

Analýza záznamů Národního onkologického registru z období let 1977–2002 o akutních leukemiích ve světle dat klinického registru akutních leukemií (ALERT) Leukemické sekce ČHS ČLS JEP a literárních údajů

Szotkowski T.¹, Voglová J.², Doubek M.³, Steinerová K.⁴, Maaloufová J.⁵, Kozák T.⁶, Michalová K.⁷, Jarošová M.¹, Žák P.², Koza V.⁴, Cetkovský P.⁵, Hubáček J.¹, Mužík J.⁸, Koptíková J.⁸, Dušek L.⁸, Indrák K.¹

¹Hemato-onkologická klinika FN a LF UP Olomouc, ²II. interní klinika FN a LF UK v Hradci Králové,

³Interní hematoonkologická klinika FN a LF MU Brno-Bohunice, ⁴Hemato-onkologické oddělení FN Plzeň,

⁵Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ⁶Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady, Praha,

⁷Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a LF UK Praha, ⁸Institut biostatistiky a analýz LF a PřF MU v Brně

Souhrn

Záznamy o akutních leukemiích v databázi Národního onkologického registru (NOR) (1977–2002) byly srovnány s daty klinického registru ALERT (1996–2005) a s literárními údaji. Výrazné časové zpoždění hematologické klasifikace v Mezinárodní klasifikaci nemocí MKN9 a MKN10 za rutinně hematologů a patologů užívanými klasifikacemi leukemií (FAB a následně WHO) vede k závažným nepřesnostem a chybám, které jsou zákonitým důsledkem této situace. Analyzovat jednotlivé podskupiny akutních leukemií dle NOR dnes není možné. Analýza sumární incidence a mortality akutních leukemií z dat NOR ukázala, že s určitými výhradami je možno přijmout údaje o incidenci akutních leukemií, zatímco údaje o mortalitě se jeví jako zcela nepoužitelné. V závěru článku jsou shrnuty nezbytné změny, ke kterým by v registru NOR muselo dojít, aby se validita záznamů u leukemií zvýšila. Jedná se o potřebu reálného přizpůsobení záznamů NOR platné klasifikaci leukemií, vytvoření nové sumární hlášenky se základními údaji a zajištění trvalé spolupráce České hematologické společnosti a hematoonkologických center nad daty, která musí být analyzována a zpracovávána s daleko větší pružností než dosud. Mohlo by se tak dosáhnout spontánního zlepšení přístupu kliniků k hlášení dat, protože důvěryhodnější výstupy by mohli odborníci začít využívat pro odborné publikace a při práci s nimi by pravděpodobně také dokázali dříve odhalovat chyby a upozorňovat na možné nedostatky.

Klíčová slova: akutní leukemie, Národní onkologický registr, registr ALERT, MKN klasifikace, WHO klasifikace

Summary

Szotkowski T., Voglová J., Doubek M., Steinerová K., Maaloufová J., Kozák T., Michalová K., Jarošová M., Žák P., Koza V., Cetkovský P., Hubáček J., Mužík J., Koptíková J., Dušek L., Indrák K.: An analysis of acute leukemia records in the National Oncology Registry (1997–2002) compared with the data in the acute leukemia clinical registry (ALERT) and the data from literature

Acute leukemia records in the National Oncology Registry (NOR) (1997–2002) have been compared with the data in the clinical registry ALERT and the data from literature. A considerable delay in implementation of hematological classification routinely used by pathologists and haematologists (FAB and subsequently WHO) into the MKN9 and the MKN10 classification systems lead to serious inaccuracies and mistakes. As a result, it has been impossible to analyse single subsets of acute leukemias using the actual NOR registry, now. The analysis of summary incidence and mortality data from the NOR registry showed with the certain exceptions the usability of the incidence data, whereas the mortality data do not reflect the reality. Necessary measures that should be taken to increase the validity of leukemia records in the NOR registry are summarized in the conclusion of our article. They include adjustment of the NOR records according to the valid leukemia classification, creation of the new summary requisition form with the basic data and guarantee of continual collaboration among the Czech Hematology Society and hematological centers over the data, which have to be analysed and processed with a higher flexibility as it has been before. Using this strategy a spontaneous improvement in data reporting by clinicians may be achieved. In addition, the outcomes of registry analyses would be more credible and usable for experts in scientific communication and any possible deficiencies could be revealed earlier.

Key words: acute leukemia, National Oncology Registry, ALERT registry, MKN classification, WHO classification

Transfuzní Hematol. dnes, 14, 2008, No. 2, p. 71–78.

Úvod

Akutní leukemie (AL) představují závažná a stále smrtelná onemocnění. Léčebné výsledky u nemocných star-

ších šedesáti let, kteří představují největší skupinu nemocných s akutní leukemií, jsou celosvětově špatné. Prognóza mladších nemocných, zvláště nemocných s promyelocytární leukemií, se naštěstí v posledních dvou dekáдах zásadně zlepšila. Důsledkem zlepšení podpůrné pé-

SZOTKOWSKI T. ET AL.

če je snížení mortality a morbidity v souvislosti s indukční či transplantací léčbou i u ostatních typů AL. Zavedení přípravných režimů s redukovanou intenzitou rozšířilo dostupnost alogenních transplantací do vyšších věkových kategorií. Na druhé straně se stále zvyšují léčebné náklady a s tím souvisí i zvyšující se poptávka po informacích o dosahovaných léčebných výsledcích a ze strany plátců je možno pozorovat i zvýšený zájem o relevantní populační a epidemiologická data.

V České republice existují v současné době 2 registry obsahující a zpracovávající údaje o nemocných s AL.

