

Tumorer i centralnervesystemet hos børn

En evaluering af Cancerregisterets kompletthed og validitet

Stud.scient. Rikke Thorsteinsson, cand.scient. Mette Sørensen, stud.med. Thomas L. Jensen, klinisk assistent Tine M. Bernhardt-sen, professor Flemming Gjerris, afdelingslæge Henrik Carsten-sen, overlæge Kjeld Schmiegelow & programleder Ole Raaschou-Nielsen

Kræftens Bekæmpelse, København, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning,
H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Neurokirurgisk Klinik, og
H:S Rigshospitalet Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Resume

Introduktion: Formålet var at vurdere kompletthed og validitet af Det Danske Cancerregister (CR) med hensyn til tumorer diagnosticeret i 1980-1996 i centralnervesystemet (CNS) hos børn.

Materiale og metoder: I CR identificerede vi 640 tilfælde diagnosticeret i 1980-1996. Journaler blev indhentet fra landets sygehuse. Komplettheden blev undersøgt ved at sammenholde CR med Landspatientregisteret (LPR) og en klinisk database. Validiteten af CR blev vurderet ved at sammenligne den registrerede morfologi og diagnosdato med oplysninger fra journalerne.

Resultater: Komplettheden af CR i forhold til LPR og den kliniske database var på hhv. 98% og 99%, og overensstemmelsen mellem CR og journalerne for morfologidiagnoser var på 82%. Overensstemmelsen varierede mellem CNS-tumor-hovedgrupper og var på 84% for astrocytomer, 88% for ependymer, 95% for medulloblastomer, 47% for »andre gliomer« og 76% for »diverse«. For yderligere 7% af det samlede antal tilfælde var diagnoserne delvist overensstemmende, idet tumorerne var registreret i de korrekte hovedgrupper, men undertypeklassificeringen af morfologien var ukorrekt, 6% tilhørte ifølge journalen en anden CNS-tumor-hovedgruppe end registreret i CR, og 5% var ifølge journalen enten en CNS-tumor uden for studiets afgrænsningskriterier, observatio pro eller ikke en tumor. For 88% af de 640 tilfælde var der overensstemmelse mellem diagnosemåned angivet i CR og journalen.

Konklusion: Komplettheden af CR's registrering af CNS-tumorer hos børn er høj, mens validiteten af den morfologiske diagnose varierer mellem de forskellige hovedgrupper. Denne relativt lave validitet kan skyldes, at neuropatologisk klassifikation er kompliceret.

Cancerregisteret (CR) har registreret incidente kræfttilfælde i Danmark siden 1943 og anvendes bl.a. som udgangspunkt for epidemiologisk forskning, forebyggelsesplanlægning og vurdering af screeningsprogrammer. Derfor er pålideligheden af CR essentiel, og evalueringer bør gennemføres jævnligt. Evalueringer af CR kan vedrøre bestemmelse af såvel registerets kompletthed som dets validitet [1, 2].

Kræfttilfælde indberettes til CR fra en eller flere af følgende kilder: diagnosticerende og behandlende hospitalsafdelinger, patologiske afdelinger og praktiserende læger. Frem til 1987 var denne indberetning frivillig, hvorefter den ved lovgivning blev obligatorisk [3]. For at øge komplettheden er CR siden oprettelsen i 1943 blevet koblet til dødsårsagsregisteret og siden 1987 med landspatientregisteret (LPR) via CPR-numrene [3, 4]. En person kan være registreret med forskellige tumorer i CR, således at den unikke registreringsnøgle for en tumor er CPR-nummer kombineret med tumornummer. Nye kræfttilfælde er indtil 2004 indberettet til CR via anmeldelsesblanketter og er siden 1978 klassificeret i CR efter International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) med en morfologikode på fem cifre og en topografikode på fire cifre [4-7]. De første fire cifre af morfologikoden angiver tumorhistologien, og det femte ciffer angiver tumorens malignitetsgrad [5]. I mange tilfælde er der indsendt flere anmeldelser af samme tumor til CR, dels fordi alle involverede afdelinger skal anmelde de kræfttilfælde, der er nye for afdelingen, og dels fordi diagnosen kan revideres undervejs i et forløb, hvilket bør resultere i en ny anmeldelse.

Kodningen af tumorer gennemføres ud fra en samlet vurdering af alle anmeldelser.

