

Karcinom prsu a následné primární zhoubné novotvary v České republice 1976–2005

Edvard Geryk¹, Marie Bendová², Jiří Kozel³

¹FN Brno Bohunice

²GPK 3. LF UK a FNKV Praha

³PřF MU Brno

Počet vícečetných nádorů byl hodnocen mezi 118 546 ženami s primárním nádorem prsu v letech 1976 až 2005, z nichž 10 352 (52,7 %) bylo počátečních a 9 309 (47,3 %) následných nádorů prsů, evidovaných k 17. 10. 2007. Z toho u 17 085 (14,4 %) žen byly dva, 2 138 (1,8 %) tři, 438 (0,4 %) čtyři a více primárních nádorů. Následných 8 509 (43,3 %) nádorů prsu bylo na druhém, 673 (3,4 %) na třetím, 87 (0,4 %) na čtvrtém a 40 (0,2 %) na pátém až dvanáctém pořadí. Počty 10 352 primárních nádorů prsu rostly během let 1976–1994 a pak klesaly, 9 309 následných nádorů prsu rostly až do roku 2004. Celkem 10 352 žen, diagnostikovaných v 22,1 % ve stadiu I, 45,5 % ve stadiu II, 17,7 % ve stadiu III, 4,2 % ve stadiu IV a 10,6 % neznámo, provázelo 11 522 druhých primárních nádorů, z toho nejčastější byly nádory prsu 27 %, kůže 19,4 %, gastrointestina 17 % a rodidel 15,5 %. Celkem 3 112 oboustranných nádorů prsů činilo 2,6 % z 118 546 případů, evidovaných NOR ČR. Průměrná doba mezi nádorem prsu a následujícím nádorem byla 6 let, poměr výskytu synchronních a metachronních nádorů 1 : 5,1. Průměrná doba přežití 10 352 žen s nádory prsu a multiplicitami byla 8,1 roku, z nichž 35,1 % žen přeživalo a 64,9 % zemřelo k 17. 10. 2007.

Klíčová slova: nádor prsu, vícečetné zhoubné novotvary, věkové a geografické rozložení, topografie, klinická stadia, synchronní a metachronní nádory.

Breast cancer and subsequent primary malignant neoplasms in the Czech Republic 1976–2005

The number of multiple cancers were evaluated among 118 546 women diagnosed with a first primary breast cancer during 1976–2005, of which 10 352 (52.7 %) were initial and 9 309 (47.3 %) subsequent breast cancers, registered as of 17. 10. 2007. There were 17 085 (14.4 %) women with two, 2 138 (1.8 %) with three and 438 (0.4 %) with four and more primary cancers. The subsequent 8 509 (43.3 %) breast cancers were the 2nd, 673 (3.4 %) the 3rd, 87 (0.4 %) the 4th and 40 (0.2 %) the 5th till the 12th diagnosis. The numbers of 10 352 primary breast cancers increased during 1976–1994 and then decreased, numbers of 9 309 subsequent breast cancers increased till 2004. Total 10 352 women, diagnosed in 22.1 % of stage I, 45.5 % of stage II, 17.7 % of stage III, 4.2 % of stage IV and 10.6 % unknown, were followed 11 522 second primary neoplasms of that the most frequent were cancers of breast 27 %, skin 19.4 %, digestive system 17 % and female genital system 15.5 %. Total 3 112 bilateral breast cancers accounted 2.6 % of 118 546 cases, registered in Czech Cancer Registry. The average interval between the breast and subsequent cancer were 6 years, the proportion of synchronous and metachronous cancers were 1 : 5.1. The average survival interval of 10 352 women with breast multiplicities were 8.1 year, of which 35.1 % women survived and 64.9 % died as of 17. 10. 2007.

Key words: breast cancer, multiple malignant neoplasms, age and geographical distribution, topography, clinical stages, synchronous and metachronous cancers.

Onkologie 2009; 3(1): 54–61

Úvod

Zavádění nových léčebných postupů a diagnostických technologií přináší významné prodloužení délky života onkologicky nemocných. Jedním z přesvědčivých důkazů je vývoj počtu žijících, dokumentovaný trendy prevalence jednotlivých diagnóz z údajů Národního onkologického registru ČR (NOR). U karcinomu prsu dokládá tento nárůst vývoj okamžikové (point) prevalence jako ukazatel průřezové nemoci žen, která v letech 1989–2005 vzrostla z 19 748 (370,7/100 tis. žen) na 51 205 případů (976,7/100 tis. žen), tj. o 159,3 % ve všech věkových skupinách 0–85+ let a v produktivním věku 35–64 let z 10 929 na 25 350, tj. o 132 % (1). Rozdíl mezi počty případů a osob (cases/persons) u zhoub-

ných novotvarů (ZN) v rozsahu dg. C00–D09 v roce 2005 představoval 65 998 onemocnění jako orientační počet vícečetných zhoubných novotvarů (VZN) v uvedeném roce (2).

Karcinom prsu představuje v současnosti skupinu jednotlivých podtypů charakterizovaných molekulárně, histologicky a biologickým chováním, doprovázených nejen metastatickým rozsevem, ale i výskytem dalších orgánově a histologicky odlišných nádorů jako závažné komplikace léčby, významně omezujících délku přežití. Z prediktivního posouzení nádorových multiplicit je důležitý pečlivý odběr a následné zpracování histopatologického materiálu, optimální volba a načasování léčby chirurgické, cytostatické a radi-
ační. V chirurgické léčbě jsou konzervativní výko-

ny u nádorů prsu předpokladem prevence vzniku lokální recidivy a v kombinaci s pooperační radiací a šetrnou chemoterapií snižují riziko nádorových duplicít. Na jejich vzniku se podílí také dědičná predispozice, komorbidity a další faktory, jejichž etiologický vliv u českých žen zatím uniká možností komplexního statistického posouzení. V návaznosti na dílčí zprávy (3, 4) jsme popsali dostupné údaje o výskytu následných primárních novotvarů po karcinomech prsu žen.

Metodika

Počty VZN vycházely z přehledu novotvarů diagnostikovaných a nahlášených do databáze NOR od května 1976 do prosince 2005. K první dg. C50 byly přiřazeny následné ZN v rozsahu dg.

C00–C97, doplněné o dg. D00–D48, verifikované ÚZIS ČR a vztažené k rodným číslům se zakódovanou identifikací pro ochranu osobních dat podle zák. 101/2000 Sb. Sestavy nemocných byly převedeny do podoby kategoriálních dat, zpracovaných do kontingenčních tabulek. Topografie, histologie a klinická stadia (I–IV, neznámo) odpovídala klasifikaci onemocnění v době stanovení diagnózy. Pro porovnání s prevalencí byl dodržen stejný termín verifikace dat VZN k 17. 10. 2007 a značení krajů (1). Po porovnání přehledů nádorových multiplicit z několika národních registrů jsme zvolili rozmezí některých kritérií podle rozboru SEER registrů (5), jejichž počty pacientek a období byly srovnatelné s NOR i při omezení, plynoucím z nevidovaných počtů nádorů kůže dg. C44 a novotvarů dg. D00–D48 v přehledech SEER.

Výsledky

Od května 1976 do prosince 2005 bylo v ČR evidováno 118 546 karcinomů prsu u žen (graf 1). Z těchto počtů byl v NOR zjištěn u 19 661 (16,6%) žen výskyt následného primárního novotvaru v rozsahu dg. C00–D48. Žen se dvěma primárními nádory (tj. dg. C50 a další ZN) bylo 17 085 (14,4%), se třemi nádory 2 138 (1,8%), se čtyřmi a více nádory 438 (0,4%) pacientek (tabulka 1).

