

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

ACUTE AND CHRONIC LEUKEMIA IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

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

¹ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UP V OLOMOUCI

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

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

Klíčová slova: populační registrace dat, leukémie.

Summary

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

Key words: population-based registry, leukemia.

Úvod

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

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

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

Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN) a hematologie

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

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

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

Tab. 2: Klasifikace leukémií podle FAB.

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

Tab. 3: Klasifikace leukémií podle WHO.

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

Akutní myeloidní leukémie

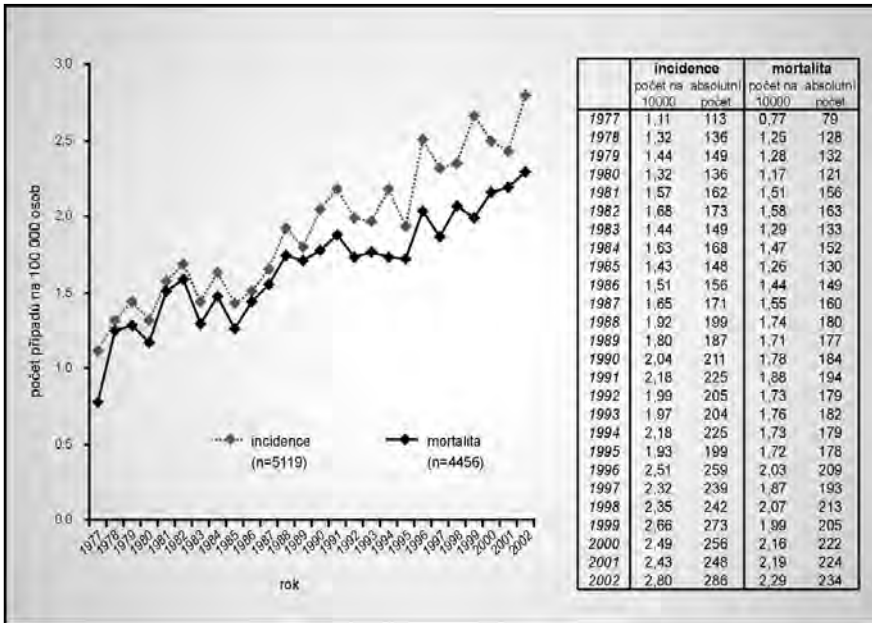
V podskupině akutních myeloidních leukémií (AML) je v MKN10 v rámci C92.0 Akutní myeloidní leukémie vyčleněna subkategorie C92.4 Akutní promyelocytární leukémie. To by bylo, vzhledem k dnes zcela jasné etiopatogenezi a odlišné prognóze a léčbě této podjednotky ve srovnání s ostatními AML, pochopitelné.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

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

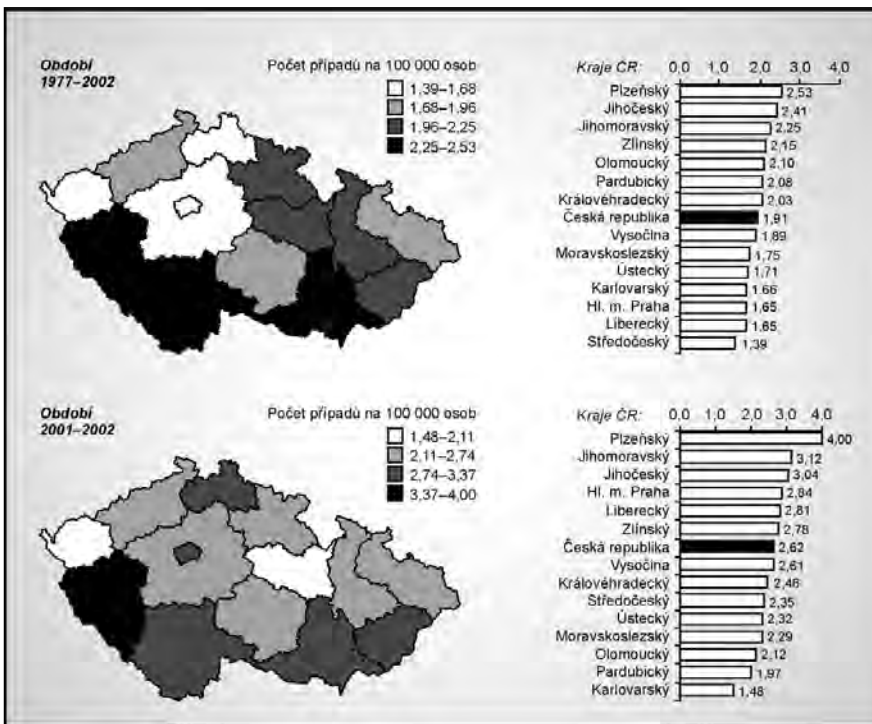
I z jiných údajů NOR o incidenci různých typů leukémií je však patrné, že v prvních letech fungování NOR jsou „incidence“ i „hrubá mortalita“ výrazně nižší než později – pravděpodobně v souvislosti s tím, že hlášení do registru NOR se „rozbíhalo“ postupně. Můžeme pak ale tato data vydávat za objektivní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

