.2	13.0	12.8	12.6	12.5	12.3	12.3	12.2	12.2
Belgium	13.2	13.0	12.8	12.7	12.5	12.3	12.2	12.1	12.1	12.1	12.1	12.1
Czech	15.9	16.2	16.5	16.6	16.5	16.4	16.0	15.5	15.0	14.5	14.1	13.8
Denmark	13.9	13.7	13.5	13.2	12.8	12.4	12.0	11.7	11.3	11.1	11.1	11.0
Germany	12.3	11.8	11.4	11.2	11.0	11.0	11.1	11.1	11.3	11.4	11.5	11.7
Estonia	13.7	13.8	13.8	13.8	13.8	14.0	14.2	14.4	14.6	14.9	15.1	15.1
Austria	13.9	13.3	12.8	12.5	12.2	12.1	12.0	11.9	11.9	12.0	12.1	12.2
Poland	14.8	15.1	15.5	15.8	16.1	16.4	16.7	16.9	16.9	16.9	16.8	16.7
Proportion of population aged 25-49 years												
EU (25)	36.1	36.3	36.6	36.9	37.0	37.0	36.9	36.9	36.8	36.6	36.6	36.5
EU (15)	36.2	36.5	36.7	37.0	37.1	37.1	37.0	37.0	36.9	36.7	36.6	36.6
Belgium	36.8	37.0	37.2	37.3	37.2	37.1	36.9	36.7	36.5	36.3	36.2	36.0
Czech	35.9	35.8	35.7	35.8	35.6	35.6	35.7	36.0	36.3	36.4	36.5	36.7
Denmark	37.9	37.8	37.5	37.2	36.9	36.7	36.5	36.4	36.3	36.2	35.9	35.7
Germany	37.0	37.4	37.6	38.1	38.4	38.4	38.2	38.0	37.6	37.4	37.1	36.9
Estonia	34.1	34.2	34.4	34.6	34.7	34.8	34.8	34.7	34.7	34.7	34.7	34.7
Austria	37.2	37.6	37.8	38.3	38.5	38.4	38.3	38.2	38.2	38.1	38.0	37.9
Poland	36.0	36.2	36.4	36.7	36.7	36.7	36.6	36.6	36.3	36.2	36.1	36.1
Proportion of population aged 50-64 years												
EU (25)	16.6	16.5	16.5	16.4	16.6	16.8	17.0	17.2	17.4	17.6	17.8	17.9
EU (15)	16.8	16.8	16.8	16.7	16.9	17.1	17.3	17.5	17.6	17.8	17.9	17.9
Belgium	16.4	16.3	16.2	16.1	16.2	16.4	16.6	16.7	16.9	17.1	17.3	17.5
Czech	15.3	15.5	15.8	16.0	16.5	17.0	17.6	18.1	18.7	19.4	19.9	20.4
Denmark	15.7	16.0	16.4	16.9	17.5	18.0	18.4	18.7	19.0	19.2	19.4	19.6
Germany	19.3	19.3	19.3	18.9	18.8	18.8	18.9	19.0	18.9	18.9	18.8	18.7
Estonia	18.1	17.9	17.6	17.3	17.3	17.3	17.4	17.7	17.7	17.8	17.8	17.8
Austria	16.3	16.4	16.5	16.3	16.4	16.7	17.0	17.3	17.5	17.8	18.0	18.1
Poland	14.6	14.3	14.0	13.8	13.9	14.1	14.5	14.9	15.4	15.9	16.4	17.0
Proportion of population aged 65-79 years												
EU (25)	11.0	11.1	11.2	11.4	11.6	11.9	12.1	12.3	12.3	12.4	12.4	12.5
EU (15)	11.3	11.4	11.5	11.7	12.0	12.2	12.4	12.6	12.6	12.7	12.7	12.8
Belgium	11.7	11.8	11.9	12.2	12.5	12.9	13.2	13.3	13.2	13.1	13.0	13.0
Czech	10.2	10.3	10.4	10.6	10.9	11.2	11.4	11.5	11.4	11.3	11.2	11.1
Denmark	11.6	11.5	11.4	11.3	11.1	11.0	10.9	10.9	10.8	10.8	10.8	10.9
Germany	11.1	11.2	11.3	11.5	11.8	12.1	12.4	12.7	12.9	13.1	13.4	13.8
Estonia	9.8	10.2	10.5	10.9	11.4	11.9	12.1	12.3	12.6	12.8	13.0	13.0
Austria	11.2	11.1	11.2	11.4	11.6	11.8	12.0	12.0	11.9	11.7	11.5	11.4
Poland	8.4	8.6	8.8	9.1	9.4	9.7	10.0	10.1	10.3	10.5	10.5	10.6
Proportion of population aged 80 years and more												
EU (25)	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.5	3.4	3.4	3.6	3.8	3.9	4.0
EU (15)	3.7	3.8	3.9	3.9	3.8	3.7	3.7	3.7	3.8	4.0	4.1	4.2
Belgium	3.7	3.7	3.8	3.8	3.7	3.6	3.5	3.5	3.7	3.8	4.0	4.1
Czech	2.6	2.7	2.8	2.7	2.6	2.4	2.3	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9
Denmark	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.0
Germany	3.9	4.0	4.1	4.0	3.9	3.7	3.5	3.6	3.8	3.9	4.1	4.2
Estonia	2.7	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7	2.8	2.8
Austria	3.7	3.8	3.9	3.8	3.7	3.5	3.4	3.4	3.6	3.8	3.9	4.1
Poland	2.1	2.1	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	2.0	2.1	2.2	2.4

Source: Eurostat/U.S. Bureau of the Census

a s tím související snižování porodnosti. V postkomunistických zemích je tento efekt zesílen probíhajícím zvyšováním věku prvorodiček.

