

PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM

ZBOLELIH V LETIH 1997–2016 V SLOVENIJI

Vesna Zadnik
Katarina Lokar

Tina Žagar
Amela Duratović Konjević

Sonja Tomšič
Branko Zakotnik

Naslov Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji

Avtorji Vesna Zadnik, Tina Žagar, Sonja Tomšič, Katarina Lokar, Amela Duratović Konjević, Branko Zakotnik

Avtorji komentarjev Aleksandar Aničin, Nikola Bešić, Simona Borštnar, Janka Čarman, Tanja Čufer, Marta Dremelj, Cvetka Grašič Kuhar, Marko Hočevar, Janez Jazbec, Barbara Jezeršek Novaković, Borut Kobal, Tanja Marinko, Blaž Mavčič, Tanja Mesti, Marko Novak, Janja Ocvirk, Mirko Omejc, Uroš Smrdel, Tomaž Smrkolj, Primož Strojjan, Boštjan Šeruga, Erik Škof, Breda Škrbinc, Tomaž Štupnik, Mojca Unk, Vaneja Velenik, Barbara Vidergar-Kralj, Martina Vrankar, Lorna Zadravec Zaletel, Helena Barbara Zobec Logar, Samo Zver, Janez Žgajnar

Analiza slovenskih podatkov Sara Korat, Tina Žagar

Analiza podatkov CONCORD-3 Claudia Allemani, Michel P Coleman, Pamela Minicozzi, Melissa Matz, Veronica Di Carlo, Naomi Ssenyonga

Recenzenti Viljem Kovač, Maja Primic-Žakelj, Primož Strojjan

Lektor Marko Janša, Jezikovna zadruga Soglasnik, z. o. o.

Oblikovanje Nika Bric

Tiskarna Tiskarna Koštomaj d. o. o.

Izdajatelj Onkološki inštitut Ljubljana

Leto izdaje 2020

Naklada 1000 izvodov

Strokovni in akademski nazivi ter ustanove zaposlitve vseh sodelujočih so na zadnjih straneh publikacije.



Publikacija je brezplačna, na voljo tudi na spletu:

www.onko-i.si/rrs

Dostopna je tudi v angleškem jeziku.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006-036.8(497.4)«1997/2016«

PREŽIVETJE bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997-2016 v Sloveniji / Vesna Zadnik ... [et al.] ; [avtorji komentarjev Aleksandar Aničin ... et al.]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2020

ISBN 978-961-7029-30-7

1. Zadnik, Vesna

COBISS.SI-ID 44041475

Onkološki inštitut Ljubljana
Epidemiologija in register raka

VESNA ZADNIK
TINA ŽAGAR
SONJA TOMŠIČ
KATARINA LOKAR
AMELA DURATOVIĆ KONJEVIĆ
BRANKO ZAKOTNIK

PREŽIVETJE BOLNIKOV Z RAKOM ZBOLELIH V LETIH 1997–2016 V SLOVENIJI

Register raka Republike Slovenije
2020

PREDGOVOR	7
RAZŠIRJEN POVZETEK	8
I. IZHODIŠČA IN METODOLOŠKI PRISTOPI	11
PODATKI O BOLNIKIH Z RAKOM V SLOVENIJI	12
ANALIZA PREŽIVETJA	15
MEDNARODNE PRIMERJAVE PREŽIVETJA BOLNIKOV Z RAKOM – PROGRAM CONCORD-3	19
PRIKAZ REZULTATOV	20
II. PREŽIVETJE PO LOKACIJI RAKA	25
USTA IN ŽRELO (C00–C14)	26
GRLO (C32)	32
POŽIRALNIK (C15)	38
ŽELODEC (C16)	44
DEBELO ČREVO IN DANKA (C18–C20)	52
JETRA (C22.0)	60
ŽOLČNIK IN ŽOLČNI VODI (C22–C23)	68
TREBUŠNA SLINAVKA (C25)	74
PLJUČA (C33–C34)	80
MEHKA TKIVA (C380, C47–C49)	88
KOSTI IN SKLEPNI HRUSTANEC (C40–C41)	94
KOŽNI MELANOM (C43)	100
DOJKA (C50)	106
MATERNIČNI VRAT (C53)	114
MATERNIČNO TELO (C54)	122

	JAJČNIK (C56)	128
	PROSTATA (C61)	134
	MODO (C62)	142
	LEDVICA (C64–C65)	148
	MEHUR (C67)	154
	MOŽGANI (C70–C72)	160
	ŠČITNICA (C73)	166
	HODGKINOV LIMFOM (C81)	172
	NE-HODGKINOV LIMFOM (C82–C85)	178
	PLAZMOCITOM (C90)	184
	LEVKEMIJE (C91–C95)	188
III.	PREŽIVETJE ZA VSE RAKE SKUPAJ	195
	VSI RAKI PRI ODRASLIH (brez kožnega) (C00–C96 brez C44)	196
	RAKI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI (do 20 let) (C00–C96)	200
IV.	SKUPNE UGOTOVITVE IN IZZIVI ZA PRIHODNOST	209
	PREGLED NAJPOMEMBNEJŠIH UGOTOVITEV	210
	KAKO OBVLADUJEMO EPIDEMIJO SODOBNEGA SVETA PRI NAS? ...	213
	STROKOVNI IN AKADEMSKI NAZIVI TER USTANOVE ZAPOSLOTVE VSEH SODELUJOČIH	216

Četrta knjiga o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji nam daje pomembne nove podatke in komentarje o preživetju bolnikov za vse vrste rakov, diagnosticiranih v Sloveniji v 20-letnem obdobju, med letoma 1997 in 2016. Analiza temelji na podatkih, zbranih v Registru raka Republike Slovenije, za celotno državo, kar daje tudi tej četrti knjigi posebno težo in nas hkrati opominja na vrednost našega populacijskega registra raka, ki prav letos praznuje že 70 let delovanja. Zgodovinsko zavedanje pomena celovitega, sprotnega in kakovostnega beleženja primerov raka je dalo temelje za periodičnost nacionalne statistike preživetja. Ta omogoča spremljanje preživetja bolnikov z rakom skozi čas in ocenjevanje napredka pri doseganju zastavljenih ciljev pri obvladovanju bremena raka v državi.

Rezultate o preživetju, ki so jih pripravili epidemiologi, pri vsakem raku spremljajo klinični komentarji enega ali več uveljavljenih strokovnjakov kliničnih strok. Ti dajejo vpogled v spremembe na področju diagnostike in/ali zdravljenja posameznih rakavih obolenj ter možne razloge za spremembe, opažene v tem časovnem obdobju. V tej knjigi se tako zrcali še ena posebnost – dnevna povezanost podatkov Registra raka s kliničnim delom v bolnišnici pod okriljem Onkološkega inštituta Ljubljana že od samih začetkov.

Če so v predgovoru prve knjige o preživetju slovenskih bolnikov z rakom leta 1995 zapisali, da imajo bolniki in zdravniki z zdravljenjem raka običajno neugodne izkušnje, so ključne ugotovitve tokratne publikacije bolj ohrabrujoče. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji se s časom povečuje: v 20-letnem obdobju se je petletno čisto preživetje izboljšalo za dobrih 11 odstotnih točk, čisto petletno preživetje je v zadnjem obdobju, med letoma 2012 in 2016, skoraj 60-odstotno. Vendar publikacija pred nami daje več kot samo podatke o preživetju. Bolnikom in drugim laičnim bralcem omogoča boljše razumevanje bodisi lastne izkušnje bodisi boleznirak kot epidemije 21. stoletja, ključnim deležnikom v državi pa omogoča, da dragocene podatke v njej uporabijo kot orodje za razumevanje potrebnih strateških sprememb v okviru Državnega programa obvladovanja raka za še boljšo obravnavo bolnikov z rakom v Sloveniji v prihodnje. To nakazujejo tudi mednarodne primerjave, vključene v knjigo, ki kažejo, da ima pri marsikaterem raku Slovenija še možnosti za izboljšave. Zato naj bo ta publikacija tudi povabilo k dejanjem, da bo v Sloveniji manj ljudi zbolelo za rakom in da bo več ljudi z diagnozo raka živel bolje in dlje.

Hvala vsem sodelavcem te knjige.

*izr. prof. dr. Irena Oblak, dr. med.
strokovna direktorica
Onkološki inštitut Ljubljana*

RAZŠIRJEN POVZETEK

Rak ni ena sama bolezen, temveč več sto različnih. Te lahko vzniknejo v vseh tkivih in organih človeškega organizma. Razlikujejo se po pogostosti, zdravljenju in izidu, povezane pa so tudi z različnimi, bolj ali manj znanimi nevarnostnimi dejavniki. Rak je v Sloveniji med vzroki smrti na prvem mestu pri moških in na drugem pri ženskah. V zadnjih letih za rakom zbolijo več kot 15.000 Slovencev na leto, umre pa jih nekaj več kot 6.000. Med nami živi več kot 100.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za eno od rakavih bolezni. Ker je raka več med starejšimi (dve tretjini zbolelih je ob diagnozi starejših od 65 let), slovensko prebivalstvo pa se stara, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, tudi če ostane raven nevarnostnih dejavnikov za nastanek raka enaka, kot je danes.

Stalno in sistematično zbiranje, shranjevanje in analiza podatkov o vseh bolnikih z rakom je osnova za ocenjevanje bremena raka in obvladovanje tega velikega javnozdravstvenega problema, pri čemer imajo ključno vlogo populacijski registri raka. Register raka Republike Slovenije (v nadaljevanju Register raka) je bil ustanovljen leta 1950 na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je eden najstarejših nacionalnih populacijskih registrov raka na svetu. V Sloveniji je prijavljanje raka obvezno in predpisano z zakonom že od leta 1950 ter poteka prek prijavnice, ki so osnovni vir podatkov. Dopolnilni viri podatkov za registracijo novih primerov raka so zdravniška poročila o vzroku smrti, ki jih Registru raka pošilja Nacionalni inštitut za javno zdravje, ter podatki o diagnosticiranih rakih, ki jih zabeležijo v treh državnih presejalnih programih za raka: ZORA (maternični vrat), DORA (dojka) in Svit (debelo črevo in danko). Register raka podatek o vitalnem stanju prijavljenih posameznikov pridobi iz Centralnega registra prebivalstva. Podrobne analize prostorske razporeditve raka pa omogočajo natančno opredeljevanje naslovov bolnikov z rakom in redna povezava z Registrom prostorskih enot Geodetske uprave Republike Slovenije. Analiza registrskih podatkov o raku omogoča zanesljivo oceno bremena raka le, če so podatki dovolj popolni in kakovostni. Popolnost in kakovost določajo mednarodni kazalniki kakovosti, ki jih podatki slovenskega registra raka stalno dosegajo.

Populacijsko preživetje bolnikov z rakom je sestavljen kazalnik, v katerem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Sedanja publikacija je že četrto obsežnejše poročilo Registra raka o preživetju slovenskih bolnikov z rakom.

Izbor bolnikov in prikaz rezultatov

V analizo preživetja smo vključili bolnike s stalnim prebivališčem v Republiki Sloveniji, ki jim je bil rak ugotovljen med letoma 1997 in 2016. Celotno opazovano obdobje je razdeljeno v štiri zaporedna petletna obdobja. Pri vseh analizah smo upoštevali stanje baze Registra raka na dan 1. septembra 2019. Iz baze smo izpisali 234.827 primerov raka. Pri vseh primerih raka skupaj nismo upoštevali nemelanomskega kožnega raka (C44), saj gre za bolezen, ki je skoraj popolnoma ozdravljiva, zaradi pomanjkljivega prijavljanja pa se ta diagnoza tudi v mednarodnih primerjavah ne upošteva pri izračunu preživetja vseh primerov raka skupaj. Iz analize smo izločili še 1.711 primerov raka, ki smo jih registrirali samo na podlagi poročil o vzrokih smrti, 4.470 primerov, pri katerih je datum ugotovitve enak datumu smrti, in 668 primerov, pri katerih je bila ob ugotovitvi bolezni oseba stara 95 let ali več. Vitalno stanje bolnikov smo zadnjič preverili 31. avgusta 2019. Ob zaključku opazovalnega obdobja je lahko bolnik živ, mrtev ali izgubljen iz evidence.

Izračune ter prikaze rezultatov smo pripravili po podskupinah po spolu in starosti ob ugotovitvi raka ter stadiju raka ob ugotovitvi po poenostavljenem razvrščanju, kot ga uporabljajo populacijski registri raka (omejena, razširjena in razsejana bolezen). V Registru raka pri posameznih primerih rakov nimamo zabeleženega stadija ob diagnozi, ti primeri v prikazih po stadiju niso vključeni. V poglavjih obravnavamo odrasle bolnike s 26 izbranimi vrstami raka in z vsemi raki skupaj. Ločeno smo pripravili poglavje za rake pri otrocih in mladostnikih, starih do vključno 19 let ob diagnozi, z ločenim prikazom za levkemijo, limfome in možganske tumorje.

Vsebina vsakega poglavja je razdeljena na dva dela: epidemiološki del in klinični komentar. Epidemiološki del predstavi osnovne podatke o bremenu raka na posamezni lokaciji (incidenca, prevalenca,

umrljivost) ter časovne trende. Poleg grobih prikazujemo tudi starostno standardizirane stopnje. Razlike med njimi nam dajejo oceno, kolikšen delež sprememb v času je mogoče pripisati staranju prebivalstva, koliko pa preostalim nevarnostnim dejavnikom. Prikazani so tudi podatki o histološki podvrsti raka, načinu verifikacije bolezni, vrsti in lokaciji prvega specifičnega zdravljenja ter rezultati izračuna preživetja. Prikazujemo opazovano in čisto eno-, tri- in petletno preživetje, ločeno po obdobjih postavitve diagnoze, spolu in stadiju, s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja.

Analizi podatkov, ki smo jo pripravili v Registru raka, sledi komentar strokovnjakov klinikov, ki se ukvarjajo s specifičnim zdravljenjem bolnikov z rakom na Onkološkem inštitutu Ljubljana, klinikah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Kirurgi, internisti onkologi, radioterapevti ter specialisti drugih strok razpravljajo o spremembah v metodah diagnostike in zdravljenja, ki so lahko vplivale na preživetje slovenskih bolnikov, in opozarjajo na pomanjkljivosti, ki bi morda, če bi jih odpravili, še izboljšale preživetje naših bolnikov.

Izračun preživetja in mednarodne primerjave

Analiza preživetja označuje veliko skupino statističnih metod. V tej knjigi obravnavamo preživetje izključno na način, kot ga uporabljamo v onkološki epidemiologiji za populacijske podatke registrov raka. V analizi smo uporabili popolno metodo, pri kateri v izračun vključimo vse bolnike, ki so zboleli v opazovanem obdobju, tudi če smo jih ob koncu študije sledili manj kot pet let. Ti prispevajo v izračun popolnega preživetja samo toliko časa, kot smo jih dejansko lahko sledili.

Čas preživetja definiramo kot čas med datumom ugotovitve raka in datumom smrti. Preživetje izračunamo kot delež bolnikov, živih po določenih obdobjih, običajno po enem, treh in petih letih po diagnozi. Osnovna in hkrati najpreprostejša mera preživetja je tako imenovano opazovano preživetje, ki nam pove verjetnost, da je oseba živa po določenem času po postavitvi diagnoze. Med različnimi metodami se danes najpogosteje uporablja Kaplan-Meierjeva metoda, ki smo jo uporabili tudi v naši knjigi. Če nas zanima preživetje, povezano z določeno boleznijo, a je vzrok smrti težko oziroma celo nemogoče določiti, standardne tehnike analize preživetja ne zadostujejo več. Rešitev ponujajo metode relativnega preživetja, ki primerjajo preživetje opazovane skupine bolnikov s preživetjem, ki bi ga pričakovali, če bi ti živeli enako kot populacija. Relativno preživetje je torej razmerje med opazovanim in pričakovanim preživetjem, tj. preživetjem, ki ga glede na spol in starost v izbranem letu pričakujemo v celotni populaciji. Klasične metode relativnega preživetja so podvržene nekaterim metodološkim pomanjkljivostim, ki se jim v veliki meri izognemo z izračunom čistega preživetja po metodi Pohar-Perme, ki smo jo uporabili tudi v naši knjigi. Čisto preživetje je preživetje, ki bi ga opazili, če bi bil edini vzrok smrti bolezen, ki jo proučujemo, torej vzročno specifično preživetje. Za izračun smo uporabili programsko knjižnico relsurv za programsko okolje R.

Za 15 lokacij raka je prikazano preživetje slovenskih bolnikov z rakom tudi v mednarodnem kontekstu. Prikazujemo rezultate 26 evropskih držav v raziskavi CONCORD-3 za obdobje med letoma 2000 in 2014. Mednarodne primerjave preživetij bolnikov z rakom so pomembne predvsem za primerjavo uspešnosti ukrepov za obvladovanje raka v državi.

Pregled najpomembnejših ugotovitev

- 1. Preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom povečuje.** V zadnjih 20 letih (1997–2001 in 2012–2016) se je petletno čisto preživetje povečalo za dobrih 11 odstotnih točk. Občutno večja je rast pri moških, kjer se je petletno čisto preživetje povečalo za 17 odstotnih točk (z 38 % na 55 %). Pri ženskah je petletno čisto preživetje zraslo za 6 odstotnih točk (s 54 % na 60 %).
- 2. Ključna za preživetje bolnikov z rakom sta še vedno starost in stadij ob diagnozi.** Petletno čisto preživetje je najmanjše pri starih 75–94 let, se je pa tudi v skupini najstarejših bolnikov v zadnjih 20 letih petletno preživetje izboljšalo za 7 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem se je v 20 letih povečalo za dobrih 10 odstotnih točk; preživetje pri bolnikih z razsejanim stadijem se ne izboljšuje.

3. **Pri obeh spolih so se v zadnjih 20 letih značilno povečala petletna čista preživetja pri treh pogostih rakih:** raku na debelem črevesu in danki (za 14 odstotnih točk, z 48 % na 62 %), kožnem melanomu (za skoraj 12 odstotnih točk, z 79 % na 90 %) ter pri pljučnem raku (za 8 odstotnih točk, z 10 % na 18 %). Rezultat odraža zgodnejšo diagnostiko in napredek pri sistemskem zdravljenju.
4. **Občuten je tudi napredek pri obeh najpogostejših rakih po spolu:** raku dojk pri ženskah in raku prostate pri moških. Petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojk se je v zadnjih 20 letih povečalo za 10 odstotnih točk, petletno čisto preživetje bolnikov z rakom prostate pa celo za več kot 20 odstotnih točk. Velik napredek pri raku prostate je verjetno samo navidezen, saj smo ravno v obravnavnem obdobju v Sloveniji precej nekritično uporabljali testiranje PSA, s katerim smo odkrivali raka prostate, ki bi po naravnem poteku še dolgo ostal brez kliničnih znakov, ter tako s predhodno diagnozo umetno podaljšali preživetja.
5. V skupino rakov, kjer **napredka s časom ni opaziti** ali pri katerih preživetje še vedno ostaja majhno, pa spadajo rak trebušne slinavke, rak požiralnika, raki jeter, žolčnika in žolčnih vodov ter možganski tumorji.
6. **V mednarodni raziskavi CONCORD-3** smo primerjali petletna čista preživetja odraslih bolnikov s 15 različnimi vrstami raka, zbolelimi med letoma 2000 in 2014, v 26 evropskih državah. Preživetja slovenskih bolnikov z rakom so v večini primerov v drugi polovici lestvice, kar nam daje osnovo in spodbudo za izboljšave v prihodnje.
7. **Med bolniki z rakom je manj kot 1 % otrok in mladostnikov;** zbolevalo predvsem za levkemijami, tumorji osrednjega živčevja in limfomi ter **imajo boljše petletno preživetje kot odrasli.** V zadnjih 20 letih (1997–2001 in 2012–2016) se je petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov, zbolelih za rakom povečalo, za več kot 7 odstotnih točk (z 79 % na 86 %).

Zaključek in izzivi v prihodnosti

Populacijsko preživetje bolnikov z rakom je sestavljen kazalnik, v katerem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Ta publikacija je že četrto obsežnejše poročilo o preživetju slovenskih bolnikov z rakom in kaže na napredek slovenske onkologije in slovenskega zdravstvenega varstva v 20 letih, skupaj s celotno družbo.

Kot ugotavljamo, se preživetje slovenskih bolnikov z rakom s časom povečuje, kar nam daje osnovo in spodbudo za izboljšave v prihodnje. Državni program za obvladovanje raka nam daje celovit nabor aktivnosti na področju primarne in sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije ter paliativne oskrbe. Z vidika zmanjševanja bremena raka ter izboljševanja kakovosti življenja bolnikov in ekonomske vzdržnosti je v prihodnje treba zagotavljati ter uporabiti vse programe primarne in sekundarne preventive, podprte z dokazi, ter izvajati z dokazi podprto zdravljenje v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih. Razvoj medicinske znanosti, onkologije in molekularne biologije je v zadnjih 20 letih na področje onkologije prinesel vrsto revolucionarnih spoznanj, ki brez dvoma vplivajo in bodo v bodoče še bolj vplivala na preživetje bolnikov z rakom. Za spremljanje učinkovitosti obvladovanja raka, epidemije današnjega časa, pa bo treba tudi v prihodnje spremljati breme raka na osnovi kakovostnih podatkov in strokovno utemeljenih metodoloških pristopov, kjer je za celovit pregled in pripravo predlogov za izboljšave ključno sodelovanje med onkološkimi epidemiologi in kliniki.

I.

IZHODIŠČA IN METODOLOŠKI PRISTOPI

PODATKI O BOLNIKIH Z RAKOM V SLOVENIJI

Rak ni ena sama bolezen, ampak več sto različnih. Te lahko vzniknejo v vseh tkivih in organih človeškega organizma. Razlikujejo se po pogostosti, zdravljenju in izidu, povezane pa so tudi z različnimi, bolj ali manj znanimi nevarnostnimi dejavniki.

Epidemiološki kazalniki kažejo, da je rak v Sloveniji veliko javnozdravstveno breme. Med vzroki smrti je na 1. mestu pri moških in na 2. mestu pri ženskah. Tudi globalni kazalniki zdravja kažejo, da je rak epidemija sodobnega časa. V zadnjih letih za njim zbolijo več kot 15.000 Slovencev na leto, umre pa jih nekaj več kot 6.000. Med nami živi več kot 100.000 ljudi, ki so kadarkoli zboleli za eno od rakavih bolezni. Ker je raka več med starejšimi (samo tretjina zbolelih je ob diagnozi mlajša od 65 let), slovensko prebivalstvo pa se stara, je pričakovati, da bo breme te bolezni pri nas vse večje, tudi če ostane raven nevarnostnih dejavnikov enaka, kot je danes.

Prikazi podatkov o bremenu raka so namenjeni tako strokovni kot laični javnosti; zanju pa imajo lahko različen pomen. Tako se posamezniki ob teh podatkih sprašujejo, kakšno tveganje imajo, da zbolijo za rakom, pri čemer se pogosto spomnijo na sorodnike, prijatelje in znance, ki so zboleli ali umrli za to boleznijo. Bolniki z rakom si zastavljajo vprašanja o možnostih za preživetje bolezni in o tem, koliko ljudi živi z rakom. Strokovnjaki pa razmišljajo o preventivi in načrtovanju zdravstvenega varstva, določajo prednostne naloge, ocenjujejo potrebe po onkološki oskrbi ter spremljajo kakovost in učinkovitost zdravstvene oskrbe.

Stalno in sistematično zbiranje, shranjevanje in analiza podatkov o vseh bolnikih z rakom je osnova za obvladovanje tega velikega javnozdravstvenega problema. Ključno vlogo pri tem imajo populacijski registri raka. Njihov namen je zbrati natančne in popolne podatke o raku, ki jih je mogoče uporabiti za načrtovanje in ocenjevanje doseganja ciljev Državnega programa obvladovanja raka. Natančneje na področju primarne ter sekundarne preventive, diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije ter paliativne oskrbe, za načrtovanje zmogljivosti in sredstev, ki so potrebna za obvladovanje rakavih bolezni (osebje, medicinska oprema, bolnišnične in rehabilitacijske zmogljivosti). Dragoce ni so tudi za usmerjene klinične in/ali epidemiološke raziskave v Sloveniji in sodelovanje v širših mednarodnih raziskavah ter za vrednotenje učinkovitosti presejalnih programov za raka.

Podatki o novih primerih raka (incidenci), preživetju in prevalenci, ki se zbirajo v Registru raka Republike Slovenije (v nadaljevanju Register raka) na Onkološkem inštitutu Ljubljana, so skupaj s podatki o umrljivosti, ki jih zbira in obdeluje Nacionalni inštitut za javno zdravje, osnova za ocenjevanje bremena rakavih bolezni v državi. Osnovni kazalnik bremena raka po svetu, ki je na voljo za največje število držav, je umrljivost za rakom. Umrljivost je po eni strani odvisna od števila novih bolnikov (incidence), po drugi pa od njihovega preživetja. Samo preživetje ni odvisno od incidence, saj upošteva samo tiste, ki so že zboleli, zato posredno kaže na uspešnost diagnostike ter zdravljenja (pri bolnikih z bolj zgodaj odkrito boleznijo je zdravljenje uspešnejše). Populacijsko preživetje bolnikov z rakom, kot ga prikazujejo registri raka, je torej sestavljen kazalnik. V njem se zrcalijo tako značilnosti bolnikov kot tudi organizacija, dostopnost, kakovost in učinkovitost sistema zdravstvenega varstva. Večinoma se populacijski podatek precej razlikuje od preživetja skupin bolnikov z določeno boleznijo, zdravljenih v posameznih bolnišnicah, kakor običajno svoje rezultate prikazujejo kliniki. Na populacijsko preživetje vpliva denimo stadij bolezni ob diagnozi, ki je odvisen od časa od prvih sumljivih znakov do postavitve diagnoze. Ta pa je tem krajši, čim bolj je prebivalstvo zdravstveno ozaveščeno, kdaj naj se ob težavi z zdravjem odloči za pregled pri zdravniku, čim bolj je izbrani osebni zdravnik usposobljen, da sploh pomisli na možnost resne bolezni, čim večja je dostopnost diagnostičnih preiskav in čim krajše so zanje čakalne vrste. Razpoložljivost presejalnih programov za tiste rakave bolezni, pri katerih je dobrobit programov neizpodbitno dokazana, dodatno veča možnost ozdravitve ali vsaj boljšega preživetja, saj odkrivajo predrakave spremembe ali rakave spremembe v začetni stopnji. Ko je diagnoza postavljena, pa je uspeh zdravljenja odvisen od vrste rakave bolezni, bolnikovih značilnosti (starosti, spremljajočih bolezni, splošne telesne zmogljivosti) in tudi od dostopnosti multidisciplinarnе obravnave ter usposobljenosti zdravstvenega tima. Vse te raznovrstne dejavnike, ki odločajo o populacijskem preživetju, mora upoštevati raziskovalec, ki interpretira rezultate raziskav o preživetju v državi, še bolj pa, kadar primerja preživetje med državami.

Sedanja publikacija je že četrto obsežnejše poročilo Registra raka o preživetju slovenskih bolnikov z rakom. Kaže napredek, ki so ga zagotovili slovenska onkologija in slovensko zdravstveno varstvo skupaj s celotno družbo v 20 letih. O doseženem in možnostih za še boljše rezultate pišejo strokovnjaki iz kliničnega okolja, ki se vsak dan ukvarjajo s specifičnim zdravljenjem bolnikov z rakom na Onkološkem inštitutu Ljubljana, v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik.

Register raka Republike Slovenije

Register raka je bil ustanovljen leta 1950 na Onkološkem inštitutu Ljubljana in je eden najstarejših nacionalnih populacijskih registrov raka na svetu. Že ob ustanovitvi Onkološkega inštituta Ljubljana leta 1938 je bila v ločeni delovni enoti vzpostavljena tudi služba Zdravstvena evidenca in statistika, ki je poleg druge statistike za potrebe kliničnih raziskav Onkološkega inštituta Ljubljana zbirala tudi podatke o bolnikih z rakom. Ko je bil na Onkološkem inštitutu Ljubljana ustanovljen državni populacijski register raka, je statistična služba prevzela tudi vse naloge, povezane z zakonsko obveznim poročanjem v Register raka. Slednji je redni član Mednarodne zveze registrov raka (IACR) že od njene ustanovitve leta 1968 ter od vsega začetka tudi Evropske zveze registrov raka (ENCR). Register raka zbira podatke in pripravlja statistične analize razširjenosti raka v Sloveniji ter ima obsežno raziskovalno dejavnost. Obenem ustvarja in razširja znanje, ki prispeva k zmanjšanju bremena raka.

V Sloveniji je prijavljanje raka obvezno in predpisano z zakonom že od leta 1950. Vsi zdravstveni zavodi v Sloveniji ter druge pravne in fizične osebe, ki opravljajo zdravstveno dejavnost, morajo nove primere raka sproti prijavljati v Register raka. Prijaviti je treba vse bolezni, ki so po 10. reviziji Mednarodne klasifikacije bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene (MKB-10) uvrščene v poglavje Neoplazme. Rak je treba prijaviti tudi takrat, kadar diagnoza ni mikroskopsko (histološko ali citološko) potrjena ter je rak prvič odkrit na obdukciji.

Prijavnice raka so glavni vir podatkov Registra raka. Dopolnilni viri podatkov za registracijo novih primerov raka so zdravniška poročila o vzroku smrti, ki jih Registru raka posreduje Nacionalni inštitut za javno zdravje, ter podatki o diagnosticiranih rakih, ki jih zabeležijo v treh državnih presejalnih programih za raka: ZORA za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb na materničnem vratu, DORA za zgodnje odkrivanje raka dojke in Svit za odkrivanje predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki.

Podatek o vitalnem stanju (ali je oseba živa, mrtva ali izgubljena iz registra prebivalstva) Register raka pridobi iz Centralnega registra prebivalstva. Podrobne analize prostorske razporeditve raka pa omogoča točno opredeljevanje naslovov bolnikov z rakom in redna povezava z Registrom prostorskih enot Geodetske uprave Republike Slovenije.

V zadnjih treh letih so se v sodelovanju s strokovnjaki iz kliničnega okolja začeli vzpostavljati in razvijati klinični registri raka, ki bodo omogočali podrobneje ocenjevati kakovost obravnave onkoloških bolnikov. Kot prvi od načrtovanih kliničnih registrov je leta 2017 zaživel Klinični register kožnega melanoma, leta 2020 se je vzpostavil Klinični register pljučnega raka, v načrtu pa je še vzpostavitev kliničnih registrov za raka dojke, prostate, debelega črevesa in danke ter za otroške rake.

Registracija raka in priprava podatkov za računalniško obdelavo

Enota zbiranja podatkov v Registru raka je bolnik, enota pri obdelavi podatkov pa nov primer raka-ve bolezni (posamezen bolnik ima lahko več primarnih rakov). Za vsak primer se zbirajo podatki o bolniku, njegovi bolezni in zdravljenju. Z leti se je količina podatkov, zbranih o posameznem primeru raka, povečevala, skokovito pa je narasla z vzpostavljanjem kliničnih registrov.

V Registru raka posebej usposobljene medicinske sestre v skladu z mednarodnimi in internimi pravili kodirajo podatke, prispele na prijavnica.

Za razvrščanje neoplazem po primarni lokaciji je od leta 1997 v veljavi deseta revizija MKB, pred tem pa smo uporabljali osmo. Pri uvrščanju med maligne bolezni je treba opozoriti še na klasifikacijo morfolologije neoplazem, za katero uporabljamo morfološki del Mednarodne klasifikacije bolezni za onkologijo. Od leta 2001 uporabljamo njeno tretjo izdajo ter od leta 2012 dopolnitve iz leta 2011. V vsaki izdaji je nekaj novosti, med drugimi navedba, katere histološke vrste spadajo med maligne, in nekaj novih histoloških vrst, ki do tedaj niso bile obravnavane posebej. Tako denimo gastro-intestinalne stromalne tumorje (GIST) uvrščamo med posebne histološke vrste šele od leta 2001. V skladu s spremembo pravil iz leta 2001 mejno malignih tumorjev jajčnikov ne uvrščamo več v kategorijo C56, ampak v D39.1, med maligne so uvrščene kronične mieloproliferativne bolezni in mielodisplastični sindromi (zdaj v topografski šifri C96.7) ter policitemije, ki jih od 2001 uvrščamo v skupino C94.

Primer opredelimo na osnovi ugotovitev katerekoli zapisane preiskave – od popisa operacije do obdukcije, če bolnik poprej ni bil zdravljen. Za opredelitev stadija v Registru raka pri solidnih tumorjih uporabljamo poenostavljeno razvrščanje v eno od treh skupin: omejena bolezen, (regionalno) razširjena bolezen in razsejana (oddaljeno razširjena) bolezen. Poenostavljena opredelitev stadijev praviloma sledi klasifikaciji TNM. V omejeni stadij je tako praviloma uvrščen primer bolezni, pri kateri je tumor označen s T1 ali T2. Pri dojki, kožnem melanomu in ščitnici so v omejeni stadij vključeni tudi tumorji T3; pri materničnem vratu, materničnem telesu in sarkomih ter pri jajčniku, jajcevodu in trofoblastnih tumorjih v omejen stadij spadajo le tumorji T1. Pri omejeni bolezni namreč niso prizadete področne bezgavke in ni zasevkov v oddaljenih organih (N0, M0). V stadij regionalne razširitve je uvrščen primer, pri katerem je tumor opredeljen kot T3 in T4 (razen v omenjenih izjemah) in/ali so prizadete tudi področne bezgavke (N1), zasevkov v oddaljenih bezgavkah in organih pa ni (M0). V skupino razsejane (oddaljeno razširjene) bolezni pa uvrščamo primere, pri katerih je zapisano, da so bili zasevki že v oddaljenih bezgavkah ali organih (M1). V bazi Registra raka hranimo tudi podatek o stadiju bolezni po klasifikaciji TNM ali drugih klasifikacijah, če je bil tako opredeljen na prijavnici oziroma je bilo na njej vsaj dovolj podatkov za njegovo naknadno opredelitev. Ginekološke tumorje tako opredeljujemo tudi po klasifikaciji FIGO, pri kožnem melanomu pa beležimo tudi razširjenost po Clarku in Breslowu. Maligni limfomi so opredeljeni po klasifikaciji Ann-Arbor.

Kakovost in popolnost podatkov

Analiza registrskih podatkov o raku omogoča zanesljivo oceno bremena raka le pod pogojem, da so podatki karseda popolni in dovolj kakovostni. Popolnost in kakovost podatkov v populacijskih registrih raka določajo mednarodna pravila, ki jih podatki slovenskega registra raka od samega začetka delovanja stalno dosejajo.

Popolnost registracije kaže delež vseh novih primerov raka na področju, ki ga pokriva register in ki so vključeni v podatkovno zbirko registra. Na splošno velja, da je popolnost podatkov večja tam, kjer ima register dostop do izvornih podatkov. Število registriranih primerov je kljub dolgoletni tradiciji in prizadevanju ekipe v veliki meri odvisno od vestnosti in natančnosti tistih, ki so rakave bolezni dolžni prijaviti. Na popolnost registracije vplivata tudi zanesljivost in dostopnost diagnostičnih postopkov. Registri raka danes uporabljajo večinoma dve metodi za odkrivanje novih primerov raka: pasivno in aktivno registracijo. Pri pasivni registraciji register raka dobiva prijave od zunanjih virov. Pri aktivni registraciji ima osebje registra raka dostop do izvirne zdravstvene dokumentacije, iz katere črpa podatke za registracijo bolezni. V Sloveniji aktivno registracijo uvajamo od leta 2019, kar pomeni, da so podatki, prikazani v tem poročilu, zbrani s pasivno registracijo. Izjema so podatki, pridobljenih iz Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer imamo že od vzpostavitve bolnišničnega registra uvedeno aktivno registracijo. Smo pa v Registru raka leta 2019 začeli postopoma prehajati na aktivno registracijo tudi v drugih bolnišnicah, kar bo prispevalo k še boljši kakovosti in popolnosti podatkov o raku. Domnevamo, da je v Sloveniji – in tudi v drugih evropskih populacijskih registrih raka – manj popolna registracija nemelanomskega kožnega raka in drugih rakov, ki se zdravijo samo ambulantno.

Osnovni vir podatkov v Registru raka so prijavnice rakave bolezni, dodatne podatke pridobimo s sekundarnimi viri. Med njimi je najpomembnejši dostop do zdravniških poročil o vzroku smrti, iz katerih dobimo informacijo o vseh, ki so umrli za rakom. Tako se izboljša popolnost registracije rakov s slabo napovedjo izida, ne pa manj usodnih.

Popolnost registra je neposredno mogoče meriti samo s posebnimi raziskavami, namenjenimi oceni popolnosti, denimo s ponovnim pregledom odpustnih diagnoz in popisov bolezni v bolnišnicah ali ambulantah na določenem območju. V Sloveniji takih raziskav za zdaj še nismo delali, veliko pa k popolnosti zajema prispevajo kolegi iz kliničnega okolja, ki jih zanima, kakšno je preživetje bolnikov, zdravljenih pri njih. Ko nam pošljejo podatke o svojih skupinah bolnikov, v njih najdemo take, ki jih v podatkovni zbirki Registra raka še ni.

Posredno popolnost registracije ocenjujemo z razmerjem med umrljivostjo in incidenco ter s stabilnostjo incidence v času. To pomeni, da med posameznimi leti ni velikih nihanj incidence in da ni velikih razlik v odstotnem deležu primerov, ki jih register zabeleži, potem ko že zaključimo obdelavo podatkov za določeno leto. Razmerje med umrljivostjo in incidenco je stabilno skozi čas in se zlogoma zmanjšuje zaradi čedalje uspešnejšega zdravljenja: sprememba z 0,53 v prvem petletnem obdobju, med letoma 1997 in 2001, na 0,42 med letoma 2012 in 2016. Število naknadno prijavljenih primerov po objavi števila novih primerov v letnih poročilih Registra raka se je zmanjšalo s približno 5 % v prvem petletnem obdobju, od leta 1997 do 2001, na približno 3 % med letoma 2012 in 2016.

Tradicionalna kazalnika kakovosti podatkov registrov raka sta odstotni delež mikroskopsko (histološko ali citološko) potrjenih primerov in odstotni delež primerov, registriranih samo iz zdravniških poročil o vzroku smrti. Njune vrednosti v štirih zaporednih časovnih obdobjih so prikazane v preglednici 1.

Obdobje	Število novih primerov	Delež mikroskopsko potrjenih (%)	Delež ugotovljenih z drugimi preiskavami (%)	Delež registriranih samo iz zdravniških poročil o vzroku smrti (%)
1997 2001	45.390	91,6	6,7	1,7
2002 2006	54.141	92,8	6,2	1,0
2007 2011	63.984	93,8	5,9	0,4
2012 2016	71.312	94,5	5,3	0,2

PREGLIEDNICA 1

Incidenca raka v štirih petletnih časovnih obdobjih, med letoma 1997 in 2016, glede na način postavitve diagnoze.

ANALIZA PREŽIVETJA

Izbor bolnikov

V analizo preživetja smo vključili bolnike s stalnim prebivališčem v Republiki Sloveniji, ki jim je bil rak ugotovljen v letih od 1997 do 2016. Celotno opazovano obdobje je v analizah razdeljeno v štiri zaporedna petletna obdobja. Obravnavani bolniki imajo lahko eno ali več primarnih rakavih bolezni. Če je imel bolnik več kot eno rakavo bolezen, je vsaka obravnavana v tistem poglavju, ki prikazuje preživetje po organskem sistemu, ki ga je rak prizadel.

Pri vseh analizah smo upoštevali stanje baze Registra raka na dan 1. septembra 2019. Baza je dinamična – nenehno jo dopolnjujemo z najnovejšimi informacijami –, zato se lahko incidenca, ki jo objavljamo v tej knjigi, razlikuje od številke, ki jih je objavil Register raka v letnih poročilih. Za okoli 4 % primerov raka pridobimo prvo informacijo z več kot triletno zakasnitvijo, torej ti primeri tudi niso vključeni v rednih letnih poročilih. Tudi na podatkovnem portalu SLORA se podatki dnevno posodablja in tako vedno odražajo trenutno stanje v bazi Registra raka.

Vitalno stanje bolnikov smo zadnjič preverili 31. avgusta 2019. Ob zaključku opazovanega obdobja je lahko bolnik živ, mrtev ali izgubljen iz evidence (preglednica 2) – vitalno stanje oseb posodab-

ljamo prek neposredne (razpoložljivost 24 ur na dan sedem dni v tednu) varne spletne povezave s Centralnim registrom prebivalstva. Med letoma 1997 in 2001 je bilo v Registru raka zabeleženih 26 oseb brez povezave s Centralnim registrom prebivalstva (0,06 % od 45.390 novih primerov raka v tem obdobju) in le 3 osebe brez povezave s Centralnim registrom prebivalstva med letoma 2002 in 2016 (0,002 % od 189.437). Osebam, ki v Registru raka nimajo povezave s Centralnim registrom prebivalstva, smo določili vitalno stanje izgubljen, z datumom izgube na tisti datum, na katerega je v bazi nazadnje zabeleženo, da je bila oseba še živa. Tudi Centralni register prebivalstva nam za nekatere osebe sporoči, da so izgubljene. Večinoma gre za osebe, ki so se preselile v tujino. Vse izgubljene v analizi preživetja obravnavamo kot krnjene s časom preživetja od datuma ugotovitve do datuma izgube. Kot krnjene so v analizi preživetja obravnavane tudi vse tiste osebe, ki so ob koncu opazovanega obdobja še žive s časom preživetja od datuma ugotovitve do datuma konca opazovanja (31. avgust 2019). Kot dogodek v analizi preživetja obravnavamo smrt osebe s časom preživetja od datuma ugotovitve do datuma smrti.

PREGLEDNICA 2

Incidenca raka v štirih petletnih časovnih obdobjih, med letoma 1997 in 2016, glede na vitalno stanje oseb na dan 31. avgust 2019.

Obdobje	Število novih primerov	Delež živih (%)	Delež umrlih (%)	Delež izgubljenih (%)
1997 2001	45.390	47,3	52,5	0,2
2002 2006	54.141	52,8	47,1	0,1
2007 2011	63.984	54,9	45,0	0,1
2012 2016	71.312	57,5	42,4	0,03

Za to publikacijo smo iz baze Registra raka izpisali 234.827 primerov raka (poglavje C – Neoplazme po MKB-10). Za analizo preživetja smo za posamezen primer raka izpisali podatke o letu ugotovitve raka, vitalnem stanju ter datumu ugotovitve in datumu vitalnega stanja (datum smrti za umrle in datum izgube za izgubljene) za izračun časa preživetja. Nadalje smo za izračune ter prikaze rezultatov po podskupinah izpisali tudi podatke o spolu, mestu raka (po MKB-10), starosti osebe ob ugotovitvi raka in stadiju raka ob ugotovitvi po poenostavljeni registrski opredelitvi.

V posameznih poglavjih obravnavamo odrasle bolnike s 26 izbranimi primarnimi mesti raka in z vsemi mesti raka skupaj. Pri vseh primerih raka skupaj nismo upoštevali nemelanomskega kožnega raka (C44), saj gre za bolezen, ki je skoraj popolnoma ozdravljiva in zaradi nje v zadnjih desetletjih skoraj nihče več ne umre. Ker je prijavljanje nemelanomskega kožnega raka povsod po Evropi pomankljivo, delež neregistriranih primerov pa je po državah zelo različen, tudi v mednarodnih primerjavah nemelanomskega kožnega raka ne upoštevajo pri izračunu preživetja vseh primerov raka skupaj. Po starosti ob ugotovitvi bolezni smo bolnike razvrstili v tri večje skupine: od 20 do 49 let, od 50 do 74 let in od 75 do 94 let. Ločeno smo pripravili poglavje za rake pri otrocih in mladostnikih, ki vključuje otroke in mladostnike, stare do vključno 19 let, ki so zboleli za levkemijo, limfomi in možganskimi tumorji. Vsi raki skupaj (izločen je kožni rak, razen melanoma) so analizirani ločeno za otroke (0–14 let) in mladostnike (15–19 let).

Iz analize preživetja smo izločili 1.711 primerov raka, ki smo jih v Registru raka registrirali samo na podlagi zdravniških poročil o vzrokih smrti, saj zanje ne poznamo datuma ugotovitve bolezni. Iz analiz preživetja smo izključili tudi primere raka, pri katerih je datum ugotovitve enak datumu smrti, torej je čas preživetja enak nič – večinoma so ugotovljeni na obdukciji. Skupno smo zaradi časa preživetja, ki je enak nič, iz analize izločili 4.470 primerov raka.

Dodatno smo izločili 668 primerov raka, pri katerih je bila ob ugotovitvi bolezni oseba stara 95 let ali več, saj za to starostno skupino pričakujemo veliko variabilnost ocene preživetja. Že iz populacijskih tablic za to skupino vemo, da nimajo več dolgega pričakovanega življenja (ali z drugimi besedami, popu-

lacijsko preživetje te starostne skupine je blizu nič). Pri starejših osebah torej ne moremo realno ocenjevati pet- ali večletnega preživetja, pogosto pa so ocene preživetja nezanesljive tudi za krajši opazovani čas. Poleg tega je v tej starostni skupini običajno majhno število oseb.

Obdobje	Število novih primerov	Diagnoza, postavljena na isti dan, kot je oseba umrla	Starost ob diagnozi je, 95 let ali več	Delež izločenih primerov (%)
1997-2001	39.712	1.383	93	3,7
2002-2006	46.079	1.120	141	2,7
2007-2011	53.569	956	225	2,2
2012-2016	57.994	1.011	209	2,1

PREGLEDNICA 3

Število primerov raka (brez kožnega), ki smo jih izločili iz analize preživetja.

Izračun preživetja

Analiza preživetja označuje veliko skupino statističnih metod, ki se uporabljajo na različnih metodoloških področjih. Tem je skupno, da je izid, ki nas zanima, doba preživetja (kjer pa je lahko opazovani dogodek karkoli, in ne nujno smrt osebe). V pričujoči knjigi obravnavamo preživetje izključno na način, kot ga uporabljamo v onkološki epidemiologiji za populacijske podatke registrov raka. Čas preživetja definiramo kot čas med dvema dogodkoma, v našem primeru med datumom ugotovitve raka in datumom smrti. Pri skupinah bolnikov izračunano preživetje interpretiramo kot delež bolnikov, ki so po določenem času od postavitve diagnoze še živi.

Razlog, da podatkov ne moremo analizirati z običajnimi metodami za kvantitativne podatke, je prisotnost krnjenja, torej dejstvo, da vseh posameznikov ne moremo spremljati do končnega dogodka. Kljub temu želimo tudi njihov čas preživetja vključiti v analizo. Razlogov za krnjenje je več: najpogosteje je posledica tega, da so ob koncu opazovanja nekateri bolniki še živi, včasih pa posameznika tudi predčasno izgubimo iz evidence, na primer zaradi selitve v tujino. V vsakem primeru je zaradi krnjenih opazovanj potreben poseben pristop pri ocenjevanju deleža preživelih.

Možnosti in metod za izračun preživetja je več. Osnovna in hkrati najpreprostejša mera preživetja je tako imenovano opazovano preživetje, ki nam pove verjetnost, da je oseba živa po določenem času po postavitvi diagnoze. Med različnimi metodami, ki so na voljo za izračun opazovanega preživetja, se danes najpogosteje uporablja Kaplan-Meierjeva metoda. Ta je zaradi svoje natančnosti posebej primerna za analize z majhnim številom podatkov, vendar jo v času zmogljivih računalnikov uporabljamo tudi pri večjih vzorcih. Natančnost je namreč še vedno velika, metoda je uveljavljena, računanje pa enostavno.

V kliničnih raziskavah, v katerih nas običajno zanimajo samo smrti, ki so posledica natančno določene bolezni, vse umrle zaradi drugih vzrokov v analizi obravnavamo kot krnjene (vzročno specifično preživetje). Tak pristop bi bil smiseln tudi v populacijskih raziskavah, vendar se v praksi izkaže, da je vanje vključeno število bolnikov praviloma preveliko, da bi za vsakega preverjali natančen vzrok smrti. Uradni vzroki smrti, ki jih v Sloveniji zbira Nacionalni inštitut za javno zdravje, so za take posebne namene pogosto premalo natančni. Zaradi tega in zaradi neprimerljivosti opazovanih preživetij med različnimi populacijami se danes v populacijskih raziskavah namesto opazovanega preživetja uporabljajo mere za preživetje, za izračun katerih ne potrebujemo podatka o vzroku smrti.

Če nas zanima preživetje, povezano z določeno boleznijo, a je vzrok smrti težko oziroma celo nemogoče določiti, standardne tehnike analize preživetja ne zadostujejo več. Rešitev problema ponujajo metode relativnega preživetja, ki primerjajo preživetje opazovane skupine bolnikov s preživetjem, ki bi ga pričakovali, če bi ti živeli enako kot populacija. Relativno preživetje je torej razmerje med

opazovanim in pričakovanim preživetjem. To je preživetjem, ki ga glede na spol in starost v izbranem letu pričakujemo v celotni populaciji, iz katere prihajajo bolniki (primerjava upošteva tudi demografsko strukturo tako bolnikov kot populacije). Pričakovano preživetje se izračuna na podlagi podatkov o splošni umrljivosti, ki se v obliki tablic umrljivosti po spolu, starosti in koledarskem letu za posamezno državo rutinsko objavljajo v okviru demografske statistike. Relativno preživetje interpretiramo kot opazovano preživetje bolnikov v primerjavi s preživetjem zdrave populacije z enako demografsko strukturo. Na primer: razmerje 0,30 v petih letih nam pove, da je preživetje bolnikov po petih letih 30 % preživetja v primerljivi populaciji.

Klasične metode relativnega preživetja so podvržene določenim metodološkim pomanjkljivostim, ki se jim v veliki meri izognemo z izračunom čistega preživetja po metodi Pohar-Perme. Čisto preživetje je preživetje, ki bi ga opazili, če bi bil edini vzrok smrti bolezen, ki jo proučujemo, torej vzročno specifično preživetje. Čisto preživetje 30 % po petih letih nam pove, da bi v hipotetičnem primeru, kjer bi bolniki umirali samo zaradi raka, 70 % teh bolnikov umrlo v do petih letih po diagnozi. Čisto preživetje omogoča primerjave s populacijo na individualni ravni in s tem ponuja dodaten vpogled v podatke: klasične metode relativnega preživetja podajo dober vpogled le v preživetje opazovane skupine. Poleg tega s čistim preživetjem lahko odgovorimo tudi na vprašanje, kako dolgo je nekdo živel glede na splošno populacijo oziroma ali je ena oseba živel relativno dlje kot druga. Čisto preživetje skupine bolnikov se izračuna kot povprečje individualnih krivulj preživetja. Najpogosteje uporabljena metoda čistega preživetja je metoda Pohar-Perme.

V praksi sta relativno in čisto preživetje bolnikov z rakom praviloma manjša od 100 %. V redkih primerih, ko je relativno preživetje enako 100 %, pa lahko zaključimo, da je preživetje skupine bolnikov z rakom enako preživetju splošne populacije in torej bolezen sama ni skrajšala pričakovane življenjske dobe. Teoretično je izračunano relativno preživetje lahko tudi večje od 100 %, kar pomeni, da imajo bolniki boljše preživetje kot celotno prebivalstvo. To se lahko zgodi v primeru, da bolni privzamejo bolj zdrave življenjske navade ali pa da njihove pridružene bolezni temeljiteje obravnavajo kot v povprečju v splošni populaciji. Včasih pa je razlog metodološki in je posledica majhnega števila primerov.

Za izračun preživetja poznamo več pristopov. Pri kohortni metodi sledimo skupini bolnikov določen čas, običajno pet let. Vsaka oseba, vključena v analizo, mora imeti torej možnost preživeti pet let. Preživetje izračunamo kot delež bolnikov, živih po določenih obdobjih, običajno po enem, treh in petih letih po diagnozi. Pri popolni metodi vključimo v izračun tudi bolnike, ki so zboleli pozneje in smo jih ob koncu študije sledili manj kot pet let. Bolniki, ki smo jih sledili krajši čas, prispevajo v izračun popolnega preživetja samo toliko časa, kot smo jih dejansko lahko sledili. Tako skupina zbolelih tri leta pred koncem študije prispeva k eno- in triletnemu popolnemu preživetju, k petletnemu pa ne (čas preživetja je krnjen po treh letih). Posebna oblika popolnega preživetja je obdobjno preživetje. Pri metodi obdobjnega preživetja vključimo v izračun enoletnega preživetja samo tiste bolnike, ki so zboleli v zadnjem letu, v izračun dveletnega preživetja samo tiste bolnike, ki so zboleli pred dvema letoma in so preživeli prvo leto, ter ustrezno v izračun petletnega preživetja samo tiste bolnike, ki so zboleli pred petimi leti in so po diagnozi živel vsaj štiri leta.

