

Predikce počtu pacientů léčených s pokročilým karcinomem prostaty v České republice: výstupy pravděpodobnostních populačních a klinických modelů

Ondřej Májek^{1,2}, Jiří Jarkovský^{1,2}, Jan Mužík^{1,2}, Denisa Krejčí^{1,2}, Jana Prausová³, Marek Babjuk⁴, Ladislav Dušek^{1,2}

¹ Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

² Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

³ Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴ Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod

Tato práce se věnuje analýze dostupných populačních, administrativních a klinických dat s cílem vytvořit komplexní modely predikující vývoj počtu pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Vícezdrojová integrace dat je u této kategorie onemocnění nezbytností, neboť pokročilá stadia nádorů prostaty se neobjevují pouze v rámci primární incidence onemocnění, ale jsou rovněž důsledkem prudce rostoucí prevalence, která s sebou nese riziko relapsů a progresí onemocnění. Pokročilé onemocnění tak v čase prochází různými stavy, které jsou sice jednoznačně klinicky definované, ale nelze je přímočaře kvantifikovat pouze z epidemiologických dat populačních onkologických registrů. Ke slovu tak přicházejí data popisující hrazenou zdravotní péči (administrativní data, výkaznictví péče zdravotním pojišťovnám) a také rozhodovací klinické modely kopírující větve dané klinickými doporučenými postupy.

Kastračně rezistentní karcinom prostaty (CRPC) představuje pokročilou formu karcinomu prostaty spojenou se špatnou prognózou (1). CRPC je definován přítomností kastračních hladin testosteronu a současně biochemickou nebo radiologickou progresí onemocnění (2).

Léčebný management CRPC prodělal v posledním desetiletí významný vývoj. Zatímco před rokem 2010 ukázaly studie zlepšené přežití pouze u pacientů léčených přípravkem docetaxel, v poslední době vedly úspěšné studie k registraci nových léčebných přípravků (3). Velkou nadějí představují inovativní léky, včetně kabazitaxelu (4), inhibitoru androgenní biosyntézy abirateron acetátu (5) a inhibitoru signalizace androgenních receptorů enzalutamidu (6). S příchodem nových léků přirozeně narůstá potřeba analýz postupů v klinické praxi a dosahovaných výsledků péče. Zvláště u segmentu tzv. centrové léčby připravují odborné společnosti každoročně predikce potřeb, a to z pohledu počtu indikovaných pacientů a také z pohledu potřebného objemu nákladů.

Zatímco z klinického pohledu je definice CRPC poměrně jasná, epidemiologické důkazy o populační zátěži nebo prognóze pacientů s CRPC jsou dostupné omezeně a neposkytují

konzistentní výsledky (1). Jedním z důvodů jsou nedostatky v medicínské terminologii a jistá heterogenita v definicích a z nich vyplývající obtíže při identifikaci těchto pacientů ze zdravotních záznamů nebo epidemiologických registrů; v těchto datových zdrojích zároveň bývá obtížné identifikovat CRPC prostřednictvím zvýšení prostatického specifického antigenu (PSA) nebo změny léčebných režimů (7). Výsledky laboratorních vyšetření se totiž běžně nencentralizují v administrativních datech a zpětně je tak nelze jednoduše analyzovat. Jednou ze studií, která měla za cíl zpřesnit identifikaci pacientů s CRPC a charakterizovat tyto pacienty z hlediska prevalence a incidence, byla britská studie využívající *UK General Practice Research Database* (GPRD), databázi zahrnující údaje od vzorku praktických lékařů spolu s údaji od specialistů, z nemocnic a laboratoří (7). Tato studie odhadla, že 28 % pacientů s karcinomem prostaty po chirurgické nebo medikamentózní kastraci vyvinulo CRPC během desetiletého sledovaného období. Předchozí studie věnovaná péči o pacienty s metastatickým nádorem prostaty s využitím dat českých zdravotnických zařízení (8) identifikovala v datech 15 nemocnic s komplexními onkologickými centry ve dvouletém období 2011-2012 celkem 980 pacientů s CRPC.