Závěrem

Uvedený průřez vybranými databázemi spravovanými Českým statistickým úřadem je ukázkou, jaká data a jak ČSÚ zpracovává. Je samozřejmé, že uvedená data získají zcela novou informační hodnotu, jsou-li využita v kombinaci s dalšími datovými zdroji, například databází Národního onkologického registru. Prvním všeobecně prospěšným výstupem takové spolupráce je nově spuštěný portál o epidemiologii nádorů v ČR, který využívá podporu demografických dat ČSÚ (www.svod.cz).

Data spravovaná ČSÚ mohou výrazně napomoci validaci epidemiologických dat a jsou nezbytná pro prognózy dalšího možného vývoje. Výše uvedené zdroje budou také využity pro hodnocení humánních a ekologických rizik ve vztahu k incidenci a mortalitě nádorových onemocnění.

Odkazy: www.czso.cz
epp.eurostat.cec.eu.int

Poznámka: Členění podle krajů ve výše uvedených příkladech je podle územně správního uspořádání platného do 31.12.1999. Výstup podle „nových“ krajů je samozřejmě pouze technický problém.

METODICKÉ MOŽNOSTI HODNOCENÍ ZDRAVOTNÍCH RIZIK NA POPULAČNÍ ÚROVNI S VYUŽITÍM DOSTUPNÝCH ENVIRONMENTÁLNÍCH DAT A EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR

METHODICAL ASPECTS OF POPULATION-BASED AND ENVIRONMENTALLY RELATED CANCER RISK ASSESSMENT IN THE CZECH REPUBLIC

ČUPR P.¹, KOPTÍKOVÁ J.², ŠANTROCH J.³, BARTOŠ T.¹, BEDNÁŘOVÁ Z.¹, MUŽÍK J.², HOLOUBEK I.¹, DUŠEK L.^{1,2}

¹ PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

³ ČESKÝ HYDROMETEOROLOGIKÝ ÚSTAV, PRAHA

Souhrn

Článek se zabývá problematikou hodnocení karcinogenních rizik na populační úrovni a komentuje dostupnost potřebných dat v České republice. Rozbor mezinárodně používané metodiky hodnocení vlivu environmentálních polutantů prokázal, že Česká republika je dostatečně datově vybavena pro tento typ analýz. Práce s environmentálními databázemi byla dokumentována na příkladu informačních systémů sledujících kvalitu ovzduší. Reprezentativní epidemiologická data o zhubných nádorech jsou dostupná v podobě online software na portálu NOR: www.svod.cz. Již pilotní studie s arsenem, kadmium, benzo(a)pyrenem a benzenem odhalila velké rozdíly v rizikovitosti jednotlivých látek a také rozdíly mezi regiony ČR. Databáze Národního onkologického registru v tomto systému hraje nepostradatelnou roli jako zdroj populačních referenčních standardů pro hodnocení rizika. Environmentální studie mohou naopak významně přispět k vizualizaci dat epidemiologických dat implementací geografických informačních systémů. Práce je pilotní metodickou studií pro rozsáhlejší zhodnocení zdravotních rizik české populace ve vztahu k zhubným nádorům.

Klíčová slova: hodnocení rizik, onkologický registr, GIS.

Summary

Paper is focused on cancer risk assessment and its methodical and information background in the Czech Republic. The study proved that there are sufficient data sources, both environmental and epidemiologic. Representative epidemiologic cancer data are available in web portal of National Cancer Registry (NCR): www.svod.cz. Even pilot study with arsenic, cadmium, benzene and benzo(a)pyrene indicated remarkable differences not only among model pollutants but also among regions of the country. Database of NCR with more than 1,3 million cancer cases reported since 1977 forms an indispensable base for definition of reference standards in risk assessment studies. And on the other hand, environmental projects can enrich NCR with implementation of geographic information systems. Paper is a pilot methodical introduction to more representative evaluation of health status of Czech population as related to cancer risks.

Key words: risk assessment, cancer registry, GIS.

Úvod

Iniciace nádorového bujení je podmíněna řadou různých, navzájem souvisejících faktorů s možnými synergistickými či právě naopak antagonistickými účinky. Dědičné mutace nebo polymorfismus vybraných genů, environmentální agens, které ovlivňují incidenci somatických genetických změn, a některé další systémové a lokální faktory se ve vzájemné kombinaci zcela jistě podílejí na procesech vedoucích ke vzniku rakoviny [1,2]. V důsledku této komplikované podstaty vlivů je hodnocení populačních rizik ve vztahu k nádorovým onemocněním velmi složitý a komplexní problém. Dnes již známe řadu možných faktorů a hledisek, pomocí nichž je můžeme analyzovat obraz možných

expozic či rizikových vlivů. Postupně vzniká ucelenější obraz poznání, který zcela jistě umožní i předcházet nepříznivým následkům [3,4].

