

Vybrané ukazovatele epidemiológie karcinómu prostaty na Slovensku

Doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD., MPH¹, prof. MUDr. Ján Kliment, CSc.², RNDr. Mária Pšenková, MPH¹

¹Pharm-In, spol. s r. o., Bratislava

²Urologická klinika JLF UK a MFN, Martin

Úvod: Slovenská republika sa v celosvetových odhadoch zaraďuje ku krajinám so stredne vysokými hodnotami incidencie karcinómu prostaty. Predikcie incidencie naznačujú v krátkej budúcnosti najfrekvencovanejší výskyt karcinómu prostaty spomedzi všetkých zhubných nádorov u mužov na Slovensku.

Ciele: Cieľom predkladanej práce je predikovať vývoj vybraných ukazovateľov deskriptívnej epidemiológie karcinómu prostaty v Slovenskej republike a poskytnúť relevantné a aktualizované údaje pre potreby ďalších analýz a hodnotenia dosahov intervencií.

Výsledky: Na Slovensku sa zaznamenáva významný nárast incidencie ochorenia, v posledných rokoch až o 6,7 % medziročne, zatiaľ čo pri mortalite sa zaznamenáva pomaly, ale štatisticky významne klesajúci trend už od roku 1998 o -0,8 % medziročne. Tieto fakty prispievajú k tomu, že karcinóm prostaty sa stáva najviac prevalentným zhubným nádorom u mužov.

Záver: Na Slovensku sa nezaznamenáva vyvrcholenie a následný pokles hodnôt incidencie karcinómu prostaty, ako je to v niektorých krajinách praktizujúcich skrining tohto ochorenia. Vývoj mortality má na aktuálnych národných údajoch priaznivý trend.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, incidencia, mortalita, prevalencia, klinické štádiá.

Selected trends in prostate cancer epidemiology in Slovakia

Introduction: In worldwide estimates, the Slovak Republic is classed to those countries with a medium high incidence of prostate cancer. Predictions of incidence indicate for the near future that prostate cancer will have the most frequent incidence of all malignant tumors in men in Slovakia.

Aim: The aim of the submitted paper is to predict the development of selected indicators of descriptive epidemiology of prostate cancer in Slovakia and to provide relevant and updated data for the purposes of further analyses and evaluation of the impacts of interventions.

Results: A significant rise in incidence of the disease can be seen in Slovakia, by as much as 6.7% annual percentage change in recent years, while in the case of mortality a slow but statistically significant falling trend has been noted since 1998, by -0.8% annually. These facts contribute to making prostate cancer the most prevalent malignant tumor in men.

Conclusion: In Slovakia, no peak is being registered with a subsequent drop in the values of incidence of prostate cancer as is the case in several countries practicing screening of this disease. The development of mortality reveals a favourable trend in current national data.

Key words: prostate cancer, incidence, mortality, prevalence, clinical stages.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(4): 226–229

Úvod

Karcinóm prostaty predstavuje najčastejšiu urologickú malignitu u mužov, sekulárny trend celosvetového nárastu incidencie ochorenia sa pripisuje aj vysokému a postupne sa predlžujúcemu priemernému veku populácie najmä vo vyspelých krajinách (1, 2). Predikcie počtov ochorení na základe dlhodobých záznamov o demografickom vývoji jednotlivých krajín poukazujú na vzostup celosvetového počtu prípadov karcinómu prostaty na 1 094 916 v roku 2012 a na 1 111 881 v roku 2015, z toho by počet ochorení v Európe mal v roku 2015 dosiahnuť 430 913 (a v krajinách EÚ 382 366) (3, 4). Karcinóm prostaty sa vo viacerých najmä západných a severovýchodných krajinách Európy dostáva v odhadoch pre rok 2012 na prvé miesto zo všetkých zhubných nádorov u mužov (s výnimkou nemelanómových nádorov kože) (3). Celosvetovo predstavuje 14,8 % zo všetkých onkologických ochorení (3, 4, 5). Nízka fatalita na karcinóm prostaty

spôsobuje, že veľa mužov preživa viac ako jeden rok od stanovenia diagnózy (6, 7): odhad celosvetovej 5-ročnej intervalovej prevalencie v roku 2012 predstavuje 3 857 500 chorých, čo predstavuje najprevalentnejší nádor u mužov vôbec a značný podiel pacientov pritom môže prežívať viac, ako je uvedený interval 5 rokov. Na počtoch zomretých sa však karcinóm prostaty podieľa menej často, než je to pri incidencii, odhady predstavujú 6,6 % a 5. miesto v rebríčku úmrtnosti (3, 4, 5).

