



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,
Warszawa

Choroba Parkinsona a ryzyko nowotworu: przeгляд systematyczny i metaanaliza

Archna Bajaj,¹ Jane A. Driver,² Eva S. Schernhammer³

¹ Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, Stany Zjednoczone

² Division of Aging, Department of Medicine, Brigham oraz Women's Hospital i Geriatric Research, Education and Clinical Center, Boston VA Healthcare System, Boston, MA, Stany Zjednoczone

³ Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Stany Zjednoczone oraz LBI-ACR-CTO & ACR-ITR VIEnna/CEADDP, Wiedeń, Austria

Adres do korespondencji:

Archna Bajaj, Eva S. Schernhammer
Channing Laboratory,
Department of Medicine,
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 181 Longwood Avenue, Boston, MA 02115, USA

e-mail: n2baj@channing.harvard.edu

Cancer Causes Control 2010, 21 (5): 697-707

Neurologia po Dyplomie 2010; 5 (3): 60-71

CELE Celem pracy było przeanalizowanie piśmiennictwa na temat ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD), ocena całkowitego ryzyka wystąpienia nowotworu u tych chorych, przyczyn zmienności w wynikach różnych badań oraz możliwych źródeł stronniczości związanych z publikacjami.

METODY W elektronicznych bazach danych poszukiwano badań, które ukazały się do 18 listopada 2009 roku i dotyczyły ryzyka wystąpienia nowotworu u osób z PD. Poszukiwano takich słów kluczowych, jak choroba Parkinsona, nowotwór i rak. Recenzenci indywidualnie przygotowywali streszczenia każdego z badań oraz oceniali badania wykorzystując opracowane w tym celu narzędzie. Ryzyko zachorowania na nowotwór chorych na PD zostało obliczone łącznie dla różnych nowotworów oraz po wykluczeniu czerniaka i innych nowotworów skóry. Analizowano również heterogenność badań włączonych do analizy oraz poszukiwano przyczyn stronniczości w tych badaniach. Przeprowadzona została także analiza stratyfikacyjna pod względem płci, nowotworów związanych i niezwiązanych z paleniem tytoniu oraz jakości badania. Łączny wynik opracowano wykorzystując model efektów stałych i losowych.

WYNIKI W ogólnej analizie uwzględniono 29 badań obejmujących ogółem 107 598 pacjentów z PD. W porównaniu z grupą kontrolną, łączne ryzyko rozpoznania nowotworu u pacjentów z PD wynosiło 0,73 (95% przedział ufności [PU] 0,63-0,83), a po wykluczeniu raków skóry 0,69 (95% PU 0,62-0,78). Ryzyko było zależne od płci (ryzyko względne u mężczyzn RR=0,71, 95% PU 0,57-0,88, u kobiet RR=0,82, 95% PU 0,68-0,98). Po wykluczeniu raków skóry, zarówno ryzyko nowotworów związanych z paleniem (RR=0,61, 95% PU 0,58-0,65), jak i niezwiązanych z paleniem tytoniu (RR=0,76, 95% PU 0,65-0,89) było istotnie mniejsze u pacjentów z PD. Dotychczasowe badania wykazują na istotnie mniejsze ryzyko zachorowania pacjentów z PD na nowotwory. Celowe wydają się dalsze badania mające na celu wyjaśnienie biologicznego podłoża tej obserwacji, a zwłaszcza związku z nowotworami niezależnymi od palenia tytoniu.

SŁOWA KLUCZOWE: choroby neurodegeneracyjne, nowotwory, metaanaliza

Wprowadzenie

Istnieje coraz więcej dowodów na to, że u osób z chorobą Parkinsona (PD) ryzyko zachorowania na większość nowotworów jest mniejsze. Obserwacja ta jest bardzo interesująca, ponieważ uważa się, że podłożem dla powstawania nowotworów jest niekontrolowane przeżycie komórek, natomiast jednym z mechanizmów patogenetycznych w chorobie Parkinsona jest wymykająca się spod kontroli śmierć komórek.¹ Badania wykazują, że występowanie niektórych nowotworów i PD jest związane z tymi samymi genami i szlakami biologicznymi, co pozwala przypuszczać, że u osób predysponowanych do wystąpienia PD istnieją pewne mechanizmy chroniące je przed zachorowaniem na nowotwór.^{2,3}

Mimo że w wielu badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że pacjenci z PD rzadziej chorują i umierają z powodu nowotworów, wyniki nie są jednoznaczne. Różnice w projektach badań, metodyce oraz jakości powodują, że trudno jest określić pewny związek między tymi chorobami. Autorzy opracowania zdecydowali się więc na oszacowanie dowodów dotyczących ryzyka raka u pacjentów z PD. Przedstawiono analizę ilościową wielu niezależnych badań, metaanalizę, której celem było oszacowanie całkowitego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z PD, poszukiwanie powodów zmienności w wynikach różnych badań oraz ocena potencjalnych źródeł stronniczości w badaniach. Zgodnie z wiedzą autorów jest to pierwsza metaanaliza dotycząca tego tematu. Z powodu stwierdzonego wcześniej zwiększonego ryzyka nowotworów skóry u chorych z PD,^{4,8} prawdopodobnie związanego z genami innymi niż odpowiadające za występowanie pozostałych raków i PD, wykluczono z metaanalizy czerniaki i inne raki skóry.

Metody

WYBÓR ARTYKUŁÓW

Celem opracowania była identyfikacja wszystkich badań, w których podano częstość występowania raka wśród osób z PD. Przeszukano bazy elektroniczne: Medline (od 1966 roku do 18 listopada 2009 roku), Embase (od 1974 roku do 18 listopada 2009 roku) i ISI Web of Science (od 1900 roku do 18 listopada 2009 roku) korzystając z pomocy bibliotekarza w Countway library (Boston, MA). Poszukiwano słów kluczowych, takich jak choroba Parkinsona, nowotwór i rak w tytułach lub tekstach publikacji, były one następnie kojarzone za pomocą operatorów Boolean. Poszukiwania ograniczono do badań z udziałem ludzi. W celu identyfikacji kolejnych badań związanych z omawianą kwestią sprawdzano również piśmiennictwo wyszukanych wcześniej artykułów oraz kontaktowano się z ekspertami w tej dziedzinie, starając się zebrać informacje o ewentualnych danych, które nie zostały opublikowane. Język, w którym napisana była praca, miejsce prowadzenia badań, ani grupy wiekowe nie stanowiły kryterium wykluczającego. Starano się jednak ograniczyć możliwość wie-

lokrotnego włączenia do analizy nakładających się danych i wynikającej z tego stronniczości w ilościowej ocenie ryzyka.

Analiza została przeprowadzona i opisana zgodnie z wytycznymi MOOSE dla metaanaliz z badań obserwacyjnych w epidemiologii.⁹

KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZANIA DANYCH

Badania włączane do metaanalizy musiały zawierać oryginalne dane, a iloraz szans (OR), wskaźnik ryzyka (RR), standaryzowany stosunek zapadalności do śmiertelności (SIR/SMR) lub inne informacje pozwalające na obliczenie związku pomiędzy PD i zachorowaniem na nowotwór. W czterech przypadkach, wyniki tego samego badania zostały opublikowane w kilku doniesieniach,^{6,7,10-15} do metaanalizy włączono więc dane z najpóźniej opublikowanego artykułu^{6,7,10} lub z publikacji zawierającej dane wystarczające do wykluczenia czerniaka i innych raków skóry.¹¹ Pewne badania^{4,11,16,17} opierały się na obserwacjach kohorty i w przypadku rozpoznania raka przed zachorowaniem na PD wykorzystywały analizę porównawczą, natomiast analiza kohorty była przeprowadzona w przypadku, gdy rozpoznanie raka stawiano już po rozpoznaniu PD. Chociaż badania te prowadzono na tych samych populacjach, przyjęto założenie, że prezentowane w ten sposób dane nie powinny się nakładać z powodu wykluczenia z analizy prospektywnej pacjentów z rozpoznaniem nowotworu poprzedzającym zachorowanie na PD. W trzech badaniach wykorzystujących kohortę z Physicians' Health Studies,^{4,16,18} badanie dotyczące śmiertelności nie zostało włączone do ogólnej analizy, lecz do subanalizy dla badań nad śmiertelnością, ponieważ przypadki poszczególnych jednostek chorobowych zostały odnotowane w badaniu kohortowym. Z metaanalizy wykluczono też badania na materiale autopsyjnym¹⁹⁻²² z powodu związanej z samym projektem badania znacznej stronniczości wynikając z doboru pacjentów.