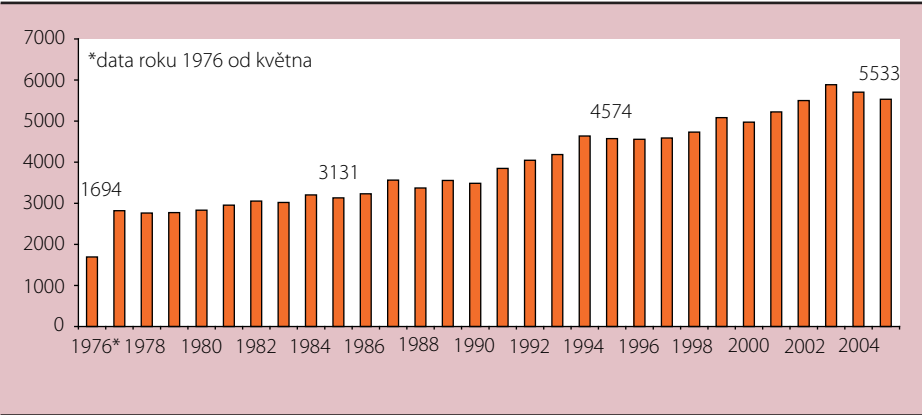
Karcinomy prsu se vyskytly jako první diagnóza u 10 352 (52,7%) žen, jako druhá a další diagnóza u 9 309 (47,3%) žen, u mužů 128 nádorů prsu na prvním a 85 na druhém a dalším pořadí (graf 2). U žen bylo 8 509 (43,3%) nádorů prsu na druhém, 673 (3,4%) na třetím, 87 (0,4%) na čtvrtém a 40 (0,2%) na pátém až dvanáctém pořadí (graf 3) s předpokladem předcházejících jiných novotvarů, jejichž zastoupení se budeme věnovat v dalším sdělení.

Časové rozložení 10 352 karcinomů prsu jako první diagnózy v letech 1976–1994 vykazovalo roční nárůst z 206 na 502, v dalších letech pokles na 103 v roce 2005. Trend 9 309 dg. C50 na 2.–12. pořadí byl dlouhodobější z 10 nemocných v roce 1976 na 702 v roce 2004 (graf 4). Procentní zastoupení se blížilo trendu absolutních hodnot s maximem 12% v letech 1986–1992 u nádorů prsu na prvním pořadí a 12,3% v roce 2004 u nádorů na 2.–12. pořadí (graf 5).

Další rozbor se zabývá 10 352 karcinomy prsu žen jako první diagnózy v letech 1976–2005:

Ve věku do 29 let se vyskytlo 0,3% nádorů, 30–49 let 22%, 50–69 let 51,8%, 70–79 let 20,6%, 80 a více let 5,3% onemocnění (graf 6). Tyto byly nejpočetnější v kraji PHA 1 573 (15,2%), JHM 1 253 (12,1%), MSK 1 117 (10,8%) a STČ 984 (9,5%) (graf 7). Procentně vyšší byl výskyt do 49 let věku v kraji KAR, 50–69 let v kraji PHA, ÚST,

Graf 1. Trend 118 546 nových onemocnění karcinomem prsu v NOR 1976–2005



Tabulka 1. Porovnání vícečetných nádorů prsů z dat NOR a SEER registrů

	NOR 1976–2005		SEER 1973–2000	
	AN	%	AN	%
Nově diagnostikováno	118 546	100	322 863	100
dg. C50 jen primární	98 885	83,4	291 176	90,2
dg. C50 + 1 další ZN	17 085	14,4	29 092	9
dg. C50 + 2 další ZN	2 138	1,8	2 391	0,7
dg. C50 + více ZN	438	0,4	204	0,1
Věk < 30 let	31	0,3	2 372	0,7
30–49 let	2 272	22	76 342	23,6
50–69 let	5 365	51,8	145 405	45
70–79 let	2 137	20,6	63 896	19,8
> 80 let	547	5,3	34 848	10,8
Počet dalších ZN < 1 rok	1 693	16,4	3 054	8,8
1–4 roky	3 684	35,6	12 656	36,7
5–9 let	2 700	26,1	9 859	28,6
> 10 let	2 275	22	8 931	25,9
synchronní/metachronní	1 693:8 659 = 1:5,1		3 054:31 446 = 1:10,3	
ZN po dg. C50: Hlava, krk	76	0,9	551	1,6
Trávicí systém	1 953	22,2	6 676	19,4
Dýchací systém	465	5,3	3 683	10,7
Prs	3 112	35,3	13 428	38,9
Rodidla	1 781	20,2	4 414	12,8
Vylučovací systém	520	5,9	1 479	4,3
Melanom kůže	206	2,3	700	2
Mozek, CNS	55	0,6	301	0,9
Štítná žláza	123	1,4	345	1
Mízní, krvetvorná tkáň	343	3,9	2 185	6,3
Ostatní ZN	181	2	738	2,1

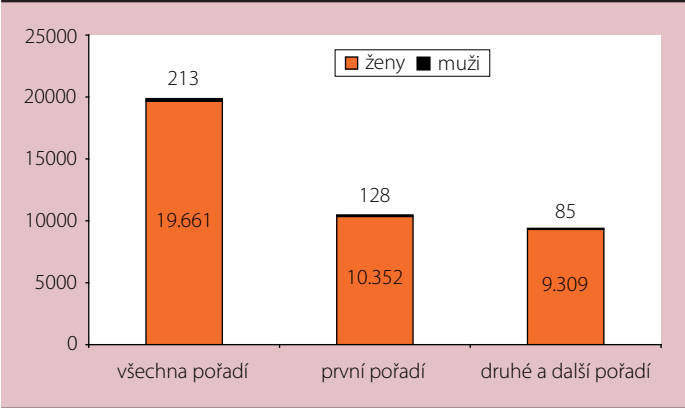
Pozn.: Z českého přehledu pro srovnání vypuštěno 2 229 nádorů kůže a 478 novotvarů dg. D00–D48, které SEER přehled nehodnotí.

PAR a VYS, 70–79 let v kraji ZLI, nad 80 let v kraji HRA a OLO (graf 8).

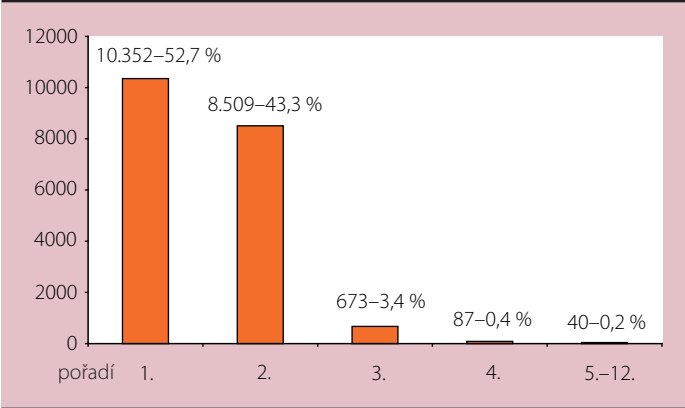
Topograficky byl postižen horní zevní kvadrant u 40,4% žen, horní vnitřní kvadrant u 9,7%, centrální část prsu u 9,5%, dolní zevní kvadrant u 7,1%, přesehající léze u 5,7%, dolní vnitřní kvadrant u 4,8%,

bradavka 3,6%, axilární výběžek u 0,4%, neznámo 18,9% (graf 9). Vztah topografie a věku naznačil vyšší zastoupení žen do 49 let u postižení horního zevního a horního vnitřního kvadrantu (asi 24%), ve věku 50–69 let centrální části prsu, horního vnitřního a dolního zevního kvadrantu (téměř 54%),

