

Epidemiológia vybraných gynekologických malignít na Slovensku

Doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH¹, MUDr. Oliver Sadovský, CSc.², RNDr. Mária Pšenková, MPH¹

¹Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava

²Oddelenie gynekologickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Predkladané analýzy vybraných ukazovateľov deskriptívnej epidemiológie karcinómu ovárií, tela maternice a krčka maternice na Slovensku poukazujú na časové trendy ich vývoja a umožňujú predikciu vývoja ukazovateľov do najbližších rokov. Na základe výsledkov analýz sa zistilo, že incidencia karcinómov ovárií a tela maternice má u žien v Slovenskej republike kontinuálne a signifikantne stúpajúci trend, zatiaľ čo mortalita pri oboch diagnózach klesá. Pri karcinóme krčka maternice sa zisťuje stabilizovaný trend incidence pri signifikantnom, i keď veľmi miernom poklese hodnot jej mortality.

Kľúčové slová: karcinóm ovárií, karcinóm tela maternice, karcinóm krčka maternice, incidencia, mortalita.

Epidemiology of selected gynaecological malignancies in Slovakia

The study analyses selected trends of descriptive epidemiology of ovarian cancer, endometrial cancer and cervical cancer in Slovakia point to time trends in their development, enabling a prediction of the development of the indicators in the years to come. Based on the results of analyses, it was discovered that the incidence of ovarian cancer and endometrial cancer in women in Slovakia is rising continually and significantly, while mortality in both diagnoses is declining. In respect of cervical cancer, a stabilised trend in incidence was registered, with an important, but very mild drop in mortality values.

Key words: ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer: incidence, mortality.

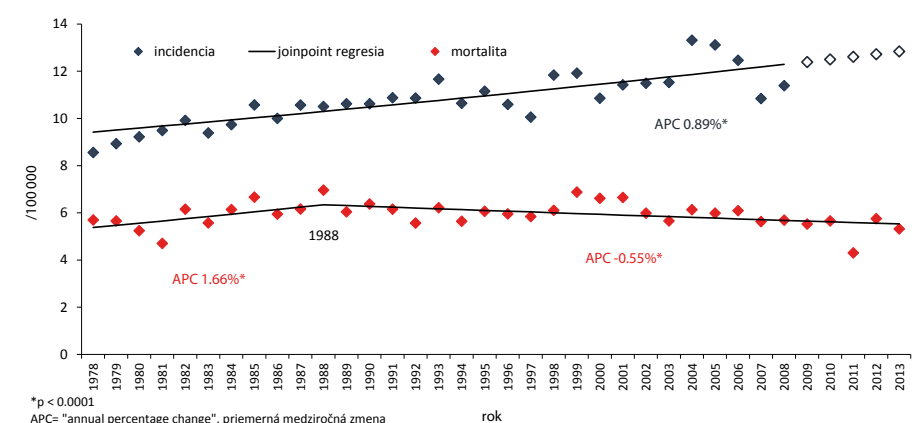
Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 223–225

Epidemiológia zhubných nádorov ovária

Zhubné nádory ovária majú v rámci najčastejších nádorov ženských pohlavných orgánov osobitné zastúpenie, a to z viacerých dôvodov: chýba jednoznačná detegovateľná *in situ* forma nádoru, neexistujú účinne aplikovateľné spôsoby skríningu a samotný nádor sa často manifestuje v klinicky pokročilom štádiu s nepriaznivou prognózou (1). Nádory ovária tak dosahujú najvyššiu mortalitu spomedzi všetkých gynekologických malignít v rozvinutých krajinách a v rozvojových krajinách sa umiestňujú na 2. mieste po úmrtiach na nádory krčka maternice (2).

