

# EPIDEMIOLOŠKE ZNAČILNOSTI RAKA PROSTATE V SLOVENIJI

Vera Pompe-Kirn

***Ključne besede:** rak prostate, trendi in napoved incidence, pretok in preživetje bolnikov, Slovenija*

## Izvleček

Izhodišča. Incidenca raka prostate po svetu in v Sloveniji narašča. Slovenija je v obdobju 1988-92 z incidenco 22,2/100.000 moških sodila med manj obremenjene države v Evropi in v svetu. V prispevku podrobneje razčlenjujemo trende in napoved incidence raka prostate v Sloveniji ter pretok, zdravljenje in preživetje bolnikov.

Gradivo in metode. Obdelani so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo za leta 1961-94. Poleg standardnih epidemioloških metod smo za napoved in podrobnejšo razčlenitev uporabili še APC model.

Izsledki. Incidenca raka prostate je naraščala v Sloveniji od leta 1950 dalje. Leta 1994 je zbolelo 261 moških. Rak prostate je bolezen starih. Pri starejših od 75 let je s 17% po pogostnosti na prvem mestu. Tudi v Sloveniji se bo z večanjem števila starih moških število novih primerov raka prostate povečevalo neglede na to, da kohortna analiza ne kaže večje obremenjenosti mlajših generacij. Za leta 2000-2004 predvidevamo letno že okoli 317 novih primerov. Opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov se je v obdobju 1963-92 statistično značilno povečevalo, relativno petletno preživetje za leta 1963-67 je bilo 32%, za leta 1988-92 pa 47%.

Zaključki. Incidenca raka prostate bo v Sloveniji nedvomno naraščala. Osvojitve enotne doktrine za detekcijo, diagnostiko in zdravljenja tega raka pri nas bo prav gotovo lahko pripomogla k izboljšanju kakovosti in dolžine preživetja bolnikov v Sloveniji.

## Uvod

Incidenca raka prostate po svetu močno narašča (1). Največji problem je v razvitih deželah Evrope, Amerike in Avstralije z visoko pričakovano življensko dobo (2). Tam je rak prostate med raki pri moških na prvem mestu. V obdobju 1988-92 je povprečno letno zbolelo okoli 150/100.000 moških. Za leto 1985 je Parkin izračunal, da je v svetu na novo zbolelo za rakom prostate okoli 250.000 moških (3). V letu 1995 je to število verjetno že preseglo 300.000.

V Sloveniji je bil leta 1994 rak prostate z 261 novimi primeri ali 7% vsega raka pri moških na petem mestu (4). Tveganje zbolevanja do 75.leta starosti je bilo 2,6/100.

Z grobo incidenčno stopnjo 22,2/100.000 moških je bila v letih 1988-92 Slovenija med 28 izbranimi evropskimi regijami na 23. mestu. Tveganje zbolevanja do 75. leta starosti (2,22/100) je bilo v Sloveniji osem- do devetkrat manjše kot pri črnih v ZDA (17,5/100), triinpolkrat manjše kot v švicarskem kantonu Zurich, trikrat manjše kot na Švedskem in dvakrat manjše kot na Finskem in Nizozemskem. Manjše vrednosti kot pri nas so zabeležili na Poljskem, nekaterih predelih Španije in Portugalske, v Latviji, na Hrvaškem in v Belorusiji, izven Evrope pa na Daljnem vzhodu (Japonska, Indija, Singapur, Hongkong, Tajska (0,08/100 - 1,1/100) ter redko posejanih registrih raka v Afriki (2).

V prispevku podrobneje razčlenjujemo trend in napoved incidence raka prostate v Sloveniji ter pretok, zdravljenje in preživetje bolnikov.

### **Gradivo in metode**

Gradivo so objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka za Slovenijo (Registra). Register zbira in obdeluje podatke o klinično manifestnem, incidentnem, okultnem in latentnem raku. Odstotek latentnega, pri obdukciji odkritega raka, je v obdobju 1992-94 med registriranimi primeri raka prostate znašal 3%, odstotek incidentnega, pri mikroskopskem pregledu bioptičnega materiala slučajno odkritega raka, pa približno 12 % (realni odstotek je verjetno večji, ker vsi primeri niso prijavljeni oz. niso kot taki označeni na prijavnica).