Cieľ

Slovenská republika (SR) sa v odhadoch IARC WHO pre rok 2012 zaraďuje medzi krajiny Európy so stredne vysokými hodnotami výskytu ochorenia (3). Incidencia ochorenia má pritom najmä v posledných rokoch prudko narastajúci trend, čo sa v krátkej budúcnosti odrazí aj na rastúcich nákladoch potrebných na manažment ochorenia. Analýzou vývojových trendov incidencie

a mortality je možné predikovať ochorenie perspektívne a odhadnúť tak celkovú záťaž populácie v nasledujúcich rokoch.

Materiál a metodika

Údaje o incidencii a mortalite (v čase stanovenia diagnózy) karcinómu prostaty u mužov v SR sa čerpali z internetového portálu (8), ktorý bol platný do roku 2009 a publikoval sumárne národné údaje za rok 1978 – 2003, ďalej z výročných publikácií Národného onkologického registra (NOR) SR (9 – 13) a Štatistického úradu SR (14). Na Slovensku sú posledné aktuálne údaje o incidencii na národnej úrovni publikované po rok 2008, v prípade mortality po rok 2013. Na analýzu vývoja časového trendu incidencie a mortality sa použil log-lineárny model join-point (JP) regresnej analýzy s využitím softvéru Join point Regression Program (15). Na hladine významnosti 0,05 pre permutačný test založený

na metóde Monte Carlo, za predpokladu homoskedasticity a nekorelácie náhodných chýb, sa pomocou metódy grid search stanovil počet zlomov v príslušnom trende údajov za podmienky $\kappa \in \{0;5\}$. Následne prvý a posledný zlom musel byť minimálne vo vzdialenosti troch pozorovaných údajov od začiatku a konca sledovaného obdobia a minimálne štyri pozorovania museli byť medzi dvoma zlomami (16). Výstupom uvedeného softvéru je aj odhad medziročnej percentuálnej zmeny (APC) (17). Na základe týchto analýz sa predikoval vývoj ochorenia prospektívne do roku 2013.

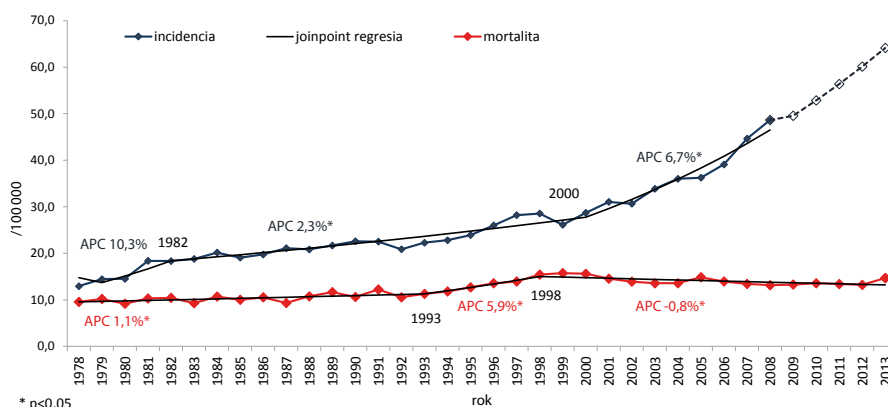
Na výpočet absolútnej prevalencie sa vytvoril matematický model založený na absolútnych hodnotách incidencie a mortality a na všeobecnej úmrtnosti. Celková prevalencia je súčtom prevalencií v jednotlivých vekových kategóriách. Model ďalej predpokladá, že prevalencia na začiatku sledovaného obdobia, v ktorom sa začína modelovanie, je násobkom incidencie v danom prvom roku modelovania. Koeficient, ktorý zodpovedá uvedenému násobku, sa pre model dopočítal individuálne, interakčne ako konzistentný odhad podielu prevalencie a incidencie.