Cílem tohoto sdělení je poskytnout epidemiologické predikce populační zátěže karcinomem prostaty, včetně predikcí počtu pacientů léčených pro karcinom prostaty a zejména CRPC. Dílčími úkoly práce jsou kritický popis využitelnosti dosud dostupných datových zdrojů, zpřesnění statistické metodiky predikce a publikace výstupů predikcí dle různých scénářů.

Datové zázemí a metodika

Epidemiologické predikce

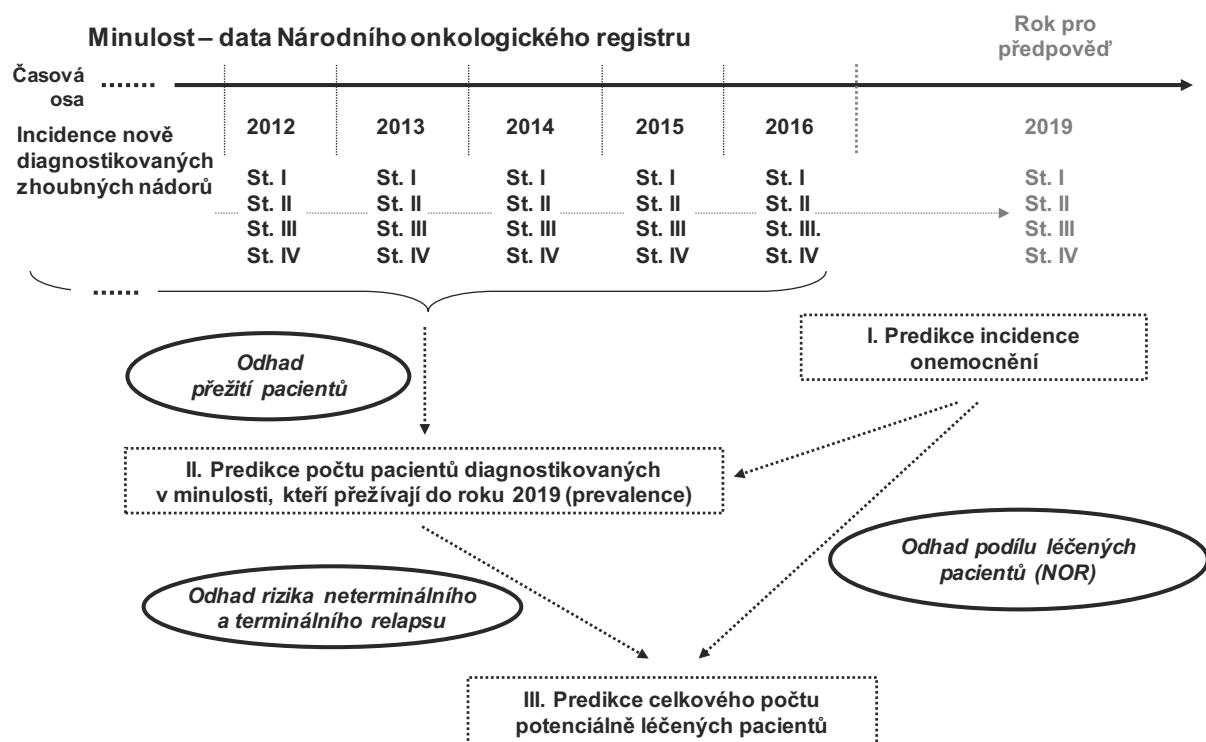
Registrace novotvarů je v ČR legislativně zakotvena a je povinná. Správcem Národního onkologického registru ČR (NOR) je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Garantuje metodickou a obsahovou správnost registru. Odpovídá za stav databáze, provádění kontrol správnosti dat, distribuci metodiky, zpracování a poskytování statistických výstupů a jejich zveřejňování, určuje přístupová práva oprávněných uživatelů.

