

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,
- *aktualnost* 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 vykazat 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 nesměruje 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 nepochybnitelných 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 vstoupit 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 strukturně 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:

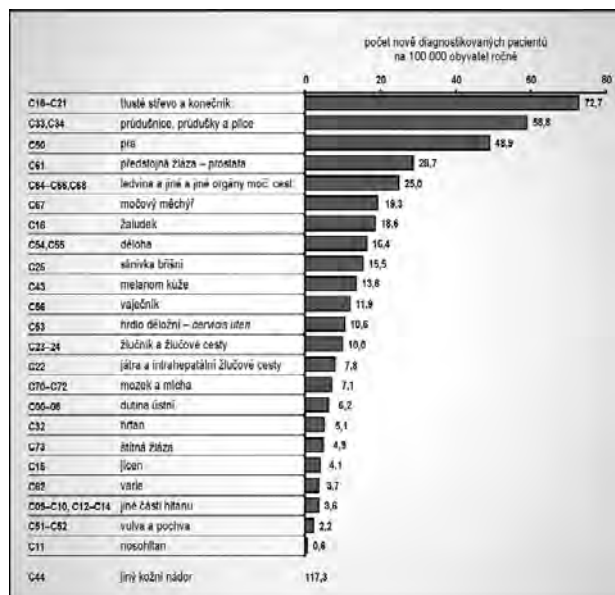
- správně zadané datum diagnózy, datum zahájení léčby a správně vedené průběžné sledování s relevantním datem poslední kontroly,
- přiměřený počet pacientů žijících v době poslední kontroly (tzv. cenzorované body), což souvisí s kvalitou záznamů o kontrolních vyšetřeních a s dostatečnou dobou sledování.

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.

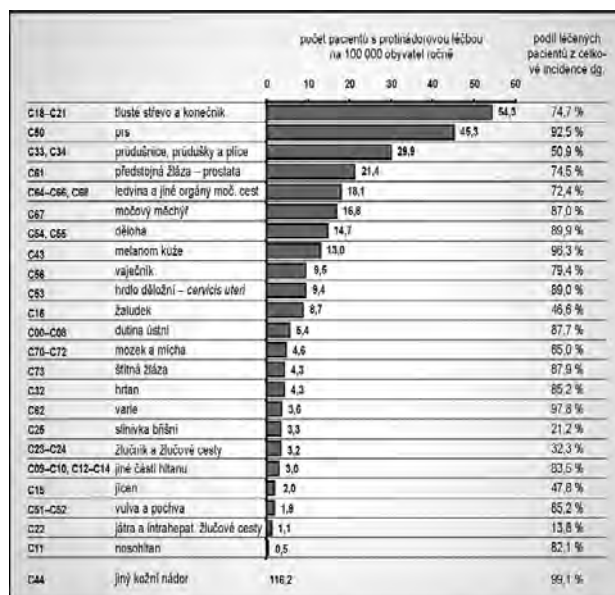
Referenční soubor využitelný pro analýzu přežití v databázi NOR

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 dostatečně. Pokud by nastavené časové omezení nevyhovovalo konkrétní diagnostické skupině, lze vstupní data bez problémů rozšířit a všechny následné kroky zůstanou platné.

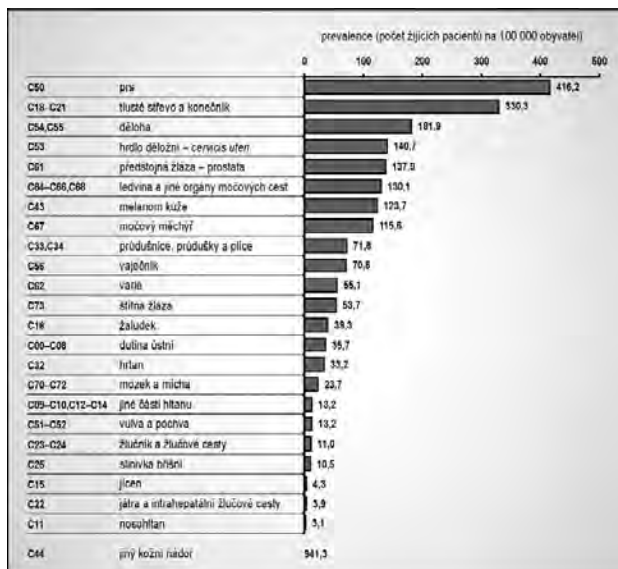


Obrázek 1a.: Incidence zhoubných nádorů v ČR (1995–2003)



