

Další novotvary u přežívajících do 49 let s gynekologickými nádory

Edvard Geryk¹, Radim Štampach², Viera Bajčiová³, Teodor Horváth⁴

¹Odbor vědy a výzkumu, Fakultní nemocnice, Brno

²Geografický ústav Přírodovědecké fakulty, Masarykova Univerzita Brno

³Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice, Brno

⁴Chirurgická klinika Fakultní nemocnice, Brno

Retrospektivní studie u žen do 49 let analyzovala novotvary následující po primárních nádorech cervixu (CC), dělohy (CU), vaječníků (CO) a primární novotvary před těmito gynekologickými nádory (GC), hlášené v Národním onkologickém registru ČR v letech 1976–2010. Celkem 3 727 pacientek těchto tří diagnóz představovalo 12,1 % z 30 794 nově evidovaných GC, spojených s 4 160 dalšími novotvary. Jejich vývoj se týkal a) 1 339 žen s primárním CC, 715 s CU, 664 s CO (s následnými 1 509 a 831, respektive 758 dalšími novotvary), b) 263 žen s následným CC, 212 s CU, 534 s CO (s předcházejícími 274 a 223, respektive 565 primárními novotvary). Průměrný interval vzniku následných novotvarů byl 14,2 roku po CC, 13,6 roku po CU a 10,2 roku po CO. Nejvíce z 3 098 následných nádorů bylo 21 % trávicího traktu, 16 % prsů, 13 % kůže, 11,7 % rodidel, 9,7 % dýchacích a 7,8 % močových cest; z nich během prvního roku po primárním GC bylo nejvíce nádorů vaječníků, endometria, cervixu a kolorekta. Nejvíce z 1 063 primárních novotvarů před GC bylo 26,7 % rodidel, 24,3 % prsů a 14,8 % trávicího traktu. Během 35 let počet žen s primárními GC klesal, zejména v zastoupení jejich časných klinických stadií, žen s následnými GC rostl, zejména jejich pokročilých stadií. Časná stadia byla evidována u 70,4 % žen s primárními GC a 54 % s následnými GC, pokročilá stadia u 29,5 % žen s následnými GC a 13,3 % s primárními GC, neznámá stadia zahrnovala asi 16,5 %. Ze studie se odhaduje asi 1100 případů pokročilých stadií u žen do 49 let přežívajících s GC v letech 1976–2010. Většina z hodnocených kritérií byla nepříznivá u žen s karcinomy ovarií. Zejména těmto případům v pokročilých stadiích by měly zabránit dispenzární opatření a preventivní intervence. Omezené finanční zdroje a přetrvávající rizika životního stylu neumožňují zpomalit v blízké budoucnosti nárůst primárních a následných novotvarů u onkologicky přežívajících žen nejen v gynekologii.

Klíčová slova: nádor děložního hrdla, děložního těla a vaječníků, primární a následné novotvary, klinická stadia.

Other neoplasms in survivors aged 0–49 years with gynaecological cancers

The neoplasms following primary cancers of cervix (CC), uterus (CU), ovary (CO), and primary neoplasms before these gynaecological cancers (GC), were analyzed in a retrospective study in survived females aged 0–49 years, notified in the National Czech Cancer Registry between 1976 and 2010. A total 3,727 patients of these three diagnoses, presented 12.1 % of 30,794 newly registered GC, were associated with 4,160 other neoplasms. Their development was concerned with a) 1,339 females with primary CC, 715 with CU and 664 with CO (followed by 1,509 and 831, respectively 758 other neoplasms) and b) subsequent 263 CC, 212 CU and 534 CO (preceded by 274 and 223, respectively 565 primary neoplasms). The average interval of occurrence of subsequent neoplasms was 14.2 years after CC, 13.6 years after CU and 10.2 years after CO. The most frequent of 3,098 subsequent neoplasms were 21 % of digestive tract, 16 % breast, 13 % skin, 11.7 % female genital, 9.7 % respiratory and 7.8 % urinary organs; the most frequent during the first year after primary GC were those of the ovarian, endometrial, cervical and colorectal cancers. The most frequent of 1,062 primary neoplasms before GC were 26.7 % cancers of female genital organs, 24.3 % breast and 14.8 % digestive tract. During 35 years the number of females with primary GC has decreased, especially of their representation at the early clinical stages, the females with subsequent GC has increased, especially at the advanced stages. There were recorded early stages in 70.4 % females with primary GC and 54 % with subsequent GC, advanced stages in 29.5 % females with subsequent GC and 13.3 % with primary GC, the unknown stages included about 16.5 %. In our study are estimated about 1100 cases of advanced stages in females aged 49 years survived with GC in 1976–2010. Most of the evaluated criteria were unfavorable among females with ovarian cancers. Mainly the cases at advanced stages must be prevented by the dispensary guidelines and preventive interventions. Limited financial resources and persistent risks of lifestyle do not allow to slow down the increase of primary and subsequent neoplasms in the near future among cancer survivors not only in gynaecology.

Key words: cancers of cervix uteri, corpus uteri and ovary, primary and subsequent neoplasms, clinical stages.

Onkologie 2014; 8(2): 64–71

„Tajemství zdraví pro mysl a tělo nespočívá v truchlení nad minulostí, ve strachu o budoucnost nebo v očekávání potíží, ale v moudrém prožívání každého přítomného okamžiku.“

Siddhartha Guatama, Buddha, 565 př. Kr. (1)

Úvod

Snižování úmrtnosti na většinu zhoubných nádorů (ZN) přineslo prodloužení délky života a vyšší prevalenci. Její nárůst se v posledních desetiletích týkal i žen s gynekologickými nádory (GC – gynaecological cancer). Mezi roky 1989 a 2005

vzrostla v ČR prevalence u karcinomu děložního hrdla (CC – cancers of cervix) o 85,3 % na 15,5 tis. (296,6/100 tis.) s odhadem 17,7 tis. případů v roce 2014, u karcinomu děložního těla (CU – cancers of uterus) o 96,6 % na 20,7 tis. (395,8/100 tis.) s odhadem 26,7 tis. případů, u karcinomu vaječníků (CO

Tabulka 1. Pravděpodobnost vzniku invazivního nádoru podle věku u bělošek v USA, 2007–2009; (3)

Nádor	0–39	40–59	60–69	70+	0–70+
Děložní hrdlo	0,16–1 z 641	0,27–1 z 374	0,13–1 z 795	0,18–1 z 551	0,68–1 z 147
Děložní tělo	0,07–1 z 1348	0,77–1 z 129	0,89–1 z 112	1,25–1 z 80	2,64–1 z 38
Všechny nádory	2,20–1 z 46	9,19–1 z 11	10,39–1 z 10	26,69–1 z 4	38,17–1 z 3