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

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



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



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

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

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

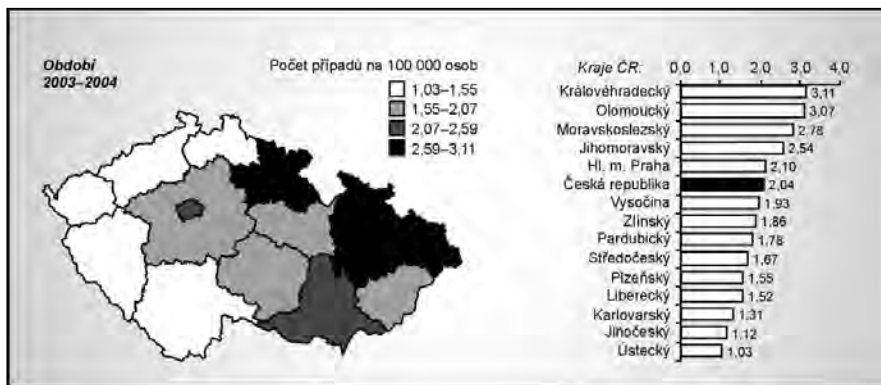
Závěrem lze konstatovat, že výsledky v registru ALERT lépe dokumentují kauzální léčebné výsledky u AML, které nejsou v registru NOR kompletní. V registru NOR jsme zjistili nedostatky ve struktuře dat a klasifikaci AML, což v konečném důsledku tato data informačně znehodnocuje. V tom je možno spatřovat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

Akutní lymfoblastické leukémie

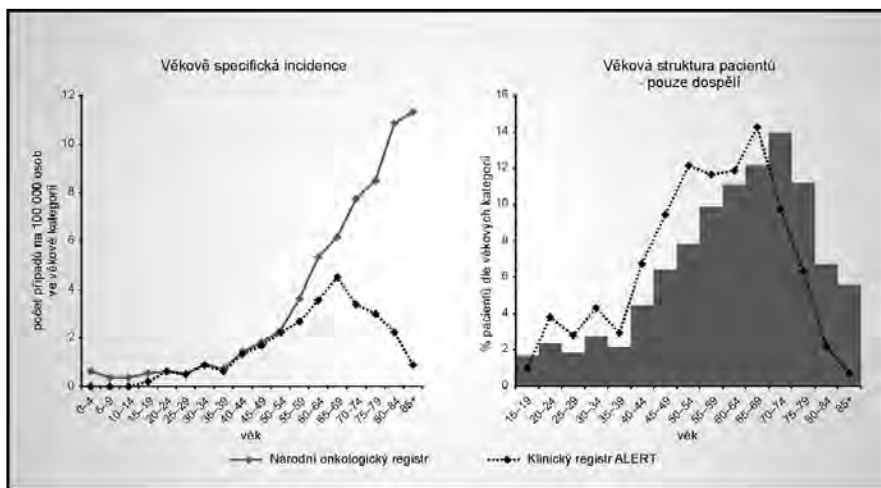
Ve skupině lymfoidních leukémií jsou v MKN10 řazeny pod jedním kódem akutní a chronická leukémie – tedy odlišné klinické jednotky. Jako podskupina C91.2 je uvedena subakutní lymfocytární leukémie, která ve FAB klasifikaci neexistuje a pod číslem C91.5 je uvedena leukémie z dospělých T-buněk. Pro diagnostiku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