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

Dalším krokem bylo omezení referenčního souboru na léčebné 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 hematonekologické 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 databáze 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 EUROCORE-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.

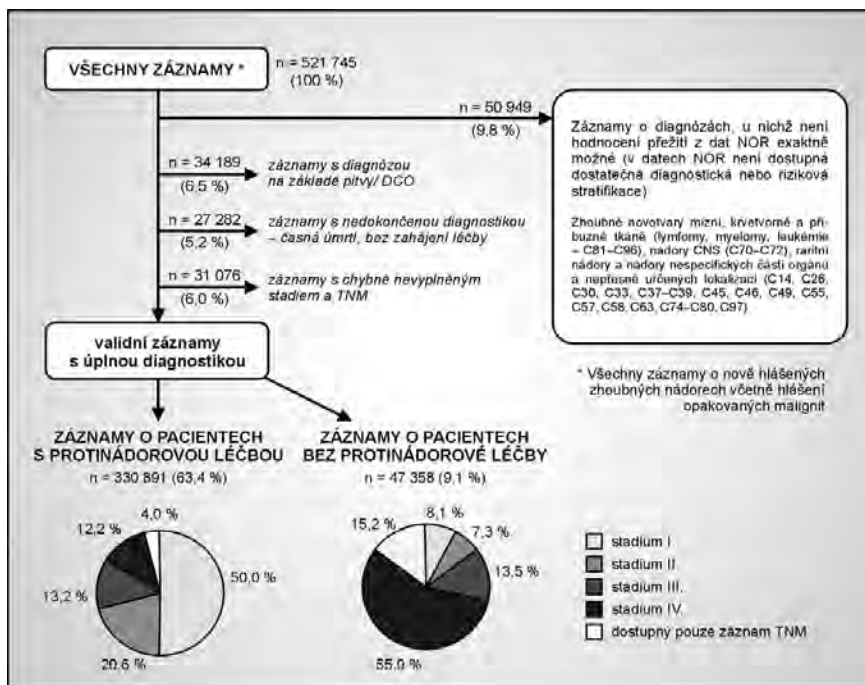
5. Pacienti zahrnutí v referenčním souboru musí mít provedenou poslední kontrolu v relevantním čase a musí mít dostatečnou dobu sledování. Výpočet tak není zkreslen převahou pacientů s nedávno zahájenou léčbou, kteří ještě nemohli výpočet přežití ovlivnit.

- 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.