Formålet med dette studie var at evaluere komplettheden og validiteten af CR med hensyn til registrering af centralnervesystem (CNS)-tumorer hos børn over en 16-års-periode. Evalueringen blev gennemført med hospitalsjournaler, LPR og en klinisk database som reference.

Materiale og metoder

I CR identificeredes 640 tilfælde, der opfyldte følgende kriterier: patienterne skulle være 0-14 år ved diagnose i perioden 1980-1996 og bosiddende i Danmark på diagnosetidspunktet, dog ikke på Færøerne eller Grønland, og der skulle være tale om en primær CNS-tumor, der faldt inden for en af følgende fem diagnostiske grupper: ependymer, astrocytomer, medulloblastomer, »andre gliomer« eller »diverse intrakrani-ale og intraspinalne neoplasmer«, der udgør samtlige grupper inden for kategorien CNS og diverse intrakrani-ale og intra-spinalne neoplasmer efter klassifikation foreslået af *Birch & Marsden* [8]. Derudover har vi medtaget primitive neuroektodermal tumor (PNET) i gruppen medulloblastomer. Metastaser er ikke inkluderet i undersøgelsen.

LPR har eksisteret siden 1977 og indeholder oplysninger om alle somatiske patienter indlagt på danske sygehuse [9, 10]. Indberetning er obligatorisk, og registreringsdata omfatter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

blandt andet indlæggelses- og udskrivningsdato samt diagnose.

To landsdækkende kliniske databaser for CNS-tumorer hos børn er etableret af en af forfatterne ved Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet: en for perioden 1960-1984 og en for perioden 1985-1999 [11]. Disse databaser benævnes i det efterfølgende under et som »den kliniske database«. Oplysningerne i den kliniske database er indsamlet via samarbejde med læger fra de neurokirurgiske, radioterapeutiske/onkologiske, pædiatriske og neuropatologiske afdelinger landet over, der har indsendt registreringsskemaer for hver enkelt CNS-tumor.

Vi vurderede validiteten af CR ved at sammenligne CR-registrering og journal med hensyn til cancermorfologi og diagnosedato. Der blev indhentet journalmateriale fra landets sygehuse, der for størstedelen indeholdt svar fra billeddiagnostiske undersøgelser samt patologisvar, i de tilfælde hvor tumorvæv var blevet undersøgt. På baggrund af journalerne blev hver tumordiagnose tildelt en ICD-O-kode og en diagnosedato uafhængigt af, hvad der var registreret i CR. I tvivlstilfælde blev journalen vurderet af en specialist (neuropatolog eller børneonkolog).

Ved fastsættelse af diagnosedatoen ud fra journalerne anvendte vi den første dato for enten billeddiagnostisk indikation eller for udtagning af væv til histologisk undersøgelse, der bekræftede en tumor eller indikerede en tumor, som senere blev bekræftet (i tre tilfælde dog observatio pro (obs. pro) ifølge journalerne). Hvis diagnosen først blev stillet ved sektion, anvendtes dødsdatoen. I CR anvendes der måned og år for første kontakt med sundhedssystemet vedrørende pågældende sygdom som diagnosetidspunktet [3]. Tilfælde hvor diagnosedato i journal og CR faldt inden for to på hinanden følgende måneder, betragtede vi som overensstemmende.

Resultater

Komplethed

Af de 640 tilfælde fra CR var 233 registreret med en diagnosedato i perioden 1980-1986, det vil sige før rutinemæssig kobling mellem CR og LPR indførtes. Ved kobling mellem CR og LPR for denne periode identificerede vi ni tilfælde i LPR, der efter journalgennemgang faldt inden for de anvendte kriterier, og som ikke var blandt de 233 fra CR. Af disse var fire registreret i CR, men uden for undersøgelsens kriterier (eksempelvis neurofibrom og neuroblastom), mens fem ikke fandtes i CR. Den relative komplethed estimerede vi til 97,9% ved at dividere antallet af tumorer identificeret i CR (233 + 4) med det samlede antal identificerede tumorer, når både CR og LPR blev anvendt som kilde (233 + 9).

