

ANALÝZA ZÁZNAMŮ DIAGNÓZ MALIGNÍCH LYMFOMŮ V DATABÁZI NÁRODNÍHO ONKOLOGICKÉHO REGISTRU ČR

MALIGNANT LYMPHOMAS IN CZECH NATIONAL CANCER REGISTRY

PAPAJÍK T.¹, RAIDA L.¹, MUŽÍK J.², DUŠEK L.², INDRÁK K.¹

¹ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN A LF UP V OLOMOUCI

² LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY, BRNO

Souhrn

Maligní lymfomy (ML) představují 5. nejčastější nádor západní polokoule. Ačkoliv incidence a mortalita většiny nádorů klesá, u ML stále roste. Extenzivní výzkum důvodů nárůstu však příčinu tohoto jevu dosud neobjasnil. Autoři se pokusili analyzovat trendy v incidenci a mortalitě jednotlivých subtypů ML ze záznamů databáze Národního onkologického registru (NOR). V letech 1977–2002 bylo do registru nahlášeno celkem 7 901 případů Hodgkinova lymfomu (HL) a 20 395 případů ne-hodgkinských lymfomů (NHL). Zatímco incidence HL lehce klesala (z 3,1 na 2,7 případů/100 000 obyvatel), u NHL byl patrný její významný vzestup (z 4,8 na 10,3 případů/100 000 obyvatel). Zajímavá se zdá být poměrně malá predominance mužů s ne-hodgkinským lymfomem v registru. Analýza incidence a mortality jednotlivých podtypů prokázala výrazné změny v jejich incidenci dané zřejmě změnami v diagnostických možnostech a vývojem klasifikačních systémů ML. Autoři konstatují nutnost nového přístupu k hlášení do databáze NOR založené na WHO klasifikaci lymfoidních neoplázií a na vyhovujícím formuláři hlášení nejlépe v digitální podobě.

Klíčová slova: lymfom – incidence – mortalita – klasifikace.

Summary

Malignant lymphoma (ML) represents the fifth most common cancer in Western countries. While for most cancers incidence and mortality are decreasing, those in ML are steadily increasing. Research to define reasons for this increase is extensive, but has not yet resolved them. Authors tried to analyze trends in incidence and mortality in various subtypes of ML from the records of Czech National Cancer Registry (NCR) database. From 1977 to 2002 we found 7.901 cases of Hodgkin's lymphoma (HL) and 20.395 records of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in the NCR database. The incidence of HL in monitored period decreased (from 3,1 to 2,7 cases), in NHL there was evident significant increase (from 4,8 to 10,3 cases). The male-to-female predominance was surprisingly low in NHL cases. The incidence and mortality analysis in various subtypes of NHL was limited due to changes and development of diagnostic and classification approaches. Authors confirmed a necessity of new simple, comprehensible and digitalized reporting way to the NCR database that takes into account WHO classification of lymphoid malignancies.

Key words: lymphoma – incidence – mortality – classification.

Úvod

V posledních dvou dekadách se v incidenci maligních nádorů odehrály podstatné změny. V roce 1991 kulminoval nárůst celkové incidence zhoubných neoplázií a od tohoto roku můžeme ve statistikách rozvinutých zemí západní polokoule pozorovat pokles jejich ročního výskytu (3, 4). Velká část tohoto poklesu jde na vrub nádorů majících přímý vztah ke kouření, zejména karcinom plic. Navzdory celkovému úbytku se však zvyšoval výskyt čtyř velmi významných skupin neoplázií – maligního melanomu, hepatocelulárního karcinomu, mnohočetného myelomu a ne-hodgkinských lymfomů (NHL) (7, 8).

Maligní lymfomy tvoří celkem asi 4–5% ze zhoubných nádorů rozvinutých zemí Evropy a severní Ameriky (1, 7, 8). Od 50. let existuje poměrně značné množství dat mapujících incidenci maligních lymfomů v různých populacích zmíněných geografických oblastí. Data amerického Národního ústavu pro rakovinu (MCI) poprvé upozornila na obec-

