Registr neuroendokrinních nádorů (NET) v ČR po třech letech sběru dat

Registry of Neuroendocrine Tumors (NET) in Czech Republic After Three Years of Data Collection

Vítek P.¹, Strenková J.², Sedláčková E.¹, Barkmanová J.¹, Mužík J.², Louthan O.¹

¹ Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory o. s., Praha

² Institut biostatistiky a analýz, MU, Brno

Souhrn

Východiska: Neuroendokrinní nádory se tradičně řadí ke „vzácným“ nádorovým onemocněním. Naproti tomu otázky diagnostiky, léčby a sledování nemocných s neuroendokrinními nádory jsou předmětem rostoucího zájmu, protože prevalence neuroendokrinních nádorů je vysoká. Neuroendokrinní nádory mají mnoho specifík vyžadujících důkladnou zpětnou vazbu na každou intervenci, tzn. sběr a centrální vyhodnocení dat. Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory o. s. (KSPNN) realizuje od června 2009 registr neuroendokrinních nádorů. Po třech letech je cílem prvního shrnutí zjistit, zda je registr neuroendokrinních nádorů v současné podobě pro další období životaschopný a zda poskytuje účelné výstupy. **Materiál a metody:** Registr neuroendokrinních nádorů shromažďuje anonymizované údaje o diagnostice, terapii a sledování nemocných s neuroendokrinními nádory jakékoliv lokalizace. Podmínkou vstupu do registru je morfologická diagnóza podle současné klasifikace WHO 2010, u diagnóz staršího data podle klasifikace WHO 2000. Registr je spravován Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (Brno). Iniciálně jsou analyzována data zadaná v období červen 2009–říjen 2012. **Výsledky:** Podařilo se zaevidovat významnou část nositelů neuroendokrinních nádorů, 742 s validním záznamem, což je cca 14% předpokládané prevalence. Zároveň v letech 2009–2011 registr pokrývá téměř čtvrtinu incidence v ČR. V morfologických diagnózách dominují nálezy s přívrstvem nespecifity – „NS“, na prvním místě „karcinoidní nádor NS“. Nespecifické diagnózy mají právě 3/4 subjektů. Výstupem je požadavek na bližší specifikace nálezu a separaci malobuněčného karcinomu, který se zásadně biologicky odlišuje od neuroendokrinního nádoru. Nápadná je polarita evidovaných stadií onemocnění, kdy více než 30% tvoří stadia I a IV. Toto rozložení pravděpodobně souvisí se způsobem stanovení diagnózy, buď časně a náhodně, nebo pozdně při endokrinní symptomatologii, obvykle ve stadiu IV. Výběrové bias je evidentní. **Závěr:** Údaje o terapii odrážejí současné trendy, dominanci chirurgické léčby včetně opodstatněných cytoredukčních výkonů, široké využití somatostatiniových analog u pokročilých onemocnění a perzistující postavení chemoterapie u onemocnění s vyšším stupněm malignity. Rozložení terapie v populaci registru dokumentuje, že jsou následovány mezinárodní standardy (ENETS, ESMO, NCCN). Dynamika nárůstu nových subjektů potvrzuje životaschopnost registru. Registr ukazuje požadavek na dokonalé analýzy biotického materiálu a účinnější typizaci onemocnění. Hlavní a reálný cíl pro další období je udržet trend v nárůstu hlášených dat se záměrem pokrýt většinu incidence.

Klíčová slova

neuroendokrinní nádor – karcinoid – malobuněčný neuroendokrinní karcinom – registr – klasifikace WHO 2010 – somatostatin – incidence – prevalence

Podpořeno Kooperativní skupinou pro neuroendokrinní nádory, o. s.

This study was supported by Cooperative group of neuroendocrine tumors, c. a.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

MUDr. Pavel Vítek, Ph.D.

Kooperativní skupina
pro neuroendokrinní nádory o. s.
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: p-vitek@email.cz