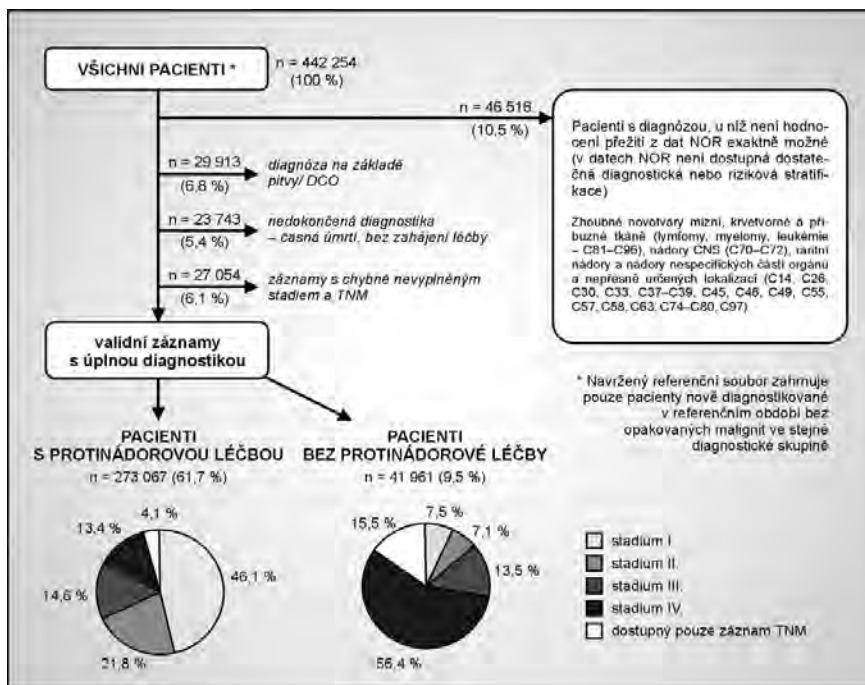
6. Na zvážení dále zůstává vyloučení pacientů, kteří mají prokázány více než jeden zhoubný nádor v době posledního kontrolního vyšetření. V naší analýze jsme tyto pacienty ponechali v souboru, pro referenční analýzy je ale uvažován pouze první diagnostikovaný tumor. Obrázek 3 tedy definuje referenční 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 popsany 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:

- Populační referenční soubor platný pro zdravotnická zařízení nemůže pracovat s pacienty, kteří s léčbou prakticky nepřišli do styku.
- 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.
- Navržený systém filtrace je plně vratný a žádný ze záz-



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



Obrázek 4: Navrhovaná 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

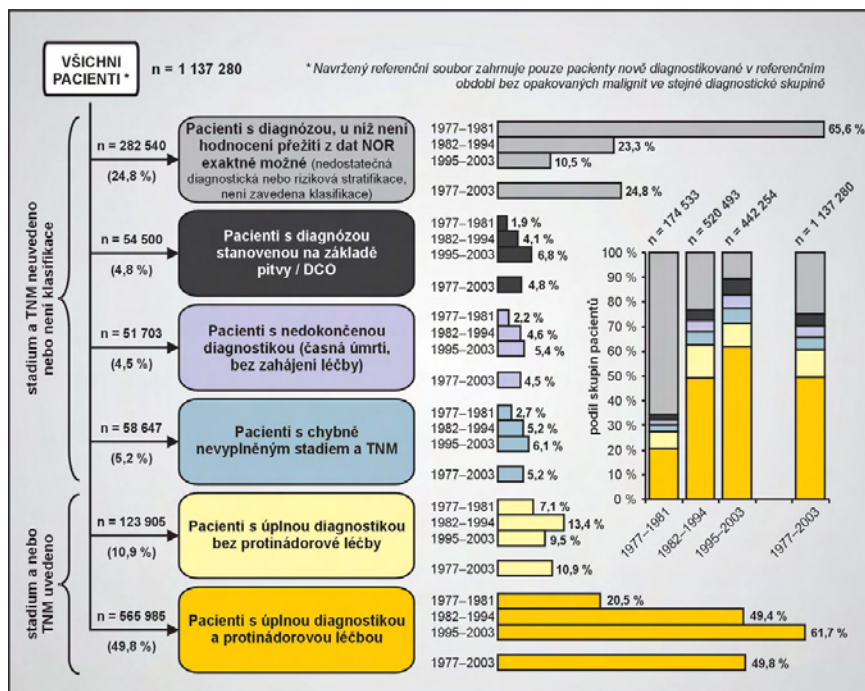
by umožnila analýza celkové populace. Vše je otázkou účelu a smyslu analýzy. Chceme-li poskytnout reprezentativní obrázek o mortalitě a prevalenci daného onemocnění v celé populaci, bude jistě správně zařadit do analýzy všechny záznamy, tedy i neléčené pacienty nebo pacienty s nezahájenou primární léčbou 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 rovnoměrnost rozložení referenčního souboru mezi regiony ČR.