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

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



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



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

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

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

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

Chronické leukémie

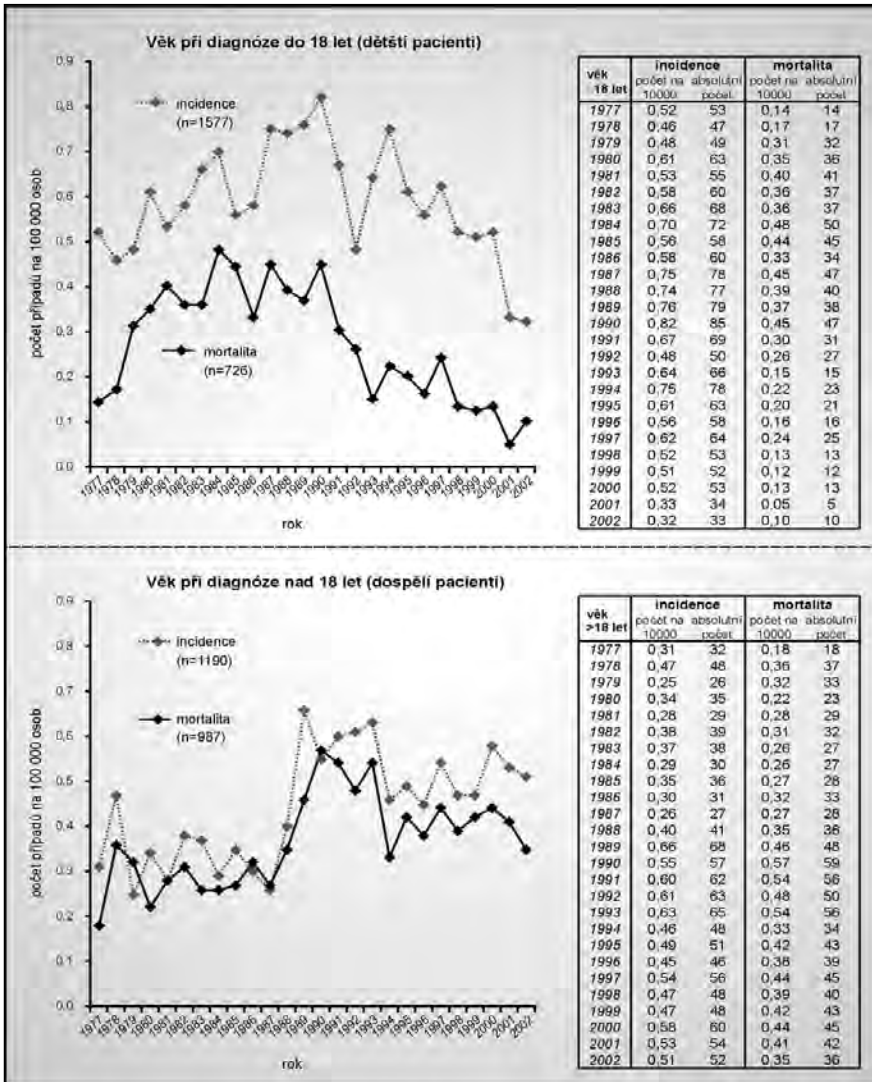
Pro chronické leukémie dosud hematologové nemají žádné „vlastní“ registry, resp. je mají jen velmi krátkou dobu. Pro nemocné s chronickou myeloidní leukémií byl v roce 2005 pod názvem CAMELIA iniciován klinický registr za účasti 4 hematologických center z ČR a 5 slovenských center. Dosud získaná data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