Obdrženo/Submitted: 21. 3. 2013

Přijato/Accepted: 25. 4. 2013

Summary

Background: Neuroendocrine tumors are traditionally considered to be “rare” diseases. On contrary, the prevalence of neuroendocrine tumors is high. Therefore, the diagnostics, treatment and follow-up of neuroendocrine tumors are subjected to an evolving interest. There are various specifics of neuroendocrine tumors requiring an appropriate feedback of each intervention i.e. data collection and central data evaluation. The “Cooperative Group for Neuroendocrine Tumors” (KSPNN) has been conducting a nationwide neuroendocrine tumors registry since June 2009. The first data summary after three years is aimed at evaluation of feasibility and data utility. **Material and Methods:** The anonymous data on diagnostics, therapy and follow up of patients with neuroendocrine tumors of any primary site are collected in the registry. The contribution is conditioned by morphologically proven diagnosis according to the current WHO 2010 classification, in earlier cases WHO 2000 classification. The registry is operated by the Institute of Biostatistics and Analyses, Masaryk University (Brno). The initial analysis includes data from June 2009 to October 2012. **Results:** Data of a substantial share of neuroendocrine tumor carriers have been collected – 742 subjects with a valid record, i.e. about 14% of presumed prevalence. Moreover, the registry covers nearly one fourth of incidence in the period 2009–2011. The morphological diagnoses with the sign of nonspecific “neuroendocrine tumors” comprise the majority of records (75%); the most frequent is “carcinoid tumor neuroendocrine tumors”. This results in a clear requirement for more detailed specifications of morphology as well as separation of small-cell (neuroendocrine) carcinoma possessing principal biologic differences to neuroendocrine tumors itself. There is an apparent polarity of recorded clinical stages. Both stage I and stage IV comprise 30% of the records. This result is presumably related to how the diagnosis is established, either early and incidentally in initial stage or late with a developed endocrine symptomatology, in advanced stage. There is an evident selection bias. The treatment data reflect current trends, dominance of surgical therapy including reasonable cytoreductive surgery, vast use of somatostatin analogues in advanced disease and persistent position of chemotherapy for high-grade tumors. The distribution of treatment modalities in the records documents a certain adherence to international treatment standards (ENETS, ESMO, NCCN). **Conclusion:** The dynamics of data contributions confirm feasibility of data collection in the registry. The registry reveals a clear requirement for more detailed analyses of biopsies and more detailed disease morphology classification. In the near future, the registry is aimed to maintain the increasing volume of collected data and to cover the majority of neuroendocrine tumors incidence.

Key words

neuroendocrine tumor – carcinoid – small cell neuroendocrine carcinoma – registry – classification WHO 2010 – somatostatin – incidence – prevalence

Úvod

Neuroendokrinní nádory (NET) se tradičně řadí ke „vzácným“ nádorovým onemocněním. Naproti tomu otázky diagnostiky, léčby a sledování nemocných s NET jsou předmětem rostoucího zájmu. „Vzácnost“ se totiž vztahuje pouze k počtu diagnostikovaných onemocnění. V epidemiologii NET jsou patrná určitá specifika. Reálná incidence známa není. Většina NET pravděpodobně za života nemocného uniká diagnóze. Proti obvyklé incidenci 3–4/100 tis./rok v evropské populaci se odhaduje počet nových onemocnění až na 8,4/100 tis./rok. Odhad vychází z ojedinělé a těžko opakovatelné studie na pitvách z reprezentativního vzorku populace [1]. S pokroky v diagnostice lze ještě očekávat trvalý nárůst incidence. Rostoucí trend patrný je. V letech 1973–2007 incidence vzrostla koeficientem 3,6 v USA a 3,8–4,8 v Evropě [2,3]. Bezpochyby to souvisí vedle pokroku v diagnostice i s vývojem nomenklatury a klasifikace. V důsledku delšího přežívání nemocných je výrazný nepoměr incidence a prevalence. Prevalence ciferně přesahuje až 10násobek ročního počtu nových onemocnění, odhadem do 40/100 tis. Prevalence NET (diagnostikovaných za života) pak může

být vyšší než prevalence epiteliálních nádorů žaludku a pankreatu dohromady, jak se již stalo v databázi SEER v USA [4,5]. Přitom výrazný podíl nemocných s NET vyžaduje trvalou léčbu nebo sledování. Z hlediska zdravotní péče pak NET nelze považovat za položku typu „vzácné“.

Kromě epidemiologie je ještě řada dalších specifík, která zasahují do léčby a sledování nemocných NET: neuroendokrinní původ je charakteristikou širší skupiny neoplazií, navíc z hlediska mikromorfologie poměrně komplikované. Recentně do jejich diagnostiky vnáší nový systém i nomenklaturu WHO klasifikace 2010 [6]. Nová klasifikace zatím nejlépe odráží prognózu onemocnění a dává dobrý podklad pro určení terapie i sledování nemocných. Hlavní změny jsou tyto:

- Nomenklaturu upravuje poměrně výrazně, zvláště tím, že termín „neuroendokrinní nádor (tumor)“ – NET – omezuje pouze na grading 1 a 2.
- Zavádí souhrnný termín „neuroendokrinní neoplazie“ – NEN – pro všechny stupně gradingu.
- Termín „karcinoid“ úplně mizí z oblasti gastroenteropankreatické.