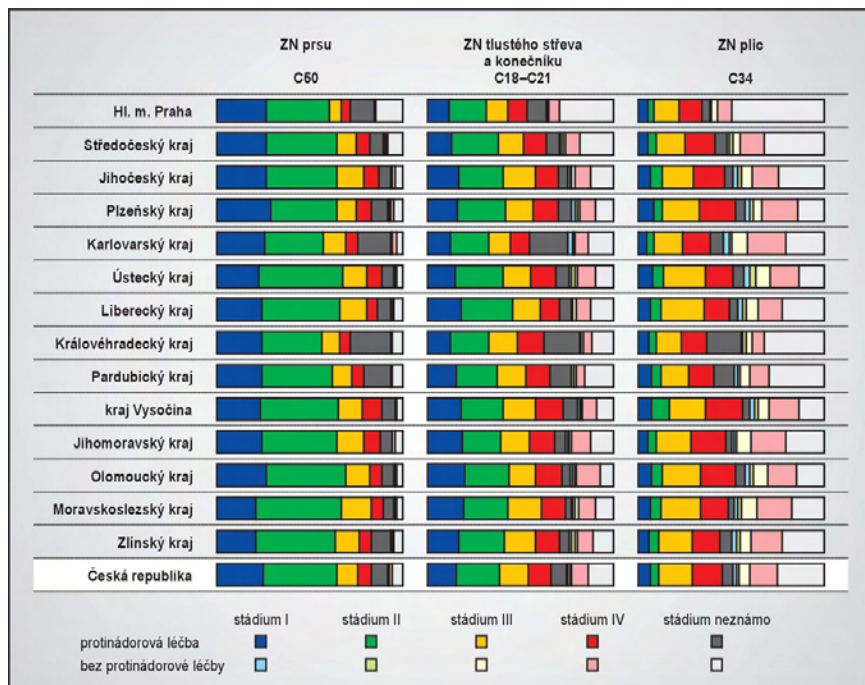
V případě databáze NOR je tedy při definici referenčního souboru jedinou skutečnou ztrátou skupina pacientů, u kterých nebyla bez objektivních důvodů zaznamenána TNM klasifikace a klinické stadium. Nicméně tyto pacienti dosahují u většiny diagnóz spíše středních hodnot přežití a jejich vypuštění tedy 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

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



Obrázek 5.: Využitelnost záznamů NOR pro populační hodnocení přežití



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 velikosti zdravotnických zaří-

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).

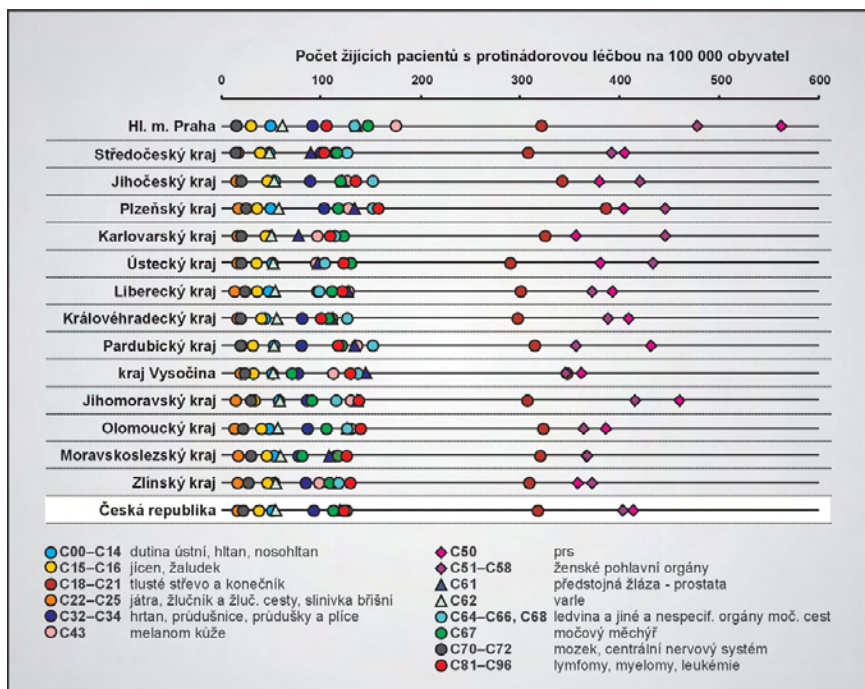
Metoda hodnocení přežití z populačních dat a NOR