Pravděpodobnost v % a počet jednoho nového onemocnění z populace žen (Zdroj: Databáze ÚZIS ČR k 20. 3. 2013)

– cancers of ovary) 147,8% na 8,4 tis. (160/100 tis.) případů s odhadem 11,4 tis. případů (2). I když ve statistice těchto tří diagnóz přetrvávají rozdíly, nabývá studium pozdních následků u žen v mladších věkových skupinách s primárním GC na významu. Rostoucí počty nově nemocných přinesly v posledních letech vymezení věkové skupiny s vyšším rizikem metastatické diseminace bez ohledu na další rizikové faktory. Karcinomy mladších žen, většinou s vyšším gradingem, se vyznačují agresivním biologickým chováním. Jejich pacientky vyžadují optimální léčbu s přihlédnutím k dlouhodobému přežití a riziku pozdních následků, včetně výskytu dalších novotvarů zejména v pokročilých stadiích. Ve srovnání se starší generací jsou tyto potenciálně dlouhodobé pacientky vystaveny dalším novotvarům s odlišnou lokalizací a biologickým chováním. Jejich vznik, ovlivněný rizikovým stylem života, razantní léčbou a přirozeným stárnutím, zasahuje do nastaveného algoritmu léčby primární gynekologické malignity. Odhady v USA uvádí, že z 570 obyvatel ve věku 20 až 34 let přežívá jeden nemocný s novotvarem z dětství (3). I když pravděpodobnost vzniku CC a CU u bělošek byla nižší ve srovnání s ostatními nádory (4), riziko jejich vzniku se věkem zvyšovalo (tabulka 1). V letech 2002–2008 dosáhlo pětileté relativní přežívání za všechna stadia u CC 68%, CU 82%, CO 44%, přičemž metastatický rozsev snižoval toto procento u CC a CU šestkrát, u CO třikrát (5).

Cílem sdělení bylo popsat u žen do 49 let, léčených s primární nebo následnou gynekologickou malignitou, výskyt primárních a následných novotvarů s ohledem na jejich klinická stadia.

Metodika

Z údajů, připravených ÚZIS ČR (6), byly zpracované počty novotvarů, hlášené za období 1976–2010 do Národního onkologického registru (NOR) ČR u žen ve věku do 49 let, které přeživaly s gynekologickým nádorem. K rodným číslům pacientek s primárním nebo následným ZN děložního hrdla (dg. C53), děložního těla (dg. C54) a vaječníků (dg. C56) byly přiřazeny následné nebo předcházející novotvary (dg. C00–C97, D00–D09, D37–D48) bez ohledu na jejich pořadí. Údaje o nemocných (věk, TNM klasifikace aj.) odpovídaly hlášení nádorů v době jejich diagnózy. Po kontrole kódů ÚZIS ČR k 31. 10. 2012 byla identifikace pacientek odstraněna ve smyslu zák. č. 101/2000 Sb. a údaje byly zpracované programem Microsoft Excel®. Průměrný interval vzniku následných novotvarů byl doplněn jejich počty během jednoho roku a dalších let po primárním GC a klinickými stadii. Novotvary bez definovaného stadia byly ve skupině neznámých stadií. ZN dýchacích cest s dg. C30–C39 zahrnovaly i malý počet tumorů dutin, srdce a mediastina. Označení GC v textu se týkalo tří uvedených diagnóz (CC, CU, CO), komentář jejich primárních a následných případů, stejně jako novotvarů ostatních lokalizací, odpovídal předcházejícím sdělením (7).

Výsledky

1. Počty nemocných

V letech 1976–2010 bylo u žen všech věkových skupin (0–85 + let) do NOR hlášeno:

- 37 830 nových CC, z toho 17 490 (46,2%) případů do 49 let. Z této věkové skupiny byly

evidovány další novotvary u 1 339 (7,7%) žen s primárním CC a 263 (1,5%) s následným CC, tj. 1 602 (9,2%) hlášených případů,

- 51 896 nových CU, z toho 5 304 (10,2%) případů do 49 let. Z této věkové skupiny byly evidovány další novotvary u 715 (13,5%) žen s primárním CU a 212 (4%) s následným CU, tj. 927 (17,5%) hlášených případů,
- 36 293 nových CO, z toho 8 000 (22%) případů do 49 let. Z této věkové skupiny byly evidovány další novotvary u 664 (8,3%) žen s primárním CO a 534 (6,7%) s následným CO, tj. 1 198 (15%) hlášených případů.

Počet žen s primárním GC klesl v pětiletých obdobích z 536 na 100, s následným GC vzrostl z 46 na 200 případů s menšími rozdíly mezi diagnózami (tabulka 2). Za celé období bylo téměř 54% primárních i následných GC hlášeno v pěti ze 14 krajů (Praha 12,3%, Jihomoravský 11,1%, Moravskoslezský 10,3%, Plzeňský 10,1%, Středočeský 10%) (graf 1).

Pokud se týká primárních novotvarů, které předcházely GC, vyskytlo se bez ohledu na jejich pořadí 274 případů před 263 CC, 223 případů před 212 CU, 565 případů před 534 CO (tabulka 3).

2. Klinická stadia

Podíl časných stadií u žen do 49 let byl mírně vyšší s primárními než následnými GC, u pokročilých stadií byl vyšší u žen s následnými než s primárními GC. Ze tří diagnóz byl u primárních i následných CO nejnižší podíl časných a nejvyšší pokročilých stadií (ve stadiu I, II byly asi 3/4 primárních a 2/3 následných CC a CU a jen 3/5 primárních a 2/5 následných CO). Procentní podíl pokročilých stadií u CO byl 3–5krát vyšší než u obou diagnóz. U každého sedmého případu CC a CO a pátého CU nebylo stadium uvedeno (tabulka 4).

