

Dopis redakci – komentář k článku Geryk, a kol. Multiplicitní nádory testis

Urol. praxi, 2013; 14(4): 192

Vážená paní šéfredaktorko,

posíláme vyjádření k článku Multiplicitní nádory testis, autorů: MUDr. Edvard Geryk, Mgr. Bc. Jiří Kozel, Ph.D., prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc., Mgr. Radim Štampach, Ph.D., doc. MUDr. Theodor Horváth, CSc., uveřejněném v časopise Urologie pro praxi č. 1 z r. 2013.

- Článek je z hlediska hodnocení pouze popisným součtem hodnot a počtů nádorů v databázi, nepracuje se standardními statistickými a epidemiologickými metodami (článek ani neobsahuje kapitulu popisující metodiku analýzy dat). Není hodnoceno riziko vzniku následných malignit standardizovaně a ve srovnání s obecnou populací, nejsou použity metody hodnotící vývoj incidence dalších nádorů v čase, včetně věkové standardizace apod. V tomto důsledku může být řada závěrů velmi zavádějící.
- Článek autorů Geryk, a kol. má nekorektní závěr (abstrakt: „Současná dispenzární péče se nezdá dostatečná vzhledem k riziku vzniku vícečetných nádorů“), protože v článku nebyla použita standardní metodika kumulativního rizika, pomocí které by se autoři pokusili jakkoliv srovnat riziko vzniku dalšího nádoru u pacientů se ZN varlete s rizikem v obecné populaci. Nelze tedy mluvit o neadekvátním systému, neboť nebylo prokázáno zvýšené riziko oproti srovnatelné populaci zdravých jedinců (viz též bod 1).
- Za zavádějící je nutno považovat uvádění prvních a dalších nádorů testis u pacienta. V grafu 9 jsou uváděny ZN varlete (C62) jako další novotvary po primárních nádorech testis. Toto je v pořádku. Nádory testis jsou však znovu uvedeny v grafu 11 jako novotvary předcházející následným novotvarům testis. Tento výsledek znamená, že vícečetné ZN varlete jsou u tétohož pacienta uvažovány duplicitně.
- Článek neadekvátně používá TNM klasifikaci pacientů s diagnózou C62, neboť se v článku objevuje stadium IV – viz tabulka 2, které v žádném vydání TNM klasifikace nebylo pro ZN varlete definováno.
- Dále z tabulky 2 a celkové sumy 509 následných novotvarů vyplývá, že do sumarizace

klinických stadií byly zahrnuty i diagnózy, pro které není TNM klasifikace definována (např. leukémie) a hodnocení zastoupení stadií u následných novotvarů je tedy zkreslené.

- Přežití pacientů s C62 je ve zmíněném článku prezentováno naprosto nekorektním způsobem, kdy je místo standardních hodnot 5letého, případně 10letého, relativního přežití hodnocena celková mortalita pacientů za celé sledované období 1977 až 2007 (výsledky: „K říjnu 2007 ze 450 nemocných s primárním TN přežilo 221 (49,1%) a zemřelo 229 (50,9%) mužů“). Tento výsledek je neakceptovatelný, neboť odráží zaprvé pouze celkovou mortalitu bez rozlišení příčiny úmrtí a zadruhé vůbec nereflektuje vývoj v přežití pacientů s C62 v čase. Použitá forma prezentace tak vůbec neodpovídá platným metodickým standardům pro hodnocení takových dat.
- Článek obsahuje zavádějící informace, např. tabulka 1 je nazvána „Nárůst pětileté prevalence v USA“, ale obsahuje zřejmě hodnoty 5letého přežití, jak je uvedeno v textu. Matoucí je pro čtenáře i absence jednotek.
- Článek má velmi slabou diskuzi výsledků, kde je vzhledem k absenci metodiky kumulativního rizika srovnáváno nesrovnatelné, tedy výsledky této vůči výsledkům americké populační studie SEER.
- Autoři nepoužívají správné a ustálené názvosloví. Multiplicitní nádory testis by znamenalo výskyt více nádorů ve varleti. V článku se však hovoří o nádorech následných tj. o takových, které se vyvinou u jedince s dříve diagnostikovaným nádorem testis.
- Následné nádory jsou buď druhé primární nádory nebo nádory sekundární. U nádorů sekundárních lze vysledovat jejich příčinu. To znamená, že mohou být poléčebné např. postradiační. U druhých primárních nádorů se tato příčina vysledovat nedá.
- Autoři hovoří o nádorech varlat globálně a nazývají je karcinomy. Zhoubné nádory varlat nejsou karcinomy. Vyskytují se zde převážně nádory germinální a negerminální. Podle údajů NOR ze starších dob se tyto