ný trend neustálého růstu výskytu nových případů NHL, a to zejména v období 1970 až 1990. Nárůst v této periodě představoval každoročně 3–4%, což znamenalo 50% zvýšení věkově specifické incidence NHL během 20 let. Podobná data byla publikována také v Evropě (1, 4, 5, 6). Kooperativní evropská studie mapující výskyt lymfomů v 7 oblastech Evropy v letech 1987–1992 konstatuje nárůst NHL o 4,2 % ročně, zatímco počet případů Hodgkinova lymfomu (HL) zůstává téměř stejný (1). Jak ve Spojených státech, tak v Evropě byl popsán nárůst zejména v střední a vyšší věkové kategorii obou pohlaví, stejnoměrně u Afroameričanů i u bílé rasy, jen počet agresivních NHL mezi staršími pacienty v průmyslových oblastech rostl o něco rychleji než počet ostatních NHL. V průběhu 90. let se nárůst zmínil, stále však počet případů roste o 1–2 % v porovnání s rokem předchozím (7). Podstata tohoto trendu zůstává dodnes neobjasněna. I když zlepšení diagnostiky maligních lymfomů nebo jejich výskyt v souvislosti s imunodeficity nejrůzněj-

ší etiologie (AIDS, imunosupresivní terapie, orgánové transplantace, aj.) se může podílet na mírném zvýšení incidence maligních lymfoproliferací, zásadním způsobem tento jev neovlivňuje. Co je příčinou významného nárůstu případů v posledních třech dekádách 20. století? Po pravdě řečeno, přesně nevíme. Poslední epidemiologická data jen naznačují, že půjde jak o etiologicky, tak i patofyziologicky o velmi heterogenní jev (7). I z těchto důvodů zůstává nadále velmi žádoucí přesně a detailně zmapovat incidence jednotlivých typů maligních lymfoproliferací v populačních skupinách různých oblastí světa.

Historie a potíže ve sledování výskytu jednotlivých lymfoproliferací

Zhoubné lymfoidní neoplázie představují velmi heterogenní skupinu nádorových chorob, které se výrazně liší nejen svou biologickou podstatou, klinickým obrazem a průběhem, ale i prognózou. Stručně vyjádřeno, základní subtypy lymfoidních nádorů lze zařadit do následujících kategorií:

- a) B- a T-lymfoidní neoplázie z prekurzorových buněk, z nichž největší část tvoří samostatně klasifikované akutní lymfoblastické leukémie,
- b) B- a T-lymfoidní neoplázie z periferních lymfoidních elementů (popisované jako NHL),
- c) relativně samostatně stojící B-chronická lymfatická leukémie (v epidemiologických analýzách zařazovaná mezi leukémie),
- d) mnohotný myelom,
- e) Hodgkinův lymfom.

Systém, který by sjednotil klasifikaci lymfoidních nádorů a zahrnul všechny uvedené kategorie, nebyl až do 90. let k dispozici. Naopak do té doby publikované klasifikace lymfomů, které vznikaly často bez ohledu na globální potřebu sjednocení pohledu jak epidemiologů, tak i patologů a klinických hematologů, často při své teritoriální a časově diskordantní aplikaci a používání způsobovaly ono pověstné babylonské zmatení jazyků a prakticky znemožňovaly přesnou analýzu výskytu jednotlivých skupin lymfomů. Až Revidovaná Evropsko-Americká klasifikace Lymfoidních nádorů a z ní vycházející WHO klasifikace (REAL/WHO) se svým analyticko-syntetickým přístupem znamenala zlom a začátek „klasifikačně“ skutečně nové epochy, jež i z popisného epidemiologického pohledu může usnadnit a upřesnit sledování incidence lymfomů (2).

Data o incidenci a mortalitě maligních lymfomů v ČR

Pokud se budeme konkrétně soustředit na dosavadní sledování výskytu NHL a Hodgkinova lymfomu v ČR, narazíme na řadu omezení, jež reálně znemožňují přesněji se vyjádřit o výskytu a mortalitě jednotlivých podtypů lymfomů. Tato omezení mají svou podstatu jak v historickém klasifikačním chaosu, tak ve specifických podmínkách sběru onkologických dat v ČR. Tak jako u ostatních nádorů byly a doposud jsou údaje o maligních lymfomech povinně hlášeny do Národního onkologického registru (NOR) jednotným formulářem, jež ve své struktuře nezohledňoval a dosud nezohledňuje specifika klasifikace, diagnostiky a stážování NHL a HL.