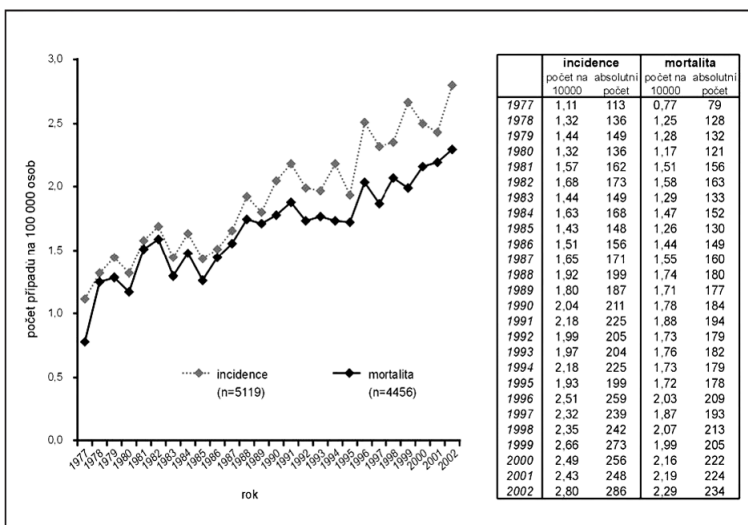
Prvním je Národní onkologický registr (NOR), který byl ustanoven v roce 1976. Je to celoplošný populační registr nádorových onemocnění, obsahující data o prakticky všech onkologických pacientech. Tato data jsou získávána formou povinných hlášení každého onkologického onemocnění diagnostikujícím lékařem. Z pohledu délky časového období, po které jsou data sbírána, by NOR měl teoreticky být kvalitním zdrojem zejména epidemiologických dat.

Registr ALERT (Akutní Leukemie – klinický RegisTr) vznikl v roce 1996 pod odbornou garancí České hematologické společnosti ČLS JEP na základě domluvy pěti center intenzivní hematologické péče dospělých v ČR, kde jsou nemocní s AL léčeni. V roce 2004 se síť registru ALERT v ČR zkompletovala zapojením šestého centra intenzivní hematologické péče dospělých a v roce 2005 se přidala i všechna slovenská centra. Cílem projektu ALERT je validní on-line databáze, poskytující participujícím centrům možnost hodnocení prognostických faktorů se zaměřením na genetiku a stratifikaci léčby, včetně transplantací krevetvorných buněk. Vyhodnocení dosažených výsledků poskytu-

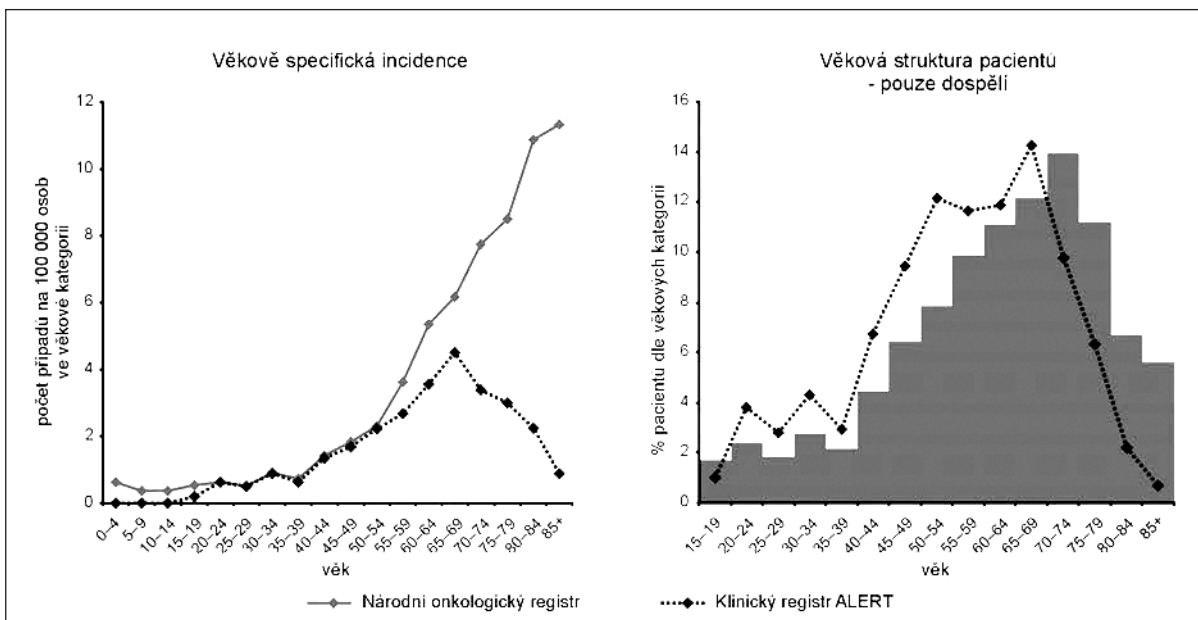
je zúčastněným centrům důležitou reflexi pro hodnocení vlastní práce. Data jsou do registru ALERT dodávána formou dobrovolného hlášení epidemiologických a zejména klinických dat v předem definovaném rozsahu. Sběr dat probíhá s grantovou podporou IGA MZ ČR. Zúčastněným centrům je pravidelně poskytována zpětná vazba v podobě detailních analýz obsažených dat.