Pokroky v terapii, rozšíření analog somatostatinu a nástup biologické terapie

(tyrosinkinázových inhibitorů) prodlužují periodu léčby a sledování. Až recentně přibývají reprezentativní klinické studie, které jsou základem pro léčebné standardy vyžadované mnohdy přeceňovaným principem „medicíny založené na důkazech“. Tradiční modality, zejména chirurgie, ale také chemoterapie stále udržují své postavení v terapii. Až koncem předchozího desetiletí se vyvíjejí mezinárodní standardy diagnostiky a terapie, včetně standardů Evropské společnosti pro neuroendokrinní nádory (ENETS). Je přinejmenším vhodné je následovat.

Je evidentní, že skupina onemocnění typu NET má tolik specifík, že zaslouží důkladnou zpětnou vazbu na každou intervenci, tzn. sběr a centrální vyhodnocení diagnostických, léčebných i následných dat. I v malé populaci, jako má ČR, bude přínosná deskriptivní statistika a retrospektivní analýza. Flexibilní a parametrický sběr potenciálně umožní i kompatibilitu s podobnými datovými registry v rámci EU.

Dne 22. 4. 2008 bylo založeno občanské sdružení Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory (KSPNN). Členy tohoto sdružení jsou odborníci zabývající se diagnostikou, léčbou a výzkumem v oblasti NET. Sdružení navazuje na desetiletou tradici předchozí „karcinoidové skupiny“.

Graf 1. Rozdělení podle data diagnózy.

Cílem činnosti sdružení je dále sjednotit diagnostické a léčebné postupy, vytvořit konzultační centra, dále prosazovat a provádět druhé určení morfologické diagnózy na referenčním pracovišti a vytvořit registr neuroendokrinních nádorů na území ČR. Tento cíl se během následujících tří let stal hlavní činností sdružení [7].

Po třech letech prezentujeme první shrnutí získaných dat. Přirozeně iniciálním cílem je deskriptivní statistika a zpětná vazba zaměřená více na metodiku registru samotného než na diagnostické a terapeutické zásady. Možnosti analýzy léčebných výsledků jsou zatím minimální. Shrnutí by mělo přinejmenším odpovědět na otázku, zda je registr NET v současné podobě do dalšího období životaschopný.

Metodika

Registr NET iniciovaný KSPNN je veden od června roku 2009. Má sponzorskou

podporu. KSPNN jako profesní společnost odpovídá za etiku a účelnost sběru dat a vedení registru. Data jsou vlastnictvím jednotlivých participujících pracovišť, KSPNN rozhoduje o použití a zpracování společných výstupů z registru. Registr je provozován Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (v Brně) (IBA MU), který je odpovědným správcem technologického řešení a garantuje dostupnost služby.

Registr NET shromažďuje anonymizované údaje o diagnostice, terapii a sledování nemocných s neuroendokrinními nádory jakékoliv lokalizace. Podmínkou vstupu do registru je stanovená diagnóza nádorového onemocnění, které se řadí do skupiny neuroendokrinních neoplazií (NEN) podle současné klasifikace WHO 2010. Není žádné omezení stadiem onemocnění, průběhem onemocnění a léčbou. Do registru lze hlásit

i onemocnění post mortem, podmínkou je přežívání do roku 2011.

Sběr dat probíhá výhradně elektronicky, cestou formuláře na stránkách <http://net.registry.cz>.

K zadávacímu formuláři má přístup pouze lékař, který se podílí na diagnostice, terapii nebo sledování nemocných s NET a jehož totožnost a příslušnost byla ověřena správcem registru. Přístup je chráněn přihlašovacím jménem a heslem.

Formulář pro vkládání údajů je členěn na sekci administrativních dat, sekci deskriptivních dat určujících demografické údaje, iniciální diagnózu, rozsah onemocnění a přehled diagnostiky, sekci dat určujících postupně aplikovanou terapii a sekci dat ze sledování nemocného. Formuláře odpovídají konceptu dlouhodobého sledování nemocného a sledování parametrů stavu onemocnění a průběžně se měnící terapie.

Graf 2. Rozdělení podle intervalu mezi prvními příznaky a stanovením diagnózy.

Ke shromážděným datům má přístup pouze určený pracovník IBA MU. Výstupy z registru jsou dostupné pro lékaře KSPNN, a to pouze se souhlasem výboru KSPNN. Publikáční výstupy jsou podmíněny souhlasem výboru KSPNN. Nositel oprávnění (přístupu) ke vkládání dat sám zodpovídá za správnost všech vložených dat. Jeho odborná erudice se předpokládá na základě identifikace a příslušnosti k pracovišti. Nemocní podepisují informovaný souhlas se zařazením do registru a se zpracováním osobních údajů, přirozené s výjimkou případů zadávaných post mortem.