Pokud se týká zastoupení klinických stadií podle pětiletých období let 1976–2010, pak:

Tabulka 2. Gynekologické nádory u žen do 49 let s výskytem dalších novotvarů z počtu hlášených onemocnění v letech 1976–2010 (Zdroj: Databáze ÚZIS ČR k 20. 3. 2013)

Období	Nádory děložního hrdla dg. C53					Nádory děložního těla dg. C54					Nádory vaječníků dg. C56				
	NOR	Primární	Následné	Celkem	(%)	NOR	Primární	Následné	Celkem	(%)	NOR	Primární	Následné	Celkem	(%)
1976–1980	1 917	268	9	277	14,5	707	162	8	170	24,1	866	106	29	135	15,6
1981–1985	2 539	294	17	311	12,3	756	139	22	161	21,3	1 083	106	49	155	14,3
1986–1990	2 785	290	25	315	11,3	826	151	26	177	21,4	1 225	141	70	211	17,2
1991–1995	3 002	239	42	281	9,4	892	107	33	140	15,7	1 346	100	102	202	15
1996–2000	2 554	118	41	159	6,2	773	86	45	131	17	1 436	106	112	218	15,2
2001–2005	2 369	95	58	153	6,5	674	49	35	84	12,5	1 227	62	86	148	12,1
2006–2010	2 324	35	71	106	4,6	676	21	43	64	9,5	817	43	86	129	15,8
Celkem	17 490	1 339	263	1 602	9,2	5 304	715	212	927	17,5	8 000	664	534	1 198	15

NOR – počet hlášených případů v registru

Tabulka 3. Primární a následné novotvary u žen do 49 let

Pořadí novotvarů	dg. C53	dg. C54	dg. C56	Celkem
Primární GC	1 339	715	664	2 718
Následné novotvary po GC	1 509	831	758	3 098
Následné GC	263	212	534	1 009
Předcházející novotvary před GC	274	223	565	1 062
Primární a následné GC	1 602	927	1 198	3 727
Předcházející a následné novotvary	1 783	1 054	1 323	4 160

GC – gynekologické nádory dg. C53, C54, C56

Tabulka 4. Klinická stadia u žen s gynekologickými nádory do 49 let věku

Stadium	I, II	%	III, IV	%	Neznámé	%	celkem	%
Primární dg. C53	1007	75,2	131	9,8	201	15	1339	100
Následná dg. C53	183	69,6	44	16,7	36	13,7	263	100
Primární dg. C54	522	73	43	6	150	21	715	100
Následná dg. C54	138	65,1	19	9	55	25,9	212	100
Primární dg. C56	385	58	188	28,3	91	13,7	664	100
Následná dg. C56	223	41,8	235	44	76	14,2	534	100
Primární GC	1914	70,4	362	13,3	442	16,3	2718	100
Následné GC	544	54	298	29,5	167	16,5	1009	100

- u primárních GC časná stadia klesla (CC na 57,1 %, CU 27,3 %, CO 51,2 %), pokročilá stadia vzrostla (CC na 34,3 %, CU 13,6 % a CO 48,8 %),
- u následných GC časná stadia vzrostla (CC na 80,3 %, CO 53,5 %) a klesla (CU 37,2 %), pokročilá stadia klesla (CC na 15,5 %) a vzrostla (CU na 18,6 %, CO 40,7 %),
- podíl neznámých stadií klesl u primárních i následných CC a CO a vzrostl u CU.

K uvedeným změnám v zastoupení došlo zejména od roku 2006 (tabulka 5), přičemž

hodnocení stadií u následných CC a CU bylo ovlivněno nižšími počty do roku 1990.

Do 29 let věku bylo z 3 727 primárních i následných GC diagnostikováno 164 (4,4 %) případů s převahou 128 (78 %) časných stadií.

3. Následné novotvary po primárních GC

Jejich počty a diagnózy zahrnovaly (graf 2):

- 1 509 novotvarů po 1 339 CC s průměrným intervalem 14,2 roku, z nich během prvního roku zjištěno 82 (5,4 %) ZN včetně 37 ZN rodidel a 6 ZN prsů,

- 831 novotvarů po 715 CU s průměrným intervalem 13,6 roku, z nich během prvního roku zjištěno 99 (11,9 %) ZN včetně 73 ZN rodidel a 3 ZN prsů,
- 758 novotvarů po 664 CO s průměrným intervalem 10,2 roku, z nich během prvního roku zjištěno 162 (21,4 %) včetně 73 ZN rodidel a 12 ZN prsů.

Početnější následné diagnózy se týkaly 647 (21 %) ZN trávicího traktu včetně 409 (13,2 %) ZN kolorekta, 498 (16,1 %) ZN prsů, 407 (13,1 %) ZN kůže, 362 (11,7 %) ZN rodidel včetně 161 (5,5 %) ZN vaječníků, 299 (9,7 %) ZN dýchacích a 243 (7,8 %) ZN močových cest (tabulka 6).

Nejpočetnější během prvního roku po primárních GC bylo 101 ZN ovárií (ze 161 následných CO), 63 ZN dělohy (ze 109 následných CU), 12 ZN cervixu (z 21 následných CC), 45 ZN kolorekta (z 409 následných KKK), 21 ZN prsů (z 498 následné dg. C50) a 25 ca in situ cervixu (z 36 následných CIS). Během prvního roku bylo následnými ZN nejvíce postiženo 162 žen s primárním CO (tabulka 7).

U následných ZN byla časná stadia vyšší u 73,1 % ZN prsů, 56,6 % ZN ostatních rodidel a 56 % ZN močových cest, zatímco u ZN trávicího traktu tvořily jen třetinu a ZN dýchacích cest čtvrtinu; naopak pokročilá stadia se týkala 40 % následných ZN trávicích a 58 % ZN dýchacích cest (graf 3).

4. Předcházející novotvary před následnými GC

Jejich počty a diagnózy zahrnovaly (tabulka 8):

Tabulka 5. Procentní zastoupení klinických stadií v pětiletých obdobích

	Stadium	1976–1980	1981–1985	1986–1990	1991–1995	1996–2000	2001–2005	2006–2010
Primární dg. C53	I, II	77,6	80,6	73,8	72	70,3	76,8	57,1
	III, IV	4,5	6,5	10,7	9,6	14,4	17,9	34,3
	Neznámé	17,9	12,9	15,5	18,4	15,3	5,3	8,6
Primární dg. C54	I, II	75,9	79,1	70,2	68,2	77,9	73,5	36,4
	III, IV	4,9	4,3	7,3	8,4	3,5	6,1	13,6
	Neznámé	19,2	16,6	22,5	23,4	18,6	20,4	50
Primární dg. C56	I, II	68,9	67	54,6	55	50,9	54,8	51,2
	III, IV	17,9	21,7	29,8	28	30,2	37,1	48,8
	Neznámé	13,2	11,3	15,6	17	18,9	8,1	0
Následná dg. C53	I, II	55,6	64,7	72	52,4	65,9	74,1	80,3
	III, IV	22	17,5	12	16,7	17,2	19	15,5
	Neznámé	22,4	17,7	16	31	16,9	6,9	4,2
Následná dg. C54	I, II	75	81,8	50	75,7	73,3	77,1	37,2
	III, IV	0	0	15,4	9,1	4,4	5,7	18,6
	Neznámé	25	18,2	34,6	15,2	22,2	17,2	44,2
Následná dg. C56	I, II	51,7	49	27,1	40,2	43,8	33,7	53,5
	III, IV	24,1	28,6	51,4	44,1	41,1	52,3	40,7
	Neznámé	24,1	22,4	21,4	15,7	15,2	14	5,8