Zanesljivost podatkov o raku prostate je slabša kot pri vseh rakah skupaj. 6% primerov je bilo v letih 1992-94 registriranih na podlagi zdravniških poročil o vzroku smrti, med redno registriranimi je bilo 90% primerov mikroskopsko potrjenih.

Zaradi večje razumljivosti za ne-epidemiologe so v prikazu navedene standardne incidenčne stopnje. Zapletenejši izračuni so podani opisno.

Groba stopnja je število novih primerov bolezni na 100.000 oseb, starostno specifična stopnja pove to relativno število v posamezni petletni starostni skupini, kumulativna stopnja do 74. leta starosti pa pove, kolikšna je verjetnost pri novorojenčku, da bo zbolel do vključno 74. leta starosti. Slednja je pomembna pri primerjanju obremenjenosti populacij z različno starostno strukturo. Navedene stopnje so računane za eno leto ali pa kot povprečne letne za petletna obdobja.

S kohortno analizo opazujemo trend starostno specifične incidence po posameznih rojstnih kohortah (generacijah, rojenih v različnih časovnih obdobjih), da bi ugotovili, ali so različne generacije različno ogrožene, ker so bile nekatere bolj druge manj izpostavljene znanim in neznanim nevarnostnim dejavnikom .

Pri raku prostate je zaradi uvajanja novih diagnostičnih možnosti v letih 1960-1995 v svetu in pri nas (nazadnje PSA test) pomemben še tim. učinek obdobja, ko se registrirana incidenca bolezni zviša zaradi novih diagnostičnih metod. Ta učinek ponavadi prizadene vse generacije in vse starostne skupine zbolelih v določenem obdobju.

Napoved incidence smo računali s posplošenim linearnim modelom, ki temelji na učinku vpliva starosti, obdobja in kohorte, upoštevajoč incidenco v letih

1965-1994 in napoved prebivalcev R Slovenije do leta 2009. Uporabili smo programski paket GLIM (5).

Stadij bolezni so opredeljevali v Registru glede na razpoložljive podatke na prijavnica: lokaliziran (kar naj bi ustrezalo T1 in T2), regionarno razširjen (T3 ali/in prizadetost regionarnih bezgavk), oddaljen in neznan. Razpoložljivi podatki na prijavnica so v večini primerov skromni.

Opazovani odstotek preživetja upošteva vse smrti neglede na vzrok smrti in je odraz dejanske umrljivosti v opazovani skupini bolnikov. Pričakovani odstotek preživetja pove, kako dolgo bi opazovani bolniki živeli, če ne bi zboleli za rakom. Izračunamo ga s pomočjo tablic umrljivosti in dejanske starostne strukture opazovanih bolnikov. Relativni odstotek preživetja je količnik med opazovanim in pričakovanim odstotkom preživetja. Primeren je za opazovanje preživetja različnih starostnih skupin bolnikov in za primerjavo v daljšem časovnem obdobju, ko se je pričakovana življenjska doba iste populacije spreminjala.

## **Izsledki**

Rast incidence raka prostate lahko spremljamo v Sloveniji od leta 1950, od pričetka registracije raka v Sloveniji. Povprečni letni porast grobe incidence je bil za rak prostate strmejši kot za vse rake predvsem v 60. letih (slika 1). Leta 1994 je zbolelo 261 moških, tveganje zbolevanja do vključno 74. leta starosti je bilo 2,6/100.

Rak prostate je bolezen starih. Pri nobenem drugem raku se incidenca s starostjo ne povečuje v taki meri (slika 2). Pri moških, starih manj kot 50 let je prava redkost. Pri moških, starih 75 let in več, pa je s 17% po pogostnosti na prvem mestu. V opazovanem 34 - letnem obdobju se je incidenca po 55. letu starosti večala v vseh starostnih skupinah, po 75. letu pa se je skoraj podvojila.