Výsledky

V období říjen 2009–říjen 2012 bylo do registru nahlášeno 774 subjektů, z toho 32 s nevalidním záznamem. Předmětem základních statistik může být 742 subjektů – pacientů.

Dynamika hlášení diagnóz

Do registru byla nahlášena onemocnění diagnostikovaná v rozmezí 16 let. Nejstarší diagnóza je z roku 1996. Počet diagnóz z následujících let kontinuálně stoupá a za roky 2009–2011 počty diagnóz dosahují 95–115 případů (graf 1). Při odhadované incidenci NET v zemích EU a USA cca 4/100 tis. byla do registru

hlášena cca čtvrtina nově diagnostikovaných onemocnění. Data za rok 2012 nejsou ještě uzavřena. Prevalenci NET lze v ČR jen odhadovat. Prevalence GEP NET je v zemích EU a v USA odhadována na 35/100 tis. [6,8]. Odhady prevalence pro bronchiální a plicní NET nejsou [9]. Pokud by bronchiální NET navýšily prevalenci o 1/100 tis., pak se dá v populaci ČR prevalence odhadovat na 4 500 nositelů diagnózy NET.

V registru je hlášeno 616 žijících nemocných, 98 zemřelých a 28 je ztraceno ze sledování při stavu neznámém. V současné době registr pokrývá odhadem 14 % populace NET.

V registru je hlášeno datum prvních příznaků onemocnění a datum stanovení diagnózy. Interval mezi příznaky a datem diagnózy lze určit u 568 nemocných, u 174 není datum příznaků určeno nebo onemocnění bylo asymptomatické. Rozložení intervalů není gaussovské. Průměr 252 dní je více než trojnásobek mediánu, který dosahuje 75 dní a lépe vypovídá o době do diagnózy. Nejdelší interval je přes 17,5 roku (graf 2).

Regionální účast v registru

Při rozdělení předmětného území ČR podle krajů, které odpovídá uspořádání

odborných center v krajských a fakultních nemocnicích, je patrná určitá nehomogenita poskytování dat do registru (obr. 1, graf 3). Hlavní město Praha poskytuje 21 % dat, Královéhradecký kraj poskytuje 1,8 % dat. Počet ohlášených subjektů podle příslušnosti do regionu, kraje je od 2 do 12,5/100 tis. [průměr 6,9 (SD = 3,0), medián 7,5]. Rozložení je normální (D'Agostino-Pearson test). Nejvíce ohlášených subjektů je v regionech Praha a Jihočeský kraj, více než 1/4 odhadované prevalence. Při porovnání příslušnosti k regionu (bydliště) a původu hlášení (pracoviště) je patrná centralizace subjektů zejména na pracoviště v Praze a v Brně.

Morfologie

742 registrovaných pacientů s validním záznamem má morfologickou diagnózu (graf 4).

Nejčtenější kódy morfologických nálezů s četností nad 50 případů jsou:

- karcinoidní nádor NS M8240/3, n = 389 (52,4 %);
- karcinoidní nádor o nejistém maligním potenciálu M8240/1 (vázaný k lézím apendixu), n = 102 (13,7 %);
- neuroendokrinní karcinom NS M8246/3, n = 66 (8,9 %);
- malobuněčný karcinom NS M8041/3, n = 54 (7,3 %), který se řadí do skupiny neuroendokrinních neoplazií (NEN), ale svým maligním potenciálem nespádá do sledované oblasti NET (neuroendokrinní karcinom grade 3 podle klasifikace WHO 2010).

Tyto čtyři skupiny zahrnují celkem 82,3 % všech subjektů registru. Další skupiny, které zahrnují detailněji typizované nádory nebo vzácnější nádory (inzulinom, gastrinom) tvoří úhrnem 17,6 % souboru a četnosti jsou malé.

V rámci morfologické diagnózy je referován mitotický index proliferační index Ki67. Nálezy jsou referovány u cca poloviny subjektů (46,6 %, resp. 58,7 %). Převažuje nízký mitotický index (< 2) a nízký index Ki67 (v rozmezí 2–20).

Lokalizace hlášených diagnóz

Pět nejčastějších lokalizací hlášených neoplazií je podle četnosti v sestupném pořadí: tlusté střevo C18, bronchus

Obr. 1. Regionální účast v registru.