W każdym ze zidentyfikowanych badań, dwóch badaczy (A.B. i E.S.S.) niezależnie poszukiwało danych na temat OR/RR (lub SMR/SIR), PU i innych potrzebnych informacji. Zastosowano model dwukrotnego wyszukiwania i sprawdzania informacji w celu uniknięcia błędów i upewnienia się o dokładności obliczeń. Kwestie sporne rozwiązywano na drodze konsensusu. W jednym przypadku, SMR musiano oszacować na podstawie wykresu.²³ W innym przypadku, w publikacji zamieszczono wyłącznie informacje na temat procentowego rozpowszechnienia chorób w grupie kontrolnej, którą była populacja stanu w Stanach Zjednoczonych.²⁴ SIR dla danego badania obliczano po uzyskaniu odpowiednich zależnych od czasu danych populacyjnych z narodowych urzędów statystycznych.²⁵

DEFINICJE WYNIKÓW

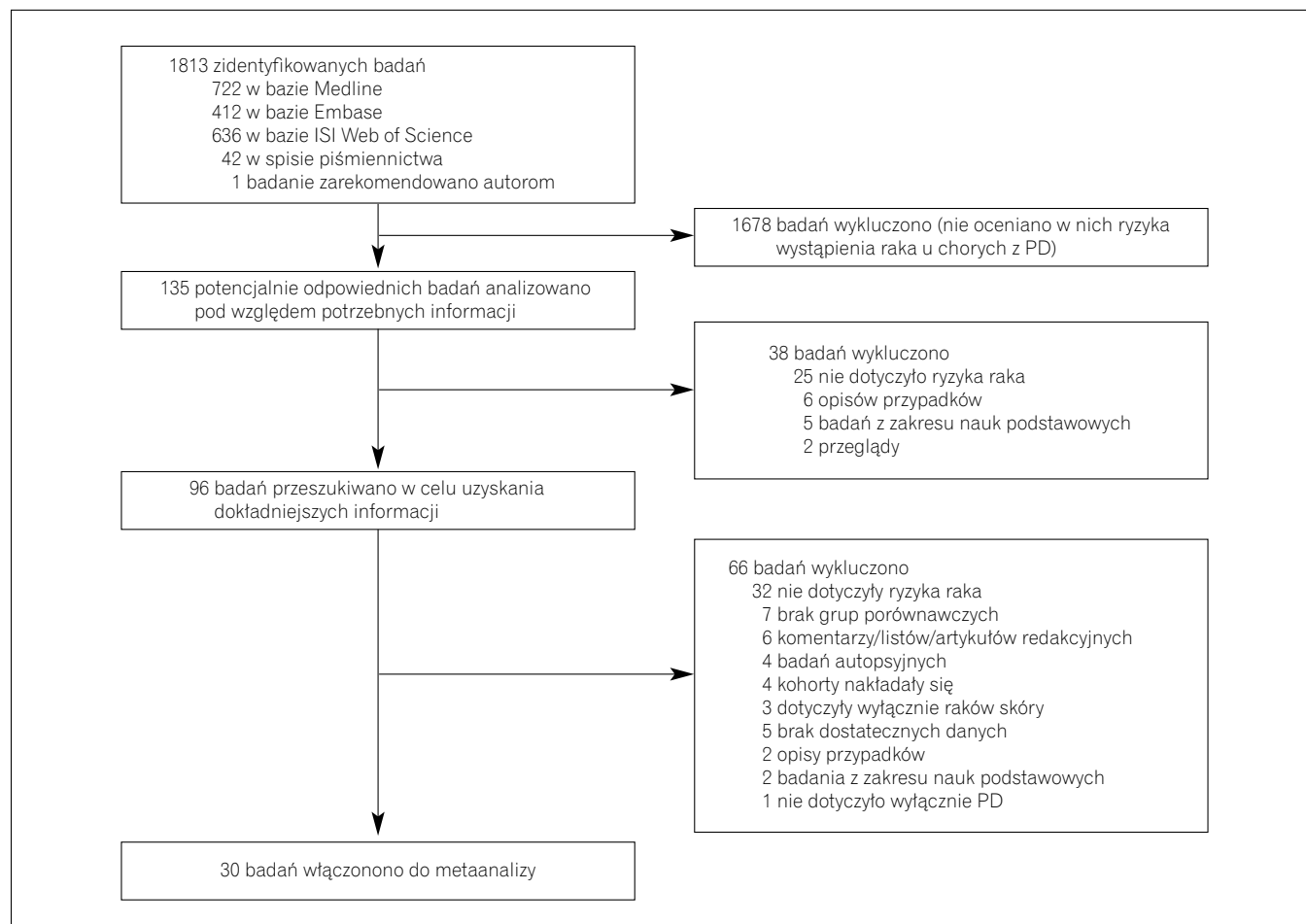
Głównym ocenianym parametrem w metaanalizie było występowanie u osób z PD nowotworów, z wyłączeniem, jeśli było to możliwe, czerniaka i innych raków skóry. Jeśli informacje te były zawarte w opisie badania, wówczas przyjmowano bezpośrednio obliczone OR lub RR (albo SMR/SIR). Jeśli autorzy oryginalnych publikacji nie wykluczali tych nowotwo-

rów z analizy, ale zamieścili informacje na temat ryzyka zachorowania na różne nowotwory, wówczas obliczano OR lub SR na podstawie łącznych danych dla ryzyka wszystkich innych nowotworów. Jeśli w badaniu nie zamieszczono wystarczających informacji, aby można było wykluczyć czerniaki lub inne nowotwory skóry, wówczas przyjmowano łączne ryzyko dla wszystkich raków. W subanalizie dla nowotworów związanych i niezwiązanych z paleniem tytoniu stosowano zarówno definicje tych nowotworów przyjęte przez autorów publikacji, jak i definicje zawarte w Surgeon General's Report (lokalizacje dla nowotworów związanych z paleniem: płuca, jama ustna, gardło, krtani, przełyk, nerki, pęcherz moczowy, trzustka, żołądek i szyjka macicy)²⁶ i zgodnie z nimi oceniano łączne ryzyko dla różnych lokalizacji nowotworów.

OCENA JAKOŚCI BADAŃ

Badacze niezależnie oceniali każde z badań ujętych w metaanalizie pod względem jakości, uwzględniając: definicje rozpoznania PD (jasno zdefiniowane za pomocą ogólnie

uznanych kryteriów, gorzej zdefiniowane z częściowym zastosowaniem ogólnie przyjętych kryteriów, z zastosowaniem innych niż ogólnie przyjęte kryteriów), potwierdzenie rozpoznania PD (w badaniu neurologicznym, na podstawie dokumentacji medycznej lub brak potwierdzenia), korektę pod względem czynników zakłócających (wiele różnych czynników, w tym palenie tytoniu i wiek, wyłącznie wiek lub wiek z połączeniem z czynnikami innymi niż palenie tytoniu, brak korekty), źródło i kryteria rozpoznania nowotworu (na podstawie dokumentacji medycznej lub badania patologicznego, na podstawie kodu ICD lub aktu zgonu lub rejestru populacji, żadne z powyższych), reprezentatywność przypadków (badanie obejmujące znaczącą większość przypadków w zdefiniowanej populacji lub reprezentatywnej grupie populacyjnej, obejmujące tylko niektóre przypadki prowadzące do niedostatecznej reprezentatywności próby). Przyznawane oceny wahały się w zakresie od 0 do 9. Ostateczną spójną ocenę ustalano na drodze konsensusu. Dokładny okres obserwacji był podawany oddzielnie dla każdego z badań.



RYCINA 1. Schemat przedstawiający wybór artykułów do metaanalizy: pacjenci z PD i ryzyko raka. *Ostatecznie do metaanalizy włączono 29 badań, szczegóły i objaśnienie znajdują się w rozdziale „Metody”.