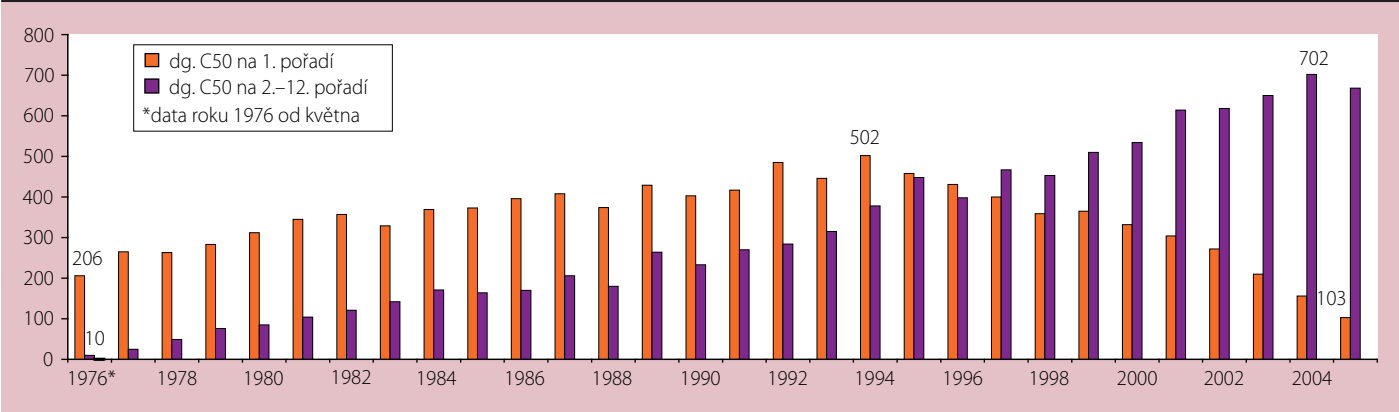
Graf 2. Výskyt vícečetných karcinomů prsu v NOR 1976–2005



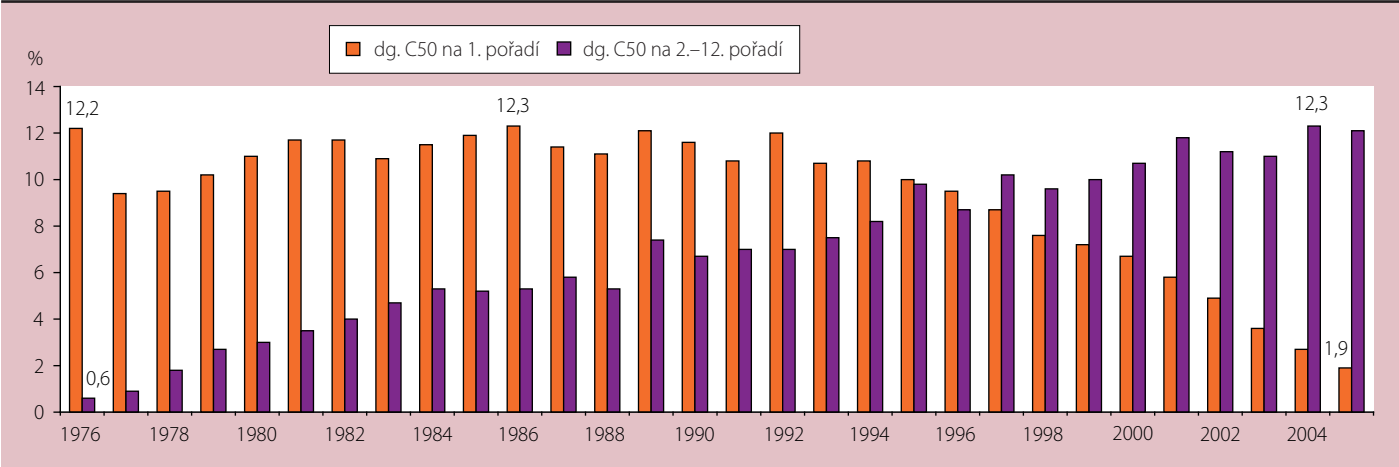
Graf 3. Zastoupení karcinomu prsu podle pořadí ve vícečetných diagnózách



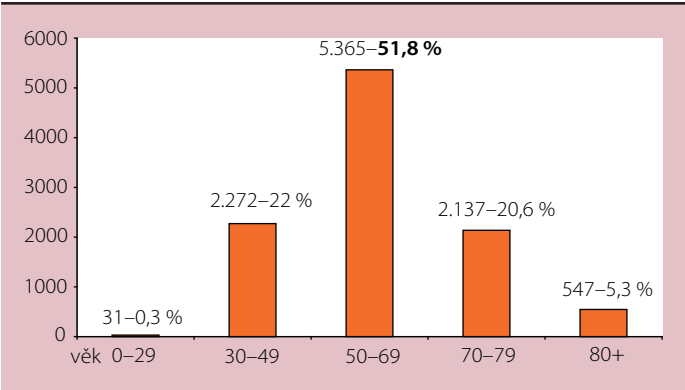
Graf 4. Trend počtu vícečetných dg. C50 na 1. pořadí a na 2.–12. pořadí 1976–2005



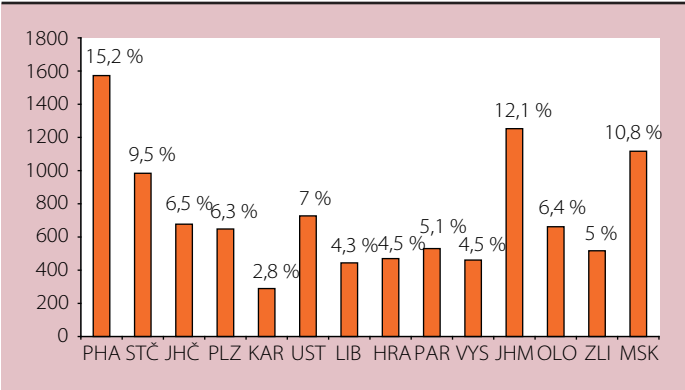
Graf 5. Procentní trend vícečetných dg. C50 na 1. pořadí a na 2.–12. pořadí 1976–2005



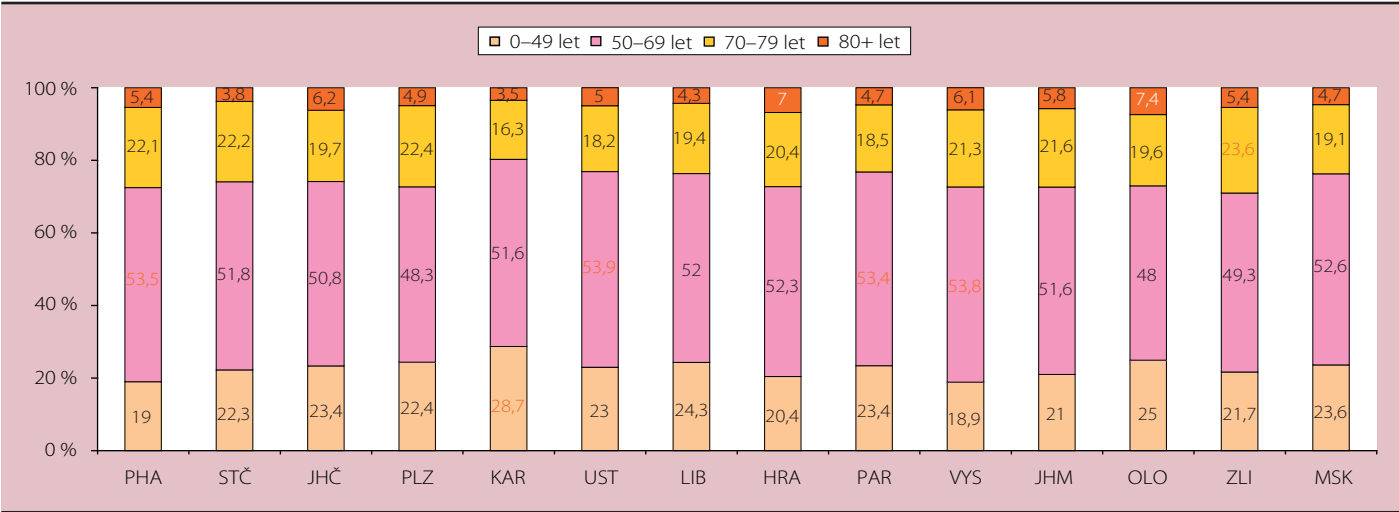
Graf 6. Věkové zastoupení vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



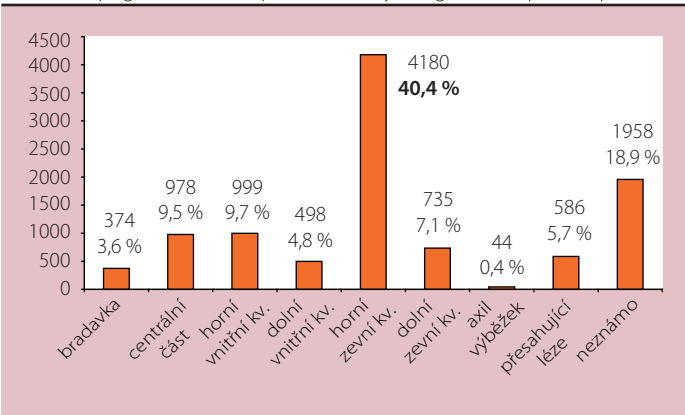
Graf 7. Zastoupení v krajích vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



