

VYUŽITÍ ONKOLOGICKÉHO REGISTRU PŘI STUDIU VÍCEČETNÝCH MALIGNIT DESKRIPTIVNÍ STUDIE

EXPLOITATION OF THE CANCER REGISTRY FOR THE STUDY OF MULTIPLE MALIGNANCIES - A DESCRIPTIVE STUDY

VÍTOVÁ V., NAVRÁTILOVÁ M., VÍTOVÁ H., KOUKALOVÁ H., ŠÍROKÝ P.
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Úvod

V poslední době se zejména v zahraniční literatuře věnuje stále více pozornosti problematice mnohočetných malignit (12 až 23). Studie mají rozmanitý charakter. Jde nejen o kazuistiky, ale i studie deskriptivně epidemiologické. Autoři se snaží též o posouzení významnosti karcinogenního vlivu protinádorové léčby, genetických souvislostí apod. (20, 23, 24). Jde o analýzy převážně menších souborů (cca několik desítek nemocných), neboť je velmi obtížné bez plošně fungujících onkologických registrů vybavených kvalitní počítačovou technikou takto nemocné vyhledat. Zmíněné práce jsou zaměřeny spíše na studium určitých topik v rámci jednotlivých medicínských specializací (endokrinologie, gynekologie, hematologie apod.). I když počet obyvatel jihomoravského regionu má klesající trend, Národní onkologický registr v jihomoravském regionu zaznamenává rostoucí podíl nádorů evidovaných jako následné malignity - z 10,6 % v roce 1994 nárůst na 14,1 % v roce 1997 (1-4).

Popis problému

Cílem studie je upozornit na závažnost problematiky vícečetných malignit, poskytnout základní informace o jejich výskytu a upozornit na možné zdroje dat využitelných pro jejich studium.

Vícečetné malignity nyní postihují přibližně jednu desetinu všech onkologických pacientů. Vzhledem ke značnému časovému rozptylu mezi vznikem prvního a následného nádoru kladou studie vícečetných malignit značné nároky na používané informační zdroje. Protože soubory klinických studií většinou zahrnují jen úzce vybrané skupiny diagnóz, je třeba vycházet z jiných zdrojů dlouhodobě vedené zdravotnické dokumentace, nemocničních archivů a údajů onkologických registrů.

Materiál a metody

Studie vychází z následujících zdrojů informací o onkologických pacientech s vícečetnými nádory - z databáze Národního onkologického registru jihomoravského regionu a z archivu chorobopisů pacientů MOÚ, který mj. obsahuje přibližně 2000 chorobopisů pacientů s vícečetnými nádory.

Tato analýza byla provedena v rámci pilotní studie s komplexním zaměřením na epidemiologickou analýzu, vyhodnocení možných karcinogenních vlivů životního stylu, pracovního prostředí, protinádorové terapie, rodinné zátěže apod. (11).

Studie poskytuje bazální informace o vícečetných malignitách. V členění podle pohlaví udává průměrný věk při onemocnění prvním nádorem, průměrný interval mezi výskytem první a následné malignity, přehled podílu zastoupení jednotlivých malignit a jejich pořadí.

Studie byla provedena na následujících množinách dat:

Databáze NOR jihomoravského regionu (soubor A) - zahrnující všech 14260 pacientů evidovaných s mnohočetnými malignitami v NOR jihomoravského regionu v letech 1976 až 1998

Archiv chorobopisů zemřelých pacientů s vícečetnými nádory v MOÚ (soubor B) - zahrnující 696 zemřelých pacientů léčených nejméně pro jednu diagnózu v MOÚ v období 1976 - 1987

Databáze NOR jihomoravského regionu a databáze pacientů MOÚ (soubor C) - podsoubor, zahrnující 585 pacientů

s vícečetnými malignitami z okresu Brno - město s nejméně jednou terapií provedenou v MOÚ z období 1976 - 1997

Každý z uvedených souborů A, B, C byl analyzován samostatně. Statistické srovnání významnosti rozdílů mezi nimi nebylo provedeno, neboť všechny soubory se částečně překrývají.

Výsledky

Databáze NOR jihomoravského regionu - soubor A

V jihomoravském regionu s asi 2 050 000 obyvateli bylo do registru nádorů v období od roku 1976 až dosud nahlášeno 16 825 vícečetných nádorů u mužů a 15 269 u žen. Jde o 7 311 nemocných mužů a 6949 nemocných žen.

Významnost zastoupených topik klesá v pořadí:

u mužů: nemelanomové nádory kůže (N M N K) - 50,4 %, kolorektum - 8,6 %, plíce - 7,3 %, prostata - 6,3 %, močový měchýř - 3,4 %, ledvina - 2,8 %, žaludek - 2,8 %, maligní melanom kůže - 2,0 %, ostatní topiky sestupně po méně než 2,0 %, u žen: N M N K - 45,5 %, prs - 14,4 %, kolorektum - 8,0 %, corpus uteri - 5,2 %, ovarium - 2,9 %, cervix uteri - 2,7 %, žaludek - 2,4 %, ostatní topiky sestupně, každá méně než 2,0 %.