ANALIZY STATYSTYCZNE

SIR/SMR obliczano, jeśli nie zostały podane w publikacji, w oparciu o liczbę przypadków stwierdzanych i oczekiwanych. Przy założeniu, że osoboczas grupy nieeksponowanej był znacznie dłuższy niż grupy eksponowanej (osoboczas [person-time] w onkologii – suma indywidualnych jednostek czasu, w ciągu którego osoba należąca do badanej populacji była eksponowana na określony czynnik ryzyka zachorowania na nowotwór – przyp. tłum.), nie wyróżniano SIR/SMR oraz OR lub RR dla zapadalności i włączano je do łącznej analizy, ale zostały podane również oddzielnie ich wartości szacunkowe.²⁷ Szacunkowe wskaźniki obliczano na podstawie wyników wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do analizy za pomocą metody opartej na modelu losowym DerSimoniana i Lairda.²⁸ W analizie określono wagę każdego badania, jak również łączne ryzyko stosując zarówno model efektów stałych, jak i losowych. Przedstawiono łączne dane szacunkowe z obu modeli dla wszystkich analiz. Różnorodność badań analizowano za pomocą testu Q Cochran, przy założeniu istotności dla $p < 0,10$.²⁹ W celu ilościowej analizy heterogenności badań, obliczono odsetek całkowitej zmienności wynikający ze zmienności pomiędzy badaniami (statystyka R_i).³⁰ Źródła zmienności oceniano za pomocą analizy stratyfikacyjnej i metaregresji podgrup zdefiniowanych w charakterystyce badania (rok publikacji, kraj, projekt badania, czas obserwacji, jakość badania). Do oceny ewentualnej stronniczości w publikacjach zastosowano metodę graficzną (funnel plot) i wykres asymetrii regresji.^{31, 32} Przeprowadzono również analizy dla następujących podzbiorów: projekt badania (badanie porównawcze, w którym zachorowanie na nowotwór wystąpiło przed rozpoznaniem choroby Parkinsona, kohorta, w której do rozwoju nowotworu doszło po rozpoznaniu choroby Parkinsona, śmiertelność), czas obserwacji po rozpoznaniu PD (< 5 lat, 5-10 lat, > 10 lat, po wykluczeniu badań, w których oceniano zapadalność na nowotwory przed rozpoznaniem PD), nowotwory związane i niezwiązane z paleniem tytoniu, swoiste lokalizacje, płeć. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą programu STATA wersja 8.³³

Wyniki

Kryteria włączenia do metaanalizy spełniało 30 badań, lecz ostatecznie znalazło się w niej 29 badań (ryc. 1). Badanie śmiertelności na podstawie kohorty Physicians' Health Studies^{4,16,18} zostało uwzględnione tylko w subanalizie dotyczącej śmiertelności, a nie zostało włączone do metaanalizy zbiorczej. Przeprowadzonych między 1917 a 2006 rokiem 29 badań uwzględnionych w metaanalizie objęło w sumie 107 598 pacjentów z PD z 11 krajów. Analizie poddano 9 badań kohortowych, w których zapadalność na nowotwory oceniano u pacjentów z rozpoznaną PD,^{4,6,11,34-39} 7 badań porównawczych, w których zapadalność na nowotwory oceniano przed rozpoznaniem PD,^{5,16,17,23,40-42} a 14 badań dotyczyło przyczyn zgonu (badania śmiertelności).^{7,10,18,24,43-52}

W ponad połowie tych badań ($n=18$) jasno zdefiniowano rozpoznanie PD w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria (objawy kliniczne zgodne z definicją parkinsonizmu, brak innych przyczyn parkinsonizmu, dobra odpowiedź na lewodopę lub inne kryteria pomocnicze). W 9 badaniach rozpoznanie potwierdzano w badaniu neurologicznym,^{10,24,36,40,44,46-48, 50} a w 9 innych w oparciu o dokumentację medyczną.^{4,11,16-18,23,34,41,42,45} W trzech badaniach opisano częściowe wykorzystanie przyjętych kryteriów. W jednym z tych badań rozpoznanie potwierdzano na podstawie dokumentacji medycznej,⁵² natomiast w pozostałych dwóch nie próbowano potwierdzić rozpoznania.^{7,51} W sześciu badaniach rozpoznanie PD opierano na odpowiednim kodzie w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD) w komputerowej bazie danych, nie próbując dodatkowo potwierdzać rozpoznania.^{5,6,35,38,39,43} W pozostałych trzech badaniach opierano się na hospitalizacjach w celu potwierdzenia rozpoznania i również go nie oceniano.^{37,49} W dziesięciu badaniach źródłem informacji na temat pochodzenia i definicji rozpoznania nowotworu była dokumentacja medyczna i wyniki badań patologicznych.^{4,11,16-18,23,24,34,36,40,42} W pozostałych badaniach, informacje czerpano z kodów ICD zawartych w dokumentacji medycznej, rejestrów populacyjnych^{5,6,35,37-39,41} lub z aktów zgonu, w przypadku badań dotyczących przyczyn zgonu.^{7,43-52} Średnia ocena jakości badań wynosiła 5,2 (maksymalna liczba punktów wynosiła 9).

W tabeli 1 podsumowano RR dla poszczególnych badań oraz łączne RR dla całkowitego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z PD i bez tej choroby. Łączna analiza 29 badań wykazała, że ryzyko rozwoju nowotworu jest o 27% mniejsze wśród osób z PD (RR=0,73, 95% PU 0,63-0,83, ryc. 2). Odwrotny związek pomiędzy rozpoznaniem PD a zachorowaniem na raka utrzymywał się po stratyfikacji badań w zależności od czasu obserwacji i projektu badania. Subanalizy dla trzech projektów badania wykazywały jednoznacznie zmniejszone ryzyko zachorowania na nowotwór, z łącznym RR dla badań kohortowych wynoszącym 0,74, dla badań porównawczych 0,72, a dla badań śmiertelności 0,63. W przypadku analiz, w których kryterium stratyfikacji była płeć, uśrednione ryzyko z różnych badań dla mężczyzn z PD (RR=0,71, 95% PU 0,57-0,88) było tylko umiarkowanie mniejsze niż w przypadku kobiet (RR=0,82, 95% PU 0,68-0,98).

Mniejsze ryzyko raka było szczególnie wyraźne w przypadku nowotworów związanych z paleniem tytoniu (RR=0,60, 95% PU 0,55-0,67), w porównaniu z nowotworami niezwiązanymi z paleniem (RR=0,82, 95% PU 0,70-0,95). Po wykluczeniu badań dotyczących czerniaków i innych raków skóry, ryzyko to było jeszcze mniejsze (tab. 1).

Tabela 2 przedstawia wyniki analizy sumującej RR z badań, w których przedstawione zostało ryzyko dla określonych lokalizacji nowotworowych. U pacjentów z PD stwierdzono mniejsze ryzyko zachorowania na raka okrężnicy i odbytnicy (RR=0,76, 95% PU 0,65-0,89), raka prostaty (RR=0,80, 95% PU 0,72-0,88), nowotwory krwi (RR=0,76, 95% PU 0,64-0,89), raka płuc (RR=0,46, 95% PU 0,41-0,51), nieczerniakowe raki skóry (RR=0,79, 95% PU 0,46-1,36).