Metodika

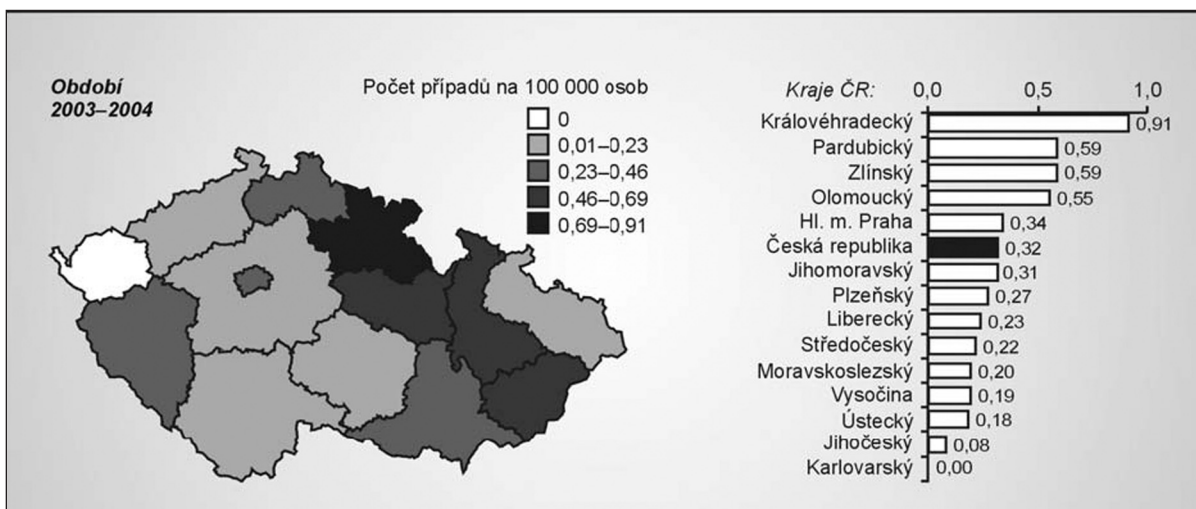
Smyslem naší analýzy bylo pokusit se objektivně zhodnotit dostupná populační data o AL v České republice (ČR). Konkrétně jsme chtěli zjistit, zda databáze NOR poskytuje alespoň orientační informace o tom, jak se výše zmíněný léčebný pokrok a náklady na léčbu projeví v populačních datech nemocných s AL a jaká je epide-



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



Obr. 2. Věková struktura nemocných s AML dle NOR a registru ALERT v letech 1996–2002.



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

miologická reprezentativnost těchto dat.

Srovnávali jsme tedy údaje o incidenci a mortalitě mezi oběma registry za srovnatelná časová období a také vývoj těchto údajů v čase.

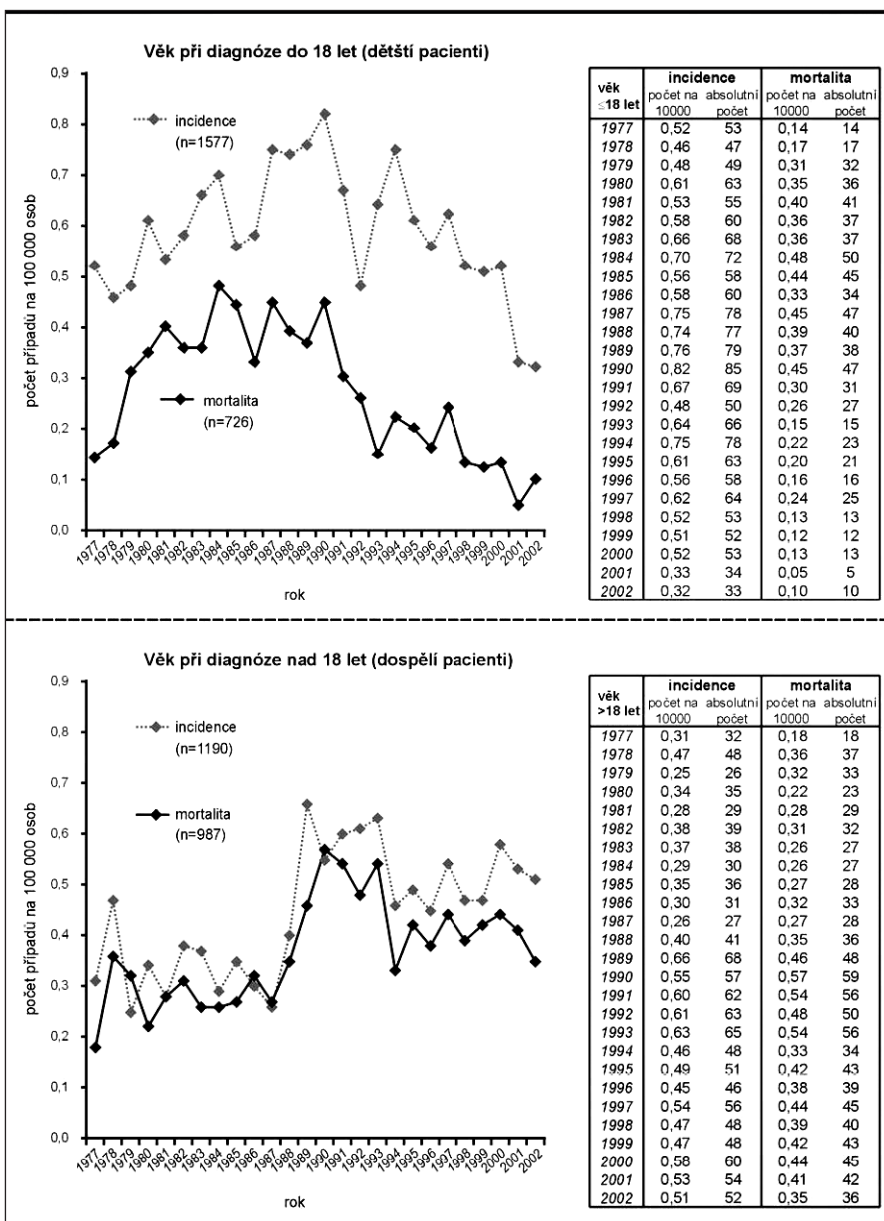
Abychom se vyhnuli chybám vycházejícím z nesrovnalostí v odlišné klasifikaci jednotlivých podjednotek AML, sumarizovali jsme všechny akutní myeloidní leukemie v NOR do jedné skupiny a srovnali jsme tyto údaje s literárními údaji a s údaji v registru ALERT.