V dnešní době je NOR nedílnou součástí řízení komplexní onkologické péče jako celoplošný registr s reprezentativním pokrytím 100 % české populace. Již od roku 1976 má ČR k dispozici tuto evidenci osob s diagnostikovaným novotvarem na základě rodného čísla včetně následného sledování každého pacienta prostřednictvím kontrolního hlášení. Široké veřejnosti jsou data NOR zpřístupněna v omezené a agregované podobě na webovém portálu projektu SVOD (Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat), www.svod.cz. Projekt SVOD je zaměřen na interaktivní popisné analýzy umožňující uživateli přímo zkoumat epidemiologické trendy jím vybraných onkologických diagnóz a automatizované připravené prezentace zpracovávající některá významná témata.

Jako součást monitoringu vývoje české populace zpracovává národní statistický úřad (Český statistický úřad, ČSÚ) data o demografické struktuře obyvatelstva ČR. Tato data postihují hlavní demografické charakteristiky české populace, zejména celkový počet obyvatel, detailní věkovou strukturu, charakteristiky očekávané délky života i např. projekci vývoje věkové struktury obyvatelstva ČR. Zdrojem údajů o populační mortalitě zhoubných novotvarů v České republice je primárně databáze příčin úmrtí, kterou rovněž zpracovává ČSÚ.

Cílem prediktivních modelů je dospět ke spolehlivému odhadu počtu pacientů žijících v daném období a vyžadujících protinádorovou terapii (Obrázek 1). V minulosti byl využitý postup publikován v mezinárodním odborném časopise (9). *Predikce incidence* karcinomu prostaty byly provedeny odděleně pro klinická stadia a v relevantní stratifikaci dle věkových skupin. Metodika vychází z trendů zátěže populace karcinomem prostaty za známé období a koriguje je s ohledem na demografické projekce v blízké budoucnosti. Byl použit Poissonův regresní model (10, 11) s odhady doplněnými 90% intervaly spolehlivosti (predikčními intervaly). *Predikce prevalence* kombinuje odhady počtu nově diagnostikovaných pacientů v budoucích letech (nebo v recentním období, pro které zatím nejsou k dispozici úplná validovaná data NOR) a pravděpodobnost x-letého přežití u pacientů diagnostikovaných v předchozích letech. Jde o vícesložkový model kombinující regresní odhady incidence a predikce x-letého přežití pro sledovanou periodu (byl využit logistický regresní model) s tím, že pouze určitá část pacientů diagnostikovaných v minulých letech přežije do hodnoceného roku (celková prevalence).

Obrázek 1: Schematické znázornění postupu predikcí



Predikce počtů léčených pacientů

Při konstrukci odhadů tzv. terminálních relapsů, které v daném roce vedou k úmrtí pacienta, lze využít data o mortalitě na zhoubné nádory z NOR a z databáze zemřelých. Ze záznamů o průběžném sledování a o úmrtí pacienta z důvodu základního onkologického onemocnění lze odvodit četnost terminálních relapsů, a tedy i pravděpodobnost, že nastanou do určitého roku od primární diagnózy.

Pro odhad pravděpodobnosti přechodu pacienta z prevalence do neterminální fáze léčby byla využita administrativní data zdravotnických zařízení z výkazů plátcům zdravotní péče. Využití

těchto administrativních dat ve vybraných onkologických centrech ČR umožnil datový sklad nemocnic vedený Institutem biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, vybudovaný v rámci projektu OP VK CZ.1.07/2.4.00/31.0020 (MŠMT: Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání v lékařských a příbuzných medicínských oborech). Tento projekt byl navržen a realizován ve spolupráci s převážnou většinou center komplexní onkologické péče v ČR.

Statistickou analýzou tohoto datového zdroje jsou odhadnuty pravděpodobnosti pokračování protinádorové léčby nebo neterminálního relapsu onemocnění (výsledná funkce je vyhlazena prostřednictvím Weibullova parametrického modelu). Predikované počty léčených pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) jsou získány rozbořením prevalenčního poolu a aplikováním vah získaných syntézou odpovědí od panelu expertů České onkologické společnosti ČLS JEP.