Ved kobling mellem CR og den kliniske database for perioden 1980-1996 identificerede vi 20 tilfælde, der ikke var blandt de 640 fra CR, og som efter journalgennemgang faldt inden for de anvendte kriterier. Af disse var 16 registreret i CR, men uden for de anvendte kriterier (eksempelvis neuro-

Tabel 1. Validering af diagnoser i Cancerregisteret ved hjælp af hospitalsjournaler over tumorer fundet i centralnervesystemet hos børn i perioden 1980-1996.

Registreret i Cancerregisteret som	n	Korrekt registreret %	Inden for hovedgruppe %	Uden for hovedgruppe %
Astrocytom	243	84,4	94,3	5,7
Ependymom	57	87,7	96,5	3,5
Medulloblastom/primitiv neuroektodermal tumor	108	95,4	95,4	4,6
Andre gliomer	30	46,7	56,7	43,3
Diverse	198	75,8	82,3	17,7
I alt	636	82,1	89,2	10,8

fibrom og neuroblastom), mens fire ikke var registreret i CR. Den relative komplethed af CR estimerede vi til 99,4% ved at dividere antallet af tumorer, der var identificeret i CR (640+16) med det samlede antal identificerede tumorer, når både CR og den kliniske database blev anvendt som kilde (640+20). Syv af de 20 tumorer var fundet hos børn med neurofibromatose.

Validering

Fire ud af de 640 tilfælde, der var identificeret i CR, udgik pga. mangelfulde journaloplysninger, hvorfor valideringen blev foretaget på basis af 636 tilfælde.

Af de 636 tilfælde fra CR var den morfologiske diagnose fuldstændig overensstemmende med journaloplysningerne for 82,1% vedkommende, mens 89,2% var registreret i den korrekte hovedgruppe (**Tabel 1**). Tumorer, der ikke var korrekt registreret, men dog inden for den korrekte hovedgruppe (i alt 7,1%), havde typisk forskellig undertypeklassifikation af diagnosen f.eks. for uspecificeret astrocytom, fibrillært astrocytom eller pilocystisk astrocytom eller forskel mellem malignitetsgrader, primært mellem benign og »usikker« eller »usikker« og malign for ikkehistologisk verificerede tumorer. Af **Tabel 1** fremgår, at andelen af tumorer, der var korrekt registreret i CR, ifølge journalen varierede hovedgrupperne imellem: 84,4% af astrocytomer, 87,7% af ependymer, 95,4% af medulloblastomer/PNET, 46,7% af »andre gliomer« og 75,8% af »diverse intrakraniale og intraspinalne neoplasmer«.

Af de 636 tumorer i CR var 10,8% registreret uden for hovedgruppe ifølge journalen (**Tabel 1**). Fordelingen af disse tumorer efter journaloplysninger fremgår af **Tabel 2**. Hovedgrupperne »andre gliomer« og »diverse intrakraniale og intraspinalne neoplasmer« havde den højeste andel af ukorrekt registrerede tumorer i CR med hhv. 43,3% og 17,7% (**Tabel 2**). Blandt CR's fejlregistrerede »andre gliomer« var langt hovedparten ifølge journalen astrocytomer eller tilhørte gruppen »diverse intrakraniale og intraspinalne neoplasmer«, mens CR's fejlregistrerede »diverse intrakraniale og intraspinalne neoplasmer« ifølge journalen hovedsageligt var tumorer uden for dette studies inklusionskriterier eller ikketumorer (**Tabel 2**). I alt var 0,5% af de 636 tumorer fra CR obs. pro, 2,4% tumorer

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 2. Procentvis fordeling af tumorer, der i Cancerregisteret var registreret uden for den ifølge journalen korrekte hovedgruppe.

Tumor registreret i journal som	Tumor registreret i Cancerregisteret som				
	astrocytom (n=243)	ependymom (n=57)	medulloblastom/ primitiv neuroektodermal tumor (n=108)	andre gliomer (n=30)	diverse (n=198)
Astrocytom	–	0	0,9	16,7	4,0
Ependymom	0,4	–	0	3,3	0
Medulloblastom/primitiv neuroektodermal tumor	0,8	0	–	0	1,0
Andre gliomer	1,2	0	0	–	0
Diverse	2,5	1,8	2,8	16,7	–
Observatio pro	0	0	0	0	1,5
Ikke tumor	0,4	0	0	6,7	5,1
Tumor uden for inklusionskriterier	0,4	1,8	0,9	0	6,1
I alt uden for korrekt hovedgruppe	5,7	3,5	4,6	43,3	17,7