TABELA 1. ZWIĄZEK MIĘDZY PD I NOWOTWORAMI

	Liczba badań	RR (95% PU) ^a		Statystyka Ri	Test Q (p)
		Efekty stałe	Efekty losowe		
Wszystkie badania, wszystkie typy nowotworów	29	0,80 (0,77-0,82)	0,73 (0,63-0,83)	0,08	<0,001
Wykluczając czerniak i/lub inne raki skóry, jeśli było to możliwe					
Wszystkie badania	29	0,72 (0,70-0,75)	0,69 (0,62-0,78)	0,05	<0,001
Badania kohortowe	9	0,73 (0,70-0,76)	0,74 (0,64-0,87)	0,03	<0,001
Badania porównawcze	7	0,85 (0,78-0,93)	0,72 (0,52-1,01)	0,14	<0,001
Badania śmiertelności	14 ^b	0,57 (0,53-0,62)	0,63 (0,50-0,79)	0,08	<0,01
Okres obserwacji <5 lat	13	0,76 (0,73-0,79)	0,74 (0,63-0,87)	0,04	<0,001
Okres obserwacji 5-10 lat	11	0,60 (0,56-0,65)	0,66 (0,57-0,77)	0,02	0,04
Okres obserwacji ≥10 lat	5	0,58 (0,45-0,74)	0,61 (0,34-1,11)	0,36	<0,01
Tylko nowotwory związane z paleniem	12 ^c	0,61 (0,58-0,65)	0,60 (0,55-0,67)	0,01	0,06
Tylko nowotwory niezwiązane z paleniem	14 ^d	0,80 (0,77-0,84)	0,82 (0,70-0,95)	0,045	<0,001
Mężczyźni	16	0,86 (0,81-0,92)	0,71 (0,57-0,88)	0,12	<0,001
Kobiety	13	0,94 (0,88-1,00)	0,82 (0,68-0,98)	0,05	<0,001
Włączono tylko te badania, w których było możliwe dokładne wykluczenie czerniaków i innych raków skóry					
Ogółem	14	0,71 (0,69-0,74)	0,71 (0,63-0,79)	0,02	<0,001
Tylko nowotwory związane z paleniem	11	0,61 (0,58-0,65)	0,60 (0,55-0,66)	0,01	0,07
Tylko nowotwory niezwiązane z paleniem	10	0,79 (0,76-0,83)	0,76 (0,65-0,89)	0,04	<0,001
Mężczyźni	7	0,68 (0,54-0,84)	0,65 (0,48-0,87)	0,05	0,18
Kobiety	6	0,94 (0,85-1,04)	0,61 (0,37-1,01)	0,25	<0,01

^a Wskaźnik ryzyka i 95% przedziały ufności.

^b Obejmuje badania śmiertelności na podstawie kohorty Physicians' Health Study, nieuwzględnione w innych analizach.

^c Uwzględniono następujące badania:^{4,7,11,37-39,42,44,45,49}

^d Uwzględniono następujące badania:^{4-7,11,36-40,42,44,45,49}

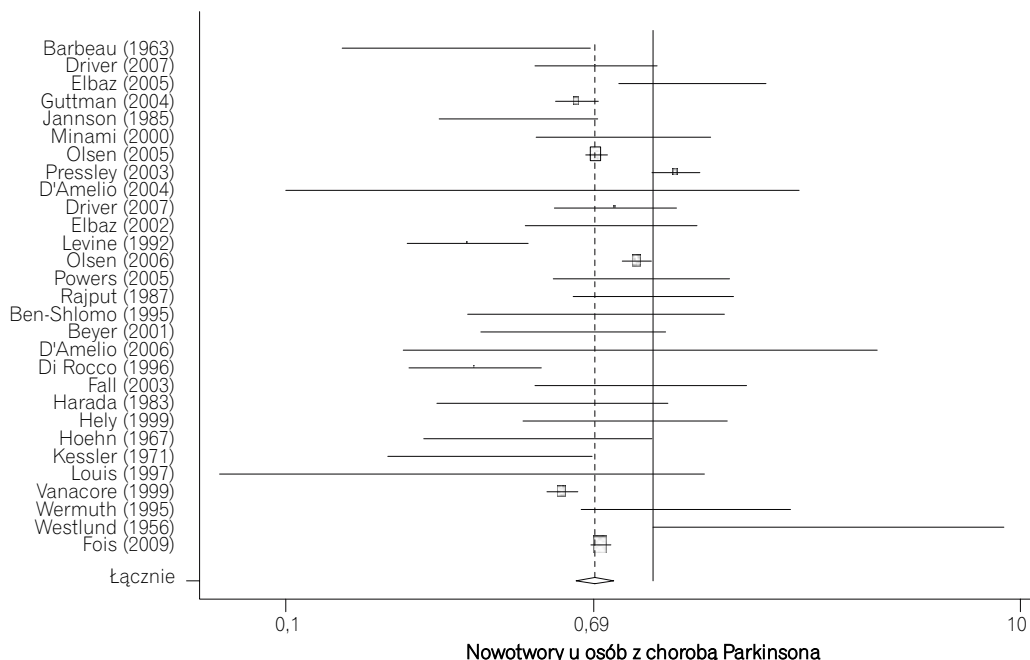
Nie obserwowano żadnego związku pomiędzy rozpoznaniem PD a ryzykiem raka sutka (RR=0,96, 95% PU 0,75-1,21). Natomiast ryzyko wystąpienia czerniaka złośliwego było większe u osób chorych na PD (RR=1,41, 95% PU 0,90-2,19).

Analiza regresji sugerowała, że im nowsze badanie, tym wyraźniejsza jest odwrotna zależność pomiędzy PD i zachorowaniem na nowotwór ($\beta=0,1, p=0,03$). Analizy stratyfikacyjne oraz metaregresja wykazały, że ocena jakości badania, czas obserwacji i rok opublikowania wyników wyjaśniają niewielką część zmienności pomiędzy badaniami. Test Eggera ($p=0,70$) nie wykazał istotnej stronniczości związanej z doniesieniami na temat ryzyka raka u pacjentów z PD, a analiza graficzna nie ujawniła asymetrii. Test Begg'a i Mazumdar'a ($p=0,79$) również nie wskazywał na wyraźną stronniczość związaną z publikacją.

Omówienie

W przeprowadzonej metaanalizie 29 badań, rozpoznanie PD było związane z mniejszym o 27% ryzykiem rozwoju jakiegokolwiek nowotworu i o 38% mniejszym ryzykiem nowotworów po wykluczeniu czerniaka i innych raków skóry. Redukcja ryzyka była istotna zarówno dla nowotworów związanych (40% zmniejszenie ryzyka), jak i niezwiązanych z paleniem tytoniu (24% zmniejszenie ryzyka).

Mniejsze ryzyko rozwoju nowotworu u pacjentów z PD było powtarzalne w różnych badaniach niezależnie od ich projektu, długości obserwacji i innych warunków. Ryzyko pozostawało na podobnym poziomie wraz z wydłużającym się okresem obserwacji (a tym samym czasem pomiędzy wystąpieniem PD i zachorowaniem na nowotwór). Obaliło to podejrzenia, że mniejsze ryzyko raka w przypadku PD mogło wynikać z opóźnienia pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów PD a postawieniem rozpoznania nowotworu. Ponadto, ponieważ nie we wszystkich badaniach definicja PD i nowotworu była jasna, istniała możliwość stronniczości wynikającej z niewłaściwej klasyfikacji tych chorób, co jednak nie znalazło potwierdzenia w analizie stratyfikacyjnej opartej na jakości badań. Ponadto stwierdzono, że im nowsze badanie, tym większe było prawdopodobieństwo uzyskania wyników istotnych statystycznie. Na temat powodów tej prawidłowości można jedynie spekulować. Na przykład nowsze badania były bardziej uważnie projektowane, stosowano w nich lepsze definicje PD lub prowadzono je z udziałem większych grup pacjentów. Dokładna ocena za pomocą różnych metod sugeruje również, że prawdopodobieństwo stronniczości związanej z publikacjami jest mało prawdopodobne. Nie można jednak całkowicie wykluczyć takiej możliwości, ponieważ testy statystyczne mają zwykle ograniczoną moc, zwłaszcza gdy oceniana jest mała liczba badań. Znaczną



RYCINA 2. Ryzyko względne nowotworów u pacjentów z PD w 29 badaniach włączonych do metaanalizy. W przypadkach, gdy było to możliwe wykluczono czerniaka i inne raki skóry. Wykres pokazuje oszacowane ryzyko i przedziały ufności dla każdego z badań, szacunkową wartość ryzyka na podstawie łącznych wyników (przerwana linia pionowa) i przedziały ufności dla modelu efektu losowego. Wartości szacunkowe przedstawiono w postaci prostokątów, obszar każdego prostokąta jest odwrotnie proporcjonalny do oszacowanej zmienności efektu w badaniu, dając czytelny obraz badań, w których efekt ten został oszacowany bardziej precyzyjnie.