Celkové přežití je nejčastější hodnocenou charakteristikou onkologických dat. Nejznámějším výstupem metody je „klasická“ křivka přežití a odhad mediánu přežití. Tyto výstupy však generují obraz přežití, který má následující interpretační problémy:

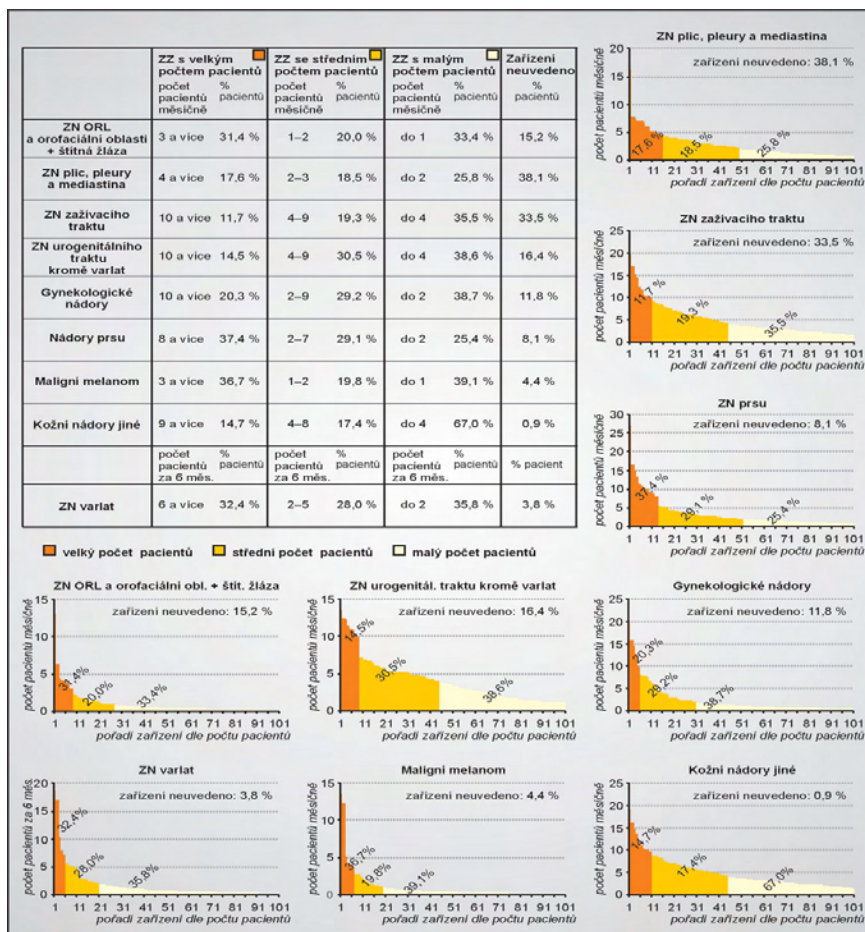
1. *Problémy související s nedostatečnými daty.* Analýza dle Kaplanova a Meiera poskytuje popis přežití dosahovaného v rámci dané skupiny pacientů, přičemž je zásadní velikost skupiny a doba, po kterou je skupina sledována. Tento „časový rámec“ určuje, do jaké míry bude odhad celkového přežití smysluplný. Málo četné diagnózy často nemohou být v některých nemocnicích vůbec hodnoceny z důvodu malého počtu záznamů. Obdobný problém mají nově založená klinická pracoviště, kde krátká doba provozu neumožňuje analýzu přežití. Problémem je především srovnání přežití dvou skupin pacientů

různých velikostí 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.: Lčéní pacienti se zhoubnými nádory v roce 2003 – srovnání regionů ČR