Pri vsem opisanem porastu kohortna analiza kakšne večje obremenjenosti mlajših generacij ni pokazala. Zapletenejši matematični računi so pokazali, da ima starost največji vpliv na večanje incidence, vpliv kohorte se je nakazoval samo do generacije rojene okoli leta 1925, vpliv obdobja pa se je pokazal za prvo polovico 60., 80. in prvo polovico 90. let (5).

Napoved za obdobje 2000-2004 je povprečno letno 317 novih primerov bolezni, za obdobje 2005-2009 pa že 453 (5).

V Zemljevidih incidence raka v Sloveniji 1978-1987 (6) je prikazana porazdelitev incidence po območjih takratnih občin Slovenije. Glede na grobo incidenčno stopnjo je bilo več občin uvrščenih v spodnja dva razreda, glede na kumulativno pa v srednjega. Ponovitev obdelave za mlajše obdobje 1985-94 pa je kot občine z večjim tveganjem poleg Ribnice in Krškega izpostavila še: Metliko, Trebnje, Črnomelj, Tržič in Ravne na Koroškem. Na vseh omenjenih območjih je bila kumulativna incidenca 3/100 ali več ob povprečni slovenski 2,3/100. Nižje vrednosti so bile na Štajerskem, najmanjša v Laškem (0,3/100).

Bolnike z rakom prostate so v letih 1992-94 diagnosticirali po vseh bolnišnicah Slovenije, v 31% na Urološki kliniki v Ljubljani, v 16% v Mariboru, v 10% v Novem mestu, v 9% v Murski Soboti in Slovenj Gradcu, v 7% v Šempetru pri Gorici, v 5% v Celju in v manjših odstotkih še drugod (razpredelnica 1).

**Razpredelnica 1:** Bolnišnice diagnoze in prvega zdravljenja raka prostate, Slovenija 1992-94

<b>BOLNIŠNICA</b>	<b>DIAGNOZA</b>	<b>PRVO ZDRAVLJENJE</b>
KC, UROLOŠKA KLINIKA	232	236
KC, OSTALE KLINIKE	24	7
ONKOLOŠKI INŠTITUT	17	32
SB BREŽICE	3	-
SB CELJE	38	29
SB JESENICE	16	8
SB IZOLA	26	17
SB MARIBOR	117	95
SB MURSKA SOBOTA	70	56
SB NOVA GORICA	52	49
SB NOVO MESTO	75	50
SB PTUJ	3	1
SB SLOVENJ GRADEC	68	63
DRUGE BOLNIŠNICE IN ZAVODI	11	5
<b>S K U P A J</b>	<b>752</b>	<b>648</b>

Po navedbah na prijavnica so 47% bolezni odkrili v lokaliziranem stadiju, v 11% je bila bolezen regionarno razširjena, v 22% pa razsejana. Za 20% primerov pa podatek o razširjenosti bolezni na prijavnici ni bil naveden; sklepamo, da se v tej skupini skrivajo primeri lokalizirane in regionarno razširjene bolezni.

V skupini lokalizirane bolezni je bilo 90 primerov (12%) označenih kot T1N0M0. Najmanj lokalizirane bolezni (33%) je bilo odkrite v starosti 45-54 let, največ (52%) pa v starosti 65-74 let.

Med mikroskopsko potrjenimi primeri je bilo v letih 1990-1994 prijavljenih 776 adenokarcinomov, 231 neopredeljenih karcinomov, 6 prehodnoceličnih, 2 drobnocelična, 1 skvamozni, 1 leiomiosarkom ter 2 neopredeljena malignoma.

V letih 1992-94 je bilo primarno zdravljenih 86% bolnikov. Primarno zdravljenje je bilo pričeto v 36% na Urološki kliniki, v 5% na Onkološkem inštitutu v Ljubljani in v 57% v drugih bolnišnicah Slovenije, največ v Mariboru in Slovenj Gradcu (razpredelnica 1).