Komplexnější statistickou analýzu dostupných administrativních dat vyžaduje odhad počtu pacientů léčených pro nemetastatický CRPC (nmCRPC). Pro účel této analýzy byl využit Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS), resp. jeho agregovaná data v plně anonymizované podobě neumožňující určit fyzickou ani právnickou osobu. NRHZS obsahuje administrativní data z hlášení o hrazených zdravotních službách v hospitalizační i ambulantní oblasti včetně kompletních dat o vykázaných diagnózách, procedurách a léčbě. Analýza je založena na předpokladu, že pacient s karcinomem prostaty podstupuje iniciální chirurgickou či farmakologickou androgen deprivační terapii (leuprorelin, goserelin, triptorelin nebo degarelix) a v případě odhalení nmCRPC je přidána sekundární hormonální manipulace prostřednictvím antiandrogenu (flutamid, bicalutamid nebo cyproteron), ketokonazolu či estrogenu. Za nmCRPC nebyl považován pacient, který již předtím užíval léky (v retrospektivních datech) specifické pro mCRPC (abirateron, enzalutamid, docetaxel, radiumdichlorid, estramustin či kabazitaxel). Do analýzy byli zahrnuti záznamy o diagnóze karcinomu prostaty z NOR nebo NRHZS. Z analýzy byly vyřazeny záznamy o metastatickém postižení při diagnóze z NOR. Predikce incidence nmCRPC byla získána prostřednictvím lineární extrapolace z ročních dat z pětiletého období 2013-2017.

Výsledky

Pro rok 2019 prediktivní modely předpovídají 7299 nových onemocnění karcinomem prostaty (Tabulka 1). V nejčasnějších stadiích I a II bude diagnostikována většina, přes 5 tisíc, onemocnění. Téměř 900 onemocnění je nicméně stále diagnostikováno v pokročilém stadiu IV. Obecně má onemocnění karcinomem prostaty relativně dobrou prognózu, což se promítá do velmi vysoké prevalence: v roce 2019 bude v ČR s diagnózou karcinomu prostaty žít přes 70 tisíc mužů. Tři čtvrtiny těchto pacientů (prevalenční pool) tvoří pacienti ve stadiích I a II (Obrázek 2).

Přes 28 tisíc těchto pacientů podstoupí v roce 2019 některou z forem protinádorové léčby karcinomem prostaty (operaci, radioterapii, chemoterapii či cílenou léčbu, nebo hormonální léčbu), většina z nich opět v časných stadiích (Tabulka 2). Z léčených pacientů pouze menší část tvoří primární léčba daného onemocnění (méně než 6 tisíc pacientů), u většiny jde o pokračující léčbu, resp. tzv. neterminální relaps onemocnění.

Kombinace epidemiologických predikcí s expertně určenými vahami umožňuje i odhad budoucího počtu pacientů léčených s mCRPC v roce 2019 (Tabulka 3), který je významný pro další výpočet očekávaného počtu pacientů indikovaných pro vybrané preparáty cílené léčby. Odhad je rozdělen na pacienty zahajující léčbu mCRPC v roce 2019 a na pacienty s mCRPC z minulosti, u kterých je očekávána další fáze léčby. Model adjustovaný na expertní váhy předpovídá celkem 111 pacientů, kteří budou s metastatickým karcinomem prostaty diagnostikováni v roce 2019 a ve stejném roce choroba progreduje do mCRPC. Dále je uvažováno 834 pacientů, kteří byli s karcinomem prostaty diagnostikováni v minulých letech a v roce 2019 choroba progredovala do mCRPC. Celkem je tedy s mCRPC v roce 2019 nově diagnostikováno 945 pacientů, u dalších 567 pacientů se předpokládá pokračování léčby z minulých let. U výrazné většiny metastatických onemocnění přitom dochází k diseminaci choroby do kostí (85 %, Tabulka 4 – analýza dat NOR).