Tabulka 6. Novotvary u žen do 49 let následující po předcházejících gynekologických nádorech

Novotvar	MKN-10	Po primární dg. C53		Po primární dg. C54		Po primární dg. C56		Celkem	
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Hlava, krk	C00-C14	23	1,5	7	0,8	6	0,8	36	1,2
Trávicí trakt	C15-C26	239	15,8	210	25,3	198	26,1	647	20,9
■ Žaludek	C16	23	1,5	19	2,3	32	4,2	74	2,4
■ Tlusté střevo	C18	74	4,9	88	10,6	84	11,1	246	7,9
■ Kolorektum	C19-C21	53	3,5	64	7,7	46	6,1	163	5,3
■ Žlučník a cesty	C23-C24	29	1,9	15	1,8	14	1,9	58	1,9
■ Slinivka	C25	41	2,7	9	1,1	17	2,2	67	2,2
Dýchací cesty, nitrohrudí	C30-C39	226	15	43	5,2	30	4	299	9,7
■ Bronchy	C34	215	14,2	41	4,9	30	4	286	9,2
Zoubný melanom	C43	41	2,7	20	2,4	22	2,9	83	2,7
Kůže	C44	219	14,5	117	14,1	71	9,4	407	13,1
Prsy	C50	216	14,3	140	16,9	142	18,7	498	16,1
Pohlaví ženy	C51-C58	145	9,6	103	12,4	114	15	362	11,7
■ Děložní hrdlo	C53	0	0	4	0,5	10	1,3	14	0,5
■ Děložní tělo	C54-C55	35	2,3	0	0	68	9	103	3,3
■ Vaječníky	C56	58	3,8	76	9,2	27	3,6	161	5,2
Močový systém	C64-C68	133	8,8	59	7,1	51	6,7	243	7,8
■ Ledviny mimo pánevníku	C64	47	3,1	24	2,9	19	2,5	90	2,9
■ Močový měchýř	C67	69	4,6	22	2,7	28	3,7	119	3,8
Štítná žláza	C73	29	1,9	21	2,5	17	2,2	67	2,2
Mízní a krvetvorná tkáň	C81-C96	53	3,5	44	5,3	30	4	127	4,1
Ostatní zhoubné nádory		62	4,1	27	3,2	26	3,4	115	3,7
Novotvar in situ, nejisté	D00-D48	123	8,2	40	4,8	51	6,7	214	6,9
Celkem	C00-D48	1509	100	831	100	758	100	3098	100

- 274 novotvarů před 263 CC, včetně 57 (20,8%) předcházejících ZN prsů a 27 (9,9%) ZN rodidel,
- 223 novotvarů před 212 CU, včetně 82 (36,8%) předcházejících ZN rodidel, 39 (17,5%) ZN prsů a 41 (18,4%) ZN trávicího traktu spolu s 32 (14,4%) ZN kolorekta,
- 565 novotvarů před 534 CO, včetně 162 (28,7%) předcházejících ZN prsů, 143 (25,3%) ZN rodidel spolu s 72 (12,7%) ZN děložního těla a 102 (18,1%) ZN trávicího traktu spolu s 75 (13,3%) ZN kolorekta.

Z 1 062 předcházejících novotvarů před GC bylo 258 (24,3%) ZN prsů, 252 (26,7%) jiných ZN rodidel, 157 (14,8%) ZN trávicího traktu spolu s 117 (11%) ZN kolorekta a 181 (17%) nejistých novotvarů včetně 139 (13%) ca in situ cervixu.

5. Klinická stadia u primárních a následných novotvarů

a) Z 3 098 následných novotvarů po GC bylo evidováno (tabulka 9):

- 1 510 (48,8%) případů časných stadií, z toho 1 124 (36,3%) po primárně časných a 174 (5,6%) po primárně pokročilých stadiích,
- 713 (23%) případů pokročilých stadií, z toho 463 (15%) po primárně časných a 133 (4,3%) po primárně pokročilých stadiích, z nich nejvíc se vyskytlo 65 případů u žen s CO,

- 875 (28,2%) případů neznámých stadií, z toho 589 (19%) po primárně časných a 108 (3,5%) primárně pokročilých stadiích.

Ze tří diagnóz GC bylo nejvíc následných pokročilých stadií po primárních pokročilých stadiích GC zjištěno u 65 žen s CO.

b) Klinická stadia podle stavu k 31.10. 2012 zahrnovala (tabulka 10):

- z 2 718 žen s primárním GC 1 270 (46,7%) přeživších, z nich 35,5% v časných stadiích (nejvíc CU 39,5%), 4,3% v pokročilých stadiích (nejvíc CO 8%) a 1 448 (53,3%) zemřelých, z nich

34,9% v časných stadiích (nejvíc CC 39%), 9% v pokročilých stadiích (nejvíc CO 20,3%),
 ■ z 1 009 žen s následným GC 465 (46,1%) přeživších, z nich 33,8% v časných stadiích (nejvíc CC 49,1%), 5,9% v pokročilých stadiích (nejvíc CO 7,9%) a 544 (53,9%) zemřelých, z nich 20,1% v časných stadiích (nejvíc CC 20,5%), 23,7% v pokročilých stadiích (nejvíc CO 36,1%).