Graf 3. Porovnání dat počtu obyvatel regionů a počtu hlášení z regionů.

a plíce C34, tenké střevo C17, pankreas C25 a žaludek C16 (diagram četnosti, graf 5). Tyto lokalizace tvoří úhrnem 77,1 % hlášených subjektů. Toto rozložení není z hlediska patofyziologie NET jednoznačně deskriptivní. Do skupiny C18 se řadí i lokalizace C18.1 appendix. C34 zahr-

nuje i neoplazie s histologickým kódováním M8041/3 – malobuněčný karcinom.

Stadium onemocnění v době diagnózy

Rozložení stadií (graf 6) je nehomogenní, polarizované – největší podíl tvoří onemocnění st. IV a st. I, 36,7 %, resp. 30,7 %,

pouze u 8 % záznamů je stadium onemocnění hodnocené jako „neznámé“.

Příznaky a komplikace onemocnění

Klinické projevy endokrinní aktivity (včetně karcinoidního syndromu) jsou hlášené u 172 subjektů (23,2 %), ostatní

Graf 4. Rozložení morfologických diagnóz.

jsou hlášené jako explicitně nefunkční (67,8%) nebo jako neznámé. U 3 % subjektů je hlášené karcinoidní srdeční onemocnění, tzn. 14 % z celkového počtu funkčních onemocnění.

Terapie

Shromážděná data o terapii jsou relevantní primárním lokalizací NET a rozložení stadií v době diagnózy. Tři údaje vypovídají o terapii, která je nyní v ČR běžná a považovaná za standardní: kurativní chirurgický výkon byl realizován u 53,2 % subjektů, analogy somatostatinu bylo nebo je léčeno 31,3 % a chemoterapii mělo 19,5 % subjektů (u jednoho subjektu se může uplatnit i více léčebných modalit). Ostatní léčebné modalit jako jiná biologická léčba (např. everolimus), radionuklidy a ablační metody (radiofrekvenční ablace) mají méně než 5 % subjektů (graf 7, tab. 1).

Diskuze

Shrnujeme výsledky po třech letech vedení registru. Za relativně krátkou dobu

vedení se v registru podařilo zaevidovat významnou část nositelů NET – cca 14 % předpokládané prevalence a v letech 2009–2011 téměř čtvrtinu incidence. Tyto počty jsou zatím daleko od úplné evidence, na niž si ale zájmově pojetý, dobrovolný registr těžko může po pouhých třech letech dělat ambice. Pro potenciální výstupy z registru je ale podstatné, že již nyní představuje dostatečně reprezentativní vzorek pro odhady rozložení typizace nádorů, stadií onemocnění a užívané terapie. Pro další období představuje vzorek pro hodnocení způsobu a efektu terapie. To ostatně bylo a je primárním cílem vedení registru. Tato předběžná analýza by měla hodnotit možnosti vedení registru a dát podklady pro případné korekce ve sběru dat.

V morfologických diagnózách, resp. histologických nálezech, dominují nálezy s přívlastkem nespecifický, NS, na prvním místě je to karcinoidní nádor NS. Úhrnem tvoří podíl nespecifických dia-

gnóz včetně karcinoidního nádoru o nejistém maligním potenciálu právě 75 % registrovaných onemocnění. Podobnou převahu nespecifických nálezů referuje v Evropě i registr Norska, který za období 1993–2004 shromáždil 2 030 subjektů v populaci cca 5 mil., a představuje tak více reprezentativní výběr než počínající registr ČR [10].

V tomto významném podílu je prostor pro další typizaci. Hypoteticky mohou být zahrnuty NET specifického obrazu, jehož rozlišení má význam při rozhodování o terapii, i když zatím se otázka volby terapie může zaměřovat hlavně na rozlišení analoga somatostatinu vs chemoterapie. Při nástupu dalších prostředků biologické terapie, zvláště inhibitorů angiogeneze a multikinázových inhibitorů, bude ale bližší typizace nabývat na významu.

Z hlediska účelu vedení registru je diskutabilní i zahrnutí diagnózy malobuněčného karcinomu. Svou prognózou, agresivitou růstu a také možnostmi tera-

Graf 5. Lokalizace hlášených diagnóz.

pie se dostává mimo oblast NET, pro kterou je vedený registr primárně určen.