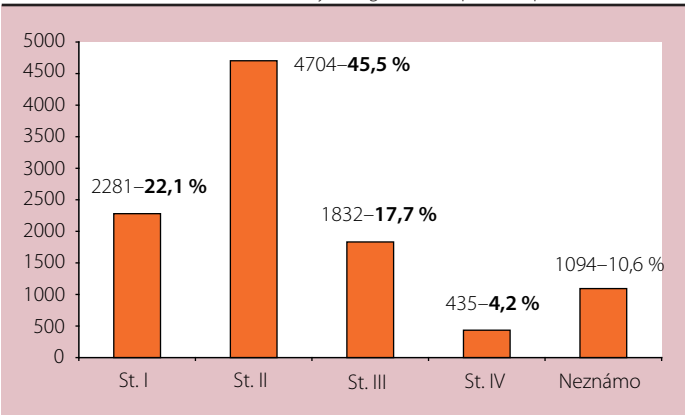
Graf 8. Vícečetné dg. C50 na prvním pořadí podle věku v krajích



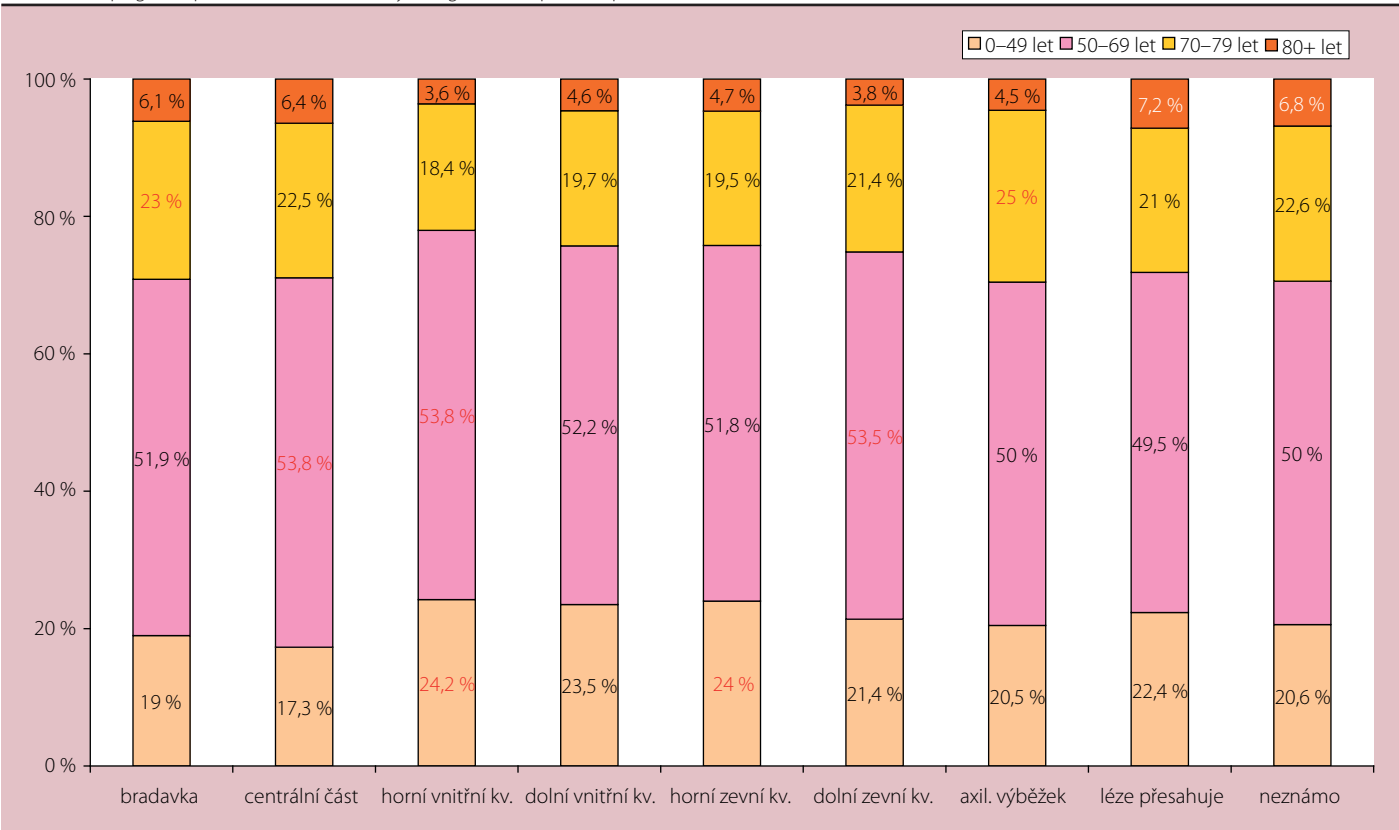
Graf 9. Topografické zastoupení vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



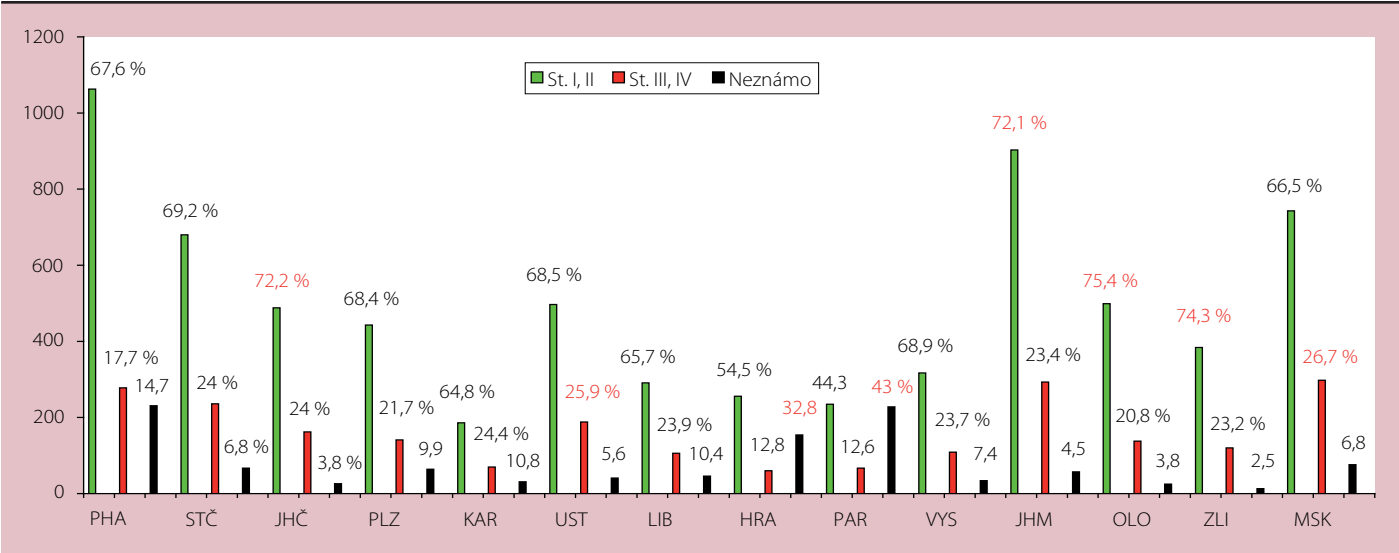
Graf 11. Klinická stadia u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