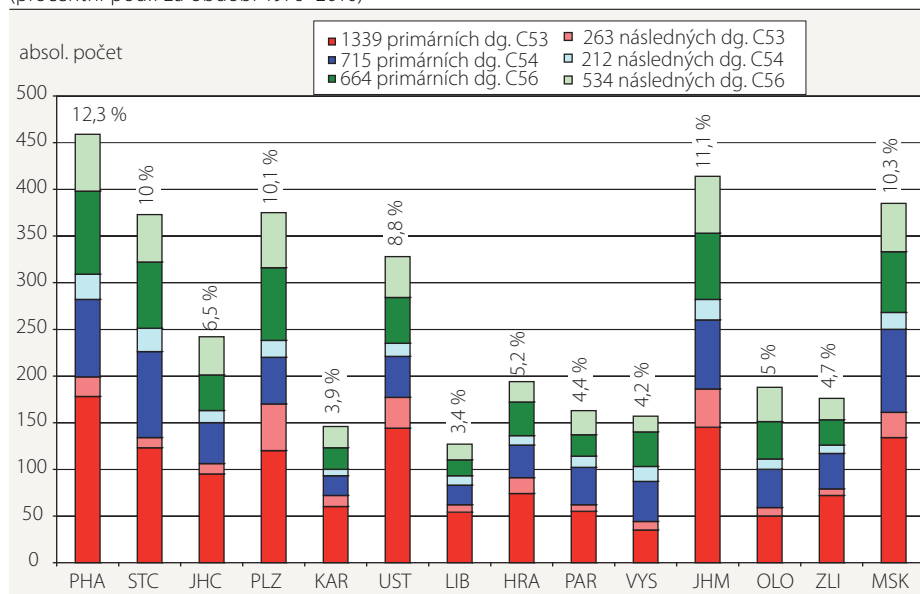
Podíl neznámých stadií u primárních GC zahrnoval 4,2% žijících a 9,5% zemřelých, u následných GC pak 6,4% žijících a 10,1% zemřelých s vyšším podílem nehlášených stadií u nemocných s CU.

Tabulka 7. Následující novotvary do jednoho roku po primárních gynekologických nádorech

Následné novotvary	Po dg. C53	Po dg. C54	Po dg. C56	Celkem	% x)
Trávicí trakt	1	7	51	59	9,1
■ Kolorektum	1	7	37	45	27,6
Prsy	6	3	12	21	4,2
Pohlaví ženy	37	73	73	183	50,6
■ Děložní hrdlo	0	4	6	10	71,4
■ Děložní tělo	10	0	50	60	58,3
■ Vaječníky	21	65	15	101	62,7
Močový systém	6	2	5	13	5,3
Ostatní novotvary	11	5	7	23	20
Ca in situ a nejisté ZN	21	9	14	44	20,6
Celkem	82	99	162	343	

x) procentní podíl v prvním roce ze všech případů dané diagnózy v dalších letech

Graf 1. Zastoupení 2 718 primárních a 1 009 následných gynekologických nádorů do 49 let podle krajů (procentní podíl za období 1976–2010)



6. Kazuistiky mladých pacientek

Žena 1953 (č. 1070119), Sokolov, ZN cervixu ST I v 28 letech, ZN prsu ST I v 35 letech, ZN druhého prsu ST II v 36 letech, exitus 1990 v 37 letech.

Žena 1949 (č. 1180569), Benešov, ZN ovaria ST I v 28 letech, ZN dělohy ST II v 36 letech, ZN močového měchýře ST III v 47 letech, exitus 1997 v 48 letech.

Žena 1950 (č. 1273982), Brno, ZN kůže v 27 letech, ZN ledvin ST II v 30 letech, ZN ovaria ST IV v 31 letech, exitus 1981 v 31 letech.

Žena 1954 (č. 1085445), Klatovy, ZN cervixu ST II v 28 letech, ZN plíc ST IV v 30 letech, exitus 1984 v 30 letech.

Žena 1951 (č. 1098553), Plzeň, ZN cervixu ST I v 29 letech, ZN ovaria ST VI v 34 letech, exitus 1985 v 34 letech.

Žena 1953 (č. 1198438), Kladno, ZN cervixu ST II v 29 letech, ZN ovaria ST III v 30 letech, exitus 1988 v 35 letech.

Žena 1961 (č. 1512427), Šumperk, ZN cervixu ST IIIB v 29 letech, ZN plíc ST IIIA v 36 letech, exitus 2003 v 42 letech.

Žena 1961 (č. 1498489), Frýdek Místek, ZN ovaria ST III v 23 letech, ZN pojivové tkáně ST IIIB v 28 letech, exitus 1995 v 34 letech.

Žena 1978 (č. 1993706), Plzeň, ZN ovaria ST IA v 26 letech, ZN žaludku ST IV v 26 letech, exitus 2004 v 26 letech.

Žena 1965 (č. 907386), Č. Budějovice, ZN prsu ST II v 27 letech, ZN ovaria ST IIIB v 35 letech, exitus 2002 v 37 letech.

Žena 1975 (č. 1553911), Nový Jičín, ZN žaludku ST III v 26 letech, ZN ovaria ST III v 27 letech, exitus 1988 v 35 letech.

Početností se vymyká případ multiplicitního karcinomu kůže:

Žena 1965 (č. 1688352), Praha, mezi 23.- 40. rokem 23 případů nemelanomového karcinomu kůže, v roce 2007 pacientka přežívala.

Diskuze

I přes první zprávu o vícečetných nádorech T. Billrothem a A. Winiwarerem před 125 roky (8) mohla být jejich statistice a riziku (9) věnována pozornost až po ustavení národních registrů nádorů, ze kterých pochází údaje z USA, Dánska a severských zemí (10–16). Ve srovnání s nimi nebyly další novotvary u žen s nádory rodidel v ČR víc popsány, i když jsou s nimi kromě relapsu gynekologové i ostatní lékaři stále častěji konfrontováni.

Po prvním sdělení (17) a verifikaci dat z NOR za období 1976–2010 (6) bylo ze 126 019 případů tří gynekologických diagnóz žen všech věkových skupin zjištěno 30 794 (24,4%) případů do věku 49 let. Z nich u 3 727 (12,1%) primárních a následných GC byly zjištěny další novotvary. Na jejich výskytu u mladších žen se etiologicky více podílela genetická predispozice.

Tabulka 8. Novotvary u žen do 49 let předcházející následným gynekologickým nádorům