V knjigi smo za oceno preživetja uporabili popolno metodo. Opazovano preživetje smo izračunali s Kaplan-Meierjevo metodo, za izračun čistega preživetja pa smo uporabili metodo Pohar-Perme. Za izračun smo uporabili programsko knjižnico relsurv (funkcija rs.surv) za programsko okolje R. Uporabili smo slovenske letne popolne momentne tablice umrljivosti. Naj dodamo še opozorilo, da na spletnem portalu SLORA prikazujemo opazovano preživetje (Kaplan-Meierjeva metoda) in relativno preživetje, ki je izračunano po Hakulinenovi metodi. Relativno preživetje po metodi Ederer II smo uporabljali v predhodni knjigi preživetja slovenskih bolnikov z rakom (v letih 1991–2005) ter v letnih poročilih Registra raka do leta 2013. Od leta 2014 uporabljamo čisto preživetje, izračunano po metodi Pohar-Perme.

MEDNARODNE PRIMERJAVE PREŽIVETJA BOLNIKOV Z RAKOM – PROGRAM CONCORD-3

Na 15 slikah je prikazano preživetje slovenskih bolnikov z rakom tudi v mednarodnem kontekstu. Mednarodne primerjave preživetij bolnikov z rakom so pomembne predvsem zato, ker vsem sodelujočim državam kažejo, ali so uspešne pri obvladovanju bremena raka ali ne. Marsikje so jih že izkoristili za izboljšanje organizacije zdravstvenega varstva, saj je slabo preživetje v primerjavi z drugimi državami odprlo številna vprašanja, opozorila strokovnjakov in tudi politične prioritete.

Vsi, ki sodelujemo v mednarodnih raziskavah o preživetju bolnikov z rakom, se zavedamo, da ima naše sodelovanje več metodoloških pomanjkljivosti: registracija vseh bolnikov z rakom in sledenje njihovega vitalnega stanja nista enako popolna in kakovostna v vseh državah, definicije rakavih boleznih pri registraciji bolnikov niso popolnoma enotne. Nekateri registri namreč pokrivajo področja celih držav, nekateri pa le posamezne regije.

Največja svetovna raziskava o preživetju bolnikov z rakom se imenuje Program CONCORD. CONCORD je globalni program znanstvenega sodelovanja, ki ga vodi Londonska šola za higieno in tropsko medicino. Namenjen je spremljanju svetovnih trendov preživetja bolnikov z rakom. Program CONCORD vključuje 40 državnih in mednarodnih agencij, vključno z Regionalnim uradom Svetovne zdravstvene organizacije za Evropo, Organizacijo za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD) in Svetovno banko. Upravni odbor programa CONCORD vključuje znanstvenike in bolnike z rakom iz 13 držav s strokovnim znanjem na področjih biostatistike, epidemiologije, spremljanja raka in javnega zdravja. V programu CONCORD sodeluje 600 raziskovalcev iz več kot 300 ustanov v 71 državah in ozemljih. Namenjen je oblikovanju nacionalnih politik in globalne politike za obvladovanje raka.

Prva raziskava CONCORD je bila objavljena leta 2008. Obsegala je podatke iz 101 registra raka v 31 državah in zajela 1,9 milijona bolnikov, ki so jim med letoma 1990 in 1994 postavili diagnozo raka debelega črevesa, danke, dojke ali prostate. Razkrila je zelo velike mednarodne razlike v petletnem preživetju ob koncu 20. stoletja. Raziskava CONCORD-2 je leta 2015 prvič omogočila svetovno spremljanje trendov preživetja raka. V njej so pregledali trende petletnega preživetja bolnikov, ki so jim raka diagnosticirali v obdobju 15 let, od leta 1995 do 2009. Vključevala je podatke o več kot 25 milijonih bolnikov z rakom, zbranih iz 279 registrov raka, ki v 40 državah od 67 imajo 100-odstotno pokritost prebivalstva države. Raziskava je vključevala bolnike z desetimi pogostimi raki, skupno pa je zajela dve tretjini (63 %) vseh diagnoz raka v svetu v državah z visokimi in nizkimi prihodki.

Raziskava CONCORD-3 je samo tri leta po objavi raziskave CONCORD-2 zajela še pet dodatnih let podatkov o incidenci raka (2010–2014). CONCORD-3 je sistematična analiza več kot 37,5 milijona bolnikov, pri katerih so raka odkrili med letoma 2000 in 2014 v več kot 4.700 naborih podatkov z uporabo strogega protokola, standardiziranega nadzora kakovosti in centralizirano analizo z najsoodnejšimi postopki. Za nadzor zelo velikih mednarodnih razlik v tveganju smrti zaradi vzrokov, ki niso povezani z rakom, je v raziskavi CONCORD-3 nastalo 8.790 tablic umrljivosti na podlagi podatkov o splošni umrljivosti za vsako leto starosti (0–99 let), v katerih je bila zajeta vsaka kombinacija države ali geografskega območja, posameznega koledarskega leta (2000–2014), spola in – kjer je bilo znano – rase ali etnične pripadnosti. Da bi omogočili ustrezno primerjavo ocen preživetja raka po državah, vrsti raka in času, so bile ocene preživetja raka starostno standardizirane z utežmi Mednarodnega standarda za preživetje raka (ICSS).

V 71 državah in območjih, ki so leta 2014 sodelovali v Programu CONCORD, je živelo dve tretjini svetovnega prebivalstva. Raziskava je zajela podatke iz 322 populacijskih registrov raka; 47 od teh registrov je zaobjelo 100 odstotkov prebivalstva. Analiza je vključila podatke o 18 pogostih rakih, ki skupaj predstavljajo 75 odstotkov vseh v svetu ugotovljenih rakov, vključno s kožnim melanomom ter rakom požiralnika, želodca, debelega črevesa, danke, jeter, trebušne slinavke, pljuč, dojke, materničnega vratu, jajčnika in prostate pri odraslih ter možganskih tumorjev, levkemij in limfomov pri odraslih in otrocih. Iz analiz preživetja so bili izključeni bolniki z diagnosticiranim rakom in situ. Rezultati so bili stratificirani po časovnem obdobju: od 2000 do 2004, od 2005 do 2009 in od 2010

do 2014. Avtorji so ocenili čisto preživetje do pet let po diagnozi raka ob upoštevanju splošne umrljivosti (drugih vzrokov smrti). To merilo kliniki prepoznavajo kot kazalnik učinkovitosti zdravljenja raka.

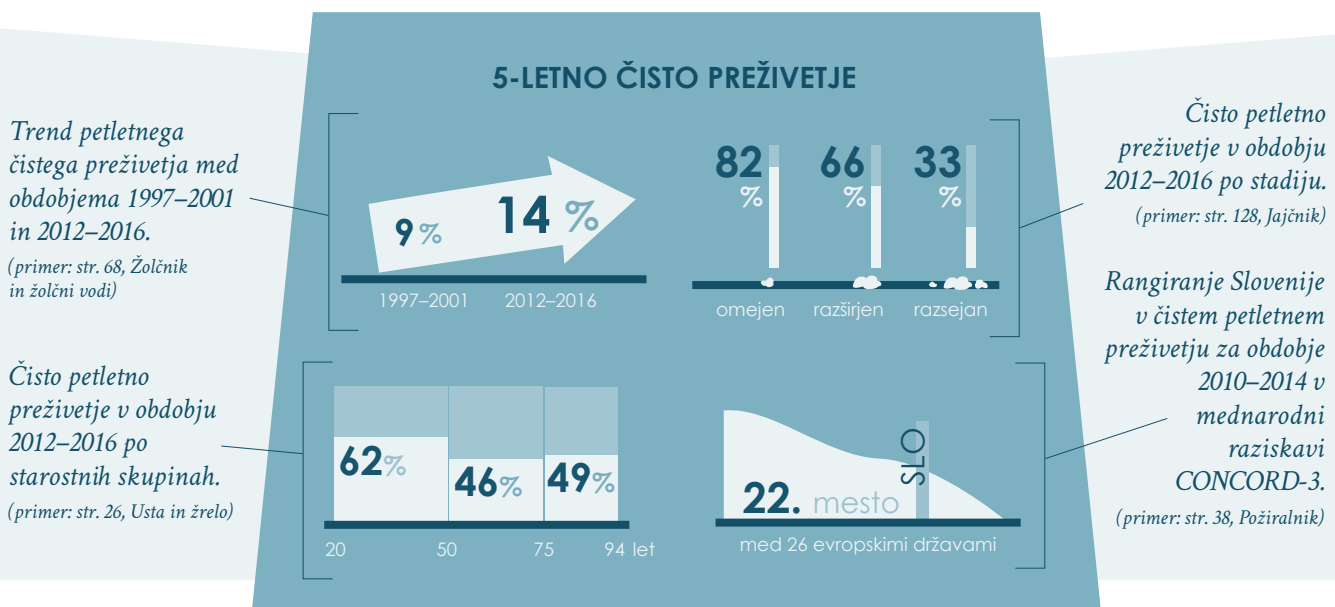
OECD od leta 2017 v svoje dvoletne publikacije o kazalnikih zdravja »Health at a Glance« vključuje ocene preživetja iz programa CONCORD za 48 držav. Ocene preživetja iz programa CONCORD so tako postale standard za mednarodne primerjave preživetja raka. To pomeni, da je mednarodna skupnost uradno priznala svetovni obseg, metodološko ustreznost in mednarodno primerljivost ocen preživetja Programa CONCORD. Slednje so postale ključne za oceno uspešnosti sistemov zdravstvenega varstva v vseh državah članicah OECD.

Čeprav so v raziskavi CONCORD-3 uporabljeni podatki slovenskega Registra raka in je čisto preživetje izračunano tudi po metodi Pohar-Perme z uporabo populacijsko specifičnih tablic umrljivosti, pa osnovnih rezultatov naše knjige ter rezultatov iz CONCORD-3 ne smemo neposredno primerjati. V CONCORD-3 je upoštevano drugo časovno obdobje, čista preživetja pa so tudi dodatno starostno standardizirana, kar omogoča ustrežnejšo primerjavo med državami.

PRIKAZ REZULTATOV

Vsako poglavje v nadaljevanju knjige obravnava eno od rakavih bolezni pri odraslih glede na organ, v katerem je rak nastal. Na koncu so prikazane vse rakave bolezni skupaj, izključen je nemelanomski kožni rak, nazadnje pa še rak pri otrocih in mladostnikih.

Vsako poglavje se začne z grafičnim prikazom (infografikami) ključnih podatkov iz poglavja. Prikazan je trend v petletnem čistem preživetju med prvim in zadnjim petletnim obdobjem (1997–2001 in 2012–2016). Sledi prikaz čistega petletnega preživetja v obdobju med 2012 in 2016 po stadiju in/ali starosti oz. spolu, kjer je na voljo, pa tudi prikaz uvrstitve Slovenije v čistem petletnem preživetju za posameznega raka za obdobje 2010–2014 v mednarodni raziskavi CONCORD-3, ki vključuje 26 evropskih držav.



Vsebina vsakega poglavja je razdeljena na dva dela: epidemiološki del in klinični komentar. Epidemiološki del vsakega poglavja se začne z navedbo povprečnega števila na novo zbolelih in umrlih po spolu v zadnjem vključenem petletnem obdobju (2012–2016). Na sliki 1 prikazujemo najosnovnejša kazalnika bremena bolezni, incidenčne in umrljivostne stopnje rakave bolezni pri obeh spolih skupaj in njihove časovne trende v 20 letih, med letoma 1997 in 2016. Poleg grobih prikazujemo tudi

starostno standardizirane stopnje. Za standardizacijo smo uporabili neposredno metodo, za standard pa starostno strukturo prebivalcev Slovenije leta 1997. Iz razlike med grobimi in standardiziranimi incidenčnimi stopnjami lahko ocenimo, kolikšen delež sprememb je mogoče pripisati staranju slovenskega prebivalstva, koliko pa preostalim nevarnostnim dejavnikom. Spremembe umrljivostnih stopenj zrcalijo spremembe incidence in učinkovitosti zdravljenja. Povprečne letne odstotne spremembe smo ocenili z matematičnimi modeli segmentne linijske regresije. Za modeliranje smo uporabili statistični program Joinpoint (verzija 4.1.1), ki zaporedne večletne točkovne podatke opiše z eno ali več regresijskimi premicami. Iz regresijskega koeficienta vsake od premic pa lahko izračunamo povprečno letno spremembo za obdobje, ki ga posamezna premica (segment) predstavlja.

Nadalje navajamo podatke o prevalenci, to je število živih bolnikov, na dan 31. decembra 2016, ki so kadarkoli zboleli za posameznim rakom, ločeno glede na čas od postavitve diagnoze. To posredno kaže na to, ali so bolniki še obravnavani v zdravstvenem sistemu (kot del osnovnega zdravljenja, rehabilitacije ali spremljanja) ali v povezavi s konkretno rakavo boleznijo najverjetneje nimajo več obravnav.

Trend incidenčnih in umrljivostnih stopenj in podatki o prevalenci se nanašajo na vse bolnike z obravnavanim rakom vseh starosti, vključno s tistimi, ki jim je bila diagnoza postavljena šele ob smrti. Kot opisano v predhodnem poglavju, smo vse analize preživetja omejili samo na bolnike, ki jim diagnoza ni bila postavljena šele ob smrti; v analizi čistega preživetja je upoštevana tudi starostna omejitev, in sicer 95 let. V poglavju, v katerih obravnavamo raka pri odraslih, so vključeni bolniki, stari od 20 do vključno 94 let, v poglavje o raku pri otrocih in mladostnikih pa bolniki v starosti od 0 do 19 let. Prikazu trendov in prevalence sledi opis števila bolnikov, vključenih v analizo preživetja in izključenih iz nje.

Kjer je bilo smiselno, smo navedli odstotke bolnikov z natančneje opredeljenim mestom vznika raka v posameznem organu in delež mikroskopsko potrjenih primerov ter najpogostejše histološke vrste raka.

Spol, starost bolnikov ob diagnozi in stadij bolezni v štirih obdobjih (1997–2001, 2002–2006, 2007–2011 in 2012–2016) so prikazani v preglednici 1. Pri vsaki rakavi bolezni v besedilu navajamo tudi odstotek bolnikov, ki so bili po podatkih Registra raka specifično zdravljeni, kakšno je bilo prvo zdravljenje in v kateri od slovenskih bolnišnicah se je izvajalo.

Čisto preživetje glede na obdobje postavitve diagnoze za štiri obdobja (1997–2001, 2002–2006, 2007–2011 in 2012–2016) prikazuje slika 2. V preglednici 3 pa sta prikazani opazovano in čisto eno-, tri- in petletno preživetje, ločeno po obdobjih postavitve diagnoze in spolu, s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja. Slika 3 kaže petletno čisto preživetje po starosti, slika 4 pa po stadiju. V obeh slikah je za primerjavo dodano še preživetje vseh bolnikov skupaj. Ugotovitve iz analize preživetja so podane tudi v besedilu, kjer navajamo natančne vrednosti.

Ob koncu epidemiološkega dela, kjer so na voljo podatki, prikazujemo petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja, v primerjavi z bolniki iz 26 evropskih držav, vključenih v mednarodno raziskavo CONCORD-3. Na sliki 5 so prikazani podatki za tri opazovana obdobja (2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014), rangiranje držav je prikazano glede na podatek iz zadnjega obdobja opazovanja. Pri nekaterih poglavjih so v mednarodno raziskavo zajeli nekoliko drugačne diagnoze, kot jih predstavljamo v preostalem delu poglavja. V takih primerih so diagnoze jasno opredeljene v naslovu slike 5 ali v opombi pod njo.

Analizi podatkov, ki smo jo pripravili v Registru raka, sledi komentar strokovnjakov klinikov, ki se vsak dan ukvarjajo s specifičnim zdravljenjem bolnikov z rakom na Onkološkem inštitutu Ljubljana, klinikah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik. Kirurgi, internisti onkologi, radioterapevti ter specialisti drugih strok razpravljajo o spremembah v metodah diagnostike in zdravljenja, ki so lahko vplivale na preživetje slovenskih bolnikov, in opozarjajo na pomanjkljivosti, ki bi morda, če bi jih odpravili, še izboljšale preživetje naših bolnikov.

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125): 1023–75.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972): 977–1010 [published correction appears in *Lancet* 2015; 385(9972): 946].
- Brenner H, Gefeller O. An alternative approach to monitoring cancer patient survival. *Cancer* 1996;78:2004–10.
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, et al. Cancer survival in five continents: A worldwide population-based study. *Lancet Oncology* 2008; 9: 730–56.
- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961; 6: 101–21.
- Državni program obvladovanja raka 2017–2021. Dostopno na: <http://www.dpor.si/> (21. 4. 2020).
- EUROCARE-1 do EUROCARE-4: vsi prispevki dosegljivi na: <http://www.eurocare.it/>.
- Incidenca raka v Sloveniji (1983–2008). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1986–2005.
- Inštitut za varovanje zdravja RS. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene. 10. revizija (International Statistical Classification of Diseases and Related health Problems). Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 1995.
- Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335–51 [published correction appears in *Stat Med* 2001; 20: 655].
- London School of Hygiene & Tropical Medicine. Cancer Survival Group, CONCORD Programme. Dostopno na: <https://csg.lshtm.ac.uk/research/themes/concord-programme/> (21. 4. 2020).
- Organisation for Economic Co-operation and Development/European Union. Health at a Glance: Europe 2020. State of Health in the EU Cycle Paris: OECD, 2020. Dostopno na: <https://doi.org/10.1787/82129230-en>
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, eds. Cancer incidence in five continents. Vol 8. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002 (IARC Sci Publ 155).
- Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2006; 81: 272–8.
- Pohar Perme M, Stare J. Individualno relativno preživetje. *Informatica Medica Slovenica* 2007; 12(1): 15–23.
- Pohar Perme M, Esteve J, Rachet B. Analysing population-based cancer survival – settling the controversies. *BMC Cancer* 2016; 16: 933.
- Pohar Perme M, Stare J, Esteve J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics* 2012; 68: 113–20.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990 (Cancer Patients' Survival in Slovenia 1963–1990). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995.
- Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983–1997 (Cancer Patients' Survival in Slovenia 1983–1997). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
- Primic-Žakelj M, Pompe-Kirn V, Škrlec F, Šelb-Šemerl J. Can we rely on cancer mortality data? Checking the validity of cervical cancer mortality data for Slovenia = So podatki o umrljivosti za rakom verodostojni - analiza podatkov o umrljivosti zaradi raka materničnega vratu. *Radiol Oncol* 2001; 35: 243–7.

Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991-2005 v Sloveniji (Survival of cancer patients, diagnosed in 1991–2005 in Slovenia). Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2009.

R Development Core Team, R. A Language and Environment for Statistical Computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2005. Available at: <http://www.R-project.org>.

World Health Organisation. International Classification of Diseases for Oncology. Geneva: World Health Organisation, 2000.

Zadnik V, Primic-Žakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55.

Žagar T. Lifetables for Slovenia 1982-2004. Rostock: Max Planck, 2005. <https://www.mortality.org/cgi-bin/hmd/country.php?cntr=SVN&level=1>.

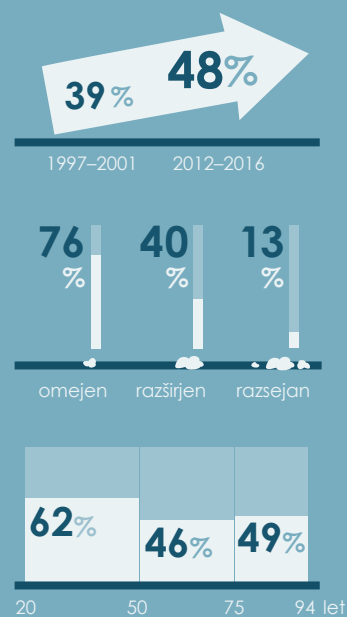
II.

PREŽIVETJE PO LOKACIJI RAKA

C00-C14

USTA IN ŽRELO

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

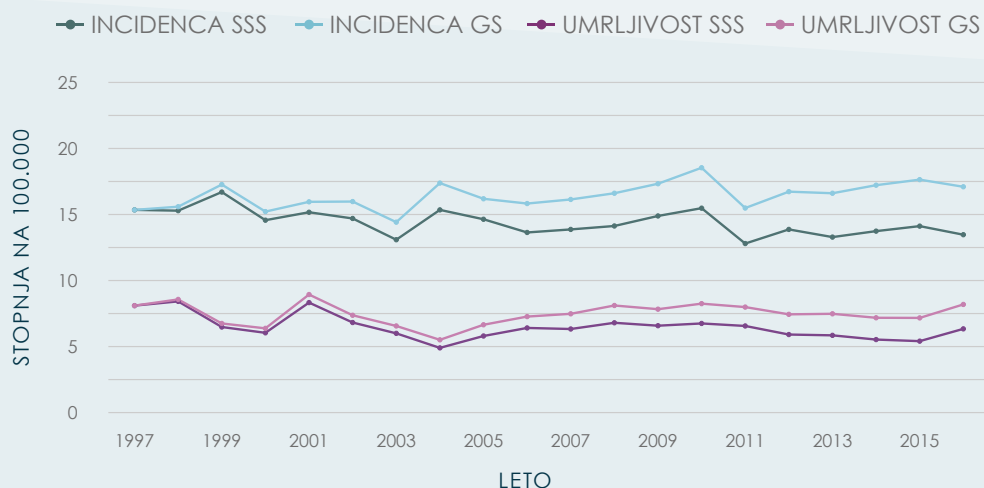


EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom ust in žrela na leto povprečno zbolelo 351 ljudi, 274 moških in 77 žensk, umrlo pa je 155 ljudi, 128 moških in 27 žensk. Kot prikazuje slika 1, se incidenčne stopnje raka ust in žrela niso pomembno spreminjale, a so v celotnem opazovanem obdobju precej nihale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja raka ust in žrela pri ženskah statistično značilno povečevala za 2,8 % na leto, pri moških in pri obeh spolih skupaj pa se ni statistično pomembno spreminjala. Rak glave in vratu je tesno povezan s kajenjem. Čeprav za njim zbolijo več moških kot žensk, incidenca tega raka hitreje narašča pri ženskah kot pri moških, kar v Sloveniji opažamo tudi pri drugih kadilskih rakih. Tudi umrljivostne stopnje raka ust in žrela se niso bistveno spreminjale. Od leta 2007 do 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka ust in žrela pri moških zmanjševala za 0,8 % na leto, pri ženskah pa povečevala za 0,9 % na leto.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka ust in žrela v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je med nami živelo 2.391 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom ust in žrela. Med njimi je 309 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 763 oseb pred enim do štirimi leti in 735 oseb pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je vključenih 6.592 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 54 primerov (1 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

V posameznih opazovanih obdobjih se je največ primerov (11–20 %) pojavilo v ustnem delu žrela (C10), na nebnici (C09), na drugih in neopredeljenih delih jezika (C02) in ustnem dnu (C04). Pri 6–12 % je bolezen vzniknila v spodnjem delu žrela (C13), na ustnici (C00), nebu (C05) ter drugih in neopredeljenih ustnih delih (C06). V manj kot 5 % pa se je bolezen pojavila v nosnem delu žrela (C11), na dlesni (C03), drugih in neopredeljenih velikih žlezah slinavkah (C08) ter drugih in slabo opredeljenih mestih na ustnici, v ustni votlini in žrelu (C14).

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	1320	248	359	1073	136	440	1087	27	1568
2001	% 84,2	15,8	22,9	68,4	8,7	28,1	69,3	1,7	
2002	1260	318	277	1102	199	482	1035	45	1578
2006	% 79,9	20,2	17,6	69,8	12,6	30,5	65,6	2,9	
2007	1354	345	253	1219	227	496	1142	55	1699
2011	% 79,7	20,3	14,9	71,8	13,4	29,2	67,2	3,2	
2012	1366	381	230	1272	245	466	1209	66	1747
2016	% 78,2	21,8	13,2	72,8	14,0	26,7	69,2	3,8	

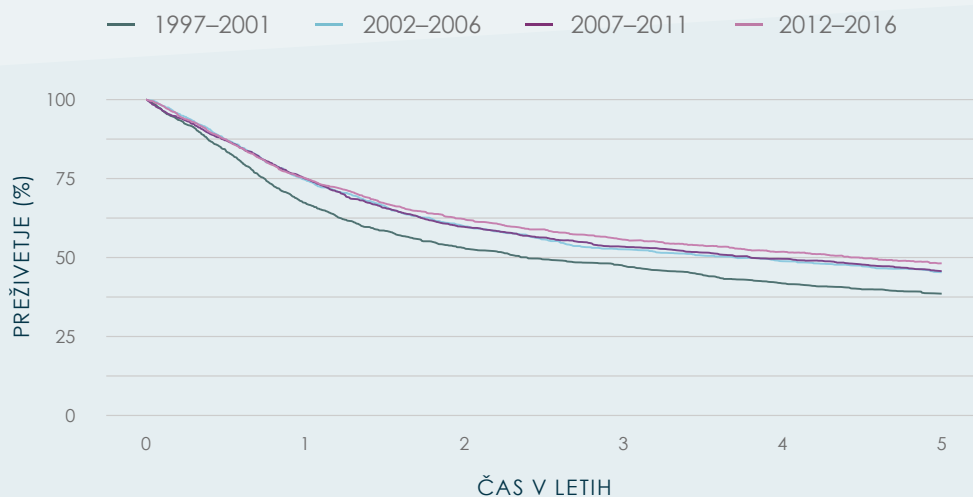
PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom ust in žrela po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Manj kot 1 % bolnikov v vsakem obdobju ni imel mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta ploščatocelični karcinom, v zadnjem obdobju se je pojavil pri več kot 90 % primerov.

Za rakom ust in žrela je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več moških kot žensk, največji delež v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka ust in žrela med letoma 1997 in 2016 je bil ob prvem zdravljenju največji delež bolnikov (30 %) zdravljen z operacijo in obsevanjem, 21 oz. 39 % izmed njih je



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom ust in žrela po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

v zadnjih dveh obdobjih prejelo radiokemoterapijo. Izključno obsevanih je bilo 27 % bolnikov, 18 oz. 41 % izmed njih je v zadnjih dveh obdobjih prejelo radiokemoterapijo. Izključno operiranih je bilo 22 % bolnikov. Sistemsko zdravljenje (indukcijsko ali adjuvantno) je prejelo 15 % bolnikov, najpogosteje skupaj z obsevanjem (11 %). Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 6 % bolnikov; delež teh oseb se v opazovanih petletnih obdobjih ni pomembno spreminjal.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja - IZ) bolnikov z rakom ust in žrela po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	65,8	63,5–68,2	72,7	70,6–75,0	73,4	71,3–75,5	73,6	71,6–75,7
		moški	62,3	59,7–65,0	70,1	67,6–72,7	71,8	69,5–74,3	70,9	68,6–73,4
		ženske	84,7	80,3–89,3	83,0	79,0–87,3	79,4	75,3–83,8	83,2	79,5–87,0
	3-letno	skupaj	43,9	41,5–46,4	48,5	46,1–51,0	50,1	47,8–52,6	52,3	50,0–54,7
		moški	39,2	36,7–42,0	44,3	41,6–47,1	47,1	44,5–49,8	48,0	45,4–50,7
		ženske	68,6	63,0–74,6	65,1	60,1–70,6	62,0	57,1–67,4	67,7	63,2–72,6
	5-letno	skupaj	33,9	31,7–36,3	38,6	36,3–41,1	40,9	38,6–43,3	43,3	40,9–45,9
		moški	30,0	27,6–32,6	34,3	31,7–37,0	37,5	35,0–40,2	39,2	36,5–42,0
		ženske	54,8	49,0–61,4	56,0	50,8–61,7	54,2	49,2–59,7	58,5	53,3–64,2
Čisto	1-letno	skupaj	67,4	65,0–69,8	74,6	72,4–76,9	75,0	72,9–77,2	75,1	73,0–77,2
		moški	63,8	61,2–66,5	71,8	69,2–74,4	73,4	71,0–75,9	72,3	69,9–74,8
		ženske	86,6	82,1–91,3	85,8	81,7–90,2	81,2	76,9–85,7	84,9	81,1–88,8
	3-letno	skupaj	47,4	44,8–50,1	52,6	50,0–55,4	53,4	50,9–56,1	55,6	53,1–58,2
		moški	42,3	39,6–45,3	47,7	44,8–50,8	50,3	47,5–53,2	51,0	48,2–53,9
		ženske	74,2	68,2–80,8	71,5	65,6–77,9	65,7	60,3–71,5	72,3	67,3–77,6
	5-letno	skupaj	38,6	35,9–41,4	45,4	42,6–48,3	45,7	43,1–48,5	48,3	45,5–51,2
		moški	34,3	31,6–37,3	39,3	36,4–42,5	42,2	39,3–45,2	43,6	40,6–46,8
		ženske	61,1	53,8–69,4	69,1	62,2–76,7	59,6	53,7–66,0	65,2	58,5–72,8

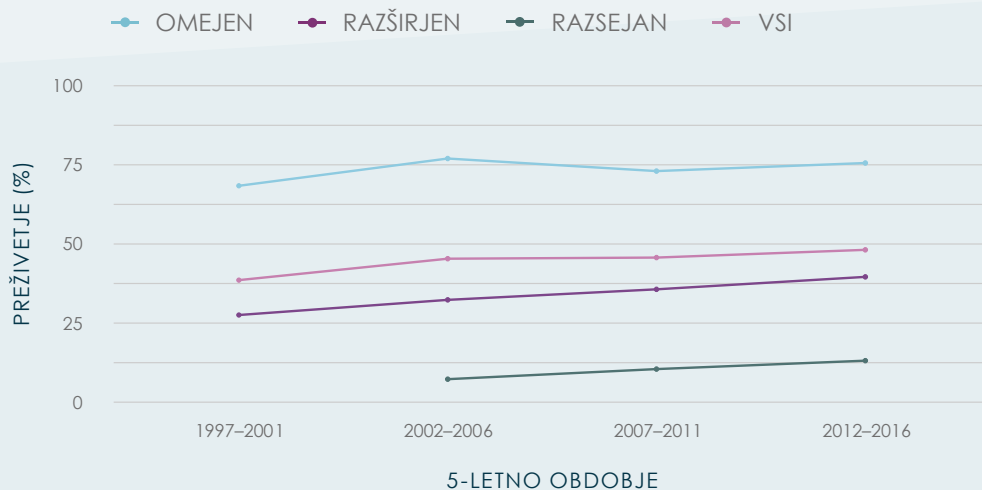
V vseh obdobjih so operacije raka ust in žrela izvajali v vsaj 10 bolnišnicah, največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (64 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (31 %), v drugih bolnišnicah pa v manj kot 2 %. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemske zdravljenje in bili obsevani le na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Preživetje bolnikov z rakom ust in žrela se je glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečevalo (slika 2, preglednica 2). V obravnavanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za nekaj manj kot 10 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov z rakom ust in žrela imajo v celotnem

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom ust in žrela po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom ust in žrela po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

opazovanem obdobju ženske precej boljše preživetje od moških; razlika se po obdobjih giblje med 17 in 30 odstotnimi točkami (preglednica 2).

Rak ust in žrela je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 14. mestu pri moških in 10. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom ust in žrela. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri bolnikih, starih od 50 do 74 let. V zadnjih 20 letih se je v tej skupini izboljšalo za nekaj manj kot 10 odstotnih točk. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je v zadnjih dveh obdobjih boljše v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami ter se je med letoma 2012 in 2016 izboljšalo v primerjavi z obdobjem od leta 1997 do 2001 za 19 odstotnih točk.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju doseglo 76 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem se približuje 40 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le dobrih 13 %. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z rakom ust in žrela med letoma 1997 in 2016 se izboljšuje v vseh stadijih.

KLINIČNI KOMENTAR

Primož Stroj, Cvetka Grašič Kuhar, Aleksandar Aničin

V opazovanem 20-letnem obdobju je število bolnikov z rakom ust in žrela v slovenski populaciji postopoma naraščalo, vendar izključno pri ženskah; pri moških sprememb v incidenci ne ugotavljamo. Kaže, da so ženske v Sloveniji privzele kadilsko-pivske razvade pozneje kot moški in jih prav tako pozneje začele opuščati oziroma sta se pri njih ozaveščanje in protikadilska zakonodaja izkazali kot manj učinkoviti. A primerjava starostno standardiziranih incidenčnih stopenj skozi čas izkazuje tudi jasen trend njihovega upada. Enako, vendar v manjši meri, velja za starostno standardizirano umrljivost. V Sloveniji v analiziranem obdobju nismo zaznali povečanega pojavljanja raka ustnega žrela, ki ga izzove humani papilomavirus (HPV). Ta je v številnih državah že glavni etiološki dejavnik za nastanek tega raka, pomembnejši od kajenja in alkohola, in pomembno prispeva k dvigu njegove incidence. Prav v najmlajši starostni skupini (20–49 let), kjer pričakujemo največ pojavov raka ustnega žrela, povezanega z okužbo s HPV, se je incidenca zmanjšala za skoraj 10 odstotnih točk, medtem ko je delež bolnikov v obeh starejših starostnih skupinah zrasel za okoli 5 odstotnih točk.

Delež mikroskopsko potrjenih primerov ostaja stabilno visok, več kot 99-odstoten. Čeprav poteka diagnostična obdelava bolnikov z raki ustne votline in žrela pretežno na sekundarni ravni ter v obeh univerzitetnih kliničnih centrih, največ bolnikov začne prvo specifično zdravljenje na Onkološkem

inštitutu Ljubljana (42 %), sledita ljubljanski (39 %) in mariborski (16 %) klinični center. Delež drugih slovenskih bolnišnic je po pričakovanjih zanemarljiv in upada: kot manjša bolnišnica z naraščajočim številom začetih zdravljenj izstopa Splošna bolnišnica Murska Sobota. To morda nakazuje na neustreznost tam izvedenih diagnostičnih postopkov oziroma ob odsotnosti multidisciplinarnega konzilija v tej bolnišnici lahko pomeni nevarno klinično prakso. Nezanemarljiv 6-odstotni delež bolnikov, ki niso prejeli nikakršnega specifičnega zdravljenja, odraža etiološko povezavo raka ust in žrela s pivskimi in kadilskimi razvadami ter z njimi povezanimi okvarami drugih telesnih organov, ki krnijo stanje zmogljivosti bolnikov ter s tem možnosti za uvedbo agresivnih onkoloških zdravljenj. Razporeditev po stadijih se ni pomembno spreminjala: v času postavitve diagnoze je imela nekaj manj kot tretjina bolnikov lokalizirano bolezen, dve tretjini pa že področne zasevke. Zaradi doslednejše uporabe sodobnih slikovnih diagnostičnih metod, predvsem računalniške tomografije, v zadnjem obdobju tudi pozitrone emisijske tomografije (PET/CT), se je povečal oziroma podvojil delež bolnikov z oddaljenimi zasevki, ki pa še vedno ostaja majhen (pod 4 %).

Kirurgija je bila kot prvi način zdravljenja, sama ali v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja, indicirana pri dobri polovici bolnikov, medtem ko je bilo obsevanih nekaj manj kot 70 % vseh bolnikov s temi raki. To pomeni 5–15 % manj od mednarodnih priporočil. Majhen delež bolnikov (1 %), ki so prejeli samo sistemsko zdravljenje, se ujema z deležem bolnikov, ki so že ob postavitvi diagnoze imeli sistemske zasevke.

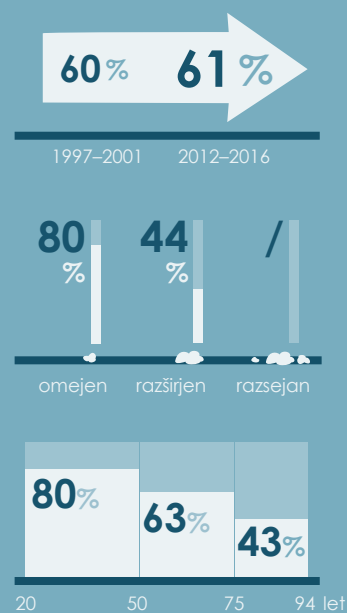
Preživetje se iz obdobja v obdobje povečuje, predvsem 5- in 10-letno preživetje, ko je verjetnost ponovitve bolezni že zelo majhna ali nična. To pomeni, da zaradi poznih neželenih učinkov zdravljenja umre vse manj ljudi, kar je posledica napredka v kirurških in obsevalnih tehnikah (uvedba intenzivno modulirane radioterapije po letu 2007). Izboljšanje preživetja skozi čas je zaznati pri vseh stadijih bolezni, obeh spolih in vseh starostnih skupinah. Porast stopenj preživetja je bolj izrazit pri moških in predvsem pri mlajših bolnikih, starih od 20 do 49 let. Pri slednjih in pri ženskah je preživetje tudi ugodnejše kot pri starejših oziroma moških, kar je glede na stanje zmogljivosti organizma (boljše pri mlajših) in odnos do bolezni ter zdravljenja (bolj pozitiven pri ženskah) pričakovano.

Literatura

Borras JM, Barton M, Grau C, Corral J, Verhoeven R, Lemmens V, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol* 2015; 116: 45–50.

Strojan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983–2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 3805–14.

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



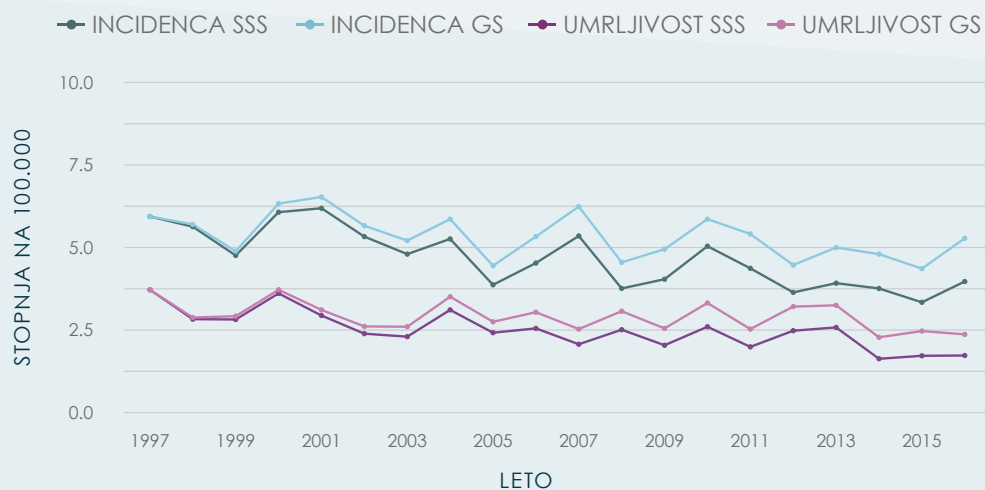
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom grla zbolelo povprečno 99 ljudi na leto, 86 moških in 13 žensk, umrlo pa je 56 ljudi, 48 moških in 8 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne in umrljivostne stopnje raka grla v celotnem opazovanem obdobju kljub občasnim nihanjem postopoma zmanjševale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za rak grla na leto zmanjševala za 1,6 %; pri moških se je zmanjševala za 2 %, medtem ko se je pri ženskah zviševala za 1,5 % na leto. Groba umrljivostna stopnja raka grla se je zmanjševala za 1,4 % na leto, pri moških se je zmanjševala za 2,4 %, medtem ko se je pri ženskah zviševala za 4,8 % na leto. Noben časovni trend sicer ni statistično značilen, sledi pa vzorcu kadilskih rakov, ki odražajo spremenjene kadilske navade moških in žensk v Sloveniji.

Konec decembra 2016 je živelo 997 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom grla. Med njimi je 100 oseb prejelo diagnozo pred manj kot letom, 250 oseb pred enim do štirimi leti in 381 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka grla v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 2.115 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 37 primerom (2 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V vseh opazovanih obdobjih se je največ primerov raka grla pojavilo na glotisu (C32.0), 43–56 %, in supraglotisu (C32.1), 29–41 %. Delež tumorjev glotisa se s časom veča na račun manjšanja deleža tumorjev supraglotisa. Pri 5–7 % bolnikov se je bolezen pojavila kot preraščajoča lezija larinksa (C32.8), pri okoli 2 % pa je vzniknila v subglotisu (C32.2) ter v manj kot 1 % v laringealnem hrustancu (C32.3). 5–12 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka grla (C32.9).

Skupno le deset bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila najpogostejša histološka vrsta med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri ploščatocelični karcinom, v zadnjem obdobju se je pojavil v 95 % primerov.

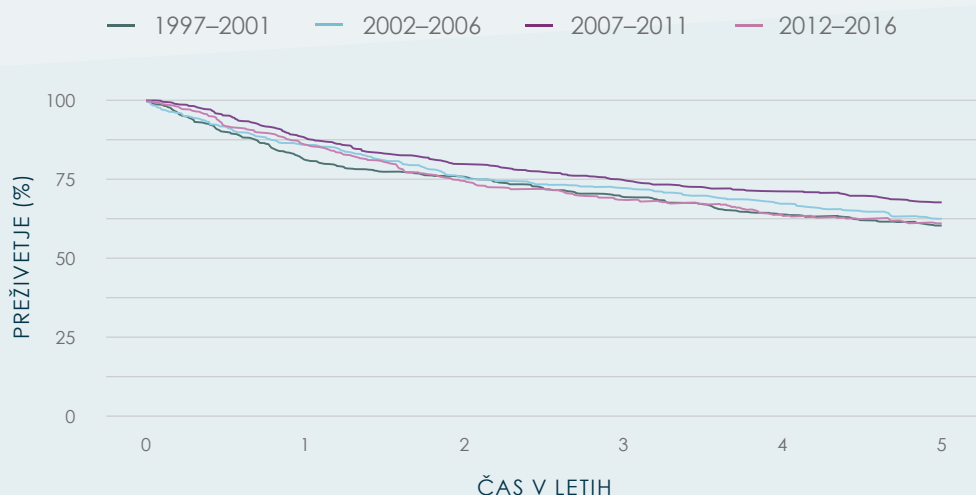
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	519	53	90	428	54	314	249	6	572
2001	% 90,7	9,3	15,7	74,8	9,4	54,9	43,5	1,1	
2002	467	56	80	374	69	274	243	4	523
2006	% 89,3	10,7	15,3	71,5	13,2	52,4	46,5	0,8	
2007	489	52	46	423	72	312	222	3	541
2011	% 90,4	9,6	8,5	78,2	13,3	57,7	41,0	0,6	
2012	415	64	25	375	79	235	236	7	479
2016	% 86,6	13,4	5,2	78,3	16,5	49,1	49,3	1,5	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom grla po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za rakom grla je v vseh vključenih obdobjih zbolelo 8,4-krat več moških kot žensk, največji delež oseb v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1). V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v primerjavi s predhodnimi opazen upad odkritih rakov v omejenem stadiju, kar pomeni, da je delež odkritih rakov v omejenem in razširjenem stadiju enak.

Glede na osnovni način zdravljenja raka grla med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 47 % bolnikov izključno obsevanih, 6 oz. 9 % izmed njih je v zadnjih dveh obdobjih prejelo radiokemoterapijo. Z operacijo in obsevanjem je bilo zdravljenih 28 % bolnikov (izmed njih jih je 9 % prejelo radiokemoterapijo), 13 % pa je bilo izključno operiranih. Sistemsko zdravljenje (indukcijsko ali adjuvantno) je prejelo 7 % bolnikov, najpogosteje skupaj z obsevanjem (4 %). Brez specifičnega prvega



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom grla po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 5 % bolnikov, ta delež se s časom ni pomembno spreminjal.

Največ operacij raka grla opravijo v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (70 % v zadnjem obdobju) ter v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (29 % v zadnjem obdobju). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (92 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (8 %).

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja - IZ) bolnikov z rakom grla po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

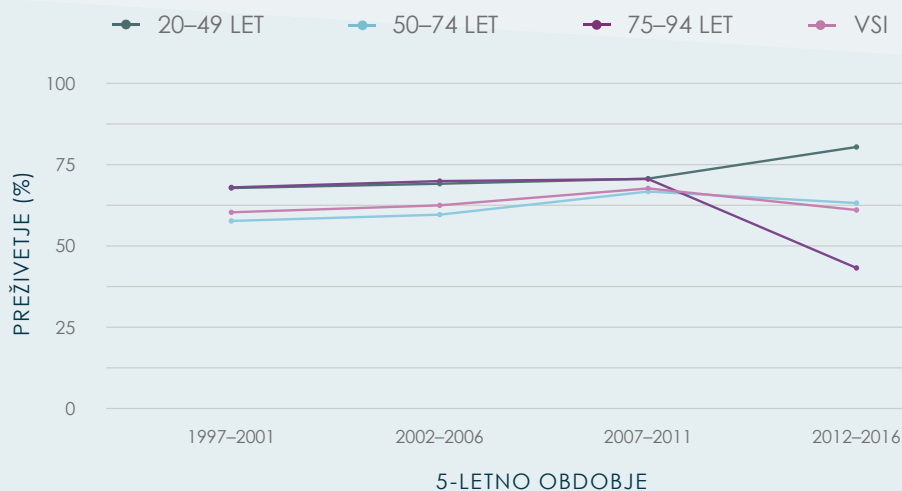
Preživetje / Obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	79,0	75,7–82,4	83,8	80,6–87,0	86,0	83,1–88,9	84,1	80,9–87,5
		moški	78,7	75,3–82,4	83,7	80,4–87,1	85,5	82,4–88,7	84,3	80,9–87,9
		ženske	81,1	71,3–92,4	83,9	74,8–94,1	90,4	82,7–98,8	82,8	74,1–92,6
	3-letno	skupaj	63,5	59,7–67,6	66,0	62,0–70,2	69,5	65,7–73,5	63,8	59,7–68,3
		moški	62,9	58,9–67,2	66,2	62,0–70,6	68,3	64,3–72,6	64,5	60,1–69,3
		ženske	69,8	58,5–83,3	64,3	52,9–78,1	80,8	70,7–92,2	59,3	48,3–72,6
	5-letno	skupaj	51,9	48,0–56,2	53,5	49,4–58,0	59,7	55,7–64,0	53,9	49,4–58,8
		moški	50,9	46,8–55,4	53,5	49,2–58,3	58,5	54,3–63,0	54,5	49,6–59,9
		ženske	62,3	50,5–76,8	53,6	42,0–68,4	71,2	59,9–84,6	48,3	36,8–63,4
Čisto	1-letno	skupaj	81,1	77,7–84,7	86,0	82,8–89,3	88,1	85,1–91,1	86,0	82,7–89,4
		moški	81,0	77,4–84,7	86,1	82,7–89,6	87,7	84,5–91,0	86,3	82,8–90,0
		ženske	82,4	72,4–93,8	84,6	75,5–94,8	91,7	84,1–100,1	83,9	75,0–93,7
	3-letno	skupaj	69,3	65,1–73,8	72,2	67,9–76,8	74,8	70,7–79,1	68,5	64,0–73,3
		moški	68,9	64,5–73,7	72,9	68,3–77,7	73,8	69,5–78,4	69,5	64,7–74,7
		ženske	73,2	61,3–87,5	66,6	54,9–80,9	83,7	73,2–95,7	62,0	50,6–75,8
	5-letno	skupaj	60,3	55,5–65,4	62,4	57,4–67,8	67,6	63,0–72,6	60,8	55,5–66,6
		moški	59,4	54,4–64,9	63,1	57,7–68,9	66,7	61,7–71,9	62,1	56,3–68,4
		ženske	67,9	55,2–83,5	56,1	43,9–71,8	76,6	64,5–91,0	51,5	38,6–68,5

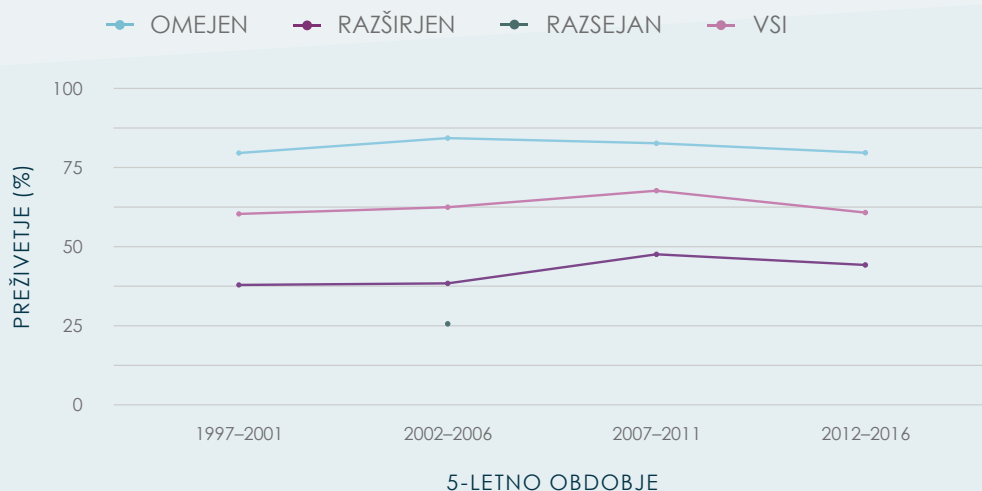
Čisto preživetje bolnikov z rakom grla se glede na leto postavitve diagnoze bistveno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). Med letoma 2007 in 2011 se je petletno čisto preživetje izboljšalo za okoli 5 odstotnih točk glede na predhodno obdobje, med letoma 2012 in 2016 pa se je znova vrnilo na prejšnjo raven. V čistem petletnem preživetju bolnikov z rakom grla v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

Rak grla je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 10. mestu pri moških in 13. pri ženskah.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom grla po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom grla po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom grla. Petletno čisto preživetje je v prvih treh opazovanih obdobjih najnižje pri osebah, starih od 50 do 74 let, in se giblje pri 58–67 %. Preživetje je v teh opazovanih obdobjih v mlajši in starejši starostni skupini podobno, 67- do 71-odstotno. V zadnjem obdobju (2012–2016) je nastopila večja sprememba stopnje preživetja v vseh starostnih skupinah. Najbolj se je izrazila pri osebah, starih 75 do 94 let, vendar te spremembe niso statistično značilne in so najverjetneje posledica majhnega števila bolnikov s to boleznijo.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v vseh obdobjih podobno in se giblje pri 79–84 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je precej manjše od preživetja pri omejeni bolezni in se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 38–48 %. Pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi čistega preživetja zaradi majhnega števila primerov ni bilo mogoče izračunati za vsa obdobja.

KLINIČNI KOMENTAR

Primož Strojani, Cvetka Grašič Kuhar, Aleksandar Aničin

Groba in starostno specifična incidenca raka grla je v opazovanem obdobju vztrajno padala. Razlog je pomembno manjše število novoodkritih primerov tega raka pri moških (za 104 primere oziroma 25 %), medtem ko se je pri ženskah celo nekoliko povečalo (za 11 primerov oziroma 17 %), kar se sklada z vzorcem sprememb v kadilskih navadah slovenskih moških in žensk. Za kar 10 odstotnih točk se je med vsemi bolniki z rakom grla zmanjšal delež najmlajših (20–49 let), medtem ko se je pri starih od 50 do 74 let in starostnikih (75 do 94 let) povečal za 4 oziroma 7 odstotnih točk, kar je najverjetneje odraz staranja slovenske populacije. Razmerje med moškimi in ženskami se je z izhodiščnega 10 proti 1 znižalo na 6,5 proti 1.

Delež mikroskopsko potrjenih primerov ostaja visok, blizu 100 %. Delež bolnikov z lokalno omejeno boleznijo se je ves čas manjšal, bolnikov s področnimi bezgavkami pa večal (v obeh primerih za 5 odstotnih točk) in bil v zadnjem opazovanem obdobju v obeh skupinah primerljiv (49 %). Te spremembe so odraz boljše dostopnosti, s tem pa doslednejše uporabe sodobnih diagnostičnih preiskav. Okoli odstotek bolnikov je imel ob postavitvi diagnoze že oddaljene zasevke: ta delež se ni bistveno spreminjal.