S využitím komplexních administrativních dat Národního zdravotnického informačního systému byla odhadnuta incidence nmCRPC (tabulka 5). Za využití dvou definičních scénářů byly získány časové řady incidence v jednotlivých letech 2013-2017. Pro získání predikcí v letech 2018 a 2019 byla využita lineární extrapolace.

V roce 2019 model předpovídá incidenci 316 nmCRPC, což je střední odhad nepravděpodobnějšího počtu dle aplikovaných scénářů (tabulka 5).

Tabulka 1: Základní epidemiologické charakteristiky pro karcinom prostaty, predikce pro rok 2019.

Stadium primární diagnózy	Predikované hodnoty pro rok 2019	
	Incidence ¹	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I+II	5 234	(4 806; 5 661)
Stadium III	696	(625; 766)
Stadium IV	888	(810; 967)
Klinické stadium neznámo ²	481	(371; 589)
CELKEM	7 299	(6 612; 7 983)

¹ Údaj obsahuje úplnou incidenci nádorového onemocnění včetně nových nádorů diagnostikovaných u onkologických pacientů.

² Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčeni pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný.

Stadium primární diagnózy	Predikované hodnoty pro rok 2019	
	Prevalence	(90 % interval spolehlivosti)
Stadium I+II	52 976	(52 597; 53 355)
Stadium III	8 425	(8 274; 8 576)
Stadium IV	5 407	(5 286; 5 528)
Klinické stadium neznámo ¹	3 890	(3 787; 3 993)
CELKEM	70 698	(70 261; 71 135)

¹ Objektivními důvody pro neuvedení stadia onemocnění jsou nálezy DCO nebo při pitvě, velmi časná úmrtí pacienta, nemocní neléčeni pro kontraindikace onkologické léčby, odmítnutí léčby pacientem. Není-li neuvedení stadia vysvětleno, je záznam považován za chybně neúplný.

Tabulka 2: Predikované počty pravděpodobně protinádorově léčených pacientů s karcinomem prostaty v roce 2019, vč. 90% intervalů spolehlivosti.

Stadium primární diagnózy	Nově diagnostikovaní léčeni pacienti	Neterminální relapsy (příp. progresy) u pacientů z minulých let	Terminální relapsy a progresy u pacientů z minulých let
Stadium I+II	4236 (3889; 4581)	14 715 (14 515; 14 915)	
Stadium III	663 (596; 730)	3356 (3261; 3451)	
Stadium IV	738 (673; 803)	2452 (2371; 2533)	1052 (999; 1105)
Stadium neznámo	272 (210; 333)	1100 (1045; 1155)	
Celkem	5909 (5368; 6447)	21 623 (21 381; 21 865)	1052 (999; 1105)
	28 584 (28 306; 28 862)		

Protinádorová léčba zahrnuje operace, radioterapii, chemoterapii (případně cílenou léčbu) nebo hormonální léčbu karcinomu prostaty.