TABELA 2. ZWIĄZEK POMIĘDZY PD A NOWOTWORAMI O OKREŚLONEJ LOKALIZACJI

	Liczba badań	RR (95% PU) ^a		Statystyka Ri	Test Q (p)
		Efekty stałe	Efekty losowe		
Nowotwory o określonej lokalizacji					
Czerniak	8 ^b	1,56 (1,27-1,91)	1,41 (0,90-2,19)	0,17	0,02
Inne raki skóry	8	0,94 (0,87-1,02)	0,79 (0,46-1,36)	0,54	<0,001
Sutek	7	1,00 (0,90-1,11)	0,96 (0,75-1,21)	0,06	<0,01
Jelito grube i odbytnica	9	0,77 (0,71-0,83)	0,76 (0,65-0,89)	0,05	<0,001
Prostata	9	0,80 (0,72-0,88)	0,80 (0,72-0,88)	<0,01	0,41
Białaczki i chłoniaki	6	0,76 (0,64-0,89)	0,76 (0,64-0,89)	<0,001	0,66
Płuca	10	0,46 (0,41-0,51)	0,46 (0,41-0,51)	<0,001	0,70

^aWskaźnik ryzyka i 95% przedziały ufności.

^bNależy podkreślić, że piśmiennictwo dotyczące związku pomiędzy czerniakiem i PD jest ubogie.

część danych włączonych do tej metaanalizy stanowiły wyniki badań Olsena i wsp.^{5,6} Jednak ich wykluczenie nie zmieniło istotnie wyniku opracowania: skojarzone RR wynosiło 0,68 (95% PU 0,59-0,78) dla łącznej analizy, 0,74 (95% PU 0,59-0,92) dla badań kohortowych i 0,68 (95% PU 0,44-1,05) dla badań porównawczych.

Na podstawie danych z kohorty autorów^{4,16,18} oszacowano ryzyko wystąpienia nowotworu w ciągu całego życia na 36,5% (30,9-42,1) w przypadku pacjentów z PD, w porównaniu z 44,6% (43,3-45,8) dla grupy referencyjnej. Ryzyko wystąpienia raka w ciągu całego życia w Stanach Zjednoczonych wynosi 43,8% (43,7-43,9).⁵³ Statystyka ryzyka wystąpienia

TABELA 3. BADANIA DOTYCZĄCE ZWIĄZKU MIĘDZY PD I NOWOTWOREM

Pierwszy autor, rok publikacji	RR (95% PU)	Korekta
Badania kohortowe		
Barbeau, 1963 ³⁴	0,31 (0,11-0,51)	Wiek
Driver, 2007 ⁴	0,70 (0,48-1,03) ^b	Wiek, płeć, palenie tytoniu, alkohol, BMI, ćwiczenia fizyczne
Elbaz, 2005 ¹¹	1,28 (0,81-2,04)	Wiek, płeć, palenie tytoniu
Fois, 2009 ³⁹	0,72 (0,68-0,77)	Wiek, płeć, rok pierwszej hospitalizacji, region
Guttman, 2004 ³⁵	0,62 (0,54-0,71) ^b	Wiek, płeć
Jansson, 1985 ³⁶	0,43 (0,23-0,63) ^b	Wiek
Minami, 2000 ³⁷	0,83 (0,46-1,37) ^b	Wiek
Olsen, 2005 ⁶	0,70 (0,66-0,75) ^b	Wiek, płeć
Pressley, 2003 ³⁸	1,15 (0,99-1,34)	Wiek
Badania porównawcze		
D'Amelio, 2004 ⁴⁰	0,5 (0,1-2,5) ^b	Wiek, palenie tytoniu, alkohol, kawa
Driver, 2007 ¹⁶	0,79 (0,54-1,16)	Wiek, płeć, palenie, alkohol, BMI, ćwiczenia fizyczne
Elbaz, 2002 ¹⁷	0,77 (0,45-1,32)	Wiek, płeć
Levine, 1992 ²³	0,31 (0,21-0,46)	Wiek, płeć
Olsen, 2006 ⁵	0,90 (0,83-0,99)	Wiek, płeć
Powers, 2006 ⁴¹	0,93 (0,53-0,62)	Wiek, palenie tytoniu, grupa etniczna, wykształcenie
Rajput, 1987 ⁴²	1,00 (0,61-1,66)	Wiek, płeć
Badania śmiertelności		
Ben-Shlomo, 1995 ⁴³	0,7 (0,3-1,5)	Wiek, płeć, region
Beyer, 2001 ⁴⁴	0,61 (0,34-1,08)	Wiek, płeć
D'Amelio, 2006 ¹⁰	0,92 (0,21-4,07)	Wiek, płeć, region
Di Rocco, 1996 ²⁴	0,33 (0,20-0,46)	Wiek, płeć
Driver, 2008 ^{18 d}	0,68 (0,39-1,17) ^b	Wiek, palenie
Fall, 2003 ⁴⁵	0,93 (0,48-1,80)	Wiek, płeć
Harada, 1983 ⁴⁶	0,53 (0,20-0,86)	Brak
Hely, 1999 ⁴⁷	0,84 (0,42-1,51)	Wiek
Hoehn, 1967 ⁴⁸	0,49 (0,19-0,78)	Brak
Kessler, 1972 ⁴⁹	0,36 (0,19-0,68) ^b	Wiek, płeć, grupa etniczna
Louis, 1997 ⁵⁰	0,30 (0,07-1,38)	Brak
Vanacore, 1999 ⁷	0,57 (0,51-0,62) ^b	Wiek, płeć
Wermuth, 1995 ⁵¹	1,23 (0,52-1,94)	Wiek
Westlund, 1956 ⁵²	3,0 (0,60-5,40) ^b	Wiek

Raki skóry, w tym czerniak zostały wykluczone, gdy było to możliwe, a RR zostały obliczone, jeśli nie było ich w badaniu źródłowym, – = brak danych. BMI – indeks masy ciała, M – mężczyźni, K – kobiety.

^a Całkowity czas trwania obserwacji (chyba, że zaznaczono, że podana jest średnią lub medianą) od czasu rozpoznania PD na podstawie badań,

^b Z wykluczeniem raków skóry, w tym czerniaka.

^c Liczba zgłoszonych zgonów uzyskanych z oficjalnych narodowych danych statystycznych.

^d Wykluczone z analizy z wyjątkiem subanaliz dla badań śmiertelności.

Przypadki (źródło)	Kontrola/przypadki referencyjne (źródło)	Czas obserwacji (lata) ^a	Wynik oceny jakości badania
502 (szpital)	128 841 (populacja)	12	3
487 (Physicians' Health Studies)	487 (Physicians' Health Studies)	Przypadki: mediana 5,2 Kontrola: mediana 5,9	8
196 (system sprzęgania dokumentów, Rochester Epidemiology Project)	185 (miejscowa populacja)	–	8
4355 (system sprzęgania dokumentów)	574 860 (system sprzęgania dokumentów)	3,2-3,4	4
15 304 (system sprzęgania dokumentów)	30 608 (populacja)	6	3
406 (szpital)	–	Średnia 8,6	8
228 (szpitale, poradnie)	2 100 000 (populacja)	8	2
14 088 (Danish National Hospital Registry)	5 127 070 (Danish Central Population Register)	–	3
790 (badanie populacyjne)	24 040 (badanie populacji)	5	2
46 (poradnie)	70 (lokalna populacja)	–	9
487 (Physicians' Health Studies)	487 (Physicians' Health Studies)	–	8
196 (system sprzęgania dokumentów, Rochester Epidemiology Project)	196 (lokalna populacja)	–	7
119 (szpital)	238 (szpital)	–	5
8090 (Danish National Hospital Registry)	32 320 (Danish Central Population Register)	–	3
352 (poradnie)	484 (poradnie)	–	6
118 (dokumentacja medyczna)	236 (populacja zamieszkująca w tym samym okręgu)	–	7
PD zgony/PD wielkość kohorty (źródło)	Zgłoszone zgony/całkowita wielkość grupy kontrolnej lub kohorty (źródło)	Czas obserwacji/średni czas trwania PD	
195/220 (poradnie)	220/421 (poradnie)	Średnia 20/–	3
84/245 (poradnie)	4491/4491 (Norwegian Central Bureau of Statistics)	4	6
46/58 (badanie populacji)	70/116 (badanie populacji)	Przypadki: średnia 7,7/5,5 Kontrola: średnia 10,0	6
310/310 (szpital)	167 405/167 405 (populacja)	13,2/–	7
320/560 (PHS)	130/560 (PHS)	Mediana 5,8/5,3	8
121/170 (leczenie lekami przeciwparkinsonowskimi, poradnie)	229/510 (lokalna populacja)	F przypadki: średnia 4,8/12,8 F kontrole: średnia 4,6 M przypadki: średnia 4,4/12,8 M kontrole: 4,8	6
50/101 (szpital)	3405/125 291 (lokalna populacja)	–/7,4	6
63/149 (Sydney Multicentre Study of PD)	–/–	10/9,1	6
233/802 (szpital)	1 072 724/– (populacja)	–/9,4	5
186/468 (szpital)	142/468 (szpital)	M przypadki: –/mediana 7,4 F przypadki: –/mediana 5,9	2
98/288 (rejestr populacyjny)	186/1690 (lokalna populacja)	Średnia 3,5/–	6
10 322/59 094 (baza danych dla leków przeciwparkinsonowskich)	31 058/2 561 904 (populacja)	Średnia 5,7/–	4
253/458 (szpital)	–/435 000 (lokalna populacja)	18/–	3
111/154 (szpital)	–/–	5-33/–	4