Največ bolnikov ali dobra polovica se je začela zdraviti na Onkološkem inštitutu Ljubljana, pri čemer so v zadnjem opazovanem obdobju v tej ustanovi zaznali več kot 10-odstotni upad prvih specifičnih zdravljenj. Razlog velja iskati v uvedbi novih kirurških pristopov v zdravljenju začetnih rakov glotisa (laserska kirurgija), ki so se uveljavili po letu 2010. Posledično se je povečal delež bolnikov, ki so prejeli prvo zdravljenje v obeh kliničnih centrih, kjer se izvaja kirurški del zdravljenja raka glave in vratu.

Največji delež bolnikov je še vedno zdravljen samo z obsevanjem, čeprav se ta vztrajno zmanjšuje (1997–2001: 50 %; 2012–2016: 41 %). Nasprotno pa narašča število primarno operiranih in pooperativno obsevanih (1997–2001: 26 %; 2012–2016: 32 %) in samo operiranih bolnikov (1997–2001: 12 %; 2012–2016: 19 %), kar lahko pripišemo že omenjenim novim kirurškim pristopom. V zadnjih dveh obdobjih se je okoli 10 % bolnikov zdravilo z obsevanjem in sistemskim zdravljenjem, kombinacijo, ki pri dveh tretjinah bolnikov omogoča ohranitev organa – grla. Samo sistemsko zdravljenje, kot paliativno zdravljenje, je prejel en bolnik (0,2 %), kar se ujema z majhnim številom bolnikov, ki so ob postavitvi diagnoze že imeli oddaljene zasevke (do 1,5 %). Specifičnega onkološkega zdravljenja ni prejelo dobrih 5 % bolnikov. Razlog za opustitev agresivnega onkološkega zdravljenja pri njih velja iskati v pomembnih okvarah organskih sistemov zaradi nezdravih razvad, predvsem kajenja, ki krnijo stanje zmogljivosti bolnikov.

Preživetje bolnikov je v vseh opazovanih obdobjih ostalo stabilno. Opaznejše je le izboljšanje 10-letnega preživetja, ko je tveganje za ponovitev bolezni nično. Vzrok gre iskati v manjši pozni toksičnosti in okvari tkiv, povzročenih z zdravljenjem. To je zlasti posledica tehnološkega napredka v kirurgiji in radioterapiji ter uspešnejše obravnave morebitnih sekundarnih malignomov.

Literatura

Baird BJ, Sung CK, Beadle BM, Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. *Oral Oncol* 2018; 87: 8–16.

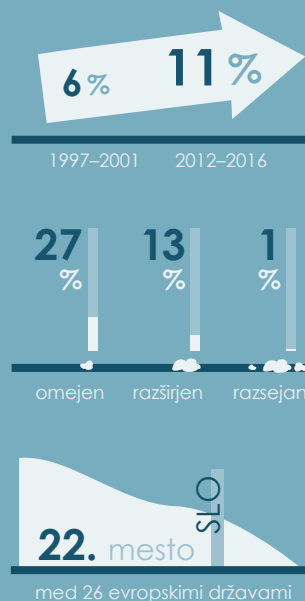
Li M, Zhang T, Tan B, Yu M, Zhang B. Role of postoperative adjuvant radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol* 2019; 139: 172–7.

Spector ME, Rosko AJ, Swiecicki PL, Chad Brenner J, Birkeland AC. From VA Larynx to the future of chemoselection: Defining the role of induction chemotherapy in larynx cancer. *Oral Oncol* 2018; 86: 200–05.ur

Sanabria A, Chaves ALF, Kowalski LP, Wolf GT, Saba NF, Forastiere AA, Beitler JJ, Nibu KI, Bradford CR, Suárez C, Rodrigo JP, Strojan P, Rinaldo A, de Bree R, Haigentz M Jr, Takes RP, Ferlito A. Sanabria A, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44: 18–25.

POŽIRALNIK

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



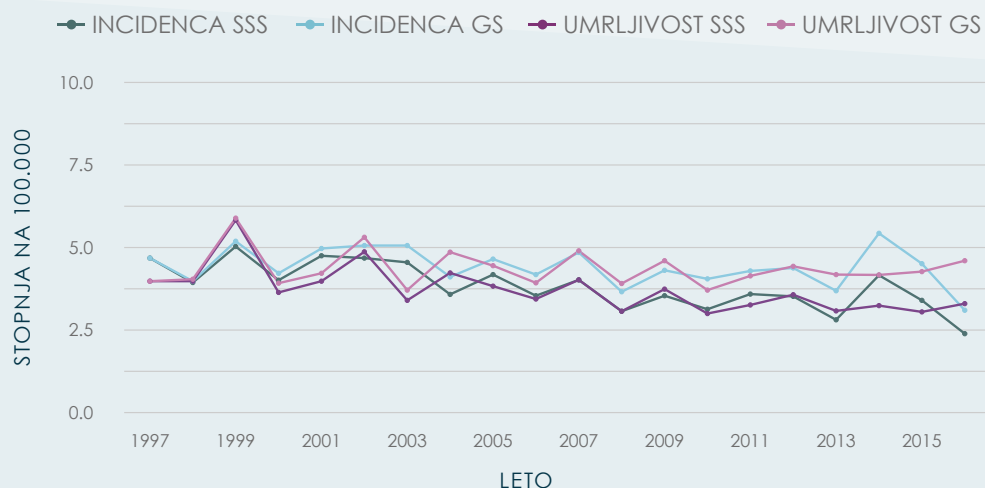
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom požiralnika zbolelo povprečno 87 ljudi na leto, 72 moških in 15 žensk, umrlo pa je 89 ljudi, 72 moških in 17 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje raka požiralnika v celotnem opazovanem obdobju kljub večkratnim nihanjem postopoma zmanjševale. V obdobju 2007–2016 se je groba incidenčna stopnja raka požiralnika zmanjševala za 1 % na leto, pri moških za 1,1 %, pri ženskah pa za 0,3 % na leto. Zmanjševanje grobe incidenčne stopnje ni statistično značilno. Umrljivostne stopnje raka požiralnika se niso pomembno spreminjale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka požiralnika pri moških zmanjševala za 0,4 % na leto, pri ženskah pa povečevala za 0,6 % na leto.

Konec decembra 2016 je živel 155 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom požiralnika. Med njimi je 42 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 55 oseb pred enim do štirimi leti in 35 oseb pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka požiralnika v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 1.729 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 54 primerov (3 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

V posameznih opazovanih obdobjih 14–42 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C15.9), delež neopredeljenih primerov raka požiralnika pa se je v zadnjem obdobju (2012–2016) zmanjšal za 3-krat v primerjavi z obdobjem 1997–2001. Med opredeljenimi mesti se je največ primerov, 21–35 %, pojavilo v spodnji tretjini požiralnika (C15.5), sledita srednja tretjina požiralnika (C15.4), kjer se je pojavilo 17–24 % primerov, ter zgornja tretjina požiralnika (C15.3) z 10–16 % primerov. Po 5 % in manj raka požiralnika je vzniknilo v vratnem (C15.0), prsnem (C15.1) in trebušnem (C15.2) delu požiralnika ali v obliki preraščajoče lezije (C15.8).

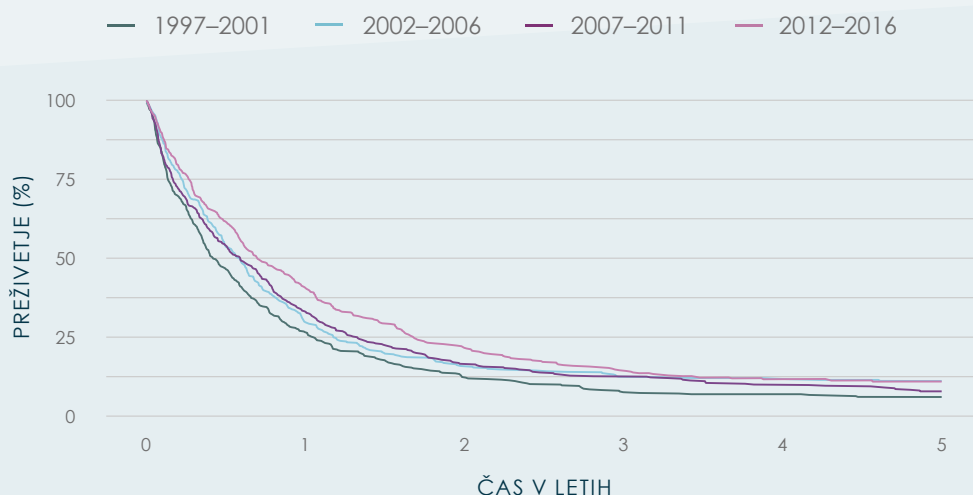
Glede na posamezno opazovano obdobje 5–10 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni, ta delež pa se z leti zmanjšuje. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta ploščatocelični karcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 73 % primerov. Drugi najpogostejši v vseh obdobjih je bil adenokarcinom, v zadnjem obdobju se je pojavil pri 23 % primerov. Pri 2 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	361	78	47	329	63	145	156	65	439
2001	% 82,2	17,8	10,7	74,9	14,4	33,0	35,5	14,8	
2002	362	81	43	309	91	83	172	126	443
2006	% 81,7	18,3	9,7	69,8	20,5	18,7	38,8	28,4	
2007	340	80	32	279	109	70	194	127	420
2011	% 81,0	19,1	7,6	66,4	26,0	16,7	46,2	30,2	
2012	351	76	26	307	94	67	205	126	427
2016	% 82,2	17,8	6,1	71,9	22,0	15,7	48,0	29,5	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom požiralnika po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za rakom požiralnika je v vseh vključenih obdobjih zbolelo štirikrat več moških kot žensk, največji delež v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju (preglednica 1). Z leti je opazno upadanje števila rakov, odkritih v omejenem stadiju, in porast rakov v razširjenem in razsejanem stadiju.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom požiralnika po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja raka požiralnika med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 20 % bolnikov izključno obsevanih, 15 % jih je bilo zdravljenih z obsevanjem in sistemskim zdravljenjem, 13 % pa je bilo izključno operiranih. Sistemsko zdravljenje je prejelo 26 % bolnikov, najpogosteje skupaj z obsevanjem. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 40 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se z leti ne zmanjšuje.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom požiralnika po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

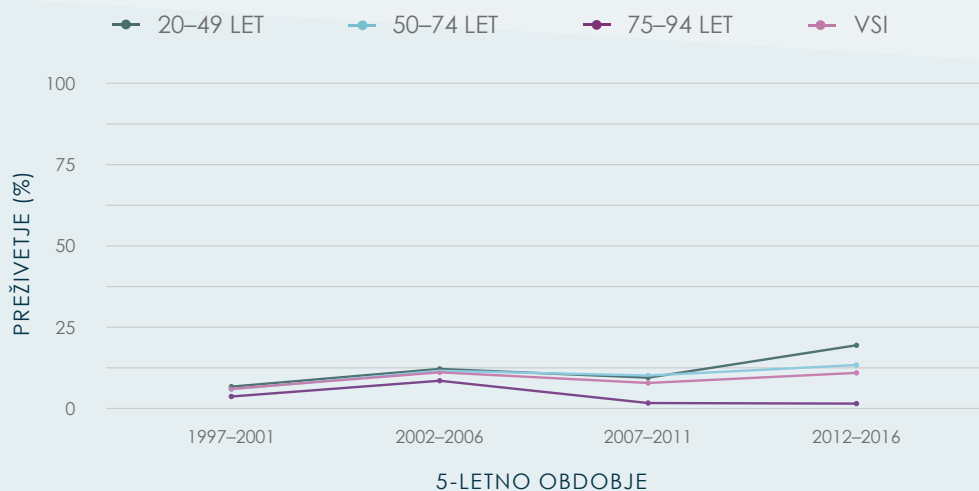
Preživetje / Obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	25,6	21,8–30,0	29,0	25,1–33,6	32,4	28,2–37,2	39,8	35,4–44,7
		moški	25,3	21,2–30,2	29,1	24,8–34,2	33,5	28,9–38,9	40,2	35,4–45,6
		ženske	26,9	18,7–38,8	28,4	20,1–40,1	27,5	19,3–39,3	38,2	28,7–50,8
	3-letno	skupaj	6,9	4,9–9,7	11,3	8,7–14,7	11,9	9,2–15,4	13,8	10,9–17,5
		moški	7,0	4,8–10,1	10,5	7,8–14,2	10,6	7,8–14,4	13,9	10,7–18,1
		ženske	6,4	2,8–15,0	14,8	8,8–25,0	17,5	10,9–28,2	13,2	7,4–23,4
	5-letno	skupaj	4,8	3,2–7,3	9,1	6,7–12,2	7,1	5,1–10,1	10,5	7,9–14,0
		moški	4,5	2,8–7,2	8,0	5,7–11,4	5,9	3,9–9,0	9,9	7,2–13,8
		ženske	6,4	2,8–15,0	13,6	7,8–23,5	12,5	7,0–22,3	13,2	7,4–23,4
Čisto	1-letno	skupaj	26,4	22,5–31,0	29,9	25,9–34,6	33,3	29,0–38,2	40,8	36,3–45,8
		moški	26,0	21,8–31,0	30,2	25,7–35,4	34,5	29,7–40,0	41,2	36,3–46,8
		ženske	28,2	19,7–40,3	29,0	20,5–40,9	28,1	19,7–40,1	39,0	29,4–51,7
	3-letno	skupaj	7,6	5,4–10,7	12,5	9,6–16,2	12,7	9,8–16,4	14,5	11,4–18,5
		moški	7,5	5,1–10,9	11,8	8,7–15,9	11,3	8,3–15,4	14,7	11,3–19,1
		ženske	8,2	3,7–18,3	15,7	9,4–26,3	18,1	11,2–29,2	13,7	7,7–24,2
	5-letno	skupaj	6,1	4,1–9,1	11,1	8,3–14,9	7,9	5,5–11,2	11,2	8,3–15,1
		moški	5,1	3,2–8,1	10,3	7,3–14,6	6,6	4,3–10,1	10,5	7,5–14,9
		ženske	8,2	3,7–18,3	14,6	8,4–25,6	13,2	7,3–23,8	14,2	8,0–25,1

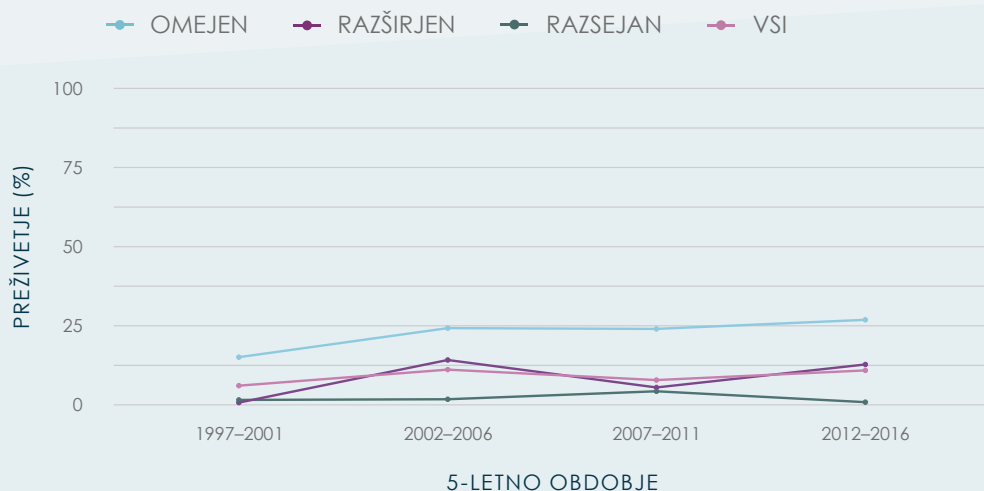
V vseh obdobjih so operacije raka požiralnika izvajali v dveh bolnišnicah: v zadnjem petletnem obdobju so v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana opravili 81 % operacij in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor 17 %. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (92 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (6 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (3 %).

Čisto preživetje bolnikov z rakom požiralnika je majhno in se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 5 odstotnih točk. Čisto petletno preživetje bolnikov z rakom požiralnika je pri ženskah v povprečju za nekaj manj kot 5 odstotnih točk večje od preživetja pri moških v celotnem opazovanem obdobju (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom požiralnika po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom požiralnika po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

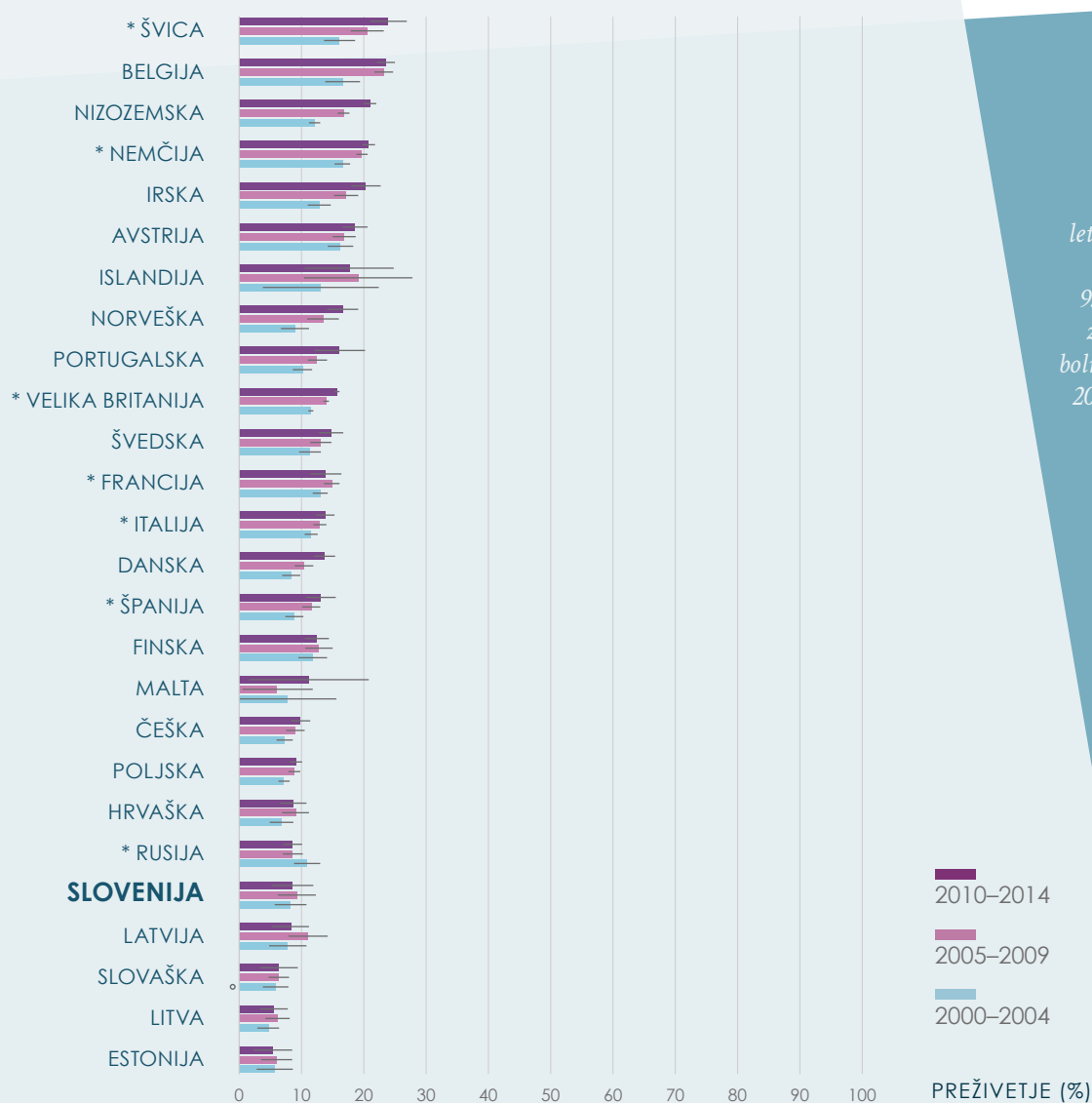
Rak požiralnika je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 21. mestu pri moških in 21. mestu pri ženskah.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku požiralnika (s 95-odstotnim intervalom zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.



Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom požiralnika. Petletno čisto preživetje je najnižje pri osebah, starih od 75 do 94 let, ter se s časom slabša. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let in od 50 do 74 let, je v prvih treh opazovanih obdobjih podobno v obeh starostnih skupinah (6–12 %). V zadnjem opazovanem obdobju (2012–2016) pa se je preživetje oseb, starih od 20 do 49 let, izboljšalo in se povečalo na 19 %, preživetje oseb, starih od 50 do 74 let, pa je le nekoliko večje v primerjavi s prejšnjimi obdobji in je 14-odstotno.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjih treh obdobjih podobno in se giblje okoli 25 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je precej manjše od preživetja pri omejeni bolezni in se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 1–14 %. Pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi je petletno čisto preživetje v povprečju le okoli 2 %.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom požiralnika v obdobju 2010–2014 poslabšalo glede na prejšnje obdobje, vendar razlika ni statistično značilna (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 22. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Preživetje bolnikov z rakom požiralnika v opazovanem obdobju (1997–2016) ostaja nizko. Rahel trend izboljšanja preživetja lahko pripišemo boljšemu preživetju pri bolnikih, mlajših od 50 let, in pri bolnikih z rakom v lokalno omejenem stadiju. Ti so bili zdravljeni kirurško. Zgodnja diagnostika je še vedno najpomembnejša, a velikih premikov na tem področju žal ni. V zadnjem delu opazovanega obdobja je bilo v primerjavi s prejšnjimi obdobji registriranih celo manj bolnikov z lokalno omejeno obliko in več bolnikov v stadiju regionalne razširitve raka. Manj omejenega raka kaže po eni strani na zelo maligno naravo raka požiralnika, po drugi strani pa na natančnejšo diagnostiko v zadnjem obdobju. A sodobna diagnostika še vedno ni optimalna, saj sta sicer najprimernejši preiskavi za zamejitev bolezni, računalniška tomografija prsnega koša in zgornjega trebuha ter endoskopska ultrazvočna preiskava, v skoraj polovici primerov nezanesljivi. Lokalno omejene oblike raka požiralnika so redke, zlasti ker rak požiralnika že v stadiju T1 metastazira v bezgavke v 30 %, v stadiju T2 pa že v 60 %. Tudi v kliničnem stadiju N0 obstaja možnost zasevkov v bezgavkah. Najpogosteje so tumorji v času diagnoze že v stadiju T2. Manj omejenih oblik se kaže tudi v manjšem številu resekcij. K boljšemu preživetju bolnikov v lokalno omejenem stadiju raka, ki so bili operirani, pa prispevata tudi manjša pooperacijska smrtnost in boljša intenzivna pooperativna oskrba. Kirurško zdravljenje še vedno ostaja metoda izbire. Radikalno resekcijo lahko naredimo redko, saj so požiralnik in področne bezgavke težko dostopni. Protokoli multimodalnega zdravljenja z radioterapijo, kemoterapijo in kirurgijo so se v opazovanem obdobju nekoliko spremenili. Glede na slabo prognozo bolnikov v stadiju regionalne razširitve je na mestu razmislek o smiselnosti operacije, ker gre največkrat za starejše bolnike s številnimi pridruženimi boleznimi in slabo telesno zmogljivostjo.

Vaneja Velenik

Kljub napredku v diagnostiki in zdravljenju ostaja rak požiralnika agresivna bolezen z visoko stopnjo lokalne in sistemske ponovitve ter umrljivosti. Preživetje bolnikov se je v zadnjih opazovanih obdobjih le malo povečalo. Pri oceni trenda preživetja bi poleg stadija bolezni morali upoštevati tudi histološki tip raka (ploščatocelični, adenokarcinom), kot tudi mesto vznika. Histološka tipa se namreč razlikujeta v incidenci, poteku bolezni, zdravljenju in izhodu bolezni. Pri nas še vedno prevladuje ploščatocelični rak, v zahodnem svetu pa incidenca adenokarcinoma požiralnika strmo narašča pri vseh starostnih skupinah, najhitreje med vsemi tipi rakov in je ponekod že številčnejši od ploščatoceličnega.

Po zadnjih dveh klasifikacijah TNM (z manjšimi modifikacijami v osmi različici) k raku požiralnika spada tudi rak gastroezofagealnega stika, ki pa ga ponekod obravnavajo in zdravijo kot rak želodca, zaradi česar je primerjava preživetja med onkološkimi centri nezanesljiva.

V zadnjih dveh opazovanih obdobjih preživetij smo bolnike obsevali s tridimenzionalno tehniko, pred tem pa s še bolj enostavnimi tehnikami. Zadnja tri leta uporabljamo natančnejše postopke, intenzitetnomodulirano in volumetrično obsevanje. Te nove tehnike pri bolnikih, starih več kot 65 let, prispevajo tudi k nižji kardialni umrljivosti in smrti zaradi drugih vzrokov.

Poleg tega smo letos v shemo predoperativne radiokemoterapije namesto 5-fluorouracila in cisplatina kot radiosenzibilizatorjev uvedli učinkovitejša in manj toksična kemoterapevtika, karboplatin in paklitaksel. Manjša akutna toksičnost predoperativnega oziroma radikalnega zdravljenja omogoča, da ga več bolnikov tudi dokonča, učinkovitejše multimodalno zdravljenje pa prispeva k večjemu zniževanju stadija bolezni, čemur lahko sledi manj zahteven ali minimalen kirurški poseg z manjšimi pooperativnimi zapleti. V analizi primerljivih parov, ki je temeljila na treh randomiziranih raziskavah primerjave perioperativne kemoterapije (raziskava FLOT: 5-fluorouracil, folna kislina, oksaliplatin, docetaksel) in predoperativne radiokemoterapije s karboplatinom in paklitakselom (raziskava CROSS), je bilo statistično značilno več radikalnih resekcij v korist sheme CROSS, in to pri obeh histoloških tipih. Zato je uporaba bolj toksične perioperativne kemoterapije pri lokalno napredovalem raku požiralnika in gastroezofagealnega stika dokaj nerazumljiva.

Janja Ocvirk

Incidenca raka požiralnika je v vseh štirih petletnih obdobjih podobna pri obeh spolih in je veliko večja pri moških kot ženskah. Žal je napoved izhoda bolezni še vedno zelo slaba, tako pri nas kot po svetu. V zadnjem petletnem obdobju se je preživetje nekoliko povečalo, predvsem zato, ker je bilo več bolnikov deležnih kakršnegakoli prvega zdravljenja. Več bolnikov je prejelo tudi sistemsko zdravljenje. V sistemsko zdravljenje so bili uvedeni še drugi citostatiki kot v predhodnem opazovanem obdobju. Povečuje se še delež bolnikov, ki so kot prvo prejeli multimodalno zdravljenje in je vključevalo vse tri metode zdravljenja, torej obsevanje, kemoterapijo in operacijo.

V zadnjem petletnem obdobju so bili skoraj vsi bolniki zdravljeni v treh ustanovah: Onkološkem inštitutu Ljubljana, Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, ki skupno in s pretokom bolnikov ter obravnavo, ki temelji na multidisciplinarnih timih, zagotavljajo multimodalno obravnavo teh bolnikov, kar tudi vodi v izboljšanje rezultatov zdravljenja.

Literatura

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumors. 8th ed. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2017.

Chang HK, Young TK, Sang-Hoon J, Sook-Whan S, Joo HK. Lymphadenectomy extent is closely related to long-term survival in esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 154–60.

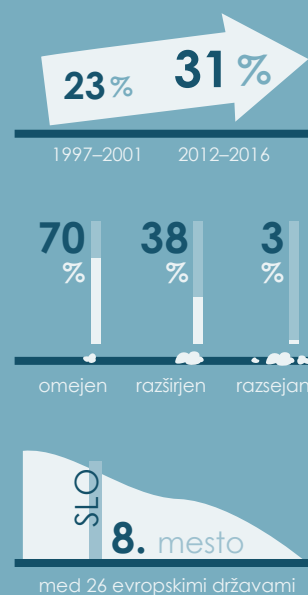
Favi F, Bollschweiler E, Berth F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Chemoradiation For Patients With Advanced Adenocarcinoma of the Oesophagus? A Propensity Score-Matched Study. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43(8): 1572–80.

Graham AJ, Shrive FM, Ghali WA, Manns BJ, Grondin SC, Finley RJ, et al. Defining the Optimal Treatment of Locally Advanced Esophageal Cancer: A Systematic Review and Decision Analysis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1257–64.

Lin SH, Zhang N, Godby J, et al. Radiation modality use and cardiopulmonary mortality risk in elderly patients with esophageal cancer. *Cancer* 2016; 122(6): 917–28.

Satoshi Y, Kawahara K, Maekawa T, Shiraishi T, Shirakusa T. Minimally Invasive Esophagectomy for Stage I and II Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2070–5.

Zacherl J. The current evidence in support of multimodal treatment of locally advanced, potentially resectable esophageal cancer. *Dig Dis* 2014; 32: 171–5.



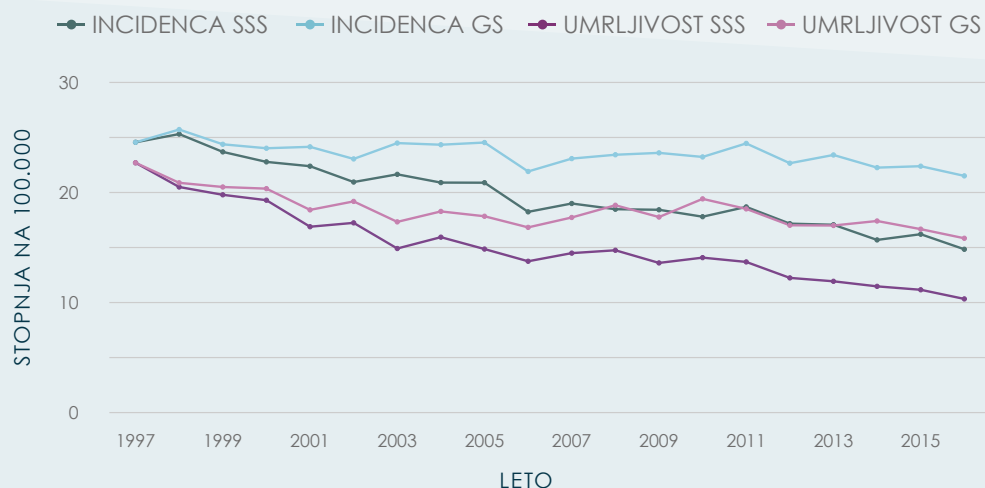
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za želodčnim rakom zbolelo povprečno 462 ljudi na leto, 292 moških in 170 žensk, umrlo pa je 346 ljudi, 208 moških in 138 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje želodčnega raka v celotnem opazovanem obdobju postopoma zmanjševale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja želodčnega raka na leto zmanjševala za 0,8 %; pri moških za 0,4 %, pri ženskah pa za 1,6 % na leto. Upad je statistično značilen pri ženskah in pri obeh spolih skupaj. Tudi umrljivostne stopnje želodčnega raka upadajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja želodčnega raka na leto zmanjševala za 1,5 %, in sicer pri moških za 1,4 %, pri ženskah pa za 1,7 % na leto. Upad je statistično značilen pri obeh spolih skupaj.

Konec decembra 2016 je živelo 2.044 oseb, ki so kadarkoli zbolele za želodčnim rakom. Med njimi je 294 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 591 oseb pred enim do štirimi leti in 723 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja želodčnega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 9.154 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 362 primerov (4 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

V posameznih opazovanih obdobjih 26–44 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C16.9), delež neopredeljenih primerov želodčnega raka pa se je v zadnjem obdobju (2012–2016) zmanjšal za 18 odstotnih točk v primerjavi z obdobjem 1997–2001. Med opredeljenimi mesti se je največ primerov (18–23 %) pojavilo v piloričnem antrumu (C16.3), sledita kardija (C16.0) in telo želodca (C16.2), kjer se je bolezen pojavila v 11–17 % primerov. Preraščajoča lezija želodca (C16.8) je bila prisotna pri 8–11 %, bolezen v mali želodčni krivini (C16.5) pa v 5–9 % primerov. V manj kot 2 % je bolezen vzniknila v dnu želodca (C16.1), pilorusu (C16.4) in veliki želodčni krivini (C16.6).

Glede na posamezno opazovano obdobje do 6 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezn. V vseh obdobjih je bila najpogostejša histološka vrsta med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 92 % primerov. Pri 2 % primerov rak histološko ni bil natančneje opredeljen.

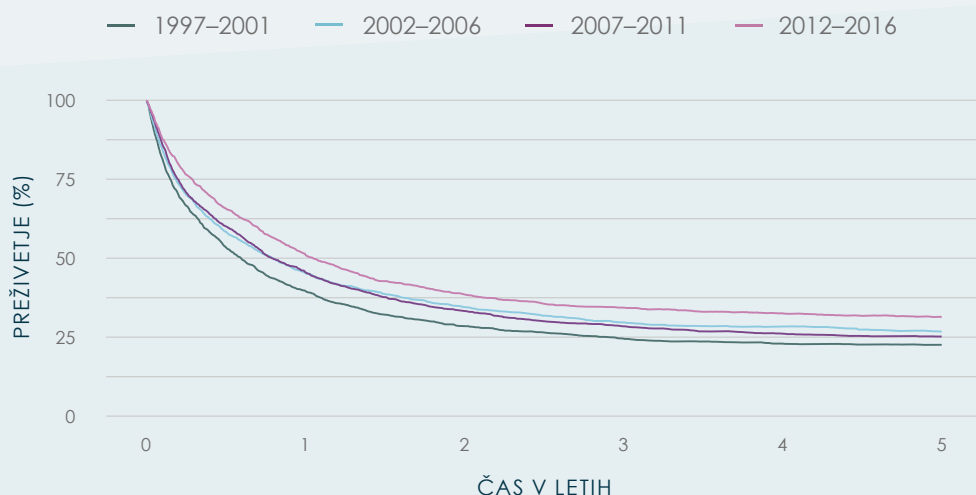
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	1404	889	207	1428	658	491	867	720	2293
2001	% 61,2	38,8	9,0	62,3	28,7	21,4	37,8	31,4	
2002	1399	876	198	1289	788	469	873	738	2275
2006	% 61,5	38,5	8,7	56,7	34,6	20,6	38,4	32,4	
2007	1425	911	187	1207	942	469	895	852	2336
2011	% 61,0	39,0	8,0	51,7	40,3	20,1	38,3	36,5	
2012	1423	827	142	1189	919	444	966	786	2250
2016	% 63,2	36,8	6,3	52,8	40,8	19,7	42,9	34,9	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z želodčnim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za želodčnim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več moških kot žensk, največji delež oseb v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju (preglednica 1). Z leti je opaziti rahlo upadanje števila rakov, odkritih v omejenem stadiju, in porast rakov, odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju.

Glede na osnovni način zdravljenja želodčnega raka med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 37 % bolnikov izključno operiranih, 9 % pa jih je bilo zdravljenih z operacijo, obsevanjem



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

in sistemskim zdravljenjem. Sistemsko zdravljenje je v celotnem obdobju prejelo 21 % bolnikov, najpogosteje skupaj z operacijo in obsevanjem. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 40 % bolnikov. Delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se je v opazovanih petletnih obdobjih nekoliko zmanjšal.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z želodčnim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

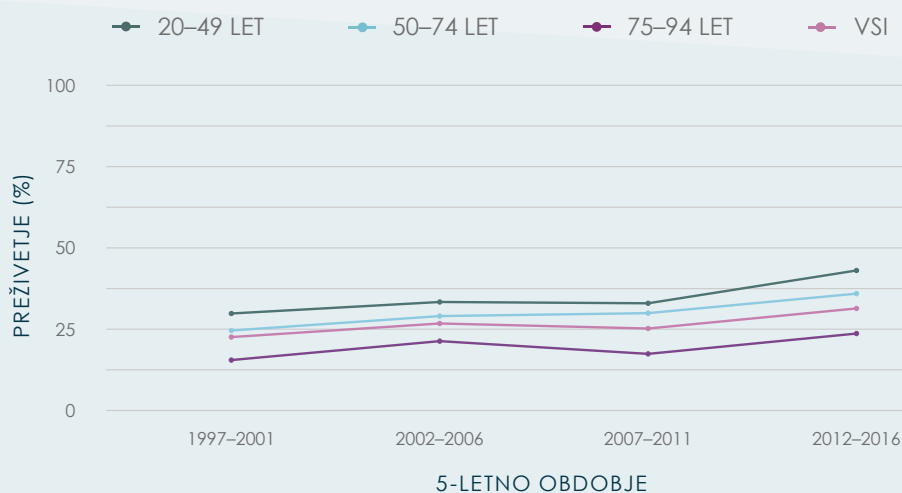
Preživetje / Obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	38,3	36,3–40,3	43,7	41,7–45,8	44,1	42,2–46,2	49,7	47,7–51,8
		moški	37,4	35,0–40,0	43,4	40,9–46,1	44,0	41,5–46,7	51,1	48,6–53,8
		ženske	39,6	36,5–42,9	44,1	40,9–47,5	44,2	41,1–47,6	47,2	44,0–50,8
	3-letno	skupaj	22,2	20,5–23,9	26,6	24,8–28,4	25,8	24,1–27,7	31,3	29,5–33,3
		moški	20,1	18,1–22,3	25,3	23,1–27,7	24,8	22,7–27,1	31,2	28,8–33,7
		ženske	25,4	22,7–28,5	28,5	25,7–31,7	27,4	24,7–30,5	31,6	28,6–35,0
	5-letno	skupaj	18,8	17,2–20,4	21,9	20,3–23,7	21,4	19,8–23,2	26,3	24,4–28,2
		moški	16,6	14,8–18,7	20,2	18,2–22,5	20,2	18,3–22,4	26,2	23,9–28,7
		ženske	22,2	19,6–25,1	24,5	21,9–27,6	23,3	20,7–26,2	26,3	23,4–29,6
Čisto	1-letno	skupaj	39,7	37,7–41,8	45,4	43,3–47,5	45,7	43,6–47,8	51,3	49,2–53,5
		moški	39,0	36,5–41,8	45,2	42,6–48,0	45,8	43,1–48,5	52,9	50,2–55,6
		ženske	40,7	37,6–44,2	45,6	42,3–49,1	45,6	42,3–49,0	48,6	45,2–52,2
	3-letno	skupaj	24,6	22,7–26,6	29,7	27,7–31,9	28,5	26,6–30,6	34,4	32,3–36,6
		moški	22,7	20,5–25,3	28,5	26,0–31,2	27,7	25,3–30,4	34,6	32,0–37,4
		ženske	27,4	24,5–30,8	31,6	28,4–35,2	29,8	26,7–33,1	34,1	30,8–37,8
	5-letno	skupaj	22,6	20,7–24,7	26,8	24,7–29,0	25,3	23,3–27,4	31,3	29,1–33,7
		moški	20,7	18,4–23,4	24,8	22,2–27,6	24,4	21,9–27,1	31,6	28,8–34,7
		ženske	25,4	22,4–28,9	30,0	26,6–33,8	26,5	23,5–30,0	30,7	27,3–34,7

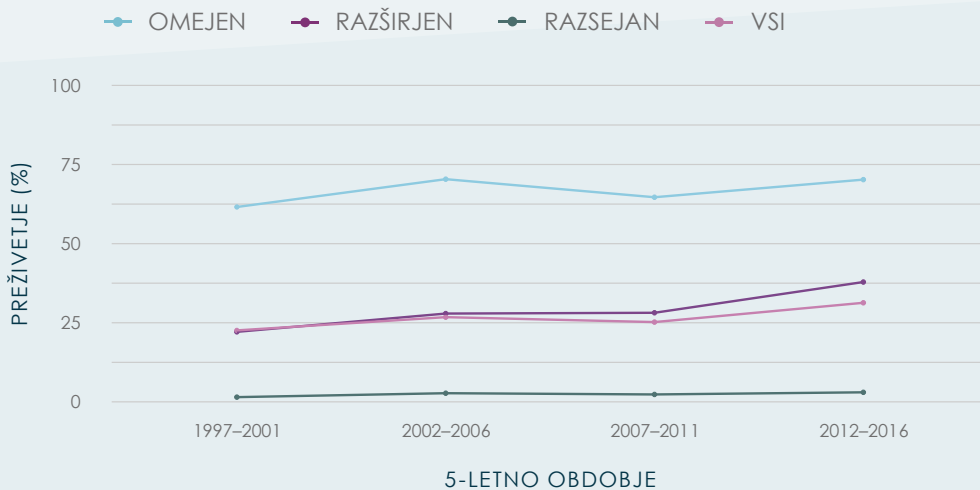
V vseh obdobjih so operacije želodčnega raka izvajali v najmanj 10 bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (45 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (34 %), v drugih bolnišnicah pa v manj kot 5 %. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v največjem deležu na Onkološkem inštitutu Ljubljana (71 %), sledita Univerzitetni klinični center Maribor (15 %) in Univerzitetni klinični center Ljubljana (12 %).

Čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 1, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov z želodčnim rakom v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

Želodčni rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 16. mestu pri moških in 18. mestu pri ženskah.

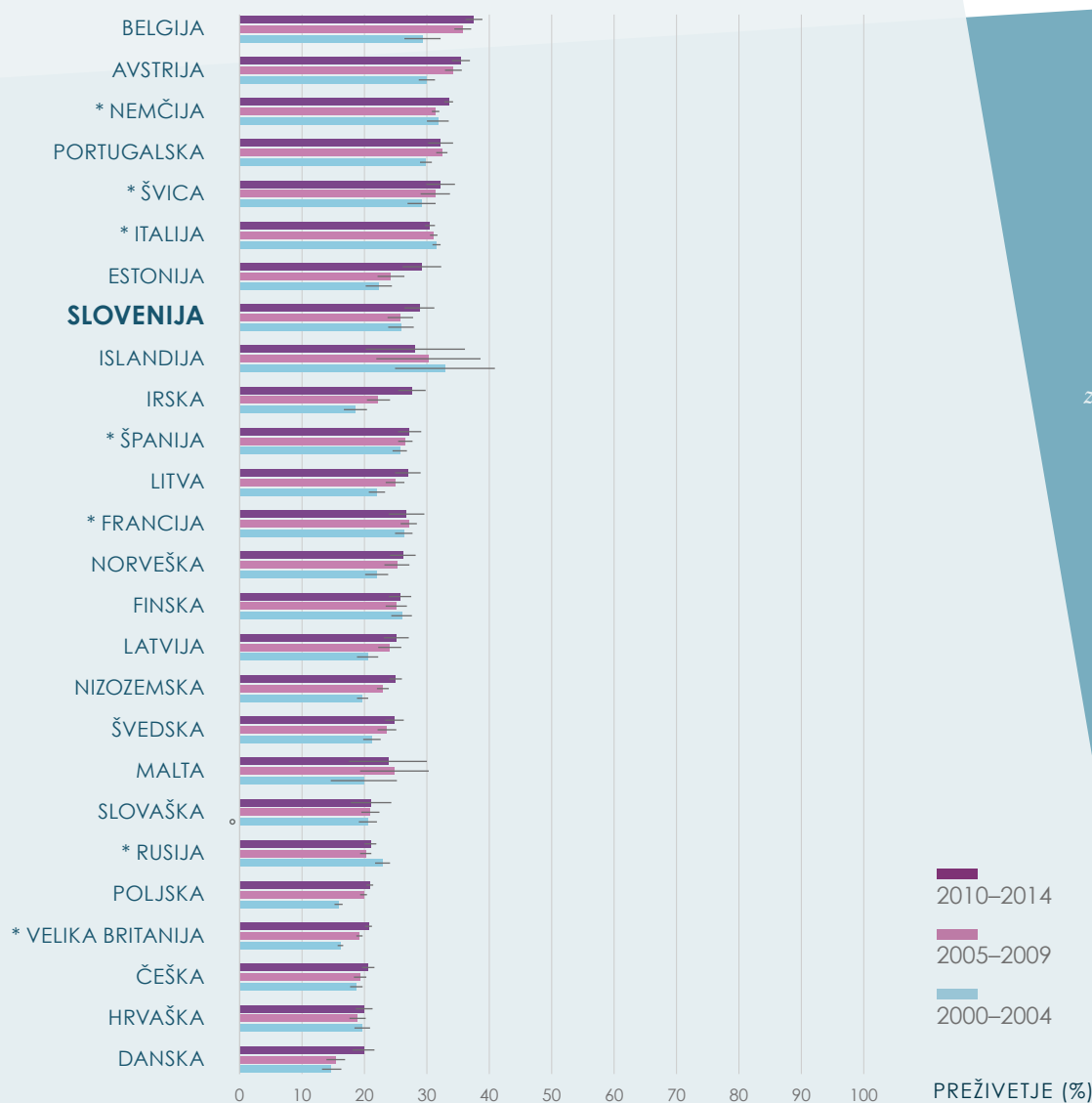
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z želodčnim rakom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih največje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare 20 do 49 let, in najmanjše pri

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri želodčnem raku (s 95-odstotnim intervalom zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014, (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.



osebah, ki so bile stare 75–94 let. V zadnjem opazovanem obdobju (2012–2016) se je preživetje izboljšalo v vseh starostnih skupinah: pri starih od 20 do 49 let za 13 odstotnih točk, od 50 do 74 let za 11 odstotnih točk ter za 8 odstotnih točk v starostni skupini od 75 do 94 let v primerjavi s prvim obdobjem.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni je v zadnjem obdobju doseglo skoraj 70 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je bilo v zadnjem opazovanem obdobju 38-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa le 3-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov z želodčnim rakom se med letoma 1997 in 2016 celokupno izboljšuje, najbolj pri razširjeni obliki bolezni.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z želodčnim rakom po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 8. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Razvoj in stanje kirurškega zdravljenja želodčnega raka v Sloveniji v letih 1983–1997 je bilo opisano v monografiji Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji leta 2003. Takrat je bilo tudi izraženo mnenje, da se bodo strokovna prizadevanja na področju želodčnega raka po letu 1980 (strokovni sestanki, nacionalne ankete, multidisciplinarni timi, delavnice in simpoziji, publikacije) pokazala z boljšimi rezultati preživetja na državni ravni šele v daljšem časovnem obdobju. V obdobju 1997–2016, ki je zdaj analizirano in prikazano s petletnim preživetjem, so se kirurgi v Sloveniji držali doktrinarnih načel za obravnavo bolnikov z želodčnim rakom, izdelanih na začetku devetdesetih let. Hkrati je v veliki meri prišlo do centralizacije zdravljenja želodčnega raka v dva glavna centra v Sloveniji. Resekcija, radikalna in/ali paliativna, je imela absolutno prednost ne glede na starost bolnika. Vrsta operacije – distalna subtotalna resekcija oziroma totalna gastrektomija s sistematično limfadenektomijo vseh bezgavk 1. in 2. skupine (limfadenektomija D2) – je odvisna od mesta procesa na želodcu (tretjine) in od histološkega tipa po Laurenu. Limfadenektomija D2 je bila v opazovanem obdobju sestavni del radikalne operacije ne glede na kategorijo T. Neoadjuvantna kemoterapija in/ali radioterapija pri napredovalem stadiju (T3, T4) sta postali sprejet način zdravljenja, prav tako tudi adjuvantno onkološko zdravljenje. Po letu 2000 se je doktrina zdravljenja želodčnega raka pri nas začela znova postopoma spreminjati v smislu individualizirane kirurgije (mukozektomija pri tumorjih T1N0, samo limfadenektomija D1 pri tumorjih T1Nx) in neoadjuvantne radiokemoterapije pri tumorjih v kategorijah nad T2bNxMx. Sprva posamezni primeri so postajali vse številnejši. Rezultati anket, ki smo jih naredili med kirurškimi oddelki slovenskih bolnišnic, kažejo, da se je pooperacijska smrtnost bolnikov postopoma zmanjševala; leta 1994 je bila 6-odstotna, leta 2004 pa 4-odstotna. Od tedaj se giblje pod 5 % ne glede na to, da operiramo vedno več starejših bolnikov s pridruženimi boleznimi. Napredek skupnih prizadevanj predvsem kirurgov v Ljubljani in Mariboru se na državni ravni kaže šele v tem opazovanem obdobju. Petletno preživetje bolnikov z želodčnim rakom v Sloveniji se je postopoma povečevalo in že presega evropsko povprečje.

Boljši rezultati kliničnih analiz iz dveh glavnih ustanov v Sloveniji, Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, ki se poglobljeno ukvarjata s kirurgijo želodčnega raka in kjer je resektabilnost večja, pooperativna smrtnost manjša, delež multimodalno zdravljenih bolnikov večji in petletno preživetje večje od številnih zahodnoevropskih centrov, so zagotovilo, da bo prihodnje obdobje prineslo še izboljšanje.

Vaneja Velenik

Slabo preživetje bolnikov z želodčnim rakom v Sloveniji v prvih opazovanih obdobjih so narekovali predvsem velik delež napredovalih stadijev bolezni ob diagnozi, nezadostna resekcija predvsem

področnih bezgavk (manj kot limfadenektomija D2) ter visok odstotek bolnikov brez specifičnega zdravljenja. Napredek v kirurški tehniki, zmanjšanje pooperativnih zapletov ter dobra pooperativna oskrba so omogočili, da kirurško zdravljenje prejme vedno več bolnikov v visokem starostnem obdobju, katerega delež pri nas narašča. Pooperativna kemoradioterapija je v svetu postala standard zdravljenja po letu 2001, ko so bili objavljeni rezultati randomizirane raziskave o statistično boljšem preživetju bolnikov, zdravljenih kombinirano, v primerjavi s samo operiranimi. Kar 90 % bolnikov v raziskavi je imelo limfadenektomijo D2, zato sama raziskava ni mogla dokazati morebitne boljše lokoregionalne kontrole po pooperativni kemoradioterapiji pri ustrezno operiranih bolnikih. Poznejše raziskave z limfadenektomijo D2 in D3 prednosti pooperativne kemoradioterapije niso potrdile, razen pri podskupini bolnikov s patohistološko prizadetimi regionalnimi bezgavkami. Pričakujemo, da bo randomizirana študija ARTIST II dokončno razjasnila vlogo pooperativne kemoradioterapije.

Boljše poznavanje biologije tumorjev, velik odstotek hitre, predvsem sistemske ponovitve bolezni in s tem večje verjetnosti obstoja mikrometastaz ob diagnozi je tako kot pri večini tumorjev prebavil spremenilo naš pogled na zdravljenje bolezni s težnjo po različnih predoperativnih pristopih. Perioperativna kemoterapija s kombinacijo epirubicina, 5-fluorouracila in cisplatina (raziskava MAGIC, objavljena 2006) je v primerjavi s samo operacijo izboljšala preživetje za 13 %. Še učinkovitejša in manj toksična se je pozneje izkazala shema s taksani (raziskava FLOT4), ki jo zdaj priporočajo vse smernice. Ob številnih prednostih ima tovrstno zdravljenje tudi negativne dejavnike: morebitna neodzivnost na terapijo, časovni zamik do operacije ter velika toksičnost v pooperativnem delu zdravljenja in s tem slaba komplanca bolnikov. Dalje, v prvi raziskavi je bilo zajetih 25 % bolnikov z rakom spodnjega dela požiralnika in gastroezofagealnega stika, v drugi pa 56 %. Ti tumorji se bolje odzovejo na sistemsko zdravljenje kot tisti z lokalizacijo v telesu želodca, zato bi morali pri oceni uspešnosti zdravljenja upoštevati tudi mesto vznika tumorja.

Pričakujemo lahko, da bo v naslednjem opazovanem obdobju zaradi uvedbe predoperativnega zdravljenja z učinkovito kemoterapijo preživetje naših bolnikov z želodčnim rakom še nekoliko boljše. Kljub izboljšanju preživetja pa tako v svetu kot v Slovenji opažamo še vedno velik odstotek ponovitve bolezni. Zato potekajo raziskave z umestitvijo obsevanja v predoperativno zdravljenje. Obsevanje izboljša resektabilnost tumorjev, ne povečuje deleža pooperativnih zapletov, bolniki pa ga tudi dobro prenašajo. V metaanalizi rezultatov zdravljenja s predoperativno kemoterapijo in/ali kemoradioterapijo dodatek kemoradioterapije nakazuje še boljši izid bolezni. Čeprav je dokazana boljša učinkovitost pooperativne kemoradioterapije v primerjavi s pooperativno kemoterapijo pri adenokarcinomih gastroezofagealnega stika (raziskava POET), pa prednost ene ali druge modalitete v predoperativnem zdravljenju teh tumorjev še ni jasna.