Výsledky

I. Akutní myeloidní leukemie

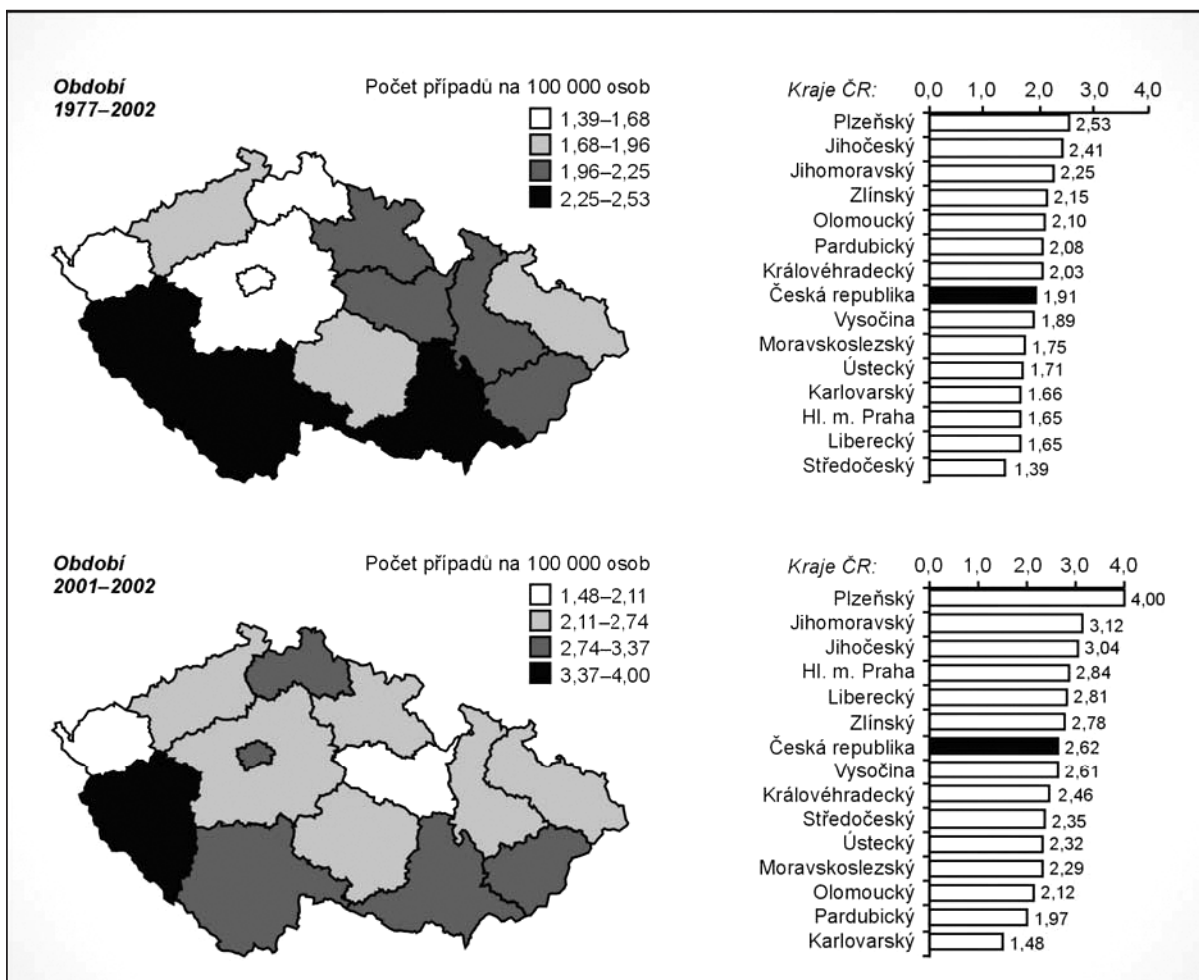
Dle NOR (obr. 1) byla incidence AML v roce 1977 1,1/100 000 obyvatel, v roce 1990 překročila 2,0/100 000 a v roce 2002 dosáhla 2,8/100 000 obyvatel.

Hrubá incidence AML byla v období let 2003–2004, tzn. v období, kdy do registru ALERT hlásily své výsledky všechna centra intenzivní hematologické péče v ČR, v Olomouckém kraji dle NOR 2,1/100 000 obyvatel, ale v registru ALERT 3,0/100 000; podobně v Královéhradeckém kraji byl tento poměr 2,03: 3,11/100 000 a v Praze 1,65: 2,1/100 000 obyvatel.