w których informacja ta została podana lub opis badania umożliwił bezpośrednie obliczenie.

nowotworu w ciągu życia była korygowana pod względem konkurencyjnego ryzyka związanego ze śmiertelnością z innych przyczyn, dlatego można przyjąć, że odzwierciedla ona całkowite ryzyko wystąpienia choroby w pozostałych latach życia.

Odwrotną zależność między zachorowaniem na nowotwory a chorobą Parkinsona próbowano wyjaśnić w sposób inny niż przyczynowo-skutkowy. Po pierwsze sugerowano, że pacjenci z PD mogą być rzadziej poddawani badaniom przesiewowym w kierunku nowotworów, ponieważ wraz z postępem niesprawności stają się one trudne do wykonania. Może to mieć jednak znaczenie głównie dla wyników uzyskanych w badaniach kohortowych obejmujących pacjentów z postawionym rozpoznaniem PD, nie wyjaśnia jednak mniejszego ryzyka stwierdzanego w badaniach porównawczych u chorych, u których nie postawiono jeszcze rozpoznania PD. Niektórzy sugerują, że ponieważ śmiertelność wśród pacjentów z PD jest większa w porównaniu z populacją ogólną, prawdopodobieństwo zgonu z powodu raka jest mniejsze wśród osób, które przeżyją mimo PD.⁵⁴ Jednak mniejsza zapadalność na raka stwierdzana w prospektywnych badaniach kohortowych (która obejmuje czas przeżycia w okresie obserwacji oraz ograniczone informacje o przeżyciu po zakończeniu badania) oraz w analizach ryzyka dotyczących całego życia powoduje, że powyższe wyjaśnienie wydaje się mało wiarygodne. Inną popularną hipotezą tłumaczącą mniejszą zapadalność na nowotwory wśród pacjentów z PD jest odwrotna zależność pomiędzy PD i paleniem tytoniu.⁵⁵ Rzeczywiście, może to tłumaczyć mniejsze ryzyko zachorowania na nowotwory związane z paleniem tytoniu, ale nie wyjaśnia zmniejszonego ryzyka występowania nowotworów niezależnych od palenia tytoniu. Metaanaliza autorów wykazuje, że odwrotny związek pomiędzy PD i rakami zależnymi od palenia jest rzeczywiście najsilniejszy (niezależnie od aktualnego stanu uzależnienia), jednak w 10 badaniach dotyczących zachorowania na raki niezwiązane z paleniem, po wykluczeniu czerniaków i innych raków skóry, nadal pozostaje istotny.

Istnieje wiele wyjaśnień biologicznych dla odwrotnego związku pomiędzy występowaniem nowotworów i PD. Mimo że rodzinna postać PD jest rzadka, można podejrzewać, że mutacje predysponujące komórki do apoptozy i prowadzące do wystąpienia objawów choroby Parkinsona, zmniejszają ryzyko raka, natomiast te promujące wzrost komórek i sprzyjające powstawaniu nowotworów rzadko są przyczyną PD.^{2,3} Dysregulacja szlaku ubikwiny/proteasomów, odpowiedzialnego za degradację białek i kontrolę cyklu komórkowego, jest powszechna zarówno w PD, jak i wielu rakach. W PD dochodzi do zahamowania funkcji proteasomów,⁵⁶ natomiast w nowotworach obserwuje się ich nadmierną ekspresję.⁵⁷ Schernhammer i wsp.⁵⁸ wysunęli hipotezę, że mniejsze ryzyko rozwoju raka wśród osób z PD jest związane ze zwiększonym stężeniem melatoniny. Istnieją liczne dowody pochodzące z badań laboratoryjnych i epidemiologicznych, że melatonina odgrywa rolę w karcynogenezie. Poparciem dla tej hipotezy są stwierdzone u chorych z PD większych porannych stężeń melatoniny we krwi w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych. Dowody na udział melatoniny

w chorobach neurodegeneracyjnych nie są jednak jednoznaczne.

Ograniczenie analizy do badań wykluczających czerniaka i inne raki skóry spowodowało nasilenie obserwowanej wcześniejszej asocjacji. Po uwzględnieniu łącznego RR czerniaka na podstawie niewielkiej podgrupy badań włączonych do metaanalizy, w których wskaźniki te zostały podane oddzielnie, stwierdzono, że ryzyko wystąpienia czerniaka jest u osób z PD istotnie większe. Opisywano to również w wielu innych badaniach, których nie włączono do analizy, ponieważ jej celem miała być ocena ryzyka innych nowotworów. Wcześniejsze obserwacje dotyczące zwiększonego ryzyka czerniaka u pacjentów z PD wzmacniały przekonanie, że być może jest to związane ze stosowaniem lewodopy. Jednak przeglądy badań z ostatniej dekady nie potwierdzają związku przyczynowego.^{59,60} W badaniu Olsena i wsp.^{5,6} opartym na Duńskim Rejestrze Nowotworów wykazano zwiększone ryzyko czerniaka zarówno przed (OR=1,44, 95% PU 1,03-2,01), jak i po rozpoznaniu PD (OR=1,95, 95% PU 1,4-2,6). Obserwacje te są dodatkowym argumentem przemawiającym za hipotezą, że z PD i rakami skóry są związane inne czynniki genetyczne (np. kolor skóry i włosów) i środowiskowe, niż w przypadku pozostałych nowotworów i PD.⁶⁰

W metaanalizie stwierdzono mniejszą redukcję ryzyka nowotworów u kobiet z PD, w porównaniu z mężczyznami z PD. Jednym z wytłumaczeń jest fakt, że najczęstsze nowotwory w Stanach Zjednoczonych, czyli rak sutka u kobiet i rak prostaty u mężczyzn (które stanowią 25% wszystkich nowotworów),⁶¹ są w różny sposób związane z PD: nie stwierdza się związku pomiędzy PD i rakiem sutka, natomiast istnieje odwrotna zależność między PD i rakiem prostaty. Jest także możliwe, że u kobiet i mężczyzn różne są też związki z rakami zależnymi i niezależnymi od palenia tytoniu, potencjalnie wynikające z odmiennego rozpowszechnienia palenia w zależności od płci. Ponieważ w badaniach włączonych do tej metaanalizy nie były dostępne informacje pozwalające na takie obliczenia, jest to kwestia, która powinna zostać wyjaśniona w dalszych badaniach.