Po podatkih na prijavnica Registra je bilo 35% bolnikov samo operiranih, 31% je bilo operaciji dodano hormonsko zdravljenje, 10% je bilo hormonsko zdravljenih, pri 8% je bilo primarno zdravljenje kombinirano kirurško, hormonsko in obsevalno, pri 3% obsevalno in hormonsko. Kemoterapija je bila zabeležena v

različni kombinaciji pri 10% bolnikov, samo obsevanje ali obsevanje in operacija pa pri 2%.

Izmerjeno preživetje bolnikov z rakom prostate je v neki populaciji odvisno tudi od deleža incidentnih rakov v gradivu registra raka. Po podatkih Registra se je opazovano in relativno petletno preživetje bolnikov v obdobju 1963-92 statistično značilno povečevalo. V letih 1963-67 je znašalo relativno petletno preživetje 32%, v letih 1983-87 43% (7), v letih 1988-92 pa 47%.

Mlajši bolniki so imeli najkrajše pet- in desetletno preživetje. V letih 1983-87 je bilo relativno petletno preživetje bolnikov starih 45-54 let 33%, pri starih 55-64 let 50%, pri starih 65-74 let 45% in pri starejših od 75 let 36%, relativno desetletno pa 10%, 22%, 29% in 19%. Razlike v preživetju so bile tudi med bolniki z lokalizirano boleznijo (petletno 41% pri starih 45-54 let in 57% pri starih 65-74 let). Bolniki z neznanim stadijem so imeli boljše preživetje kot tisti z označeno regijarno razširjeno boleznijo. Pri bolnikih z razsejano boleznijo pa se je preživetje s starostjo slabšalo (22% pri starih 45-54 let, 11% pri starih 65-74 let).

Prevalenca konec leta 1994 je bila 875 živih in 47 iz evidence izgubljenih bolnikov.

## **Razprava**

Število novih primerov raka prostate narašča tudi v Sloveniji. Tudi v Sloveniji se bo z večanjem števila starih moških število novih primerov raka prostate povečevalo. Napoved za Slovenijo za obdobje 2000-2004 je povprečno letno 317 novih primerov bolezni, za obdobje 2005-2009 pa že 453.

Ker je zaradi večanja števila starih, problem raka prostate v razvitem svetu vse večji, nevarnostni dejavniki pa še slabo poznani, je v zadnjem času spet več analitičnih epidemioloških raziskav. Poleg prehrane in dednosti se ukvarjajo tudi s poklicno izpostavljenostjo (8,9). V Sloveniji takih raziskav še ni bilo. Podatki različnega tveganja na različnih območjih Slovenije, zlasti tam, kjer je lahko pri delu populacije prišlo do večjega stika z v zvezi z rakom prostate še vedno proučevanimi, a nedognanimi karcinogeni (kadmij, druge kemikalije in drugi delovni postopki), npr. v Mežici in njeni okolici, pa so lahko opozorilo splošnemu zdravniku za skrbnejše preglede moških s teh območij in skrbnejšo anamnezo o pretekli poklicni izpostavljenosti. Težko si predstavljamo, da bi bili prav na omenjenih območjih višje incidence (Metlika, Črnomelj, Trebnje, Ribnica, Ravne na Koroškem, Krško) vzrok le-te samo skrbnejši pregledi in natančnejša diagnostika. Seveda pa je možen vpliv še vseh ostalih, v prispevku Primic-Žakjeve natančneje navedih nevarnostnih dejavnikov.

Precej nižjim vrednostim na Štajerskem pa verjetno botruje tudi dolgoletno brezuspešno dogovarjanje za redno prijavljanje novih bolnikov Registru.