Zhubné nádory ovária tvorili v odhadoch IARC WHO pre rok 2012 počtom 238 719 novodiagnostikovaných prípadov 3,6 % zo všetkých nádorov u žien (s výnimkou ne-melanómových nádorov kože), pričom 41,8 % z tohto počtu sa vyskytovalo v rozvinutých krajinách (3). Pre rok 2030 sa odhaduje celkový nárast počtov ochorení o 56,6 % a úmrtí o 66,2 % (4). Najvyššie hodnoty štandardizovanej incidence sa pre rok 2012 odhadujú na Fidži (14,9/100 000) a v krajinách strednej a východnej Európy, napríklad v Litve (14,2/100 000) a v Bulharsku (14/100 000). Najnižšie hodnoty sa registrujú v Mikronézii (vo východnom Pacifiku) a v Mozambiku (v západnej Afrike) (0,9/100 000). Slovenská republika (SR) sa poslednou publikovanou incidenciou 11,4/100 000 v roku 2008 (5)

Graf 1. Časové trendy vývoja štandardizovanej incidence (roky 1978 – 2008, predikcia incidence roky 2009 – 2013) a mortality (roky 1978 – 2013) na karcinóm ovária u žien v SR



zaraďuje medzi krajiny sveta s veľmi vysokými hodnotami. Podobne ako aj pri niektorých iných typoch nádorov, ováriálne karcinómy majú vyššiu incidenciu v ekonomicky vyspelých krajinách a regiónoch v porovnaní s rozvojovými (2).

Vybrané krajiny Európy a Severnej Ameriky patria dlhodobo medzi vysokorizikové oblasti, hoci sa tu zaznamenáva všeobecný trend poklesu incidence a mortality už približne od 80. rokov uplynulého storočia (3, 6). Rozdiely vo výskyte ochorenia sa vysvetľujú jednak rozdielmi v kompletnosti zozbieraných údajov, ale s väčšou pravdepodobnosťou sa tu uplatňuje vplyv odlišných počtov hysterektómii a ooforektómii v jednotlivých krajinách, ako aj aplikácia orálnych kontraceptív (HRT), (ktoré s vý-

nimkou tých s vysokou dávkou estrogénov znižujú riziko vývoja ochorenia), hormonálnej substitučnej liečby (ktorá riziko zvyšuje) a priemerná parita žien (vyššia parita znižuje riziko) (1, 7, 8).

Zhubné nádory vaječníka tvorili v SR v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2008 počtom 509 novodiagnostikovaných prípadov 3,4 % zo všetkých nádorov u žien, čím sa dostali na 6. miesto v rebríčku výskytu všetkých nádorov u žien (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) (5). Incidencia ochorenia má na Slovensku z dlhodobého hľadiska vzostupný trend, z hodnot 8,8/100 000 zaznamenaných v roku 1968 na 11,4/100 000 v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2008 (5, 9 – 13). Pri analýze časových trendov

vývoja incidencie pomocou joinpoint (JP) regresie (14) sa zisťuje signifikantný nárast hodnôt štandardizovanej incidencie priemerne o 0,9 % medziročne ($p < 0,0001$; 95 % CI 0,7 % až 1,1 %). Pozorovaný nárast je bez zaznamenaných bodov zlomu, to znamená incidencia má kontinuálne rastúci trend (graf 1).

V roku 2013 sa registrovalo podľa údajov Štatistického úradu SR (15) 273 úmrtí žien s karcinómom ovária, čo predstavuje 4,8 % zo všetkých žien, ktoré zomreli so zhubným nádorom a štandardizovanú mortalitu (na svetovú populáciu) 5,3/100 000. Z dlhodobého hľadiska má vývoj mortality pri nádoroch ovária na Slovensku priaznivejší trend, než je to v prípade incidence: Podľa analýz sa od roku 1988 zaznamenáva signifikantný pokles štandardizovanej mortality o priemernú medziročnú hodnotu -0,6 % ($p < 0,0001$; 95 % CI -0,1 % až -2,6 %) (graf 1).

Podľa dostupných údajov dosahovala miera 5-ročného relatívneho prežívania pacientok s karcinómom ovária v kohorte rokov 1980 – 1984 v SR 32,6 %, v kohorte rokov 2000 – 2004 to bolo 47,8 % (12). Pri analýze pomeru hodnôt štandardizovanej mortality a incidence, čo je jeden z orientačných indikátorov vývoja celkového prežívania (16), sa taktiež zaznamenáva mierne rastúci trend.