Problém se odráží i ve vývoji WHO klasifikace a nomenklatury neuroendokrinních nádorů až do poslední verze z roku 2010 [6]. V poměrně složité nomenklatuře se klade důraz na stanovení gradingu. Zároveň se starý termín karcinoid (v oblasti gastroenteropankreatické již neužívaný) a nový termín neuroendo-

krinní nádor (tumor) – NET – vztahují pouze k novotvarům grade 1 a 2, zatímco novotvary grade 3 se specifikují termínem „neuroendokrinní karcinom grade 3“. Naproti tomu i novotvary grade 1 a 2 lze v plicní a bronchiální oblasti označit termínem „neuroendokrinní karcinom grade 1 a grade 2“, a dokonce „typický karcinoid“ – grade 1, resp. „atypický karcinoid“ – grade 2 (podle klasifikace WHO 2004, resp. klasifikace WHO 2010) [6,11]. Tyto nejasnosti vedly k zavedení pojmu „neuroendokrinní neoplazie“ – NEN –, který zahrnuje léze všech gradingů. Neuroendokrinní karcinom grade 3 odpovídá malobuněčnému karcinomu stejně dobře pojmenovatelnému jako „NEN grade 3“. Je tedy patrné, že z hlediska morfologického malobuněčný karcinom do registru patří, a do-

fikace WHO 2004, resp. klasifikace WHO 2010) [6,11]. Tyto nejasnosti vedly k zavedení pojmu „neuroendokrinní neoplazie“ – NEN –, který zahrnuje léze všech gradingů. Neuroendokrinní karcinom grade 3 odpovídá malobuněčnému karcinomu stejně dobře pojmenovatelnému jako „NEN grade 3“. Je tedy patrné, že z hlediska morfologického malobuněčný karcinom do registru patří, a do-

Graf 6. Rozložení stadií hlášených onemocnění.

konce by pak byl pro registr vhodnější název „registr NEN“ namísto „registr NET“. Naopak z klinického hlediska malobuněčný karcinom svou problematikou diagnostiky a terapie do vedeného registru nepatří. Zdá se proto účelné malobuněčný karcinom v registru evidovat, ale separátně.

Malá účelnost zařazení malobuněčného karcinomu do registru NET (lépe asi NEN) je patrná, pokud se porovná pětileté přežívání nemocných (tzn. srovnání pětiletého přežívání u neuroendokrinního ca grade 3 vs grade 1): U „typického karcinoidu“ bronchopulmonální oblasti je 87%, u malobuněčného karcinomu je 3–5%. Pokud registr eviduje 132 subjektů s lokalizací NET v oblasti bronchu a plic a zároveň 54 subjektů s morfoloickou diagnózou malobuněčného karcinomu (M8041/3), pak není malobuněčný karcinom zastoupen proporcionálně a pro potenciální analýzu kli-

Graf 7. Terapie aplikovaná u hlášených NET, rozdělení podle modalit.

Tab. 1. Rozdělení medikamentózní terapie.

Medikamentózní terapie (n = 314)

Preparát*	n	%
Somatostatinová analoga celkem	232	73,8 %
octreotid	164	52,2 %
lanreotid	95	30,3 %
Ostatní terapie celkem	141	44,9 %
cisplatina	53	16,9 %
etoposid	30	9,6 %
dacarbazin	25	8,0 %
carboplatina	19	6,1 %
5-fluorouracil	10	3,2 %
doxorubicin	5	1,6 %
gemcitabin	3	1,0 %
interferony	29	9,3 %
bevacizumab	1	0,3 %
ostatní	29	9,3 %

*jeden nemocný mohl být léčen více preparáty

nických parametrů včetně výsledků terapie vznikne bias. V evropských zemích a Severní Americe totiž obvykle z celkového počtu bronchopulmonálních nádorů NET tvoří do 1–3 % a malobuněčný karcinom do 10 %. Z celkového počtu bronchopulmonálních NEN tvoří malobuněčný karcinom 85 % [12,13]. I proto bude vhodné dále malobuněčný karcinom v registru evidovat, ale přinejmenším separovat.