dvě kategorie oddělit nedají. Autoři zpracovali materiál od r. 1976. Diagnóza C62 hovoří pouze o lokalizaci (tj. nádor testis), bez doplnění M-kódu se nelze zmiňovat o histologii. Autoři hovoří o seminomech a neseminomech, ale v sumačním čísle jsou obsaženy v NOR i nádory negerminální.

- Autoři zpracovali data dg. C62 v letech 1977–2009. Nejde o jednotnou skupinu. Během těchto let se měnil diagnosticko-léčebný program v souladu s rozvojem diagnostických a léčebných možností. Tento aspekt není zohledněn. Znamená to, že přesnost určení stadií byla v různých dobách různá. Stadium III v roce 1977 bylo něco jiného než v roce 2009. V roce 1977 se používala lymfografie (ne všude) a jen někde bylo k dispozici CT. Vyšetřovací algoritmus se v různých dobách měnil.
- Léčebné možnosti a postupy se rovněž lišily. Vyvíjely se radiační techniky a měnily se zdroje záření. Měnily se možnosti chemické léčby. Léčebné způsoby mají vliv na výskyt následných nádorů, z nichž některé mohou být poléčebné. Ani tyto aspekty nejsou zmíněny.
- Není brán zřetel na vývoj prognózy a snižování úmrtnosti a prodloužení doby celkového přežití u germinálních testikulárních nádorů a nemocní se i z tohoto hlediska hodnotí globálně.

Vzhledem k výše popsaným nedostatkům považujeme práci za neakceptabilní. Jde o zcela nekorektní použití dat NOR.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Institut biostatistiky a analýz, Brno
Kamenice 3, 625 00 Brno
dusek@cba.muni.cz

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice
Komplexní onkologické centrum, NNB, VFN, TN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
jitka.abrahamova@ftn.cz

Vážená paní profesorko, vážený pane docente,

děkujeme vám za vaše vyjádření k článku dr. Geryka a kol. „Multiplicitní nádory testis“. Za redakci můžeme konstatovat, že článek prošel veškerými schvalovacími procedurami, což je dvojité nezávislé recenzní řízení, na jehož základě byl článek přijat k publikaci. Vysvětlovat své stanovisko přísluší pouze autorům článku, proto jsme si dovolili přeposlat vaše vyjádření autorům a následnou reakci otiskujeme.

S pozdravem a s úctou redakce

Stanovisko ke komentáři prof. Abrahámové a doc. Duška

Urol. praxi, 2013; 14(4): 193–194

K zaslaným názorům doc. RNDr. Ladislava Duška, Ph.D., a prof. MUDr. Jitky Abrahámové, DrSc., předkládáme vyjádření.

Příspěvek charakterizuje základní epidemiologické charakteristiky nemocných s 450 primárními testikulárními nádory (TN), u kterých bylo evidováno 509 dalších následných novotvarů a 198 nemocných s následnými TN, kterým předcházelo 215 primárních novotvarů v ČR za období 1976–2005 (tedy nikoliv 1977–2009 jak mylně uvádí oponenti). Těchto 648 vícečetných TN představovalo za uvedené období 0,4% ze 155 tisíc vícečetných novotvarů u mužů. Komentář vycházel z údajů, jejichž ochranu osobních dat a verifikaci zajistil ÚZIS ČR k 17. 10. 2007. Na výběru kritérií se zpracovatelé shodli po shromáždění a posouzení téměř 300 dostupných sdělení o vícečetných nádorech včetně první práce T. Billrotha a A. Winiwartera z roku 1889. V české literatuře nebyla nalezena souhrnná práce, se kterou by bylo možné naše výsledky porovnat.

