

## REGISTRACE DAT TVOŘÍ NEZBYTNOU INFORMAČNÍ ZÁKLADNU SOUČASNÉ ONKOLOGIE

## DATA REGISTRIES FORM INDISPENSABLE INFORMATION BASE OF CURRENT ONCOLOGY

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

<sup>1</sup> LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

<sup>2</sup> MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

<sup>3</sup> LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI

<sup>4</sup> 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   |
|---|---|--|
| <b>GLOBOCAN 2002</b><br><a href="http://www-dep.iarc.fr/">http://www-dep.iarc.fr/</a>   | 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, přepočten na 100 000 osob a věkově standardizované přepočty - ASR(W)/. Všechny země světa k roku 2002.   |
| <b>Cancer Incidence in Five Continents (CI5 I-VIII)</b><br><a href="http://www-dep.iarc.fr/">http://www-dep.iarc.fr/</a>                        | 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, přepočten 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.  |
| <b>WHO mortality database</b><br><a href="http://www-dep.iarc.fr/">http://www-dep.iarc.fr/</a>  | 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, přepočten na 100 000 osob a věkově standardizované přepočty - ASR(W)/. Dále populační data jednotlivých zemí. Celosvětová data WHO databank, WHO Statistical Information System (WHOSIS) ( <a href="http://www.who.int/whosis">http://www.who.int/whosis</a> ). Dostupné období je v rozmezí 1950–2003 dle jednotlivých národních zdrojů. |
| <b>Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS)</b><br><a href="http://www-dep.iarc.fr/accis.htm">http://www-dep.iarc.fr/accis.htm</a> | 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.   |
| <b>The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program</b><br><a href="http://seer.cancer.gov/">http://seer.cancer.gov/</a>          | National Cancer Institute (NCI), U.S. National Institutes of Health   | Incidence a mortalita u nádorových onemocnění dle věku, pohlaví, rasy, diagnózy /absolutní počty, přepočten na 100000 osob a věkově standardizované přepočty/. Spojené státy americké, sledované období je 1973–2002.  |
| <b>EBMT Registry</b><br><a href="http://www.ebmt.org/">http://www.ebmt.org/</a>   | 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.  |
| <a href="http://www.cancerindex.org/">http://www.cancerindex.org/</a>   | 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.

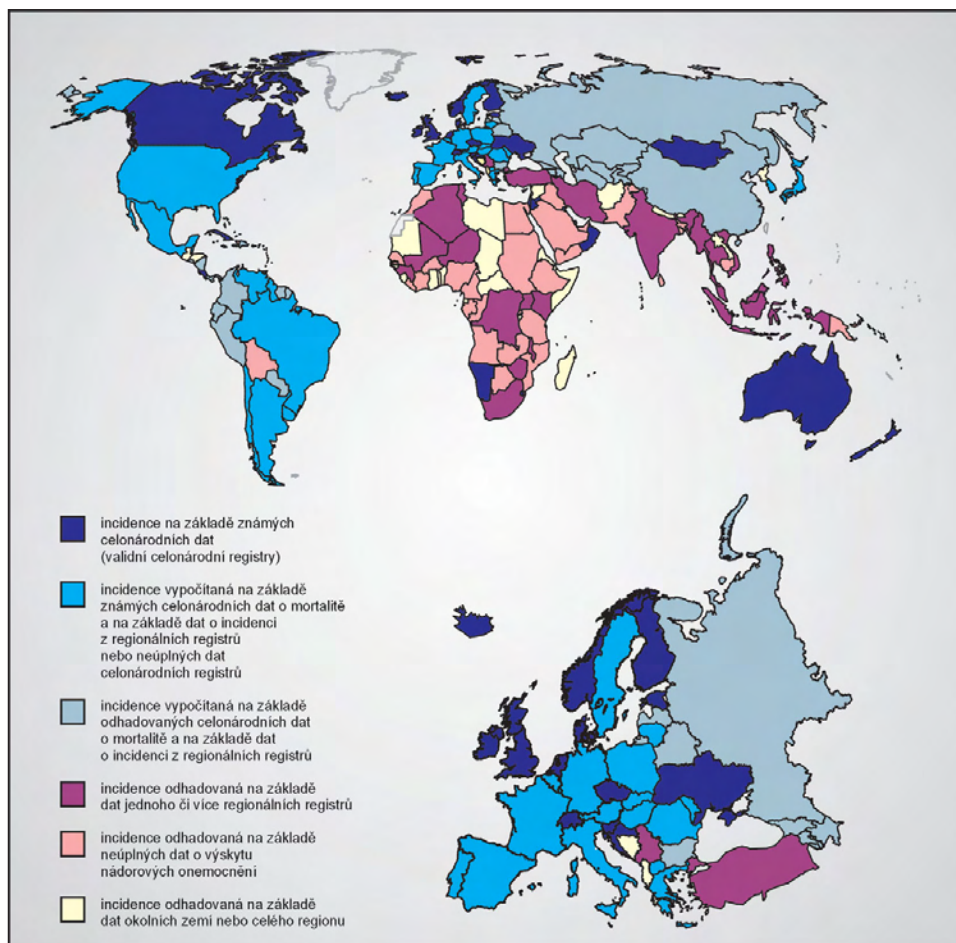
Jako doklad hodnoty populačních registrů uvádíme následující příklady vybrané z mezinárodní literatury, ve kterých dlouhodobě sbíraná populační data představovala jediný možný informační zdroj, nenahraditelný jinou formou výzkumu.