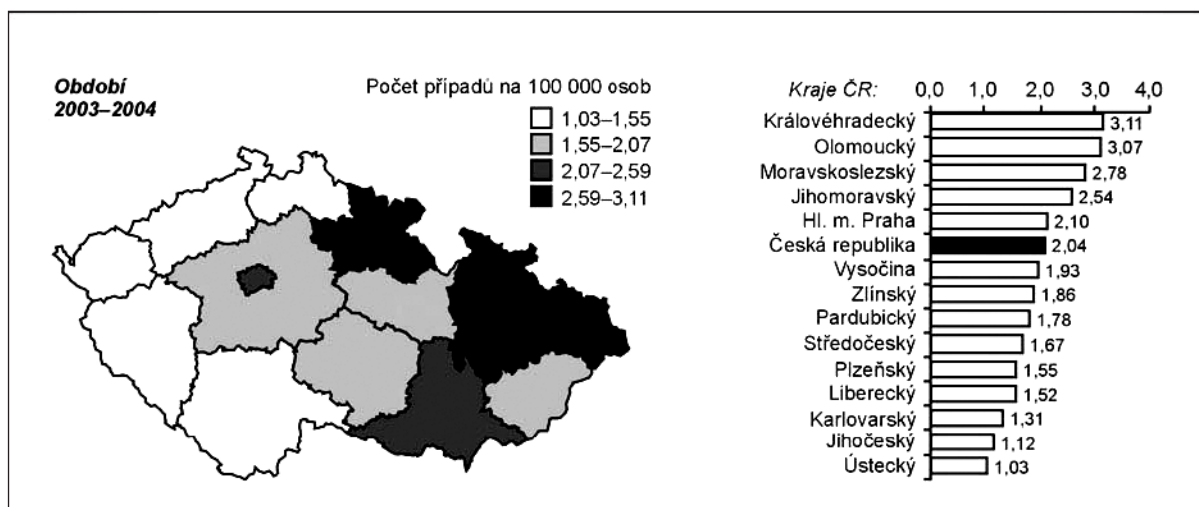


Obr. 4. ALL – vývoj incidence a mortality (zdroj: ÚZIS ČR).

SZOTKOWSKI T. ET AL.



Obr. 5. Hrubá incidence AML dle registru NOR (zdroj: ÚZIS ČR).



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

V registru ALERT navíc nejsou obsaženy informace o dětech a mladistvých do 18 let a také o nemocných, kteří se z různých důvodů do center nedostali; buď zemřeli dříve, než mohli být odesláni nebo, nebyli vzhledem k vysokému věku, pokročilosti choroby či vysoké komorbiditě do centra hlášení. To potvrzuje i obrázek 2 srovnávací

jící věkově specifickou incidencí nemocných s AML v registru NOR a ALERT. Rozdíly mezi oběma registry začínají být výrazné 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.

Tab. 1. Klasifikace leukemií podle MKN-10 užívané v NOR.

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

Tab. 2. Klasifikace leukemií podle FAB.

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

Poměr mortality a incidence AML se podle NOR (obr. 1) pohybuje mezi 0,75 až 0,96, v průměru pak je 0,87. V začátcích – roce 1977 – byl tento poměr 0,70. V období 1980–1995 byl poměr mortality a incidence 0,90. V roce 1994 tento poměr poprvé výrazněji poklesl na 0,80, ale hned v následujícím roce se zvedl na 0,89. Pokles poměru mortality a incidence k 0,80 byl zaznamenán i v letech 1996, 1997 a nejnižší hodnotu dosáhl v roce 1999 – tedy 0,75. Nicméně již v roce 2000 byl tento poměr opět 0,87, v roce 2001 0,90 a v roce 2002 0,82!

Poměr mortality a incidence AML v ČR v letech 2001–2002 tedy dosahoval dle NOR 0,86, ale dle registru ALERT byl v letech 2003–2004 jen 0,61. Rozdíl tedy činí 0,25.

II. Akutní lymfoblastické leukemie

Incidence ALL nemocných ve věku 19 roků a starších v NOR (obr. 3) 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 až 1993) a následně inci-

Tab. 3. Klasifikace leukemií podle WHO.

I. 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 eozinofily kostní dřeně [inv(16)(p13q22) nebo $t(16;16)(p13;q11)$ CBF β /MYH11]
<input type="checkbox"/> AML s abnormalitami 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
<input type="checkbox"/> 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 α
<input type="checkbox"/> T – akutní lymfoblastická leukemie z prekurzorů
<input type="checkbox"/> Burkitt buněčná leukemie

dence ALL opět klesla na 0,50 /100 000 obyvatel v letech 1994 až 2002. V rámci registru ALERT byla v letech 2003–2004 zachycena incidence ALL dospělých 0,32/100 000 obyvatel.

Při analýze mortality ALL dospělých v registru NOR (obr. 4) zjišťujeme v letech 1977, 1978 a 1979 poměr mortality k incidenci 0,56 (opět důsledek nově se rozvíjejícího sběru dat) 0,77 a 1,26!; v období 1980–1987 byl poměr mortality k incidenci 0,66–1,06 (v roce 1986 a 1987), v letech 1989 až 1993, tedy v období, kdy byl v datech NOR zachycen více než dvojnásobný vzestup incidence ALL, byl poměr mortality a incidence 0,7–1,03 (v roce 1990) a poté poměr mortality/incidence postupně klesal na 0,79 v období 1994–1998 a dále až na 0,69 v roce 2002.

Diskuse

Onkologická hlášení do NOR prošla od svého vzniku celkem 3 změnami na základě úprav MKN. Do roku 1979 platila MKN8, v letech 1979–1993 MKN9 a od roku 1993 až dosud je platná MKN10 (tab. 1) (1). Tabulka 1 s platnou MKN10 z roku 1993, tabulka 2 (2) s Francouzsko-Americko-Britskou (FAB) klasifikací leukemií standardně uží-

vanou hematologů od roku 1985 a tabulka 3 (3) s WHO klasifikací nádorových chorob platnou od roku 2001 umožňují posoudit rozdíly mezi platnou MKN10 a hematologů dnes užívanými klasifikacemi. Z letopočtů vydání jednotlivých klasifikací je zřejmé, že MKN klasifikace se za hematologů akceptovanými moderními klasifikacemi výrazně zpožďuje – MKN10 byla vydána o 8 let později než vstoupila v platnost FAB klasifikace. V případě WHO klasifikace nádorů existuje další osmileté zpoždění klasifikace MKN10 za WHO a vydání nové MKN11 je přitom v nedohlednu. Přitom již dnes máme informace o existenci pracovní verze aktualizované WHO klasifikace akutních leukemií, která by měla vejít v platnost na přelomu let 2008/2009. Krokem k překonání zpoždění měla být klasifikace MKN-O-3, která dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) platí od ledna 2005, ale většina hematologů a pravděpodobně ani onkologů o tom nemá žádné informace.