Výsledky

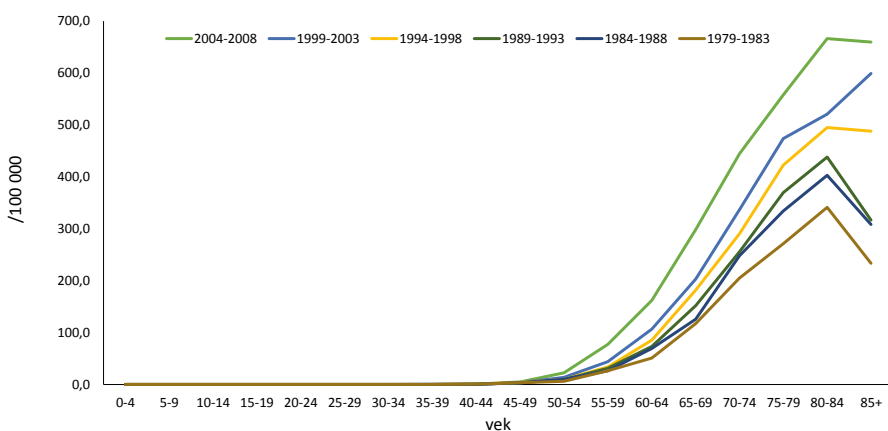
Incidencia

V poslednom štatisticky publikovanom roku 2008 sa v SR diagnostikovalo 1 758 prípadov karcinómu prostaty u mužov, čo predstavovalo hrubú incidenciu („*crude rates*“ – CR) 66,9/100 000 a štandardizovanú (priamou metódou na svetovú štandardnú populáciu; „*age standardized rates – world*“ – ASR-W) 48,6/100 000. V danom roku tak karcinóm prostaty predstavoval 11,7 % zo všetkých zhubných nádorov u mužov a vyskytoval sa na 3. mieste (s výnimkou nemelanómových nádorov kože). Podľa výsledkov JP regresie mala ASR-W incidencia narastajúci trend za celé sledované obdobie rokov 1978 – 2008, pričom sa registrujú tri body zlomu, v roku 1979, 1982 a 2000 a z toho vyplývajúce časové trendy: V roku 1979 – 1982 mala ASR-W incidencia karcinómu prostaty u mužov v SR ne-signifikantne narastajúci trend o priemernú medziročnú hodnotu („*annual percentage change*“ – APC) 10,3 % ($p = \text{NS}$; 95 % CI -4,2 % až 27,1 %). V rokoch 1982 – 2000 rástla ASR-W incidencia signifikantne o APC 2,3 % ($p < 0,001$; 95 % CI 1,8 % – 2,8 %), od roku 2000 až do posledného publikovaného roku 2008 sa nárast zrýchlil signifikantne na APC 6,7 % ($p < 0,001$; 95 % CI 5,0 % – 8,3 %) (graf 1). Pri zachovaní tohto trendu sa predpokladá počet novodiagnostikovaných prípadov ochorenia v roku 2013 na 2 850, ASR-W 68,9/100 000 (95 % CI $\pm 2,55$).