**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



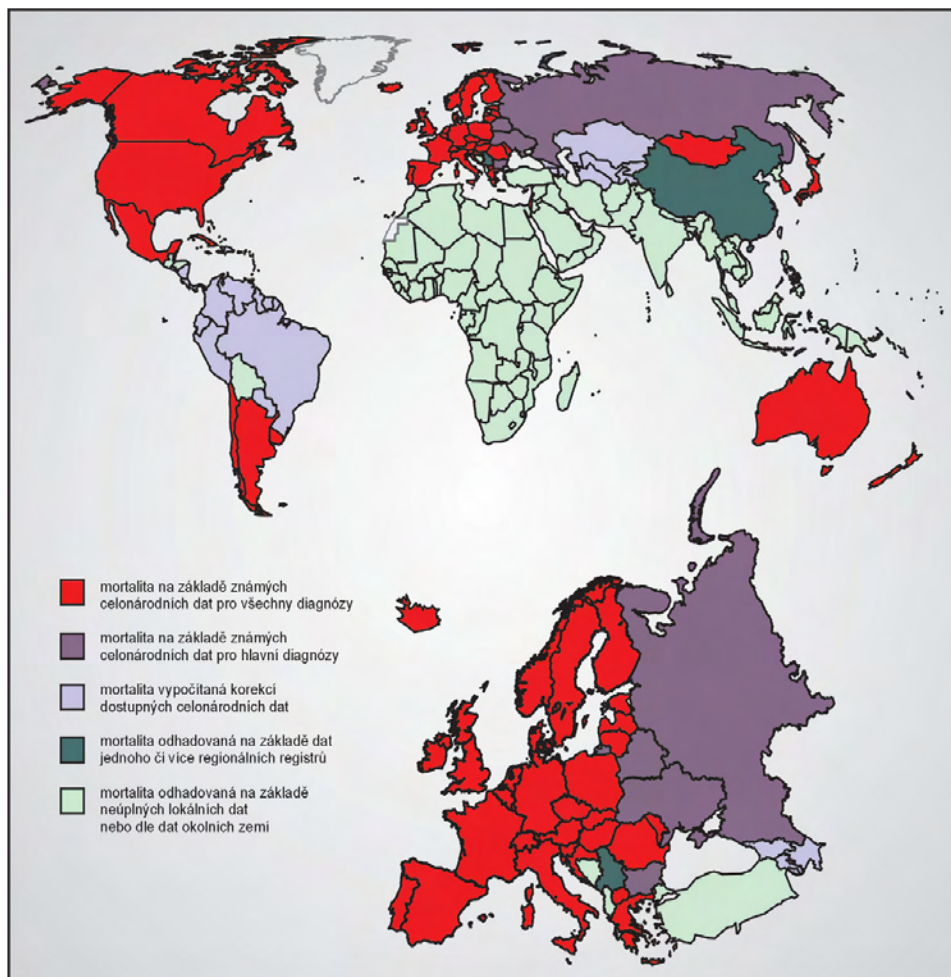
*Hodnocení výsledků a kvality léčebné péče.* Jde jednoznačně o nejcennější možný přínos populačních registrů, vyžadující reprezentativní sběr dat v cílové populaci a jejich ucelenou analýzu bez zkreslujících omezení (Bethell a kol., 2004). Randomizované studie přispívají k hodnocení péče prospektivním 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 studii 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.