I. Akutní myeloidní leukemie

V podskupině akutních myeloidních leukemií (AML) je v MKN10 v rámci C92.0 Akutní myeloidní leukemie vyčleněna subkategorie C92.4 Akutní promyelocytární leukemie. To je v souladu s WHO klasifikací a jasnou genetickou příčinou a odlišnou prognózou a léčbou této podjednotky ve srovnání s ostatními AML. Nepochopitelné je ale vyčlenění další podskupiny C92.5 Akutní myelomonocytární leukemie, když dalších pět základních podjednotek FAB klasifikace samostatně vyčleněno není. Jako C92.7 jsou v MKN10 ještě uvedeny Jiné myeloidní leukemie a jako C92.8 Myeloidní leukemie NS. Vedle toho v MKN10 existuje kategorie C95 – Leukemie neurčeného buněčného typu, která má dalších 5 podskupin. Moderní WHO klasifikace akutních myeloidních leukemií ve srovnání s MKN10 nově vyčleňuje podskupiny AML se čtyřmi pravidelnými genetickými abnormalitami, AML s multilineární dysplázií a sekundární AML v důsledku léčby. Z uvedeného je patrné, že správné zařazení nemocných s AML do nabízeného schématu zastaralé a dnes již klinicky nepoužívané klasifikace MKN10 je i pro rutinovaného hematologa nepřehledné a zákonitě musí být zdrojem četných chyb a oprávněných obav. MKN10 tedy není schopna poskytovat reprezentativní data o akutních leukemiích. Při analýze dat v registru NOR jsme skutečně ve struktuře dat o klasifikaci AML zjistili nedostatky, což v konečném důsledku tato data informačně znehodnocuje.

Incidence AML dle NOR stoupala od roku 1977 z 1,1/100 000 obyvatel až na 2,8/100 000 obyvatel v roce 2002. Samozřejmě k mírnému, administrativně způsobenému zvýšení incidence AML došlo celosvětově od roku 2000, kdy začaly být v rámci WHO klasifikace mezi akutní leukemie zahrnovány i stavy s 20–30 % blastů, které byly dříve označovány jako myelodysplastický syndrom (MDS) typu Refrakterní anémie s excesem blastů v transformaci (RAEB-t). Mírné zvýšení incidence akutních leukemií lze v poslední dekádě očekávat i v souvislosti s prodlužováním střední délky života v ČR, protože ve vyšším věku je incidence AML několikanásobně vyšší než v mlad-

ší populaci (4) (obr. 2). I z jiných údajů NOR o incidenci různých nádorů je však patrné, že v prvních letech fungování NOR jsou v tomto registru „incidence“ a „hrubá mortalita“ výrazně nižší než později – pravděpodobně v souvislosti s tím, že hlášení do registru NOR v prvních letech jeho existence příliš nefungovalo. 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 nepravděpodobné. Od kdy bychom tedy mohli považovat data z NOR za validní?

Zkusme kriticky srovnat hrubou incidenci AML v ČR dle regionů z registru NOR v letech 1997–2002 (nejnovější dostupná data) (obr. 1 a 5) a stejná data z registru ALERT v letech 2003–2004, tedy z období, kdy již do registru hlásila své výsledky všechna centra intenzivní hematologické péče v ČR (Obr. 6). Toto srovnání ukazuje až 50% rozdíly v „incidenci“ AML v regionech, ve kterých existují centra intenzivní hematologické péče.

Údaje o incidenci AML v registru ALERT navíc nezahrnují, jak bylo zmíněno ve výsledcích, informace o pacientech do 18 let a také o těch nemocných, kteří se z různých důvodů do center nedostali. Porovnání těchto čísel ukazuje, že skutečná incidence AML v ČR může být větší než 3,0/100 000 obyvatel. Podle 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 (4, 5).

Připustíme-li, že incidence AML se pohybuje nad 2,0/100 000 obyvatel a rok resp. nad 2,5/100 000 obyvatel a rok, pak bychom s vědomím určité neúplnosti dat NOR mohli přijmout údaje o incidenci AML z NOR od roku 1988, respektive lépe od roku 1996.

Podobné nesrovnalosti jsme zjistili v údajích o poměru mortality a incidence AML. Poměr 0,70 v roce 1977 byl jistě důsledkem chyb v začínajícím registru. Nicméně údaje z let 2000–2002 jsou na první pohled hroznivé. Je to pravda? Skutečně se populačně odhadované léčebné výsledky u nemocných s AML přes výrazné zlepšení léčebných výsledků u nemocných s promyelocytární leukemií (6, 7), rozšíření dostupnosti a zlepšení výsledků transplantčního programu krvetvorných buněk a snížení akutní mortality v důsledku zlepšení nákladné podpůrné péče nijak nezlepšují? K porovnání jsme využili opět registr ALERT. Rozdíl v poměru mortality a incidence mezi ním a registrem NOR byl 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. 2). Na druhé straně ale zřejmě NOR nezachycuje některé nemocné z center intenzivní hematologické péče – alespoň tak to vyplývá z rozdílů v incidenci leukemií v krajích dle NOR a ALERT (obr. 5, 6) a o validitě údajů o mortalitě na akutní leukemie z NOR tedy lze přinejmenším pochybovat. Data NOR informují o mortalitě nemocných

s AML bez ohledu na to, zda podstoupili kurativní, např. transplantační a velmi nákladnou léčbu nebo byli léčeni jen paliativně. Jaký je podíl kurativně a paliativně léčených nemocných s AML a jak se liší jejich prognóza z dat NOR zjistit nelze.

Data ALERT ukazují, že kurativní léčbu dnes v ČR podstupuje 92 % nemocných s AML ve věku do 55 roků, ale jen 58 % nemocných starších 55 let, kteří byli k této léčbě odesláni do center intenzivní hematologické péče. Ve skupině kurativně léčených nemocných s AML jsme dnes schopni vyléčit téměř 40 % nemocných mladších 55 let a polovinu nemocných, kteří dosáhnou po indukční léčbě kompletní remisi, ale jen 15 % nemocných ve věku nad 55 let a 20 % kurativně léčených nemocných starších 55 let, kteří dosáhnou po indukční léčbě kompletní remisi.