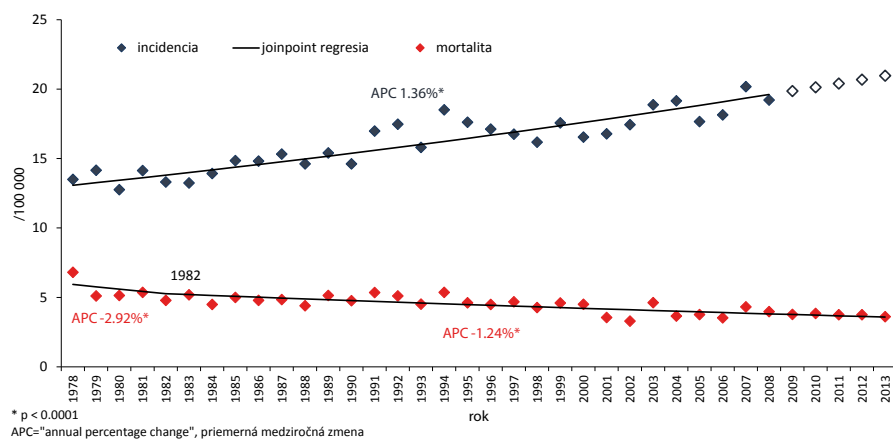
Vekovo-špecifická incidencia ochorenia má prudko vzostupný trend po 40. roku života, pokiaľ sa ochorenie vyskytne v mladšom veku, takmer v 90 % ide o nádory z germinatívnych buniek (1). Pokles počtov ochorení v mladších vekových skupinách sa pripisuje protektívnemu vplyvu v súčasnosti pomerne široko aplikovaných orálnych kontraceptív. Incidencia kulminuje v 7. decéniu a následne sa zaznamenáva jej mierny pokles (1).

Zhubné nádory tela maternice

Zhubné nádory tela maternice predstavujú u žien v SR najčastejšiu gynekologickú malignitu (5), celosvetovo sa však v incidencii aj absolútnych počtoch výskytu umiestňujú až za nádormi krčka maternice (3). V roku 2012 sa celosvetovo odhadoval počet novodiagnostikovaných prípadov na 319 605 prípadov a celkové 5. miesto v rebríčku výskytu všetkých zhubných nádorov u žien, s výnimkou nemelanómových nádorov kože. Zároveň sa nádory tela maternice podieľali na 76 160 úmrtiach, čo predstavuje celosvetovo 14. miesto v rebríčku všetkých úmrtí na zhubné nádory u žien (3).

Náhly vzostup incidence nádorov tela maternice, zistený v USA začiatkom 70. rokov minulého storočia, upriamil pozornosť na analýzy rizikových faktorov. Súčasné zaznamenanie zvýšenej preskripcie HRT viedlo k hypotéze, že vysoké hladiny estrogénov v monoterapii môžu zvyšovať riziko karcinómu endometria. Následné

Graf 2. Časové trendy vývoja štandardizovanej incidencie (roky 1978 – 2008, predikcia incidencie roky 2009 – 2013) a mortality (roky 1978 – 2013) na karcinóm tela maternice u žien v SR



zníženie preskripcie estrogénovej HRT viedlo k zníženiu počtov ochorení. Okrem estrogénovej HRT sa ako rizikový faktor ochorenia uplatňuje aj obezita, vysoký vek, tamoxifén (v adjuvantnej liečbe karcinómu prsníka), pozitívna osobná/rodinná anamnéza karcinómu endometria, ovária alebo hrubého čreva (Lynchov syndróm), DM, nulliparita, sterilita, poruchy činnosti ovárií a pod. (6, 17, 18).

Pri analýze dlhodobých národných údajov pomocou JP regresie (14) sa v SR zisťuje od roku 1978 až po posledný štatisticky spracovaný rok 2008 signifikantný nárast hodnôt štandardizovanej incidence nádorov tela maternice o priemernú medziročnú hodnotu 1,4 % ($p < 0,0001$; 95 % CI 1,1 % až 1,6 %). Do roku 1978 mala incidencia nádorov tela maternice na Slovensku stabilizovaný trend. Štandardizovaná incidencia (na svetovú populáciu) na začiatku sledovaného obdobia (rok 1978) dosahovala 13,5/100 000, v poslednom štatisticky uzatvorenom roku 2008 to bolo 19,2/100 000 (graf 2). V prípade mortality sa na Slovensku zaznamenáva zlomový bod v roku 1982, z čoho vyplývajú nasledovné časové trendy: V rokoch 1978 – 1982 mala štandardizovaná mortalita na Slovensku signifikantne klesajúci trend o priemernú medziročnú hodnotu -2,9 %, po roku 1982 až do posledného publikovaného roku 2013 sa pokles mortality spomalil na medziročnú hodnotu -1,2 % ($p = 0,0001$; 95 % CI -0,9 % až -1,6 %). Štandardizovaná mortalita predstavovala v roku 1968 hodnotu 7,2/100 000, v roku 2013 to bolo 3,2/100 000 (graf 2).