Znečištění ovzduší je jedním z faktorů, které se spolupodílejí na ovlivnění lidského zdraví. Za posledních několik desítek let byla nashromážděna řada důkazů o negativním působení znečištěného ovzduší na lidské zdraví [6,7]. V exponované populaci můžeme pozorovat zvýšený výskyt onemocnění dýchacího ústrojí, alergických onemocnění, nemocnost a úmrtnost osob s chronickým onemocněním dýchacího a kardiovaskulárního ústrojí, snížení reprodukčních schopností, ale také výskyt nádorových onemocnění, na kterých se může určitou měrou podílet expozice

karcinogenním látkám z ovzduší [5]. Tyto skutečnosti samozřejmě platí i pro českou populaci. Na národním portálu sloužícím pro analýzy populačních dat epidemiologie nádorů v ČR (www.svod.cz) lze nalézt jednoznačně zvýšenou incidenci i mortalitu karcinomu plic v regionech se zhoršenou kvalitou ovzduší.

Snižování koncentrací znečišťujících látek v ovzduší vytváří podmínky pro zlepšení ukazatelů zdravotního stavu, které jsou v souvislosti s expozicí populace těmto látkám uváděny [5]. Otázkou je, nakolik a jakými přístupy a metodami lze tento vliv teoreticky a prakticky hodnotit v běžné praxi. Pro odpověď na tuto otázku jsme analyzovali využitelnost dostupných populačních dat o zdravotním stavu obyvatel a environmentálních dat v metodice hodnocení zdravotních rizik [3–6, 8–18].

Výběr parametrů zdravotního stavu obyvatel

Výběr ukazatelů o incidenci nádorových onemocnění byl proveden v úvodní části této pilotní studie tak, aby odrážel nejvíce pravděpodobné vlivy faktorů životního prostředí. Přestože je známa řada možných příčin vzniku ZN, komplexní hodnocení možných rizik a jasné vymezení preventabilních složek je stále nemožné. Iniciační většina nádorových onemocnění je podmíněna vzájemnými interakcemi řady faktorů, které vznikají následkem několika recesivních genetických událostí nebo interakcí environmentálních faktorů s pacientovou vlastní DNA. Jen velmi malé procento onkologických onemocnění je podmíněno čistě genetickými příčinami. I samotná interpretace interakce genetických a environmentálních faktorů stále zůstává značně komplikovanou záležitostí [19].

Jednotlivé typy onkologických onemocnění se ve své incidenci a prevalenci liší více než řádově, a to jak vzhledem k různým typům populací, tak i geografické poloze dané populace. Konvergence cizí populace k epidemiologickým hodnotám v dané lokalitě, známé na příkladu imigrantů, vylučuje vysvětlení čistě jen pomocí genetických faktorů. Na základě tohoto zjištění byly již v šedesátých letech učiněny závěry, z nichž vyplývalo, že většina onkologických onemocnění je ve svém principu preventabilní, přičemž vhodnou volbou či změnou životního stylu a stavem životního prostředí, lze značnému množství případů onemocnění předejít.

Dnes je již známo, a na řadě nejenom epidemiologických studií prokázáno, poměrně velké množství faktorů iniciačních rakovinu. Mezi nejvýznamnější patří zcela jistě kouření, obezita a několik onkogenních virů, dále též profesní rizika ve vztahu k určitým typům onkologických onemocnění [8–10, 20–23]. Poměrně velký podíl celosvětové variability v epidemiologických parametrech, a to nejenom u častějších typů nádorů, jakými jsou rakovina prsu, prostaty, tlustého střeva a konečníku, zůstává i přesto nadále nevysvětlen [24]. V rámci řešení tohoto projektu byla zařazena do výše zmíněných prostorových a časových analýz data o incidencích následujících diagnostických skupin zhoubných novotvarů:

- incidence ZN tlustého střeva a konečníku (diagnózy C18, C19, C20, C21),
- incidence ZN plic (diagnóza C34),
- incidence ZN prsu (diagnóza C50 – pouze ženy),
- incidence ZN prostaty (diagnóza C61 – pouze muži),
- incidence ZN varle (diagnóza C62 – pouze muži).

Je ovšem na místě zdůraznit, že hodnocení onkologických rizik na populační úrovni rozhodně nelze provádět prostou korelací sumárních incidenčních a mortalitních dat s environmentálními charakteristikami daného území v daném čase. Řada zhoubných nádorů se před svým zachycením zdravotnickým systémem dlouho vyvíjí a jejich hostitel (budoucí pacient) může migrovat a také i v tomto prediagnostickém období procházet řadou vlivů. V působení externích vlivů i vlivů souvisejících s životním stylem existuje tedy časové okno, perioda, která musí být v analýzách respektována, i když ji na populační úrovni nelze přesně určit. Jedinou cestou, jak zabránit zkreslení, je sledovat nejen sumární incidenci a mortalitu pro nádory jako takové, ale respektovat co nejpodrobnější charakteristiky pacientů a diagnostickou identifikaci nově zachycených případů. Nádor zachycený v časném stadiu u mladého člověka indikuje externí nebo genetický vliv jistě silněji (pravděpodobněji) než velmi pokročilé stadium onemocnění zachycené u člověka ve vyšším věku. Z parametrů, které musí být při hodnocení rizik respektovány na straně epidemiologických onkologických databází, lze jmenovat především:

- **diagnostickou skupinu zhoubných nádorů**
 - Onkologie je diagnosticky velmi heterogenní terén a bez rozlišování jednotlivých diagnostických skupin nelze sumární čísla interpretovat. Zcela jinou vazbu k vlivu externích faktorů budou mít nádory mozku, hematologické malignity a např. nádory plic.
- **klinické stadium onemocnění v době diagnózy**
 - Pokročilost onemocnění určuje dobu, po kterou byl nádor v těle před vlastní diagnózou. U pomalu rostoucích nádorů se tak velmi snižují možnosti přímé korelace s možnými externími vlivy v daném místě a čase.
- **pohlaví pacienta**
 - Některé malignity samozřejmě může mít pouze jedno z pohlaví, např. nádory pohlavních orgánů. U jiných je ale při hodnocení rizik užitečné pohlaví sledovat, neboť se mohou lišit např. životním stylem.
- **věk pacienta v době diagnózy**
 - Velmi podstatný parametr, neboť incidence i mortalita má u jednotlivých diagnostických skupin daný typický věkově specifický průběh. Záchyt nádorů mimo tuto typickou křivku může indikovat vliv externích faktorů. Jelikož jde o parametry, které jsou zároveň běžným a minimálním záznamem onkologických epidemiologických registrů, neměl by být problém využít je i pro hodnocení populačních rizik. Dojde tím sice ke zkomplikování interpretace všech nalezených korelačních vztahů, nicméně je to nutná cena, kterou platíme za korektní interpretaci výsledků. Situaci přitom umíme ještě více zkomplikovat, neboť už samotný záchyt malignity a také doba přežití diagnostikovaného pacienta souvisí se stavem, možnostmi a výkonností zdravotnictví v dané oblasti. Tím bychom ale výrazně překročili záměr a možnosti tohoto úvodního sdělení, proto se dále primárně zaměříme na popis dostupných environmentálních dat a metodických postupů.

Využitelnost dostupných zdrojů environmentálních dat s ohledem na zdraví populace

Jako hlavní zdrojovou databázi pro charakterizaci nejvýznamnějších environmentálních faktorů jsme v této pilotní studii využili databázi ČHMU o míře imisního

zatížení látkami s potenciálním karcinogenním efektem ve volném ovzduší. Do analýzy byly zařazeny látky s bezprahovým typem účinku: benzo(a)pyren, benzen, arzen a kadmium. Dílčí databáze obsahují průměrné roční imisní koncentrace těchto látek gridové síti 2x2 km pro celou plochu ČR. Všechna tato vstupní data byla implementována do analytického GIS prostředí (geografické informační systémy) jednotlivých podkladových vrstev. ČHMU vytvořil tyto vrstvy v rámci řešení projektu VaV/740/3/02 jako výstup statistických analýz s využitím výsledků reálných monitorovacích měření z více než 150 měřicích stanic ČR v kombinaci s aplikací rozptylových modelů (aplikace Bayesovské asimilace – [25], interpolace s využitím metody kriging, IDW, Radial Basic Function).

Metodika hodnocení zdravotních rizik

Data o míře kontaminace volného ovzduší pro daný rok byla využita pro retrospektivní vyhodnocení potenciálních zdravotních rizik s důrazem na karcinogenní efekty přítomných polutantů. Hodnocení zdravotních rizik je metodický postup, který umožňuje systematickým vyhodnocováním škodlivých faktorů odhadnout a kvantifikovat vliv faktorů prostředí na zdraví [26–29]. Metodika umožňuje na základě souboru informací o působících látkách a jejich vlivu na zdraví modelovat pravděpodobné dopady na zdravotní stav populace, ovšem při znalosti těchto faktorů a při znalosti stavu dané populace. Výhodou je možnost prospektivního modelování vlivu ještě neexistujících situací. Metodika zahrnuje následující základní kroky:

- identifikace nebezpečnosti,
- určení vztahu dávka – odpověď,
- hodnocení expozice charakterizace rizika,
- řízení a komunikace rizika.

Identifikace nebezpečnosti

Účelem tzv. identifikace nebezpečnosti je posoudit závažnost důkazů o nežádoucích účincích studovaného faktoru na člověka. Provádí se na základě hodnocení dat získaných z pozorování u lidí, z experimentálních studií na zvířatech, na izolovaných orgánech, tkáních, buněčných systémech nebo z dat získaných ze studií vztahů mezi chemickou strukturou a biologickou účinností látek (QSAR). Standardní návody pro toto hodnocení mnoho světových organizací (WHO, OECD, EU, US EPA, US ATSDR, IPCS, FDA). Údaje o nebezpečnosti látek lze vyhledat v toxikologických databázích.

Určení vztahu „dávka – účinek“

Pro posouzení zdravotních rizik se využívá několika možných přístupů a postupů. Existují dva základní vstupy do procesu odhadu zdravotních rizik. První vychází z epidemiologických studií, které vyhledají vztah mezi dávkou (expozicí) a účinkem u člověka. Druhým vstupem jsou experimentálně získané toxikologické charakteristiky látek aproximované do hodnot blízkých se reálné expozici člověka. Hlavním cílem tohoto hodnocení je stanovení maximální úrovně stresoru (koncentrace chemické látky), která škodlivě neovlivní hodnocený „endpoint“. Lze hovořit o stanovení ještě bezpečné = limitní expozice. Na základě experimentálních a epidemiologických dat US EPA stanovuje v rámci informačního systému IRIS tyto koncentrační úrovně (CSF, IUR, ...), jejichž podrobnější definice jsou uvedeny v následujícím textu.