Průměrný věk při onemocnění prvním nádorem je $(65,7 \pm 12,1)$ roku bez statisticky významného rozdílu mezi oběma pohlavími. Průměrný interval mezi 1. a 2. nádorem je $(4,46 \pm 4,71)$ roku. Převážně (84,1 % souboru) šlo o dva nádory, u zbytku souboru se vyskytly tři a více nádorů. V 77,4 % souboru byly zjištěny metachronně - za více než 1 měsíc po 1. nádoru. V současné době žije 37,0 % pacientů, zemřelo 63,0 %, z nich 74 % na nádor.

U prvního diagnostikovaného nádoru se v sestupném sledu podílejí tyto topiky:

u mužů: N M N K - 53,9 %, kolorektum - 8,1 %, prostata - 6,0 %, plíce - 4,5 %, močový měchýř - 3,9 %, hemoblastosy - 2,9 %, ostatní topiky sestupně po méně než 2,4 %, u žen: N M N K - 46,6 %, prs - 17,7 %, corpus uteri - 7,0 %, kolorektum - 6,5 %, cervix uteri - 3,0 %, ovarium - 2,4 %, ostatní topiky sestupně po méně než 2,2 %.

U následných nádorů jsou v sestupném sledu zastoupeny tyto topiky:

u mužů: N M N K - 39,8 %, plíce - 11,1 %, kolorektum - 10,3 %, prostata - 7,3 %, dále se v prvních 20 nejčastěji zastoupených topikách objevují: žaludek - 3,8 %, ledvina - 3,7 %, močový měchýř - 3,5 %, hemoblastosy - 2,6 %, pankreas - 2,3 %, u žen: N M N K - 39,2 %, prs - 13,6 %, kolorektum - 10,3 %, corpus uteri - 4,3 %, ovarium - 3,7 %, žaludek - 3,1 %, plíce - 2,8 %, pankreas - 2,2 %, ledvina - 2,1 %, ostatní topiky sestupně do 2,0 %.

Archiv chorobopisů zemřelých pacientů s vícečetnými nádory v MOÚ - soubor B

Soubor 696 zemřelých s vícečetnými malignitami z let 1976 - 1987 s nejméně jedním druhem terapie poskytnutým v MOÚ obsahuje 44,2 % žen a 55,8 % mužů. Věk zjištění prvního nádoru u mužů je $(61,0 \pm 8,8)$ roku a u žen $(58,6 \pm 11,6)$ roku. Rizikový interval byl u mužů $(5,4 \pm 3,0)$ roku a u žen

(7,3 ± 4,8) roku. Nejčastěji byl zjištěn metachronní výskyt nádorů (89,5 %). U 92 % souboru šlo o dva nádory. Celkem 84,9 % pacientů zemřelo na nádorové onemocnění. Soubor obsahuje 61,4 % pacientů mimobrněnských. Nejčastější nádorové topiky zjištěné v tomto souboru jsou v sestupném sledu:

u mužů: N M N K - 24,9 %, plíce - 11,6 %, kolorektum - 9,2 %, hemoblastosy - 9,0 %, hrtan 8,1 %, pohlavní systém (prostata, varle) - 8,7 %, ostatní topiky sestupně po méně než 6,0 %, u žen: prs - 23,1 %, N M N K - 15,2 %, gynekologická oblast - 27,6 %, kolorektum - 6,7 %, hemoblastosy - 5,7 %, ostatní topiky sestupně po méně než 3,7 %.

Analýzou rozložení četností nádorových topik bylo zjištěno nejvýznamnější zastoupení u **1. diagnostikovaného nádoru** v sestupné řadě:

u mužů: N M N K, hrtan, pohlavní systém (prostata, varle), kolorektum a ostatní,

u žen: prs, N M N K, corpus uteri, cervix uteri, ovarium, hemoblastosy, kolorektum a ostatní.

V případě **následného nádoru** v sestupné řadě:

u mužů: N M N K, plíce, hemoblastosy, kolorektum, ledvina, močový měchýř, žaludek a ostatní,

u žen: prs, N M N K, corpus uteri, kolorektum, ovarium, cervix uteri, ledvina, močový měchýř, plíce a ostatní.

Databáze NOR jihomoravského regionu a databáze pacientů MOÚ - soubor C

Soubor 585 nemocných s vícečetnými malignitami registrovaných v letech 1976-1995 v NORs bydlištěm Brno-město a nejméně jedním druhem terapie v MOÚ.