Ve světle těchto skutečností se podívejme na křivky incidence a mortality NHL a HL v ČR v období 1977 až 2002, která z dat zasláných do NOR vycházejí. U HL vidíme mírně klesající křivku ročního výskytu případů a pod ní téměř

paralelní křivku mírného poklesu mortality (Obr. 1), poměr výskytu u mužů a žen je 54 % : 46 %, incidence vztažená k věku ukazuje klasický obraz kulminace případů u mladých nemocných na konci druhého decénia, pokles na konci decénia třetího a pak plynulý nárůst s věkem (Obr. 2). U NHL lze pozorovat trend opačný, což je v souladu s obecně konstatovaným nárůstem jejich incidence na západní polokouli. Nárůst mortality NHL jde téměř paralelně s růstem incidence (Obr. 3). Zajímavý je vyrovnaný poměr výskytu u obou pohlaví, resp. chybějící výraznější, obecně opakovaná a zdůrazňovaná predominance mužů (muži : ženy = 53 % : 47 %), naopak typický se jeví exponenciální nárůst incidence s věkem (Obr. 4).

Pokud všechny křivky hrubé incidence a mortality zhodnotíme detailněji, vidíme v některých obdobích výrazné kolísání hodnot. U HL vidíme oscilaci incidence na konci 80. let a zejména její dosti razantní pokles na konci 90. let a počátkem nového milénia. Křivka mortality, položena proporcionalně níže, v podstatě kopíruje vývoj incidence, i když z analýzy pravděpodobnosti přežití v obdobích 1977–1990 a 1991–2002 (Obr. 5) můžeme potvrdit ztelné zlepšení léčebných výsledků a tím i prognózy nemocných s HL. Incidence NHL se v letech 1977–2002 v ČR přibližně zdvojnásobila, stejně jako je tomu v ostatních vyspělých zemích Evropy, a statistické rozdíly mezi jednotlivými roky kolísají ztelněji jen na počátku 90. let. Zajímavější a medicínsky nevysvětlitelný se jeví pokles hrubé mortality v 80. letech a na počátku 90. let, jež může být dán chybným nebo nedostatečným hlášením. Při srovnání křivek přežití pro NHL mezi lety 1977–1990 a 1991–2002 (Obr. 6) můžeme opět konstatovat zlepšení léčebných výsledků a prognózy, i když menší než je tomu u HL. Zajímavý může být také pohled na nárůst incidence u jednotlivých subtypů NHL (Obr. 7), dělených podle MKN 10 diagnostických kategorií (C82, C83, C84 a C85, Tab. 1). Do roku 1984 data ve skupinách C82, C83 a C85 vzájemně velmi kolísají, což je zřejmě dáno změnami klasifikačními nejasnostmi a chybou zařazení jednotlivých případů mezi tyto kategorie (reciproké změny výskytu folikulárních a difúzních lymfomů). Pokud tedy začneme hodnotit trendy až rokem 1984, pak vidíme výrazný a setrvalý nárůst u difúzních lymfomů (C83 – zdvojnásobení incidence), resp. NHL jiných a neurčených typů (C85) a stagnaci počtu lymfomů folikulárních (C82). Od roku 1994 je patrný vzestup lymfomů T-buněčných a do konce roku 2002 se jejich incidence také zdvojnásobuje. Křivky přežití jednotlivých subtypů NHL (Obr. 8) nabízejí možná trochu překvapivý pohled. T-buněčné lymfomy (periferní a kožní) mají přežití nejpříznivější, odlišné od všech ostatních podtypů, jejichž křivky téměř totožně klesají od prvních let po diagnóze choroby.

Jak můžeme výše popsané epidemiologické trendy a výkyvy v české populaci vysvětlit? Nabízí se následující:

Ad I. Hrubá incidence

- a. kolísavá disciplína hlášení dat ošetřujícími lékaři do NOR, změny metodiky a pocitu odpovědnosti za hlášení jednotlivými skupinami lékařů,
- b. změny v diagnostice jednotlivých podtypů lymfomů (nové a přesnější možnosti diagnostiky),
- c. změny v klasifikaci lymfomů (vznik nové REAL/WHO klasifikace) a přesun případů mezi jednotlivými kategoriemi,