Vzostup incidence ochorenia u žien na Slovensku sa zaznamenáva po 35. roku života, pričom vekovo-špecifická incidencia vrcholí u 65- až 69-ročných žien a následne klesá. Vývoj vekovo-špecifickej mortality kopíruje krivky incidence na nižších hladinách a s miernym posunom vo veku – hodnoty začínajú výraznejšie stúpať po 50. roku života a kulminujú vo vekovej skupine 80- až 84-ročných žien.

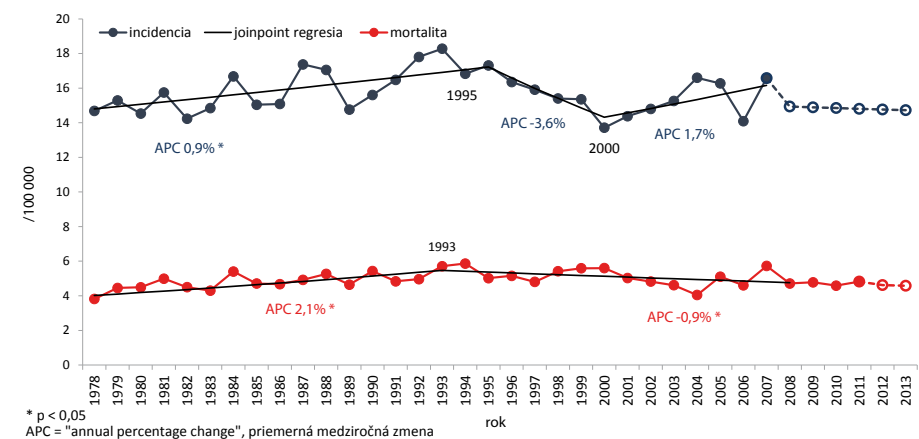
Odhad vývoja prežívania na nádory tela maternice u žien na Slovensku indikuje vzostupný trend, čo potvrdzujú aj analýzy 5-ročnej miery relatívneho prežívania, ktoré dosahovali v kohorte rokov 1980 – 1984 68,7 % a v kohorte rokov 2000 – 2004 už 74,4 %. (12, 16, 17).

Zhubné nádory krčka maternice

Zhubné nádory krčka maternice sú podľa celosvetových odhadov najčastejším malígnym nádorom ženských pohlavných orgánov a tretím najčastejším nádorom u žien vôbec (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) (3). Výskyt takmer 86 % všetkých prípadov sa odhaduje v rozvojových krajinách, pričom vo vyspelých krajinách sa v posledných rokoch zaznamenáva mierny pokles výskytu ochorenia v dôsledku lepšej sekundárnej prevencie. Trendy incidence karcinómu krčka maternice odrážajú účinnosť, pokrytie a kvalitu skríningových programov v jednotlivých krajinách, ako aj zmeny v expozícii rizikovým faktorom, ktoré sa spájajú predovšetkým so sexuálnym správaním študovanej populácie. V roku 2012 sa odhadoval celosvetový počet novodiagnostikovaných prípadov ochorenia na 527 624, čo predstavuje 7,9 % podiel zo všetkých nových diagnóz zhubných nádorov u žien (3). Incidencia ochorenia značne varíuje tak medzi jednotlivými krajinami sveta, ako aj v rámci krajín EÚ. Najvyššie hodnoty incidence ochorenia sa opakovane zaznamenávajú v menej vyspelých krajinách, napríklad v Mozambiku (75,9/100 000) a v ďalších krajinách strednej a východnej Afriky, naopak, najnižší výskyt ochorenia je v západnej Ázii, z krajín Európy napríklad vo Švajčiarsku (3).