Obsahuje 32,3 % mužů a 67,7 % žen. Zemřelo celkem 58,5 % souboru, z toho 54,1 % na onkologickou diagnózu. U 87,5 % souboru byl zjištěn výskyt dvou malignit.

Nejčastěji se kombinovaly v sestupné řadě tyto nádorové topiky:

u mužů: N M N K - 38,0 %, maligní melanom kůže - 12,0 %, kolorektum, hemoblastosy, plíce po 6,6 %, pohlavní systém (prostata, varle) - 6,1 %, ledvina a močový měchýř - 5,0 %, ostatní topiky sestupně po méně než 4,7 %, u žen: prs - 40,8 %, N M N K - 19,9 %, nádory gynekologické - 14,8 %, kolorektum - 5,4 %, ostatní topiky sestupně po méně než 4,4 %.

Dle analýzy četností jednotlivých topik se v případě **1. nádoru** v sestupném sledu uplatňují:

u mužů: N M N K, maligní melanom kůže, hemoblastosy, hrtan, ledvina, močový měchýř, kolorektum, pohlavní systém, a ostatní,

u žen: prs, N M N K, nádory gynekologické, maligní melanom kůže, hemoblastosy, kolorektum.

V případě **následných nádorů** v sestupném sledu se uplatňují:

u mužů: N M N K, plíce, maligní melanom kůže, kolorektum, pohlavní systém a ostatní,

u žen: prs, N M N K, nádory gynekologické (významněji ovarium), kolorektum, hemoblastosy, plíce, maligní melanom kůže, žaludek, ledvina, močový měchýř a ostatní.

Všechny provedené rozbory ukazují, že nejvýznamnějšími a nejpočetněji zastoupenými topikami podílejícími se na tomto typu onkologického onemocnění jsou N M N K - nejčastěji basaliomy - u obou pohlaví, dále pak u mužů kolorektum, plíce a prostata, u žen prs, kolorektum a nádory gynekologické oblasti. Významnost četností v **pořadí prvně diagnostikovaného nádoru** těchto nemocných sleduje výše uvedené pořadí. Avšak u **následných nádorů** se stávají u mužů relativně čtenější nádory plic, kolorekta, prostaty, ledviny a žaludku při zachování dominance N M N K, u žen pak nádory kolorekta, ovaria, žaludku, ledviny a plic při zachování dominantního postavení N M N K a nádorů prsu.

Diskuse

Při porovnání poměrného zastoupení jednotlivých nádorových topik v incidenci zhoubných nádorů (ZN) za celou ČR (7,8) a rozložení procentuálního zastoupení nádorových topik sledovaného souboru A byla zjištěna změna v pořadí výskytu četností u obou pohlaví. U mužů jsou v populaci ČR nejčastější ZN plic, pak N M N K, u žen ZN prsu, pak N M N K, výsledky provedené studie ukazují pořadí opačné. Tento rozdíl je velmi pravděpodobně ovlivněn stupněm malignity, kurabilitou, stadiem zjištění participujících nádorů, zejména pak zhoubnějšího. Většina mužů s plicními nádory a snad i část souboru žen s nádory prsu se pro jejich značnou malignitu již dalšího nádoru nedožije. Podobné zkušenosti zaznamenali i západočestí a slovenští pulmologové (16).

Provedení studie upozornilo na některé možné zdroje chyb. Dokumentace specializovaných zařízení nemusí vždy obsahovat informace o všech nádorech pacienta. Bez doplnění údajů, nejlépe z populačních onkologických registrů, může zpracování této dokumentace vést k chybným dedukcím. Závěry mohou být ovlivněny i výběrovým zkrácením - terapeutickými možnostmi a odborným zaměřením příslušného zdravotnického zařízení. Například bez údajů doplněných z NORy u 22,6 % pacientů ze souboru B nebylo možno zjistit, že šlo o vícečetné nádory.

Interpretaci údajů o vícečetných malignitách zjištěných z onkologických registrů různých zemí je třeba provádět velmi obezřetně - pravidla pro registraci vícečetných malignit se vyvíjí a prochází procesem mezinárodní standardizace. Jednotlivé registry se tak např. mnohdy liší ve způsobu registrace nejčtenějších vícečetných malignit - nemelanomových nádorů kůže.

Závěr

Vzhledem ke stoupající incidenci vícečetných malignit je nutno věnovat této problematice větší pozornost, zejména v oblasti výzkumu a prevence. **Je nutno trvat na onkologické bdělosti všech lékařů**, praktických i vysoce specializovaných - onkologů - v sekundární preventivní péči. Zdá se, že onkologicky nemocný považovaný za vyléčeného může i za více než 5 let od zjištění onemocnění onemocnět dalším nádorem, svojí povahou zhoubnějším. **Nelze podceňovat nemelanomové nádory kůže s dobrou prognózou u obou pohlaví**. Je vhodné zaměřit náplň dispenzárních prohlídek nejen lokoregionálně, ale i na nejrizikovější topiky výskytu následných malignit. Po provedení statisticky řízených studií by se mohli stát onkologicky nemocní s prognosticky dobrým onemocněním vhodným zázemím pro výzkum v oblasti onkologické genetiky, biochemie, farmakologie. Uvedené však nelze bez spolehlivě fungujícího NOR pevně zabudovaného do systému zdravotnických služeb.