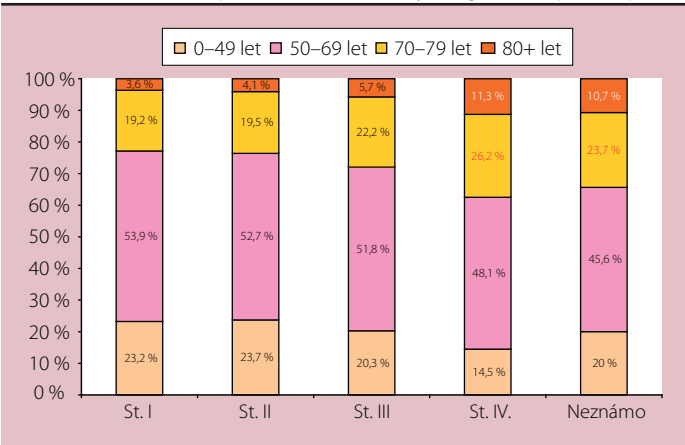
Graf 10. Topografie podle věku u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



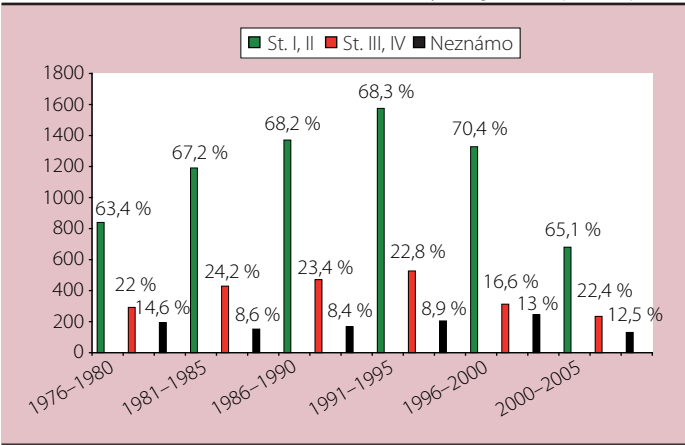
Graf 12. Klinická stadia v krajích u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



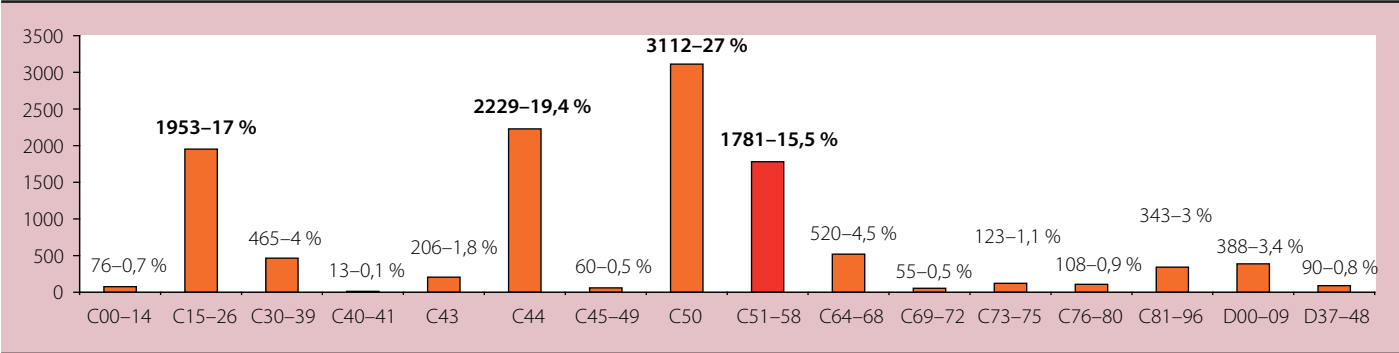
Graf 13. Klinická stadia podle věku u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



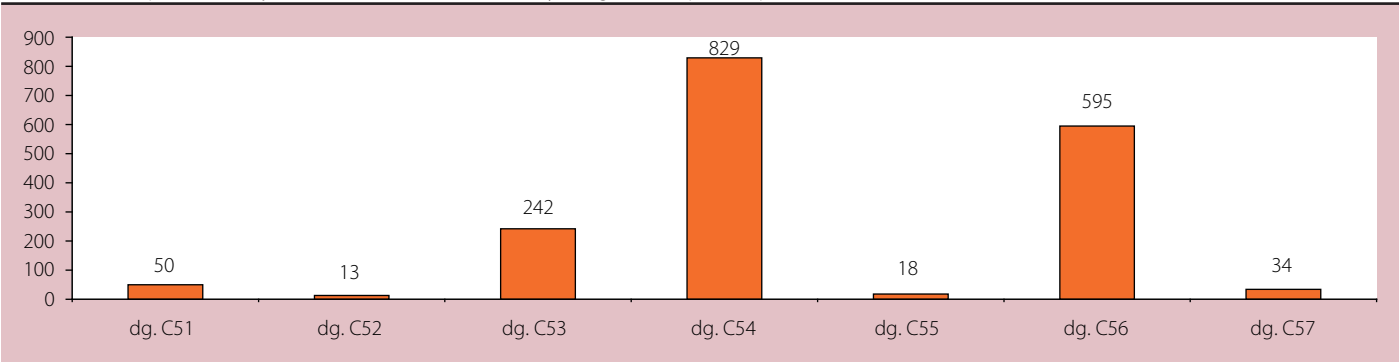
Graf 14. Klinická stadia v intervalu 5 let u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí

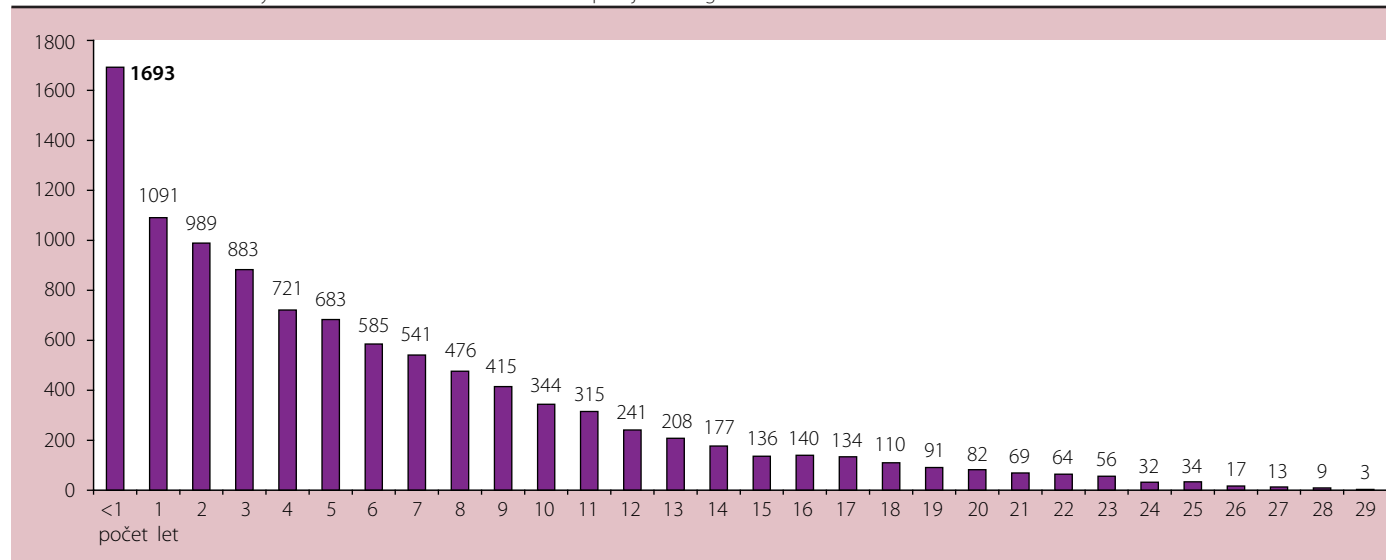
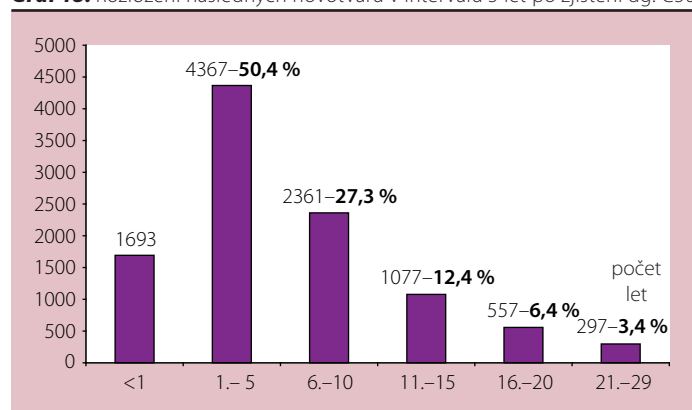
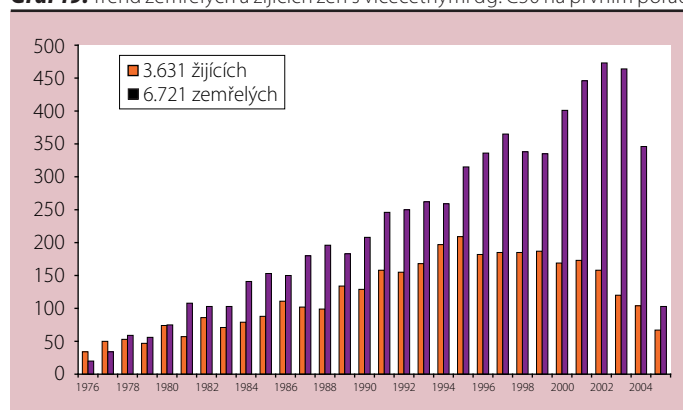