Rezultate populacijskega relativnega petletnega preživetja v Sloveniji zelo težko primerjamo z rezultati drugod, ker je v gradivu posameznih registrov odstotek incidentnega raka prostate zelo različen. Tako tudi avtorji knjige o preživetju bolnikov z rakom v Evropi (10) za raka prostate preživetja niso opisovali. Vzpodbuden je podatek, da se petletno preživetje v Sloveniji veča. Pri oblikovanju enotne doktrine za diagnostiko in zdravljenje lokalizirane bolezni pa

utegnejo biti koristni tudi podatki o preživetju po starosti. Zakaj je prav pri lokalizirani bolezni preživetje pri mlajših slabše? Bo tak izsledek dala tudi analiza, ki jo bomo ponovili čez 5 let?

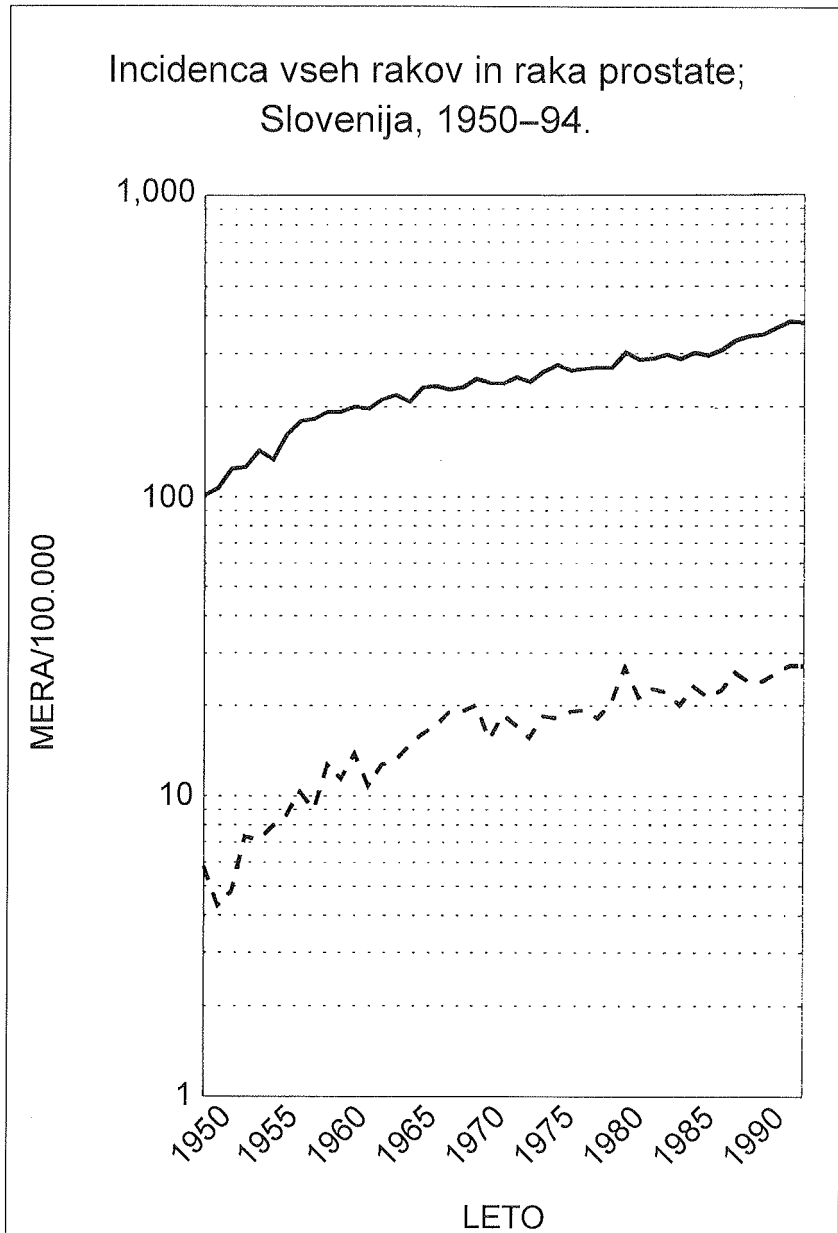
Osvojitve enotne doktrine za detekcijo, diagnostiko in zdravljenje tega raka pri nas bo prav gotovo lahko pripomogla k izboljšanju kakovosti in dolžine preživetja bolnikov v Sloveniji.