V lokalizaci hlášených NET má největší podíl tlusté střevo. Z hlediska biologie NET je zásadní odlišit lokalizaci appendixu od tlustého střeva. Při použití číselné klasifikace MKN-10 je přirozeně appendix součástí tlustého střeva kódem C18.1. Podle četnosti morfologické diagnózy M8240/1, která je přímo vázaná k appendixu, je patrné, že 2/3 lokalizací v oblasti tlustého střeva do oblasti appendixu spadají. V registraci NET a dalších analýzách pak bude vhodné v MKN-10 separovat kód C18.1 a vést jej jako lokalizaci se specifickou biologií. Mj. NET appendixu je dobře specifikován separátním morfologickým kódem v klasifikaci WHO 2010, je tudíž logické separátně specifikovat i topografii, byť v systému MKN-10 je to možné až užitím subklasifikace. Pokud separujeme podle morfologických kódů malobuněčný karcinom z lokalizace bronchiálních nádorů a NET appendixu z lokalizace tlustého střeva, celkově se změní pořadí četnosti diagnóz do více očekávaného tvaru: 1. tenké střevo ($n = 126$), 2.–3. pankreas ($n = 102$), appendix ($n = 102$), 4. bronchus a plicí ($n = 78$), 5. žaludek ($n = 60$), 6. tlusté střevo ($n = 50$). Zůstává pak jen neobvykle vysoká evidence lokalizací NET v pankreatu. NET rekta zůstávají pak až na 7. místě ($n = 31$), což může být poněkud překvapivý nález. Nicméně zastoupení NET podle topografie podléhá při srovnání různých registrů Evropy a USA významné variabilitě. Incidence se u jednotlivých lokalizací liší významně, i více než 10násobně, např. právě u rekta (1,05/100 tis. USA vs 0,1/100 tis. Itálie, colon 0,4/100 tis. USA, 0,06/100 tis. Rakousko) [14]. Je to zřejmě důsledkem malé reprezentativnosti dílčích údajů z registrů pokrývajících malou část populace.

Stadium onemocnění v době diagnózy je stanovené u 91,8 % hlášených

subjektů. V registru jsou zahrnuté diagnózy stanovené od roku 1996. Stadium je proto určené podle různých pravidel určování. Separátní systém určení klinického stadia NET lze aplikovat až od roku 2009 [15]. V předchozím období tudíž bylo stadium onemocnění určené podle zásad pro nádory typu karcinomu relevantní lokalizace, nicméně zásady pro určení stadia IV jsou stejné a nemění se. Nápadná je polarita evidovaných stadií onemocnění, kdy stadium I i stadium IV tvoří každé podíl větší než 30 %. Toto rozložení pravděpodobně souvisí se způsobem stanovení diagnózy: buď časná náhodná diagnóza v resekátu (NET appendixu), nebo až pozdní diagnóza při prezentaci endokrinních příznaků, obvykle ve stadiu IV. Podobné výsledky byly referovány i v registru NET Španělska (R-GETNE) [16] a vysoký podíl pokročilých stadií (44 %) se přičítá převaze referující odbornosti, již je klinická onkologie, která se zabývá léčbou pokročilých stadií, a ta to ohlašuje v registru. Tato evidentní výběrová bias se v počátku registru může uplatňovat i v ČR. V registru USA – SEER – je patrné rovnoměrné rozložení stadií a nižší frekvence pokročilých stadií IV (21 %), podobné rozložení v evropských zemích je patrné např. v registru Norska [10]. Nicméně tyto registry mají ve srovnání s počínajícím registrem NET v ČR zásadně delší historii a podléhají menší výběrové bias.

Podíl symptomatických onemocnění 23,2 % souvisí s rozložením stadií i s primární lokalizací. Srovnání s frekvencí symptomatických NET cca 10 % udávané v literatuře [17] je obtížné a podléhá významné bias vlivem referující odbornosti. Pokud referují především onkologové a endokrinologové, kteří léčí pokročilá stadia onemocnění, podíl symptomatických onemocnění stoupá. Této bias podléhají i některé údaje referované v literatuře, které nepocházejí z reprezentativních vzorků populace typu registru a dosahují vysokých hodnot, až 74 % [18]. Přínosný je údaj o výskytu karcinoidního srdečního onemocnění, jehož frekvence se výrazně snižuje v souvislosti se širokým užíváním somatostatinných analogů v evropských zemích a USA na hodnotu 10–15 % [19]. Zjištěná frekvence 14 % z celkového

počtu funkčních onemocnění v registru ČR je relevantní.

Údaje o terapii odrážejí současné trendy v terapii NET, dominanci chirurgické léčby včetně opodstatněných cytoredukčních výkonů, široké využití somatostatinných analogů u pokročilých onemocnění a perzistující postavení chemoterapie u onemocnění s vyšším stupněm malignity. Rozložení terapie dobře koreluje s morfologickými nálezy, stadiem onemocnění i s primární lokalizací nádoru. Lze uvést některé jasné vazby: chemoterapie cisplatinou ($n = 53$) je relevantní frekvencí malobuněčného karcinomu ($n = 54$), terapie somatostatinnými analogy ($n = 232$) je relevantní klinickému stadiu IV ($n = 267$), kurativní chirurgický výkon ($n = 395$) je relevantní lokalizacím tlustého střeva (včetně appendixu), rekta a žaludku ($n = 243$) nebo stadiím I–III ($n = 470$). Rozložení terapie v populaci registru s dominancí chirurgické léčby a somatostatinných analogů dokumentuje, že jsou následovány standardy podle mezinárodních doporučení (ENETS, ESMO, NCCN). Až překvapivě podobné (téměř identické) je rozložení terapie ve španělském registru (R-GETNE) [16] u podobně četného vzorku populace NET ($n = 837$). Určité zkreslení údajů představuje již zmíněné zařazení diagnózy malobuněčného karcinomu, u kterého přirozeně zůstává chemoterapie jako jediná léčebná volba.