Graf 15. Zastoupení následujících novotvarů u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



Graf 16. Zastoupení následujících nádorů rodidel u vícečetných dg. C50 na prvním pořadí



Graf 17. Rozložení následných novotvarů ročních intervalech po zjištění dg. C50**Graf 18.** Rozložení následných novotvarů v intervalu 5 let po zjištění dg. C50**Graf 19.** Trend zemřelých a žijících žen s vícečetnými dg. C50 na prvním pořadí

ve věku 70–79 let postižení bradavky a axilárního výběžku (23–25 %), ve věku nad 80 let u přesahující a neznámé léze (asi 7 %) (graf 10).

V době diagnózy byl karcinom u 22,1 % žen v I. klinickém stadiu, 45,5 % ve II. stadiu, 17,7 % ve III. stadiu, 4,2 % ve IV. stadiu a 10,6 % nebylo známo (graf 11). Časná stadia byla četnější v kraji JHČ, JHM, OLO, ZLI (nad 72 %), pokročilá v kraji ÚST a MSK (nad 26 %), nezjištěná v kraji HRA a PAR (nad 32 %) (graf 12). S přibývajícím věkem se snižoval podíl časných stadií: do 69 let se vyskytlo 77,1 % stadia I, 76,4 % stadia II, 72,1 % stadia III a 65,6 % stadia IV. Nad 70 let bylo 37 % žen ve stadiu IV a 34 % nebylo známo (graf 13). Nejpočetnější byla časná stadia v 70,4 % v letech 1996–2000, pokročilá v 24,2 % v letech 1981–1985 a nezjištěná v 14,6 % v letech 1976–1980 (graf 14).

U 10 352 žen se po léčbě primárního karcinomu prsu následně vyskytlo 11 522 novotvarů v rozsahu dg. C00–D48. Z nich bylo 27 % nádorů protilehlého prsu, 19,4 % kůže, 17 % gastrointestina, 15,5 % rodidel, 4,5 % urologických a 4 %

dýchacích cest, 3,4 % novotvarů in situ, 3 % mízní a krvetvorné tkáně, 1,8 % melanomu kůže, 1,1 % štítné žlázy, 0,9 % nepřesné lokalizace, 0,8 % novotvarů nejistého chování, 0,7 % úst a hltanu, 0,5 % měkkých tkání, 0,5 % mozku a CNS, 0,1 % kostí a chrupavky (graf 15). ZN rodidel zahrnovaly 829 tumorů děložního těla, 595 vaječníků, 242 cervixu, 50 vulvy, 18 části dělohy, 13 vagíny a 34 neurčené lokalizace (graf 16).

Průměrný interval mezi karcinomem prsu a vznikem dalšího nádoru byl 6 let, z toho během prvního roku po zjištění první diagnózy se vyskytlo 1 693 synchronních ZN, v dalších letech 8 659 metachronních ZN s poměrem 1:5,1 (graf 17). Z metachronních ZN se v první pětiletce vyskytlo 50,4 %, ve druhé 27,3 %, ve třetí 12,4 %, ve čtvrté 6,4 % a v poslední dekádě 3,4 % novotvarů (graf 18).

Průměrná délka přežití byla 8,1 roku, z toho během prvního roku po zjištění nemoci zemřelo 349 (3,4 %) pacientek. K 17. 10. 2007 z 10 352 žen s karcinomem prsu a následnými novotvary žilo 3 631 (35,1 %) a 6 721 (64,9 %) bylo v registru evi-

dováno jako zemřelých. Počet žijících se zvyšoval do roku 1995 a pak klesal, počet zemřelých rostl až do roku 2002 (graf 19).

Kazuistiky

Uvedených 21 žen s multiplicitami po primárním karcinomu prsu v horním zevním kvadrantu dokládá výskyt pokročilých klinických stadií ve starším i mladším věku včetně kombinací orgánově odlišných VZN. (Zkratky: DI CA – ductální infiltrující karcinom, ST – stadium).

a) Starší pacientky

- Pacientka č. 1322454 nar. 1903: C50.4, DI CA, **ST IV** v 1991 – C55, bez histol., **ST IV A** v 1993, úmrtí v 1993 v 90 letech.
- Pacientka č. 1915481 nar. 1919: C50.4, DI CA, **ST II A** v 2002 – C20, dlaždicovitý velkobuněčný Ca, **ST III A** v 2003 – C51.8, bez histol., **ST** bez v 2003, úmrtí v 2003 v 84 letech.
- Pacientka č. 2053038 nar. 1907: C50.4, bez histol., **ST IV** v 2004 – C67.2, bez histol., **ST I** v 2004, úmrtí v 2005 v 98 letech.

b) Mladší pacientky

- Pacientka č. 1017583, nar. 1954: C50.4, tubulární adeno Ca, ST bez v 1986 – C50.4, skirhotický adeno Ca, ST bez v 1987 – C16.9, nedifer. Ca, **ST IV** v 1989, úmrtí v 1989 v 35 letech.
- Pacientka č. 1592451, nar. 1954: C50.4, kribiformní Ca, ST I v 1987 – C50.4, solidní Ca, ST II v 1989 – C56, adeno Ca, ST bez v 1992, úmrtí v 1992 v 38 letech.
- Pacientka č. 832919, nar. 1957: C50.4, DI CA, ST I v 1988 – C50.4, DI CA, ST I v 1988 – C53.9, dlaždicový Ca, **ST IV B** v 2005, žila v 2007.
- Pacientka č. 931193, nar. 1959: C50.4, skirhotický adeno Ca, ST II v 1991 – C50.8, DI CA, **ST III A** v 1995, úmrtí v 1998 ve 39 letech.
- Pacientka č. 907386, nar. 1965: C50.4, mucinózní adeno Ca, ST II v 1992 – C56, adeno Ca, **ST III B** v 1999, úmrtí v 2002 v 37 letech.
- Pacientka č. 1855978, nar. 1966: C50.4, infiltrativní duktální a lobulární Ca, ST II v 2001 – C50.4, DI CA, **ST IV** v 2002, úmrtí v 2003 v 37 letech.
- Pacientka č. 2071921, nar. 1976: C50.4, adeno Ca, **ST III C** v 2005 – C50.4, adeno Ca, **ST III A** v 2005, úmrtí v 2006 ve 30 letech.

c) Kombinované multiplicity

- Pacientka č. 1734413, nar. 1931: C50.4, bez histol., ST II v 1978 – C53, bez histol., ST I v 1980 – C52, bez histol., ST bez v 1992, C22.9, bez histol., ST bez v 1993, úmrtí v 1993 v 62 letech.
- Pacientka č. 1300972, nar. 1943: C50.4, bez histol., ST II v 1984 – C50.4, DI CA, ST II v 1991 – C56, epitelový Ca, **ST III C** v 2000, úmrtí v 2005 v 62 letech.
- Pacientka č. 1459493, nar. 1927: C50.4, lobulární adeno Ca, ST II v 1986 – C44.4, 5× bazocelulární Ca v 1993, 1993, 1994, 1995, 1999 – C25.1, adeno Ca, ST bez v 2001, úmrtí v 2001 v 74 letech.
- Pacientka č. 1198557, nar. 1953: C50.4, skirhotický adeno Ca, **ST III** v 1989 – C50.4, skirhotický adeno Ca, **ST III A** v 1992 – C16.8, adeno Ca, **ST IV** v 1999, úmrtí v 1999 ve 46 letech.
- Pacientka č. 1291536, nar. 1945: C50.4, DI CA, ST II v 1990 – C50.9, komedomový Ca, ST I v 2000 – C34.9, dlaždicový Ca, **ST III A** v 2001, úmrtí v 2002 v 57 letech.
- Pacientka č. 1375994, nar. 1948: C50.4, komedomový Ca, ST III A v 1991 – C50.4, DI CA, ST I v 1994, C56, anaplastický Ca, ST II A v 2000, – C73, oxyfilní adeno Ca, ST I v 2005, žila v 2007.