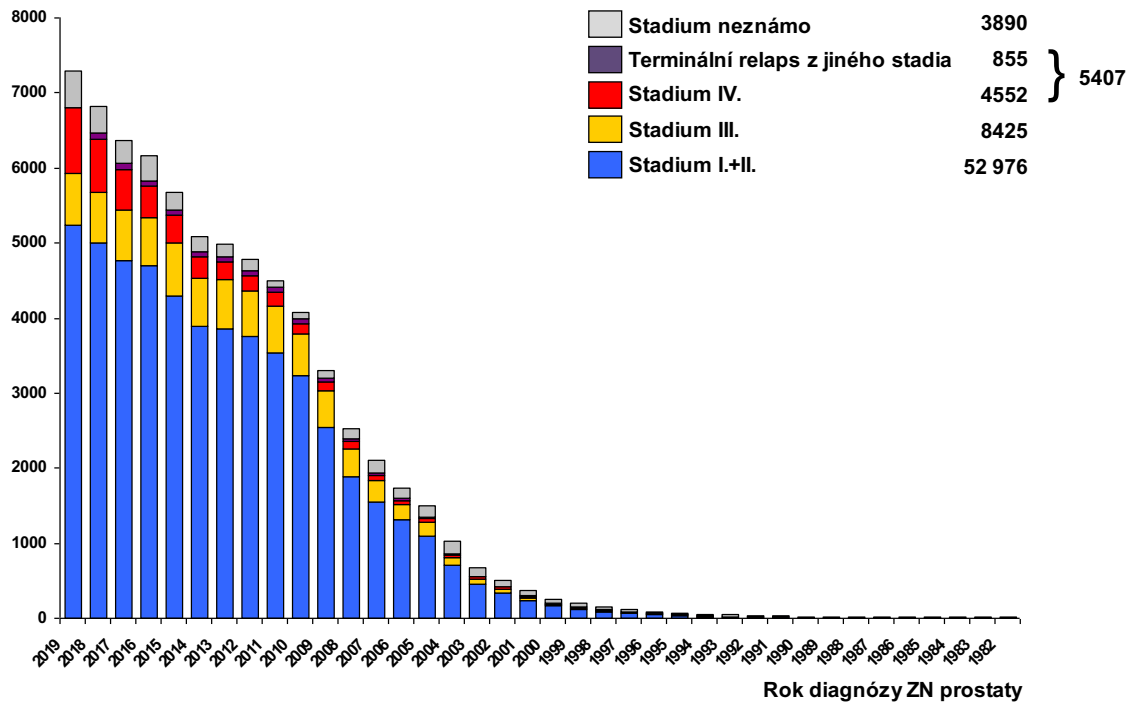
Neterminální relaps představuje podání protinádorové léčby u pacientů, kteří zároveň v daném roce nezemřeli z příčiny ZN prostaty.

Terminální relaps představuje podání protinádorové léčby u pacientů umírajících z příčiny ZN prostaty v daném roce.

Obrázek 2: Složení prevalenčního poolu pacientů s karcinomem prostaty s ohledem na rok diagnózy - rozbor dle klinického stadia

Počet žijících pacientů v roce 2019
(predikční model)

Prevalence: 70 698



Tabulka 3: Predikované počty léčených pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC) v roce 2019.

Metastatický kastračně rezistentní karcinom prostaty (mCRPC)	Predikované hodnoty počtu protinádorově léčených pacientů (90 % interval spolehlivosti)	
	Léčba mCRPC zahájena v roce 2019	Léčba mCRPC zahájena před rokem 2019*
Pacienti nově diagnostikovaní v roce 2019 s metastatickým karcinomem prostaty	111 ¹	67
Pacienti diagnostikovaní v minulosti relapsy a progrese onemocnění	834	500
Pacienti primárně diagnostikovaní v minulosti ve stadiu <i>jiném než IV</i>	569 ²	341
Pacienti primárně diagnostikovaní v minulosti <i>ve stadiu IV</i>	265	159
CELKEM	945	567

¹ 738 nově diagnostikovaných léčených pacientů s CaP ve stadiu IV v roce 2019, z toho 75% metastatických, 20% prodávajících progresi do KR mCaP ve stejném roce dle expertních odhadů

² 711 léčených terminálních relapsů u pacientů diagnostikovaných ve stadiu jiném než IV, 80 % z nich uvažováno pro léčbu KR mCaP

* dle expertních odhadů se předpokládá pokračující léčba u 60 % pacientů

Tabulka 4: Lokalizace metastáz u zhoubných novotvarů prostaty s TNM klasifikací v letech 2014-2016 (celkem 21 147 pacientů se zhoubným novotvarem prostaty, z toho 1 898 s metastatickým postižením), někteří pacienti mohou mít metastázy ve více lokalizacích