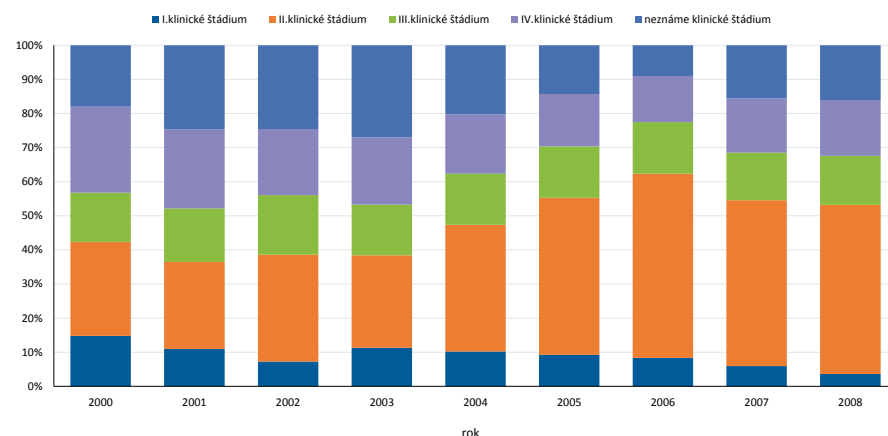
Graf 1. Časové trendy vývoja štandardizovanej incidencie a mortality na karcinóm prostaty u mužov v SR, roky 1978 – 2008 (incidencia, predikcia do roku 2013) a 1978 – 2013 (mortalita)



Graf 2. Trendy vývoja vekovo-špecifckej incidencie na karcinóm prostaty u mužov v SR v priemere definovaných piatich rokov



Graf 3. Zastúpenie klinických štádií karcinómu prostaty u mužov v SR podľa národných údajov, roky 2000 – 2008



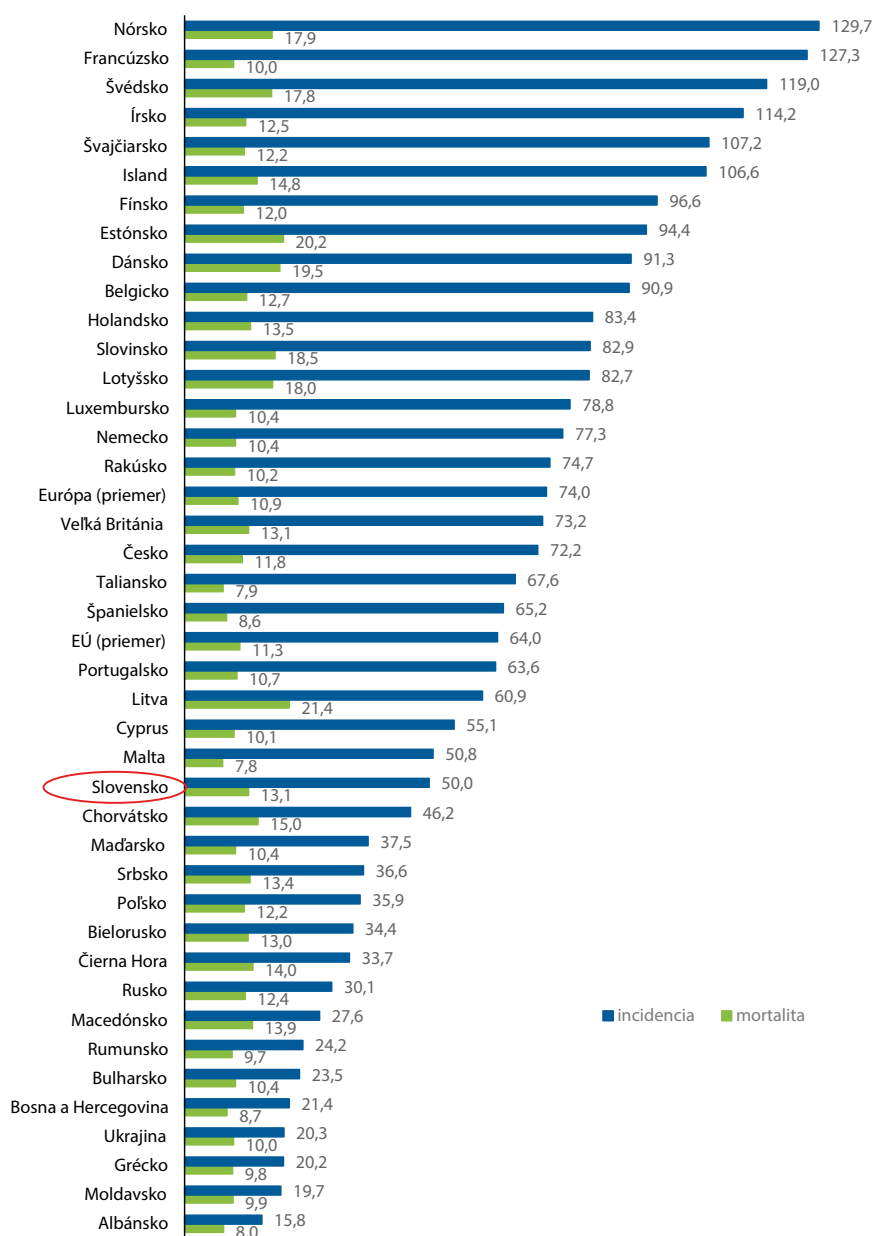
Vekovo-špecifická incidencia karcinómu prostaty v SR má v priebehu analyzovaného obdobia prudko vzostupný trend od vekovej skupiny 50 – 54 rokov, pričom až do priemeru rokov 1993 – 1997 kulminovala u 80- až 84-ročných mužov s následným veľmi miernym poklesom výskytu ochorenia v najvyššej vekovej skupine (85 rokov+). V posledných obdobiach má vekovo-špecifická incidencia stúpajúci trend až do najvyšších vekových skupín (85 rokov+) (graf 2). Priemerný odhadovaný vek pacientov v čase