Chronická myeloidní leukémie

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

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

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



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

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

Chronická B-lymfocytární leukémie

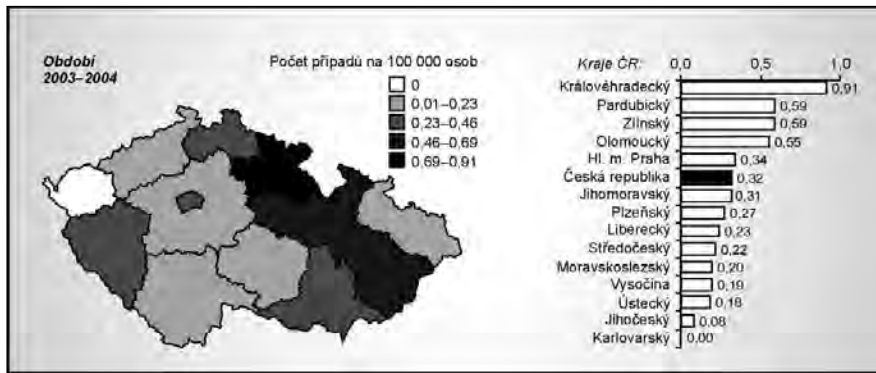
Chronická B-lymfocytární leukémie (B-CLL) představuje jednu z nejčastěji detekovaných leukémií západní polokoule. Incidence B-CLL se v naší geografické oblasti pohybuje kolem 3–5 nových případů na 100 000 obyvatel u mužů, zatímco u žen je incidence nižší a dosahuje jen 1–2 nové případy na 100 000 obyvatel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

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

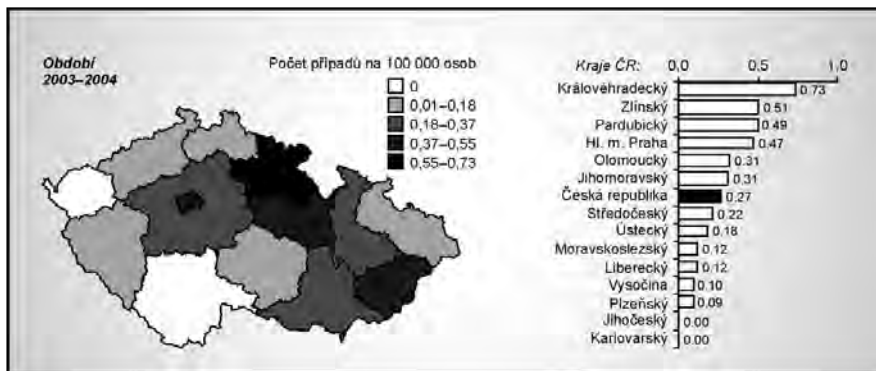
Tabulka 4.: Pilotní epidemiologická analýza - odhad incidence a mortality AML dle registru ALERT za období 2003–2004.

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

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



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



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

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

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

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

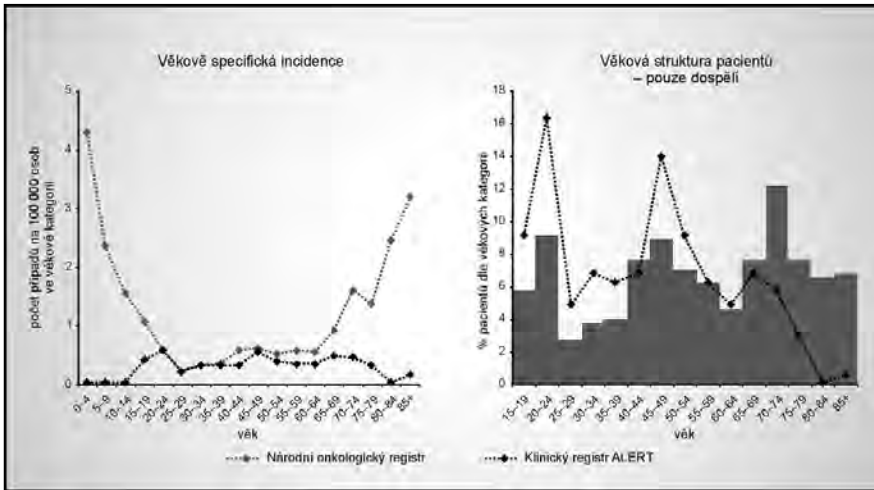
Hrubá úmrtnost má dle údajů v NOR (Obr. 11) během vybraného intervalu sledování znatelně vzestupnou tendenci a přes pokroky v léčbě a podpůrné péči se zdá být výrazně horší, než bychom u nemocných s B-CLL v dnešní době očekávali. Také křivka přežití nemocných s B-CLL dle Kaplan-Meiera (Obr. 12) za roky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