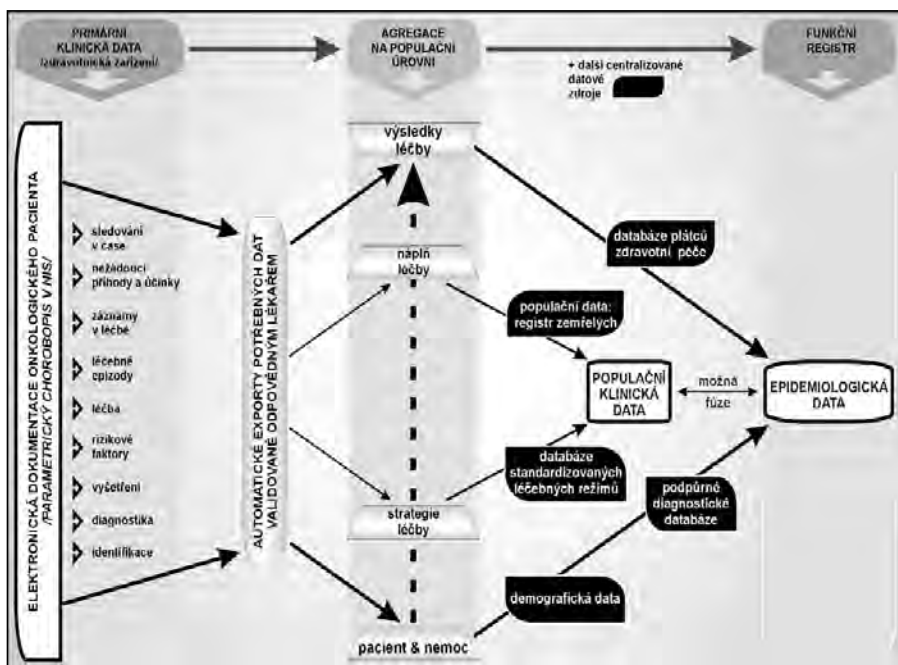
■ **Studie proveditelnosti zdravotnických programů a výzkumných projektů.** V ČR je často opomíjena charakterizace cílové populace, které se zamýšlený projekt týká. Získáme tak nejen údaje o potřebné velikosti vzorku například pro klinickou studii, ale také realistický odhad, jak dlouho bude takový vzorek 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 nejnutnější sadu parametrů, vždy se zřetelem 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 hematoonkologických 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.

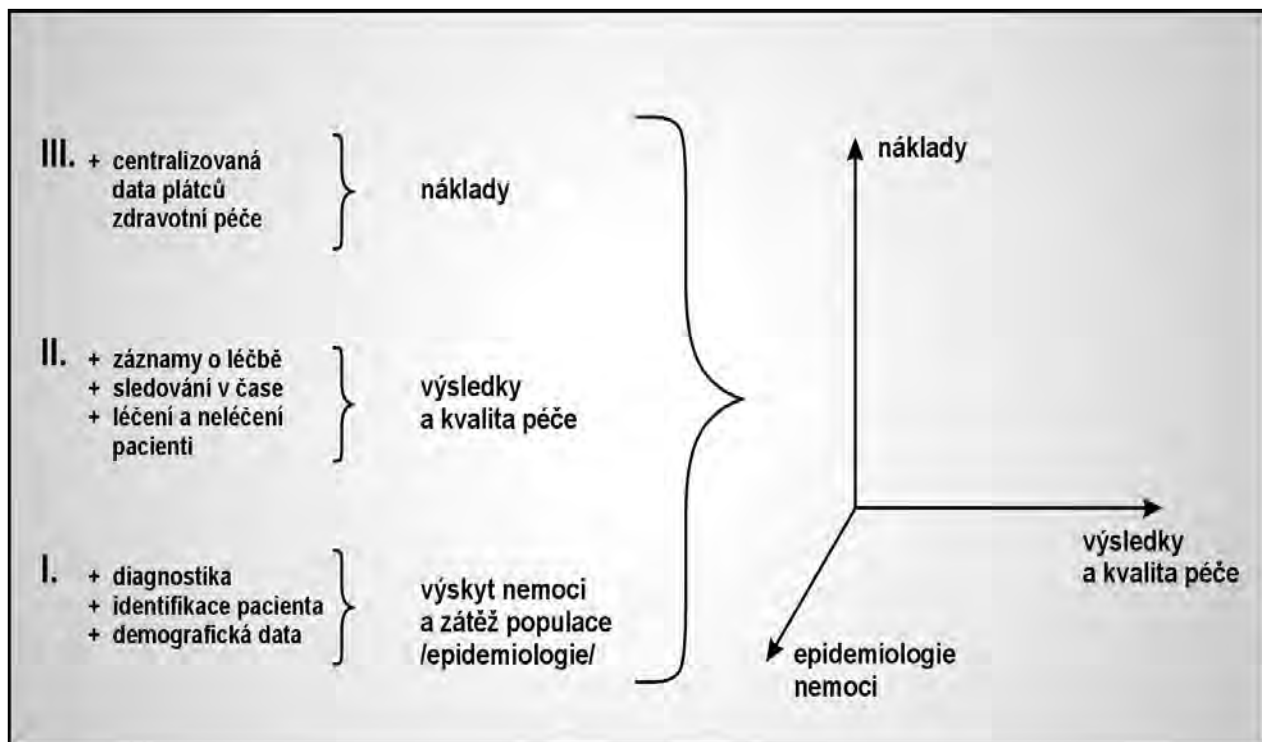
### Postavení populačních registrů v systému sběru onkologických dat

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 jistě 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., Fleischauer 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.