diagnostikovania karcinómu prostaty predstavuje v SR pre rok 2008 70,4 roka.

Mortalita

V poslednom publikovanom roku 2013 zomrelo na Slovensku 632 mužov s karcinómom prostaty, čo predstavuje CR mortalitu 23,9/100 000 a ASR-W mortalitu 14,7/100 000. Celkovo sa karcinóm prostaty v danom roku podieľal až 8,2 % na všetkých úmrtiach na zhubné nádory u mužov. Podľa výsledkov JP regresie vykazuje ASR-W

Graf 4. Zastúpenie SR v odhadoch incidencie karcinómu prostaty v Európe pre rok 2012 podľa IARC WHO



mortalita u mužov 2 body zlomu, a to v roku 1993 a 1998, s následnými časovými trendmi: do roku 1993 rástla ASR-W mortalita o APC 1,1 % ($p = 0,002$; 95 % CI 0,4 % – 1,8 %) a v roku 1993 – 1998 sa jej nárast zrýchlil na APC 5,9 % ($p = 0,03$; 95 % CI 0,5 % – 11,5 %). Po roku 1998 sa až do súčasne spracovaného roku 2013 zaznamenáva signifikantný trend poklesu ASR-W mortality o APC -0,8 % ($p = 0,01$; 95 % CI -1,5 % až -0,2 %) (graf 1).

Prevalencia

Posledné publikované údaje o bodovej prevalencii karcinómu prostaty pre rok 2008 predstavujú v SR 7 167 ochorení, odhad pre rok 2013 až 10 369 prípadov.

Klinické štádiá

V roku 2008 sa 3,7 % chorých ($n = 64$) diagnostikovalo v I. klinickom štádiu, 49,6 % ($n = 871$) v II. klinickom štádiu, 14,3 % ($n = 252$) v III. klinickom štádiu a 16,3 % ($n = 287$) pacientov vo IV. klinickom štádiu. Podiel nezatriedených klinických štádií predstavoval až 16,1 % ($n = 283$) (graf 3).

Diskusia

V jednotlivých oblastiach a krajinách sveta sa zisťujú značné rozdiely vo výskyte karcinómu prostaty: najvyššie hodnoty štandardizovanej incidencie ochorenia (nad 100/100 000 mužov) sa zaznamenávajú v niektorých krajinách severnej a západnej Európy a v Austrálii. Najvyšší odhad incidencie sa pre rok 2012 uvádza na ostrove Martinik v Karibiku,

až 2272/100 000 mužov. Vo viacerých týchto krajinách pritom prebieha extenzívne vyhľadávanie prípadov ochorení pomocou stanovenia hladín PSA a palpačného vyšetrenia prostaty (3). V USA taktiež patrí karcinóm prostaty medzi najčastejšie diagnostikované nádorové ochorenia (s výnimkou nemelanómových nádorov kože), v roku 2012 sa odhadovala priemerná štandardizovaná incidencia tohto ochorenia na 97,2/100 000 (sever USA) až 60,1/100 000 (juh USA) (3). Najvyššie hodnoty incidencie sa pritom zaznamenávajú u Afroameričanov, výskyt ochorenia je vyšší takmer o 60 % v porovnaní s belochmi (18). SR sa hodnotami štandardizovanej incidencie zaraďuje k európskym krajinám so stredným výskytom tohto ochorenia, aj keď v regióne strednej a východnej Európy ide skôr o vyšší výskyt (graf 4).