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 krvetvorných buněk a řadu dalších informací. Z uvedeného lze tedy uzavřít, že výsledky ALERT dokumentují léčebné výsledky u AML, které zřejmě nejsou v NOR kompletně zaznamenány a tím dochází ke zkreslení populačních dat o mortalitě na AML v registru NOR.

II. Akutní lymfoblastické leukemie

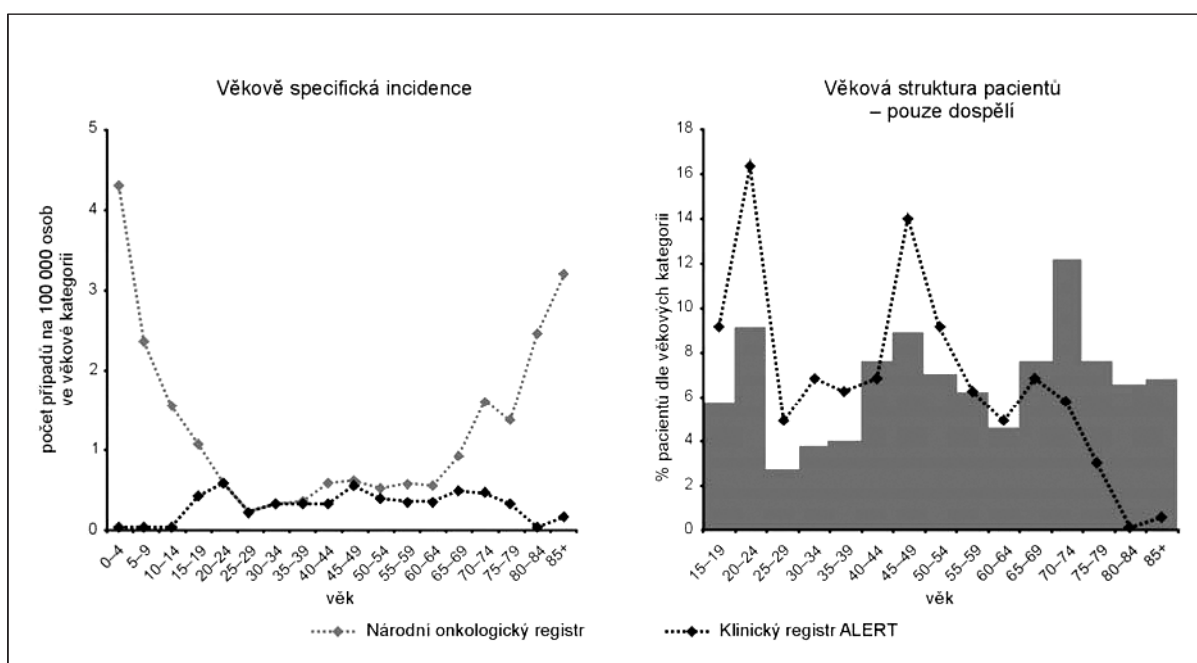
Ve skupině lymfoidních leukemií jsou v MKN10 řazeny pod jedním kódem akutní a chronická leukemie – tedy odlišné klinické jednotky. Jako podskupina C91.2 je uvedena subakutní lymfocytární leukemie, která ve FAB klasifikaci neexistuje a pod číslem C91.5 je uvedena leukemie z dospělých T-buněk. Pro diagnostiku a prognózu ALL má ale zásadní význam rozdělení podle typu buněčné populace, ze které vznikla – tedy na B a T lymfoblastické podtypy

(Precursor B lymphoblastic leukemia a Precursor T lymphoblastic leukaemia dle WHO) a informace o event. přítomnosti Ph chromozomu resp. fúzního genu bcr/abl, které v MKN10 klasifikaci chybí.

Vydeme-li z literárního údaje (8), 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 skutečnost, že některá centra nemocné s ALL do registru ALERT zřejmě nehlásila, epidemiologicky nehodnotitelné. Ze srovnání věkové struktury pacientů obou registrů je patrné, že obdobně jako u AML, NOR zachycuje výrazně větší podíl pacientů starších 55 let a oproti registru ALERT zachycuje i děti, u kterých je incidence ALL výrazně větší než u dospělých (obr. 4). Pro registr NOR je možným vysvětlením nižší incidence ALL, než bychom očekávali, neúplnost v hlášení dat pacientů s ALL, ale i možné zařazení těchto nemocných pod jiné diagnózy dle MKN10.

Zajímavé a málo pravděpodobné je, že v letech 1979, 1981, 1986, 1987 a 1990 zemřelo více nebo alespoň stejně nemocných s ALL, jak bylo diagnostikováno. Odpovídá to skutečnosti? Domníváme se, že ne. Především informace, že by ve dvou po sobě jdoucích letech zemřelo více nemocných s ALL než bylo diagnostikováno se zdá nepravděpodobná a pro tento údaj nesvědčí ani data získaná z registru ALERT.

V registru ALERT (obr. 7) 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 mortalita/incidence u kauzálně léčených nemocných mladší věkové kategorie dosáhl 0,59 a u starších nemocných byl 0,82. Vyléčení je dle výsledků v registru ALERT možno dosáhnout u 25 % nemocných mladších 55 let a téměř u 40 % nemocných, kte-



Obr. 7. Věková struktura nemocných s ALL dle NOR a registru ALERT v letech 1996–2002.

SZOTKOWSKI T. ET AL.

ří dosáhli kompletní remise, ale jen u 20 % nemocných ze starší věkové kategorie.