Janja Ocvirk

Incidenca želodčnega raka je v vseh štirih petletnih obdobjih podobna pri obeh spolih in je skoraj dvakrat večja pri moških kot ženskah. Žal je napoved izhoda bolezni pri napredovali, razširjeni obliki še vedno zelo slaba. V zadnjem petletnem obdobju se je preživetje nekoliko izboljšalo, predvsem zato, ker je več bolnikov prejelo kakršnokoli prvo zdravljenje želodčnega raka. V zadnjem petletnem obdobju se je povsem uveljavilo perioperativno zdravljenje s kemoterapijo za omejene in regionalno razširjene želodčne rake, kar je prispevalo k boljšemu preživetju. Povečuje se tudi delež bolnikov, ki so kot prvo prejeli multimodalno zdravljenje z vključenimi vsemi tremi metodami zdravljenja, torej z obsevanjem, kemoterapijo in operacijo, predvsem z lokalno napredovalo boleznijo, lokalizirano v zgornjem delu želodca oziroma na gastroezofagealnem prehodu.

Več bolnikov z začetnim regionalno razširjenim stadijem v primerjavi z lokaliziranim je posledica boljših diagnostičnih postopkov (CT, MRI, PET/CT), ki so se uveljavili v rutinski uporabi v zadnjem obdobju. Bolniki z napredovalo boleznijo so bili deležni več sistemskega zdravljenja, uvedena so bila zdravljenja drugega reda, kakor tudi biološka zdravila drugega reda zdravljenja.

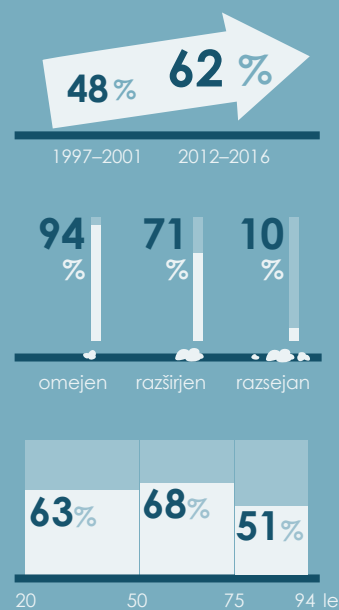
V zadnjem petletnem obdobju se je preživetje izboljšalo v vseh skupinah ne glede na razširjenost bolezni, pa tudi v vseh starostnih skupinah.

- Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO) results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(12): 1697–708.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.
- Juvan R, Omejc M, Jelenc F, Repše S. Rezultati operacijskega zdravljenja raka želodca v obdobju 1993–2002. V: Omejc M, Repše S, ur. Zbornik simpozija Kirurgija želodca – standardi in novosti. Ljubljana: Kirurška klinika, 2005; 210–6.
- Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Lind PA, Lindblad M, et al. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(3): 282–94.
- Lešničar, H. Preživetje bolnikov z rakom. *Onkologija : strokovni časopis za zdravnike* 2003; 2(7); 63–7.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–30.
- Omejc M, Juvan R, Jelenc F, Repše S. Spreminjanje pogledov na rak želodca v Sloveniji. *Gastroenterolog : revija Slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo* 2005; 9: 91–7.
- Omejc M, Repše S. Rak želodca v Sloveniji 2004. V: Omejc M, Repše S, ur. Zbornik simpozija Kirurgija želodca – standardi in novosti. Ljubljana: Kirurška klinika, 2005; 128–33.
- Omejc M. Kirurgija raka želodca. *Onkologija : strokovni časopis za zdravnike* 2014; 18: 23–5.
- Omejc M. Limfadenektomija in multivisceralne resekcije pri napredovalem raku želodca. V: Zbornik simpozija Kirurgija želodca. Ljubljana: Kirurška klinika, 2019; 76–82.
- Potrč S, Horvat M, Ivanec A, Hazabend M. Kaj smo se naučili pri kirurškem zdravljenju adenocarcinoma želodca: primerjava dveh obdobj. V: Omejc M, Repše S, ur. Zbornik simpozija Kirurgija želodca – standardi in novosti. Ljubljana: Kirurška klinika, 2005; 197–209.

C18–C20

DEBELO ČREVO IN DANKA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

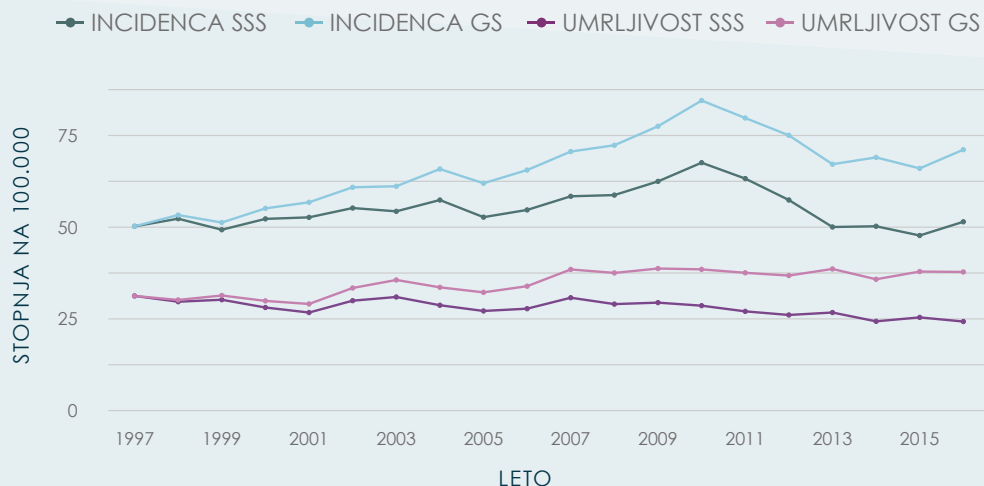


EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za rakom debelega črevesa in danke zbolelo povprečno 1436 ljudi na leto, 854 moških in 582 žensk, umrlo pa 770 ljudi, 439 moških in 331 žensk. Incidenčne stopnje raka debelega črevesa in danke (slika 1) so naraščale do leta 2010, zatem pa se je krivulja obrnila navzdol, kar je mogoče pripisati uvedbi državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit. Do uvedbe programa, med letoma 2007 in 2010, se je groba incidenčna stopnja raka debelega črevesa in danke pri obeh spolih skupaj povečevala za 5,1 % na leto, po uvedbi, med letoma 2010 in 2016, pa se statistično značilno zmanjšuje za 3,4 % na leto. Umrljivostne stopnje raka debelega črevesa in danke se od leta 2007 do 2016 pomembno ne spreminjajo, je pa zaznati trend upadanja. Groba umrljivostna stopnja raka debelega črevesa in danke se pri obeh spolih zmanjšuje za 0,3 % na leto; pri moških za 0,1 %, pri ženskah pa za 0,6 % na leto. Upad ni statistično značilen.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka debelega črevesa in danke v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je med nami živel 11.571 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom debelega črevesa in danke. Med njimi je 1.237 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 3.418 pred enim do štirimi leti in 3.560 pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 25.975 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 629 primerov (2 %) nismo upoštevali, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju je 54–60 % bolezni vzniknilo v debelem črevesu (C18), 9 % v rektosigmi (C19) in 31–37 % v danki (C20). Pri bolezni v debelem črevesu v posameznih opazovanih obdobjih le 1–2 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C18.9). Med opredeljenimi mesti se je največ primerov, 22–24 %, pojavilo v sigmoidnem kolonu (C18.7), sledita cekum (C18.0) z 8–10 % in ascendentni kolon (C18.2) s 7–10 %. Drugod v debelem črevesu (C18.1, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.8) je bolezen vzniknila v manj kot 5 %.

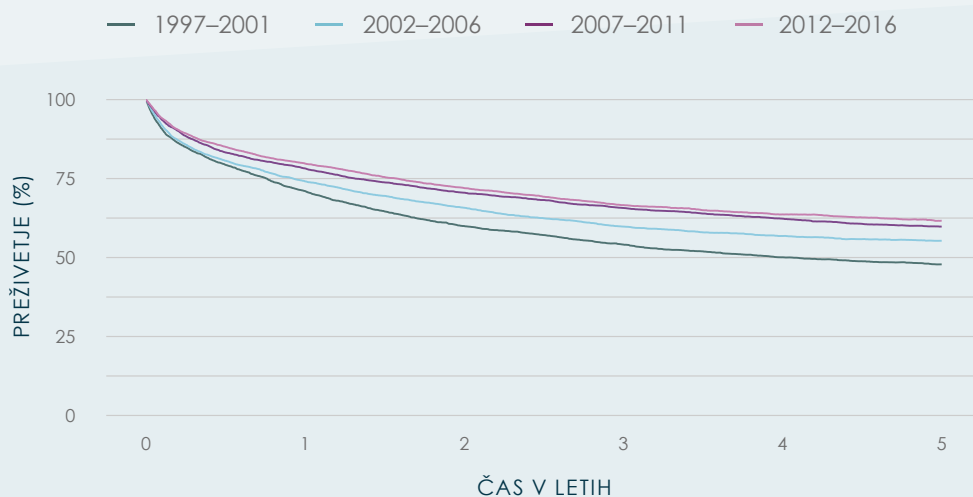
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	2837	2267	386	3392	1326	746	2937	1184	5104
2001	% 55,6	44,4	7,6	66,5	26,0	14,6	57,5	23,2	
2002	3487	2663	377	3843	1930	860	3669	1402	6150
2006	% 56,7	43,3	6,1	62,5	31,4	14,0	59,7	22,8	
2007	4527	3168	412	4864	2419	1349	4512	1678	7695
2011	% 58,8	41,2	5,4	63,2	31,4	17,5	58,6	21,8	
2012	4186	2840	397	4064	2565	1492	3866	1587	7026
2016	% 59,6	40,4	5,7	57,8	36,5	21,2	55,0	22,6	

PREGLEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje 2–5 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom. Ta se je v zadnjem obdobju pojavil pri več kot 98 % primerov. Pri 1 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Za rakom debelega črevesa in danke je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več moških kot žensk, največji delež v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju (preglednica 1). V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v primerjavi s predhodnimi opazen porast odkritih rakov v omejenem stadiju, kar lahko v večji meri pripišemo učinku Programa Svit.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	68,5	67,3–69,8	71,3	70,2–72,5	75,6	74,7–76,6	77,2	76,2–78,2
		moški	68,1	66,4–69,8	71,3	69,9–72,9	75,8	74,6–77,1	79,1	77,9–80,3
		ženske	69,1	67,2–71,0	71,3	69,6–73,1	75,4	73,9–76,9	74,4	72,8–76,0
	3-letno	skupaj	48,5	47,2–49,9	52,9	51,7–54,2	59,6	58,6–60,8	60,4	59,3–61,6
		moški	47,1	45,3–49,0	53,2	51,6–54,9	59,1	57,6–60,5	61,6	60,1–63,1
		ženske	50,3	48,3–52,4	52,5	50,7–54,5	60,5	58,8–62,2	58,7	56,9–60,5
	5-letno	skupaj	39,3	38,0–40,7	44,5	43,3–45,8	50,7	49,6–51,8	51,8	50,6–53,0
		moški	37,5	35,8–39,4	44,3	42,7–46,0	49,5	48,0–51,0	52,2	50,6–53,8
		ženske	41,5	39,6–43,6	44,8	43,0–46,8	52,3	50,6–54,1	51,2	49,4–53,2
Čisto	1-letno	skupaj	71,0	69,7–72,4	74,1	72,9–75,3	78,2	77,2–79,2	79,7	78,7–80,8
		moški	71,0	69,2–72,8	74,4	72,9–76,0	78,7	77,4–80,0	81,9	80,6–83,2
		ženske	71,1	69,2–73,1	73,7	71,9–75,5	77,6	76,0–79,1	76,5	74,9–78,2
	3-letno	skupaj	54,1	52,6–55,7	59,8	58,4–61,3	65,7	64,5–67,0	66,6	65,3–67,9
		moški	53,4	51,3–55,6	61,0	59,1–63,0	65,8	64,2–67,4	68,6	66,9–70,3
		ženske	55,0	52,7–57,3	58,1	56,0–60,3	65,7	63,8–67,6	63,7	61,7–65,8
	5-letno	skupaj	47,8	46,2–49,6	55,3	53,7–57,0	59,8	58,4–61,2	61,7	60,2–63,3
		moški	47,1	44,9–49,5	56,2	54,1–58,5	59,3	57,4–61,1	63,1	61,1–65,2
		ženske	48,7	46,3–51,2	54,0	51,6–56,5	60,6	58,5–62,8	59,7	57,4–62,1

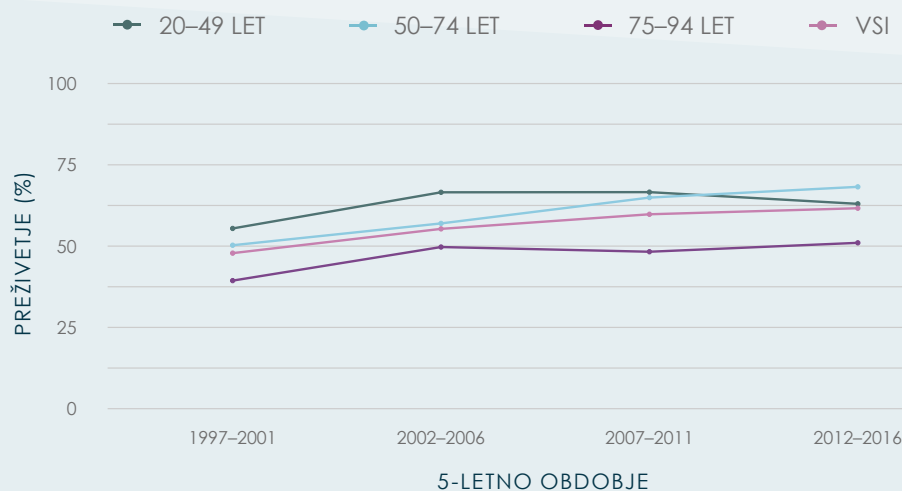
Glede na osnovni način zdravljenja raka debelega črevesa med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju več kot 62 % bolnikov izključno operiranih, več kot 22 % jih je poleg operacije prejelo še sistemsko zdravljenje. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 13 % bolnikov z rakom debelega črevesa, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se je v opazovanih petletnih obdobjih zmanjševal (1997–2001: 17 %; 2012–2016: 12 %).

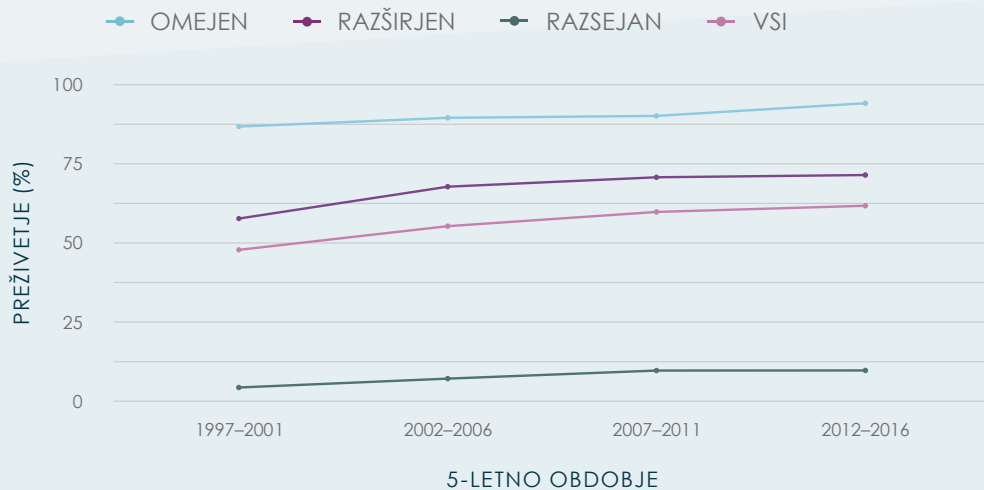
Bolniki z rakom danke so bili v obdobju 1997–2016 ob prvem zdravljenju v 41 % izključno operirani, 22 % pa jih je bilo zdravljenih v kombinaciji z operacijo, obsevanjem in sistemskim zdravljenjem. Sistemsko zdravljenje je v katerikoli obliki prejelo 35 % bolnikov z rakom danke, večinoma v kombinaciji z drugimi zdravljenji. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 14 % bolnikov z rakom danke, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se je v opazovanih petletnih obdobjih zmanjševal (1997–2001: 17 %; 2012–2016: 13 %).

V vseh obdobjih so operacije raka debelega črevesa in danke izvajali v vsaj 13 zdravstvenih ustanovah, največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (30 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (15 %), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (11 %), v Splošni bolnišnici Jesenice (8 %) in Splošni bolnišnici Celje (7 %) ter Splošni bolnišnici Izola, Splošni bolnišnici Murska Sobota in Splošni bolnišnici Novo mesto (po 5 %). Bolniki so v sklopu prvega

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

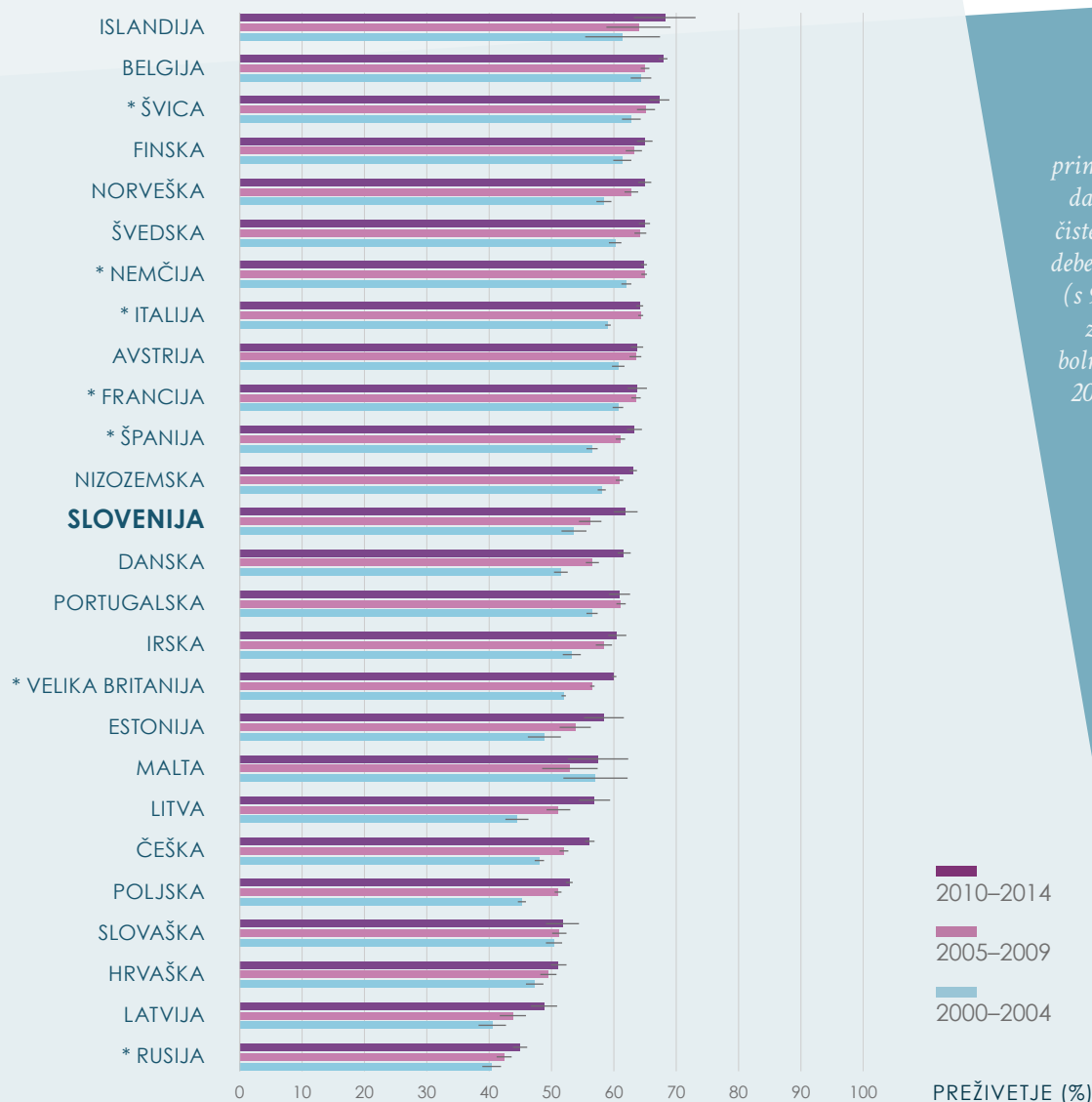
Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemali sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (več kot 87 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (6 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (2 %), Splošni bolnišnici Celje, Splošni bolnišnici Nova Gorica in Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (1–2 %), v posameznih primerih pa tudi v drugih bolnišnicah.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku debelega črevesa (C18–C19) (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*



Čisto preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za skoraj 14 odstotnih točk. V prvih treh obdobjih bolniki z rakom debelega črevesa dosegajo nekoliko boljše preživetje kot tisti z rakom danke, v zadnjem obdobju pa se je preživetje izenačilo. V čistem petletnem preživetju bolnikov z rakom debelega črevesa in danke v celotnem opazovanem obdobju razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

Rak debelega črevesa in danke je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 9. mestu pri moških in 9. pri ženskah.

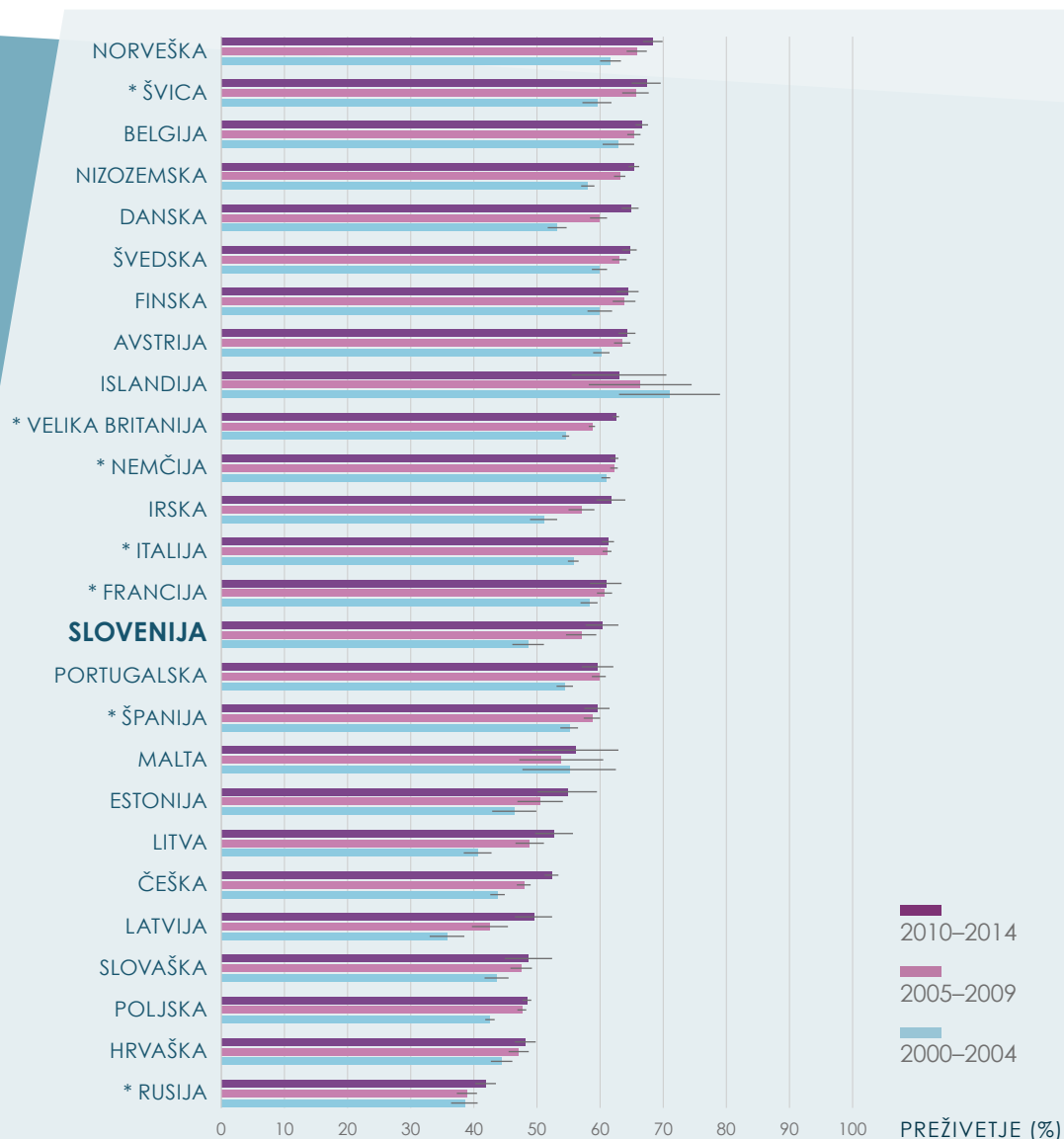
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih od 75 do 94 let, preživetje ob diagnozi pri osebah, starih od 50 do 74 let, pa je med letoma 2007 in 2011 dohitelo čisto preživetje mlajših od 50 let. V zadnjem obdobju, od leta 2012 do 2016, je čisto preživetje zbolelih pred 50. letom manjše (63 %) kot čisto preživetje pri osebah, starih od 50 do 74 let (68 %) (slika 3). Razlog je v presejalnem Programu Svit, ki vključuje moške in ženske v starosti od 50 do 74 let. Razlik v preživetju po starostnih skupinah med bolniki z rakom debelega črevesa in rakom danke ni opaziti.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju preseglo 94 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je preseglo 71 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je to le nekaj manj kot 10-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z rakom debelega črevesa in danke med letoma

SLIKA 6

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku danke (C20) (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

* Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.



1997 in 2016 kaže izboljševanje pri vseh stadijih. Razlik v preživetju po stadiju med bolniki z rakom debelega črevesa in rakom danke ni opaziti.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom debelega črevesa in rakom danke izboljšalo glede na prejšnje obdobje (slika 5 in slika 6). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 13. mesto pri raku debelega črevesa in 15. pri raku danke.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Izboljšanje preživetja bolnikov z rakom debelega črevesa je lahko posledica zgodnejšega odkrivanja raka (večji delež tumorjev v nizkih stadijih, kjer je preživetje boljše) ali izboljšanega zdravljenja. V obdobju, ki je analizirano in prikazano s petletnimi preživetji, so kirurgi v Sloveniji upoštevali doktrinarna načela obravnave bolnikov z rakom debelega črevesa, izdelana in objavljena na začetku devetdesetih let prejšnjega stoletja. Standardna resekcija obolelega dela črevesa z radikularno ligaturo žil ter limfadenektomijo je bila kirurški standard. Pooperativno onkološko zdravljenje v stadiju regionalne razširitve je bilo splošno sprejeto. Stadiji tumorjev v času ugotovitve bolezni so se v opazovanem obdobju med letoma 1997 in 2016 znižali. V tem obdobju se je zlasti izboljšalo preživetje v starostni skupini od 50 do 74 let, ki zajema skoraj dve tretjini bolnikov. To so bili predvsem tisti, ki so bili vključeni v presejalni Program Svit, zaradi česar je bila pri njih bolezen odkrita v zgodnejšem stadiju.

Pri analizi preživetja bolnikov z rakom debelega črevesa v opazovanem obdobju med letoma 1997 in 2016 se kaže povečan delež bolnikov v lokalno omejenem stadiju ter zmanjšan delež bolnikov v stadiju regionalne in oddaljene razširitve. Zlasti v zadnjih dveh petletnih obdobjih se je povečal delež bolnikov, ki so poleg kirurškega prejeli tudi drugo onkološko zdravljenje. Krivulje preživetja pa ne pokažejo pomembnega izboljšanja preživetja, posebej preživetja bolnikov z regionalno razširitvijo bolezni in bolnikov, mlajših od 50 let. Podobno kot v drugih državah tudi pri nas ostaja neodgovorjeno vprašanje, kakšen je bil vpliv nenadzorovanega uvajanja minimalno invazivnih kirurških tehnik pri zdravljenju regionalno razširjenega raka debelega črevesa na preživetje, čemur smo bili priča v tem obdobju.

V nasprotju z lokalno omejenim rakom, pri katerem je jasno vidno izboljšanje preživetja, pa je izboljšanje preživetja v stadiju oddaljene razširitve kljub napredku v kirurškem in drugem onkološkem zdravljenju za zdaj majhno, kar le še dodatno podpira napore za odkrivanje raka v zgodnejših stadijih. Ker tudi populacijski podatki kažejo, da petletno preživetje bolnikov z lokalno omejenim stadijem po letu 1997 presega 90 %, v zadnjem obdobju pa skoraj 95 %, lahko pričakujemo nadaljnje izboljševanje preživetja na ravni države, če bodo s presejalnim Programom Svit še več primerov bolezni odkrili v omejenem stadiju.

Preživetje bolnikov z rakom danke v Sloveniji se je v opazovanem obdobju med letoma 1997 in 2016 izboljšalo, in sicer v vseh stadijih: v lokalno omejenem, v stadiju regionalne razširitve in v stadiju oddaljene razširitve ter v vseh starostnih skupinah. Razlogi so predvsem zgodnejše odkritje raka, centralizacija in izboljšanje kirurškega zdravljenja ter multidisciplinarni pristop k zdravljenju. Predvsem na račun presejalnega programa za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke (Svit) se je povečal delež bolnikov z nižjimi stadiji v času odkritja bolezni (lokalno omejen rak danke), s tem pa so se povečale možnosti dolgoročnega preživetja in ohranitev čim boljše kakovosti življenja.

V obdobju, ki je analizirano in prikazano s petletnimi preživetji, so kirurgi v Sloveniji spoštovali doktrinarna načela obravnave bolnikov z rakom danke, ki so bila izdelana in objavljena v začetku 90. let. Kirurgija raka danke zahteva specifično strokovno znanje in izkušnje in je tako odvisna od posameznega kirurga in tehničnih zmožnosti ustanove, kjer se ukvarjajo z zdravljenjem raka danke (kakovostna magnetna resonanca). Standardna resekcija danke z delno (zgornja tretjina danke) ali popolno

ekscizijo mezorektuma (srednja, spodnja tretjina danke) z radikularno ligaturo žil, limfadenektomijo in ohranitvijo živčnih struktur v mali medenici je bila kirurški standard. Predoperativno in pooperativno onkološko zdravljenje v stadiju regionalne razširitve je bilo splošno sprejeto. Boljše preživetje v opazovanem obdobju je tudi posledica vedno večjega deleža bolnikov, ki so bili neoadjuvantno in sistemsko pooperativno zdravljeni. Vloga minimalno invazivnih kirurških tehnik pri zdravljenju raka danke v stadiju regionalne razširitve še ni dokončno opredeljena in ti pristopi v opazovanem obdobju verjetno niso pomembno vplivali na preživetje bolnikov.

Vaneja Velenik

Visoka incidenca in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke je bila in ostaja velik javnozdravstveni problem. Glede na podatke kohortne analize preživetja v štirih opazovanih obdobjih se čisto petletno preživetje bolnikov s to boleznijo povečuje in je v zadnjem opazovanem obdobju pri raku danke skoraj za 20 odstotnih točk boljše kot v prvem. Deloma lahko to pripisemo večjemu deležu bolnikov, odkritih v začetnem stadiju bolezni, kot posledico uspešnega presejalnega Programa Svit. Z natančnejšim načrtovanjem obsevanja z magnetno resonanco pri vseh bolnikih, modernejšimi obsevalnimi tehnikami in režimom večjih dnevnih odmerkov doze v krajšem času (hipofrakcionacija) dosegamo zelo dobre rezultate na neoadjuvantno zdravljenje, v 25 % tudi popolno remisijo. Bolniki imajo tako boljšo prognozo, večji pa je tudi delež radikalnih resekcij. Leta 2016 smo uvedli totalno neoadjuvantno zdravljenje bolnikov (tj. celotno zdravljenje, tako obsevalno kot sistemsko, je izvedeno pred operacijo), ki imajo največje tveganje za lokalno in/ali sistemsko ponovitev bolezni. Delež bolnikov, ki zaključijo celotno zdravljenje, je zaradi manjše akutne toksičnosti tovrstnega pristopa večji od tistih, ki po predoperativni radiokemoterapiji in operaciji prejmejo še pooperativno kemoterapijo. Rezultati zdravljenja so še boljši, delež popolnih remisij pa kljub zelo napredovalim tumorjem še večji. Pričakujemo, da bo zato v naslednjem opazovanem obdobju petletno preživetje še višje.

Veča se tudi preživetje bolnikov s primarno razširjenim rakom danke in je boljše kot preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa enakega stadija. Izrazita povezanost in usklajenost vseh strok multidisciplinarnega tima, centralizacija kompleksnega sistemskega in obsevalnega zdravljenja ter umestitev različnih režimov obsevanja v najprimernejšem trenutku za bolnika zagotovo prispevajo k temu.

Naraščajoči delež bolnikov z rakom danke, ki so bili ob diagnozi stari 75–94 let, ni skrb vzbujajoč, saj je glede na druge starostne skupine njihovo izboljšanje preživetja najbolj strmo. To pa kaže na razumno in uspešno prilagajanje specifičnega onkološkega zdravljenja njihovemu stanju zmogljivosti in spremljajočim obolenjem.

Nespremenjena ostaja razdrobljenost onkološke kirurgije, ki se izvaja skoraj povsod po Sloveniji, kjer imajo zagotovljene pogoje za operativne posege. Iz analize lahko razberemo, da se prvo specifično zdravljenje raka debelega črevesa in danke izvaja v vsaj 13 ustanovah. V nekaterih, kjer razen kirurškega drugega specifičnega onkološkega zdravljenja ne izvajajo, so zabeležili tudi le do nekaj deset onkoloških kirurških posegov v petih letih. Ker v posamezni ustanovi operacije raka debelega črevesa in danke izvaja več kirurgov, je zato število kirurških posegov na posameznika nesprijemljivo majhno. V Sloveniji se vseh 20 opazovanih let zanemarljivo ničkolikokrat dokazano dejstvo, da je izkušnost kirurga ključnega pomena za izid bolezni.

Janja Ocvirk

Incidenca raka debelega črevesa se je povečevala v prvih treh petletnih obdobjih, v zadnjem pa se je zmanjšala, kar je rezultat presejalnega Programa Svit in verjetno tudi večje ozaveščenosti prebivalstva. Presejalni Program Svit, ki deluje že 10 let, je najprej zajel starostno skupino od 50 do 69 let in pozneje od 50 do 74 let, kjer je viden jasen upad incidence raka debelega črevesa v zadnjem opazovanem petletnem obdobju. Žal pa je porast incidence še vedno prisoten v starostnih skupinah, ki ju program ne zajema, torej v skupini od 20 do 49 let in nad 75 let, v slednji je porast incidence največji. Incidenca raka danke se je večala v prvih treh petletnih obdobjih z 2347 na 3271, v zadnjem pa se je zmanjšala na 2811, kar je rezultat presejalnega programa Svit in verjetno tudi večje ozaveščenosti prebivalstva. Incidenca raka danke je višja pri moških kot ženskah v vseh obdobjih.

Rezultat presejalnega programa Svit in verjetno tudi večje ozaveščenosti je porast deleža zgodnjega stadija raka, torej lokalizirane bolezni in zmanjšanje regionalno razširjene, delež bolnikov z oddaljenimi zasevki pa ostaja približno enak v vseh obdobjih tako pri raku debelega črevesa kot pri raku danke.

Preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke se večja v vseh obdobjih že od leta 1997; tako preživetje vseh bolnikov kakor tudi bolnikov z omejeno in razširjeno boleznijo. Za vse večje preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke vseh naštetih skupin so pomembni tako boljše diagnostika, boljše in standardizirane operativne tehnike in dodatno sistemsko zdravljenje ter radioterapija. Pri bolnikih z razširjenim rakom debelega črevesa, ki so bili poleg operativnega zdravljenja deležni še adjuvantne kemoterapije, pa večanje preživetja pripisujemo tudi tej, saj se je delež tako zdravljenih močno povečal. Pri bolnikih z rakom danke večanje preživetja pripisujemo tudi dodatnemu preoperativnemu zdravljenju z radioterapijo samo ali v kombinaciji s kemoterapijo, odvisno od lokalnega stadija bolezni in tudi obdobja zdravljenja.

Preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa se povečuje v starostni skupini od 50 do 74 let, v večji meri zaradi odkrivanja večjega deleža bolnikov v zgodnjem stadiju, in v starostni skupini od 75 do 94 let zaradi dodatnega sistemskega zdravljenja. Preživetje pa pada v starostni skupini od 20 do 49 let, kjer so raki v večjem deležu odkriti v napredovalih stadijih. Preživetje bolnikov z rakom danke se povečuje v starostni skupini od 50 do 74 let, tako zaradi odkrivanja večjega deleža bolnikov v zgodnjem stadiju kakor zaradi multimodalnega zdravljenja, v skupini od 75 do 94 let zaradi dodatnega zdravljenja, ki so ga v zadnjih dveh obdobjih bolniki deležni v večjem obsegu kot predhodno, najmanj pa v starostni skupini od 20 do 49 let.

Literatura

Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; (3):CD005391.

But Hadzic J, Velenik V. Preoperative Intensity-modulated Chemoradiation Therapy with Simultaneous Integrated Boost in Rectal Cancer: 2-year Follow-up Results of Phase II Study. *Radiol Oncol* 2018; 52(1): 23–29.

Etzioni DA, Young-Fadok TM, Cima RR, Wasif N, Madoff RD, Naessens JM, et al. Patient survival after surgical treatment of rectal cancer: impact of surgeon and hospital characteristics. *Cancer* 2014; 120(16): 2472–81.

Grosek J, Velenik V, Edhemović I, Omejc M. The influence of the distal resection margin length on local recurrence and long-term survival in patients with rectal cancer after chemoradiotherapy and sphincter-preserving rectal resection. *Radiol Oncol* 2017; 51: 169–77.

Lučovnik M, Omejc M. Resection margins in rectal cancer. *Eur Surg* 2006; 38 (Suppl 209): 38–94.

Omejc M, Štor Z, Juvan R, Jelenc F, Repše S. Colorectal cancer in Slovenia at the turn of the century. *Eur Surg* 2004; 36: 356–9.

Omejc M. Kirurško zdravljenje raka debelega črevesa. *Onkologija : strokovni časopis za zdravnike* 2013; 17: 111–13.

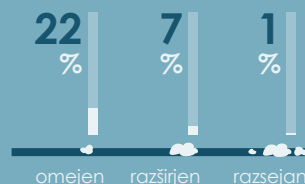
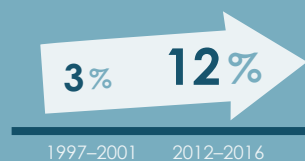
Omejc M. Surgeon as a prognostic factor in rectal cancer. *Proktologia* 2006; 1: 31–32.

Omejc M. TME – kirurški standard pri raku danke. V: Repše S, Štor Z, ur. Zbornik simpozija Kirurgija raka debelega črevesa in danke : standardi in novosti. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, 2006; 104–09.

Repše S, Jelenc F, Štor Z, Omejc M, Juvan R. Kirurgija raka debelega črevesa in danke v Sloveniji v obdobju 1995 do 2005. V: Repše S, Štor Z, ur. Zbornika simpozija Kirurgija raka debelega črevesa in danke : standardi in novosti. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, 2006, 3–13.

www.program-svit.si

JETRA (JETRNOCELIČNI RAK)



EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za jetrnoceličnim rakom zbolelo povprečno 153 ljudi na leto, 122 moških in 31 žensk, umrlo pa je 144 ljudi, 116 moških in 28 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje jetrnoceličnega raka postopoma zviševale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za jetrnoceličnega raka pri obeh spolih skupaj in pri moških na leto povečevala za 3,1 %, pri ženskah pa za 4,1 %. Trend zviševanja grobih incidenčnih stopenj ni statistično značilen. Tudi umrljivostne stopnje jetrnoceličnega raka se zvišujejo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja jetrnoceličnega raka pri obeh spolih skupaj na leto povečevala za 16,8 %, pri moških za 17 %, pri ženskah pa za 16,5 %. Trend zviševanja grobih umrljivostnih stopenj je statistično značilen.

Konec decembra 2016 je živelo 272 oseb, ki so kadarkoli zbolele za jetrnoceličnim rakom. Med njimi je 90 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 127 oseb pred enim do štirimi leti in 29 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja jetrnoceličnega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 1.949 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 164 primerov (8 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

Zaradi vse pogostejšega postavljanja diagnoze na podlagi zvišanega tumorskega označevalca alfa-fetoprotein se delež mikroskopsko potrjenih primerov z leti zmanjšuje, med letoma 1997 in 2001 je bilo 83 % primerov bolezni mikroskopsko potrjenih, med letoma 2012 in 2016 pa le še 46 %.

Za jetrnoceličnim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo približno 3,5-krat več moških kot žensk, največji delež oseb je zbolel v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1). V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v primerjavi s predhodnimi opazen porast odkritih rakov v višjem stadiju.

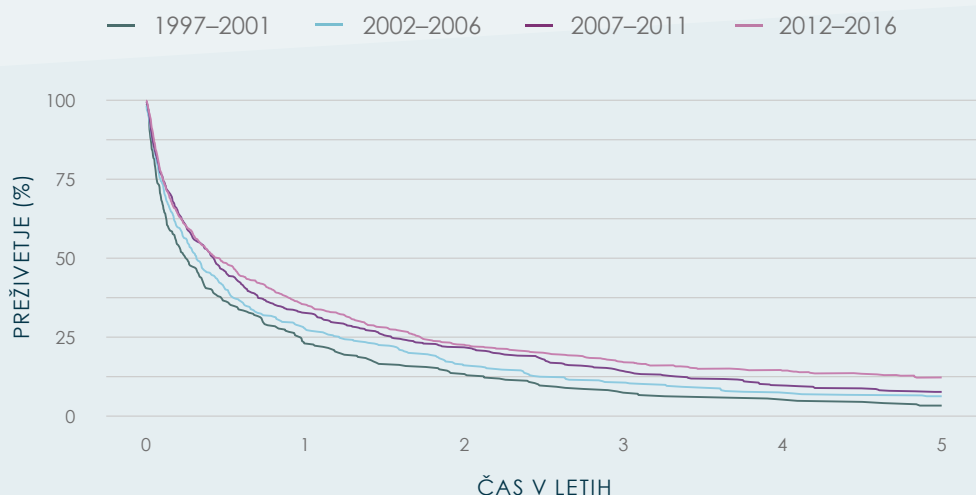
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	212	64	22	215	39	153	46	50	276
2001	% 76,8	23,2	8,0	77,9	14,1	55,4	16,7	18,1	
2002	322	93	29	286	100	206	63	76	415
2006	% 77,6	22,4	7,0	68,9	24,1	49,6	15,2	18,3	
2007	423	115	13	382	143	280	95	109	538
2011	% 78,6	21,4	2,4	71,0	26,6	52,0	17,7	20,3	
2012	577	143	12	467	241	315	206	164	720
2016	% 80,1	19,9	1,7	64,9	33,5	43,8	28,6	22,8	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z jetrnoceličnim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja jetrnoceličnega raka med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju pri 17 % bolnikov uporabljeno izključno sistemsko zdravljenje, izključno operiranih je bilo 11 %. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 67 % bolnikov. Delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se je v opazovanih petletnih obdobjih zmanjševal (1997–2001: 72 %; 2012–2016: 61 %).

V vseh obdobjih so operacije jetrnoceličnega raka izvajali v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (68 % v zadnjem obdobju) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (30 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v več kot 76 % v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. V manjšem deležu so prejeli sistemsko zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (16 %), Onkološkem inštitutu Ljubljana (4 %) in Splošni bolnišnici Celje (2 %).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Čisto preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov z jetrnoceličnim rakom v prvih treh opazovanih obdobjih ni opaziti večjih razlik med spoloma, v zadnjem obdobju (2012–2016) pa je preživetje moških za nekaj več kot 3 odstotne točke boljše od preživetja žensk (preglednica 2).

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja - IZ) bolnikov z jetrnoceličnim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

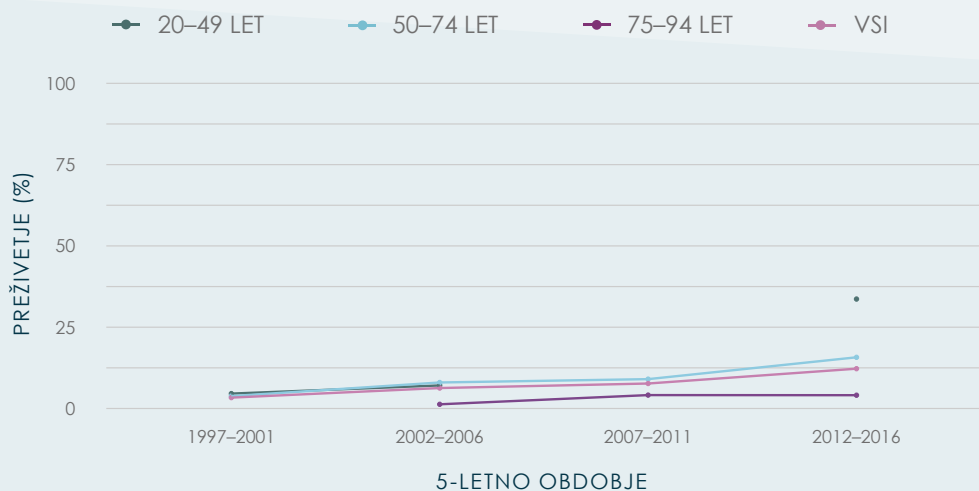
Preživetje / obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	22,1	17,7–27,6	26,9	22,9–31,5	31,8	28,1–36,0	34,4	31,1–38,1
		moški	21,7	16,8–28,0	28,7	24,1–34,1	33,3	29,1–38,1	34,5	30,8–38,6
		ženske	23,4	15,1–36,5	20,7	13,9–30,9	26,1	19,2–35,5	34,3	27,3–43,0
	3-letno	skupaj	6,5	4,2–10,2	9,9	7,4–13,3	13,2	10,6–16,4	16,0	13,6–19,0
		moški	6,1	3,6–10,4	10,0	7,2–13,9	14,0	11,0–17,7	16,4	13,6–19,7
		ženske	7,8	3,4–18,1	9,8	5,3–18,2	10,4	6,1–17,8	14,5	9,7–21,6
	5-letno	skupaj	2,5	1,2–5,3	5,6	3,8–8,3	6,7	4,9–9,2	10,6	8,4–13,4
		moški	2,4	1,0–5,6	5,6	3,6–8,8	6,9	4,8–9,7	11,0	8,5–14,1
		ženske	3,1	0,8–12,2	5,4	2,3–12,8	6,1	3,0–12,5	8,4	4,3–16,5
Čisto	1-letno	skupaj	22,7	18,3–28,4	27,7	23,6–32,5	32,8	29,0–37,1	35,4	32,0–39,2
		moški	22,4	17,4–28,9	29,6	24,9–35,2	34,5	30,1–39,4	35,5	31,7–39,7
		ženske	23,8	15,4–36,7	21,0	14,2–31,2	26,5	19,6–36,0	35,1	28,0–43,9
	3-letno	skupaj	7,1	4,6–11,0	10,8	8,1–14,4	14,3	11,5–17,8	17,2	14,5–20,4
		moški	6,7	4,0–11,3	11,0	7,9–15,2	15,2	12,0–19,3	17,7	14,7–21,3
		ženske	8,2	3,7–18,1	10,1	5,5–18,6	11,0	6,5–18,6	15,2	10,1–22,7
	5-letno	skupaj	3,0	1,5–6,0	6,3	4,2–9,4	7,7	5,6–10,5	11,8	9,3–15,0
		moški	2,9	1,3–6,4	6,4	4,1–10,1	8,0	5,6–11,3	12,3	9,5–15,9
		ženske	3,4	1,0–11,6	5,9	2,6–13,2	6,6	3,2–13,3	9,1	4,8–17,1

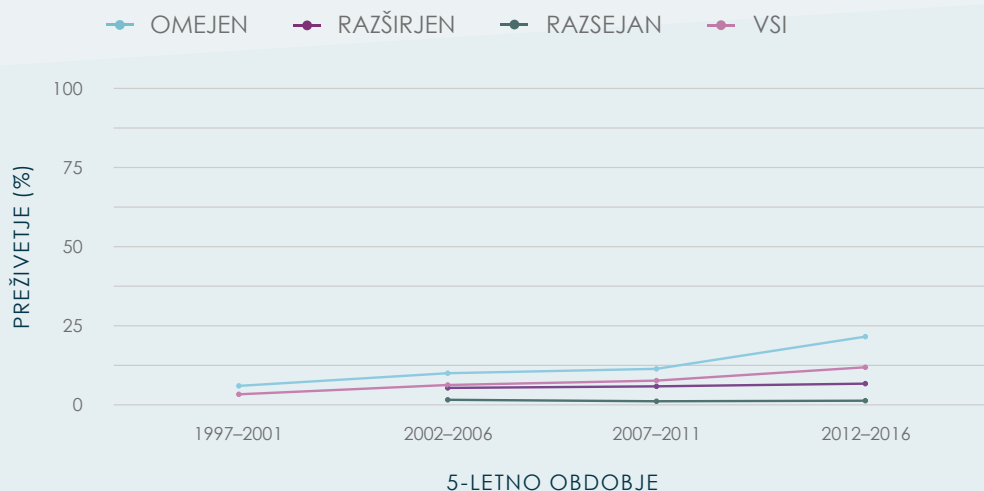
Jetrnocelični rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 20. mestu pri moških in 23. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih od 75 do 94 let. Preživetje ob diagnozi pri osebah, starih od 20 do 49 in od 50 do 74 let, se do zadnjega opazovanega obdobja pomembno ne razlikuje, v zadnjem obdobju (2012–2016) pa se je čisto preživetje mlajših od 50 let izboljšalo in je za skoraj 19 odstotnih točk večje od preživetja oseb, starih od 50 do 74 let.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

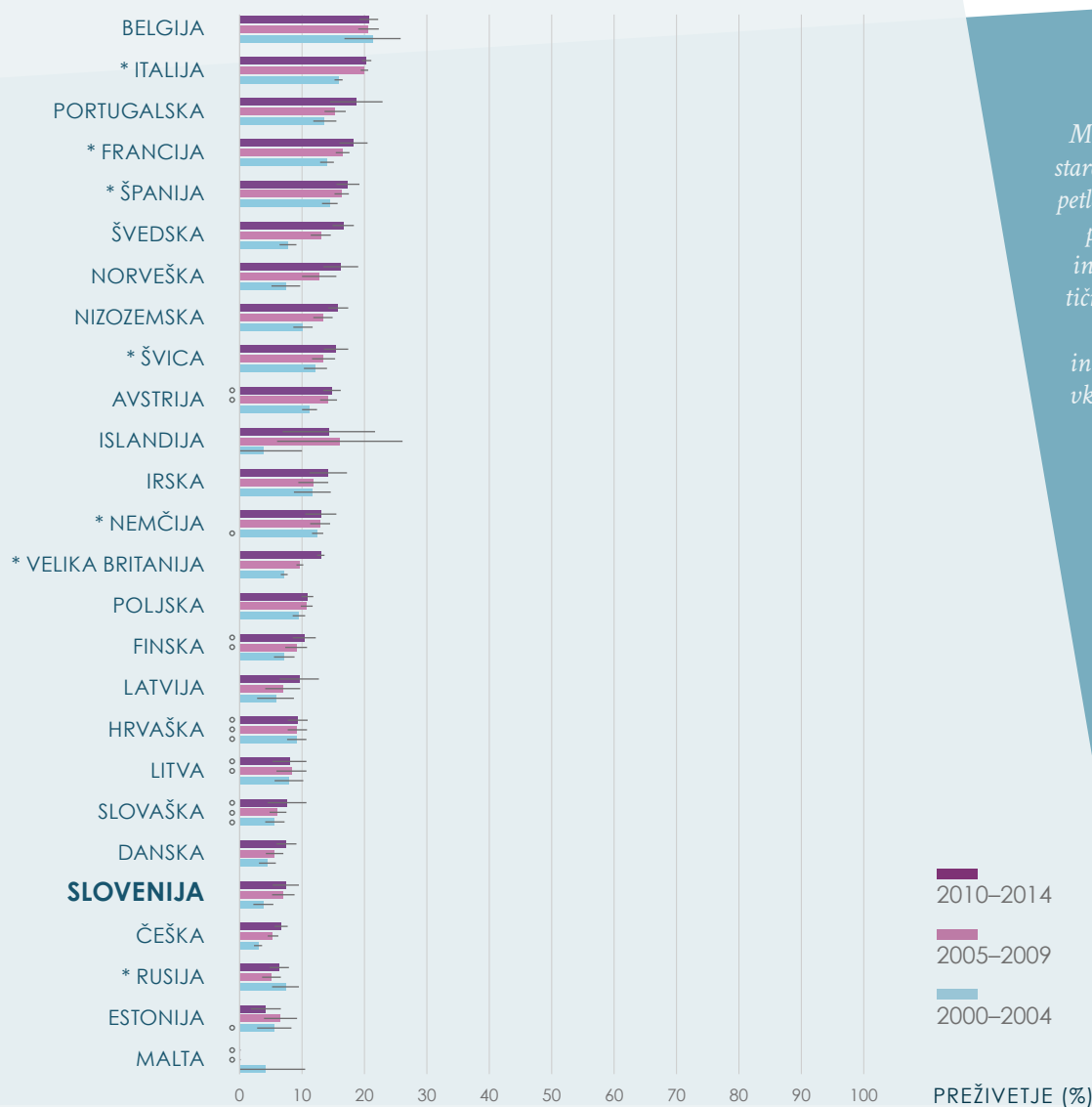
Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju skoraj 22-odstotno in se je glede na obdobje med letoma 1997 in 2001 izboljšalo za nekaj več kot 16 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 6,5-odstotno, bolniki z razsejano boleznijo ob diagnozi pa le izjemoma preživijo pet let. Časovni

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri jetrnoceličnem raku in karcinomu intrahepatičnega žolčevoda (C22.0–C22.1) (s 95-odstotnim intervalom zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.



trend petletnega čistega preživetja bolnikov z jetrnoceličnim rakom v obdobju 1997–2016 kaže postopno izboljševanje pri vseh stadijih, najbolj pri omejeni obliki bolezni.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z jetrnoceličnim rakom in karcinomom intrahepatičnega žolčevoda po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 22. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Jetrnocelični rak je najpogostejši primarni jetrni rak. Najpogosteje se razvije pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, cirozo, kot posledico hepatitisa B ali C, alkoholne jetrne okvare ali nealkoholne maščobne bolezni jeter. Resekcija prizadetih jeter oziroma radiofrekvenčna ablacija sta temeljni metodi potencialno kurativnega zdravljenja ali kot premostitveno zdravljenje do morebitne transplantacije jeter. Glede na stadij bolezni lahko izbiramo še med transarterijsko kemoembolizacijo, transarterijsko radioembolizacijo, elektrokemoterapijo, alkoholizacijo z lipiodolom in sistemskim zdravljenjem kot paliativnim načinom zdravljenja. Kateri je najprimernejši za posameznega bolnika, je odvisno od velikosti in lokalizacije tumorja, ohranjene funkcije jetrnega parenhima in splošnega stanja bolnika. Poleg transplantacije jeter je kirurška resekcija edina kurativna metoda. V opazovanih petletnih obdobjih (1997–2016) se je število obravnavanih bolnikov z jetrnoceličnim rakom povečalo. Zdravljenje je bilo omejeno na tri glavne centre, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor in Onkološki inštitut Ljubljana, kjer je na voljo vsa specifična infrastruktura in znanje, potrebna pri zdravljenju jetrnoceličnega raka. Le približno 13 % bolnikov je bilo kirurško zdravljenih in ta delež se v opazovanem obdobju ni pomembno spreminjal. Prav tako se v tem obdobju ni pomembno zmanjšal delež bolnikov, ki sploh niso prejeli specifičnega zdravljenja in predstavlja več kot dve tretjini bolnikov.