Princip stanovení konstanty karcinogenního potenciálu v praxi vychází z hypotézy, že vztah mezi velmi nízkými dávkami studované látky a vyvolaným efektem (vznikem nádoru) bude lineární. To umožňuje stanovit směrnici závislosti takového lineárního vztahu a na základě znalosti expozice odhadovat pravděpodobnost vzniku nádorových procesů (cancer slope factor – CSF). Pokud se použije pro tento vztah nelineární závislost, je odhad efektu často o 3–4 řády nižší. Pro použití lineárního modelu však hovoří větší „míra ochrany“ zdraví. V posledních letech však US EPA v IRIS systému (a také WHO) preferuje pro stanovení karcinogenního efektu využití hodnot inhalačních jednotek rizika rakoviny (dále IUR). Na základě nových poznatků o farmakokinetice a metabolismu celé řady karcinogenních látek tak byly přehodnoceny dříve používané hodnoty CSFi na IUR dle metodiky EPA [26].

Hodnocení expozice

Expozice je zjednodušeně definována jako „kontakt“ člověka s chemickým, biologickým nebo fyzikálním faktorem. Její posouzení je klíčovou a současně nejobtížnější fází hodnocení rizika. V tomto kroku je odhadována velikost, četnost a doba trvání expozice sledovanými látkami a také velikost, povaha a typ populace, která je daným látkám vystavena. Výstupem hodnocení je numerický odhad přijaté dávky, který je dále použit v charakterizaci rizika. Základním předpokladem pro správné hodnocení expozice je určení všech pravděpodobných expozičních cest (vstupů) a jejich charakteristika s ohledem na zájmovou populaci.

Kvantitativní odhad expozice sledovanými látkami je spolu s hodnocením dávka – odpověď určující pro charakterizaci rizika. K tomuto účelu jsou sestavovány expoziční scénáře, které umožňují odhadovat velikost expozice. Obsahem scénáře je soubor vybraných expozičních parametrů, které umožňují charakterizovat a specifikovat expozici dané populace.

Inhalační expozice - pro výpočet chronického denního příjmu inhalační cestou *CDI* platí následující rovnice:

$$CDI = CA \cdot IF \quad r1$$

kde je CA koncentrace v ovzduší
IF faktor příjmu

Pro samotný faktor příjmu pak platí

$$kde je \quad IR \quad \text{inhalované množství} \quad r2$$

$$ET \quad \text{doba expozice}$$

$$EF \quad \text{frekvence expozice}$$

$$BW \quad \text{váha těla}$$

$$AT \quad \text{čas průměrování}$$

$$ED \quad \text{trvání expozice}$$

Charakterizace karcinogenních rizik

Výpočet karcinogenního rizika se provádí podle následujícího vztahu:

$$CVRK = LAIC \times IUR \quad r3$$

- kde *LAIC* je průměrná celoživotní koncentrace.

Hodnoty IUR jsou ve většině případů odvozeny od dříve používaných hodnot CSF a je možné je použít v případě standardního expozičního scénáře, kdy uvažujeme následující parametry expozičního scénáře:

<i>IR</i>	inhalované množství	20 m ³ .den ⁻¹
<i>ET</i>	doba expozice	24 hod.den ⁻¹
<i>EF</i>	frekvence expozice	365 dní.rok ⁻¹
<i>BW</i>	váha těla	70 kg
<i>AT</i>	čas průměrování	ED x 365 dnů.rok ⁻¹
<i>ED</i>	trvání expozice	70 let

V případě odchylky v některém parametru je nutné zařadit do výpočtu další korekce v přímé či nepřímé úměře k výslednému riziku (vztah mezi jednotlivými parametry definuje rovnice r2).

Takto vypočítané riziko (*CVRK*) se považuje za celoživotní vzestup pravděpodobnosti incidence nádorových onemocnění nad průměr pro populaci i jednotlivce, vždy v důsledku definované expozice daným faktorem. V případě odhadu karcinogenního rizika, kde se předpokládá bezprahový typ účinku, je tedy hodnocenou informací navýšení incidence onkologických onemocnění v populaci exponovaných lidí (*CVRK*). V oficiální literatuře je za hranici akceptovatelného rizika považován interval 1–100 případů zhoubného novotvaru v milionové populaci ($1 \cdot 10^{-6}$ až $1 \cdot 10^{-4}$) [29]. Hraniční úroveň rizika je ovšem nutné stanovit vždy pro každou danou regionálně specifickou studii [30]. Pravděpodobnostní riziko slouží především k relativnímu porovnání s referenčními oblastmi. Hodnocení absolutních hodnot predikovaných na základě aplikace konkrétního expozičního scénáře není možné.

Aplikace GIS v pilotní studii na datech Národního onkologického registru

Pro tuto pilotní studii byl vybrán jako analytický nástroj GIS (geografický informační systém, ArcGIS 8, ESRI). Výhody jeho použití spočívají především v možnosti paralelního provedení prostorových a časových analýz v systému i několika zdrojových databázích. V případě incidencí zhoubných novotvarů jsou mapy prezentovány s dvěma informačními GIS vrstvami. Plochy představují barevně odlišené regiony – okresů, a to na základě průměrných hodnot incidencí za celé hodnocené období (1995–2002). Na ploše každého okresu je pak informační sloupcový graf časového vývoje hodnoceného parametru pro daný rok.

Pro hodnocení inhalační expozice byl použit expoziční scénář, který předpokládá, že lidé jsou vystaveni hodnoceným koncentracím celých 24 hodin. Tento přístup nadhodnocuje význam koncentrací látek ve venkovním ovzduší, ale celkovou expozici nadhodnocuje pouze v případě, že jsou koncentrace ve venkovním ovzduší vyšší než uvnitř budov.