Závěr

V současné době není sběr dat do registru dostatečně dlouhý na to, aby bylo možné hodnotit prognostické parametry, účinnost terapie a data přežívání. V tomto směru zatím nelze uskutečnit rigorózní analýzy. Primární analýza, spíše soubor deskriptivních ukazatelů, ale po třech letech fungování registru poskytuje výstupy přínosné pro samotné vedení registru v dalším období. Registr vypoovídá o rozložení morfologických obrazů, primárních lokalizací onemocnění a frekvenci symptomů, resp. komplikací, které je relevantní populacím v Evropě a USA. Současně vypoovídá o užití terapie podle odborných standardů EU, a to s pozitivními výstupy, jako např. udržení nízké frekvence karcinoidního srdečního onemocnění. Registr ukazuje poža-

davek na dokonalé analýzy biotického materiálu a účinnější typizaci onemocnění. Data podporují metodiku druhého čtení biotického materiálu na referenčním pracovišti. V registru lze doporučit další registraci, ale zároveň oddělení diagnózy malobuněčného karcinomu plic, který se sice řadí k neuroendokrinním neoplaziím, nicméně podléhá zcela jiným zásadám diagnostiky a terapie. K úvaze je i úprava názvu registru (z NET na NEN) v souvislosti s nyní platnou nomenklaturou. Registr je životaschopný a hlavním požadavkem je udržet trend v nárůstu hlášených dat s cílem pokrytí většiny incidence a prevalence.

Podíly na autorství

Jakékoliv výstupy z registru vznikají na základě dat, jimiž přispěli kolegové z následujících pracovišť:

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze; IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze; Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice a. s.; Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno; Onkologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha; Onkologická klinika LF UP a FN Olomouc; Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín; Klinika TRN LF UK a FN Plzeň; Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno; Oddělení radiační a klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.; Interní hematologická a onkologická klinika

LF MU a FN Brno; Onkologické a radio-terapeutické oddělení LF UK a FN Plzeň; Oddělení klinické onkologie, Slezská nemocnice v Opavě, p. o.; Institut onkologie a rehabilitace Na Pleši s. r. o., Nová Ves pod Pleší; Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové; Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická krajská nemocnice, a. s.; Interní oddělení, Šumperská nemocnice a. s.; Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno; III. interní klinika LF UP a FN Olomouc; Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha; Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Praha; Onkologická klinika 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha.

Literatura

1. Berge T, Linell F. Carcinoid tumors: Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84(4): 322–330.
2. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40(1): 1–18.
3. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2563–2569.
4. The NET Alliance [homepage on the Internet]. Prevalence of NET: More common than one might think, 2011. Available from: <http://www.neuroendocrinetumor.com/health-care-professional/prevalence-of-nets.jsp>.
5. Balmadrid BL, Thomas CM, Coffman CJ et al. Factors associated with survival of veterans with gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Cancer Epidemiol*. In press 2012; 2012: 986708.
6. Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Pathology and genetics of tumors of the digestive system, World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC 2010.

7. Barkmanová J (ed.). Historie registru neuroendokrinních nádorů v České republice. Praha: Farmakon Press 2007; 5–7.
8. Oberg K, Akerström G, Rindl G et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v223–v227.
9. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v220–v222.
10. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113(10): 2655–2664.
11. Moran CA, Suster S, Coppola D et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(2): 206–221.
12. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113(1): 5–21.
13. The US National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data base, 1973–2004. Available from: <http://seer.cancer.gov/2007>.
14. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A et al. The increasing incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors around the world: a systematic review of the literature. 10th Annual Conference for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumor Disease, Barcelona 6–8. 3. 2013: 47.
15. ÚZIS ČR [internetová stránka]. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. TNM klasifikace zhoubných nádorů. Česká republika 2011. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/klasifikace/tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru>.
16. Garcia-Carbonero R, Capdevilla J, Crespo-Herrero G et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGENTNE). *Ann Oncol* 2010; 21(9): 1794–1803.
17. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg* 1989; 26(12): 835–85.
18. Modlin IM, Kidd M, Latich I et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1717–1751.
19. Bhattacharya S, Tournapanakis C, Burke M et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1): 103–111.