Preživetje bolnikov z jetrnoceličnim rakom je še vedno majhno, kar gre zagotovo v veliki meri pripisati visokemu odstotku nezdravljenih bolnikov. Zaradi narave bolezni, ki ima osnovo v motenem delovanju jeter, je tudi petletno preživetje bolnikov z lokalno omejeno boleznijo majhno. Kljub temu je zlasti v zadnjem petletnem obdobju opaziti izboljšanje preživetja v tej skupini bolnikov, kar je verjetno posledica sodobnih načinov zdravljenja, ki so se uveljavili v tem obdobju. Uspešnost kirurškega zdravljenja, ki lahko prinaša tudi 50-odstotno petletno preživetje, se ne izrazi pri celotni populaciji bolnikov zaradi majhnega števila tako zdravljenih bolnikov. Slabše preživetje starejših bolnikov je lahko posledica že dolgega trajanja ciroze in s tem bistveno bolj napredovale jetrne bolezni v tej starostni skupini. To se odraža na eni strani v večji incidenci raka v tem starostnem obdobju, na drugi strani pa v izrazito slabši prognozi, ker nanjo vpliva jetrna bolezen, in ne tumor.

Ne glede na prizadevanja gastroenterologov za zgodnejše odkrivanje tega raka ob kontrolah bolnikov z jetrno cirozo se porazdelitev po stadiju bolezni ob diagnozi ni bistveno spremenila in je delež regionalno ter oddaljeno razširjene bolezni še vedno večji od lokalno omejenega stadija. Blizu 70 % bolnikov ostaja brez specifičnega zdravljenja. Zdravljenje jetrnoceličnega raka je multidisciplinarno in multimodalno, zato je mogoča kakovostna obravnava le v kliničnih ustanovah, ki se poglobljeno ukvarjajo z obravnavo tovrstnih bolnikov.

Vaneja Velenik

Hepatocelularni karcinom (HCC) je agresiven rak, ki se pojavi pri kronični jetrni bolezni in cirozi ter ga pogosto dokažemo v že napredovalem stadiju, kar potrjujejo tudi podatki pričujoče analize. Spremljajoča jetrna disfunkcija in napredovala bolezen dodatno omejujeta kurativno zdravljenje, preživetje bolnikov pa je v skladu s tem še vedno slabo.

Podatek analize, da se delež mikroskopsko nepotrjenih HCC povečuje, ne preseneča, saj za potrditev zadošča ustrezna in zanesljiva slikovna diagnostika, kar je med solidnimi raki ena redkih izjem.

Kirurgija je še vedno temelj kurativnega zdravljenja lokaliziranega HCC. Ob lokoregionalno napredovali bolezni pa se v terapevtskem pristopu uporabljajo tudi lokalne ablativne metode (radiofrekvenčna ablacija – RFA, ablacija z mikrovalovi – MWA) in lokoregionalne tehnike z uporabo katetra (kemoembolizacija – TACE, radioembolizacija – TARE). Izbira posameznega zdravljenja je odvisna od značilnosti tumorja, komorbiditete in bolnikovega stanja zmogljivosti. Konvencionalna transarterijska kemoembolizacija, s katero v tumor dovajamo različne kombinacije citostatikov, emboličnih učinkovin in oljnih kontrastnih sredstev, je najbolj uporabljena metoda. V dveh randomiziranih raziskavah se je izkazala s statistično boljšim preživetjem v primerjavi z izključno dobrim podpornim zdravljenjem.

Radioterapija v preteklosti ni imela svojega mesta v lokalnem zdravljenju inoperabilnega HCC zaradi občutljivosti jeter na obsevanje. Napredek v obsevalnih tehnikah (3D-konformno, intenzitetno modulirano) in izvajanju obsevanja (kontrola gibanja organov zaradi dihanja, slikovno vodeno obsevanje) pa sta privedla do stereotaktičnega obsevanja. Slednje omogoča visokodozno ablativno obsevanje tumorja v nekaj frakcijah. Zaradi strmega padca doze zunaj tumorja je toksičnost majhna, saj je poškodba zdravega jetrnega parenhima in okolišnih struktur ter organov minimalna. Podatki v literaturi kažejo, da je metoda varna, popolnoma neinvazivna, omogoča pa dobro lokalno kontrolo (triletna do 97 %) in celokupno preživetje (dveletno 40–70 %), zlasti glede na omejene možnosti zdravljenja, ki so na voljo za večino bolnikov. Stereotaktično obsevanje primarnih in sekundarnih jetrnih tumorjev smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana uvedli leta 2018.

Do leta 2008 ni bilo učinkovitega sistemskega zdravljenja, ki bi dokazano izboljšalo preživetje napredovelega HCC. Z objavo dveh randomiziranih raziskav faze III, kontroliranih s placebom, pa je sorafenib, zaviralec tirozin kinaz, izboljšal preživetje za skoraj tri mesece, s šest na devet mesecev pri nezdravljeni bolezni, in postal nov standard zdravljenja napredovelega HCC.

Janja Ocvirk, Tanja Mesti

Preživetje bolnikov obeh spolov se stabilno večja v vseh obdobjih že od leta 1997, predvsem zaradi preživetja bolnikov z omejeno boleznijo. Preživetje bolnikov z razširjenim oziroma napredovalim HCC ostaja enako od leta 2002. Za vse večje preživetje bolnikov z omejeno boleznijo so pomembni tako boljše diagnostika kot boljše ter standardizirane operativne tehnike in lokalni načini zdravljenja. Pri bolnikih z razširjeno boleznijo je stabilen trend preživetja dosežen na račun sistemskega zdravljenja s sorafenibom, zaviralcem tirozin kinaz, ki je bil deset let edina učinkovita možnost zdravljenja teh bolnikov.

Preživetje se povečuje v vseh starostnih skupinah, predvsem pri bolnikih, starih od 20 do 49 let, dodatno zaradi odkrivanja večjega deleža bolnikov v zgodnjem stadiju, boljše kondicije ob tem ter sistemskega zdravljenja. Trend porasta preživetja upada s starostjo, tako da je v skupini od 20 do 49 let največje, v skupini od 50 do 74 let manjše in v skupini od 75 do 94 let najmanjše, kar pripisujemo polimorbidnosti in krhkosti starejših bolnikov.

Od leta 2016 se je veliko novih zdravil – regorafenib, lenvatinib, ramucirumab, cabozantinib, pembrolizumab ter nivolumab – izkazalo kot učinkovitih pri zdravljenju napredovelega HCC. Tako je mogoče pričakovati, da se bo to pokazalo tudi pri analizi preživetja in umrljivosti v prihodnosti.

Literatura

Au JS, Frenette CT. Management of hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Gut Liver* 2015; 9(4): 437–48.

Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41–53.

Crissien AM, Frenette C. Current Management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 10(3): 153–61.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1118–27.

Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9319): 1734–9.

Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359(4): 378–90.

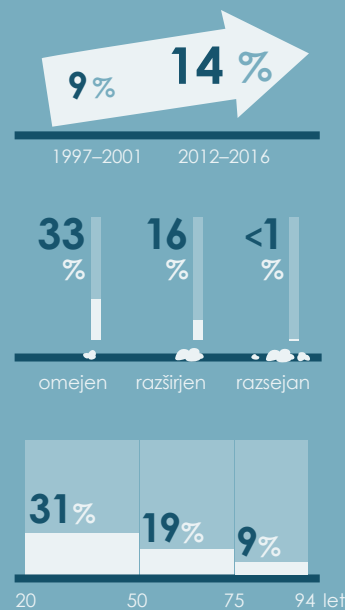
Robbins JR, Schmid RK, Hammad AY, Gamblin TC, Erickson BA. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Practice patterns, dose selection and factors impacting survival. *Cancer Med* 2019; 8(3): 928–38

Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: an update. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7316–26.

C23–C24

ŽOLČNIK IN ŽOLČNI VODI

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



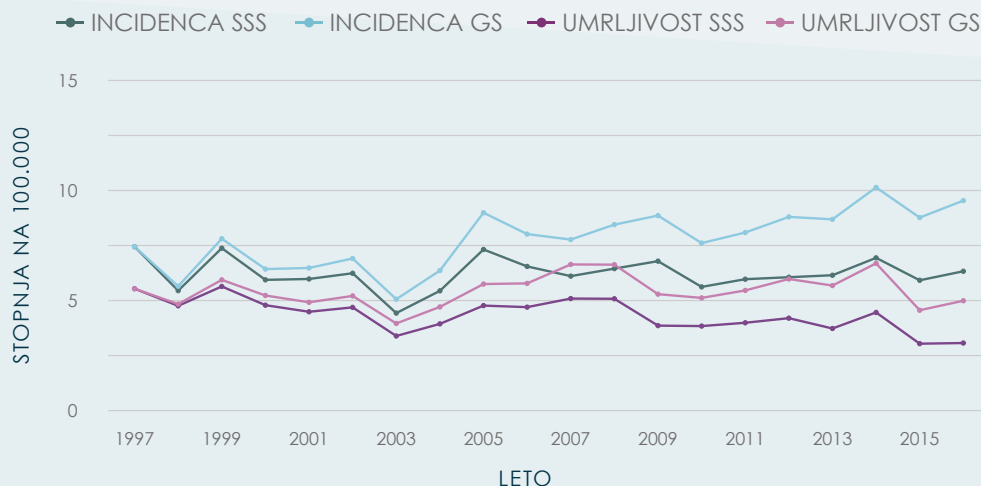
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom žolčnika in žolčnih vodov zbolelo povprečno 189 ljudi na leto, 84 moških in 105 žensk, umrlo pa je 115 ljudi, 48 moških in 67 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje raka žolčnika in žolčnih vodov postopoma zviševale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za raka žolčnika in žolčnih vodov pri obeh spolih skupaj na leto povečevala za 1,9 % – porast je statistično značilen. Pri moških se groba incidenčna stopnja za raka žolčnika in žolčnih vodov statistično značilno povečuje za 4,7 % na leto, pri ženskah stagnira. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka žolčnika in žolčnih vodov pri obeh spolih skupaj zniževala za 2,1 % na leto. Pri ženskah se je statistično značilno zniževala za 4,5 % na leto, pri moških pa zviševala za 1,9 % na leto, pri čemer porast ni bil statistično značilen.

Konec decembra 2016 je živel 355 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom žolčnika in žolčnih vodov.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka žolčnika in žolčnih vodov v Sloveniji v letih 1997–2016.



Med njimi je 101 oseba prejela diagnozo pred manj kot enim letom, 122 oseb pred enim do štirimi leti in 63 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je vključenih 3.022 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 135 primerov (4 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

V celotnem opazovanem obdobju je okoli 40 % bolezni vzniknilo v žolčniku (C23). Okoli 60 % primerov bolezni se je pojavilo v drugih in neopredeljenih delih žolčnih poti (C24), in sicer 43 % v zunajjetrnem žolčevodu (C24.0), 14 % v Vaterjevi ampuli (C24.1) in 1 % kot preraščajoča lezija žolčnih poti (C24.8). Bolezen ni bila opredeljena (C24.9) pri 1 % primerov.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	241	383	27	356	241	104	229	195	624
2001	% 38,6	61,4	4,3	57,1	38,6	16,7	36,7	31,3	
2002	259	412	25	341	305	95	253	231	671
2006	% 38,6	61,4	3,7	50,8	45,5	14,2	37,7	34,4	
2007	321	485	32	367	407	149	298	273	806
2011	% 39,8	60,2	4,0	45,5	50,5	18,5	37,0	33,9	
2012	411	510	19	425	477	199	375	320	921
2016	% 44,6	55,4	2,1	46,2	51,8	21,6	40,7	34,7	

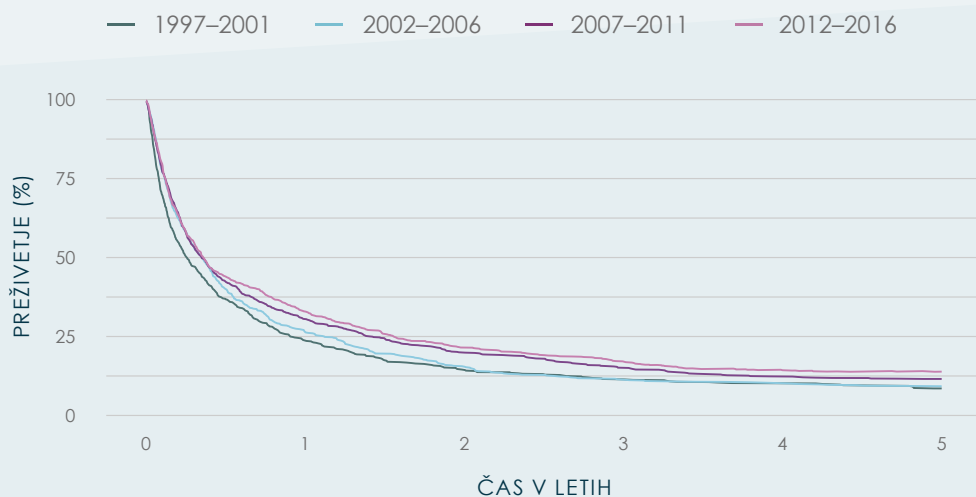
PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje 36–42 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 90 % primerov. Pri dobrem odstotku primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Za rakom žolčnika in žolčnih vodov je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več žensk kot moških. Med letoma 1997 in 2006 je največji delež oseb zbolelo v starosti od 50 do 74 let, med letoma 2007 in 2016 pa v starosti 75–94 let. Bolezen je bila v največjem deležu odkrita v razširjenem stadiju, le v nekoliko manjšem pa v razsejanem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka žolčnika in žolčnih vodov med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju največ bolnikov izključno operiranih (34 %). Sistemsko zdravljenje so prejeli



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

4 % bolnikov, obsevanih je bilo manj kot 1 % bolnikov. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju več kot 61 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v vseh opazovanih petletnih obdobjih pomembno ne razlikuje.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja - IZ) bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

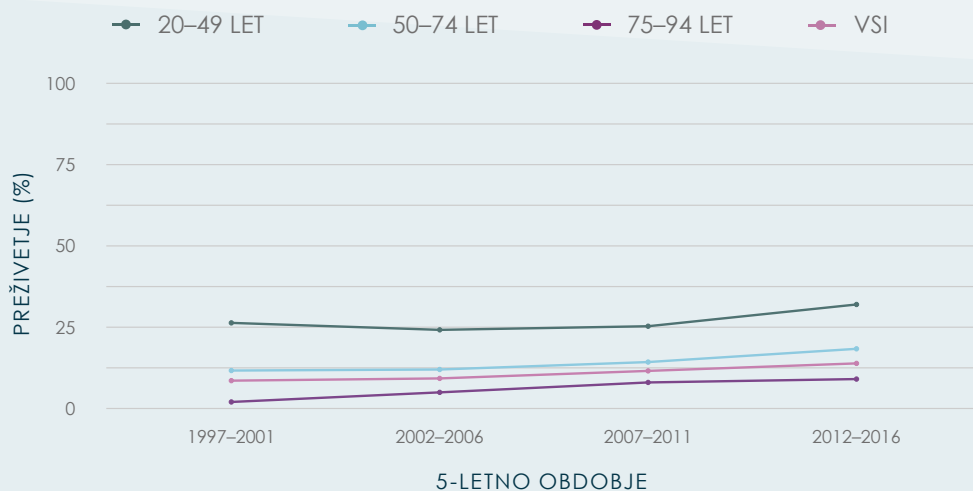
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	23,1	20,0–26,7	25,6	22,5–29,2	29,5	26,5–32,9	31,9	29,1–35,1
		moški	29,6	24,3–36,0	32,1	26,8–38,3	35,5	30,7–41,2	34,8	30,5–39,7
		ženske	19,1	15,5–23,4	21,6	18,0–26,0	25,6	22,0–29,8	29,6	25,9–33,9
	3-letno	skupaj	10,6	8,4–13,3	10,4	8,4–13,0	13,8	11,6–16,4	15,8	13,6–18,3
		moški	15,4	11,5–20,7	12,0	8,6–16,7	15,9	12,4–20,4	17,0	13,7–21,1
		ženske	7,6	5,3–10,7	9,5	7,0–12,8	12,4	9,8–15,7	14,8	12,0–18,3
	5-letno	skupaj	7,4	5,6–9,8	7,8	6,0–10,1	9,9	8,1–12,2	11,6	9,7–14,0
		moški	10,0	6,8–14,6	8,5	5,7–12,7	10,9	8,0–14,9	12,2	9,3–16,1
		ženske	5,7	3,8–8,6	7,3	5,2–10,3	9,3	7,0–12,3	11,2	8,7–14,4
Čisto	1-letno	skupaj	23,9	20,7–27,6	26,6	23,4–30,3	30,6	27,5–34,0	32,9	30,0–36,2
		moški	30,8	25,3–37,4	33,6	28,2–40,1	37,0	31,9–42,9	36,0	31,5–41,1
		ženske	19,6	16,0–24,1	22,2	18,5–26,7	26,3	22,6–30,7	30,5	26,7–34,9
	3-letno	skupaj	11,6	9,2–14,6	11,5	9,1–14,4	15,1	12,7–18,0	17,3	14,9–20,2
		moški	17,1	12,7–23,0	13,2	9,4–18,7	17,5	13,5–22,5	18,6	15,0–23,0
		ženske	8,1	5,6–11,6	10,3	7,6–13,9	13,6	10,7–17,3	16,3	13,2–20,1
	5-letno	skupaj	8,6	6,4–11,4	9,3	7,1–12,1	11,6	9,4–14,3	14,2	11,8–17,1
		moški	11,9	8,0–17,5	9,9	6,6–15,0	12,9	9,4–17,7	14,7	11,2–19,3
		ženske	6,5	4,3–9,9	8,7	6,2–12,3	10,6	8,0–14,1	13,7	10,6–17,8

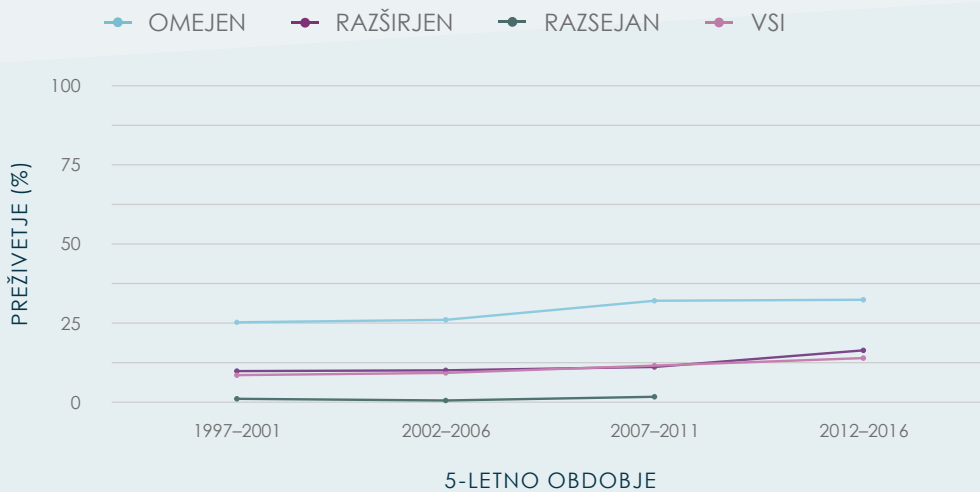
V vseh obdobjih so operacije raka žolčnika in žolčnih vodov izvajali v vsaj osmih bolnišnicah, največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (54 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (34 %). V Splošni bolnišnici Celje, Splošni bolnišnici Jesenice, Splošni bolnišnici Izola, Splošni bolnišnici Murska Sobota, Splošni bolnišnici Nova Gorica in Splošni bolnišnici Novo mesto so izvedli po manj kot 5 % operacij. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (34 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (34 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (28 %), Splošni bolnišnici Celje (4 %) in Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (2 %).

Čisto preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za nekaj manj kot 6 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov z rakom žolčnika in

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

žolčnih vodov v celotnem opazovanem obdobju med preživetjem moških in žensk ni bistvenih razlik (preglednica 2).

Rak žolčnika in žolčnih vodov je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 19. mestu pri moških in 22. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih od 75 do 94 let. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je v vseh obdobjih boljše v primerjavi z osebami, starimi od 50 do 74 let – v povprečju je večje za 12 odstotnih točk.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju nekaj manj kot 33-odstotno, pri razširjenem stadiju je 16-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi po petih letih pa preživelih skoraj ni. Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov v obdobju 1997–2016 se v vseh stadijih počasi izboljšuje.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Število odkritih bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov je v opazovanem obdobju (1997–2016) poraslo. Približno dve tretjini bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov imata v času ugotovitve bolezni že rak v stadiju regionalne ali oddaljene razširitve, pri katerem je mogoče le še paliativno zdravljenje. Preživetje teh bolnikov je majhno in se je v opazovanem obdobju le malo spremenilo. Največje izboljšanje je opaziti v skupini mlajših bolnikov, do 50 let, in v stadiju lokalno omejenega raka. Kirurška resekcija je edini potencialno kurativni način zdravljenja in je bila opravljena pri 37 % bolnikov. Dve tretjini bolnikov nista bili deležni nobenega specifičnega zdravljenja, in to se v opazovanem obdobju ni bistveno spreminjalo. Prišlo je do centralizacije zdravljenja bolnikov v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani in Mariboru ter na Onkološkem inštitutu Ljubljana, kjer obstajajo tehnične možnosti in strokovno znanje za zdravljenje teh bolnikov. Tudi pri bolnikih, pri katerih je bila narejena potencialno kurativna resekcija, je verjetnost ponovitve bolezni velika. Zato je tako pomemben multidisciplinaren pristop pri zdravljenju bolnikov z rakom žolčnika in žolčnih vodov, ki omogoča tudi kakovostno paliativno zdravljenje.

Naraščajoča priljubljenost laparoskopskih holecistektomij je privedla do porasta incidence raka žolčnika. Več kot polovica primerov je namreč diagnosticiranih patohistološko po holecistektomiji zaradi holecistitisa ali holecistolitiaz, kar potrjujejo tudi podatki razdrobljenosti prvih zdravljenj pričujoče analize. Če patohistološka diagnoza slučajno najdenega raka v omejenem lokalnem stadiju (T1b, T2, T3) ni potrjena med operacijo, mora slediti reoperacija po onkoloških principih. V kolikšni meri in kje se v Sloveniji izvaja, v tej analizi nismo ugotavljali.

Čeprav je rak žolčnika in žolčnih vodov redka skupina rakov, tudi v Sloveniji, pa je zaradi svojega agresivnega poteka in zgodnjega metastaziranja pomemben vzrok smrti zaradi raka. Stopnja umrljivosti je zelo blizu stopnji incidence. Petletno preživetje v svetu je 50-odstotno za raka žolčnika v stadiju I (najpogostejše odkritega slučajno) in le 3-odstotno za razsejano bolezen, kar je primerljivo z našimi izidi. Operacija je edino potencialno zdravljenje, ki omogoča ozdravitev, njen uspeh pa je odvisen od stadija bolezni ob diagnozi, biologije tumorja in radikalnosti zdravljenja. Do ponovitve prihaja zgodaj v poteku bolezni, v 88 % v prvih dveh letih po operaciji in v 85 % kot sistemski razsoj. Zgodnja oddaljena ponovitev nakazuje, da je mikrometastatska bolezen ob diagnozi večinoma že prisotna, kar nakazuje na prednosti neoadjuvantnega sistemskega zdravljenja. Njegove prednosti so: takojšnje zdravljenje mikrometastaz, dobra complianca bolnikov, izbor bolnikov, ki se odzovejo na zdravljenje oziroma pri katerih ne pride do progressa bolezni in so zato primerni za poznejšo operacijo, preostalom prihranimo nepotreben operativni poseg in morebitne zaplete po njem, zmanjšanje tumorja z večjo verjetnostjo radikalne resekcije. Podatki razpoložljivih študij žal kažejo, da sistemsko zdravljenje raka žolčnika ni tako učinkovito kot zdravljenje drugih malignih obolenj gastrointestinalnega trakta. Odziv je manjši, napredovanje bolezni pa je pogostejše. Za predoperativno radiokemoterapijo se večinoma odločamo pri lokalno neoperabilni bolezni ali ob kontraindikacijah za kirurški poseg. Pri tem praviloma uporabljamo moderne obsevalne tehnike, intenzitetno modulirano, volumetrično s klasično frakcionacijo in s hkratnim zdravljenjem s kapecitabinom ali stereotaktično obsevanje z visoko ablativno dozo obsevanja v nekaj frakcijah.

Tako smernice NCCN kot tudi smernice ESMO za rake žolčnika in žolčnih vodov priporočajo adjuvantno kemoterapijo ali radiokemoterapijo po resekciji R0 in patohistološko prizadetih regionalnih bezgavkah ali po neradikalni operaciji. Randomiziranih raziskav, ki bi primerjale prednost ene ali druge, ni, kar ima za posledico uporabo različnih pooperativnih pristopov. Kljub prednostim pooperativnega zdravljenja pa rezultati analize NCDC, kot tudi izsledki analize zdravljenja v Sloveniji, potrjujejo, da ga je bila deležna le tretjina bolnikov. Pri nas je peščica bolnikov prejela pooperativno kemoterapijo, le posamezniki pa radiokemoterapijo, in še to le v zadnjih opazovanih obdobjih.

Literatura

Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 1268–89.

Fornaro L, Cereda S, Aprile G, Di Girolamo S, Santini D, Silvestris N, et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2014; 110: 2165–9.

Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35(8): 1887–97.

Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 2016; 27 (Suppl 5): 28–37. Dostopno na: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Biliary-Cancer>.

Mitin T, Enestvedt CK, Jemal A, et al. Limited use of adjuvant therapy in patients with resected gallbladder cancer despite a strong association with survival. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109(7): 1–9.

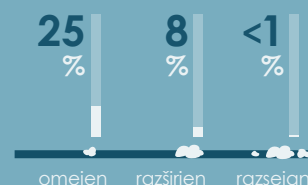
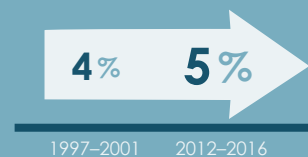
NCCN guidelines. Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary_blocks.pdf

Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gallbladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4581–6.

van der Gaag NA, Kloek JJ, de Bakker JK, Musters B, Geskus RB, Busch OR, et al. Survival analysis and prognostic nomogram for patients undergoing resection of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2012; 23: 2642–94.

TREBUŠNA SLINAVKA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

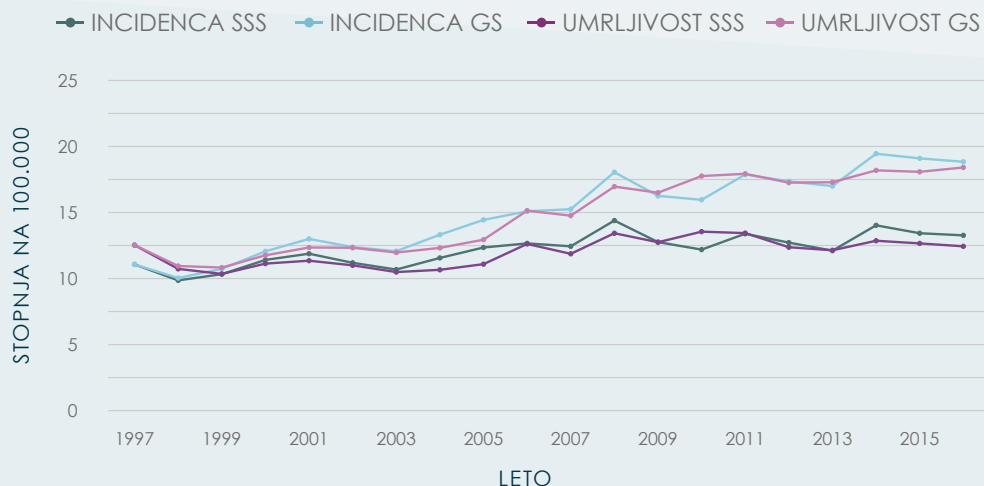


EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom trebušne slinavke zbolelo povprečno 379 ljudi na leto, 195 moških in 184 žensk, umrlo pa je 368 ljudi, 187 moških in 181 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje raka trebušne slinavke v celotnem opazovanem obdobju povečale. V zadnjem desetletnem obdobju za 2 % na leto, pri moških za 2,8 %, pri ženskah pa za 1,4 %. Celokupen trend in trend pri moških sta statistično značilna. Porast incidenčnih stopenj v opazovanem obdobju gre v nekaj več kot 70 % pripisati staranju prebivalstva. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka trebušne slinavke pri obeh spolih skupaj na leto zviševala za 1,7 %, pri moških statistično značilno za 1,9 % in pri ženskah za 1,5 % na leto. Groba oziroma standardizirana stopnja umrljivosti sta v celotnem opazovanem obdobju blizu ali pa celo presežata grobo oziroma standardizirano stopnjo incidence. Razlogi za to so odkrivanje bolezní v razširjenem in razsejanem stadiju, agresivnost bolezní in omejene možnosti zdravljenja.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka trebušne slinavke v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je živel 421 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom trebušne slinavke. Med njimi je 189 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 134 oseb pred enim do štirimi leti in 39 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je vključenih 5.763 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 303 primeri (5 %) niso bili ustrezni, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	502	515	87	617	313	106	311	475	1017
2001	% 49,4	50,6	8,6	60,7	30,8	10,4	30,6	46,7	
2002	608	651	103	744	412	84	422	629	1259
2006	% 48,3	51,7	8,2	59,1	32,7	6,7	33,5	50,0	
2007	800	846	75	907	664	109	555	865	1646
2011	% 48,6	51,4	4,6	55,1	40,3	6,6	33,7	52,6	
2012	950	891	71	996	774	162	609	1018	1841
2016	% 51,6	48,4	3,9	54,1	42,0	8,8	33,1	55,3	

PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom trebušne slinavke po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V posameznih opazovanih obdobjih se je največ primerov (42–44 %) pojavilo v glavi trebušne slinavke (C25.0). Bolezen je pri 6–11 % vzniknila v repu trebušne slinavke (C25.2) ter pri 5–8 % v telesu trebušne slinavke (C25.1). Kot preraščajoča lezija trebušne slinavke (C25.8) se je bolezen pojavljala pri 4–5 %. V manj kot 1 % pa je bolezen vzniknila v pankreatičnem vodju (C25.3), endokrinem delu (C25.4) in drugih delih trebušne slinavke (C25.7). 34–40 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika (C25.9) raka trebušne slinavke. Glede na posamezno opazovano obdobje 40–47 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 87 % primerov. Pri 10 % primerov histološka vrsta karcinoma ni bila natančneje opredeljena.

Za rakom trebušne slinavke je v vseh vključenih obdobjih zbolelo približno enako število moških in žensk, največji delež oseb v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razsejanem stadiju (preglednica 1), ta delež pa se z leti povečuje.

Glede na osnovni način zdravljenja raka trebušne slinavke med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 13 % bolnikov izključno operiranih, zdravljenih izključno s sistemskim zdravljenjem pa



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v obdobju 1997–2016.

12 % bolnikov. Nekaj manj kot 5 % bolnikov je prejelo sistemsko zdravljenje v kombinaciji z operacijo. Obsevanih je bilo manj kot 2 % bolnikov. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 69 % bolnikov. Delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se je v opazovanih petletnih obdobjih zmanjševal (1997–2001: 80 %; 2012–2016: 64 %).

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom trebušne slinavke po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

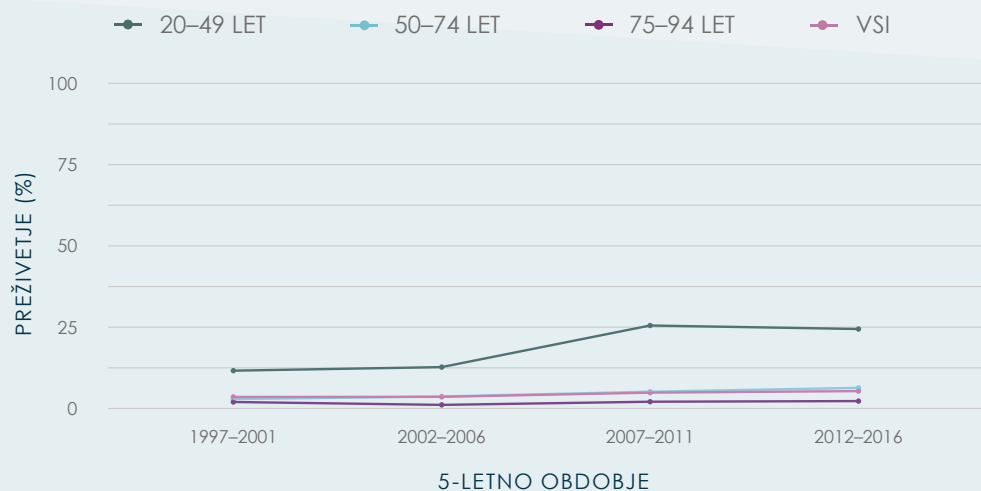
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	12,7	10,8–14,9	16,7	14,8–18,9	21,6	19,7–23,7	22,4	20,6–24,4
		moški	12,0	9,4–15,2	17,5	14,7–20,8	23,2	20,4–26,3	21,5	19,0–24,3
		ženske	13,4	10,8–16,7	16,0	13,4–19,1	20,1	17,6–23,0	23,3	20,7–26,3
	3-letno	skupaj	3,8	2,8–5,2	4,8	3,7–6,1	6,4	5,3–7,7	7,7	6,6–9,0
		moški	4,2	2,8–6,4	4,1	2,8–6,1	6,5	5,0–8,5	6,8	5,4–8,6
		ženske	3,5	2,2–5,5	5,4	3,9–7,4	6,3	4,8–8,1	8,6	6,9–10,7
	5-letno	skupaj	3,0	2,1–4,2	3,3	2,4–4,4	4,4	3,6–5,6	4,8	3,8–6,0
		moški	3,2	2,0–5,2	3,0	1,9–4,7	4,9	3,6–6,6	4,0	2,9–5,7
		ženske	2,7	1,6–4,6	3,5	2,4–5,3	4,0	2,9–5,6	5,6	4,2–7,5
Čisto	1-letno	skupaj	13,1	11,1–15,4	17,1	15,1–19,4	22,2	20,2–24,3	22,9	21,0–24,9
		moški	12,4	9,8–15,7	18,0	15,1–21,4	23,8	21,0–27,0	22,1	19,6–24,9
		ženske	13,7	11,0–17,1	16,3	13,7–19,5	20,6	18,0–23,6	23,8	21,1–26,8
	3-letno	skupaj	4,2	3,1–5,7	5,1	4,0–6,6	6,8	5,7–8,2	8,2	7,0–9,6
		moški	4,8	3,2–7,2	4,5	3,1–6,6	7,0	5,4–9,1	7,4	5,8–9,3
		ženske	3,6	2,3–5,7	5,7	4,2–7,9	6,7	5,1–8,7	9,0	7,3–11,2
	5-letno	skupaj	3,5	2,5–5,0	3,6	2,6–4,9	4,9	3,9–6,1	5,3	4,3–6,7
		moški	4,3	2,7–6,8	3,3	2,1–5,3	5,4	4,0–7,4	4,7	3,4–6,6
		ženske	2,8	1,7–4,8	3,8	2,5–5,8	4,3	3,1–6,1	6,0	4,5–8,0

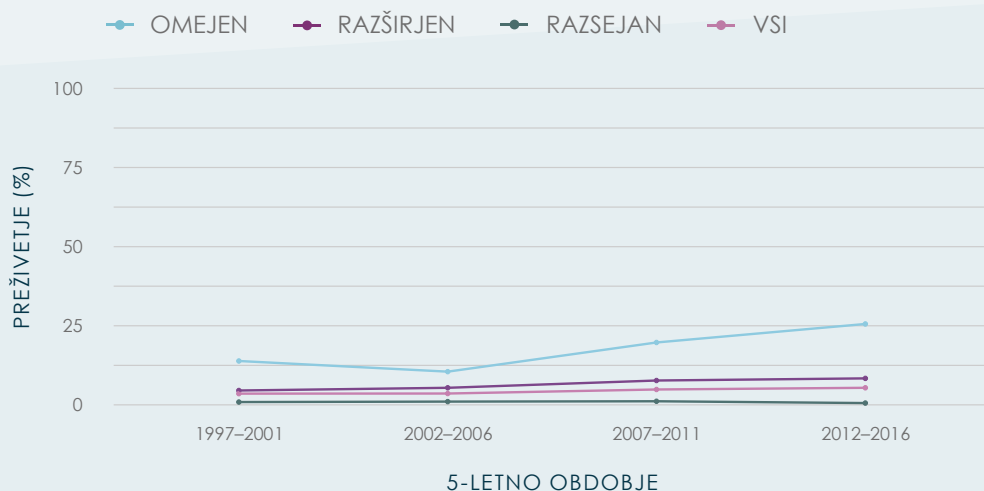
V vseh obdobjih so operacije raka trebušne slinavke izvajali v vsaj treh bolnišnicah, največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (62 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (32 %) in Splošni bolnišnici Izola (5,5 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v največjem deležu na Onkološkem inštitutu Ljubljana (44 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (33 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (20 %). Posamezni bolniki so prejeli sistemsko zdravljenje še v Splošni bolnišnici Celje (1,2 %), Splošni bolnišnici Nova Gorica (0,7 %) in Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (0,2 %).

Čisto preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za manj kot 2 odstotni točki. V čistem petletnem preživetju bolnikov z rakom trebušne slinavke v celot-

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.



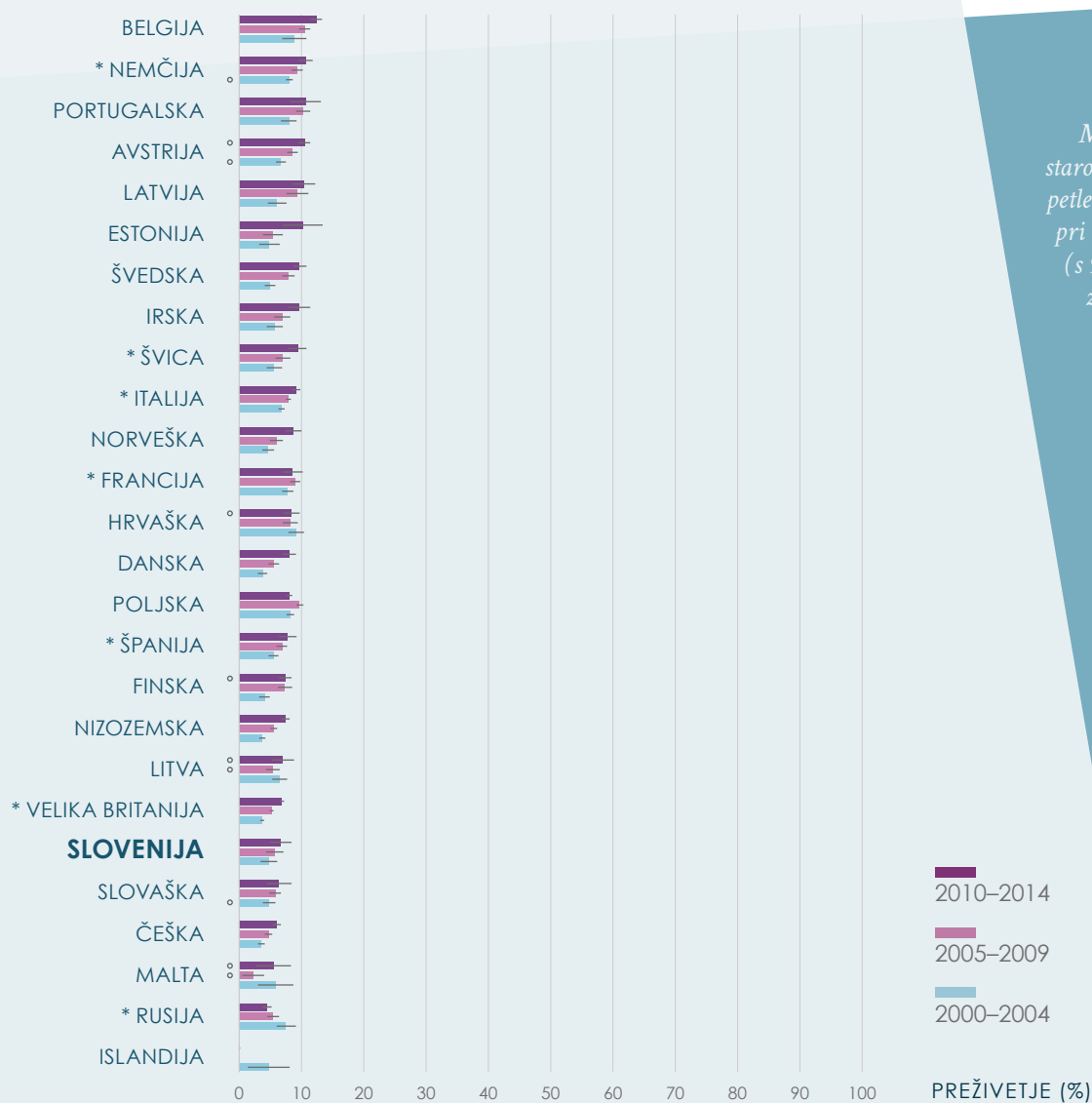


SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

nem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

Rak trebušne slinavke je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 22. mestu pri moških in 24. mestu pri ženskah.



SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku trebušne slinavke (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom trebušne slinavke. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih od 75 do 94 let, le nekoliko boljše je pri starih od 50 do 74 let. Preživetje ob diagnozi pri osebah, starih od 20 do 49 let, se je v zadnjih dveh obdobjih opazno izboljšalo, v povprečju za 13 odstotnih točk, in tako že nekaj časa presega 20 %.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju 25-odstotno in se je glede na obdobje 1997–2001 izboljšalo za 11 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 8-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa manj kot odstotno.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom trebušne slinavke po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 21. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Mirko Omejc

Rak trebušne slinavke se pogosto širi tiho, povzroča malo simptomov in je v času diagnoze že v napredovalem stadiju. Zaradi agresivne rasti in širjenja je pri tej bolezni umrljivost velika tudi v nizkih stadijih. Klinično se kaže z obsežno perinevralno in retroperitonealno infiltracijo, invazijo žilja, lokalnim recidivom in zgodnjimi lokalnimi ter oddaljenimi zasevki. Raziskave v zadnjih letih so pripeljale do številnih novih vprašanj, žal pa prinesle le malo odgovorov, ki bi omogočili podaljšanje preživetja. Veliko je novih spoznanj o tej bolezni, napredek v zdravljenju pa je majhen. Število obravnavanih bolnikov z rakom trebušne slinavke se je v opazovanem obdobju (1997–2016) skoraj podvojilo. Kljub številnim naporom in izboljšanju diagnostičnih možnosti pa se razmerje med lokalno omejenim ter stadijem regionalne in oddaljene razširitve ni pomembno spremenilo. Večina bolnikov je imela v času diagnoze že razširjeno bolezen. Pri več kot 90 % bolnikov je bil rak v času zdravljenja že v stadiju regionalne ali oddaljene razširitve. Tudi velik del tistih z domnevno lokalno omejeno boleznijo je umrl zaradi raka trebušne slinavke. Kljub temu je ravno v tej skupini bolnikov v zadnjem desetletju prišlo do največjega izboljšanja preživetja.

V Sloveniji z večanjem incidence prihaja do podobnih sprememb v odkrivanju in zdravljenju raka trebušne slinavke kot v svetu. Vzporedno z večanjem incidence se je povečalo tudi število resekcij. Resekcija brez ostanka tumorja (R0) je najpomembnejši napovedni dejavnik. Pri kirurškem zdravljenju se je uveljavila cefalična duodenopankreatektomija z ohranjenim pilorusom, ki bolnika manj prizadene in omogoča izboljšanje kakovosti življenja po operaciji ob primerljivem preživetju kot klasična Whippleva operacija. Razširjena limfadenektomija ne izboljša preživetja v primerjavi s standardno operacijo. Pooperativna smrtnost in zapleti po operaciji so obratno sorazmerni s številom resekcij. V centrih z velikim številom operacij se je smrtnost v zadnjem desetletju zmanjšala pod mejo 5 %, hkrati pa se je tudi preživetje bolnikov v teh centrih povečalo. Po letu 2000 tudi v Sloveniji opažamo centralizacijo specifičnega zdravljenja na tri večje centre, ki se ukvarjajo z onkološko kirurgijo. Tu sta uveljavljena timski pristop in multimodalno zdravljenje. V tem obdobju se je zmanjšal delež bolnikov, zdravljenih le s kirurgijo, in povečal delež tistih, ki so bili še dodatno zdravljeni. Izboljšanje preživetja je posebej izrazito v tem obdobju, zlasti pri bolnikih, mlajših od 50 let. Ob tem je zanimivo zmanjšanje deleža lokalno omejenega raka in povečanje deleža regionalno ter oddaljeno razširjenega raka v času diagnoze, kar govori predvsem v korist izboljšani diagnostiki v zadnjih letih. K povečanju števila bolnikov z lokalno in oddaljeno razširjenostjo bolezni je prispevalo tudi izboljšanje tehničnih in diagnostičnih možnosti, ki omogočajo varne ter natančne preiskave tudi pri bolnikih z zlatenico. Pri mlajših bolnikih z omejenim rakom je izboljšanje preživetja najbolj izrazito. Starejši bolniki so zaradi pridruženih bolezni pogosto manj primerni za obsežen operativni poseg in dodatno zdravljenje, zato se na tem področju preživetje le malo spreminja. Povečanje preživetja v opazovanem obdobju gre predvsem pripisati večji natančnosti določitve bolezenskega stadija, boljši izbiri bolnikov za operacijo, manjši zgodnji pooperacijski smrtnosti zaradi izboljšanja pooperativnega intenzivnega zdravljenja in onkološkega zdravljenja, kar je posledica timskega pristopa k obravnavi bolnikov z rakom trebušne slinavke. Še vedno pa ostajata več kot dve tretjini bolnikov, ki sploh nista prejeli specifičnega zdravljenja.

Vaneja Velenik

Podatki o preživetju v pričujoči kohortni analizi so podobni podatkom po svetu: stopnja umrljivosti je skoraj enaka stopnji incidence, petletno preživetje je manj kot 6-odstotno. Čeprav znaša 25 % pri bolnikih z lokalizirano boleznijo, pa je teh le 9 %. Več kot polovica (55 %) ima ob diagnozi razsejano bolezen, njihovo preživetje pa je le 0,5-odstotno. Pri vrednotenju prognoze bolezni ob diagnozi je pravzaprav najpomembnejša ocena resektabilnosti tumorja. Tumorje klasificiramo kot resektabilne, mejno resektabilne, lokalno napredovale ali metastatske glede na lego, bližino ali stik s prilegajočimi žilami oziroma organi in prisotnost zasevkov. Le 15–20 % bolnikov ima ob diagnozi resektabilno bolezen, 30–40 % pa sicer nemetastatsko, vendar neresektabilno in jo zato ocenjujemo kot lokalno napredovalo. Razlike v preživetju v posameznih raziskavah so lahko odraz neenotnih kriterijev posameznih smernic za razlikovanje mejno resektabilnih od lokalno napredovalih neresektabilnih rakov.

Operacija je edina metoda, ki omogoča potencialno ozdravitev bolnikov z resektabilnim rakom. Preživetje tudi radikalno operiranih bolnikov je slabo zaradi visokega odstotka sistemskih (v 80 %) in lokalnih ponovitev (v 20 %), zato se priporoča adjuvantno zdravljenje bodisi s kemoterapijo samo bodisi v kombinaciji s kemoradioterapijo. Naši podatki kažejo, da je bilo takšnega zdravljenja deležnih le malo bolnikov.

Pri mejno resektabilnih tumorjih se priporoča neoadjuvantno zdravljenje. Najpogosteje je to kemoterapija, ki ji ob morebitnem lokalnem napredovanju sledi kemoradioterapija. Pri nas je bil ta redosled v opazovanih obdobjih redkost.