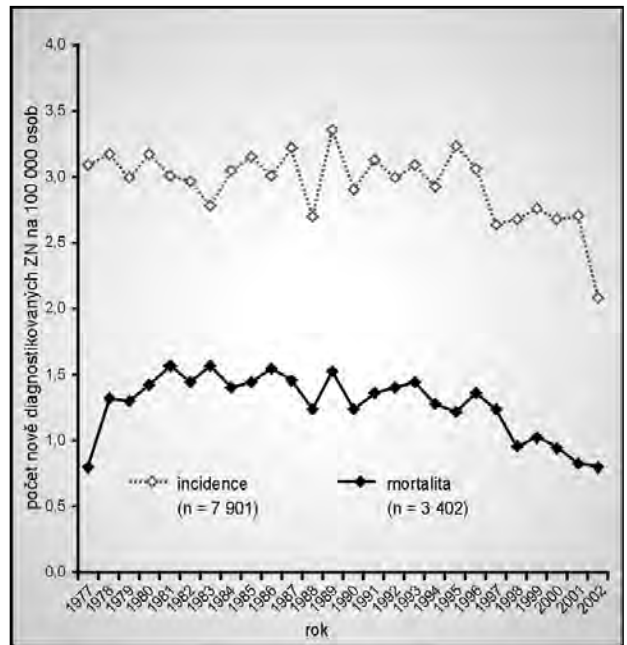
Tab. 1: Jednotlivé subtypy maligních lymfomů hlášené do Národního onkologického registru v letech 1977–2002 podle oficiálních diagnostických kategorií MKN10.

C81	Hodgkinova nemoc
C81.0	Lymfocytární převaha - predominance
C81.1	Nodulární skleróza
C81.2	Směšená celularita
C81.3	Lymfocytární deplece
C81.7	Jiná Hodgkinova nemoc
C81.9	Hodgkinova nemoc, NS
C82	Ne-Hodgkinův folikulární (nodulární) lymfom
C82.0	Folikulární, malé rozštěpené buňky
C82.1	Folikulární, smíšené malé rozštěpené a velké buňky
C82.2	Folikulární, velké buňky
C82.7	Jiné typy ne-Hodgkinova folikulárního lymfomu
C82.9	Ne-Hodgkinův folikulární lymfom, NS
C83	Ne-Hodgkinův (difúzní) lymfom
C83.0	(Difúzní), malé buňky
C83.1	(Difúzní), malé buňky s rozštěpeným jádrem
C83.2	(Difúzní), smíšené malé a velké buňky
C83.3	(Difúzní), velké (histiocytické) buňky
C83.4	(Difúzní), imunoblastický
C83.5	(Difúzní), lymfoblastický
C83.6	(Difúzní), nediferencovaný
C83.7	Nádor Burkittův
C83.8	Jiné typy ne-Hodgkinova difúzního lymfomu
C83.9	Ne-Hodgkinův difúzní lymfom, NS
C84	Periferní a kožní T-buněčné lymfomy
C84.0	Mycosis fungoides
C84.1	Sézaryho syndrom
C84.2	T-zonální lymfom
C84.3	Lymfoepiteloidní lymfom
C84.4	T-buněčný lymfom, periferní
C84.5	Jiné a neurčené T-buněčné lymfomy
C85	Ne-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů
C85.0	Lymfosarkom
C85.1	B-buněčný lymfom, NS
C85.7	Jiné určené typy ne-Hodgkinova lymfomu
C85.9	Ne-Hodgkinův lymfom, typ NS

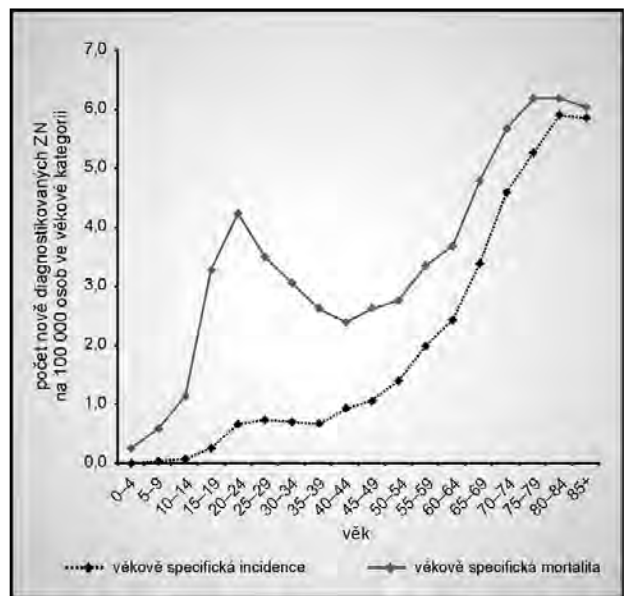
d. skutečný epidemiologický vývoj výskytu jednotlivých případů.