Karcinóm krčka maternice predstavuje celosvetovo štvrtú najčastejšiu príčinu úmrtí na zhubné nádory u žien. V roku 2012 sa odhadoval počet úmrtí na toto ochorenie na 265 672, tzn. 7,5 % podiel na všetkých úmrtiach na zhubné nádory (3).

Graf 3. Časové trendy vývoja štandardizovanej incidence (roky 1978 – 2008, predikcia incidence roky 2009 – 2013) a mortality (roky 1978 – 2013) na karcinóm krčka maternice u žien v SR



Karcinóm krčka maternice patrí k tým ochoreniam, pri ktorých organizovaný a dobre vedený skrining vedie k poklesu tak mortality, ako aj incidence ochorenia. V niektorých krajinách s dlhotrvajúcim organizovaným skriningom sa pozoruje pokles výskytu ochorenia aj o 80 %, pokiaľ sa prirába aj preočkovanosť populácie proti infekcii HPV, tak je to až 94 % (18, 19). Takýto efekt sa dá však dosiahnuť len pri vysokej kvalite vo všetkých krokoch skriningu – od osvetu a informovanosti populácie, cez pozývania a vyšetrovania žien v riziku a ich sledovania a taktiež liečby skriningom zachytením abnormalít (20).

Na Slovensku sa v priebehu analyzovaných rokov zaznamenáva v incidencii ochorenia podľa JP regresie niekoľko zlomových období: od začiatku registrácie zhubných nádorov v SR mala incidencia až do roku 1973 signifikantne klesajúci trend o priemernú medzioroční hodnotu -5,6 % ($p = 0,005$; 95 % CI -1,8 % až -9,3 %), čo však mohlo byť ovplyvnené retrográdnym zberom údajov do registra a podhlásením údajov. Následne, v rokoch 1973 – 1995 sa zaznamenáva signifikantný nárast incidence o medzioroční hodnotu 0,9 % ($p = 0,0003$; 95 % CI 0,4 % až 1,3 %). V období rokov 1995 – 2000 sa zaznamenáva stabilizácia incidence s nevýznamným poklesom -3,6 % ($p = 0,19$; 95 % CI -8,8 % až 1,9 %) a od roku 2000 až do posledného roku 2008 má incidencia nesignifikantne stúpajúci trend o 1,7 % medzioročne ($p = \text{NS}$; 95 % CI -0,6 % až 4,2 %) (9). V prípade mortality sa na Slovensku zaznamenáva jedno zlomové obdobie v roku 1993, do tohto obdobia mortalita signifikantne rástla priemerne o 2,1 % ($p < 0,0001$; 95 % CI 1,5 % až 2,6 %) a po roku 1993 sa zaznamenáva klesajúci trend o -0,9 % medzioročne ($p < 0,0001$; 95 % CI -1,8 % až -0,1 %) (graf 3) (9).

Slovenská republika sa napriek stabilizácii incidence ochorenia a miernemu poklesu zaznamenanému najmä v posledných rokoch zaraďuje ku krajinám EÚ s vysokým celkovým výskytom

ochorenia, navyše stále bez zavedeného organizovaného skriningu (bez podpory v legislatíve) (20 – 22). Uvedené fakty neumožňujú dostatočný pokles mortality a výraznejšie zlepšenie prežívania, ako je to v krajinách s už zavedeným organizovaným skriningom. Miera 5-ročného relatívneho prežívania v SR v kohorte rokov 1980 – 1984 dosiahla 58,7 % a v rokoch 2000 – 2004 to bolo už 68,2 %, v kontexte krajín EÚ však ide stále o relatívne nízke hodnoty, aj keď odhadovaný trend prežívania má rastúci charakter (21, 22).

Vekovo-sPECIFICká incidencia ochorenia má prudko rastúci trend už od 25. roku života, kulminuje vo vekovej skupine 75 – 79 rokov, mortalita narastá od 35. roku života žien a vrcholí v 80. – 84. roku (9).