Za skupino bolnikov z lokalno napredovalim rakom trebušne slinavke ni enotnih mednarodnih priporočil. Če jih ne moremo vključiti v potekajoče raziskave, sledimo enim izmed njih. V smernicah ESMO priporočajo ali kemoterapijo z gemcitabinom ali kemoradioterapijo s fluoropirimidini. Kot alternativo kemoradioterapiji dopuščajo stereotaktično obsevanje tumorja. V praksi v zadnjih letih, kar priporočajo tudi posodobljene smernice NCCN in ASCO, pa se v kemoterapevtski shemi uporablja kombinacija z irinotekanom in oksaliplatinom (shema FOLFIRINOX) ali nabpaklitaksel v kombinaciji z gemcitabinom. Tako smernice NCCN kot ASCO vključujejo stereotaktično obsevanje tumorja kot nadaljevalno ali alternativno možnost zdravljenja, vendar obstaja velika heterogenost v shemah in odmerkih stereotaktičnega obsevanja v posameznih kliničnih preizkušanjih. Prav tako ostaja nedorečeno tudi optimalno zaporedje radiokemoterapije in stereotaktičnega obsevanja.

Literatura

ASCO guidelines. Dostopno na: <https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/gastrointestinal-cancer>

Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Büchler MW, Friess H. Pancreatic resection for pancreatic cancer. *HPB* 2006; 8: 346–51.

Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque CA, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 5): 56–68.

Friess H, Kleef J, Büchler M. Pancreatic cancer. Guest editorial. *HPB* 2006; 8: 323.

Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2541.

Merchant N, Berlin J. Past and future of pancreas cancer: are we ready to move forward together? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3478–80.

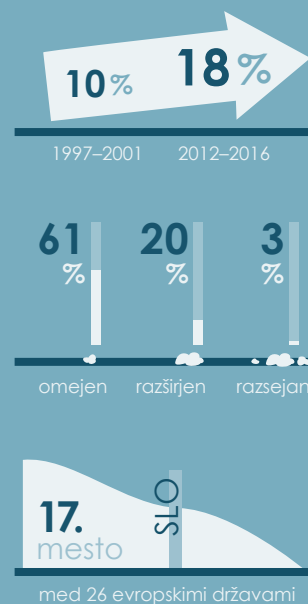
NCCN guidelines. Dostopno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic_blocks.pdf

Omejc M. Rak trebušne slinavke v Sloveniji. Anкета kirurških oddelkov za leti 1999–2000. V: Pleskovič A, ed. Kirurgija trebušne slinavke. Ljubljana: Kirurške klinike KC, 2002: 135–9.

C33–C34

PLJUČA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji na leto za pljučnim rakom v povprečju zbolelo 1.380 ljudi, 923 moških in 457 žensk, umrlo pa je 1.163 ljudi, 796 moških in 367 žensk. Kot prikazuje slika 1, incidenčne stopnje pljučnega raka znova naraščajo od leta 2011. Med letoma 2007 in 2016 se je incidenčna stopnja pljučnega raka povečevala za 2,0 % na leto – porast je statistično značilen. Čeprav za pljučnim rakom zbolijo več moških kot žensk, pa incidenca tega raka hitreje narašča pri ženskah kot pri moških, kar v Sloveniji opazamo tudi pri drugih kadilskih rakih. Pri ženskah v zadnjem desetletnem obdobju beležimo povečevanje incidenčne stopnje pljučnega raka za 4,9 % na leto – porast je statistično značilen. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja pljučnega raka pri obeh spolih skupaj zviševala za 0,8 % na leto, pri ženskah statistično značilno za 3,2 % na leto. Pri moških se je groba umrljivostna stopnja zmanjševala za 0,2 % na leto.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja pljučnega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je živel 3.294 oseb, ki so kadarkoli zbolele za pljučnim rakom. Med njimi je 955 oseb prejelo diagnozo pred enim letom, 1.237 oseb pred enim do štirimi leti in 541 oseb, ki so prejelo diagnozo pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 23.415 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 762 primerov (3 %) ni bilo ustreznih, saj jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa je bil razlog starostna omejitev, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni.

V celotnem opazovanem obdobju se je le 0,4 % bolezni pojavilo v sapniku (C33). V večini primerov je bolezen vzniknila v sapnici in pljučih (C34), in sicer v zgornjem režnju (C34.1) pri 50 %, v spodnjem režnju (C34.3) pri 26 %, v glavnem bronhiju (C34.0) in srednjem režnju (C34.2) pa pri 6 %. Kot preraščajoča lezija sapnice in pljuč (C34.8) se je bolezen pojavljala pri manj kot 2 %. Vznik bolezni ni bil opredeljen (C34.9) pri 10 % primerov.

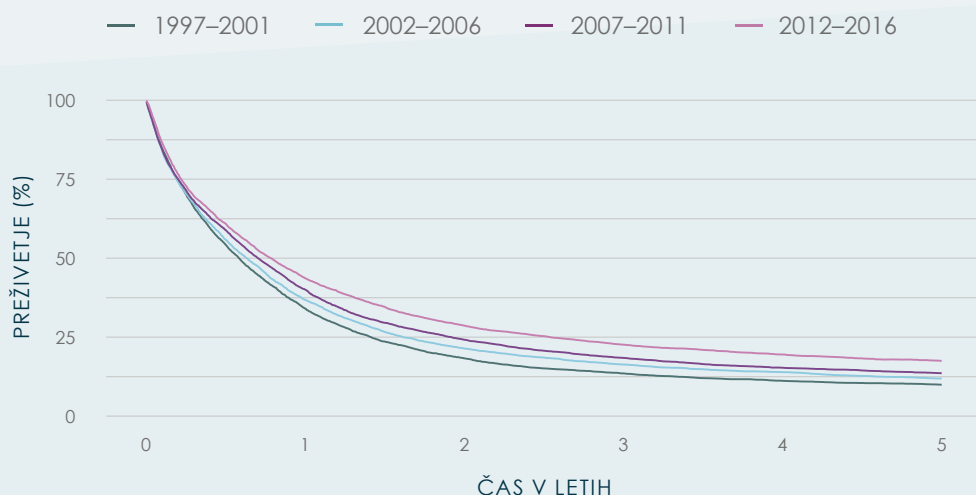
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	3926	1075	547	3670	784	1147	1943	1767	5001
2001	% 78,5	21,5	10,9	73,4	15,7	22,9	38,9	35,3	
2002	4303	1404	440	4102	1165	928	2180	2415	5707
2006	% 75,4	24,6	7,7	71,9	20,4	16,3	38,2	42,3	
2007	4225	1751	331	4128	1517	879	1975	2994	5976
2011	% 70,7	29,3	5,5	69,1	25,4	14,7	33,1	50,1	
2012	4489	2242	218	4728	1785	1108	1950	3615	6731
2016	% 66,7	33,3	3,2	70,2	26,5	16,5	29,0	53,7	

PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnikov s pljučnim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje 6–8 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih so bile med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejše histološke vrste adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 43 % primerov, ploščatocelični karcinom (28 %) in drobnocelični karcinom (17 %). Z leti delež adenokarcinomov postopoma raste, delež ploščatoceličnih karcinomov pa pada. Pri manj kot 2 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Za pljučnim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več moških kot žensk, največji delež v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razsejanem stadiju (preglednica 1).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja pljučnega raka med letoma 1997 in 2016 je bil ob prvem zdravljenju največji delež bolnikov (23 %) izključno obsevan, 17 % bolnikov pa je bilo zdravljenih z obsevanjem in sistemskim zdravljenjem. Sistemsko zdravljenje je samostojno ali v kombinaciji prejelo 33 % bolnikov. Operiranih je bilo 19 % bolnikov. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 30 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v opazovanih petletnih obdobjih zmanjšuje (1997–2001: 33 %; 2012–2016: 27 %).

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov s pljučnim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

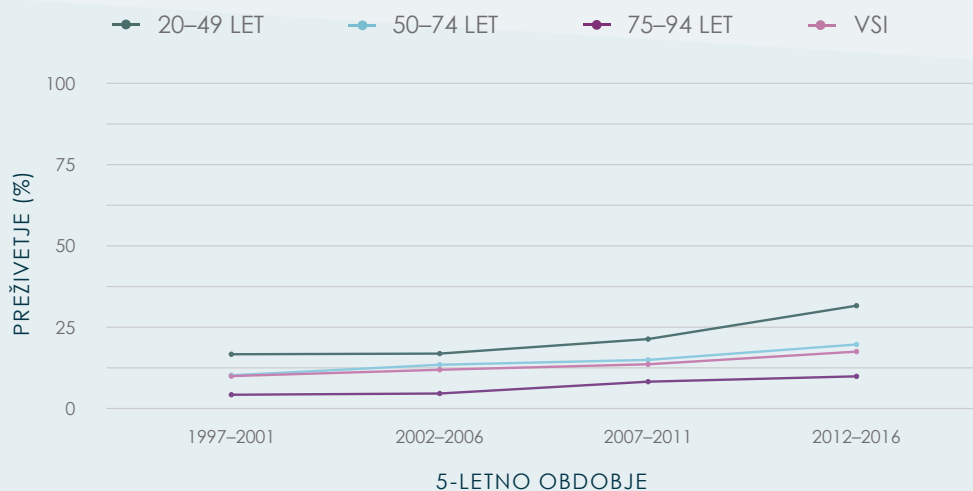
Preživetje / Obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	33,1	31,8–34,4	35,8	34,6–37,1	39,0	37,8–40,3	42,6	41,5–43,8
		moški	32,4	31,0–33,9	34,2	32,8–35,7	36,6	35,2–38,1	39,5	38,1–41,0
		ženske	35,7	32,9–38,7	40,7	38,2–43,4	44,7	42,5–47,1	48,8	46,8–50,9
	3-letno	skupaj	12,4	11,5–13,4	15,1	14,2–16,1	17,2	16,2–18,2	21,3	20,3–22,3
		moški	12,0	11,1–13,1	14,2	13,2–15,2	15,2	14,1–16,3	18,4	17,3–19,6
		ženske	13,9	12,0–16,1	18,0	16,1–20,2	22,0	20,1–24,0	27,1	25,3–29,0
	5-letno	skupaj	8,7	8,0–9,5	10,5	9,8–11,4	12,1	11,3–12,9	15,9	15,0–16,9
		moški	8,2	7,4–9,1	9,8	8,9–10,7	10,5	9,6–11,5	13,6	12,6–14,7
		ženske	10,5	8,8–12,5	12,9	11,3–14,8	15,8	14,2–17,6	20,5	18,8–22,4
Čisto	1-letno	skupaj	34,1	32,8–35,5	36,8	35,5–38,1	40,1	38,8–41,4	43,6	42,4–44,8
		moški	33,5	32,0–35,0	35,3	33,9–36,8	37,8	36,3–39,3	40,6	39,2–42,1
		ženske	36,3	33,5–39,3	41,4	38,9–44,1	45,6	43,2–48,0	49,5	47,5–51,7
	3-letno	skupaj	13,5	12,6–14,6	16,3	15,4–17,4	18,4	17,4–19,5	22,7	21,7–23,8
		moški	13,2	12,2–14,4	15,5	14,4–16,7	16,5	15,3–17,7	19,9	18,7–21,2
		ženske	14,6	12,6–16,9	18,9	16,9–21,2	23,1	21,2–25,3	28,2	26,4–30,3
	5-letno	skupaj	10,0	9,1–10,9	11,9	11,0–12,9	13,6	12,7–14,6	17,7	16,6–18,8
		moški	9,6	8,6–10,7	11,3	10,3–12,4	12,1	11,0–13,2	15,5	14,3–16,8
		ženske	11,4	9,5–13,6	13,9	12,1–16,0	17,3	15,5–19,3	22,1	20,2–24,1

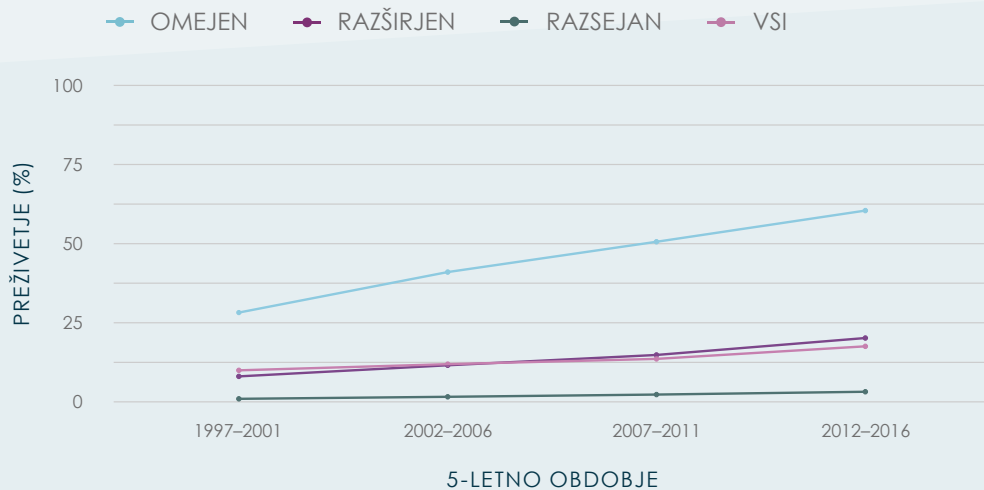
V vseh obdobjih so operacije pljučnega raka izvajali v treh centrih, največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (38 %) in v Kirurgiji Bitenc (33 %) ter Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (20 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v 56 % na Onkološkem inštitutu Ljubljana, v Bolnišnici Golnik (29 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (15 %).

Čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za nekaj manj kot

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.

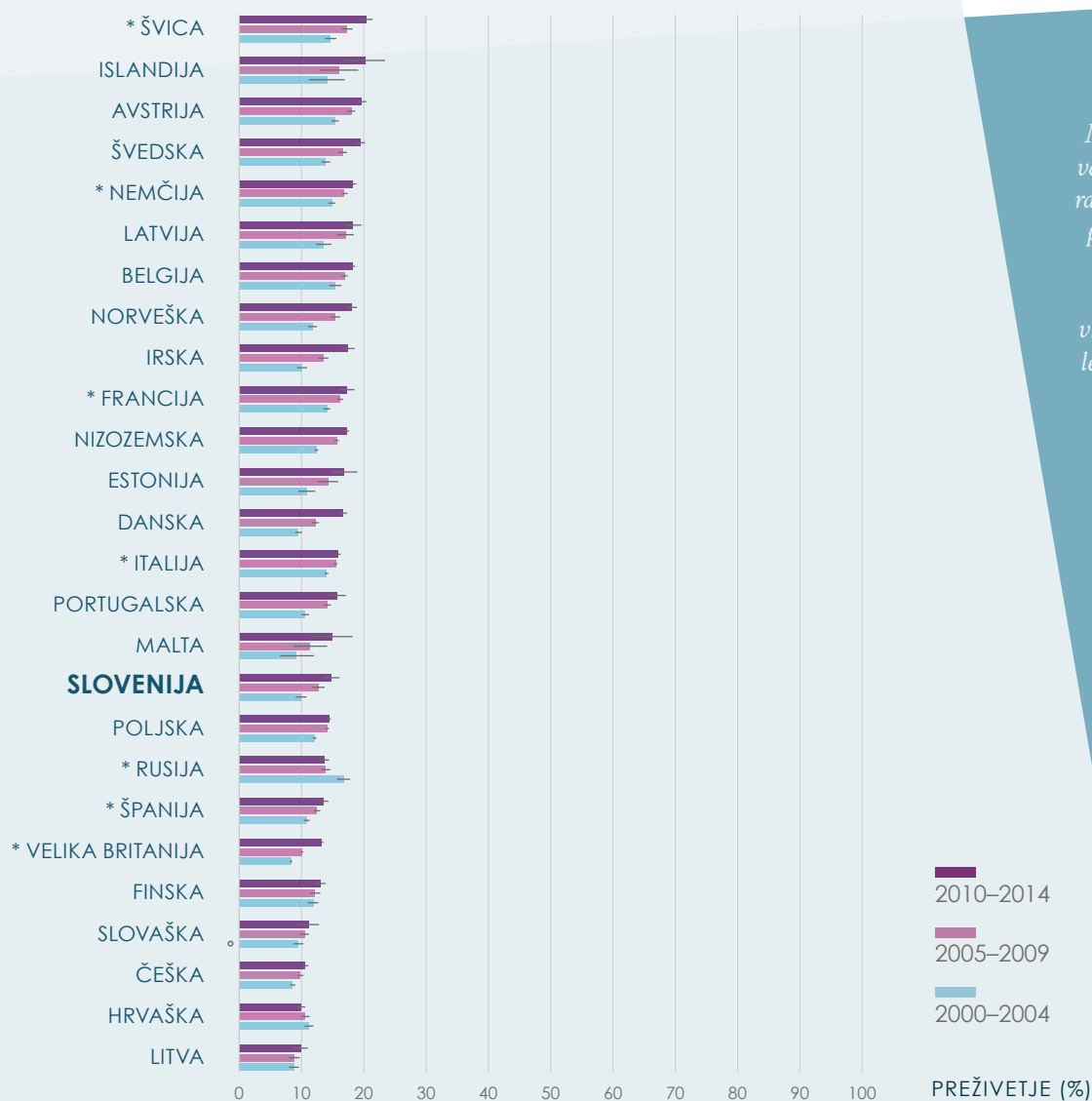




SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

8 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetjih bolnikov s pljučnim rakom v celotnem opazovanem obdobju ženske dosegajo nekoliko boljše preživetje od moških; razlika se po obdobjih giblje med 2 in 7 odstotnimi točkami ter z leti narašča (preglednica 2).



SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri pljučnem raku (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.

Pljučni rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 18. mestu pri moških in 19. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov s pljučnim rakom. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih od 75 do 94 let, ter se je v zadnjih dveh obdobjih nekoliko izboljšalo. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je v vseh obdobjih boljše v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami ter se je v obdobju 2012–2016 v primerjavi s prvim opazovanim obdobjem izboljšalo za skoraj 15 odstotnih točk.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju preseglo 60 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 20-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa le nekaj več kot 3-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov s pljučnim rakom se je med letoma 1997 in 2016 rahlo izboljšalo v vseh stadijih.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov s pljučnim rakom po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 17. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Tomaz Štupnik

Med vsemi zdravljenji pljučnega raka kirurško zdravljenje bolnikom daje največjo možnost ozdravitve, zato je znatno povečanje števila operiranih bolnikov v zadnjih 20 letih zagotovo pomembno prispevalo k izboljšanju petletnega preživetja. Pri tem sta se najbolj očitni prelomnici zgodili leta 2002 in 2012.

V obdobju 1997–2001 je celokupno število operiranih bolnikov (935) predstavljalo 82 % števila bolnikov z lokalno omejeno boleznijo (1.147). Nato pa je v obdobjih 2002–2006 in 2007–2011 število operiranih bolnikov nenadoma zraslo na 1.039 in 1.015, kar je za 12 % oziroma 15 % preseglo število bolnikov z omejeno boleznijo. Iz tega lahko zaključimo, da smo po letu 2002 poleg bolnikov z lokalno omejeno boleznijo operirali tudi vse več bolnikov z regionalno razširjeno boleznijo. Širjenje indikacij za kirurško zdravljenje je bilo posledica izboljšane zamejitve bolezni zaradi uporabe CT, endobronhialnega UZ in pozneje PET/CT, vendar tudi posledica napredka na področju torakalne kirurgije.

Zaradi bolj natančne kirurgije so lahko pri večini bolnikov, ki bi jih nekoč zdravili z odstranitvijo pljučnega krila, enako radikalnost dosegli z odstranitvijo pljučnega režnja, za katero je sposobnih veliko več bolnikov s pljučnim rakom, predvsem v skupini, starejših od 65 let. Tem bolnikom je zelo koristilo tudi to, da smo konec devetdesetih let prejšnjega stoletja namesto klasičnega vstopa v prsni koš skozi posterolateralno torakotomijo začeli uporabljati veliko manj bolečo anterolateralno torakotomijo.

Sočasno z zmanjšanjem deleža pnevmonektomij z 20–25 % na 5–10 % je povprečna starost operiranih bolnikov s pljučnim rakom zrasla s približno 55 na 65 let, zaradi česar se je petletno preživetje najbolj povečalo prav v skupini bolnikov, starih od 75 do 94 let.

Revolucija v kirurškem zdravljenju bolnikov s pljučnim rakom se je zgodila med letoma 2012 in 2016, ko je zaradi vstopa minimalno invazivne videotorakoskopske kirurgije na področje kirurgije pljučnega raka število operiranih bolnikov nenadoma zraslo s 1.015 na 1.449, delež operiranih pa je presegel 21 %, potem ko se je v preteklih petletnih obdobjih gibal pri 17–19 %.

Prvo videotorakoskopsko lobektomijo zaradi pljučnega raka smo v Sloveniji opravili leta 2008, v naslednjem desetletju pa je njihov delež hitro presegel 50 % vseh, s čimer je postala zlati standard kirurškega zdravljenja pljučnega raka. Videotorakoskopska kirurgija je pomembno zmanjšala tveganje za pooperativne zaplete in s tem razširila indikacije za kirurško zdravljenje še na nekatere skupine bolnikov, ki jih pred tem z odprto kirurgijo nismo mogli varno operirati.

Glede na zadnja odkritja na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja pljučnega raka lahko optimistično pričakujemo, da se bo delež kirurško zdravljenih bolnikov v prihodnosti podvojil, večino pljučnih rakov pa bomo odkrili v dovolj zgodnjem stadiju, da jih bomo lahko odstranili z videotorakoskopsko odstranitvijo enega samega pljučnega segmenta in skorajda zanemarljivim tveganjem pooperativnih zapletov.

Martina Vrankar

Incidenca pljučnega raka se v zadnjih 20 letih povečuje, predvsem zaradi porasta incidence pri ženskah. V zadnjem opazovanem petletnem obdobju je delež žensk med vsemi bolniki s pljučnim rakom dosegel tretjino, medtem ko je bil v prvih petih letih opazovanega obdobja le nekaj več kot petina vseh. Razlog pripisujemo različnemu vzorcu kajenja med spoloma v preteklosti – ženske so se pozneje emancipirale in začele kaditi, kar se kaže v zadnjem obdobju s porastom incidence, saj je ocenjena latentna doba za nastanek pljučnega raka 20 let.

Diagnostika pljučnega raka je v zadnjem petletnem obdobju izrazito napredovala, česar pa ne moremo trditi za krajšanje potrebnega časa do postavitve diagnoze. Izboljšanje diagnostike se kaže v spremembi deleža bolnikov v različnih stadijih bolezni, v tako imenovani migraciji stadijev. Tako v zadnjih 20 letih zaznavamo upad deleža lokalno omejenega pljučnega raka, še večji je upad deleža regionalno razširjenega pljučnega raka, povečal pa se je delež razsejanega raka s 35 % v prvem petletnem obdobju na 54 % v zadnjem opazovanem obdobju. Največji prispevek k izboljšanju diagnostike ima 18F-FDG PET/CT, ki ga v zadnjem obdobju opravijo vsi bolniki za izključitev razsejane bolezni. V tem časovnem obdobju v zgodnjih stadijih pred zdravljenjem vedno bolj uporabljamo tudi citološke verifikacije mediastinalnih bezgavk pod kontrolo ultrazvoka, kar še dodatno poveča natančnost opredelitve stadija. Kljub izboljšanju diagnostike ostaja delež mikroskopsko potrjenega pljučnega raka v celotnem obdobju 20 let bolj ali manj nespremenjen. Skoraj 8 % bolnikov nima citološke ali histološke potrditve pljučnega raka.

Delež bolnikov, ki po postavitvi diagnoze niso prejeli onkološkega zdravljenja, je v 20 letih upadlo, vendar je teh bolnikov v zadnjem obdobju še vedno dobra četrtina, kar lahko pripišemo starosti in komorbidnosti teh bolnikov.

Največ bolnikov je v letih 2012–2016 v sklopu prvega zdravljenja prejelo obsevanje, skupno 45 %, bodisi kot edino zdravljenje, paliativno ali radikalno bodisi v sklopu kombiniranega zdravljenja s kirurgijo in/ali sistemskim zdravljenjem. Skupni delež obsevanih bolnikov v sklopu prvega zdravljenja ostaja enak po obdobjih, spremenilo pa se je razmerje v korist kombiniranega zdravljenja, predvsem s kemoterapijo. Ker je v tej skupini največ bolnikov z nerazsejanim neoperabilnim lokalno napredovalim pljučnim rakom, lahko sklepamo, da smo bili v zadnjem obdobju pri pristopu k zdravljenju potencialno ozdravljivih bolnikov bolj radikalni. Večjo radikalnost zdravljenja z manj neželenimi sopojavi obsevanja nam je omogočil napredek v novih tehnikah obsevanja in večja natančnost ter zmogljivost obsevalnih naprav in boljša podporna terapija onkološkega zdravljenja.

Preživetje bolnikov s pljučnim rakom se izboljšuje. Najboljše petletno preživetje je pričakovano v skupini lokalno omejenega pljučnega raka in je z 28 % v prvem obdobju zraslo na 61 %. Prav tako se je izboljšalo petletno preživetje lokalno napredovalega pljučnega raka z 8 % na 20 % ter razsejanega pljučnega raka z 1 % na 3 %. Boljše preživetje kljub migraciji nižjih stadijev v višje je odraz izjemnega napredka v zdravljenju pljučnega raka v zadnjih 20 letih. Boljše kirurške tehnike z manj zapleti, nove tehnike obsevanja z natančnejšimi in zmogljivejšimi obsevalnimi napravami in napredek v sistemskem zdravljenju z novimi zdravili, kot je tarčno zdravljenje in imunoterapija, so botrovale več kot 2-krat večjemu preživetju posamezne skupine.

V prihodnosti je pred nami več izzivov, ki bi lahko pripomogli k izboljšanju rezultatov zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom. Prvi je hitrejša diagnostika, ki bi bolnikom omogočila hitro in ustrezno zdravljenje. Bolniki izgubljajo pomemben čas s čakanjem na preiskave v množici drugih bolnikov, ki nimajo rakave bolezni in za katere zamuda pri preiskavi ni tako usodna. Sedanji zdravstveni sistem zagotovo ni v podporo krajšanja čakalnih vrst pri bolnikih s sumom na pljučnega raka in potrebne bodo aktivnosti za hitrejšo obravnavo teh bolnikov. Podatki preživetja ponujajo drug pomemben vidik: zgodnejši stadij zagotavlja boljše preživetje in vedno več podatkov potrjuje, da presejanje za pljuč-

nega raka prispeva k temu. Vendar se postavlja več vprašanj: ni povsem jasno, kako izbrati ogroženo skupino, kako pogosto naj bo presejanje, kako vključiti presejanje v sedanji zdravstveni sistem. Tretji izziv je preventiva, ki bi morala nasloviti predvsem mlade in jih odvrniti od kajenja, ki je še vedno najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka.

Tanja Čufer

Pljučni rak je eden najpogostejših rakov, katerega incidenca v Sloveniji še vedno narašča. V obdobju 2012–2016 je za pljučnim rakom zbolelo nekaj več kot 6.700 ljudi, kar je za okoli 10 % več kot v predhodnem petletnem obdobju. Predvsem se povečujeta število in delež obolelih med ženskami, ki v zadnjem obdobju dosega že 33 % vseh obolelih. Glede na to, da so ženske začele kaditi v večjem deležu šele konec preteklega stoletja, lahko v prihodnjih letih pričakujemo nadaljnji porast zbolevanja.

Dobra novica pa je, da se umrljivost za pljučnim rakom ne povečuje v enaki meri kot incidenca in da je starostno standardizirana umrljivost celo v minimalnem upadu. Kljub temu je obvladovanje pljučnega raka še vedno daleč od optimalnega. Kako to izboljšati? Imamo zanesljive podatke, da presejanje zniža umrljivost za pljučnim rakom pri kadilcih. Obstaja pa še veliko dilem o tem, kako organizirati presejanje, da ob tem ne podaljšamo že tako predolgega obdobja od prvih znakov simptomatskega pljučnega raka do diagnoze in da ne bo cena neželenih učinkov presejanja za posameznika ter finančna cena za družbo previsoka. Delež ob diagnozi razsejanega pljučnega raka se žal povečuje in ta trend je gotovo treba obrniti.

Naslednji korak k boljšemu obvladovanju pljučnega raka je učinkovitejše zdravljenje. Preživetje bolnikov z lokalno omejenim pljučnim rakom se je od začetka tega stoletja izboljšalo. Kar dvakrat več bolnikov je ozdravljenih in trend gre še navzgor. Uspehi zdravljenja lokalno razširjenega in razsejanega pljučnega raka pa se le počasi izboljšujejo. Po letu 2010 sta bili v zdravljenje uvedeni novi, učinkovitejši sistemski zdravljenji: tarčno zdravljenje in imunoterapija, ki sta v razvitih deželah že izboljšala tri- do petletna preživetja bolnikov. Tudi pri nas je zaznati porast preživetij obolelih med letoma 2012 in 2016, zlasti med ženskami, ki so zaradi večje prisotnosti tarč (molekularnih sprememb EGFR ali ALK) pogosteje deležne tarčnega zdravljenja.

Izzivi nas čakajo pri zdravljenju starejših, ranljivih bolnikov, ki vse pogosteje zbolevalo za pljučnim rakom in jih je že okoli četrtina vseh obolelih. Odgovor je verjetno v dodatni geriatrični oskrbi teh bolnikov in centralizaciji njihove oskrbe v terciarnih centrih. Obvladovanje pljučnega raka bi gotovo dodatno izboljšali bolnišnični registri, ki bi nam dali bolj poglobljeno in zanesljivo sliko o diagnostiki ter zdravljenju, kot tudi izhodih zdravljenja po bolnišnicah v posameznih regijah. Trenutni podatki o mestu in načinih prvega zdravljenja ne zadostujejo za tovrstne analize.

Slovenija se uvršča nekje v sredino na lestvici petletnih preživetij bolnikov s pljučnim rakom v Evropi. Vendar čas, ko bomo lahko ocenili kakovost oskrbe bolnikov s pljučnim rakom, šele prihaja. Pregovorno zelo slaba preživetja pljučnega raka se bodo s prihodom novih možnosti zdravljenja v prihodnjih letih bistveno izboljšala. Pljučni rak bo tako postal eden od rakov, pri katerem bomo merili kakovost oskrbe bolnikov z rakom v prihodnosti, in želimo si, da zlato sredino vsaj obdržimo, če že ne izboljšamo.

Literatura

Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365: 395–409.

Begum SS, Papagiannopoulos K, Falcoz PE, et al. Outcome after video-assisted thoracoscopic surgery and open pulmonary lobectomy in patients with low VO2 max: a case-matched analysis from the ESTS database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1054–8.

Čufer T, Košnik M. Klinični register bolnikov z rakom pljuč. *Onkologija* 2013; 17: 8–13.

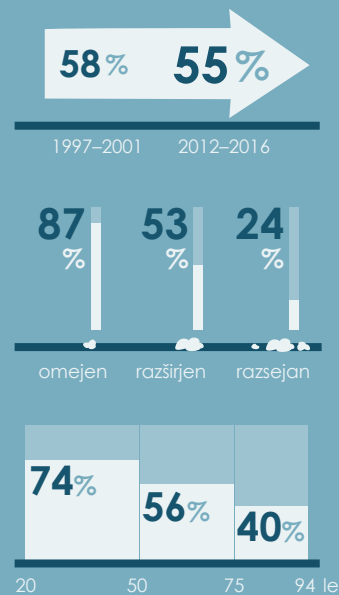
Čufer T, Ovčariček T, O'Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1216–25.

- Deng B, Cassivi SD, de Andrade M, et al. Clinical outcomes and changes in lung function after segmentectomy versus lobectomy for lung cancer cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1186-92.
- National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. 2017; 28: 1-21.
- Ramlau R, Cufer T, Berzinec P, Dziadziuszko R, Olszewski W, Popper H, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the Real-World Setting in Central Europe: The INSIGHT Study. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1370-4.
- Rich A, Baldwin D, Alfageme I, Beckett P, Berghmans T, Brincat S, et al. Achieving Thoracic Oncology-data collection in Europe: a precursor study in 35 Countries. *BMC Cancer* 2018; 18: 1144.
- Štupnik T, Vidmar S, Kramer S, Hari P. Videotorakoskopske resekcije pri raku pljuč. *Isis* 2008; 57(4): 81--82.
- Triller N, Bereš V, Rozman A. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer: Can the period-between the onset of symptoms and the diagnosis and treatment be shortened? *Zdrav Vestn* 2010; 79(9): 618-22.
- Vidmar S. Vpliv prognostičnih dejavnikov pri resekciranem, nemikrocelularnem karcinomu pljuč, stadijev I, II in IIIa, na nadaljnji potek bolezni in preživetje : disertacija, Medicinska fakulteta, 1996.
- Vrankar M, Stanic K. Long-term survival of locally advanced stage III non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy and perspectives for the treatment with immunotherapy. *Radio Oncol* 2018; 52: 281-88.
- Vrankar M, Zwitter M, Bavcar T, Milic A, Kovac V. Induction gemcitabine in standard dose or prolonged low-dose with cisplatin followed by concurrent radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase II clinical trial. *Radio Oncol* 2014; 48: 369-80.
- Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J, Popescu R, Pirker R, Čufer T, et al. Expenditures on Oncology Drugs and Cancer Mortality-to-Incidence Ratio in Central and Eastern Europe. *Oncologist* 2019; 24: 30-7.
- Wu Y, Li P, Zhangl H, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013; 132: 37-47.
- Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017; 72: 48-56.

C38.0, C47–C49

MEHKA TKIVA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



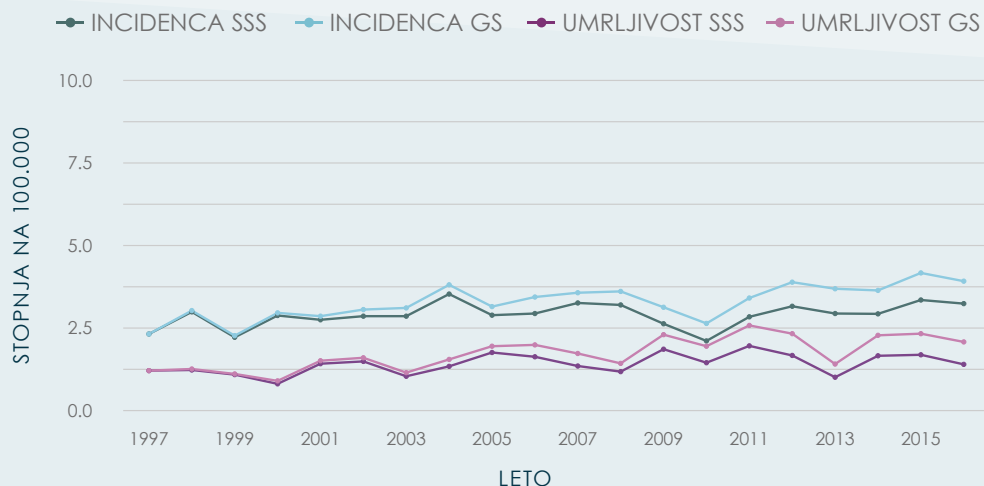
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za malignimi tumorji mehkih tkiv zbolelo povprečno 80 ljudi na leto, 34 moških in 46 žensk, umrlo pa 43 ljudi, 17 moških in 26 žensk. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti malignih tumorjev mehkih tkiv. Zaradi majhnega števila primerov v celotnem opazovanem obdobju težko govorimo o konsistentnem trendu. V zadnjih desetih letih je opazen porast grobe incidenčne stopnje za 2,5 % na leto, pri moških za 1,4 %, pri ženskah pa statistično značilno za 3,1 %. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja malignih tumorjev mehkih tkiv pri obeh spolih skupaj zviševala za 2,6 % na leto, pri moških za 5,5 %, pri ženskah pa za 1,6 %. Porast ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 856 oseb, ki so kadarkoli zbolele za malignim tumorjem mehkih tkiv. Med njimi je 73 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 205 pred enim do štirimi leti in 443 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja malignih tumorjev mehkih tkiv v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 1.232 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 92 primerov (7 %) nismo upoštevali, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju se je največ bolezni (55–68 %) pojavilo v drugem vezivnem in mehkem tkivu (C49), kjer je bolezen v največjem deležu (24–36 %) vzniknila v vezivu in mehkem tkivu spodnjega uda, vključno s kolkom (C49.2), ter v vezivu in mehkem tkivu zgornjega uda (8–11 %), vključno z ramo (C49.1). V retroperitoneju in peritoneju (C48) se je bolezen pojavila v 27–41 %, najpogosteje (11–22 %) je bolezen vzniknila v retroperitoneju (C48.0) in (4–20 %) v opredeljenih delih peritoneja (C48.1). V perifernih živcih in avtonomnem živčevju (C47) se je bolezen pojavila v približno 5 %, najpogosteje (v manj kot 2 %) v perifernih živcih spodnjega uda, vključno s kolkom (C47.2). V srcu (C38.0) je bolezen vzniknila v manj kot 1 % primerov.

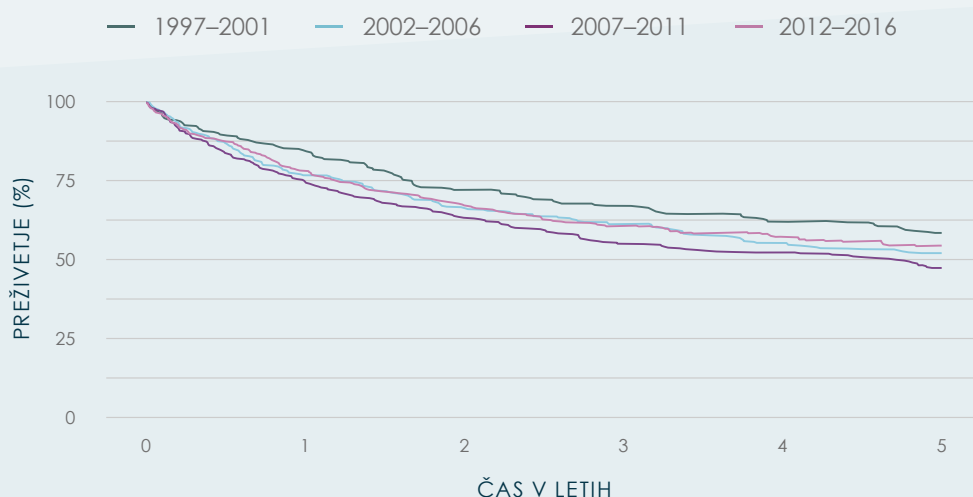
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	109	125	84	107	43	113	89	24	234
2001	% 46,6	53,4	35,9	45,7	18,4	48,3	38,0	10,3	
2002	142	171	85	167	61	96	139	62	313
2006	% 45,4	54,6	27,2	53,4	19,5	30,7	44,4	19,8	
2007	136	183	64	172	83	85	136	90	319
2011	% 42,6	57,4	20,1	53,9	26,0	26,7	42,6	28,2	
2012	154	212	62	208	96	97	170	90	366
2016	% 42,1	57,9	16,9	56,8	26,2	26,5	46,5	24,6	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje je bila bolezen mikroskopsko potrjena pri 97–100 % primerov. Samo 14 bolnikov v celotnem opazovanem obdobju ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih so bile med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejše histološke vrste leiomyosarkom, katerega delež po obdobjih upada, liposarkom, ki se pojavlja v podobnem deležu v vseh obdobjih, neopredeljeni sarkom ter adenokarcinom in fibrosarkom, katerih delež po obdobjih postopoma raste. V zadnjem opazovanem obdobju, med letoma 2012 in 2016, so se najpogosteje pojavili neopredeljeni sarkom (23 %), liposarkom (20 %) in adenokarcinom (15 %). Pri približno 0,5 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Za malignimi tumorji mehkih tkiv je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več žensk kot moških, največ v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju (preglednica 1).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja malignih tumorjev mehkih tkiv med letoma 1997 in 2016 je bil ob prvem zdravljenju največji delež bolnikov (45 %) izključno operiran, 18 % bolnikov je bilo zdravljenih s kombinacijo operacije in obsevanja, 14 % pa s kombinacijo operacije in sistemskega zdravljenja. Sistemsko zdravljenje je samostojno ali v kombinaciji prejelo 24 % bolnikov. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 8 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v opazovanih petletnih obdobjih povečuje (1997–2001: 6 %, 2012–2016: 9 %).

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

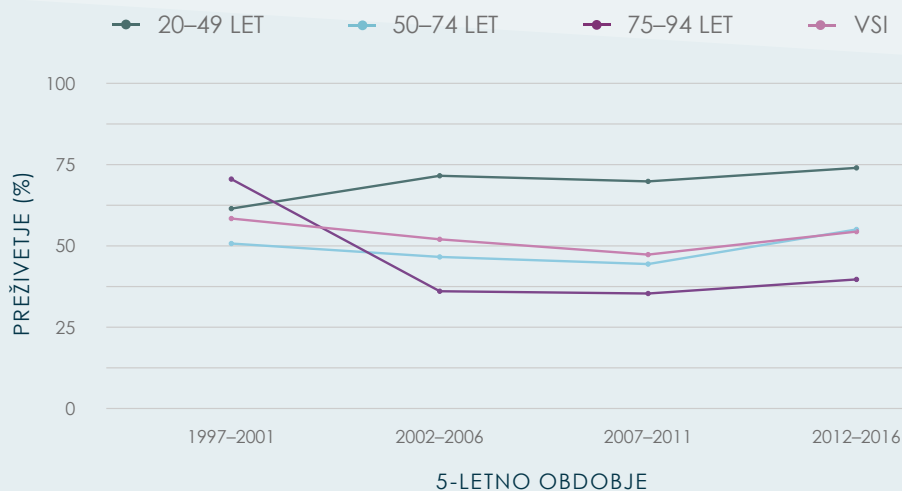
Preživetje / obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	82,5	77,8–87,5	75,1	70,4–80,0	73,4	68,7–78,4	76,5	72,3–81,0
		moški	80,7	73,7–88,5	72,5	65,6–80,3	74,3	67,3–82,0	76,6	70,2–83,6
		ženske	84,0	77,8–90,7	77,2	71,2–83,8	72,7	66,5–79,4	76,4	70,9–82,4
	3-letno	skupaj	61,5	55,6–68,1	56,9	51,6–62,6	52,0	46,8–57,8	57,6	52,8–62,9
		moški	59,6	51,1–69,6	55,6	48,0–64,4	55,9	48,1–64,9	59,1	51,8–67,4
		ženske	63,2	55,3–72,3	57,9	51,0–65,8	49,2	42,5–57,0	56,6	50,3–63,7
	5-letno	skupaj	49,6	43,6–56,4	46,7	41,4–52,5	42,6	37,5–48,4	50,0	44,9–55,7
		moški	50,5	41,9–60,8	49,3	41,7–58,2	50,0	42,3–59,2	52,2	44,6–61,1
		ženske	48,8	40,8–58,4	44,4	37,6–52,6	37,2	30,8–44,9	48,4	41,8–56,0
Čisto	1-letno	skupaj	84,6	79,7–89,8	76,6	71,8–81,7	74,9	70,0–80,0	78,1	73,8–82,7
		moški	83,0	75,6–91,0	74,1	66,9–82,0	75,9	68,7–83,8	78,7	72,2–85,9
		ženske	85,7	79,3–92,5	78,7	72,5–85,4	74,0	67,7–81,0	77,6	72,0–83,7
	3-letno	skupaj	67,9	60,4–74,0	61,1	55,4–67,2	55,2	49,6–61,4	60,9	55,6–66,6
		moški	64,9	55,6–75,8	59,0	50,9–68,4	59,3	50,8–69,1	63,4	55,4–72,5
		ženske	68,4	59,9–78,1	62,5	55,0–71,0	51,9	44,8–60,2	59,0	52,3–66,6
	5-letno	skupaj	58,2	50,8–66,6	51,9	45,8–58,7	47,5	41,7–54,1	54,6	48,8–61,1
		moški	61,3	51,1–73,7	54,8	46,2–65,0	56,0	47,2–66,6	58,0	48,9–68,7
		ženske	55,0	45,1–67,0	49,4	41,4–58,9	41,1	33,9–49,7	52,0	44,8–60,3

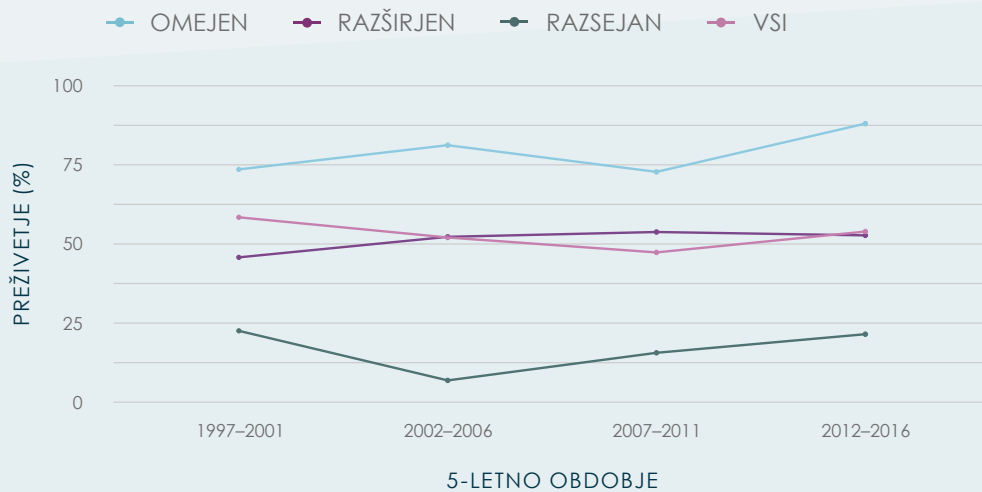
V vseh obdobjih so operacije malignih tumorjev mehkih tkiv izvajali v vsaj 12 bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (65 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (23 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (8 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v treh bolnišnicah, in sicer na Onkološkem inštitutu Ljubljana (89 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (10 %) in Splošni bolnišnici Nova Gorica (1 %).

Čisto preživetje pri malignih tumorjih mehkih tkiv se spreminja glede na leto postavitve diagnoze, a razlike med posameznimi opazovanimi obdobji niso statistično značilne. Petletno čisto preživetje

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

je bilo najvišje (58 %) med letoma 1997 in 2001 in najnižje (47 %) med letoma 2007 in 2011 (slika 2, preglednica 2). V čistem petletnem preživetju malignih tumorjev mehkih tkiv v vseh opazovanih obdobjih moški dosegajo višje preživetje od žensk; razlika po obdobjih je 5–15 odstotnih točk (preglednica 2).

Maligni tumorji mehkih tkiv so po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 11. mestu tako pri moških kot pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv. Petletno čisto preživetje bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv med letoma 1997 in 2001 zaradi majhnega števila primerov kaže na večjo variabilnost med starostnimi skupinami kot v preostalih obdobjih, a razlike v preživetju niso statistično značilne. Petletno čisto preživetje je med letoma 2002 in 2016 najnižje pri bolnikih, starih 75–94 let. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je višje v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami ter se je od leta 2012 do 2016 izboljšalo v primerjavi s prvim opazovanim obdobjem za 12 odstotnih točk (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju nekaj več kot 87-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 53-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 24-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z malignimi tumorji mehkih tkiv med letoma 1997 in 2016 zaradi majhnega števila primerov kaže na večjo variabilnost med petletnimi obdobji pri vseh stadijih, a razlike v preživetju niso statistično značilne.

KLINIČNI KOMENTAR

Marko Novak, Lorna Zdravec Zaletel, Mojca Unk

Sarkomi mehkih tkiv so skupina redkih in heterogenih malignih bolezni, takšnih je le 1 % vseh malignomov. Bolezen ima v zgodnjem stadiju zelo dobro, v razširjenem stadiju s prisotnimi oddaljenimi zasevki pa izredno slabo prognozo. Za najboljši izid zdravljenja je po mednarodnih in slovenskih priporočilih nujna obravnava v referenčnem centru za sarkome. V Sloveniji je edina takšna ustanova Onkološki inštitut Ljubljana. Diagnostika in zdravljenje zahtevata multidisciplinaren pristop, pri čemer sodelujejo (cito)patolog, radiolog, onkološki kirurg, radioterapevt in internist onkolog, vsi usmerjeni v obravnavo bolnikov s sarkomi.

V povprečju naj bi na leto v Sloveniji za to boleznijo zbolelo okoli 80 ljudi. Incidenca počasi, a vztrajno narašča. Verjetno deloma zaradi staranja prebivalstva, deloma zaradi boljše dostopnosti do radioloških preiskav ali večjega vpliva rakotvornih snovi iz okolja. V obdobju 2007–2011 se je delež

bolnikov z nemetastatsko boleznijo ob diagnozi v primerjavi z metastatsko prehodno zmanjšal, nato pa v zadnjem obdobju ponovno porasel. Jasnega razloga za to ni, morda boljše ozaveščenost bolnikov in izbranih zdravnikov ali boljše dostopnost do slikovnih preiskav.

Slovenska in mednarodna priporočila glede diagnostike in zdravljenja so jasna, kljub temu pa je le dobra polovica bolnikov deležna primarne obravnave v priporočeni ustanovi. Skrb vzbujajoče je, da je kljub vsem naporom stroke ta odstotek v upadu (glede na obdobje med letoma 2007 in 2011).

Prevladujoči način zdravljenja sarkomov mehkih tkiv je kirurški, zato kirurgiji pripada največji delež prvega zdravljenja bolnikov. V zadnjih letih smo priča novim dokazom, da z multimodalnim zdravljenjem, s priključitvijo obsevanja in sistemskega zdravljenja kirurgiji, dosegamo še boljše rezultate zdravljenja. V zadnjem desetletju je bilo pri večjem deležu bolnikov pred kirurškim zdravljenjem ali po njem pridruženo obsevalno zdravljenje. Morda je poleg natančnejše slikovne diagnostike to eden od razlogov za izboljšanje preživetja bolnikov z lokalno boleznijo. Razveseljuje tudi, da bolniki s primarno metastatsko boleznijo živijo dlje kot pred leti, najverjetneje zaradi novih sistemskih zdravljenj, boljšega podpornega zdravljenja in vključevanja tako kirurškega kot obsevalnega zdravljenja v zdravljenje bolnikov z razširjeno boleznijo.

Kljub vsemu preživetje slovenskih bolnikov ostaja pod evropskim povprečjem (študija EURACARE-5). Ker je za končni izid najpomembnejše pravilno prvo zdravljenje, bi lahko slovenske rezultate zdravljenja bolnikov s tumorji mehkih tkiv izboljšali, če bi zdravljenje pri večini bolnikov izvajali v skladu z mednarodnimi in slovenskimi smernicami za zdravljenje sarkomov mehkih tkiv.

Literatura

Brennan M, Singer S, Maki R, O'Sullivan B. Sarcomas of the soft tissues and bone. In: DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1581–631.

Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): 268–9.

<http://www.eurocare.it>

Novak M, Blatnik O, Pižem J, Žagar T, Jagodic M, Zdravec Zaletel L, et al. Smernice za diagnostiko, zdravljenje in sledenje bolnikov s sarkomi mehkih tkiv in kosti. *Onkologija* 2018; 22 (Suppl 2): 52–81.

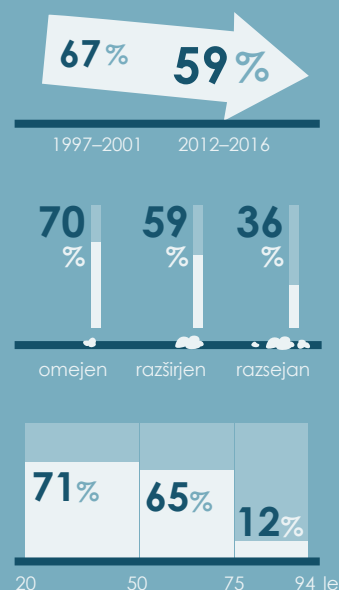
Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B, Anderluh F, Bešić N, et al. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009. Dostopno na: <https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Prezivetje.pdf>

Survival of Cancer Patients in Europe, 1999–2007: The EURO-CARE-5 Study. Minicozzi P, Otter R, Primic-Žakelj M, S. Francisci S, eds. *European Journal of Cancer* 2015; 51 (15): 2099–268.