Novotvar	MKN-10	Před dg. C53		Před dg. C54		Před dg. C56		Celkem	
		Počet	%	Počet	%	Počet	%	Počet	%
Trávicí trakt	C15-C26	14	5,1	41	18,4	102	18,1	157	14,8
■ Tlusté střevo	C18	7	2,6	24	10,8	53	9,4	84	7,9
■ Koloréktum	C19-C21	3	1,1	8	3,6	22	3,9	33	3,1
Dýchací cesty, nitrohrudí	C30-C39	6	2,2	0	0	11	1,9	17	1,6
■ Bronchy	C34	5	1,8	0	0	8	1,4	13	1,2
Zoubný melanom	C43	11	4	4	1,8	7	1,2	22	2,1
Kůže	C44	26	9,5	13	5,8	26	4,6	65	6,1
Prsy	C50	57	20,8	39	17,5	162	28,7	258	24,3
Pohlaví ženy	C51-C58	27	9,9	82	36,8	143	25,3	252	23,7
■ Děložní hrdlo	C53	0	0	16	7,2	37	6,6	53	5
■ Děložní tělo	C54	5	1,8	0	0	72	12,7	77	7,3
■ Vaječník	C56	10	3,6	62	27,8	30	5,3	102	9,6
Močový systém	C64-C68	6	2,2	3	1,3	9	1,6	18	1,7
■ Ledviny mimo pánevníku	C64	3	1,1	2	0,9	4	0,7	9	0,8
■ Močový měchýř	C67	2	0,7	0	0	3	0,5	5	0,5
Štítná žláza	C73	10	3,6	7	3,1	10	1,8	27	2,5
Mízní a krevetvorná tkáň	C81-C96	15	5,5	4	1,8	6	1,1	25	2,4
Ostatní ZN		14	5,1	10	4,5	16	2,8	40	3,8
Novotvar in situ, nejisté	D00-D48	88	32,1	20	9	73	12,9	181	17
Celkem	C00-D48	274	100	223	100	565	100	1062	100

Tabulka 9. Klinická stadia primárních gynekologických nádorů a následných novotvarů

		Stadium následných ZN po primárních GC							
		I, II	%	III, IV	%	Neznámé	%	Celkem	%
Stadium	I, II	526	34,8	272	18	339	22,5	1137	75,3
primární	III, IV	57	3,8	49	3,2	40	2,7	146	9,7
dg. C53	Neznámé	92	6,1	54	3,6	80	5,3	226	15
	Celkem	675	44,7	375	24,8	459	30,5	1509	100
Stadium	I, II	352	42,4	110	13,2	140	16,8	602	72,4
primární	III, IV	19	2,3	19	2,3	10	1,2	48	5,8
dg. C54	Neznámé	79	9,5	39	4,7	63	7,6	181	21,8
	Celkem	450	54,2	168	20,2	213	25,6	831	100
Stadium	I, II	246	32,4	81	10,7	110	14,5	437	57,6
primární	III, IV	98	12,9	65	8,6	58	7,7	221	29,2
dg. C56	Neznámé	41	5,4	24	3,2	35	4,6	100	13,2
	Celkem	385	50,7	170	22,5	203	26,8	758	100

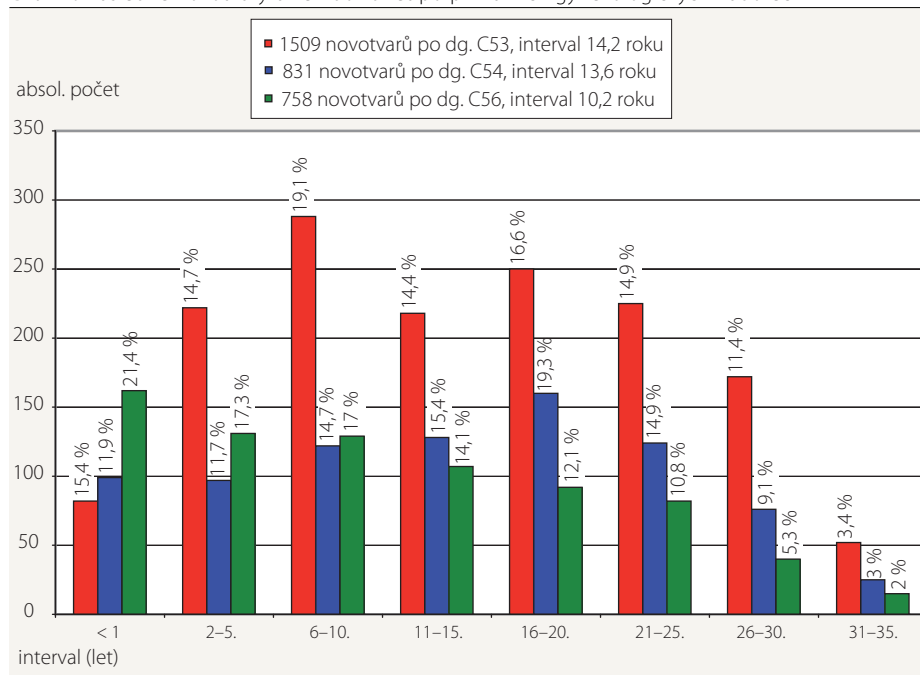
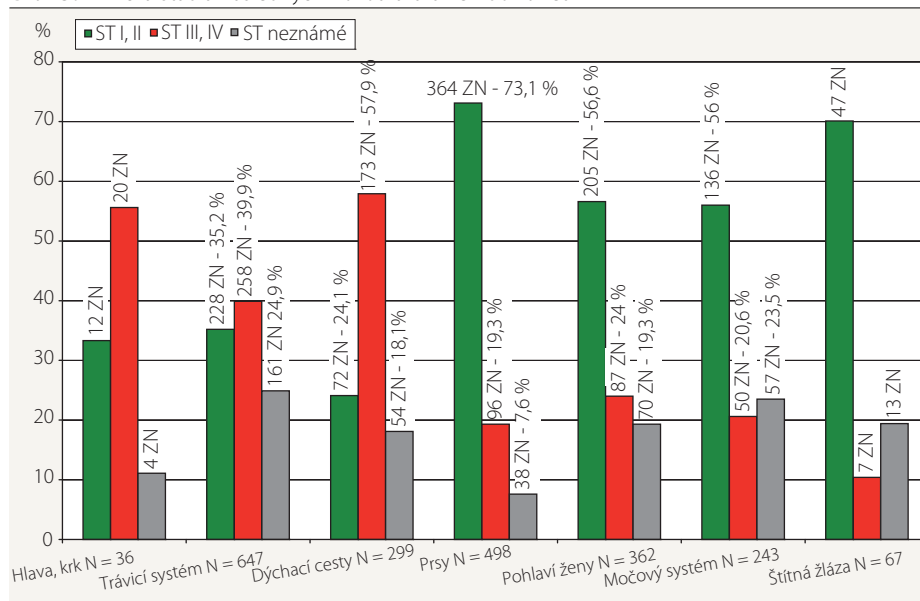
Tabulka 10. Přezívající a zemřelé ženy s primárními a následnými GC dle stadií (Stav NOR k 31. 10. 2012)