Rozdíly mezi daty NOR a ALERT a jejich interpretace u ALL je obdobná jako u AML.

Pro nevyhovující strukturu NOR, nepružnost, zastaralost a nepřehlednost užívané MKN klasifikace, která se liší od hematologie a patologie užívané WHO klasifikace leukemií a lymfomů a pravděpodobně i pro nevhodnost univerzálních onkologických hlášenek pro hematookologii bylo jejich vyplňování hematologií jen trpně tolerováno a ze zákona povinná hlášení byla do NOR dodávána více či spíše méně poctivě (9–12). Při vědomí nedostatků NOR pro hematookologické diagnózy také hematologové nikdy neprojevovali zájem o výsledky, které jsou navíc zveřejňovány s několikaletým zpožděním.

Provedené analýzy ukázaly, že registr NOR je u akutních leukemií s výhradami použitelný k hodnocení jejich incidence, avšak zcela nevhodný pro hodnocení mortality.

Jedinou nadějí na využitelnou aktivaci NOR pro akutní leukemie proto vidíme v zásadní filtraci sbíraných údajů.

Spuštění nového sběru hematookologických dat se nesmí uspěchat a musí se pečlivě připravit. S hematologií se musí diskutovat, jaká data v registru považují za potřebná a nezbytná a nová hlášenka by se tomu měla přizpůsobit (13). Hlášení dat by mělo být zajišťováno elektronicky a mělo by se zjednodušit propojením databází s nemocničními informačními systémy. Je třeba zajistit odpovědnou kontrolu hlášených dat vůči registru zemřelých, dalším hematookologickým registrům, vůči Národnímu transplantáčnímu registru krvetvorných buněk atd. Je nutné reálně přizpůsobit záznamy NOR platné a užívané klasifikaci leukemií, zajistit trvalou spolupráci České hematologické společnosti a hematookologických center intenzivní péče na hodnocení dat, která musí být analyzována a zpracovávána s daleko větší pružností než dosud. To by mohlo přispět ke spontánnímu zlepšení přístupu kliniků k hlášení dat, výstupy by pak mohly být důvěryhodnější, odborníci by je mohli začít využívat pro odborné publikace a při práci s nimi by pravděpodobně také dokázali dříve odhalovat a upozorňovat na možné nedostatky.

Závěr

Analýza záznamů NOR o akutních leukemiích ukázala jejich omezenou použitelnost k hodnocení incidence a zjevnou nevhodnost k hodnocení mortality těchto onemocnění. Jedinou možností, jak zlepšit tento stav v budoucnu, je přizpůsobení struktury a obsahu sbíraných dat platné klasifikaci těchto onemocnění a také zjednodušení samotného sběru dat s využitím zavedených a dobře fungujících databází.

Reálné fungování alespoň těch nejdůležitějších celostátních hematookologických registrů, které mají zásadní význam pro zajištění validních údajů o nejzávažnějších hematookologických diagnózách, by mělo být podpořeno granty a vytvořením nezbytné sítě dokumentačních a analytických pracovišť v hematookologických centrech

intenzivní hematologické péče 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 nejen v rámci ČR, ale i v rámci EU, pro hodnocení účelnosti vynaložených prostředků na nákladnou léčbu a pro hodnocení jednotlivých pracovišť.

Práce byla připravena s přispěním grantové podpory IGA MZ ČR NR/9481-3.

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 1992.
2. Bennet JM, Katovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revise criteria for the classification of acute leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 620–625.
3. Hartus NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. 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* 1999; 17: 3835–3849.
4. Adam Z, Doubek M, Penka M. Akutní myeloidní leukemie. v Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada Publishing 2004: 371–378.
5. Linet MS, Devesa SS. Epidemiology of leukemia: overview and patterns of occurrence. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. *Leukemia*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002: 131–151.
6. Faber E. Akutní promyelocytární leukémie. v Mayer J, Starý J, et al. *Leukemie*. Praha, Grada Publishing 2002: 266–268.
7. Žák P. Akutní promyelocytární leukémie. *Postgrad Med* 2007; 9: 299–303.
8. Cetkovský P. Akutní lymfoblastické leukémie dospělých. v Mayer J, Starý J, et al. *Leukemie*. Praha, Grada Publishing 2002: 314–334.
9. Indrák K, Papajík T, Faber E, et al. Kritická analýza dat o akutních a chronických leukemiích v Národním onkologickém registru České republiky. *Klin Onkol* 2007, Supplement – Informační zázemí pro využití populačních dat v ČR: 132–141.
10. Papajík T, Raida L, Mužík J, Dušek L, Indrák K. Analýza záznamů diagnóz maligních lymfomů v databázi Národního onkologického registru ČR. *Klin Onkol* 2007, Supplement – Informační zázemí pro využití populačních dat v ČR: 142–146.
11. Hájek R, Mužík J, Maisnar V, Koptíková J, Dušek L. Mnohočetný myelom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr České republiky. *Klin Onkol* 2007, Supplement – Informační zázemí pro využití populačních dat v ČR: 147–151.
12. Čermák J. Myelodysplastický syndrom, MKN klasifikace a Národní onkologický registr ČR. *Klin Onkol* 2007, Supplement – Informační zázemí pro využití populačních dat v ČR: 152–155.
13. Indrák K, Papajík T, Faber E, et al. Návrh populační registrace hematookologických diagnóz vycházející z WHO klasifikace nádorových chorob z roku 1999, z hodnocení základních léčebných přístupů a z požadavků Národního onkologického registru ČR. *Klin Onkol* 2007, Supplement – Informační zázemí pro využití populačních dat v ČR: 156–160.

MUDr. Tomáš Szotkowski
Hemato-onkologická klinika Fakultní nemocnice
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: tomas.szotkowski@fnol.cz

Došlo do redakce: 27. 11. 2007

Přijato: 17. 4. 2008