Lokalizace metastáz	Počet	Podíl Z M1
plíce	180	9,5 %
kostní dřev	19	1,0 %
kost	1 603	84,5 %
pleura	14	0,7 %
játra	142	7,5 %
peritoneum	43	2,3 %
mozek	33	1,7 %
nadledviny	16	0,8 %
uzliny	203	10,7 %
kůže	3	0,2 %
jiný orgán	109	5,7 %
neznámo	16	0,8 %

Tabulka 5: Odhadovaný počet nemetastatických kastračně rezistentních karcinomů prostaty (nmCRPC)

Rok	„Minimální“ scénář ¹	„Maximální“ scénář ²	Střední odhad
2013	193	356	275
2014	169	315	242
2015	192	362	277
2016	210	376	293
2017	188	407	298
2018*	200	412	306
2019*	203	428	316

¹ scénář zahrnuje pacienty s odstupem sekundární hormonální manipulace od zahájení iniciační androgen deprivace terapie alespoň 90 dní

² scénář zahrnuje pacienty se zahájením sekundární hormonální manipulace, a to kdykoliv po zahájení iniciační androgen deprivace terapie

* hodnoty v letech 2018-2019 představují lineární extrapolaci předcházejících odhadů

Diskuze

Předložený článek demonstruje využití komplexních dat Národního zdravotnického informačního systému ČR pro predikci zátěže populace pokročilým karcinomem prostaty. S využitím různých predikčních modelů zahrnujících NOR ČR, NRHZS a expertní verifikaci poskytuje epidemiologický odhad incidence a prevalence nádorů prostaty, prevalence léčených pacientů a incidence metastatických a nemetastatických CRPC.

Navržený koncept odhadu incidence nmCRPC z administrativních dat je založen na předpokladu, že pacienti bez metastatického postižení podstupující iniciální androgen deprivaci nastoupí v případě detekce kastroční rezistence sekundární hormonální manipulaci. Vzhledem k nejistotě ohledně souslednosti iniciální a sekundární hormonální terapie byly zkoumány dva scénáře: (1) „minimální“ scénář – zahrnuje pacienty s odstupem sekundární hormonální manipulace od zahájení iniciální androgen deprivaci terapie alespoň 90 dní, (2) „maximální“ scénář – zahrnuje pacienty se zahájením sekundární hormonální manipulace kdykoliv po zahájení iniciální androgen deprivaci terapie. Výsledná hodnota byla získána jako průměr výsledků obou scénářů v příslušném roce, při aplikaci výsledků je však nezbytné uvážit zmíněnou nejistotu v předpokladech analýzy. Nejistota epidemiologických predikcí byla vypočítána ve formě 90% intervalů spolehlivosti (predikčních intervalů) v rámci odhadů parametrů Poissonových regresních modelů s adjustací na nadměrný rozptyl.

Předložená analýza dokládá významnou zátěž populace českých mužů karcinomem prostaty. Přes zvýšení podílů včas zachycených nádorů je významná část pacientů stále diagnostikována ve stadiu IV, u mnoha pacientů onemocnění v čase progreduje do onemocnění rezistentního k hormonální léčbě; k tomu přispívá enormní a stále rostoucí prevalence onemocnění.

Reference

1. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11):1180-92.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):630-642.
3. Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ* 2016;355:i4405.
4. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.
5. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
7. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol* 2012;36(6):e349-53.
8. Májek O, Melichar B, Fínek J, Burger M, Uher M, Klika P, et al. Objem péče a léčba metastatického zhoubného nádoru prostaty v ČR: rozbor reálných dat z klinické praxe. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online].
9. Pavlik T, Majek O, Muzik J, Koptikova J, Slavicek L, Finek J, et al. Estimating the number of colorectal cancer patients treated with anti-tumour therapy in 2015: the analysis of the Czech National Cancer Registry. *BMC Public Health* 2012;12:117.
10. Moller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Sigvaldason H, Storm HH, Talback M, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med* 2003;22(17):2751-66.
11. Hakulinen T, Dyba T. Precision of incidence predictions based on Poisson distributed observations. *Stat Med* 1994;13(15):1513-23.