Najnižšie hodnoty incidencie karcinómu prostaty sa celosvetovo pre rok 2012 odhadujú v krajinách (najmä) severnej a strednej Ázie, čo môže byť výsledkom vplyvu životného prostredia a životného štýlu vrátane stravovacích návykov, kvality zdravotnej starostlivosti a čiastočne aj kratšou očakávanou dĺžkou života (3, 19).

Trendy incidencie ochorenia vykazujú v krajinách, kde sa extenzívne používa vyšetrenie PSA v rámci skríningu karcinómu prostaty (USA, Kanada, Austrália) typické charakteristiky: po prudkom vzostupe hodnôt incidencie dochádza k jej dočasnému poklesu, následne sa očakáva stabilizácia a pomalší kontinuálny vzostup výskytu ochorenia. Tento trend sa nepozoruje v krajinách, kde sa vyšetrenie PSA používalo menej často, napríklad v niektorých ázijských krajinách vrátane Japonska. V týchto krajinách má incidencia karcinómu prostaty trvalý a mierne vzostupný charakter (19). Tento trend možno jednoznačne pripísať postupnému rozširovaniu vyšetrenia PSA v tamojšej populácii.

Podobná situácia je aj na Slovensku, kde sa vyšetrenie PSA začalo používať od druhej polovice 80. rokov minulého storočia. Krivka incidencie mala mierne vzostupný trend, s prudším nárastom až od roku 2000, ktorý pokračuje až do posledných štatisticky spracovaných rokov. Nárast incidencie možno pripísať extenzívnejšiemu používaniu vyšetrenia PSA (20). Na Slovensku sa však nedá očakávať fenomén poklesu incidencie tak, ako to bolo v USA po prechodnom prudkom náraste incidencie pri masívnom používaní PSA, pretože u nás je včasná diagnostika karcinómu prostaty uskutočňovaná formou oportunistického skríningu, ktorý typicky sprevádza len postupný nárast incidencie.

Mortalita na karcinóm prostaty má klesajúcu tendenciu v krajinách, kde sa extenzívnejšie využíva testovanie PSA u asymptomatických mužov vo veku 50 – 74 rokov. Tento trend možno pripísať včasnejšej detekcii agresívnych foriem karcinómu prostaty

a zároveň aj ich agresívnejšej liečbe formou radikálnej prostatektómie, androgénovej deprivácie liečbe a rádioterapie. Naproti tomu v niektorých krajinách strednej a východnej Európy (na starších údajoch o mortalite aj v SR) a v Rusku sa zaznamenával mierny vzostup mortality. Testovanie PSA okrem iného vedie aj k „overdiagnosis“, to znamená k detekcii karcinómov prostaty, ktoré by sa počas života nikdy klinicky neprejavili a ich častá agresívna liečba, respektíve „overtreatment“, neprispieva k zníženiu špecifickej mortality na karcinóm prostaty.