Stadium	Přezívající	%	Zemřelé	%	Celkem %
I, II	485	36,2	522	39	75,2
III, IV	47	3,5	84	6,3	9,8
Neznámé	80	6	121	9	15
Primární dg. C53 N = 1339	612	45,7	727	54,3	100
I, II	282	39,5	240	33,6	73,1
III, IV	18	2,5	25	3,5	6
Neznámé	78	10,9	72	10	20,9
Primární dg. C54 N = 715	378	52,9	337	47,1	100
I, II	199	30	186	28	58
III, IV	53	8	135	20,3	28,3
Neznámé	28	4,2	63	9,5	13,7
Primární dg. C56 N = 664	280	42,2	384	57,8	100
I, II	966	35,5	948	34,9	70,4
III, IV	118	4,3	244	9	13,3
Neznámé	186	6,9	256	9,4	16,3
Primární GC N = 2718	1 270	46,7	1448	53,3	100
I, II	129	49,1	54	20,5	69,6
III, IV	14	5,3	30	11,4	16,7
Neznámé	13	4,9	23	8,8	13,7
Následná dg. C53 N = 263	156	59,3	107	40,7	100
I, II	97	45,8	41	19,3	65,1
III, IV	3	1,4	16	7,6	9
Neznámé	35	16,5	20	9,4	25,9
Následná dg. C54 N = 212	135	63,7	77	36,3	100
I, II	115	21,5	108	20,2	41,7
III, IV	42	7,9	193	36,1	44
Neznámé	17	3,2	59	11,1	14,3
Následná dg. C56 N = 534	174	32,6	360	67,4	100
I, II	341	33,8	203	20,1	53,9
III, IV	59	5,9	239	23,7	29,6
Neznámé	65	6,4	102	10,1	16,5
Následné GC N = 1009	465	46,1	544	53,9	100

Nosičky mutace genu BRCA1 mají odhad kumulativního rizika vzniku nádorů ovarií do 70 let 39–63%, nádorů cervixu 3–4 násobek populačního rizika a nosičky mutace genu BRCA2 11–27% pro nádor ovarií (18). V početném spektru syndromů uvádí genetické sy Peutz-Jegersův s geneticky podmíněným vznikem nádorů ovaria a cervixu, sy Proteus u nádoru endometria (19). Algoritmus screeningových vyšetření těchto pacientek se liší od algoritmu vyšetření běžné populace. Těmto nemocným lze nabídnout pravidelná vyšetření mamografie, ultrazvuku, magnetické rezonance a klinická vyšetření v krátkých časových intervalech. U mladých žen s hereditárními syndromy a vyšším rizikem lze další malignity redukovat profylaktickou operací i za cenu mutujícího následku (20).

U mladých žen lze v porovnání se staršími počítat s kratší expozicí životním rizikům a s následky radioterapie a chemoterapie primárních GC (21–23) včetně dalších rizik (24, 25). O jejich předchozím vlivu nelze pochybovat, i když k potvrzení nebo vyvrácení neposkytuje NOR validní data. Jsme tak odkázáni na studie, které léčebná rizika hodnotily, ale jednoznačně nepotvrdily (26, 27). Z dostupného case-listingu obou studií jsme se pokusili o srovnání: Z počtu tří diagnóz všech věkových skupin byl podíl žen do 49 let v USA vyšší než v ČR, kde naopak byl vyšší podíl žen s GC všech věkových skupin s výskytem dalšího novotvaru a (při neuvedených počtech primárních GC v SEER datech) byl také vyšší absolutní počet následných novotvarů (tabulka 11). Popis klinických stadií u nemocných s více novotvary jsme nenašli v této studii, ani v jiné literatuře, byť jejich trend lze považovat za významný jev dispenzární péče. Jsme si vědomi omezení, spojených s úrovní hlášení během 35 let a vývojem počtu neznámých stadií, která (kromě nádorů bez stadia) se podařilo snížit až metodickým opatřením v roce 1965.

Pomineme-li 16,3% neznámých stadií u primárních GC a 16,6% u následných novotvarů, pak k 660 ženám s GC v pokročilých stadiích (175 CC, 62 CU, 423 CO) lze přiřadit asi 440 následných novotvarů v pokročilých stadiích, představujících roční průměr 31 pozdě zjištěných případů za celé období. Je hodnota aproximace nízká nebo vysoká? Nízká v porovnání se stadii jiných nádorových lokalizací, vysoká ve srovnání s cíli včasné diagnostiky a terapie zejména u mladých žen. Z popisu jsou patrné nepříznivé výsledky u žen s ovariálními karcinomy. Postižení párového reprodukčního orgánu lze spojit s jeho citlivostí na primární radioterapii, s multifaktoriální etiologií a pokročilými stadii u skrytých symptomů.

Graf 2. Následné novotvary u žen do 49 let po primárních gynekologických nádorech**Graf 3.** Klinická stadia následných novotvarů u žen do 49 let**Tabulka 11.** Porovnání žen s gynekologickými nádory vzhledem k následným novotvarům

	SEER registry 1973–2000				NOR ČR 1976–2010			
	C53	C54	C56	Celkem	C53	C54	C56	Celkem
Počet evidovaných (celý věk)	30 563	74 185	41 489	146 237	37 830	51 896	36 293	126 019
Primární dg. s dalším ZN (celý věk)	2 254	7 986	2 049	12 289	3 283	6 153	2 436	11 872
■ % z evidovaných (celý věk)	7,4	10,8	4,9	8,4	8,7	11,9	6,7	9,4
Počet evidovaných (do 49 let)	16 105	9 168	11 414	36 687	17 490	5 304	8 000	30 794
■ % z evidovaných (do 49 let)	52,7	12,4	27,5	25,1	46,2	10,2	22	24,4
Následné ZN po GC (do 49 let)	809	719	513	2 041	1 509	831	758	3 098
Následné ZN v prvním roce po GC (do 49 let)	67	63	58	188	82	99	162	343
počty primárních GC s následnými ZN v SEER datech nebyly uvedeny								

Pokračující výskyt následných novotvarů u mladých žen s GC nutí věnovat pozornost při jejich dispenzární péči výskytu jak metastáz, tak

dalších nádorů rodidel, prsů a kolorekta. Jejich počty během prvního roku po primárním GC jsou nižší, ale s následnými nádory rodidel u žen

všech věkových skupin a ostatními novotvary v pokročilých stadiích se podílí na předčasných úmrtích, vysoké zátěži psychické a ekonomické (28). Několik časově vzdálených kazuistik je příkladem. Pokračující celosvětovou zátěž gynekologickými nádory u mladších žen lze sledovat z průběžně aktualizované databáze Globocan, zahrnující 1,043 milionu nových případů CC, CU a CO v roce 2008 a očekávaný počet 1,6 milionu v roce 2030, z toho ¾ případů v méně vyspělých zemích (29).