Závěr

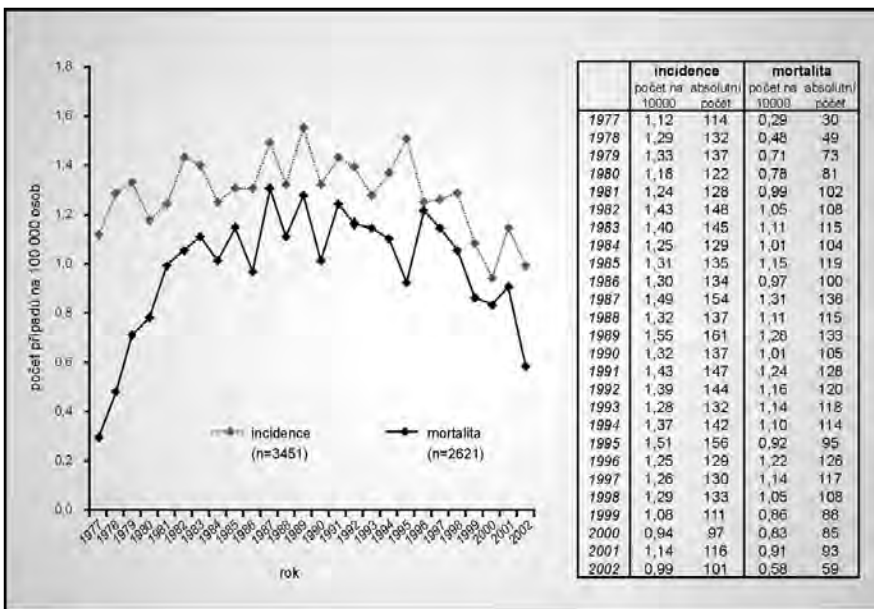
Data NOR o incidenci a mortalitě

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

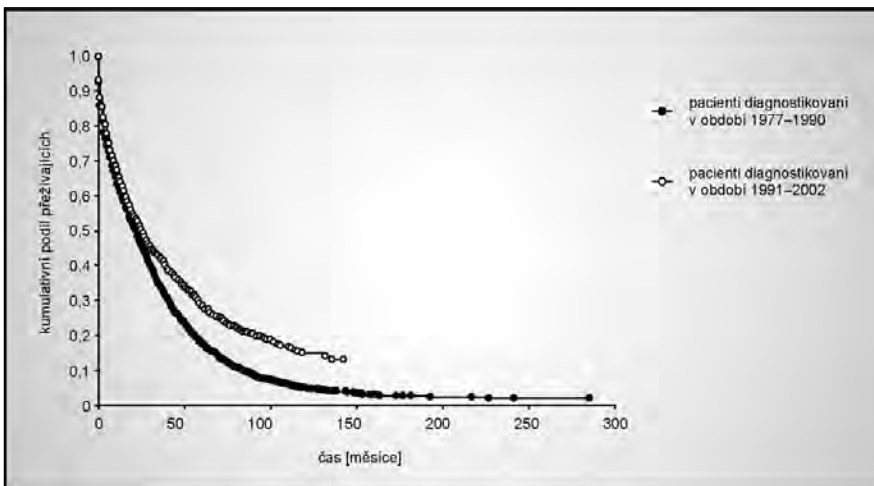
ALERT je dobrovolnou databází vzniklou z potřeb a na základě konsenzu hematologů léčících akutní leukémie. Tato databáze dnes obsahuje klinicky nesrovnatelně významnější a validnější data než NOR i přesto, že hlášení do ní je dobrovolné. Data do registru ALERT hlásí limitovaný počet velkých center, ve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