uden for studiets inklusionskriterier, og 2% var ikke tumorer ved gennemgang af journaler, mens de i CR havde fået en tumordiagnose inden for en af CNS-tumor-hovedgrupperne. 6% var ifølge journalerne tumorer inden for studiets inklusionskriterier, men hørte til en anden hovedgruppe end den, de var registreret under i CR. Vi undersøgte overensstemmelse mellem diagnosemånedene angivet i CR og i journalerne. Et tilfælde blev udelukket, da der manglede oplysninger om diagnosedato i journalen. I 556 ud af de 635 tilfælde (87,6%) var der højst en måneds forskel. For 51 tilfælde (8%) var diagnosedatoen fra journalen tidligere end diagnosedatoen registreret i CR (14 tilfælde med over et års forskel), og for 28 tilfælde (4,4%) var CR's diagnosedato tidligere end diagnosedatoen i journalen (otte tilfælde med over et års forskel).

Diskussion

CR's relative kompletthed i forhold til LPR for CNS-tumorer hos børn diagnosticeret i perioden 1980-1986 var 97,9%, mens komplettheden af CR i forhold til en klinisk database var 99,4%. Dette indikerer, at den rutinemæssige kobling med LPR har øget komplettheden af CR. Tidligere evalueringer af CR har vist en tilsvarende høj kompletthed. Evaluering af registrering af livmoderhalskræft i CR i forhold til en klinisk database viste at 97,8% af de identificerede tilfælde var registreret i CR [12]. En kobling foretaget mellem CR og LPR for alle cancerdiagnoser stillet i 1977 viste en kompletthedsgrad for CNS-tumorer i CR på 93% [13]. For brystkræft har man i to studier evalueret CR i forhold til Danish Breast Cancer Cooperative Group-databasen (DBCG) og fundet en registreringskompletthed på henholdsvis 100% og 96% [14, 15]. CR's absolutte kompletthed er svær at vurdere ved registersammenligning, da der for ethvert sammenligningsgrundlag vil være en risiko for, at det ikke er fuldstændigt. LPR og den kliniske database blev valgt som referencer i dette studie, da vi forventer, at disse registre inkluderer langt hovedparten af CNS-tumorer hos børn i Danmark.

Den morfologiske diagnose var i 82,1% af alle tilfælde identificeret i CR i fuldstændig overensstemmelse med oplysningerne i hospitalsjournalen. I en tidligere validering, hvor man kobledede CR med LPR, fandt man en diagnoseoverensstemmelse på 85% for alle tumortyper, og i et studie af brystkræftregistrering i CR i forhold til DBCG fandt man, at validiteten var 99% for diagnose og malignitet af tumor [13, 14]. En væsentlig årsag til CNS-tumorerne noget lavere validitet er vanskeligheder ved at udtage en vævsprøve på grund af tumorerne anatomiske placering, og diagnosen stilles derfor ud fra billeddiagnostiske undersøgelser. Som følge af små biopsier fra vanskeligt tilgængelige områder eller fordi grænserne mellem f.eks. dysplastiske forandringer og lavgradsgliomer kan være flydende, kan to morfologiske diagnoser være stort set lige sandsynlige. Valg af behandling kan da afhænge af prognosen og risikoen for senfølger. Dette behandlingsvalg kan da influere på, hvilken diagnose der efterfølgende anmeldes til CR. I denne validering er udgangspunktet, at journalens neuropatologiske diagnose er korrekt, selv om den afviger fra den kliniske diagnose. Det indebærer, at nogle af de uoverensstemmelser, vi har registreret, ikke nødvendigvis er fejl, men kan skyldes forskellige vurderinger i tilfælde af flere mulige diagnoser. Dertil kommer, at en del af børnene har lange forløb, hvor diagnosen specificeres eller ændres efter den første CR-anmeldelse, men disse ændringer bliver ikke altid anmeldt.