Predkladané analýzy vybraných ukazovateľov deskriptívnej epidemiológie karcinómu krčka maternice na Slovensku poukazujú na zlepšujúci sa trend, ktorý sa registruje vo vyspelých krajinách sveta. Slovenská republika sa v globálnom meradle zaraďuje k ekonomicky vyspelým krajinám a od roku 2004 je súčasťou Európskej únie, ktorá odporúča praktizovať organizovaný skrining na toto ochorenie. Napriek tomu sa v SR dosiaľ nepodarilo účinne znížiť prevalenciu ochorení vo vyšších, prognosticky nepriaznivých klinických štádiách ochorenia, predovšetkým pre nízku účasť rizikovej populácie žien na preventívnych prehliadkach a oportúnnemu charakteru realizovaného skriningu. Navyše, nízka preočkovanosť populácie proti HPV nepodporuje trend znižovania incidence premalígnych lézií, ktorých výskyt má v SR kontinuálne vzostupný charakter (9, 19, 20).

Autori publikácie ďakujú doc. MUDr. Michalovi Megovi, PhD., za spoluprácu pri príprave publikácie.

Literatúra

1. Tkáčová M, Belohorská B, Ševčíková K, et al. Liečba rekurentného karcinómu ovária – retrospektívna analýza. *Klin Onkol*. 2010;23(2):115–123.

2. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):107–114.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality world wide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–386.
4. Geryk E, Svoboda B, Kubecová M, et al. Epidemiologie nádorů děložního hrdla, děložního těla a vaječníků u světové populace. *Onkologie*. 2012;7(2):74–78.
5. Safaei-Diba Ch, Pleško I (eds.). Incidencia zhubných nádorov v SR 2008. Bratislava: NCZI, 2014. 175 s.
6. Bray F, Loos AH, Tognazzo S, et al. Ovarian cancer in Europe: cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953–2000. *Int J Cancer*. 2005;113(6):977–990.
7. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;26(1):1–12.
8. Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369:1703–1710.
9. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike (online). Bratislava: NOR SR, NCZI, 2007. Dostupné na: <<http://www.nor-sk.org/>>.
10. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Frindtová V, et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2004, Národný onkologický register SR. Bratislava: NCZI, 2008. 168 s.
11. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A, et al. Incidencia zhubných nádorov v SR 2005. Bratislava: NCZI, 2009. 173 s.
12. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Hlava P (eds.). Incidencia zhubných nádorov v SR 2006. Bratislava: NCZI, 2010. 177 s.
13. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Hlava P (eds.). Incidencia zhubných nádorov v SR 2007. Bratislava: NCZI, 2012. 135 s.
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joint-point regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335–351.
15. Kolektív autorov: Úmrtnostné tabuľky SROK Štatistický úrad SROK. Dostupné na: <http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators/lut/p/b1/jZDLdDolwEEW_xR-g0xZoWRYMpUKQhyh2Y9AYQilGwmj8e-5G4BbyrmeScxb1l0xLprno2dFVo-q66fX9tn1KmuOtiAdzDE-1AsznCYpI5ZACO00BysP98T4rAZBEAj6QFSgRF5qSugqD_-TARAUV-Bunm3Bqvs2uAwTEwx8aUmsNIYXRaes4f642AnydEO-Kb01tnWB7XzCM8jm4C0FwDAP2BugRGYqRgHfXtF97YoynemqRefQAUIUW0t/dl4/d5/L2dBI5EvZ0FBIS9nQSEH/>.
16. Vostakolaei FA, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, et al. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health*. 2011;21(5):573–577.
17. Rob L, Pluta M. Endometriální karcinom. In: Jurga LM a kol. Klinická a radiačná onkológia. Martin: Osveta, 2010. 1106 – 1114 s.
18. Zubor P, Danko J, Kajo K, et al. Low affordability may limit the effect of cervical cancer vaccination in central and eastern European countries. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5534–5537.
19. Ondrušová M, Zubor P, Ondrus D. Time trends in cervical cancer epidemiology in the Slovak Republic: reflection on the non-implementation of screening with international comparisons. *Neoplasma*. 2012;59(2):121–128.
20. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. 2nd ed. Summary document. *Ann Oncol*. 2010;21(3):448–458.
21. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, et al. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer*. 2008;44(10):1404–1413.
22. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, et al. EURO CARE Working Group: EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):931–991.

Doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH

Pharm-In, spol. s r. o.
City Business Center V.
Karadžičova 16, 821 08 Bratislava
martina.ondrusova@pharmin.sk