Vzhledem k modelům nákladové efektivity onkologické péče a optimalizace léčby, ke kterým směřují poskytovatelé zdravotní péče s cílem omezit finanční prostředky, bude rozhodující výzkum nádorových a klinických biomarkerů jako prediktorů odpovědi biologické léčby (30), která by měla přinést také snížení rizika dalších primárních novotvarů. K poklesu jejich incidence je nutná soustavná primární prevence a ekonomická motivace široké populace (31). Omezené finanční zdroje, přetrvávající rizika životního stylu a dispenzární péče o nemocné s nádory, při které část zdravotníků supluje svou erudicí a kapacitou také sociální služby, neumožňují zpomalit v blízké budoucnosti nárůst primárních a následných novotvarů. Úvodní citát potvrzuje, že některé cesty k zachování zdraví zná lidstvo téměř tři tisíce let.

Závěr

V letech 1976–2010 bylo u 3 727 žen do 49 let s nádory cervixu, dělohy a ovarií evidováno v ČR 4 160 dalších novotvarů, tj. 12,1 % z nově hlášených, s průměrným intervalem vzniku další primární malignity 10,2–14,2 roku. Z následných nádorů převažovaly ZN trávicího traktu, prsů, kůže a zvláště rodidel, které byly nečastější během prvního roku po primárním GC. Z primárních nádorů, předcházejících GC převažovaly ZN rodidel, prsů a trávicího traktu. Mírně vyšší podíl časných klinických stadií vykazaly ženy s primárními GC, pokročilých stadií s následnými GC. Nepříznivé ukazatele se týkaly především žen s ovariálním karcinomem. Z dostupných údajů za celé období vychází odhad ročního průměru 31 opožděně zjištěných onemocnění u žen do 49 let, přežívajících s nádory rodidel.

Zpracování podkladů podpořilo MZ ČR projektem koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno). Za přípravu vstupních dat a metodické připomínky děkujeme dlouholeté pracovníci ÚZIS ČR paní Elišce Vankové.

Literatura

1. Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. The Cancer Atlas. American Cancer Society, Atlanta, 2006: 80–81, ISBN 0–944235–62-X.
2. Konečný M, Geryk E, Kubiček P, kol. Prevalence nádorů v České republice, 1989–2005–2015. Brno: PfF MU, 2008; ISBN 978–80–903255–2–4.
3. Hewitt MWS, Simone JV, (eds). Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. Washington (DC): National Academies Press, 2003.
4. DevCan. Probability of developing or dying of cancer software, Version 6.6.1. Statistical Research Applications Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2012; www.srab.cancer.gov/devcan.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2012; www.seer.cancer.gov/csr/1975_2009/.
6. ÚZIS. Dohoda o předání anonymizovaných dat z NZIS. ÚZIS ČR a FN Brno, č.j. 429/13/La, 20.3. 2013.
7. Geryk E, Dítě P, Štampach R. kol. Nemocní s karcinomem kolorekta a jejich následné a předcházející novotvary. Onkologie 2013; 7(4): 190–195.
8. Billroth T, von Winiwarter A. Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. Berlin: G. Reimer, 1889: 1–971.
9. Alberts DS. Second cancers are killing us! Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006; 15: 2019.
10. Curtis RE, et al. Second cancer following cancer of the female genital system in Connecticut, 19356–19382. Natl Cancer Inst. Monogr. 1985; 68: 113–137.
11. Kleinerman RA, et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study. Cancer, 1995; 76(3): 442–452.
12. Travis LB, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of ovarian cancer. Cancer Res. 1996; 56(7): 1564–1570.
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society, No. 500809; 2009: 24–42.
14. Storm HH, et al. Second cancer following cancer of the female genital system in Denmark, 1943–80. Natl Cancer Inst. Monogr. 1985; 68: 331–340.
15. Begfeldt K, et al. Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer. A Swedish record-linkage study. Acta Oncol. 1995; 34(6): 771–777.
16. Hemminki K, et al. Second primary cancer after in situ and invasive cervical cancer. Epidemiology, 2000; 11(4): 457–461.
17. Geryk E, Dítě P, Kozel J, et al. Vícečetné karcinomy cervixu, dělohy a vaječníků. Sborník 17. Jihočeské onkol. dny, 14.10.2010, Č. Krumlov, 2010: 78–79.
18. Macháček E, Plevová P, Lukešová M, kol. Genetická predispozice ke vzniku maligního nádoru prsu. Klin. Onkol, Suppl. 2006: 48–54.
19. Goetz P, Floretová L, Puchmajerová A. Hereditární etiologie nádorových onemocnění a význam genetického poradenství a testování v onkologii. Klin. Onkol, Suppl. 2006: 44–47.
20. Petraková K, Palácová M, Foretlová L, kol. Algoritmus preventivních vyšetření u geneticky podmíněných malignit. Klin. Onkol, Suppl. 2006: 88–90.
21. Boice JD, Blettner M, Kleinerman RA et al. Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. Int J Cancer 1989; 44(1): 7–16.
22. Prior P, et al. Subsequent primary cancers in relation to treatment of ovarian cancer. Br J Cancer 1989; 59(3): 453–459.
23. Kaldor JM, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer 1995; 63(1): 1–6.
24. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348(6): 518–527.
25. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric casecontrol study. Cancer Causes Control 2003; 14(9): 805–814.
26. Kleinerman RA, Kosary C, Hildesheim A. New malignancies following cancer of the cervix uteri, vagina and vulva. In: Curtis RE, et al. (eds). New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05–5302. Bethesda, MD, 2006: 207–230.
27. Freedman DM, Curtis RE, Travis LB, et al. New malignancies following cancer of the uterine corpus and ovary. In: Curtis RE, et al. (eds). New malignancies among cancer survivors: SEER Cancer Registries, 1973–2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05–5302. Bethesda, MD, 2006: 231–256.
28. Bradley CJ, Yabroff KR, Dahman B, et al. Productivity costs of cancer mortality in the USA, 2000–2020. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1763–1770.
29. Geryk E, Svoboda B, Kubecová M, kol. Epidemiologie nádorů děložního hrdla, děložního těla a vaječníků u světové populace. Onkologie, 2012; 6(2): 74–78.
30. W. Scheithauer. Prague ONCO 2013. Onkologie 2013; 7(2): 102.
31. Geryk, Koška P, Horváth T, kol. Nádory, zdraví a ekonomika – součást Pandoriny skříňky? Onkologie 2013; 7(1): 40–46.

Článek přijat redakcí: 9. 4. 2014
Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2014

MUDr. Edvard Geryk
Fakultní nemocnice, Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
egeryk@fnbrno.cz