C40–C41

KOSTI IN SKLEPNI HRUSTANEC

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



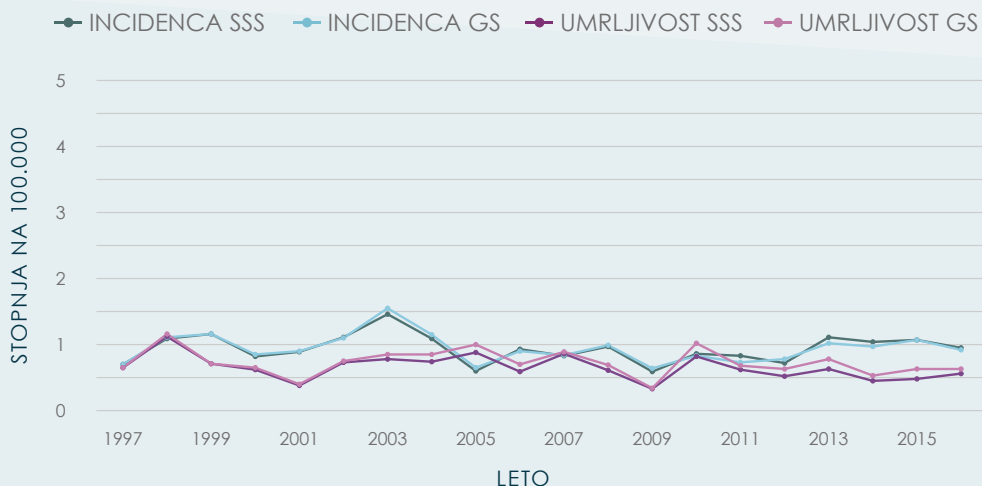
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za malignimi kostnimi tumorji zbolelo povprečno 19 ljudi na leto, 10 moških in 9 žensk, umrlo pa je 13 ljudi, 5 moških in 8 žensk. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti malignih kostnih tumorjev. Zaradi majhnega števila primerov v celotnem opazovanem obdobju je težko govoriti o konsistentnem trendu. V zadnjih desetih letih je opazen porast, in sicer za 3,1 % na leto; pri moških za 5,1 %, pri ženskah pa za 1,5 % na leto, ki pa ni statistično značilen. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja malignih kostnih tumorjev pri obeh spolih skupaj na leto zniževala za 1,8 %. Pri moških se je statistično značilno zniževala za 12,2 %, pri ženskah pa zviševala za 11,7 % na leto, pri čemer porast ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je živelo 177 oseb, ki so kadarkoli zbolele za malignim kostnim tumorjem. Med njimi je 10 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 23 oseb pred enim do štirimi leti in 113 oseb pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja malignih kostnih tumorjev v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je vključenih 292 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 89 primerom (23 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V celotnem opazovanem obdobju se je največ bolezni (23–40 %) pojavilo v dolgih kosteh spodnjega uda (C40.2), 14–21 % v medeničnih kosteh, križnici in trtici (C41.4), 11–15 % na kosteh lobanje in obraza (C41.0) ter 6–12 % na lopatici in dolgih kosteh zgornjega uda (C40.0). Z leti se povečuje pojav bolezni v rebrih, prsnici in ključnici (C41.3) (1997–2001: 7 %, 2012–2016: 20 %). Na drugih mestih se bolezen pojavlja pri posameznih primerih.

Samo dva bolnika v celotnem opazovanem obdobju nista imela mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih sta bili med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejši histološki vrsti hondrosarkom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 43 % primerov, in osteosarkom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 32 % primerov.

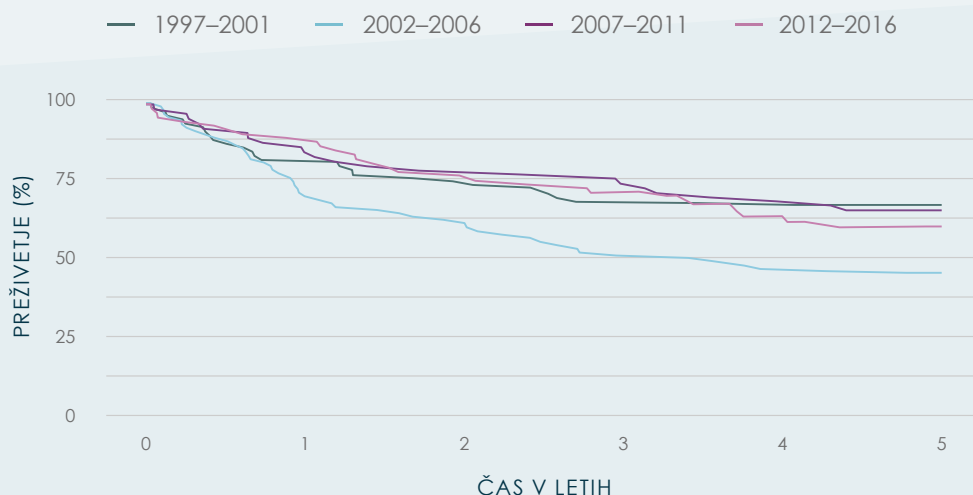
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	36	39	26	40	9	27	32	8	75
2001	% 48,0	52,0	34,7	53,3	12,0	36,0	42,7	10,7	
2002	48	37	32	41	12	26	38	7	85
2006	% 56,5	43,5	37,7	48,2	14,1	30,6	44,7	8,2	
2007	32	31	33	25	5	27	25	10	63
2011	% 50,8	49,2	52,4	39,7	7,9	42,9	39,7	15,9	
2012	35	34	29	30	10	23	31	12	69
2016	% 50,7	49,3	42,0	43,5	14,5	33,3	44,9	17,4	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z malignimi kostnimi tumorji po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za malignim kostnim tumorjem je v treh petletnih obdobjih zbolelo podobno število moških in žensk. Izjema je obdobje 2002–2006, ko je zbolelo za 13 odstotnih točk več moških kot žensk. Med letoma 1997 in 2016 je v povprečju zbolelo 46 % oseb v starosti od 50 do 74 let, 42 % oseb od 20 do 49 let ter 12 % oseb, starih 75–94 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razširjenem stadiju, v nekoliko manjšem deležu pa v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja malignih kostnih tumorjev med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju največ bolnikov (48 %) izključno operiranih, 18 % bolnikov je bilo zdravljenih z operacijo in sistemskim zdravljenjem, 9 % z operacijo in obsevanjem, 5 % z operacijo, obsevanjem



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z malignimi kostnimi tumorji po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

in sistemskim zdravljenjem ter 5 % izključno s sistemskim zdravljenjem. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 10 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v vseh opazovanih petletnih obdobjih pomembno ne razlikuje.

V vseh obdobjih so operacije malignih kostnih tumorjev izvajali v vsaj treh bolnišnicah. Največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (68 %), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (18 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (14 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v celotnem opazovanem obdobju prejemali sistemsko zdravljenje izključno na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

PREGLIEDNICA 2

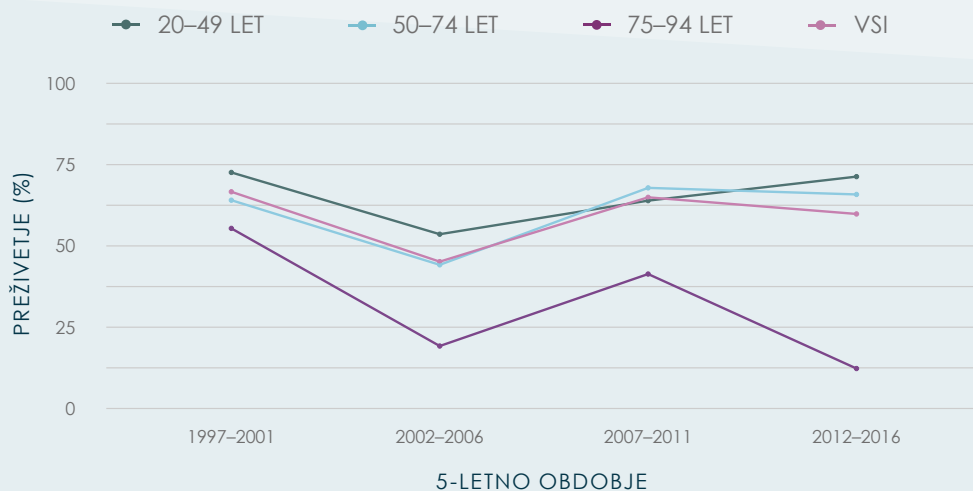
Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z malignimi kostnimi tumorji po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

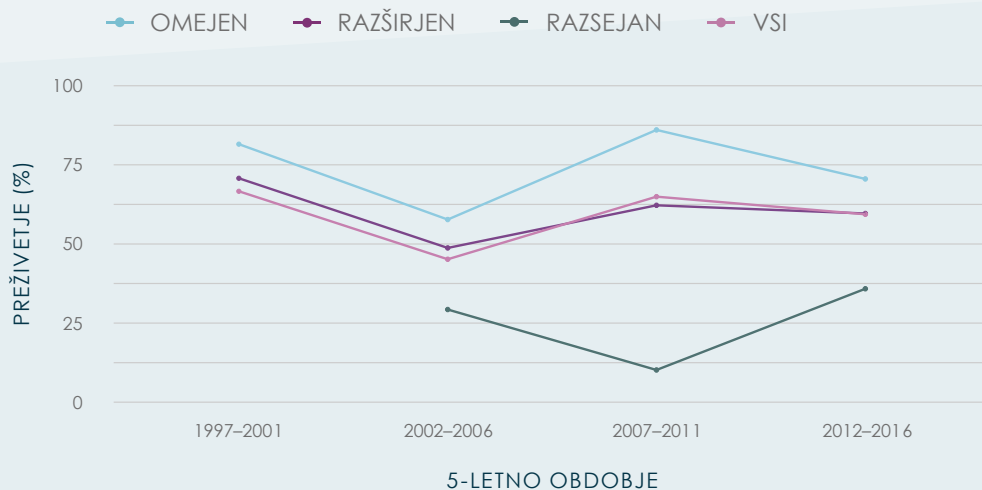
Preživetje / obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	79,8	71,1–89,5	68,2	59,0–78,9	82,5	73,7–92,5	87,0	79,4–95,3
		moški	77,8	65,3–92,6	72,9	61,4–86,6	75,0	61,4–91,6	88,6	78,6–99,8
		ženske	81,6	70,2–94,9	62,2	48,3–79,9	90,3	80,5–100,0	85,3	74,2–98,1
	3-letno	skupaj	64,9	54,9–76,7	48,2	38,7–60,1	71,4	61,1–83,5	68,0	57,8–80,0
		moški	66,7	52,9–84,0	50,0	37,7–66,4	59,4	44,6–79,1	73,9	60,5–90,1
		ženske	63,2	49,6–80,6	46,0	32,4–65,2	83,9	71,9–97,9	61,8	47,4–80,5
	5-letno	skupaj	62,2	52,1–74,3	41,2	31,9–53,1	61,9	51,0–75,1	57,2	46,2–70,9
		moški	63,9	50,0–81,7	39,6	27,9–56,1	50,0	35,4–70,7	63,7	49,1–82,7
		ženske	60,6	46,9–78,3	43,2	29,9–62,6	74,2	60,3–91,3	50,4	35,4–71,7
Čisto	1-letno	skupaj	80,9	72,1–90,7	69,4	59,9–80,3	83,4	74,5–93,3	87,9	80,2–96,3
		moški	78,5	66,1–93,4	74,3	62,6–88,1	76,2	62,7–92,7	89,3	79,4–100,4
		ženske	83,0	71,5–96,3	63,0	48,8–81,4	90,6	80,8–101,5	85,9	74,8–98,7
	3-letno	skupaj	67,6	56,9–80,4	50,6	40,6–63,2	73,4	62,7–85,8	70,6	59,9–83,2
		moški	68,7	54,6–86,6	53,7	40,7–70,8	62,1	46,8–82,5	77,6	63,7–94,6
		ženske	66,5	51,7–85,7	46,7	32,6–66,7	84,3	72,5–98,2	62,7	48,1–81,9
	5-letno	skupaj	66,7	55,6–80,0	45,2	34,9–58,4	64,9	53,6–78,7	58,9	46,8–74,1
		moški	66,7	52,3–85,1	45,7	32,4–64,4	53,8	38,5–75,2	65,7	48,9–88,3
		ženske	66,0	50,7–86,1	44,2	30,4–64,4	75,9	61,9–93,1	51,8	36,5–73,3

Čisto preživetje bolnikov z malignimi kostnimi tumorji se glede na leto postavitve diagnoze izrazito ne spreminja. Izjema je obdobje 2002–2006, kjer je preživetje v povprečju slabše za 18 odstotnih točk v primerjavi z drugimi petletnimi obdobji, vendar ta razlika ni statistično značilna (slika 2, preglednica 2). V čistem petletnem preživetju bolnikov z malignimi kostnimi tumorji v celotnem opazovanem obdobju v povprečju razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z malignimi kostnimi tumorji po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z malignimi kostnimi tumorji po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Maligni kostni tumorji so po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 7. mestu pri moških in 12. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z malignimi kostnimi tumorji. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri osebah, starih 75–94 let. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je v celotnem opazovanem obdobju v povprečju za 5 odstotnih točk boljše v primerjavi z osebami, stariimi od 50 do 74 let.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju nekaj več kot 70-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 59-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 36-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z malignimi kostnimi tumorji med letoma 1997 in 2016 zaradi majhnega števila primerov kaže na precejšnjo variabilnost med petletnimi obdobji pri vseh stadijih, a razlike v preživetju niso statistično značilne.

KLINIČNI KOMENTAR

Blaž Mavčič

Primarni maligni kostni tumorji kosti so sarkomi. Ocenjena pojavnost kostnih sarkomov v Evropi znaša približno 0,9 na 100.000 prebivalcev na leto, kar bi v Sloveniji pomenilo 18 bolnikov na leto v vseh starostnih skupinah, v 20 letih pa pričakovano število 360 novonastalih primerov bolezni. Število registriranih 381 bolnikov v Republiki Sloveniji med letoma 1997 in 2016 torej le za 6 odstotnih točk presega pričakovano evropsko povprečje in ga je mogoče razložiti z demografsko strukturo slovenske populacije, ki se postopoma stara. V Sloveniji se kirurški del zdravljenja kostnih sarkomov na okončinah in hrbtenici večinoma izvaja v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana na Ortopedski kliniki, redkeje pa so lokalizacije v prsnem košu (Klinični oddelek za torakalno kirurgijo) in lobanjskih kosteh (Klinični oddelke za nevrokirurgijo, Klinični oddelek za maksilofacialno kirurgijo).

Pri kirurškem zdravljenju kostnih sarkomov je od leta 1997 do 2016 prišlo do opaznih sprememb. Izboljšala se je dostopnost bolnikov do magnetnoresonančne preiskave v fazi diagnostike, pri načrtovanju kirurške resekcije in pooperativnem spremljanju. Večinoma se izvajajo ohranitveni posegi s široko resekcijo brez radikalnega odstranjevanja celotnih kompartmentov, čeprav je na okončinah pri približno 10 % kostnih sarkomov še vedno treba opraviti amputacijo. Rekonstrukcije po resekcijah večjih delov kosti so se v devetdesetih letih prejšnjega stoletja še izvajale z alografi in endoprotezami, izdelanimi po meri, po letu 2000 pa so se uveljavile modularne tumorske endoproteze z intraoperativnim prilagajanjem dimenzij vsadka in posrebnimi kovinskimi površinami zaradi zmanjšanja pogostnosti okužb. Na področju hrustančnih tumorjev se je s klasifikacijo Svetovne zdravstvene

organizacije leta 2013 namesto hondrosarkoma gradus 1 uveljavila nova entiteta – atipični hrustančni tumor. Slednja diagnoza je izjema med sarkomi nizkega gradusa, saj za atipične hrustančne tumorje na ekstremitetah ni več indicirana široka resekcija, temveč se praviloma zdravijo z intralezijsko izpraznitvijo in polnitvijo s kostnim cementom.

Napredek na podlagi ohranitvenih posegov in endoprotetike na okončinah žal ni imel vpliva na skupno preživetje bolnikov. Enako kot v ZDA in zahodnoevropskih državah (petletno preživetje v razponu 55–66 %) je tudi v Sloveniji petletno preživetje odraslih bolnikov še vedno okoli 60-odstotno, kar pomeni, da se v zadnjih 20 letih ni izboljšalo, delež odkritih primerov bolezni v fazi razsoja se celo veča. Edini spodbudni trend je izboljšanje petletnega preživetja bolnikov v metastatski fazi. Podatki za obdobje 1997–2016 za Slovenijo potrjujejo izsledke iz literature – starejši bolniki s kostnimi sarkomi imajo krajše preživetje in slabšo odzivnost na kemoterapijo v primerjavi z otroki in mladostniki. Skladno z demografsko sliko v Sloveniji je v naslednjih desetletjih pričakovati povečanje števila primerov pri starejših, torej se utegne stopnja preživetja celo poslabšati.

Literatura

Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. *ClinCases Miner Bone Metab* 2012; 9: 92–5.

Goedhart LM, Gerbers JG, Ploegmakers JJ, Jutte PC. Delay in diagnosis and its effect on clinical outcome in high-grade sarcoma of bone: A referral oncological centre study. *Orthop Surg* 2016; 8: 122–8.

Jeys LM, Thorne CJ, Parry M, Gaston CL, Sumathi VP, Grimer JR. A Novel system for the surgical staging of primary high-grade osteosarcoma: The Birmingham Classification. *Clin Orthop Relat Res* 2017; 475: 842–50.

Medellin MR, Fujiwara T, Clark R, Stevenson JD, Parry M, Jeys L. Mechanisms of failure and survival of total femoral endoprosthetic replacements. *Bone Joint J* 2019; 101-B: 522–8.

Nagano A, Matsumoto S, Kawai A, et al. Osteosarcoma in patients over 50 years of age: Multi-institutional retrospective analysis of 104 patients. *J Orthop Sci* 2020; 25(2): 319–323.

Ogura K, Higashi T, Kawai. Statistics of bone sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *J Orthop Sci* 2017; 22: 133–43.

Racano A, Pazonis T, Farrokhyar F, Deheshi B, Ghert M. High infection rate outcomes in long-bone tumor surgery with endoprosthetic reconstruction in adults: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471: 2017–27.

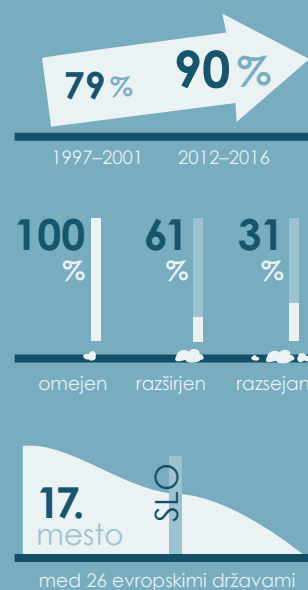
Schmidt-Braekling T, Streitbueger A, Gosheger G, et al. Silver-coated megaprotheses: review of the literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017; 27: 483–9.

Stevenson JD, Laitinen MK, Parry MC, Sumathi V, Grimer RJ, Jeys LM. The role of surgical margins in chondrosarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 1412–8.

Thévenin-Lemoine C, Destombes L, Vial J, et al. Planning for bone excision in Ewing sarcoma: Post-chemotherapy MRI more accurate than pre-chemotherapy MRI assessment. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100: 13–20.

KOŽNI MELANOM

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za kožnim melanomom zbolelo povprečno 542 ljudi na leto, 286 moških in 256 žensk, umrlo pa je 124 ljudi, 69 moških in 55 žensk. Kot prikazuje slika 1, je incidenčna stopnja kožnega melanoma v celotnem opazovanem obdobju naraščala. V zadnjem desetletnem obdobju za 2,4 % na leto, pri moških 4,4 %, pri ženskah pa 0,5 % na leto. Rast je statistično značilna pri moških in za oba spola skupaj. Tretjino rasti incidenčnih stopenj lahko pripišemo staranju prebivalstva. Kljub strmemu naraščanju incidence ostaja umrljivost razmeroma majhna, kar kaže na dokaj dobro prognozo bolezni. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja kožnega melanoma povečevala za 2 % na leto, pri moških za 2,8 %, pri ženskah pa za 1,4 %. Porasti niso statistično značilni.

Konec decembra 2016 je živelo 6.317 oseb, ki so kadarkoli zbolele za kožnim melanomom.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja kožnega melanoma v Sloveniji v letih 1997–2016.



Med njimi je 566 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 1.837 pred enim do štirimi leti in 2.227 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je vključenih 7.935 primerov bolnikov v starosti 20–94 let; 74 primerom (1 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V posameznih opazovanih obdobjih se je največ primerov kožnega melanoma (43–47 %) pojavilo na trupu (C43.5). Pri 20–25 % je bolezen vzniknila na spodnjem udu, vključno s kolkom (C43.7), ter 13–18 % na zgornjem udu, vključno z ramo (C43.6). Bolezen se je na obrazu (C43.3) pojavila povprečno pri 7 %, na koži lobanje in vratu (C43.4) pa 5 %. Na preostalih mestih (C43.0, C43.1, C43.2, C43.8) je bolezen vzniknila pri manj kot 2 %. 2–4 % primerov niso imeli opredeljenega mesta vznika bolezni (C43.9).

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	580	633	427	621	165	993	172	36	1213
2001	% 47,8	52,2	35,2	51,2	13,6	81,9	14,2	3,0	
2002	789	902	518	872	301	1322	297	58	1691
2006	% 46,7	53,3	30,6	51,6	17,8	78,2	17,6	3,4	
2007	1129	1214	704	1220	419	1785	497	49	2343
2011	% 48,2	51,8	30,1	52,1	17,9	76,2	21,2	2,1	
2012	1417	1271	698	1366	624	2081	548	51	2688
2016	% 52,7	47,3	26,0	50,8	23,2	77,4	20,4	1,9	

PREGLEDNICA 1

Število in delež bolnikov s kožnim melanomom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Diagnoza kožnega melanoma ni nikoli postavljena brez mikroskopske potrditve tumorja. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta površinsko rastoči melanom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 50 % primerov. Pri 32 % primerov histološka vrsta malignega melanoma ni bila natančneje opredeljena.

Za kožnim melanomom je v prvih treh opazovanih obdobjih zbolelo več žensk, v zadnjem obdobju (2012–2016) pa več moških. Največji delež oseb je zbolel v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov s kožnim melanomom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja kožnega melanoma med letoma 1997 in 2016 so bili ob prvem zdravljenju skoraj vsi bolniki (99 %) operirani. Obsevanih je bilo 4 % bolnikov, največ skupaj s kirurškim zdravljenjem. Manj kot 1 % bolnikov je prejemal sistemsko zdravljenje. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju le 1 % bolnikov.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov s kožnim melanomom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

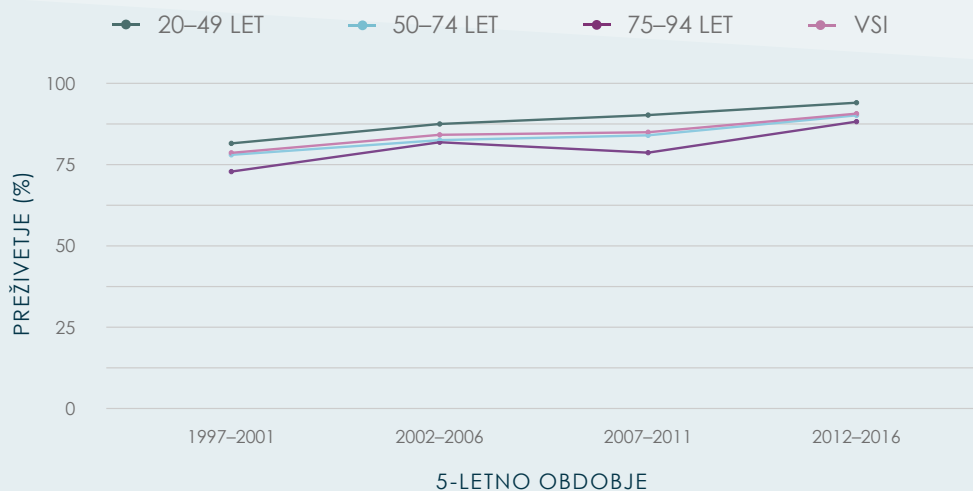
Preživetje / obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	92,5	91,0–94,0	92,9	91,7–94,1	95,1	94,2–95,9	95,4	94,6–96,2
		moški	92,1	89,9–94,3	91,4	89,4–93,4	94,2	92,8–95,5	95,1	93,9–96,2
		ženske	92,9	90,9–94,9	94,2	92,7–95,8	95,9	94,8–97,0	95,8	94,7–96,9
	3-letno	skupaj	78,5	76,2–80,8	80,3	78,5–82,3	84,0	82,5–85,5	85,9	84,6–87,3
		moški	75,0	71,6–78,6	78,4	75,6–81,3	81,2	79,0–83,5	83,8	81,9–85,7
		ženske	81,7	78,7–84,7	82,0	79,6–84,6	86,6	84,7–88,5	88,3	86,6–90,1
	5-letno	skupaj	70,4	67,9–73,0	73,0	70,9–75,2	76,6	74,9–78,3	79,6	78,0–81,3
		moški	65,2	61,4–69,2	69,3	66,1–72,6	71,8	69,2–74,5	76,9	74,6–79,3
		ženske	75,2	71,9–78,6	76,3	73,6–79,1	81,1	78,9–83,3	82,7	80,5–85,0
Čisto	1-letno	skupaj	94,6	93,1–96,2	95,4	94,1–96,7	97,1	96,2–98,0	97,8	97,0–98,6
		moški	94,6	92,4–96,9	94,4	92,3–96,4	96,7	95,3–98,1	97,8	96,7–99,0
		ženske	94,6	92,5–96,7	96,2	94,7–97,8	97,5	96,4–98,7	97,7	96,6–98,9
	3-letno	skupaj	83,7	81,1–86,3	87,2	85,0–89,4	89,2	87,6–90,9	92,6	91,1–94,1
		moški	81,5	77,6–85,5	87,0	83,8–90,4	87,6	85,0–90,2	91,6	89,5–93,9
		ženske	85,7	82,3–89,1	87,2	84,4–90,2	90,7	88,6–92,9	93,6	91,5–95,7
	5-letno	skupaj	78,7	75,7–81,9	84,2	81,5–86,9	84,9	82,8–87,1	90,4	88,3–92,5
		moški	75,4	70,9–80,3	83,9	79,8–88,2	81,8	78,5–85,2	90,0	87,0–93,2
		ženske	81,8	77,9–85,8	84,3	80,8–87,9	87,8	85,2–90,5	90,8	88,0–93,7

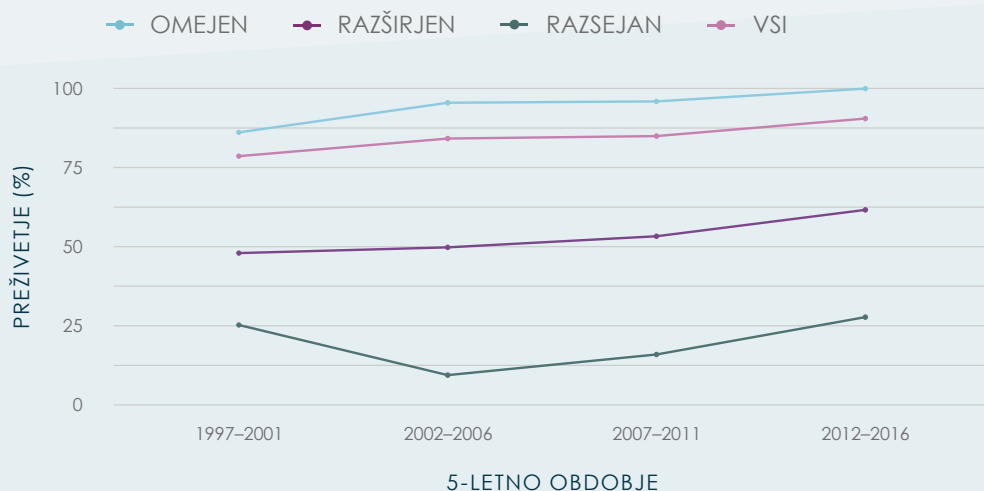
V vseh obdobjih so operacije kožnega melanoma izvajali v vsaj 15 bolnišnicah in drugih zdravstvenih zavodih, največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (52 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (28 %) in zasebnih ordinacijah (15 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemali sistemsko zdravljenje izključno na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Čisto preživetje pri bolnikih s kožnim melanomom se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za skoraj 12 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov s kožnim melanomom v celotnem opazovanem obdobju je preživetje žensk nekoliko boljše, v povprečju za dobre 3 odstotne točke (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov s kožnim melanomom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.



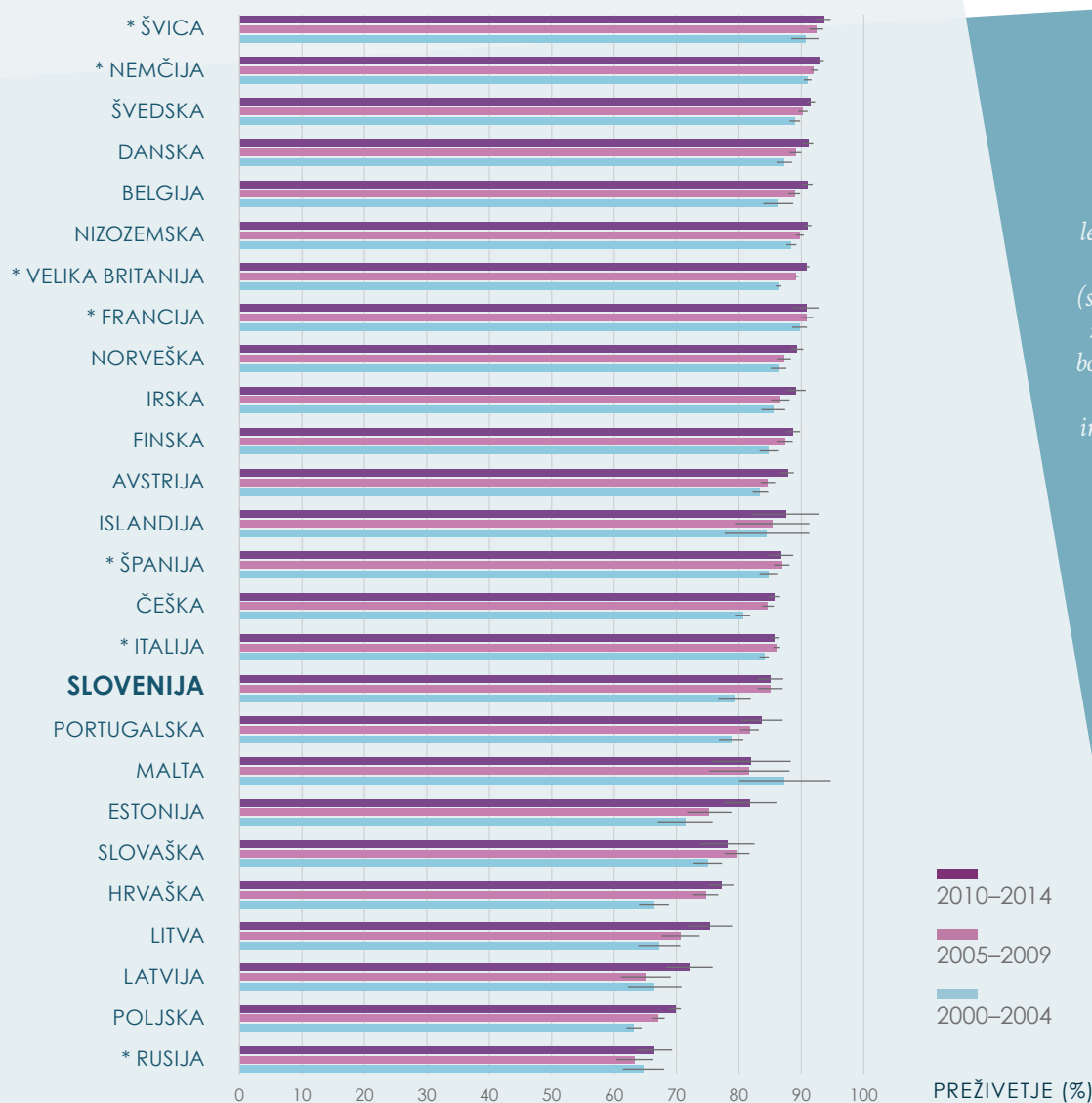


SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov s kožnim melanomom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Kožni melanom je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 4. mestu pri moških in 4. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov s kožnim melanomom. Petletno čisto preži-



SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri kožnem melanomu (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

vetje se po opazovanih obdobjih enakomerno izboljšuje v vseh starostnih skupinah. Najmanjše je pri osebah, starih 75–94 let, nekoliko boljše pri osebah, starih od 50 do 74 let, ter najboljše pri starostni skupini od 20 do 49 let. Preživetje bolnikov s kožnim melanomom je v vseh opazovanih obdobjih v vseh starostnih skupinah večje od 70 %.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem je v zadnjem obdobju skoraj 100-odstotno in se je glede na obdobje 1997–2001 izboljšalo za 14 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je 61-odstotno, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 31-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov s kožnim melanomom v obdobju 1997–2016 se izboljšuje v vseh stadijih.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov s kožnim melanomom v zadnjem petletnem obdobju ni spremenilo glede na predhodno obdobje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 17. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Marko Hočevar, Primož Strojani, Janja Ocvirk

Za potrditev diagnoze melanom je potrebna ekscizija v lokalni anesteziji in histološka verifikacija. Pri bolnikih z melanomom, tanjšim od 1 mm, je za dokončanje zdravljenja potrebna samo reekscizija v lokalni anesteziji. Takšnih je približno 50 % bolnikov z melanomom, zato ne preseneča, da se je v 20 letih za 7,5-krat povečal delež tistih, ki so zdravljeni v zasebnih ambulantah s koncesijo.

Osnovni način zdravljenja melanoma je kirurgija in delež bolnikov, zdravljenih samo kirurško (več kot 90 %), ostaja stabilen vseh 20 let. Prav tako ostajata stabilna deleža bolnikov, ki smo jih zdravili samo z obsevanjem (0,3 %), samo sistemsko (0,1 %) ali z vsemi tremi terapevtskimi načini (0,2 %). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z operacijo in nato z adjuvantnim sistemskim zdravljenjem, opazamo padec z 1,2 % na 0,8 % in 0,2 %, kar lahko pripišemo upadanju zdravljenja z interferonom. V drugem in pozneje tudi v tretjem opazovanem obdobju se je močno povečal tudi delež bolnikov, zdravljenih z operacijo in adjuvantno radioterapijo. To sovпада z uvedbo multidisciplinarne obravnave bolnikov in vključuje predvsem bolnike s področno razširjeno boleznijo.

Ob postavitvi diagnoze skozi čas opazamo manj primerov omejene bolezni na račun porasta regionalno razširjene bolezni, kar je posledica uvedbe biopsije varovalne bezgavke leta 1999 in s tem odkrivanja regionalnih metastaz že v klinično okultni fazi. Delež bolnikov s sistemskim razsojem že ob postavitvi diagnoze ostaja v celotnem obdobju stabilen in znaša 2–3 %.

Petletno opazovano in čisto preživetje celotne skupine bolnikov je v opazovanem obdobju nenehno naraščalo. Razlog za to gre iskati v nenehnem izboljševanju preživetja bolnikov z lokaliziranim in regionalno napredovalim stadijem bolezni (ob postavitvi diagnoze). Tako se je bolnikom z lokaliziranim stadijem bolezni petletno čisto preživetje izboljšalo, s 86 % v obdobju 1997–2001 na 100 % v obdobju 2012–2016, in bolnikom z regionalno napredovalim stadijem bolezni, z 48 % v obdobju 1997–2001 na 61 % v obdobju 2012–2016. Oboje je posledica zgodnejše diagnoze in natančnejše zamejitve bolezni ob postavitvi diagnoze. Pri bolnikih z lokalizirano boleznijo odkrivamo vse tanjše melanome, tako da sta v zadnjem obdobju že dve tretjini vseh tanjši od 1,5 mm. Hkrati so bolniki s klinično okultnimi metastazami v regionalnih bezgavkah zdaj pravilno uvrščeni v regionalno napredovali stadij, in ne več v lokaliziran stadij. V skupini z regionalno napredovalim stadijem je bilo med letoma 2012 in 2016 z biopsijo varovalne bezgavke odkritih že 80 % klinično okultnih metastaz. Pri bolnikih z oddaljenimi zasevki po upadu preživetja v prvih treh opazovanih obdobjih opazujemo ponoven porast med letoma 2012 in 2016, kar je posledica uvedbe novih sistemskih zdravljenj.

S starostjo preživetje bolnikov z melanomom zaradi pešanja zmožnosti imunskega sistema pričakovano pada. Kljub temu beležimo izboljšanje preživetja po posameznih časovnih obdobjih pri vseh starostih.

Primerjava preživetja slovenskih bolnikov z melanomom s preživetji v drugih evropskih državah med letoma 2010 in 2014 pokaže zelo dobro ujemanje z bruto družbenim proizvodom v posamičnih državah. Tiste z višjim bruto družbenim proizvodom in posledično boljšim socialnoekonomskim stanjem dosegajo večja petletna čista preživetja. Ker je socialnoekonomski status pomemben prognostičen dejavnik pri bolnikih z melanomom, je to opažanje pričakovano.

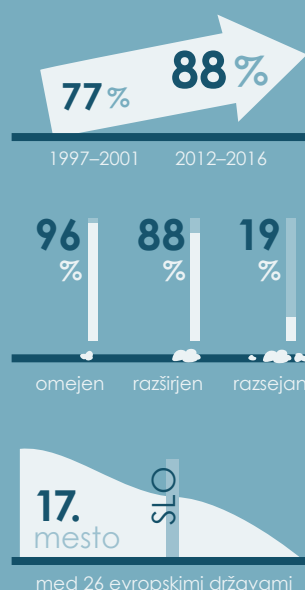
Literatura

Pregled obravnave bolnikov s kožnim melanomom v Sloveniji za incidenčna leta 2011–2016, Poročilo, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2017.

C50

DOJKA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom dojk na leto povprečno zbolelo 1.322 žensk, umrlo pa 400. Rak dojk se pojavlja tudi pri moških, vendar veliko redkeje, v povprečju do 10 primerov na leto. V tej analizi so uporabljeni le podatki za raka dojk pri ženskah. Kot prikazuje slika 1, je incidenca naraščala v celotnem opazovanem obdobju. V obdobju 2007–2016 se je groba incidenčna stopnja za raka dojk pri ženskah povečevala za 1,7 % na leto, povečanje je statistično značilno. Približno polovico novih primerov je mogoče pripisati staranju prebivalstva. Umrljivostne stopnje raka dojk se zmanjšujejo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja za raka dojk pri ženskah zmanjševala za 1 % na leto. Slovenija je leta 2008 začela uvajati presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk – program DORA. Program se je širil postopoma in celotno pokritost države dosegel leta 2018, leta 2014 je pokrival približno 40 % žensk v ciljni populaciji (50–69 let). Ob uvedbi nacionalnega presejalnega programa je pričakovan prehodni porast števila novih primerov raka, saj se ga ciljano išče, dolgoročen cilj pa je padec umrljivosti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka dojk v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je živelo 17.317 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom dojke. Med njimi je 1.350 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 4.580 oseb pred enim do štirimi leti in 7.225 oseb, ki so prejele diagnozo pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 22.713 primerov bolnic v starosti od 20 do 94 let; 245 primerom (1 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V posameznih opazovanih obdobjih nekaj manj kot polovica bolnic ni imela opredeljene lokacije tumorja v dojki (C50.9), med opredeljenimi mesti pa se je največ primerov, dobra petina (21–24 %), pojavila v zgornjem zunanjem kvadrantu dojke (C50.4). Okoli 5 % rakov dojke je vzniknilo v osrednjem delu (C50.1), zgornjem notranjem kvadrantu (C50.2) ali spodnjem zunanjem kvadrantu dojke (C50.5).

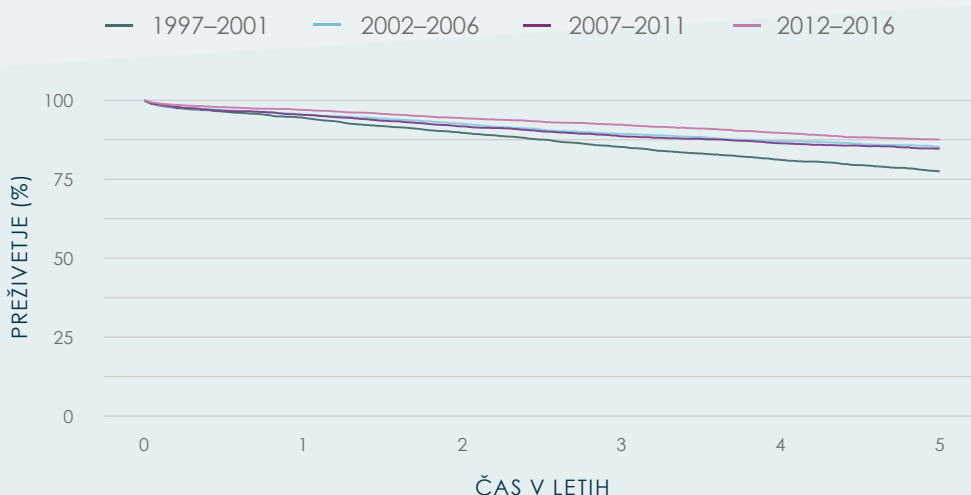
ŽENSKE	Starost			Stadij			VSE
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	1152	2822	813	2307	1955	467	4787
2001	% 24,1	59,0	17,0	48,2	40,8	9,8	
2002	1185	3235	1049	2762	2261	406	5469
2006	% 21,7	59,2	19,2	50,5	41,3	7,4	
2007	1164	3461	1260	2948	2472	437	5885
2011	% 19,8	58,8	21,4	50,1	42,0	7,4	
2012	1333	3864	1375	3587	2530	441	6572
2016	% 20,3	58,8	20,9	54,6	38,5	6,7	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnic z rakom dojke po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Manj kot 4 % bolnic v vsakem obdobju (v zadnjem petletnem obdobju manj kot 0,5 %) ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. Skoraj vsi primeri mikroskopsko potrjene bolezni (več kot 90 %) so bili adenokarcinomi.

Največji delež žensk je zbolel v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1). V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v primerjavi s predhodnimi obdobji opazen porast odkritih rakov v omejenem stadiju, kar je deloma mogoče pripisati tudi učinku programa DORA, ki rake odkriva v zgodnejših fazah.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnic z rakom dojke po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja raka dojk med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 44 % bolnic operiranih in so hkrati prejele sistemsko zdravljenje ter obsevanje, 30 % bolnic pa je poleg operacije prejelo še sistemsko zdravljenje brez obsevanja. V opazovanem obdobju se povečuje delež bolnic, ki so ob prvem zdravljenju prejele vse tri oblike zdravljenja (1997–2001: 31 %, 2012–2016: 55 %). Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 3 % bolnic, ta delež pa se je v opazovanih petletnih obdobjih zmanjševal.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotim intervalom zaupanja – IZ) bolnic z rakom dojk po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

ŽENSKE		1997	(95% IZ)	2002	(95% IZ)	2007	(95% IZ)	2012	(95% IZ)
Preživetje / Obdobje		2001		2006		2011		2016	
Opazovano	1-letno	92,6	91,9–93,4	93,6	93,0–94,3	93,5	92,9–94,2	95,3	94,7–95,8
	3-letno	80,4	79,3–81,5	83,7	82,8–84,7	83,9	82,9–84,8	87,4	86,6–88,2
	5-letno	70,2	68,9–71,5	76,2	75,1–77,3	77,1	76,1–78,2	79,8	78,8–80,9
Čisto	1-letno	94,5	93,7–95,2	95,5	94,8–96,2	95,4	94,7–96,0	96,9	96,4–97,5
	3-letno	85,2	84,0–86,5	89,3	88,2–90,4	88,6	87,6–89,7	92,2	91,3–93,1
	5-letno	77,5	76,0–79,0	85,2	83,8–86,7	84,7	83,4–86,0	87,6	86,3–88,9

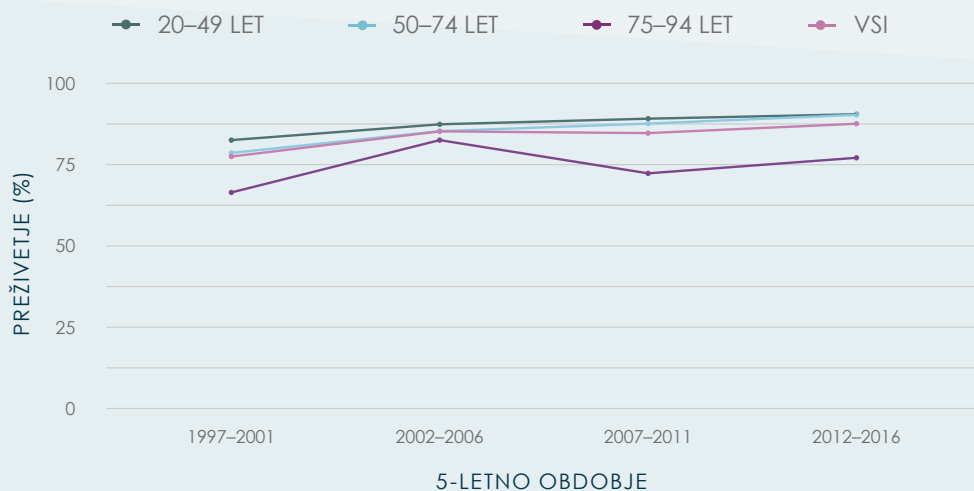
V kateremkoli obdobju so operacije raka dojk izvajali v vsaj 12 bolnišnicah, v zadnjem petletnem obdobju v devetih. Največ operacij so v tem obdobju opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (71 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (17 %), Splošni bolnišnici Nova Gorica (6 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (3 %) in Splošni bolnišnici Celje (2 %). Bolnice so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemale sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (75 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (19 %), Splošni bolnišnici Nova Gorica (4 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (2 %) in Splošni bolnišnici Celje (2 %).

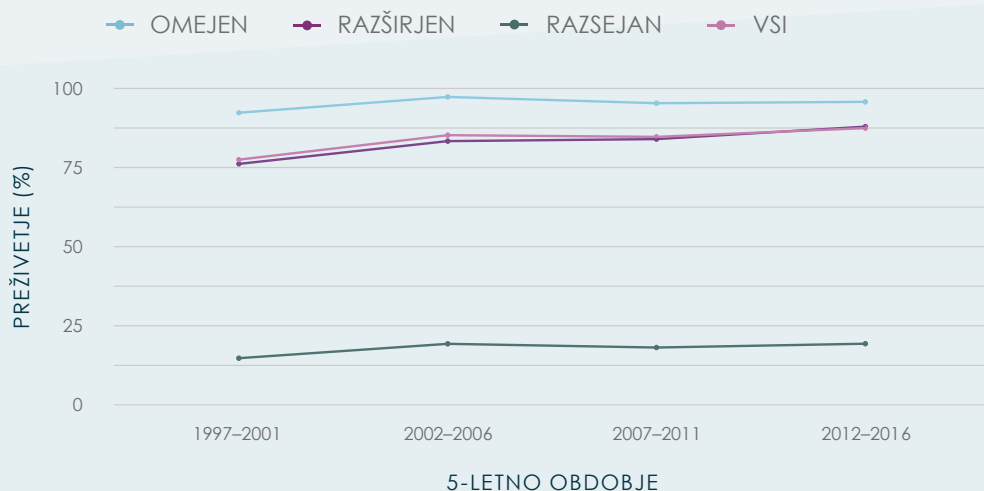
Preživetje bolnic z rakom dojk se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V obravnavanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za dobrih 10 odstotnih točk.

Rak dojk je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 2. mestu pri ženskah.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojk po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

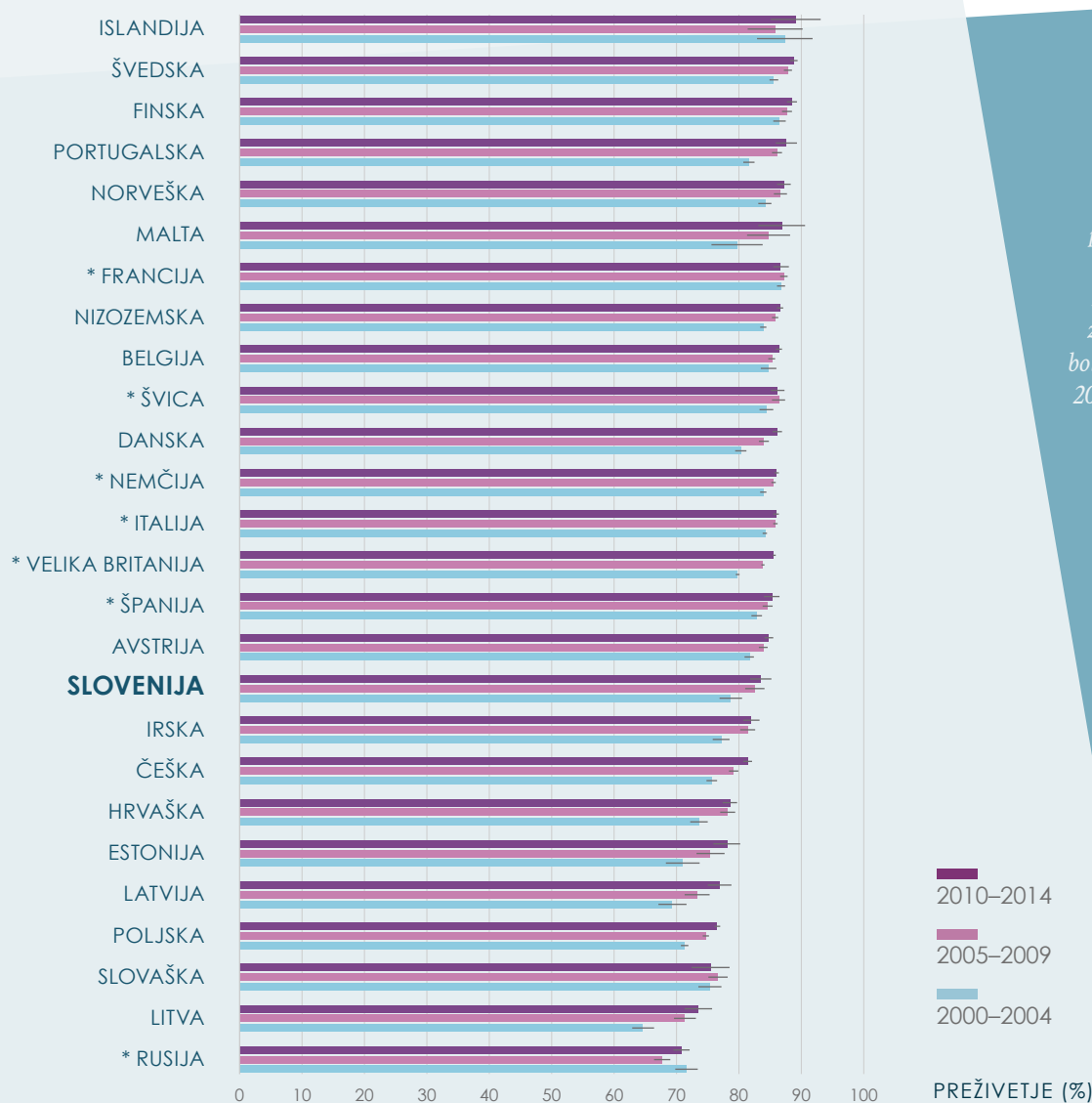
Petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojke po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnic z rakom dojke. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri starih 75–94 let. Preživetje bolnic starih od 50 do 74 let v celotnem opazovanem obdobju dohiteva čisto preživetje mlajših od 50 let. V zadnjem obdobju (2012–2016) je čisto preživetje zbolelih pred 50. letom in zbolelih v starosti od 50 do 74 let skoraj enako in je nekaj več kot 90-odstotno.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku dojke (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnice, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*



Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnic z omejeno obliko bolezni je v zadnjem obdobju preseglo 96 %. Petletno čisto preživetje bolnic z razširjenim stadijem dosega skoraj 88 %, pri bolnicah z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le nekaj manj kot 20-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnic z rakom dojke med letoma 1997 in 2016 se izboljšuje v vseh stadijih, najbolj pri razširjeni obliki bolezni.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnic z rakom dojke po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolnicami, ki so zbolele v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 17. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Janez Žgajnar

Najpomembnejša ugotovitev analize predloženih podatkov je, da se preživetje bolnic z rakom v Sloveniji še naprej izboljšuje. Največji napredek je bil narejen v prvem obdobju (1997–2001), k čemur je brez dvoma največ prispevalo doslednejša uvedba sistemskega zdravljenja in uvajanje novih zdravil. V opazovanih obdobjih se namreč porazdelitev stadijev ni pomembno spremenila, nekaj manj je bilo ob diagnozi le razsejane bolezni (10 % : 7 %), kar pa ne razloži skupnega izboljšane preživetja v tem obdobju. Če pogledamo osnovne načine zdravljenja bolnic, ugotovimo, da se je najbolj povečal delež bolnic, ki so bile zdravljene z vsemi tremi modalitetami (kirurško, sistemsko in obsevanje), in sicer z 31 % v prvem obdobju na 55 % v zadnjem obdobju. In obratno, delež bolnic, ki so bile zdravljene samo lokoregionalno (kirurgija z obsevanjem ali brez njega), pada. Poleg novih možnosti sistemskega zdravljenja k temu prispeva tudi skrb za multidisciplinarno obravnavo vseh (ali vsaj večine) bolnic v Sloveniji.