### **Legenda**

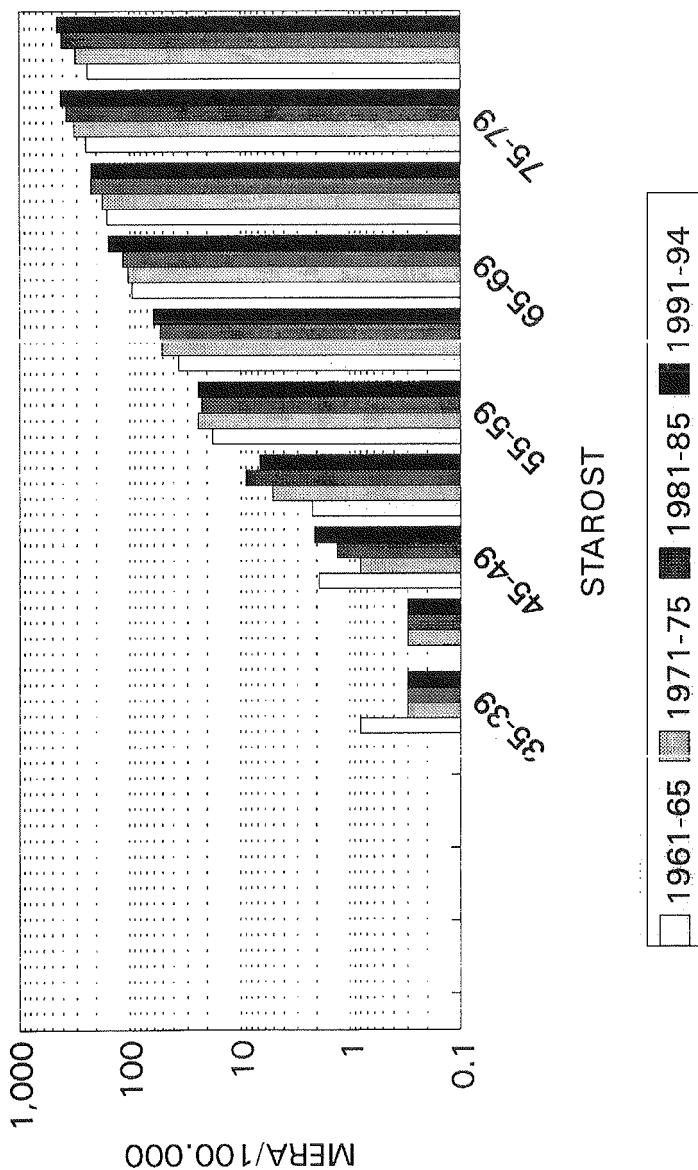
**Slika 1.** Incidenca raka prostate in vseh rakov pri moških; Slovenija 1950-94.

**Slika 2.** Starostno specifična incidenca raka prostate; Slovenija 1961-94.

Slika 1



Starostno specifična incidenca raka prostate;  
Slovenija, 1961–94.





## Literatura

1. Coleman M, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H eds. Time trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1992; 121.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J eds. Cancer incidence in five continents. Vol. 7. IARC Sci Publ 1997; 143.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606.
4. Incidenca raka v Sloveniji 1994. Ljubljana: Onkološki inštitut - Register raka za Slovenijo, 1997.
5. Pompe Kirn V, Japelj B, Primic Žakelj M, Volk N: Napoved incidence raka v Sloveniji do leta 2000 in 2010. Raziskovalno poročilo za prvo leto. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1997.
6. Pompe Kirn V, Primic Žakelj M, Ferligoj A, Škrk J. Zemljevidi incidence raka v Sloveniji 1978-1987. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1992.
7. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
8. Van den Gulden JWW, Kolk JJ, Verbeek AL. Work environment and prostate cancer risk. Prostate 1995; 27: 250-7.
9. Van den Gulden JWW. Re: Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. Am J Epidemiol 1997; 145: 292.
10. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J, eds. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE study. IARC Sci Publ 1995; 132.