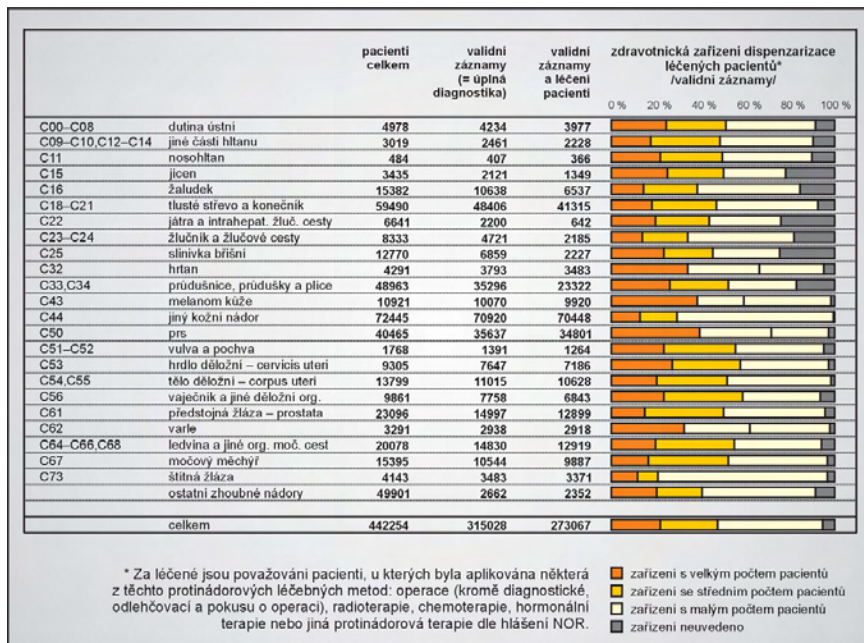
Obrázek 8.: Přehled zdravotnických zařízení ČR (ZZ) dle počtu dispenzarizovaných onkologických pacientů za období 1995–2003

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.

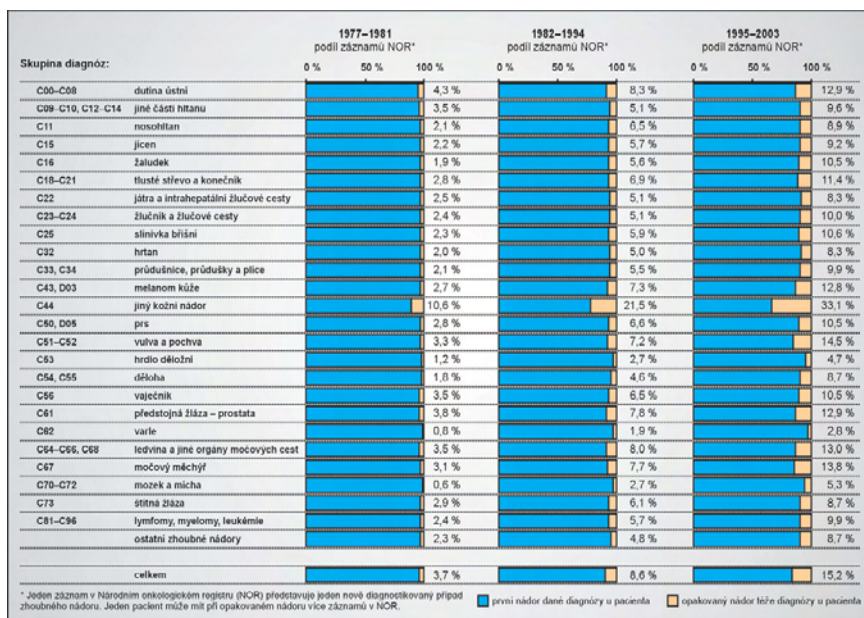
3. Celkové přežití patří mezi parametry, které označujeme za tzv. „integrující“. Tím je řečeno, že odráží různorodé vlivy, které nesouvisí jen s kvalitou léčebné péče. Zvláště u časných stadií řady diagnóz dosahuje medián přežití mnoha let a vztahuje se tak k pacientům, kteří byli diagnostikováni a léčeni 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 přímocharou 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 časově 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 dosahovanému 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