Efektívnosť skriningového vyšetrenia na karcinóm prostaty pomocou stanovenia PSA a digitálneho rektálneho vyšetrenia (DRV) bola hodnotená vo viacerých klinických štúdiách. Efektívny skrining má viesť k zníženiu mortality na karcinóm prostaty, v opačnom prípade, ak sa nedosiahne tento cieľ, stráca opodstatnenosť. V rámci skriningu treba do úvahy brať aj kvalitu života tých, ktorí podstupujú skriningové vyšetrenia a sú liečení na karcinóm prostaty diagnostikovaní v skriningu. Známe sú predovšetkým dve štúdie, a to z USA a Európy. Americká štúdia „The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)“ zahŕňala 76 693 mužov vo veku 55 – 74 rokov v 10 centrách v USA, ktorí boli randomizovaní a pozývaní na každoročné skriningové vyšetrenie pomocou PSA a DRV (alebo na štandardnú zdravotnú starostlivosť.) Hodnota PSA vyššia ako 4,0 ng/ml alebo pozitívne DRV boli indikáciou k biopsii prostaty. Po 13 rokoch sledovania sa zaznamenala o 12 % vyššia incidencia karcinómu prostaty v skriningovom ramene (RR = 1,12; 95 % CI 1,07 – 1,17), pričom sa nezaznamenal signifikantný rozdiel v špecifickej mortalite v porovnaní s kontrolnou skupinou (RR = 1,09; 95 % CI 0,87 – 1,36; p = NS). Výsledky tejto štúdie, ktoré nepotvrdili benefit skriningu, sú sporné pre metodologické nedostatky v jej realizácii (21).

Európska štúdia ERSCP zahrňovala 182 160 mužov vo veku 50 – 74 rokov a prebiehala v 7 európskych krajinách. Muži boli randomizovaní do dvoch skupín, v študovanej skupine sa vyšetroval PSA v priemere raz za štyri roky a v kontrolnej skupine sa PSA nevyšetroval. Po 13 rokoch sledovania sa registroval vznik 7408 karcinómov prostaty v skriningovej skupine a 6107 v kontrolnej skupine. Neadjustovaný pomer („rate ratio“) incidence po 13 rokoch na karcinóm prostaty medzi intervenčnou a kontrolnou skupinou bol 1,57 (95 % CI 1,51 – 1,62) a pre mortalitu 0,79 (95 % CI 0,69 – 0,91). Zaznamenala sa redukcia rizika úmrtia na karcinóm prostaty po 13 rokoch sledovania, a to 0,11/1000 osôb/rok alebo 1,28/1000 randomizovaných mužov. Štúdia preukázala, že na odvrátenie jedného úmrtia na karcinóm prostaty treba pozvať na skriningové vyšetrenie 781 mužov alebo diagnostikovať 27 karcinómov prostaty. Štúdia teda potvrdila podstatnú

redukciu mortality na karcinóm prostaty, ktorá sa pripisuje testovaniu mužov na PSA, pričom s pokračujúcimi rokmi sledovania sa absolútny efekt skriningu zvyšuje. Napriek týmto jednoznačným pozitívnym výsledkom v prospech skriningového vyšetrenia pomocou PSA je na zavedenie populačného skriningu potrebná kvantifikácia a redukcia nepriaznivých dôsledkov skriningu (22).

Vek je najlepšie zdokumentovaný rizikový faktor vzniku karcinómu prostaty. Krivky vekovo-špecifickej incidence vykazujú exponenciálny nárast tohto ochorenia po 5. dekáde života a kumuláciu v najvyšších vekových skupinách (taktiež zaznamenané v SR). Tento trend je menej výrazný v ázijských krajinách, ale v západných regiónoch reprezentuje najstrmší vzostup spomedzi všetkých malignít. Vyššie riziko úmrtia na karcinóm prostaty sa spája s mladším vekom v čase stanovenia diagnózy, afroamerickou rasou a pokročilejším klinickým štádiom (5). V krajinách, kde sa praktizuje extenzívnejší skrining na karcinóm prostaty, sa zistil posun začiatku ochorenia do nižších vekových skupín, znížil sa teda vekový priemer (medián) chorých a takmer 37 % diagnostikovaných prípadov tvoria muži mladší ako 65 rokov (5). V SR sa posun začiatku ochorenia do mladších vekových skupín do roku 2008 nezaznamenal.