- Pacientka č. 1398897, nar. 1953: C50.4, DI CA, **ST IV** v 1992 – C50.4, DI CA, ST II v 1998 – C56, bez histol., **ST IV** v 2001, úmrtí v 2003 v 50 letech.
- Pacientka č. 1115467, nar. 1962: C50.4, DI CA, ST II v 1993 – C53.9, nediferencovaný Ca, ST bez v 1998 – C50.4, DI CA, ST I v 1998, úmrtí v 2000 v 38 letech.
- Pacientka č. 1432808, nar. 1947: C50.4, papilární Ca, ST I v 1995 – C54.1, adeno Ca, ST I A v 1996 – C50.4, DI CA, ST II A v 2004, žila v 2007.
- Pacientka č. 1131829, nar. 1943: C50.4, DI CA, ST I v 1998 – C64, adeno Ca, **ST III** v 1999 – C50.4, DI CA, ST I v 2001, C56, epitelový Ca, **ST III** v 2004, úmrtí v 2006 v 63 letech.
- Pacientka č. 948315, nar. 1960: C50.4, DI CA, ST I v 1999 – C56, endometrioidní Ca, ST II A v 2001 – C50.0, DI CA, ST II A v 2001, úmrtí v 2003 ve 43 letech.

Diskuze

Z 10 352 karcinomů prsu jako první malignity byla třetina (3 112) provázena nádorem protilehlého prsu na 2.–12. pořadí, kterému předcházely jiné VZN. Tyto mamární duplexy představovaly 2,6% ze všech nově diagnostikovaných karcinomů prsu v letech 1976–2005.

Z početné řady přehledů (6, 7, 8, 9) jsme zjištěné výsledky porovnali se souborem 322 863 karcinomů prsu (z toho 87,1% u bělošek), evidovaných v letech 1973–2000 v SEER registrech (5). Z nich u 31 687 (9,8%) žen se po nádoru prsu vyskytlo 34 500 dalších primárních nádorů v rozsahu dg. C00–C96 (bez dg. C44). Zastoupení dvou primárních nádorů (tj. dg. C50 a další ZN) bylo 9%, tří nádorů 0,7%, čtyř a více nádorů 0,1% tj. celkem 9,8% ve srovnání s 16,6% u českých žen. Zastoupení podle věku bylo podobné, i když v datech SEER registrů se týkalo všech 322 863 nádorů. Zastoupení 8,8% (3 054) synchronních nádorů, zjištěných během jednoho roku po zjištění nádoru prsu v SEER registrech bylo poloviční ve srovnání s 16,4% (1 693) u českých žen, což se projevilo také v poměru výskytu synchronních a metachronních nádorů 1:10,3 u amerických a 1:5,1 u českých žen. K porovnání následných nádorů bylo nutné z českého souboru vyřadit 2 229 nádorů kůže a 478 novotvarů in situ a nejistého chování. V SEER registrech bylo čtenější zastoupení nádorů prsu 38,9%, dýchacích cest 10,7% a mízní tkáně 6,3%, u českých žen naopak 20,2% nádorů rodidel a 5,9% vylučovacího systému (tabulka 1). Vícečetné nádory kůže přispívají k horší prognóze následných ZN. Absence jejich počtů, které v našem souboru činily téměř pětinu

VZN, nadhodnocuje poměr synchronních a metachronních nádorů v datech SEER registrů. Z důvodů závažnosti preinvazivních stadií a malé znalosti jejich biologického chování jsme proto popsali také novotvary s dg. D00–D48. I přes doporučení IARC jsme v multiplicitách ponechali také stadia IV, která spolu s nenahlášenými zahrnovala 1 529 (14,8%) nádorů prsu, po kterých se vyskytlo 1 653 následných novotvarů, z nich 216 ve stadiu IV a 739 neznámo. Rozbor VZN ze SEER registrů se zastoupením klinických stadií nezabýval.

Data z registru nádorů ČR nezahrnují ve srovnání se SEER registry dostatek údajů o rozsahu chemoterapie, radioterapie a chirurgie pro posouzení důsledků léčby, dědičné predispozice a životního stylu, kde jsme odkázáni na pramenné zdroje (10) a doplňující přehledy (11). Vznik nádoru protilehlého prsu je spojován s intenzivním screeningem (12) a mutacemi autozomálně dominantních genů BRCA1/2 na 17. a 13. chromozomu (13), jejichž odlišná penetrace pravděpodobně přispívá k 84–85% životnímu riziku nádoru prsu a nadměrnému výskytu nádorů vaječníků a děložního těla do 50 let věku, jehož zastoupení ve VZN je spojováno také s terapií tamoxifenem na začátku 80. let (14, 15). Příznivý je pokles počtu nádorů prsu na prvním pořadí od roku 1995 během deseti let až na pětinu. K objasnění jejich trendu s opačným vývojem nádorů na 2.–12. pořadí, kterým předcházely jiné novotvary se zatím nehodnoceným klinickým stadiem (graf 4), by napomohlo posouzení historie léčebných postupů u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek (16).

Zastoupení 22% stadia I u dg. C50 s dalšími novotvary v letech 1976–2005 bylo poloviční ve srovnání se současným výskytem téměř 40% u nádorů prsu zjištěných screeningem. Jeho přínosem při očekávaném nárůstu časných stadií a šetrnější léčbě bude také snížení rizika multiplicit. Také jejich klinická stadia jsou rozhodující pro posuzování délky přežívání žen s primárním karcinomem prsu, jehož klinická stadia vzhledem k přežívání jsou orientační. Vzhledem k pokročilým stadiím v uvedených kazuistikách a v souboru 19 661 pacientek bude jejich zastoupení věnováno další sdělení. Při hodnocení jejich dlouhodobého zastoupení je nutné předpokládat, že řada onemocněných v časných stadiích by současnou zpřesněnou diagnostikou byla zařazena do stadií pokročilých.

Při hledání nádorové duplicity je čas stejně rozhodující jako při diagnostice lokální recidivy a metastázy. Neujasněné standardy dispenzarizace žen s nádorem prsu zvyšují riziko, kdy část žen podstupuje nadměrný počet kontrol, část má naopak dispenzarizační dohled minimální nebo žádný (17). Pokud chybí obligatorní screeningový

mamogram protilehlého zdravého prsu, vyšetření všech parenchymových orgánů dutiny břišní, scintigrafie skeletu, další laboratorní diagnostika a samovyšetřování žen, podporuje tento stav incidenci dalších nádorů, zvýšení nákladů léčby a zkrácení délky života. Vzhledem k prevenci další malignity a včasnému zahájení a volby terapie by individuální algoritmus dispenzární péče měl více respektovat klinické stadium, prognostické ukazatele tumoru a dědičnou predispozici (18).