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



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



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

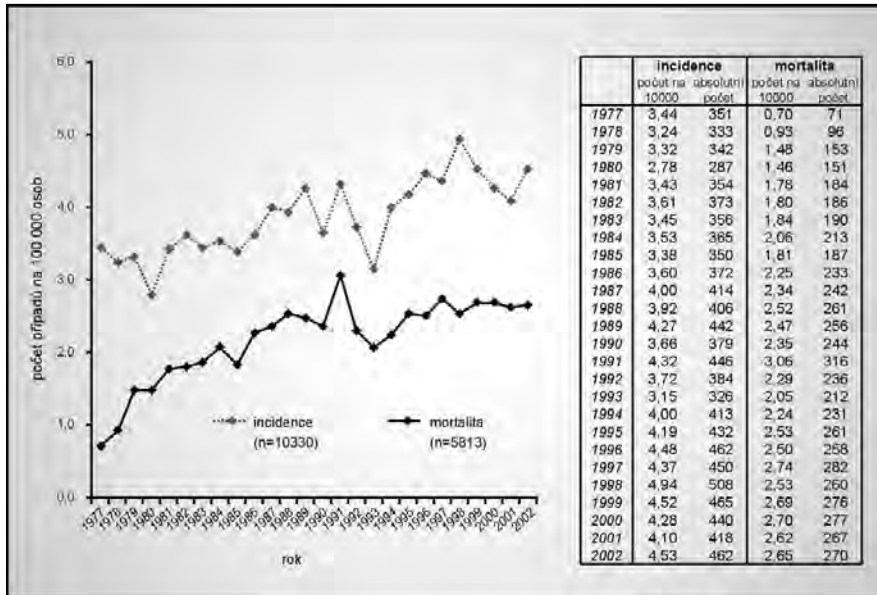
ticky veškerá intenzivní léčba akutních leukémií. Nasbíraná data jsou ihned počátkem dalšího roku zpracovávána a s centry analyzována a diskutována. Údaje o chronických leukémiích jsme srovnali s literárními údaji.

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

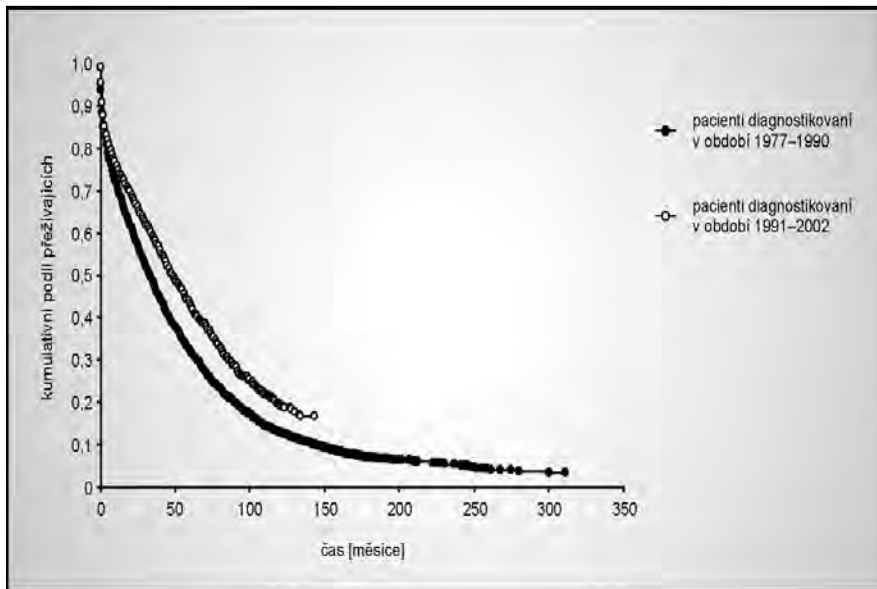
Z námi provedených analýz je patrné, že registr NOR, který vznikl bez účasti hematologů, je v analyzované leukemické části v budoucnosti s výhradou použitelný jen při reálném přizpůsobení záznamů NOR oficiální a platné klasifikaci leukémií.

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

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



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



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

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

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

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

Práce byla vypracována s grantovou podporou IGA MZ ČR

Literatura

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