Ad II. Hrubá mortalita a pravděpodobnost přežití

- zlepšení prognózy nemocných s HL od počátku 90. let díky zavedení nových intenzivnějších léčebných protokolů, zlepšení podpůrné terapie a soustředění léčby do velkých hematologických center univerzitních nemocnic,
- mírné zlepšení prognózy nemocných s NHL z důvodů stejných jako u HL,
- netypicky dobrá prognóza T-buněčných lymfomů zřejmě díky převaze zařazení kožních, indolentně se chovajících forem T-lymfomů, resp. zařazením periferních T-lymfomů do jiných kategorií (při technické nemožnosti potvrdit imunofenotyp nádoru zejména v minulých letech),
- uniformní prognóza (přežití) ostatních subtypů NHL daná vzájemným promísením jednotlivých „reálných“ podjednotek s různou prognózou mezi uvedenými kategoriemi MKN 10 (C 82, C 83, C 84), jež víceméně



Obř. 1.: Vývoj incidence a mortality u Hodgkinova lymfomu v ČR (1977–2002).



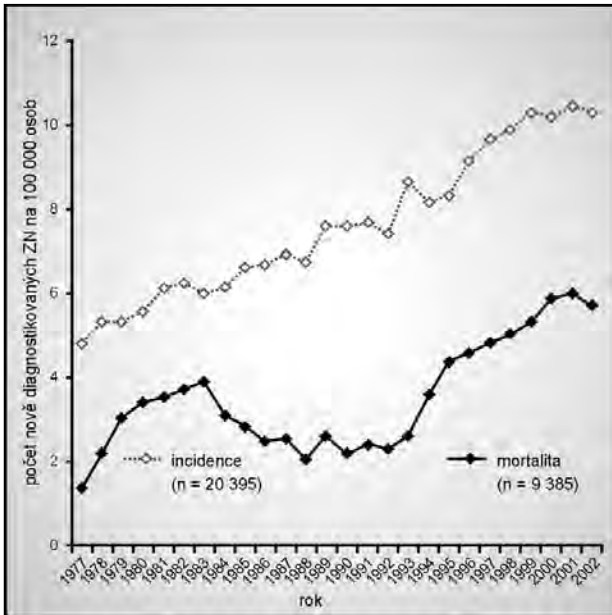
Obř. 2.: Věková struktura populace nemocných s Hodgkinovým lymfomem v ČR (1977–2002).

vychází z přežitého morfologického klasifikačního přístupu „Working Formulation“.

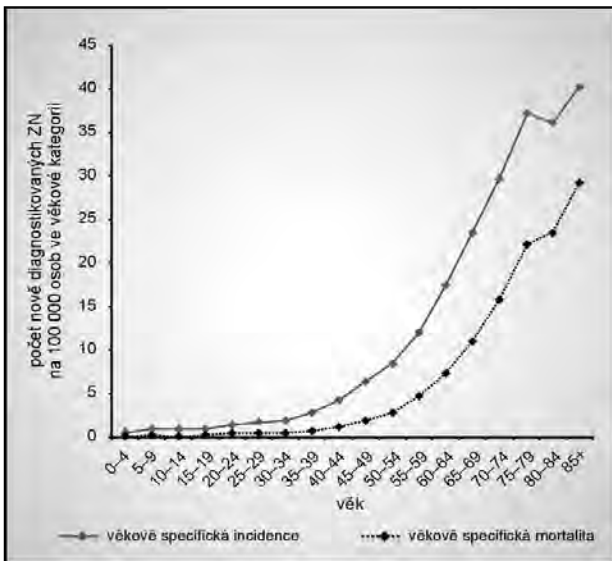
Podmínky pro relevantní epidemiologické sledování maligních lymfomů v ČR

Jak tedy přistupovat ke sběru dat u maligních lymfomů, abychom se v pozdějších analýzách vyhnuli chybám a výrazným omezením současného hlášení? Základní podmínky, které povedou k přesnému a reprezentativnímu zmapování výskytu lymfomů v ČR jsou následující:

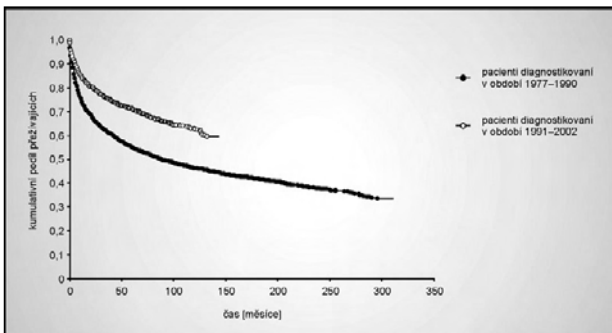
- Jednotná, srozumitelná a relativně jednoduchá klasifikace sledovaných jednotek vycházející z REAL/WHO



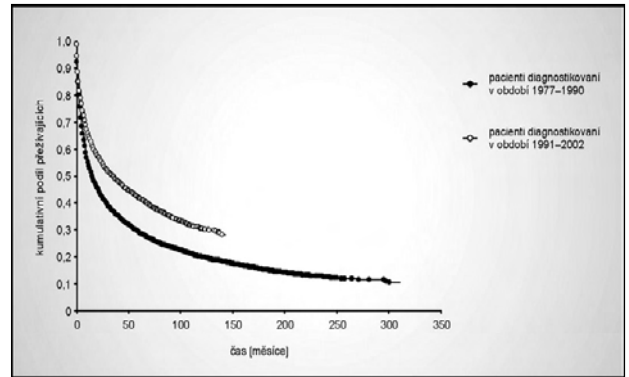
Obr. 3.: Vývoj incidence a mortality u ne Hodgkinových lymfomů v ČR (1977–2002).



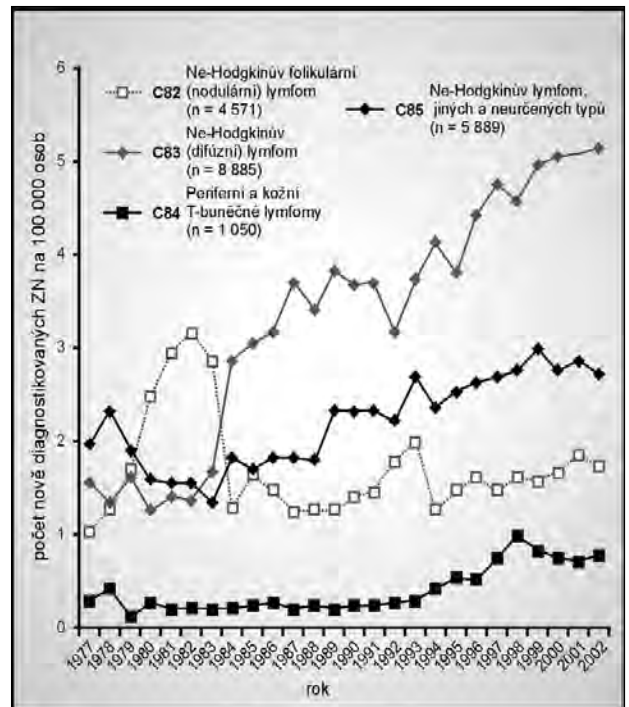
Obr. 4.: Věková struktura nemocných s ne Hodgkinovými lymfomy v ČR (1977–2002).



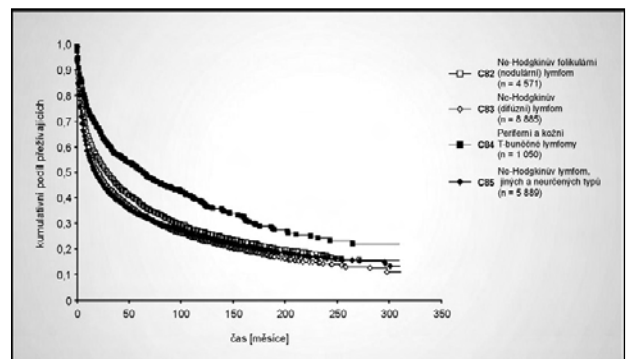
Obr. 5.: Ilustrační srovnání přežití nemocných s Hodgkinovým lymfomem v období 1977–1990 a 1991–2002.