Je zřejmé, že ve shodě s trvajícím nejistotou shodných nebo protikladných znalostí o biologii nádorů jsou k dispozici různé závěry. U karcinomu prsů o to složitější, že jeho incidence se liší od ostatních běžných epiteliálních zhoubných nádorů. Je popsána jako Clemmesenova křivka (19) a vyjadřuje u žen reprodukční vývoj od menarche po menopauzu. Vzestup rizika má zhruba konstantní akceleraci od třetí dekády života přes jeho mírné zvýšení na konci páté dekády a pokračuje až do pokročilého věku (20). Odhad rizika u žen v mladším věku je dáván do souvislosti s kmenovými buňkami, jejichž počty se zvyšují při vývoji prsu během puberty a časném menarche a klesají po involuci prsu ve vyšším věku. Samostatnou interpretací nádorových multiplicit je jejich objasnění v obecně přijímaném modelu dvou-
stupňové klonální expanze (TSCE – two-stage clonal expansion) (21). Jeho předpokladem je, že kterákoliv populace buněčných linií může být postižena mutací s další pravděpodobností pro následné buněčné generace. Dostatečný počet mutací u první buněčné linie vede k nádoru. Kterákoliv buňka z klonu identických linií, iniciovaných prvním mutačním zásahem přináší riziko nádoru i po jediné další mutaci. Odhady více-
stupňových modelů nejsou zcela ve shodě s výsledky pokračujícího výzkumu genomů nádorů. Kvantitativní rozbor dat u nádorů prsů naznačují existenci méně než deseti mutačních stadií a průměrně dvacet genů, zasažených selektivními mutacemi (22).

Vliv na incidenci nádorů kromě změn na buněčné a tkáňové úrovni je nutné hledat na populační úrovni v genetické heterogenitě, přinášející u žen odlišné riziko (23). Existuje nějaký vztah mezi následnými novotvarami po karcinomech prsu a funkčně změnami genů, jejichž počet je větší, než se dříve předpokládalo? U nádorů s dobře prozkoumanou genetickou predispozicí se porovnává incidence sporadických a familiárních forem nemoci. Genetický defekt u retinoblastomu v dětském věku byl doložen výskytem dalších sporadických nádorů (24). Pomohou poznatky z výzkumu o nosičství domnělého genu

náchylnosti k nádorům u některých syndromů při interpretaci vícečetných primárních nádorů v dospělém věku? Úkolem pro tvůrce modelů více-
stupňové tumorigeneze bude interpretace příčin bilaterálního karcinomu prsů a následných multiplicit podle teorií vzniku a expanze rizikových buněčných linií, narůstajících s věkem a reprodukčním obdobím (25).

Závěr

Naše výsledky upřesnily zastoupení VZN ve spojení s karcinomy prsu. V letech 1976–2005 bylo mezi 118 546 novými karcinomy prsu žen zjištěno 19 661 (16,6%) nádorů prsu, po jejichž léčbě se vyskytly následné VZN. Oboustranný výskyt nádoru prsu byl zjištěn u 3112 (2,6%) žen. Synchronní výskyt nádorů během jednoho roku od zjištění karcinomu prsu byl téměř dvojnásobný než u žen v USA.

Údaje o VZN nemají nic společného s nostalgií běžné statistiky. Jejich budoucnost je skryta závojem nejistoty. Pokud se naplní očekávaná prevalence 66 tis. karcinomů prsů v roce 2010 a téměř 83 tis. v roce 2015 (1), lze obtížně odhadnout počty nádorů prsů spojených s následnými VZN. Přislíbem je jejich pokles od roku 1995, který nemá v předběžných výsledcích zatím obdobu u nádorů jiných lokalizací (26), což bude porovnáno v pokračujícím zpracování a statistice. Podmínkou ke sledování dalšího vývoje VZN, stejně jako potlačení incidence, plánování i hodnocení screeningu a léčebných programů, zůstává udržení odpovídající věrohodnosti dat o VZN (27). Jejich evidence, zahájená v Evropě roku 1927 a v USA roku 1940, sdružuje 449 členských registrů nádorů, monitorujících přes 20% světové populace. V kontextu s letošním výročí Darwinovy evoluční teorie lze citovat varování, že „člověk není od přírody dobrý a nemusí se vždy vyvíjet k lepšímu“. Lze jen doufat, že tato myšlenka se netýká nádorů a výstrahy z jejich multiplicit (28).

Literatura

1. Konečný M, a kol. Prevalence nádorů v České republice, 1989–2005–2015. PíF MU Brno 2008; 69 s. + CD, ISBN 978-80-903255-2-4.
2. Geryk E, a kol. Zhoubné novotvary v produktivním věku. Zdravotnictví v ČR 2009; 12(2) v tisku.
3. Geryk E, kol. Výskyt vícečetných nádorů spojených s karcinomy prsu na jižní Moravě v letech 1976–1996. In: Geryk E, kol. Zhoubné novotvary, jižní Morava 1997 MOU Brno 1998; 35–36 s, ISBN 80-902266-3-9.
4. Vítová V. Způsob určování vícečetných malignit v České republice. Klin. onkol. 2002; 15(3): 106.
5. Curtis RE, Ron E, Hankey BF, et al. New malignancies following breast cancer. In: New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries 1973–2000. Bethesda (MD), Nat. Canc. Inst. 2006; pp. 181–205.
6. Dong C, et al. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. Int. J. Canc. 2001; 93(2): 155–161.
7. Møllerhøj L, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. Int. J. Canc. 2006; 118(9): 2285–2292.

8. Evans HS, et al. Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. Br. J. Canc. 2001; 84(3): 435–440.
9. Ewertz M, et al. Second cancer following cancer of the female breast in Denmark, 1943–1980. Natl. Canc. Inst. Monogr. 1985; 68: 325–329.
10. Daly MB, et al. Breast cancer. In: Neugut AI, et al. Multiple primary cancers. Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins 1999; pp. 303–317.
11. Darby SC, et al. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: a prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol. 2005; 6(8): 557–565.
12. Chen Y, et al. Epidemiology of contralateral breast cancer. Canc. Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999; 8(1): 855–861.
13. Metcalfe K, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J. Clin. Oncol. 2004; 22(12): 2328–2335.
14. Curtis RE, et al. Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. J. Natl. Canc. Inst. 2004; 96(1): 70–74.
15. Swerdlow AJ, et al. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. J. Natl. Canc. Inst. 2005; 97(5): 375–384.
16. Petráková K, a kol. Léčebné postupy u karcinomu prsu. Klin. onkol. 2008; 21(4): 131–140.
17. Skovajsová M, a kol. Diagnostika diseminovaného karcinomu prsu – českomoravský radiodiagnostický názor. Sborník XIII. sympozia Onkologie v gynekologii 2008; 10–11. ISBN 978-80-87086-00-1.
18. Bendová M. Algoritmus verifikace relapsu u nádorové duplicit. Sborník XIII. sympozia Onkologie v gynekologii 2008; 17–32. ISBN 978-80-87086-00-1.
19. NCI: Surveillance, epidemiology and end results. Nat. Canc. Inst., assessed Sept. 20, 2007; <http://seer.cancer.gov/>.
20. Moolgavkar SH, et al. Two-stage model for carcinogenesis: Epidemiology of breast cancer in females. J. Natl. Canc. Inst., 1980; 65: 559–569.
21. Moolgavkar SH, et al. A stochastic two-stage model for cancer risk assessment. I. The hazard function and the probability of tumor. Risk. Anal. 1988; 8: 383–392.
22. Sjöblom T, et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. Science 2006; 314: 268–274.
23. Peto J, et al. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. Nat. Genet. 2000; 26: 411–414.
24. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1971; 68: 820–823.
25. Hornsby C, et al. What can we learn from the population incidence of cancer? Armitage and Doll revisited. Lancet Oncology 2007; 8: 1030–1038.
26. Geryk E, a kol. Vícečetné zhoubné novotvary v ČR v letech 1976–2005. ČLČ 2009; 148(6) v tisku.
27. Parkin DM. Evolution of the population-based cancer registry. Nat. Rev. Canc. 2006; 6: 603–612.
28. Albers DS. Second cancers are killing us! Canc. Epidemiol. Biomarkers Prev. 2006; 15: 2019.

Zpracování přehledu bylo podpořeno grantem GA ČR 205/07/1278.

Poděkování za přípravu a verifikaci vstupních údajů z NOR náleží paní Elišce Vankové z ÚZIS ČR.

MUDr. Edvard Geryk
FN Brno Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
egeryk@fnbrno.cz