Literatura

1. Geryk, E., Kolcová, V., Maršík, V., et al. Zhoubné novotvary - jižní Morava - rok 1994 : předběžné údaje. Brno: MOÚ, 1996. 32 s.
2. Geryk, E., Kolcová, V., Navrátilová, M., et al. Zhoubné novotvary - jižní Morava - rok 1995 : předběžné údaje. Brno: MOÚ, 1997. 44 s.
3. Geryk, E., Kolcová, V., Navrátilová, M., et al. Zhoubné novotvary - jižní Morava - rok 1996: předběžné údaje. Brno: MOÚ, 1998. 36 s.
4. Geryk, E., Kolcová, V., Navrátilová, M., et al. Zhoubné novotvary - jižní Morava - rok 1997 : předběžné údaje. Brno: MOÚ, 1998. 36 s.
5. Maršík, V., Vitova, V., Šíroky, P., et al. Atlas výskytu zhoubných nádorů v České republice 1978-1994. Brno: MOÚ, 1998. 47 s.
6. Geryk, E., Kolcová, V. K otázce nádorové incidence u české populace. Klin. onkol. - V tisku.
7. Geryk, E., Kolcová, V., Maršík, V., et al. Atlas zhoubných nádorů v České republice. Brno: Rada NOR a MOÚ, 1995.
8. Geryk, E., Jechová, M., Kolcová, V., et al. Vývoj incidence zhoubných nádorů v České republice. 1977-91. I. díl. 1996.
9. Geryk, E., Jechová, M., Kolcová, V., et al. Vývoj incidence zhoubných nádorů v České republice 1977-91. II. díl. Brno: MOÚ, 1997.
10. Kolcová, V., Geryk, E., Navrátilová, M. Epidemiologie výskytu zhoubného novotvaru prsu v kontextu malignit na jižní Moravě. In Brněnské onkologické dny 1998 : abstrakta. Brno : MOÚ, 1998.

11. Vítová, V., et al. Využití NOR ph studiu vícečetných malignit. In Brněnské onkologické dny 1999 : abstrakta. Brno: MOÚ, 1999.
12. Kawahara, M., et al. Second primary tumours in more than 2-year disease-free survivors of small-cell lung cancer in Japan: the role of smoking cessation. *Br. J. Cancer*, 1998, vol. 78, no. 3, p.409-412.
13. Frondin, J. E., et al. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry—reliability of reporting. *Acta Oncol.*, 1997, vol. 36, no. 5, p. 465-9.
14. Kurzrock, R., et al: Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients. *J. Clin. Oncol.*, 1997, vol. 15, no. 5, p. 1803-10.
15. Ripley, D., Weinerman, B. H. Increased incidence of second malignancies associated with small bowel adenocarcinoma. *Can. J. Gastroenterol.*, 1997, vol. 11, no. 1, p. 65-8.
16. Pešek, M. a kol. Duplicita zhoubných nádorů u nemocných s plicní rakovinou. *Klin. onkol.*, 1999, sv. 12, č. 1, s. 7-10.
17. Franceschi, S., et al. Second cancers following in situ carcinoma of the breast. *Int. J. Cancer*, 1998, vol. 77, p. 392-395.
18. Vassilopoulou-Sellin, R., et al. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer*, 1999, vol. 85, no. 3, p. 696-704.
19. Wassberg, C, Hakulinen, T., et al. Second primary cancers in patients with cutaneous malignant melanoma: a population-based study in Sweden. *Br. J. Cancer*, 1996, vol. 73, no. 2, p. 255-9.
20. Mignotte, H., et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large french case: control study. *Int J. Cancer*, 1998, vol. 76, p. 325-330.
21. Travis, L. B., et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1997, vol. 89, no. 19, p. 1429-1439.
22. Travis, L. B. et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. *Cancer Res.*, 1996, vol. 56, no. 7, p. 1564-70.
23. Wassberg, C, et al. Second primary cancers in patients with squamous cell carcinoma of the skin : a population-based study in Sweden. *Int. J. Cancer*, 1999, vol. 80, p. 511-515.
24. Le Vu, B., et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int. J. Cancer*, 1998, vol. 77, p. 370-377.
25. Gafanovich, A., et al. Microsatellite instability and p53 mutations in pediatric secondary malignant neoplasms. *Cancer*, 1999, vol. 85, no. 2, p. 504-510.