Bylo hodnoceno karcinogenní riziko expozice arsenu, kadmia, benzenu a benzo(a)pyrenu pro roky 2003 a 2004, zvlášť pro jednotlivé látky dostupné v databázi celého území ČR. Výsledné úrovně rizik jsou prezentovány jednotlivě a jako

suma rizik odpovídající jejich součtu (viz Obr. 1 – rok 2004). Z výsledků pro oba roky je patrné, že ke karcinogennímu riziku nejvýznamněji přispívá expozice benzo(a)pyrenu v menší míře benzenu a arsenu. Naopak kadmium představuje v celkovém riziku naprosto minoritní podíl.

Z rozložení odhadů rizika je možné usoudit na jeho eskalaci v aglomeracích větších měst (zejména Praha a Ostrava) a také v blízkosti významných dopravních komunikací. Lze tedy konstatovat, že příspěvek dopravy k těmto rizikům je významný (Praha + přilehlé dálniční spojení). Nejvyšších rizikových hodnot je však dosažováno v průmyslových oblastech Ostravska a severních Čech, kdy hodnoty pravděpodobnostního rizika vzniku nádorových onemocnění překračují hranici 1:10000. Doplnující analýzou pak bylo vyhodnocení území, kde jsou překračovány imisní limity dané naší legislativou pro dané látky přispívající ke zdravotním rizikům (Obr. 2.). Jednalo se o hlavně o benzo(a)pyren.

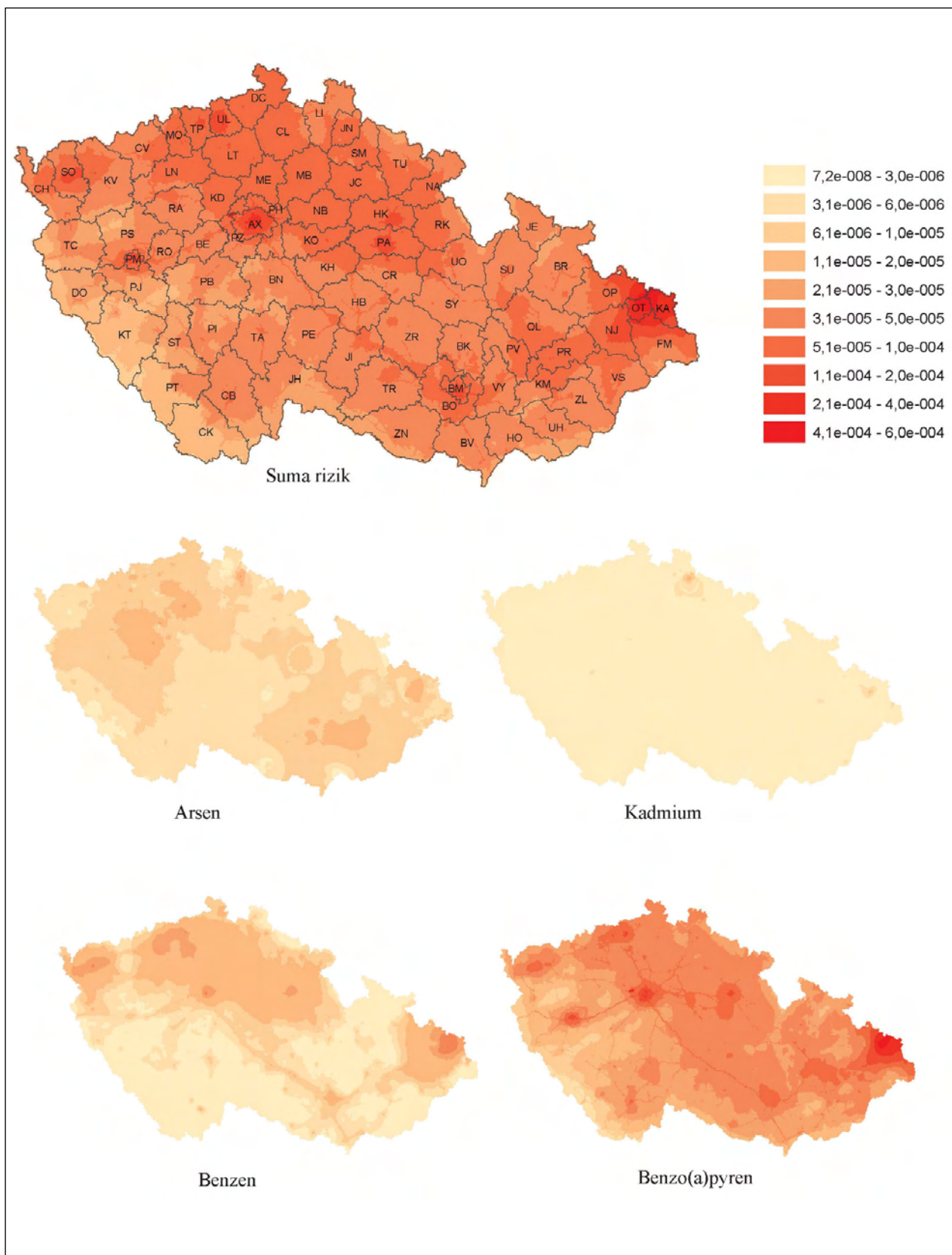
Podrobnější analýza dat skutečného výskytu ZN byla provedena paralelně. Samotné srovnání aktuálních koncentrací a z nich vypočítaných odhadů zdravotních rizik se skutečnou incidencí různých novotvarů je ovšem problematické. Problémem pro Českou republiku také je, že věrohodné a kvantifikovatelné údaje o stavu životního prostředí máme za období, kdy ještě nemáme k dispozici plně validovaná epidemiologická data. Tato skutečnost se ale ve velmi krátké době změnila díky připravené metodice hodnocení a podchyceným environmentálním datům bude možné plošné a plně kvantifikovatelné hodnocení rizik.