Obr. 6.: Ilustrační srovnání přežití nemocných s ne Hodgkinovými lymfomy v období 1977–1990 a 1991–2002.



Obr. 7.: Vývoj incidence u základních subtypů ne Hodgkinových lymfomů (C82–C85) hlášených do Národního onkologického registru ČR (1977–2002).



Obr. 8.: Analýza přežití nemocných rozdělených dle základních subtypů ne Hodgkinových lymfomů (C82 – C85) hlášených do Národního onkologického registru v ČR (1977–2002).

systemu, který bude upraven do jednotlivých základních skupin vhodných k co nejpřesnějšímu zařazení každého případu.

- b. Dobře fungující, přesný, ale zároveň jednoduchý a snadno zpracovatelný systém hlášení nových případů a jejich prospektivní sledování zohledňující nové postupy v diagnostice a léčbě maligních lymfomů.
- c. Respektování specifík hematologických diagnóz nejen v diagnostických parametrech, ale i v léčebných postupech a protokolech.
- d. Vymezení jednoznačné odpovědnosti za primární hlášení a následné sledování případů.
- e. Digitalizace procesu, využití on-line zadávání dat a případná budoucí návaznost na klinické informační systémy.

Proč sledovat incidence, mortalitu a přežití jednotlivých subtypů maligních lymfomů ?

Hlášení novotvarů je v ČR povinné. Pokud konstatujeme tento fakt, musíme si být vědomi, že s ním je někdy spojený pocit obligátního odstupů lékařů od administrativní zátěže či vnitřní negace prospěšnosti hlášení. Pro úspěšné zajištění sběru dat bude nezbytné jednoznačně přesvědčit a sjednotit obec hematologů, onkologů, internistů, praktických a ostatních lékařů v názoru na přínos přesného hlášení dat o maligních lymfomech do populační databáze. Situaci navíc ztě-

žuje nutnost přizpůsobení nového formuláře potřebám hematologie, klasifikační pestrost lymfomů, dynamika incidence v jednotlivých podskupinách a především vývoj nových účinných léčebných možností, se kterými dosavadní hlášení nepočítá (léčba monoklonálními protilátkami, transplantace aj.). Především poslední zmíněné faktory významně ovlivňují mortalitu lymfoidních nádorů. Přesto nebo právě proto bude prospěšné zásadním způsobem revitalizovat a modernizovat celý proces sledování incidence a mortality lymfomů v ČR. Díky potřebným změnám registru pak bude možné nejen vyhodnotit reálný výskyt lymfomů v jednotlivých skupinách obyvatel, ale také sledovat aplikaci nových léčebných přístupů a srovnávat vývoj mortality v různých časových úsecích. Analyzované údaje mohou být cenným vodítkem jak pro zdravotníky, tak i pro plátce péče a Ministerstvo zdravotnictví ČR a samozřejmě i pro širokou veřejnost. Přesná epidemiologická data by mohla napomoci objasnění některých etiologických faktorů vzniku jednotlivých podtypů maligních lymfomů, ve vazbě na socioekonomický vývoj společnosti a kvalitu prostředí, ve kterém žijeme. Srovnáním údajů ČR s jednotlivými zeměmi Evropské unie bychom dostali do rukou zajímavá data ukazující i na kvalitu diagnostické a léčebné péče o tyto nemocné v ČR.

Podpořeno VZ MŠM 619 895 9205 a grantem IGA NR-8231-3.

Literatura

1. Cartwright R., Brincker H., Carli P.M., et al.: The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985 – 1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627-633.
2. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., et al.: World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J.Clin.Oncol.* 1999; 17:3835-3849
3. Herbst R.S., Bajorin D.F., Bleiberg H., et al.: Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening – a report from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 2006; 24: 190-205.
4. Jemal A., Murray T, Ward E., et al.: Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
5. Levi F., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C.: Trends in mortality from non-Hodgkin_s lymphoma. *Leukemia Research* 2002; 26: 903-908.
6. Mester B., Nieters A., Deeg E., et al.: Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. *Occup Environ Med* 2006; 63: 17-26.
7. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., et al.: Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992 – 2001. *Blood* 2006; 107: 265-276.
8. Müller A.M.S., Ihorst G., Mertelsmann R., Engelhart M.: Epidemiology of non-Hodgkin_s lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005; 84: 1-12.