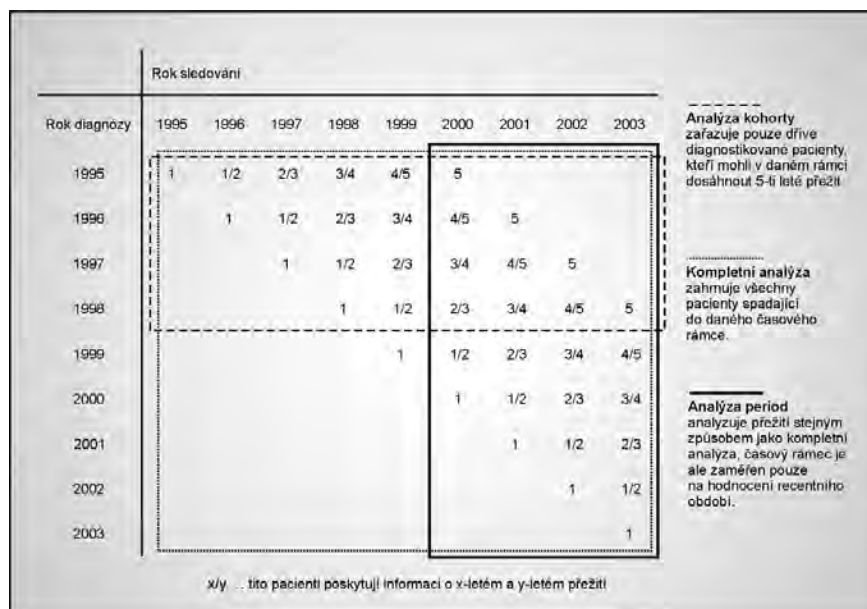
výpočtu lze doporučit metodu dle Hakulinena (Hakulinen, 1982; Hakulinen a Abeywickrama, 1985) a výsledný odhad relativního přežití dále doplnit ukazatelem variability, například standardní chybou nebo přepočítaným intervalem spolehlivosti (Greenwood, 1926; Altman, 1991). Relativní přežití je tedy populačně 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).

- 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.

- 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 stadiích, např. u karcinomu prostaty (Talback a kol., 2004; Brenner a kol., 2004).

- 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 KOMPLETELNÍ 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

		Všechna stadia			Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
Diagnostická skupina		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 plic	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.

1b. Analýza dat pacientů s protinádorovou léčbou ve zdravotnických zařízeních s velkým počtem pacientů dané diagnostické skupiny (viz též Obr. 8)

		Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
Diagnostická skupina		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 analýz, 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 uvedených diskuzí 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 poskytované 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 souboru (validní data pacientů v NOR, 1995–2003), s následným dělením na data pacientů s protinádorovou terapií a bez ní. Příloha nestratifikuje výsledné hodnoty dle klinických stadií 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, kalkulovány 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 rámec 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 většina autorů 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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		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 plic	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		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 plic	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		Analýza kohort	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 plice	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		Analýza kohort	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 plice	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		Analýza kohort	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		Analýza kohort	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

		N			5leté přežití (%)			5leté relativní přežití (%)		
Diagnostická skupina		Analýza kohort	Kompletní analýza	Analýza period	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	Játro 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 plíce	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.

		Všechna stadia			Stadium 1+2			Stadium 3			Stadium 4		
Diagnostická skupina		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	Játro 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 plíce	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 zvláštní 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 prokázán 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 záchyt 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.: Comorbid 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'Donnell 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, EURO CARE Working Group. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-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., Theriault 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, 1988.
- 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.