Závěr

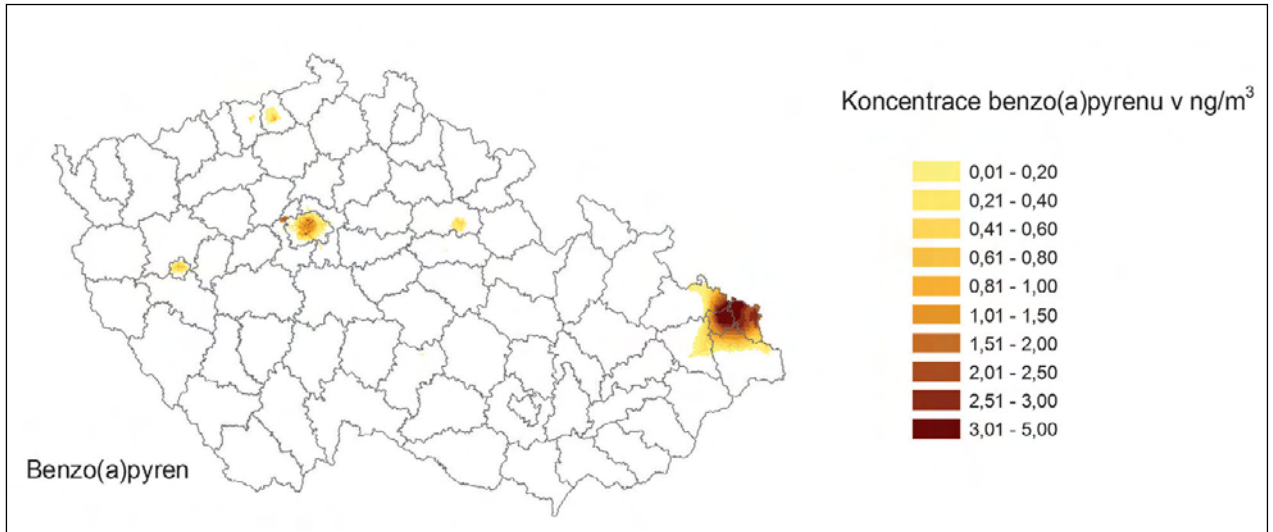
Na příkladu dat o kvalitě ovzduší práce dokumentuje dostupnost environmentálních dat, aktuálních pro území České republiky. Rovněž jsou takto k dispozici reprezentativní data o epidemiologii zhoubných nádorů (www.svod.cz) a mezinárodně používaná, validovaná metodika hodnocení karcinogenních rizik na populační úrovni. Lze tedy konstatovat, že v České republice je možné data Národního onkologického registru (NOR) využít jako velmi cenný zdroj informací pro hodnocení zdravotních rizik. Tato data představují velmi cenný zdroj informací pro definici referenčních hodnot karcinogenního rizika, ať již pro celou populaci nebo na regionální úrovni. A naopak zde dokumentovaná implementace geografických informačních systémů by velmi prospěla vizualizaci dat NOR.

Poděkování

Projekt byl realizován za podpory MŽP ČR, MŠMT MSM 0021622412 INCHEMBIOL a ČHMÚ.



Obr. 1: Výsledky hodnocení potenciálních zdravotních rizik plynoucích z inhalační expozice vybraným karcinogenním látkám (pro definovaný modelový expoziční scénář; CVRK pro rok 2004, zdroj vstupních dat ČHMÚ).



Obr. 2: Prostorové vymezení území, na kterém je nutné snížení koncentrací benzo(a)pyrenu s využitím metody srovnání s platným limitem pro volné ovzduší (polygony identifikující, o kolik je nutné snížit koncentraci; data pro rok 2004).

Tab. 1: Dostupná environmentální data v ČR vhodná pro hodnocení humánních rizik v kombinaci s databází populační onkologie.

Data	Charakter dat	Monitoring
Radonová mapa ČR	polygonální mapy radonového rizika	ČGS – Česká geologická služba
Imisní koncentrace nejvýznamnějších polutantů v ovzduší (databáze ISKO)	Oxid dusičitý, Oxid siřičitý PM10 Arsen, Kadmium Benzen, Benzo(a)pyren (gridový model 2 x 2 km)	od 1995. (ČHMÚ – Český hydrometeorologický ústav, ISKO – Informačního systému kvality ovzduší)
Znečištění pitné vody	veřejné vodovody; veřejné a soukromé studny	1996–2004 (SZÚ – Státní zdravotní ústav)
Imisní zátěž volného ovzduší POPs	kontinuální monitoring pasivního vzorkování 50 lokalit v ČR metodou	od 1995 (RECETOX – Výzkumné centrum pro chemii životního prostředí, MU, Brno)
Koncentrace polutantů v půdě	bazální monitoring půd, registr kontaminovaných ploch, databáze RECETOX	od 1990 (ÚKZÚZ – Ústřední kontrolní a zkušební ústav zemědělský; RECETOX)
Obsahy látek a dalších stresových faktorů v potravinách na trhu v ČR	koncentrace polutantů; analýzy spotřebního koše (1997)	od 1994 (SZÚ)
Kontaminace povrchových a podzemních vod	koncentrace polutantů	od 1994 (ČHMÚ)