Validiteten varierer imellem de fem diagnostiske hovedgrupper. Medulloblastomer/PNET er hyppigst registreret korrekt. Tumorerne i denne gruppe er karakteristiske både med hensyn til lokalisation og histologi og kan derfor diagnosticeres med større sikkerhed, hvilket kan være medvirkende til den lave fejlprocent. Astrocytomer og ependymomer har en tilsvarende høj validitet af tumorens diagnostiske hovedgruppe, mens den korrekte registrering af tumorens undertype er lavere. Gruppen »andre gliomer« er den mindste gruppe i CR (30 tilfælde) og den lave validitet (46,7%) skyldes 16 fejlregistrerede tumorer. Gruppen inkluderer tumorer, der sjældent ses hos børn, og tumorer, der diagnostisk kan være

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

svære at skelne fra astrocytomer. Gruppen »diverse intrakranielle og intraspinalne neoplasmer« inkluderer undergrupperne »ikke-histologisk verificerede tumorer« (112 tilfælde i CR) og »uspecificerede neoplasmer«. Det er i høj grad tumorer, der i CR var registreret i en af disse to undergrupper, som i journalerne blev fundet at være uden for studiets inklusionskriterier, at være angivet med uoverensstemmende malignitetsgrad eller ikke at være tumorer. Ikkehistologisk verificerede tumorer blev tildelt malignitetsgrad ved en subjektiv vurdering ud fra journalen, hvilket kan forklare forskelle i forhold til registreringen i CR.

Fejlregistrering af tumormorfologien i CR kan ske, hvis anmeldelsen til CR er udfyldt forkert eller kodes forkert i CR. Validiteten af ICD-O-kodningen foretaget af CR ud fra anmeldelsesblanketterne er tidligere evalueret for cancer hos børn, og man fandt, at kun 0,6% af kodningerne krævede justeringer [16]. Dette samt den høje kompleksitet indikerer, at den væsentligste kilde til fejlregistrering er udfyldelsen af anmeldelsesblanketterne og/eller manglende anmeldelse ved ændret diagnose.

I ca. to tredjedele af de tilfælde, hvor diagnosedatoen er uoverensstemmende, er journaldiagnosedatoen før CR's diagnosedato. Dette er overraskende, da CR's dato burde være første kontakt med sundhedssystemet [3] og dermed før eller samtidig med, at tumoren indikeres ved skanning eller verificeres histologisk. Forklaringen kan være, at tumoren først er anmeldt sent i forløbet. I en tredjedel af uoverensstemmelserne er CR's diagnosedato den tidligste. I disse tilfælde er der på anmeldelsesblanketten angivet dato for første kontakt med sundhedssystemet angående en tumor, der efterfølgende bekræftes ved skanning eller histologisk undersøgelse.

Korrespondance: *Ole Raaschou-Nielsen*, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, DK-2100 København Ø.
E-mail: ole@cancer.dk

Antaget: 27. februar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. *Epidemiol Rev* 1980;2:210-20.
- Sørensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol* 1996;25:435-42.
- Storm HH. The Danish Cancer Registry, a self-reporting national cancer registration system with elements of active data collection. *IARC Sci Publ* 1991; 95:220-36.
- Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH et al. The Danish Cancer Registry: history, content, quality and use. *Dan Med Bull* 1997;44:535-9.
- International Classification of Diseases for Oncology. Geneva: WHO, 1976.
- Storm HH, Manders T, Friis S et al. *Cancer Incidence in Denmark 1988*. København: Danish Cancer Society, 1991.
- Kleihues P, Cavenee WK. *World Health Organisation Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000.
- Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987;40:620-4.
- Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J et al. The Danish National Hospital Register. *Dan Med Bull* 1999;46:263-8.
- Nickelsen TN. Datavaliditet og dækningsgrad i Landspatientregisteret. *Ugeskr Læger* 2002;164:33-7.
- Gjerris F, Agerlin N, Borgesen SE et al. Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-1984. *Childs Nerv Syst* 1998;14:302-11.
- Storm HH. Completeness of cancer registration in Denmark 1943-1966 and efficacy of record linkage procedures. *Int J Epidemiol* 1988;17:44-9.
- Østerlind A, Jensen O M. Evaluering af cancerregistrering i Danmark 1977. *Ugeskrift for læger* 1985;185:2483-8.
- Jensen AR, Overgaard J, Storm HH. Validity of breast cancer in the Danish Cancer Registry. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:359-64.
- Rostgaard K, Holst H, Mouridsen HT et al. Do clinical databases render population-based cancer registers obsolete? The example of breast cancer in Denmark. *Cancer Causes Control* 2000;11:669-74.
- De Nully BP, Hertz H, Olsen JH et al. Incidence of childhood cancer in Denmark 1943-1984. *Int J Epidemiol* 1989;18:546-55.