Vícečetné novotvary, na které jsme poprvé upozornili u žen s karcinomem prsu na jižní Moravě v roce 1998, jsou stále víc spojeny s náklady onkologické péče, zejména pokročilých stadií, jejichž rostoucí objem je předmětem jednání a hledání kompromisů mezi nezbytným a možným. Tématu předcházelo v roce 2008 zpracování prevalence novotvarů za období 1989–2005 s predikcí do roku 2015. Není vinou řešitelů, že zpracováním prevalenčních dat byla podpora grantovou agenturou ukončena a recenzenty doporučený projekt multiplicitních novotvarů nebyl pro omezené prostředky podpořen v rozsahu, který předkladatelé navrhovali. Přesto byly průběžné výsledky publikované ve třiceti sděleních včetně řady mezinárodních. V průběhu jejich tisku byla do zpracování zařazena některá doporučení v souladu s požadavky recenzního řízení. Pokud se týká hodnocení ná-

sledných novotvarů, zachovali jsme po posouzení metodických doporučení (1, 2, 3) původní zadání komentáře vzhledem k porovnávání meta-analýz a metodickým úskalím (4). Ze stejného důvodu jsme se nevěnovali posouzení rozsahu radio-chemoterapie primárního nádoru, jako indukujícího faktoru následných novotvarů, jejichž zvýšené riziko nebylo u většiny diagnóz signifikantní ani z údajů SEER registrů (5), přičemž český registr nádorů potřebná data o průběžné individuální léčbě neobsahuje. Je pochopitelné, že publikované údaje vyjadřují diagnostické a léčebné možnosti jednotlivých nádorových lokalizací v průběhu téměř 30 let, včetně vývoje evidence jednotlivých znaků. Tak tomu je u historicky chybějících histologických kódů TN, a proto nebylo možné odlišit (opět s odkazem na údaje SEER registrů) nádory germinální a negerminální. V kontextu vývoje incidence TN nepřekvapil jeho bilaterální výskyt u části mužů jako primární i následná diagnóza, obdobná případům u párových orgánů. Hodnocení klinických stadií bylo poplatné úrovni jejich evidence. Počty nehlášených stadií se po metodickém opatření roku 1995 přesunuly převážně do časných stadií a umožnily v dalších sděleních porovnat vývoj vztahu klinických stadií mezi následnými a primárními novotvary, se kterými jsou nemocní dispenzarizováni. Naše očekávání se nesplnilo, když zastoupení opožděně zjištěných novotvarů naznačilo rozdíly mezi obory, zajišťujícími tuto dispenzární péči. Cílem sdělení nemohl být výpočet délky přežívání u 120 308 pacientů podle 87 primárních diagnóz (C00–C96) včetně TN. Z případů, hlášených mezi květnem 1976 a prosincem 2005, proto uvádíme ve všech sděleních průřezový stav žijících a zemřelých v říjnu 2007.

Souhlasíme s oponenty o přínosu statistického zpracování. Domníváme se ale, že v dané situaci toto nebylo *conditio sine qua non*,

protože cílem uvedené analýzy bylo upozornit odborné a praktické lékaře na možnost výskytu dalších novotvarů, ovlivňujících diagnosticko-léčebnou rozvahu v průběhu dispenzární péče, byť není žádným tajemstvím, že je časově omezena z řady důvodů včetně ochoty samotných pacientů. Proto jsme ve sděleních zdůraznili význam evidence primárních novotvarů, zejména nemelanomových karcinomů kůže, jejichž topograficky rozmanitá vícečetnost a dlouhé přežívání je pro lékaře málo doceňovaným signálem nádorového stavu. V praxi to přináší nezdárka nečekané zjištění pokročilého stadia u následné malignity i v případech, kdy nemocný v anamnéze uvede nedávný uspokojivý výsledek kontroly své primární malignity a své další zdravotní potíže, jako symptomy následného novotvaru, podcení stejně jako dispenzární lékař. Pro potvrzení této hypotézy jsme porovnávali skupiny nádorů mezi vybranými systémy, v jejichž absolutním a relativním zastoupení primárních a následných novotvarů dominovaly karcinomy trávicího traktu. V řadě srovnatelných vícečetných diagnóz byly jejich ukazatele příznivější u žen snad také pro lepší zastoupení časných stadií proti mužům. Zejména v rozboru klinických stadií u klasifikovaných novotvarů a nemelanomových karcinomů kůže lze v ČR (oproti absenci jejich evidence v SEER registrech) spatřovat význam celoplošného hlášení všech diagnóz do národního registru.