W pojedynczych doniesieniach^{6,37} wykazano istotnie częstsze występowanie raka sutka u pacjentów z PD. Sugerowano, że być może pacjenci z PD są rzadziej poddawani badaniom przesiewowym wraz z postępem ich choroby, podczas gdy na jej początku są nawet intensywniej badani. Autorzy nie znaleźli jednak dowodów na zwiększone ryzyko innych nowotworów, takich jak rak okrężnicy i odbytnicy lub rak prostaty, dla których prowadzone są badania przesiewowe (dla obu tych raków, tj. raka okrężnicy i odbytnicy oraz raka prostaty, wszystkie badania zawarte w subanalizach zostały opublikowane w ciągu ostatniej dekady). Metaanaliza autorów wykazała istotnie mniejsze łączne RR dla obu tych raków u chorych z PD, w porównaniu z grupą kontrolną, co sprawia, że powyższe wytłumaczenie tego efektu wydaje się mało prawdopodobne. Ponadto, sumaryczne ryzyko raka sutka obliczone w przedstawionej metaanalizie nie miało związku z PD.

Zaletą metaanalizy jest bardzo szczegółowe poszukiwanie danych, duża liczba przypadków, wykluczenie czerniaków i in-

nych raków skóry (na podstawie obserwacji, że te raki wykazują odmienny związek z PD niż pozostałe nowotwory), subanalizy dla nowotworów związanych i niezwiązanych z paleniem tytoniu. Należy jednak wymienić pewne ograniczenia badania. Po pierwsze, autorzy nie byli w stanie skorygować wyników pod względem chorób współistniejących, chociaż zwykle grupy kontrolne pochodziły z podobnych środowisk, co grupa badana (tab. 3). Po drugie, wiele ograniczeń jest związanych z poszczególnymi badaniami włączonymi do metaanalizy. Badania dotyczące raków, jako przyczyny zgonów mogły nie uwzględniać wywiadu nowotworowego w przeszłości lub nowotworów występujących u chorego, a nie uwzględnionych w karcie zgonu. Może to w pewnym stopniu tłumaczyć, dlaczego w badaniach dotyczących przyczyn zgonu, RR dla nowotworów jest mniejsze niż w badaniach o innym charakterze. Jednak przynajmniej w jednym badaniu, w którym przyczyny zgonów były analizowane w oparciu o dokumentację medyczną, stwierdzono, że ryzyko zgonów z powodu nowotworów u chorych z PD jest mniejsze.¹⁸ Stronniczość dotycząca przeżycia jest istotną kwestią w badaniach porównawczych, które z definicji porównują tych, którzy przeżyli i rozwinęły się u nich objawy PD z tymi, którzy dożyli tego samego wieku i nie doszło u nich do rozwoju choroby. Jeżeli przeznaczeniem pacjenta jest zachorowanie na PD, ale umrze on wcześniej z powodu raka, to rozpoznanie tego nowotworu nie zostanie odnotowane jako związane z PD. Z drugiej strony, jeśli zapadalność na nowotwory w grupie kontrolnej jest obliczana w oparciu o statystyki narodowe lub analizowana retrospektywnie, wtedy wszystkie nowotwory niezależnie od przeżycia zostaną włączone do analizy, co może być przyczyną stronniczości w stosunku do grupy kontrolnej. Jako że badania kohortowe nie są podatne na stronniczość wynikającą z czasu przeżycia, w rozważaniach na temat ryzyka raka należy wziąć pod uwagę w ich przypadku wpływ leczenia PD. Autorzy są jednak przekonani, że wymienione ograniczenia nie wpływają znacząco na wyniki metaanalizy, ponieważ wyliczone ryzyko było podobne w podgrupach wynikających z projektu badania. Przybliżone wyliczenia należy jednak traktować ostrożnie ze względu na większą niż przypadkowa heterogenność badań, pomimo braku określonych wyraźnie jej przyczyn (zarówno stronniczość wynikająca z publikacji, jak i żaden konkretny czynnik nie odpowiadał za znaczną część tej zmienności). Ostatecznie, podane szacunkowe wartości ryzyka dla nowotworów o określonych lokalizacjach są oparte na małym materiale. W przypadku czerniaka obliczone zostały w oparciu o wyniki niewielu badań nad tym tematem, co powoduje, że nie jest możliwe wyciągnięcie na ich podstawie ostatecznych wniosków. Niemniej jednak, ta subanaliza ilustruje potrzebę dalszych badań nad ryzykiem nowotworów o określonej lokalizacji a PD.

Podsumowując, wyniki badania autorów sugerują, że u pacjentów z PD ryzyko rozwoju zarówno nowotworów związanych, jak i niezwiązanych z paleniem tytoniu jest większe. Pomimo ograniczeń obejmujących niewyjaśnioną heterogenność badań i możliwą stronniczość wynikającą z badań nad śmiertelnością, obserwowana zależność utrzymuje się niezależnie od projektu badania, okresu obserwacji i charakterystyki badania. Dla potwierdzenia obserwacji potrzebne są dodatkowe badania epidemiologiczne, w których zostaną wykluczone przypadki czerniaka i inne nowotwory skóry, i które dostarczą informacji o określonych lokalizacjach nowotworów, jak i raka sutka. Potrzebne są również dalsze badania nad potencjalnymi mechanizmami biologicznymi tłumaczącymi odwrotną zależność między PD i nowotworami, ponieważ wiedza na ten temat może pomóc w zapobieganiu i leczeniu tych chorób.

leżnie od projektu badania, okresu obserwacji i charakterystyki badania. Dla potwierdzenia obserwacji potrzebne są dodatkowe badania epidemiologiczne, w których zostaną wykluczone przypadki czerniaka i inne nowotwory skóry, i które dostarczą informacji o określonych lokalizacjach nowotworów, jak i raka sutka. Potrzebne są również dalsze badania nad potencjalnymi mechanizmami biologicznymi tłumaczącymi odwrotną zależność między PD i nowotworami, ponieważ wiedza na ten temat może pomóc w zapobieganiu i leczeniu tych chorób.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

© Springer Science + Business Media B.U. 2010. Reprinted with kind permission from Springer Science + Business Media: Cancer Causes and Control, Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis, Volume 21, May 2010, 697-707, Archana Bajaj, Jane A. Driver and Eva S. Schernhammer.

PIŚMIENNICTWO

1. Inzelberg R, Jankovic J (2007) Are Parkinson disease patients protected from some but not all cancers? *Neurology* 69 (15): 1542–1550
2. West AB, Dawson VL, Dawson TM (2005) To die or grow: Parkinson's disease and cancer. *Trends Neurosci* 28 (7): 348–352
3. Staropoli JF (2008) Tumorigenesis and neurodegeneration: two sides of the same coin? *Bioessays* 30 (8): 719–727
4. Driver JA, Logroscino G, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T (2007) A prospective cohort study of cancer incidence following the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16 (6): 1260–1265
5. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K (2006) Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology* 17 (5): 582–587
6. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Møller H (2005) Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer* 92 (1): 201–205
7. Vanacore N, Spila-Alegiani S, Raschetti R, Meco G (1999) Mortality cancer risk in parkinsonian patients: a population-based study. *Neurology* 52 (2): 395–398
8. Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, Frederiksen K, Friis S (2007) Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Mov Disord* 22 (9): 1252–1257
9. Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson G, Rennie D et al (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283: 2008–2012
10. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G et al (2006) Long-term survival of Parkinson's disease. *J Neurol* 253: 33–37
11. Elbaz A, Peterson BJ, Bower JH, Yang P, Maraganore DM, McDonnell SK et al (2005) Risk of cancer after the diagnosis of Parkinson's disease: a historical cohort study. *Mov Disord* 20 (6): 719–725
12. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA (2006) Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord* 21 (4): 446–455
13. Møller H, Møller H, McLaughlin JK, Olsen JH (1995) Occurrence of different cancers in patients with Parkinson's disease. *BMJ* 310 (6993): 1500–1501
14. Morgante L (2000) Parkinson disease survival: a population based study. *Arch Neurol* 57 (4): 507–512
15. Raschetti R, Spila-Alegiani S, Vanacore N, Ancona C, Meco G (1998) Mortality in a population-based cohort of patients treated with antiparkinsonian drugs. *Acta Neurol Scand* 97 (1): 20–26
16. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G (2007) Prospective case-control study of nonfatal cancer preceding the diagnosis of Parkinson's disease. *Cancer Causes Control* 18 (7): 705–711
17. Elbaz A, Peterson BJ, Yang P, Van Gerpen JA, Bower JH, Maraganore DM et al (2002) Nonfatal cancer preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Epidemiology* 13 (2): 157–164
18. Driver JA, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM, Logroscino G (2008) Parkinson disease and risk of mortality: a prospective comorbidity-matched cohort study. *Neurology* 70 (16 pt 2): 1423–1430

19. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA (1994) Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology* 44 (10): 1865–1868
20. Kondo K (1984) Motor neuron disease and Parkinson's disease are not associated with other disorders at autopsy. *Neuroepidemiology* 3: 182–194
21. Marmot MG (1981) Mortality and Parkinson's disease. In: Rose FC, Capildeo R (eds) *Research progress in Parkinson's disease*. Pitman Medical, Kent, pp 9–16
22. Pritchard PB III, Netsky MG (1973) Prevalence of neoplasms and causes of death in paralysis agitans. A necropsy study. *Neurology* 23 (3): 215–222
23. Levine RL, Jones JC, Bee N (1992) Stroke and Parkinson's disease. *Stroke* 23 (6): 839–842
24. Di Rocco A, Molinari SP, Kollmeier B, Yahr MD (1996) Parkinson's disease: progression and mortality in the L-DOPA era. *Adv Neurol* 69: 3–11
25. *Vital Statistics of the United States, 1963*. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 1965
26. *The health consequences of smoking: a report of the surgeon general*. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, Office on Smoking and Health; 2004
27. Walker AM (1991) Observation and inference: an introduction to the methods of epidemiology. Newton Lower Falls, Epidemiology Resources Inc
28. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7: 177–188
29. Cochran WG (1954) Some methods for strengthening the common v_2 tests. *Biometrics* 10 (4): 417–451
30. Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D (1999) Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic metaanalysis. *Am J Epidemiol* 150: 206–215
31. Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50 (4): 1088–1101
32. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315 (7109): 629–634
33. Stata commands for meta-analyses. STATA 2001. [online]. Available at: www.stata.com
34. Barbeau A, Joly JG (1963) Parkinson et cancer. *Union Med Can* 92: 169–174
35. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD (2004) Parkinsonism in Ontario: comorbidity associated with hospitalization in a large cohort. *Mov Disord* 19 (1): 49–53
36. Jansson B, Jankovic J (1985) Low cancer rates among patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 17 (5): 505–509
37. Minami Y, Yamamoto R, Nishikouri M, Fukao A, Hisamichi S (2000) Mortality and cancer incidence in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 247 (6): 429–434
38. Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S et al (2003) The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 60 (1): 87–93
39. Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ (2009) Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis, and Parkinson's disease: record-linkage studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
40. D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Epifanio A, Callari G, Salemi G et al (2004) Tumor diagnosis preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 19 (7): 807–811
41. Powers KM, Smith-Weller T, Franklin GM, Longstreth WT Jr, Swanson PD, Cheekoway H (2006) Diabetes, smoking, and other medical conditions in relation to Parkinson's disease risk. *Parkinsonism Relat Disord* 12 (3): 185–189
42. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT (1987) A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 37 (2): 226–232
43. Ben-Shlomo Y, Marmot MG (1995) Survival and cause of death in a cohort of patients with Parkinsonism: possible clues to aetiology? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58 (3): 293–299
44. Beyer MK, Herlofson K, Arslan D, Larsen JP (2001) Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 103 (1): 7–11
45. Fall PA, Saleh A, Fredrickson M, Olsson JE, Granerus AK (2003) Survival time, mortality, and cause of death in elderly patients with Parkinson's disease: a 9-year follow-up. *Mov Disord* 18 (11): 1312–1316
46. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K (1983) Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. *Arch Neurol* 40 (3): 151–154
47. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM (1999) The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 (3): 300–307
48. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17 (5): 427–442
49. Kessler II (1972) Epidemiologic studies of Parkinson's disease. II. A hospital-based survey. *Am J Epidemiol* 95 (4): 308–318
50. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R (1997) Mortality from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 54 (3): 260–264
51. Wermuth L, Stenager EN, Stenager E, Boldsen J (1995) Mortality in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 92 (1): 55–58
52. Westlund K, Hougen A (1956) Cancer as a cause of death among patients with other chronic diseases. *J Am Med Assoc* 162: 1003
53. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2005. Natl Cancer Inst. [online]. Available at <http://seer.cancer.gov>
54. Riggs JE (1999) Mortality cancer risk in parkinsonian patients: a population-based study. *Neurology* 53 (5): 1158–1159
55. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ (2002) A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 52: 276–284
56. McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW (2004) Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56 (1): 149–162
57. Montagut C, Rovira A, Albanell J (2006) The proteasome: a novel target for anticancer therapy. *Clin Transl Oncol* 8 (5): 313–317
58. Schernhammer E, Chen H, Ritz B (2006) Circulating melatonin levels: possible link between Parkinson's disease and cancer risk? *Cancer Causes Control* 17 (4): 577–582
59. Zanetti R, Loria D, Rosso S (2006) Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: causal or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res* 16 (3): 201–206
60. Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV (2003) Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: causality or coincidence? *Parkinsonism Relat Disord* 9 (6): 321–327
61. *Cancer Statistics 2008*, American Cancer Society. [online]. Available at: http://www.cancer.org/docroot/PRO/content/PRO_1_1_Cancer_Statistics_2008_Presentation.asp

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,
Warszawa

Występowanie nowotworów u osób z chorobą Parkinsona jest ważnym zagadnieniem klinicznym i interesującym problemem badawczym. Pierwsze doniesienia dotyczyły możliwości nawrotu czerniaka u osób leczonych lewodopą (1972 r.) (teoretycznie uzasadnione, ponieważ lewodopa jest substratem w syntezie dopaminy i melaniny) i doprowadziły do sformalizowania przeciwwskazania leczenia preparatami lewodopy u osób z chorobą Parkinsona i czerniakiem. Wątpliwości dotyczące ryzyka rozwoju nowotworu skóry u osób z chorobą Parkinsona otrzymujących leczenie przeciwparkinsonowskie (lewodopa, agoniści dopaminy, rasagilina) zainicjowały liczne badania epidemiologiczne. W 2010 r. ukazał się przegląd 26 badań (opublikowanych w latach 1966-2008) (Ferreira i wsp.¹) dotyczących współwystępowania raka skóry i choroby Parkinsona. Wyniki prac wskazują na większą częstość występowania czerniaka skóry i innych typów raka skóry u osób z chorobą Parkinsona niż w populacji ogólnej. Jednak wyniki powyższych badań, podobnie jak obserwacje Hoehn i Yakra (1967 r.), sugerują ogólne mniejsze ryzyko rozwoju raka u osób z chorobą Parkinsona (z wyjątkiem ra-

ka tarczycy i raka piersi, w których ryzyko wydaje się większe, podobnie jak w raku skóry).

Komentowany artykuł zawiera obszerny przegląd badań i metaanalizę 29 prac (opublikowanych w latach 1966-2009), obejmujących łącznie ponad 100 000 osób z chorobą Parkinsona. Potwierdziły one ogólnie mniejsze ryzyko występowania raka u tych osób (po wykluczeniu raka skóry). Wpływ czynników ryzyka (płeć, wiek, palenie tytoniu) nie jest jeszcze oczywisty, dlatego badania powinny obejmować etiopatogenezę nowotworów i choroby Parkinsona. Nie wiemy także, co odpowiada za zmniejszone ryzyko występowania raka wśród osób z chorobą Parkinsona. Autorzy omawianej pracy dyskutują ewentualne znaczenie dysregulacji procesów rozpadu białek oraz kontroli cyklu komórkowego lub zaburzenia stężenia melatoniny we krwi chorych.

Zmianie ulega pogląd dotyczący etiopatogenezy występowania raka skóry u osób z chorobą Parkinsona. Ferreira i wsp. sugeruje, że w zwiększaniu ryzyka występowania raka skóry nie ma znaczenia droga biochemiczna, lecz wrażliwość na uszkodzenie skóry powodowane słońcem.

Obecnie brakuje zaleceń dotyczących konieczności wykonywania regularnych badań dermatologicznych u osób z chorobą Parkinsona leczonych lekami przeciwparkinsonowskimi, jednak lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do nowotworowych zmian skórnych.

PIŚMIENNICTWO

1. Ferreira JJ, et al. Skin cancer and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010, 25 (2): 139-48.