Na Slovensku sa zaznamenáva pokles počtov ochorení diagnostikovaných v I. klinickom štádiu, do ktorého patria aj karcinómy diagnostikované iba na základe zvýšenej hodnoty PSA pri negatívnom DRV. Na druhej strane je veľa karcinómov diagnostikovaných vo IV. klinickom štádiu, čo sú už nádory fixované k stene panvy alebo prerastajúce do okolitých orgánov. Tieto údaje sú v rozpore s viacerými skúsenosťami z klinickej praxe a nie je možné určiť, či ide o ich skutočný vývoj alebo vplyv bias-u, keďže nie je k dispozícii podrobná metodická pomôcka a výsledky validácie kódovacích systémov na národnej úrovni.

Rasové rozdiely pri incidencii a mortalite na karcinóm prostaty sú najvýraznejšie v USA. Afroameričania majú celosvetovo najvyššiu incidencia aj mortalitu tohto ochorenia zo všetkých etnických skupín. V porovnaní s belochmi je incidencia 1,6-krát a mortalita 2,3-krát vyššia.

Záver

Súčasný vývoj incidence (= prudký nárast) a mortality (= pomalý pokles) v SR majú vplyv na prevalenciu a tým aj celkové náklady v manažmente tohto ochorenia.

Literatúra

1. Signorello LB, Adami H-O. *Prostate cancer*. In: Adami H-O, Hunter D, Trichopoulos D (eds.). *Textbook of cancer epidemiology*. New York: Oxford Univ. Press Inc., Chapter 18, 2002. 400–428 p.

2. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2003;30(2):209–217.

3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–386.

4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin*. 2008;58(2):69–90.

5. Crawford ED. Understanding the epidemiology, natural history, and key pathways involved in prostate cancer. *Urology*. 2009;73(Suppl. 5A):4–10.

6. Gatta G, Zigon G, Buemi A, et al. Prostate cancer treatment in Europe at the end of 1990s. *Acta Oncol*. 2009;48(6):867–873.

7. Bray F, Sankila R, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002;38(1):99–166.

8. 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/>.

9. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Frindtová V, et al. *Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2004*. Bratislava: NOR SR, NCZI, 2008. 168 s.

10. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A, et al. *Incidencia zhubných nádorov v SR 2005*. Bratislava: NCZI, 2009. 173 s.

11. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Hlava P (eds.). *Incidencia zhubných nádorov v SR 2006*. Bratislava: NCZI, 2010. 177 s.

12. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Hlava P (eds.). *Incidencia zhubných nádorov v SR 2007*. Bratislava: NCZI, 2012. 135 s.

13. Safaei-Diba Ch, Pleško I (eds.). *Incidencia zhubných nádorov v SR 2008*. Bratislava: NCZI, 2014. 175 s.

14. Kolektív autorov: Úmrtnostné tabuľky SROK Štatistický úrad SROK Dostupné na: <http://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/population/indicators!/lut/p/b1/jZDLDo-lwEEW_xR-g0xZoWRYmPqUkQhyh2Y9AYILgwmj8e5G4BbyrmeScxb1loxLprno2dfVo-q66fX9tn1KmuOtiAdzdE1AsznCyp1l5ZACO-00BysP98T4r AZBEAj6QFSgRF5qUgqD_-TARAUv-Bunm3BqvS2u-AwTEwx8aUmsNlYXRaes4f642AnyEOKb01tnWB7XzCM8jm4C-OfwDAP2BugRGYqRgHfXtF97YoyneumqRefQAIUW0t/dl4/d5/L2dBISvZ0FBIS9nQSEh/>.

15. Join point regression program, Version 4.2.0.1. May 2015; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, Bethesda.

16. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for join-point regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335–351.

17. Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, et al. Estimating average annual percent change in trend analysis. *Stat Med*. 2009;28(29):3670–3678.

18. American Cancer Society: *CancerFacts and Figures 2003*. American Cancer Society, Atlanta 2003.

19. Baade P, Youlten DR, Krnjacki LJ. International epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and secular trends. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53(2):171–184.

20. Kliment J, Ondrušová M, Abrahámová J, et al. Epidemiológia zhubných nádorov prostaty – porovnanie populácie Českej a Slovenskej republiky. *ČesUrol*. 2009;13(1):88–91.

21. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:125–132.

22. Schröder FH, Hugosson J, Roobol M, et al. for the ERSPC Investigators: Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027–2035.

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