Pokud se týká leukémií, představovaly z 509 následných novotvarů po TN jen 20 (3,9%) případů, z toho dva během prvního roku po zjištění TN; z 215 primárních novotvarů, které předcházely TN, bylo jen 5 (2,3%) případů. Jako diagnóza bez TNM klasifikace s kódem 7 patřily při hodnocení mezi novotvary s neznámým stadiem, což uvedené výsledky neovlivnilo.

Závěrem se domníváme, že jednotlivá sdělení, včetně příspěvku o TN, je nutné chápat v uve-

deném kontextu celého souboru vícečetných novotvarů, v jehož dílčích výsledcích odkazujeme zájemce na publikované přehledy a vstupní data. Jejich validitu průběžně konzultujeme s pověřeným odborníkem ÚZIS ČR. I když změny počtu vícečetných novotvarů od října 2007 jsou pochopitelné vzhledem k registru nádorů jako nástroji populační statistiky, přispěje každé zpracování tohoto tématu ke zlepšení dispenzární péče a osobní odpovědnosti dosud asymptomatické populace i nemocných s primárními novotvary. Z dosavadní popularizace výsledků se ukazuje, že zdravá populace je motivována k dodržování životosprávy víc obavou ze vzniku primárního nádoru a jeho metastatické šíření, zatímco možnost vzniku dalších malignit se jeví jako raritní. To je v protikladu s našimi výsledky, kde průměrně každý pátý hlášený primární novotvar je spojený s výskytem další topograficky

a histologicky odlišné lokalizace. Jako jinde, i zde je údaj průměrných hodnot poněkud zavádějící vzhledem k počtu 3 539 nemocných s pěti a více novotvary, tj. téměř 3 % z celého souboru (u 327 z nich bylo hlášeno deset a více novotvarů). Výsledky evokují otázku vymezení této rizikové části populace včetně prospektivního sledování jejich genetické predispozice.

Vzhledem k těmto zkušenostem, publikovaným výsledkům a příznivým recenzím, nesdílíme názor oponentů o údajně nekorektním použití dat registru nádorů, jejichž popis jsme podřídili apelativnímu cíli naší práce, založené na popisu verifikovaných dat NOR. Vyjádření oponentů bohužel podsouvá našemu článku cíle, které si nevytkl. Je nepochybně užitečné, když téma vícečetných novotvarů nezapadne a přinese řešení, směřující ke konstruktivním opatřením. Věcná a akademická diskuze přináší někdy netu-

šené názory, které jsou legitimním projevem vyspělého diskuzního fóra. Jsme při realizaci jeho výstupů dostatečně vstřícní? Na rytířském Řádu zlatého rouna drží zavěšený beránek ocílku jako symbol zažehnutí jiskry k naplnění řádového hesla: Odměna za námahu není levná (*Pretium laborum non vile*).

Literatura

1. Breslow, a kol. Statistical methods in cancer research, Vol. II. IARC Sci Publ. 1987.
2. Gooley, a kol. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks. Stat Met 1999.
3. Woodward. Epidemiology-study design and data analysis. Chapman & Hall 1999.
4. Am. Canc. Society. Cancer Facts & Figures 2009.
5. Curtis, a kol. New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. NCI, 2006.

MUDr. Edvard Geryk, a kol.

FN Brno Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno
geryk@fnbrno.cz