Literatura

1. Ponder BA: Cancer genetics. *Nature* 2001;411:336-341.
2. Polyak K: On the birth of breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001;1552:1-13.
3. Tsai P-J, Shieh H-Y, Lee W-J, et al.: Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry. *The Science of The Total Environment* 2001;278:137-150.
4. Zhao Y, Wang S, Aunan K, et al.: Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis. *Science of The Total Environment*; In Press, Corrected Proof.
5. Okona-Mensah KB, Battershill J, Boobis A, et al.: An approach to investigating the importance of high potency polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the induction of lung cancer by air pollution. *Food and Chemical Toxicology* 2005;43:1103-1116.
6. Kameda Y, Shirai J, Komai T, et al.: Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: size distribution, estimation of their risk and their depositions to the human respiratory tract. *Science of The Total Environment* 2005;340:71-80.
7. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, et al.: Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* 2004;14:473-486.
8. Cecilia M, Gosta A, Ragnar R: Environmental risk factors for lung cancer among Swedish men. *Lung Cancer* 1996;14:S236-S237.
9. Gurjar BR, Mohan M, Sidhu KS: Potential Health Risks Related to Carcinogens in the Atmospheric Environment in India. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1996;24:141-148.
10. Chen S-C, Liao C-M: Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources. *Science of The Total Environment*; In Press, Corrected Proof.
11. Kriek E, Rojas M, Alexandrov K, et al.: Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in humans: relevance as biomarkers for exposure and cancer risk. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1998;400:215-231.
12. Liao C-M, Chiang K-C: Probabilistic risk assessment for personal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in Taiwanese temples. *Chemosphere*; In Press, Corrected Proof.
13. Nadon L: Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Fuel and Energy Abstracts* 1996;37:135-135.
14. Neri M, Ugolini D, Bonassi S, et al.: Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage: II. Results of a comprehensive literature search and meta-analysis. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2006;612:14-39.
15. Shen X-b, Wang G-x, Huang Y-z, et al.: Analysis and estimates of attributable risk factors for lung cancer in Nanjing, China. *Lung Cancer* 1996;14:S107-S112.
16. Spurny KR: Chemical mixtures in atmospheric aerosols and their correlation to lung diseases and lung cancer occurrence in the general population. *Toxicology Letters* 1996;88:271-277.
17. Tam BN, Neumann CM: A human health assessment of hazardous air pollutants in Portland, OR. *Journal of Environmental Management* 2004;73:131-145.
18. Woodruff TJ, Caldwell J, Coglian VJ, et al.: Estimating Cancer Risk from Outdoor Concentrations of Hazardous Air Pollutants in 1990. *Environmental Research* 2000;82:194-206.
19. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK: Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N.Engl.J.Med.* 2000:78 – 85.
20. Du Y-x, Cha Q, Chen X-w, et al.: An epidemiological study of risk factors for lung cancer in Guangzhou, China. *Lung Cancer* 1996;14:S9-S37.
21. Farmer PB, Singh R, Kaur B, et al.: Molecular epidemiology studies of carcinogenic environmental pollutants: Effects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in environmental pollution on exogenous and oxidative DNA damage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2003;544:397-402.
22. Gao Y-t: Risk factors for lung cancer among nonsmokers with emphasis on lifestyle factors. *Lung Cancer* 1996;14:S39-S45.
23. Kellen E, Zeegers M, Paulussen A, et al.: Does occupational exposure to PAHs, diesel and aromatic amines interact with smoking and metabolic genetic polymorphisms to increase the risk on bladder cancer?; The Belgian case control study on bladder cancer risk. *Cancer Letters*; In Press, Corrected Proof.
24. Peto J, Cuckle H, Doll R, et al.: Respiratory cancer mortality of Welsh nickel refinery workers. In: *Nickel in the Human Environment: Proceedings of a Joint Symposium*. . In, March, 1983. IARC Scientific Publ. No. 53. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, p. 36-46., Agency for Research on Cancer, Lyon, France., 1984:36-46.
25. Gelman AB, Carlin JS, Stern HS, et al.: *Bayesian data analysis*. CRC. London, 1997.
26. EPA: *Assessment Guidance for Superfund, Volume I, Human Health Evaluation Manual, (Part A)*. In Washington, DC, Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1989.
27. EPA: *Risk Assessment Guidance for Superfund, vol. I, Human Health Evaluation Manual. Part B. Development of Risk-based Preliminary Remediation Goals (Interim)*. In Washington, DC, Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1991a.
28. EPA: *Role of the Baseline Risk Assessment in Superfund Remedy Selection Decisions*. In Washington, DC, Office of Solid Waste and Emergency Response, US Environmental Protection Agency, 1991b.
29. Wcislo E, Ioven D, Kucharski R, et al.: Human health risk assessment case study: an abandoned metal smelter site in Poland. *Chemosphere* 2002;47:507-515.
30. Cupr P, Skarek M, Bartos T, et al.: Assessment of human health risk due to inhalation exposure in cattle and pig farms in south Moravia. *Acta Veterinaria Brno* 2005;74:305-312.