Petletno preživetje je pričakovano najboljše pri lokaliziranih stadijih, kjer je tudi napredek od leta 1997 do 2016 v odstotkih po pričakovanju sorazmerno skromnejši (z 92 % na 96 %). Pri bolnicah s prizadetimi področnimi bezgavkami se je v istem obdobju preživetje povečalo za skoraj 12 odstotnih točk, ostaja pa bistveno manjše v primerjavi z lokaliziranim stadijem (88 % : 96 %). Prav pri zniževanju povprečnega stadija je še precej možnosti za napredek. Predloženi podatki zajemajo namreč obdobja, ko organiziranega presejalnega programa za raka dojke (program DORA) bodisi sploh ni bilo (do leta 2008) bodisi je leta 2011 potekal v zelo omejenem obsegu. Tako je bilo v programu DORA leta 2011, ko je pokrival približno 20 % ciljne populacije, odkritih 125 invazivnih rakov (približno desetina vseh rakov v Sloveniji), od katerih je bilo kar 70 % lokaliziranih. Za primerjavo: med letoma 2007 in 2011 je bil povprečni delež lokaliziranih rakov v Sloveniji 50-odstoten. Predvidevamo lahko, da se bo ob polnem pokritju Slovenije s programom DORA delež lokaliziranih rakov bistveno povečal.

Delež bolnic po starostnih skupinah kaže na manjšanje deleža mlajših bolnic (pod 50. letom) ter večanje deleža starih 75–94 let, kar je posledica demografskih gibanj. Preživetje se v vseh starostnih skupinah izboljšuje, razen v najstarejši; slednje lahko pripišemo tako višjemu povprečnemu stadiju bolezni (ni presejanja) kot nezmožnosti bolnic, da izpeljejo vsa zdravljenja, ki so na razpolago.

Bolnice z rakom dojke so v veliki večini začele prvo specifično zdravljenje v dveh ustanovah, Onkološkem inštitutu Ljubljana ter Univerzitetnem kliničnem centru Maribor. V drugih štirih ustanovah, kjer želijo še naprej obdržati zdravljenje bolnic z rakom dojke, je v obdobju 2012–2016 skupno le 11 % (1,4–5,6 %) ali skupno povprečno 146 bolnic na leto, kar ne dosega minimalnega standarda za en sam center za zdravljenje raka dojke po evropskih smernicah (150 bolnic na leto). Od leta 2019 dalje je pričakovati prerazporeditev dela bolnic med Onkološkim inštitutom Ljubljana in Univerzitetnim kliničnim centrom Maribor z vzpostavitvijo diagnostičnega centra programa DORA v slednjem ter nadaljnji upad števila bolnic z rakom dojke v Splošni bolnišnici Celje in Splošni bolnišnici Slovenj Gradec s popolnim pokritjem Slovenije s programom DORA. Zato je skrajni čas, da zdravljenje raka dojke centraliziramo v največ tri centre v Sloveniji, v katerih je smiselna naložba v kadre in opremo.

Preživetje bolnic z rakom dojk v Sloveniji je bilo v obdobju 2010–2014 po raziskavi CONCORD-3 nekoliko pod povprečjem evropskih držav. Pomembno pri tem je, da se preživetje izboljšuje in da je zaostanek za najboljšimi vse manjši.

Tanja Marinko

Zdravljenje raka dojk je pri večini bolnic multidisciplinarno. V vseh štirih opazovanih obdobjih je bilo največ bolnic zdravljenih z operacijo, obsevanjem in sistemskim zdravljenjem. Delež bolnic, ki so prejele vse tri najpomembnejše vrste zdravljenja, se je skozi obdobja povečeval; tako je v obdobju 1997–2001 znašal 31 % (1.464 bolnic), v obdobju 2012–2016 pa 55 % (3.634 bolnic), kar je več kot dvakrat toliko kot v obdobju 1997–2001. V nasprotju s tem se je delež bolnic, ki so bile zdravljene samo z operacijo in sistemskim zdravljenjem, zmanjšal (v obdobju 1997–2001 35 %, v obdobju 2012–2016 pa 23 %), kar pomeni, da se pri zdravljenju bolnic vse večkrat odločamo tudi za radioterapijo. Trend je deloma odraz tega, da se v opazovanih obdobjih spreminja porazdelitev rakov po stadijih (delež rakov ob diagnozi, omejenih na dojko, raste: z 48 % v obdobju 1997–2001 na 55 % v obdobju 2012–2016, pada pa delež metastatskih rakov: z 10 % na 7 %), saj radioterapijo pri nemetastatskem raku dojk praviloma priključimo kirurškemu zdravljenju, deloma pa tega, da bolnice z razsejano boleznijo živijo dlje (petletno preživetje: 1997–2001: 15 %, 2012–2016: 19 %) in zato pogosteje potrebujejo tudi paliativno obsevanje.

Delež bolnic, ki so zdravljene samo z radioterapijo, je v vseh obdobjih pričakovano zelo majhen (0,1–0,3 %), saj je radioterapija kot edina vrsta zdravljenja indicirana le pri redkih bolnicah.

Tehnika obsevanja bolnic z rakom dojk se je od leta 1997 izjemno posodobila. Od leta 2007 pri bolnicah z rakom dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana uporabljamo 3D-tehniko obsevanja, v zadnjem obdobju pa tudi druge, še bolj izpopolnjene tehnike, ki omogočajo natančno opredelitev prejete doze tako na tarčno tkivo kot zdrava tkiva. Tako lahko tarčno tkivo bolj natančno obsevamo, zdrava tkiva pa veliko bolje zaščitimo pred sevanjem, kar je zlasti pomembno, kadar tarčno tkivo leži v bližini srca. Z modernimi tehnikami obsevanja smo izjemno zmanjšali kardiotsičnost radioterapije in s tem izboljšali preživetje bolnic z rakom dojk.

Pri bolnicah z nemetastatsko boleznijo zdravljenje z dopolnilnim obsevanjem pomembno vpliva na preživetje. Rezultati najnovejših raziskav pa nakazujejo na izboljšanje preživetja tudi pri bolnicah z oligometastatsko boleznijo, ki so bile zdravljene s stereotaktičnim obsevanjem. Prispevek novih, tehnološko izjemno zahtevnih pristopov radioterapije, usmerjenih v uničenje posameznih maloštevilnih zasevkov, bo v bodoče skupaj z novimi vrstami sistemskega zdravljenja brez dvoma vplival tudi na izboljšanje preživetja bolnic z metastatskim rakom dojk.

Simona Borštnar

Število novozbolelih za rakom dojk je v zadnjih dveh desetletjih še naprej naraščalo. Rak dojk tako še vedno trdno zavzema prvo mesto med vsemi raki pri ženskah v Sloveniji. Razveseljivo je, da je vedno večji delež rakov odkrit, ko je klinično in radiološko omejen le na dojko (lokalizirana bolezen). Zaradi tega se je v enakih obdobjih zmanjšal delež bolnic z zasevki v regionalnih bezgavkah (regionalno boleznijo), vedno manjši je tudi delež bolnic s primarno razsejanim rakom. Razlog za spremembo razmerij med stadiji je lahko deloma boljša ozaveščenost žensk in boljša dostopnost do diagnostičnih preiskav, v zadnjih letih pa se že kaže tudi vpliv presejalnega programa DORA, ki se je začel v letu 2008 in je postopoma pokrival vedno večji del države. V njegovo korist govori dejstvo, da je bila migracija stadijev najbolj izrazita prav v zadnjem petletnem obdobju.

Po pričakovanjih je še nadalje prisoten trend izboljšanja preživetja pri bolnicah tako z lokalizirano kot regionalno boleznijo, oboje pa je v največji meri rezultat boljšega in širše uporabljenega dopolnilnega sistemskega zdravljenja, vključno z uvajanjem zdravil anti-HER2 pri HER2-pozitivnih rakih. Delež bolnic, ki so prejele sistemsko zdravljenje, se je povečal z 81 % v obdobju 1997–2001 na 90 % v obdobju 2012–2016. Petletno preživetje ne glede na stadij bolezni se je v 20 letih povečalo s 77 % na 88 %. Izboljšanje v tem obdobju je bilo zaznati pri lokaliziranem raku, kjer največ k ozdravitvi doprinese

lokalno zdravljenje, nekaj manj kot 4 odstotne točke, pri regionalni bolezni, kjer je vpliv sistemskega zdravljenja še pomembnejši, pa skoraj 12 odstotnih točk. Tako pri lokaliziranem kot regionalnem raku je bilo v opazovanem obdobju izboljšanje preživetja večinoma doseženo med letoma 2002 in 2006, v nadaljnjih 10 letih pa se je sicer še nakazano izboljševalo, vendar rast ni več statistično značilna. Rezultat je pravzaprav pričakovan, saj je bil največji premik v učinkovitem dopolnilnem sistemskega zdravljenju dosežen prav na prelomu tisočletja z učinkovitejšimi kemoterapevtskimi shemami, s priključitvijo taksanov in izbiro dozno gostih shem pri bolnicah z večjim tveganjem ponovitve bolezni, širšimi indikacijami za dopolnilno hormonsko zdravljenje ter tudi uporabo zaviralcev aromataze pri pomenopavznih bolnicah. Uvajanje trastuzumaba pri HER2-pozitivnih rakah leta 2005, ki izboljšuje preživetje pri tej podskupini bolnic, glede na le 15-odstotni delež tega podtipa ni privedlo do značilnega izboljšanja preživetja cele populacije bolnic z rakom dojke.

V nasprotju z lokaliziranim in regionalnim stadijem bolezni pa v zadnjih 15 letih ni zaznati trenda boljšega preživetju pri bolnicah s primarno razsejano boleznijo, kjer je bilo sicer doseženo izrazito izboljšanje petletnega preživetja na prehodu tisočletja s 15 % v obdobju 1997–2001 na 19 % v obdobju 2002–2006. To sovpada s širšo uporabo antraciklinov ter uvajanjem taksanov in kapecitabina, novimi hormonskimi zdravili (zaviralci aromataze) pri hormonsko odvisnem raku ter tudi z uvajanjem trastuzumaba pri bolnicah s HER2-pozitivnim rakom, ki se je začel pri razsejani bolezni uporabljati pet let prej kot v dopolnilnem zdravljenju. V naslednjem desetletju do nadaljnega izboljšanja ni prišlo. Podobne rezultate poročajo tudi v nekaterih evropskih državah (Francija, Švedska), medtem ko ameriški rezultati kažejo že 27-odstotno petletno preživetje.

Še vedno ugotavljamo slabše preživetje bolnic, starih 75–94 let, kar pa ne velja le za Slovenijo, ampak je širši problem. Gre večinoma za krhke bolnice s spremljajočimi boleznimi, kar pogosto onemogoča izvedbo ustreznega dopolnilnega sistemskega zdravljenja. Velika težava je tudi pomankanje rezultatov kliničnih raziskav za to populacijo bolnic, saj jih raziskave večinoma ne vključujejo. Razveseljivo je, da se je preživetje v zadnjem petletnem obdobju izboljšalo in ponovno nekoliko bolj približalo preživetju mlajših bolnic. To je najverjetneje posledica dejstva, da smo ta problem pred leti že zaznali in se usmerili h geriatrični oceni teh bolnic ter izvedbi ustreznega, bolnicam prilagojenega zdravljenja, kar vključuje tudi eskalacijo zdravljenja pri tistih, ki so za to sposobne.

V naslednjem obdobju lahko glede na presejalni program DORA, ki zdaj pokriva celotno državo, pričakujemo nadaljnjo migracijo stadijev v korist (še) večjega deleža bolnic z lokaliziranim rakom, s tem pa izboljšanje preživetja cele populacije s približanjem skupne krivulje, ki zdaj popolnoma sovpada s preživetjem regionalne bolezni, proti lokalno omejeni bolezni. V preživetju primarno razsejanega raka pa se bo morda krivulja preživetja ponovno obrnila navzgor z uporabo zaviralcev od ciklina odvisnih kinaz 4/6, ki smo jih začeli uporabljati leta 2018 in jih skupaj s hormonskim zdravljenjem prejme okoli 70 % vseh bolnic z razsejano boleznijo.

Literatura

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341–52.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432–44.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–717.

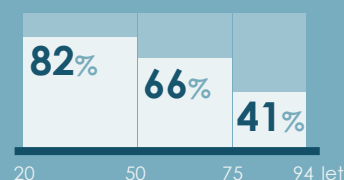
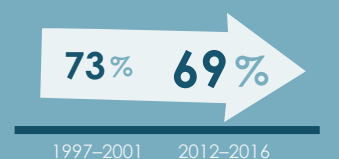
Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–35.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–16.

- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019; 393: 1440–52.
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer* 2018; 96: 17–24.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
- Mislang AR, Cheungb KL, Hamaker ME, et al. Controversial issues in the management of older adults with early breast cancer. *Journal of Geriatric Oncology* 2017; 8(6): 397–402.
- Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2051–58.
- Rehmar JC, Jensen MB, McGale P, Lorenzen EL, Taylor C, Darby SC, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977–2005. *Radiother Oncol* 2017; 123(2): 299–305.
- Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast* 2017 Feb; 31: 46–50.

MATERNIČNI VRAT

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



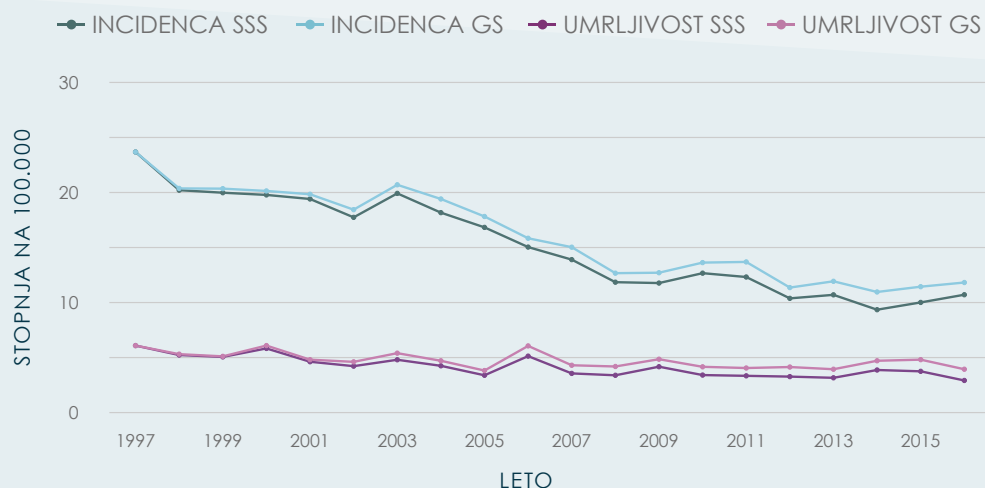
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom materničnega vratu na leto povprečno zbolelo 120, umrlo pa 45 žensk. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje raka materničnega vratu padale v celotnem opazovanem obdobju. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za rak materničnega vratu statistično značilno zmanjševala za 2,5 % na leto. Umrljivostne stopnje raka materničnega vratu se pomembno ne spreminjajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka materničnega vratu zmanjševala za 0,2 % na leto. Slovenija je leta 2003 (po predhodnem pilotnem projektu organiziranega presejanja) uvedla državni presejalni program za odkrivanje predrakavih in zgodnjih rakavih sprememb na materničnem vratu – program ZORA. Namen programa ZORA je zmanjšati zboleznost in umrljivost za rakom materničnega vratu v Sloveniji.

Konec decembra 2016 je živelo 3.523 žensk, ki so kadarkoli zbolele za rakom materničnega vratu.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1997–2016.



Med njimi je 114 žensk prejelo diagnozo pred manj kot eno letom, 340 žensk pred enim do štirimi leti in 2.623 žensk pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 3.286 primerov bolnic v starosti od 20 do 94 let; 11 primerom (0,3 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V posameznih opazovanih obdobjih 47–93 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C53.9), število neopredeljenih primerov z leti narašča. Med opredeljenimi mesti pa se je največ primerov (3–43 %) pojavilo na zunanji steni materničnega vratu (C53.1). 3–9 % rakov je vzniknilo na notranji steni materničnega vratu (C53.0) ter 2–3 % kot preraščajoča lezija materničnega vratu (C53.8).

ŽENSKE	Starost			Stadij			VSE
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	614	362	80	586	431	32	1056
2001	% 58,1	34,3	7,6	55,5	40,8	3,0	
2002	526	319	91	572	317	40	936
2006	% 56,2	34,1	9,7	61,1	33,9	4,3	
2007	337	286	74	386	247	60	697
2011	% 48,4	41,0	10,6	55,4	35,4	8,6	
2012	236	280	81	269	248	74	597
2016	% 39,5	46,9	13,6	45,1	41,5	12,4	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnic z rakom materničnega vratu po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Manj kot 1 % bolnic v vsakem obdobju ni imel mikroskopsko potrjene bolezni. Večina primerov mikroskopsko potrjene bolezni (v zadnjem obdobju več kot 77 %) so bili ploščatocelični karcinomi, 19 % je bilo adenokarcinomov.

Največji delež žensk je v prvih treh opazovanih obdobjih zbolel v starosti od 20 do 49 let, v zadnjem obdobju pa v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka materničnega vratu med letoma 1997–2016 je bilo ob prvem zdravljenju 45 % bolnic izključno operiranih, 20 % pa izključno obsevanih. Zdravljenje z operacijo in



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnic z rakom materničnega vratu po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

obsevanjem je prejelo 19 % bolnic, z obsevanjem in sistemskim zdravljenjem pa 6 % bolnic. Sistemsko zdravljenje je v katerikoli kombinaciji prejelo 11 % bolnic. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 6 % bolnic, ta delež je v opazovanih petletnih obdobjih podoben.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnic z rakom materničnega vratu po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

ŽENSKE		1997	(95% IZ)	2002	(95% IZ)	2007	(95% IZ)	2012	(95% IZ)
Preživetje / Obdobje		2001		2006		2011		2016	
Opazovano	1-letno	87,9	85,9–89,9	88,7	86,7–90,7	85,2	82,6–87,9	85,4	82,6–88,3
	3-letno	76,3	73,8–78,9	77,9	75,3–80,6	72,3	69,0–75,7	71,3	67,8–75,1
	5-letno	71,0	68,3–73,8	73,2	70,4–76,1	68,1	64,7–71,7	66,2	62,4–70,2
Čisto	1-letno	88,5	86,5–90,5	89,3	87,3–91,4	85,9	83,3–88,7	86,3	83,4–89,2
	3-letno	77,8	75,2–80,5	79,5	76,8–82,4	73,7	70,3–77,2	73,4	69,7–77,3
	5-letno	73,1	70,2–76,0	75,4	72,4–78,6	70,3	66,7–74,1	69,0	64,7–73,7

V vseh obdobjih so operacije raka materničnega vratu izvajali v vsaj 15 bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (71 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (9 %), v preostalih bolnišnicah pa v manj kot 5 %. Bolnice so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemale sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (90 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (10 %).

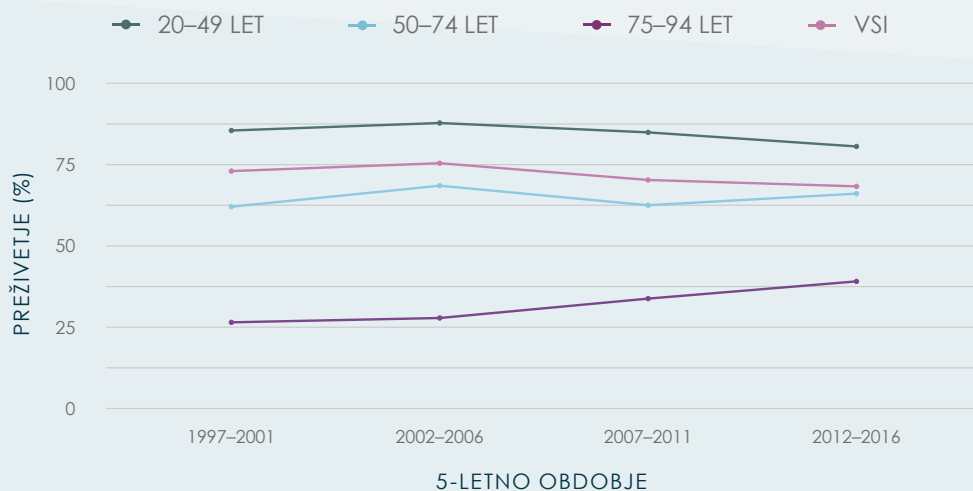
Preživetje bolnic z rakom materničnega vratu glede na leto postavitve diagnoze ostaja podobno (slika 2, preglednica 2). V obravnavanih 20 letih se petletno čisto preživetje giblje pri 69–75 %.

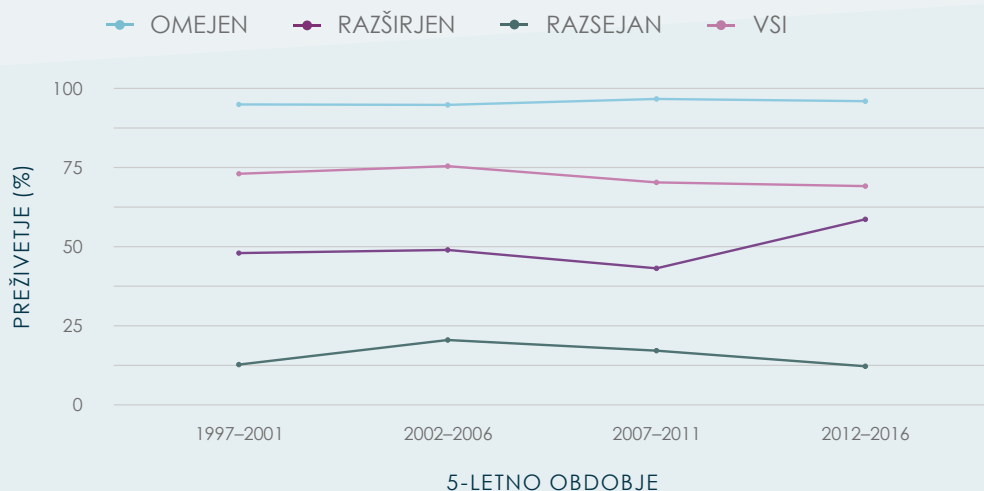
Rak materničnega vratu je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 7. mestu pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnic z rakom materničnega vratu. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri tistih, starih 75–94 let, in se je v zadnjem opazovanem obdobju (2012–2016) v primerjavi s prvim (1997–2001) izboljšalo za 15 odstotnih točk. Preživetje ob diagnozi bolnic, starih od 50 do 74 let, se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 62–69 %, čisto preživetje mlajših od 50 let pa pri 82–88 %.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnic z rakom materničnega vratu po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

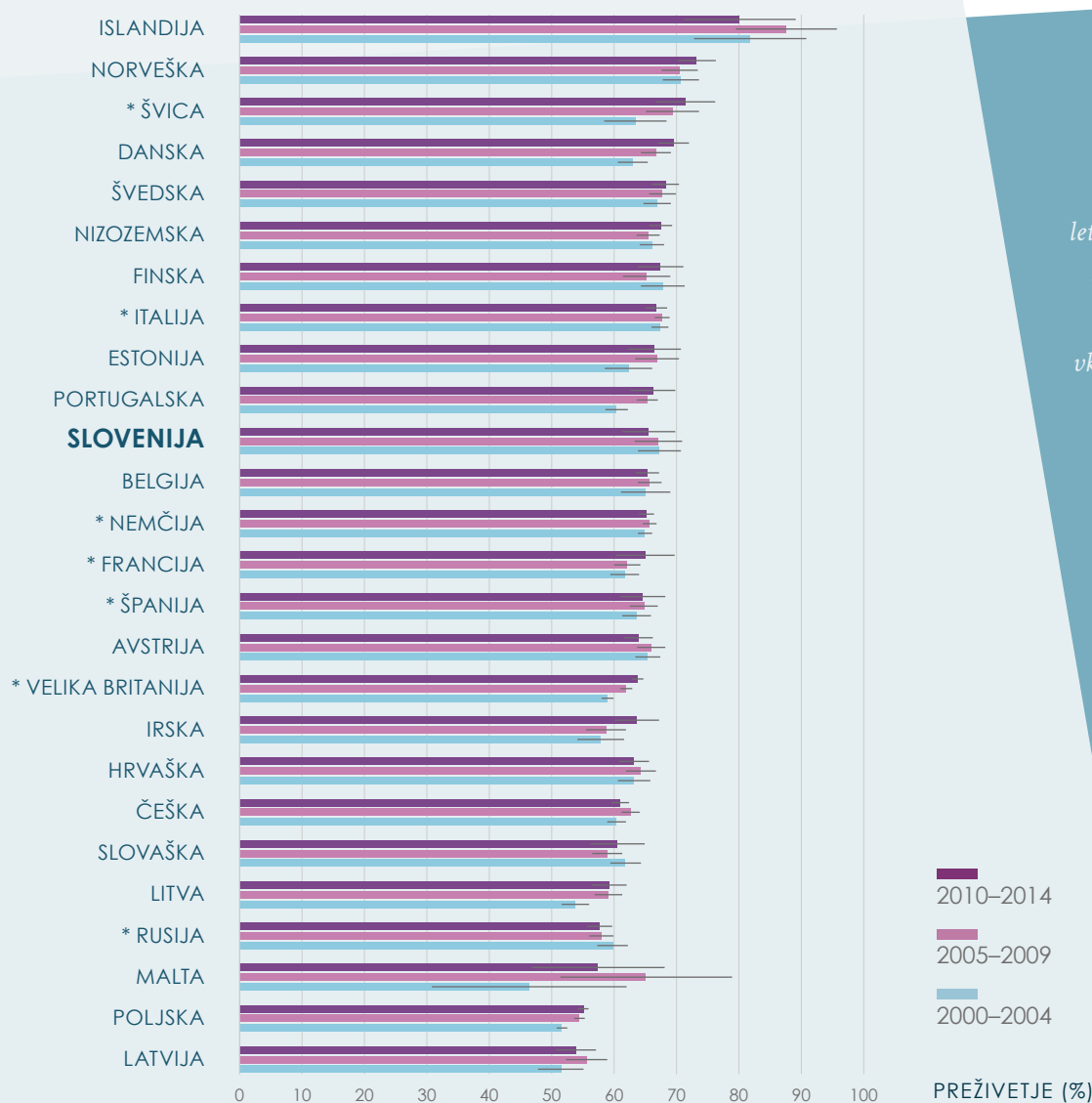
Petletno čisto preživetje bolnic z rakom materničnega vratu po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnic z omejeno obliko bolezni je v zadnjih dveh obdobjih presežlo 96 %. Petletno čisto preživetje bolnic z razširjenim stadijem se približuje 60 %, pri bolnicah z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je v zadnjem opazovanem obdobju le nekaj več kot 11-odstotno.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku materničnega vratu (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnice, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*



Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnic z rakom materničnega vratu po petletnih obdobjih nekoliko poslabšalo, vendar upad ni statistično značilen (slika 5). Z bolnicami, ki so zbolele v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 11. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Borut Kobal

Zahvaljujoč državnemu presejalnemu programu za zgodnje odkrivanje predrakavih in zgodnjih raka-vih sprememb materničnega vratu (program ZORA) se incidenca raka materničnega vratu v opazo-vanem obdobju zmanjšuje. Kirurško zdravljenje tega raka je v tem obdobju doživelo največ sprememb. Postopoma smo opustili radikalno histerektomijo pri stadiju IB2, pri stadiju IB1 pa poleg klinične oce-ne stadija začeli upoštevati tudi radiološko oceno zasevanja v parametrije in pelvične bezgavke. Tako je delež zdravljenih izključno s kirurgijo v obdobju 2012–2016 padel na 40 %. To si lahko razlagamo z uvedbo smernic za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu leta 2012, ko smo uvedli adjuvantno obsevanje na podlagi končne ocene histopatoloških prognostičnih dejavnikov: diferenciacije, globine invazije v stromo in prisotnosti limfovaskularne invazije.

Individualiziran pristop pri zdravljenju raka materničnega vratu, predvsem z natančnejšo predopera-tivno oceno tumorja, je poleg onkološkega izhoda zdravljenja pomemben tudi za ohranitev kakovosti življenja teh bolnic, ki je ob kombinaciji radikalne kirurgije in dodanega obsevanja slabša.

Največji delež bolnic v prvih treh obdobjih je v starostni skupini od 20 do 49 let, med katerimi jih je veliko z nezaključeno rodnostjo. Od leta 2011 pri teh bolnicah lahko ohranimo rodno sposobnost s kombinacijo laparoskopske limfadenektomije in radikalne odstranitve materničnega vratu (radikalna trahelektomija), s katerima zadostimo principom onkološkega zdravljenja.

Minimalno invaziven kirurški pristop – laparoskopsko asistirana radikalna histerektomija, lapa-roskopska radikalna histerektomija – je bil uveden leta 2014. V primerjavi z odprto kirurgijo so pred-nosti laparoskopskega pristopa v manjši izgubi krvi, krajši hospitalizaciji in hitrejšem okrevanju, z enakim deležem zapletov in primerljivo radikalnostjo posega. Ker naj bi bili rezultati onkološkega zdravljenja po najnovjših podatkih v literaturi slabši, pričakujemo, da se bodo oblikovali kriteriji, katere bolnice so za tak pristop primerne.

Lokalno napredovali rak materničnega vratu primarno zdravimo s kombinacijo radioterapije in soča-sne kemoterapije. Leta 2010 smo v dogovoru z radioterapevti nadgradili slikovno oceno prizadetosti bezgavk z laparoskopsko limfadenektomijo. Kirurški pristop omogoča tudi odstranjevanje pozitivnih bezgavk, kar bi lahko dodatno vplivalo na izboljšanje preživetja, ki se v tej skupini kaže v opazovanem obdobju 2012–2016.

V prihodnosti bo kirurško zdravljenje še bolj individualizirano in bo omejeno na stadije IA1-IB1. Od-ločitev za radikalno kirurgijo bo temeljila na slikovni oceni stadija (magnetna resonanca, ekspertni ultrazvok), odvzemu varovalne bezgavke oziroma na negativnih bezgavkah v medenici, minimalno invazivni kirurški pristop pa bo namenjen le bolnicam s prognostično ugodnim rakom.

Helena Barbara Zobec Logar

Obsevanje pri bolnicah z rakom materničnega vratu se najpogosteje uporabi v sklopu radikalnega zdravljenja in kot pooperativno obsevanje, redkeje pa kot paliativno zdravljenje pri razsejani boleznii in pri bolnicah v slabem splošnem stanju. Vse bolnice so pred začetkom zdravljenja predstavljene na multidisciplinarnem konziliju, ki poda predlog za nadaljnje zdravljenje. Radikalno obsevanje je zdravljenje izbora od stadija IB2 dalje oziroma pri tumorjih, večjih od 4 cm, pri nižjih stadijih pa v

primeru kontraindikacij za operacijo ali takrat, kadar bolnica operacijo odkloni. Od leta 2006 bolnice pred zdravljenjem z radikalnim obsevanjem opravijo MRI medenice in PET/CT ali CT trebuha oziroma prsnega koša. Na podlagi opravljenih preiskav se lahko pred radikalnim obsevanjem opravi limfadenektomija. Ta je lahko pelvična z odstranitvijo sumljivih bezgavk v medenici ali paraaortna pri negativnih pelvičnih bezgavkah. S pooperativnim obsevanjem zdravimo bolnice z velikimi tumorji, globoko invazijo v stromo materničnega vratu oziroma prisotno limfovaskularno invazijo, s pooperativno radiokemoterapijo pa bolnice s pozitivnim ali bližnjim varnostnim robom, zajetostjo parametrijev in pozitivnimi bezgavkami. Če je mogoče, se poskušamo izogniti kombinaciji radikalnega kirurškega zdravljenja in pooperativnega obsevanja zaradi večje možnosti nastanka poznih posledic zdravljenja.

V obdobju 2012–2016 je bilo z obsevanjem s kemoterapijo ali brez nje zdravljenih 22 % bolnic, kar je za 4 odstotne točke manj kot med letoma 2007 in 2011, medtem ko je bilo s pooperativnim obsevanjem s kemoterapijo ali brez nje zdravljenih 31 % bolnic, kar je za 8 odstotnih točk več kot med letoma 2007 in 2011. Večji delež bolnic s kombiniranim zdravljenjem gre pripisati limfadenektomiji pred radikalnim obsevanjem. V istem obdobju se je delež bolnic z lokalizirano obliko bolezni zmanjšal za nekaj več kot 10 odstotnih točk, delež bolnic z regionalno napredovalo boleznijo pa povečal za nekaj več kot 6 %. Delež bolnic, ki so v sklopu prvega zdravljenja z obsevanjem z operacijo ali brez nje prejele dopolnilno sistemsko zdravljenje, se je v obdobju 2012–2016 primerjavi z obdobjem 2007–2011 prepolovil. V obdobju 2012–2016 se je delež bolnic z metastatsko boleznijo povečal za 9 odstotnih točk, kar je hkrati s porastom deleža starejših bolnic (starost 50–94 let) za 9 odstotnih točk in porastom deleža nezdravljenih bolnic za 1 odstotno točko razlog za slabše petletno preživetje vseh bolnic. Preživetje bolnic z lokoregionalno boleznijo, kjer ima obsevanje glavno vlogo, se je med letoma 2012 in 2016 izboljšalo za 15 odstotnih točk v primerjavi z leti 2007 do 2011, medtem ko se je preživetje metastatskih bolnic zmanjšalo za nekaj več kot 5 odstotnih točk, preživetje bolnic z lokalizirano boleznijo pa je ostalo skoraj nespremenjeno in znaša odličnih 96 %. Razlog za slabše preživetje metastatskih bolnic gre najverjetneje iskati tudi v pridruženih boleznih in zato slabši možnosti zdravljenja starejših bolnic.

Petletno preživetje bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji spada v zgornjo polovico preživetja med evropskimi državami in nas uvršča ob bok Belgije in Portugalske.

Izzivi za prihodnost so intenzivnejše zdravljenje metastatske bolezni in zdravljenje starejših bolnic, pri preventivi pa, kako v program ZORA privabiti čim več neodzivnih žensk iz ciljne populacije.

Erik Škof

Rak materničnega vratu je bolezen, pri kateri imamo na voljo učinkovito primarno (cepljenje) in sekundarno preventivo (zgodnje odkrivanje s presejanjem). Presejalni program ZORA, ki je začel delovati leta 2003, je glavni razlog, da se je incidenca bolezni skoraj prepolovila. Vanj so aktivno vabljene ženske v starostnem obdobju od 20 do 69 let. Stopnja pregledanosti je preseгла 70 %, kar je bil cilj programa. Večina bolnic, ki danes zbolijo za rakom materničnega vratu, se ne udeleži pregledov v okviru presejalnega programa. Drugi učinkovit ukrep za preprečevanje pojava raka materničnega vratu je cepljenje proti onkogenim tipom humanega papilomavirusa (HPV), ki so glavni vzrok za pojav raka materničnega vratu. V Sloveniji imamo omogočeno brezplačno cepljenje dekliv v 6. razredu osnovne šole. Trenutno imamo na voljo 9-valentno cepivo. Ker je okužba s to boleznijo spolno prenosljiva, se priporoča tudi cepljenje fantkov, še preden imajo spolne odnose.

Večina bolnic z rakom materničnega vratu je obravnavana v terciarni onkološki ustanovi, praviloma na ginekološko-onkološkem konziliju, ki predlaga vrsto specifičnega onkološkega zdravljenja. Temeljno zdravljenje bolezni je kirurško zdravljenje in/ali zdravljenje z obsevanjem. Sistemsko zdravljenje s kemoterapijo se uporabi le kot paliativno zdravljenje metastatske bolezni. Za to bolezen je značilno, da se pojavlja pri mlajših ženskah (mediana starost: 45 let). Od začetka presejalnega programa ZORA je prišlo do povečanja deleža starejših bolnic z novoodkritim rakom materničnega vratu, kar potrjuje domnevo, da program odkriva predrakave spremembe, z odstranitvijo katerih preprečimo nastanek raka. To nadalje dokazuje tudi podatek, da imajo bolnice, ki ne sodelujejo v presejalnem programu, pogosteje odkrito bolezen v napredovali obliki. Kar je tudi razlog, da je preživetje vseh bolnic v opazovanem obdobju v upadanju – petletno preživetje v obdobju 2012–2016 je bilo le 69-odstotno,

kar je najslabše do zdaj. Čeprav je bil dosežen napredek pri preživetju bolnic z začetno obliko raka (petletno preživetje znaša 96 %), pa poslabšanje celokupnega preživetja lahko razložimo z izrazitim (štirikratnim) porastom deleža bolnic, ki imajo ob diagnozi že prisotne oddaljene zasevke v obdobju 2012–2016 v primerjavi z obdobjem 1997–2001. Čeprav je lokalno zdravljenje pri tej bolezni zelo učinkovito, je ob pojavu oddaljenih zasevkov prognoza zelo slaba. Trenutno sistemsko zdravljenje s kemoterapijo (kombinacija platine in taksanov) je uvrščeno med paliativno zdravljenje, kajti pričakovano preživetje bolnic, zdravljenih s kemoterapijo, je le 12 do 13 mesecev. Kadar stanje bolnic dopušča dodatek tarčnega zdravila bevacizumaba, pa je pričakovano preživetje 17 mesecev. Rak materničnega vratu je bolezen, pri kateri imamo dokazano zelo učinkovito primarno in sekundarno preventivo. Skrb zbujajoče je, da je v porastu delež bolnic, ki imajo ob diagnozi že napredovalo bolezen, ki ima slabo prognozo, medtem ko je v primeru zgodnje faze bolezni ta odlična. Zato je treba vložiti kar največ energije za izvajanje dokazano učinkovitih preventivnih ukrepov na celotni populaciji v Sloveniji.

Literatura

Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–55.

Delpech Y, Tulpin L, Bricou A, Barranger E. Lymph node surgical staging for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38: 30–5.

Magrina JF, Kho RM, Weaver AL, Montero RP, Magtibay PM. Robotic radical hysterectomy: comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 86–91.

Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Kim YS, Kim HJ, Lee JW, Kim BG, Bae DS, Huh SJ, Nam JH. Comparison of outcomes between radical hysterectomy followed by tailored adjuvant therapy versus primary chemoradiation therapy in IB2 and IIA2 cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 23: 226–34.

Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 3–10.

Šegedin B, Merlo S, Arko D, Bebar S, Cerar O, Cvjetičanin B, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. *Onkologija : strokovni časopis za zdravnike* 2019; 23(1): 54–72.

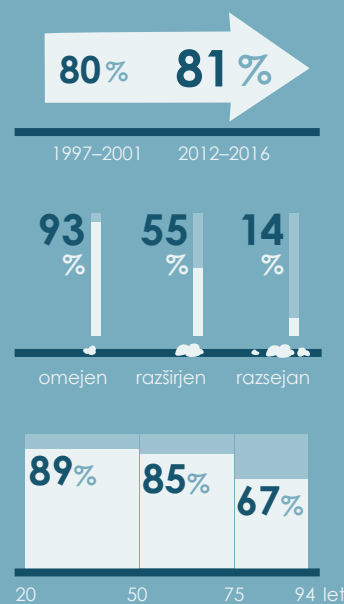
Tozzi R, Lavra F, Cassese T, Campanile RG, Pedicini V, Bignardi M, Scorsetti M, Bertuzzi A. Laparoscopic debulking of bulky lymph nodes in women with cervical cancer: indication and surgical outcomes. *BJOG* 2009; 116: 688–92.

Uršič-Vrščaj M, Smrkolj Š, Petrič P, Primic-Žakelj M, Bračko M, Stržinar V, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2012.

www.zora.onko-i.si

MATERNIČNO TELO

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



EPIDEMIOLOGIJA

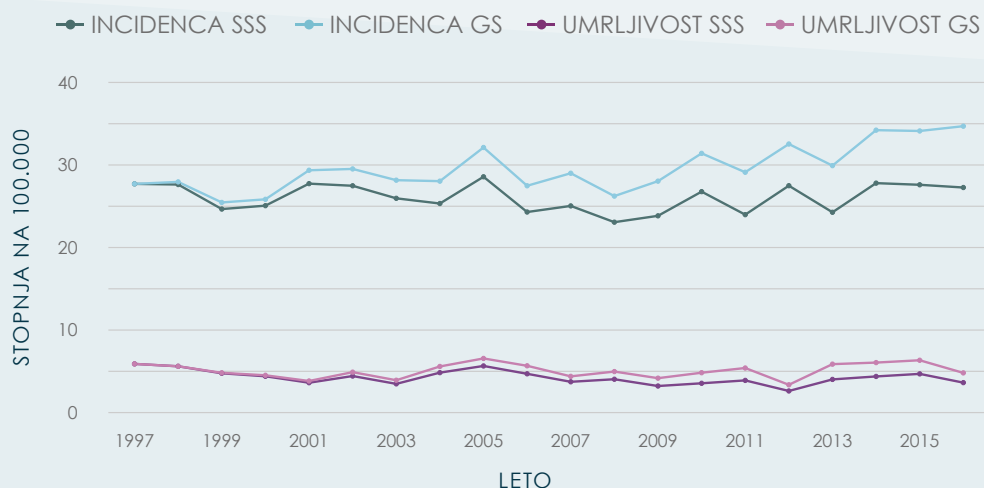
V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom materničnega telesa na leto v povprečju zbolelo 344, umrlo pa 55 žensk. Kot prikazuje slika 1, se incidenčne stopnje raka materničnega telesa postopoma višajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za rak materničnega telesa zviševala za 2,7 % na leto. Porast je statistično značilen, večino pa ga lahko pripišemo staranju žensk. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka materničnega telesa na leto zviševala za 2,7 %, porast ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je živelo 4.686 žensk, ki so kadarkoli zbolele za rakom materničnega telesa. Med njimi je 341 žensk prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 1.082 žensk pred enim do štirimi leti in 2.276 žensk pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 6.036 primerov bolnic v starosti od 20 do 94 let; 34 primerom

SLIKA 1

Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja raka materničnega telesa v Sloveniji v letih 1997–2016.



(0,6 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

V posameznih opazovanih obdobjih 1–4 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C54.9). Med opredeljenimi mesti pa je največ primerov bolezni (več kot 95 %) vzniknilo v endometriju (C54.1). Na preostalih mestih (C54.0, C54.2, C54.3, C54.8) se je bolezen pojavila pri manj kot 1 %.

Manj kot 1 % bolnic v vsakem obdobju ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. Večina primerov mikroskopsko potrjene bolezni, v zadnjem obdobju več kot 88 %, so bili adenokarcinomi.

Največji delež žensk je v vseh opazovanih obdobjih zbolel v starosti od 50 do 74 let, z leti pa je v tej starostni skupini postopoma upadal in naraščal v starostni skupini 75–94 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).

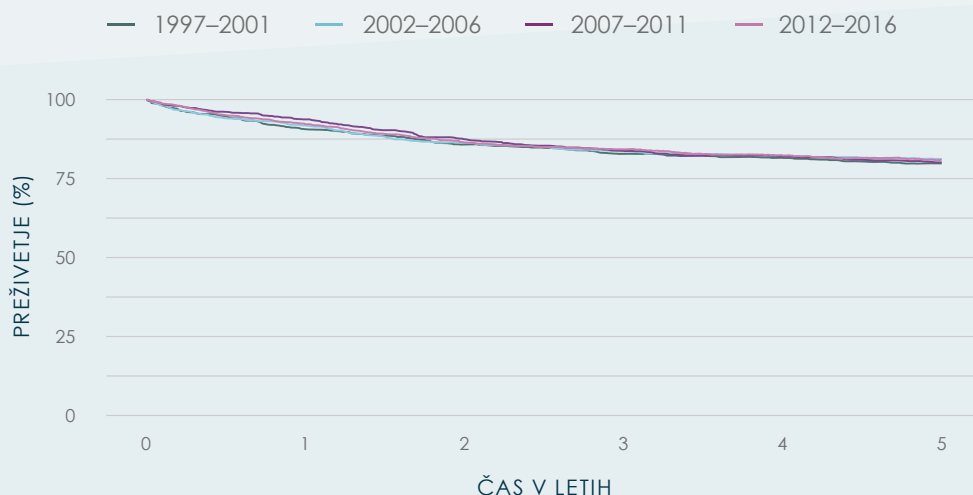
ŽENSKE	Starost			Stadij			VSE
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	129	1020	225	1056	204	87	1374
2001	% 9,4	74,2	16,4	76,9	14,9	6,3	
2002	125	1026	326	1077	270	104	1477
2006	% 8,5	69,5	22,1	72,9	18,3	7,0	
2007	114	981	380	1068	280	90	1475
2011	% 7,7	66,5	25,8	72,4	19,0	6,1	
2012	129	1128	453	1276	312	101	1710
2016	% 7,5	66,0	26,5	74,6	18,3	5,9	

PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnic z rakom materničnega telesa po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja raka materničnega telesa med letoma 1997–2016 je bilo ob prvem zdravljenju skoraj 50 % bolnic izključno operiranih, 33 % pa je bilo operiranih in hkrati obsevanih. Sistemsko zdravljenje je v katerikoli kombinaciji prejelo 7 % bolnic. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 5 % bolnic, ta delež v opazovanih petletnih obdobjih ostaja podoben.

V vseh obdobjih so operacije raka materničnega telesa izvajali v vsaj 15 bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (42 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (17 %), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (11 %) in v Splošni



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnic z rakom materničnega telesa po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

bolnišnici Celje (8 %), v preostalih bolnišnicah pa v 5 % ali manj. Bolnice z rakom materničnega telesa so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemale sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (77 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (21 %), posamezne bolnice pa tudi v Splošni bolnišnici Murska Sobota, Splošni bolnišnici Celje in Splošni bolnišnici Nova Gorica.

Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). V obravnavanih 20 letih se petletno čisto preživetje giblje pri okoli 80 %.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnic z rakom materničnega telesa po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

ŽENSKE		1997	(95% IZ)	2002	(95% IZ)	2007	(95% IZ)	2012	(95% IZ)
Preživetje / Obdobje		2001		2006		2011		2016	
Opazovano	1-letno	88,9	87,3–90,6	89,8	88,3–91,4	91,8	90,4–93,2	90,5	89,1–91,9
	3-letno	78,4	76,3–80,6	78,1	76,1–80,3	79,4	77,4–81,5	79,6	77,7–81,5
	5-letno	72,5	70,2–74,9	72,1	69,9–74,4	72,8	70,6–75,1	72,7	70,5–75,0
Čisto	1-letno	90,6	88,9–92,4	91,8	90,2–93,4	93,7	92,3–95,2	92,2	90,8–93,7
	3-letno	82,8	80,5–85,2	83,6	81,3–86,0	83,8	81,5–86,2	84,3	82,2–86,4
	5-letno	79,8	77,1–82,6	81,2	78,5–84,0	80,1	77,5–82,8	80,6	78,0–83,3

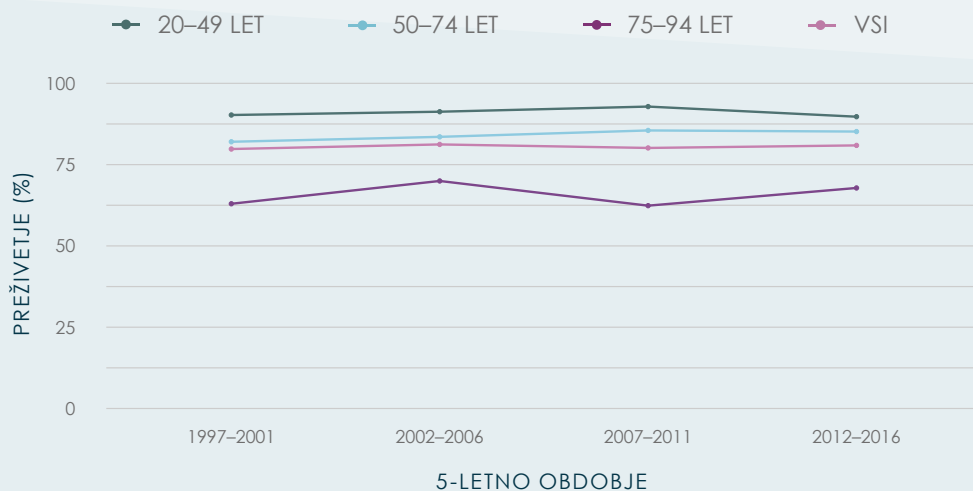
Rak materničnega telesa je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 5. mestu pri ženskah.

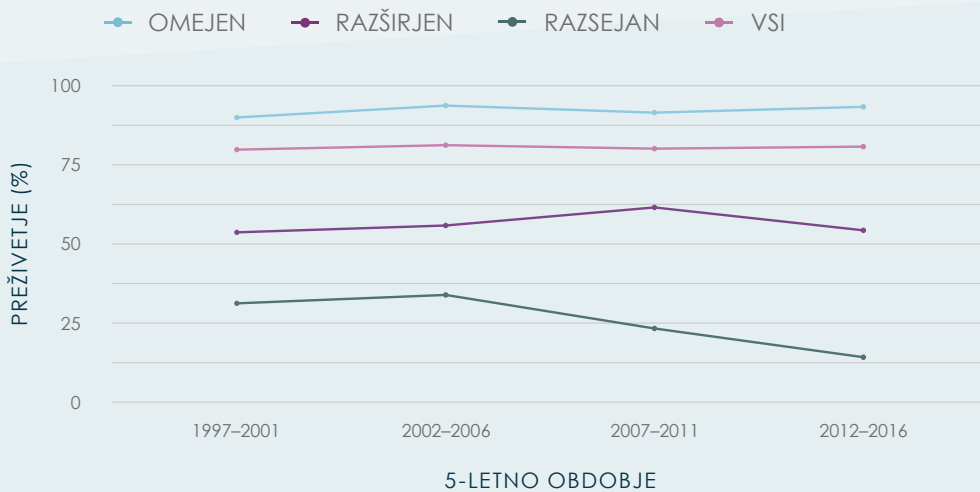
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnic z rakom materničnega telesa. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri tistih, starih 75–94 let. Čisto preživetje ob diagnozi bolnic, starih od 50 do 74 let, se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 82–86 %, pri mlajših od 50 let pa je pri 89–93 %.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnic z omejeno obliko bolezni je v zadnjem obdobju preseglo 93 %. Petletno čisto preživetje bolnic z razširjenim stadijem dosega skoraj 55 %, pri bolnicah z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je le nekaj več kot 14-odstotno.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnic z rakom materničnega telesa po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnic z rakom materničnega telesa po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

KLINIČNI KOMENTAR

Borut Kobal

Večino primerov raka endometrija odkrijemo v prvem stadiju (stadij FIGO IA–IIA), ko je zdravljenje praviloma kirurško z odstranitvijo maternice, njenih priveskov in po potrebi bezgavk v medenici. Podatki o incidenci, umrljivosti in celokupnem preživetju se v opazovanih obdobjih pomembno ne spreminjajo.

Po smernicah ESGO, ESTRO in ESMO iz leta 2015 predoperativno opredelimo skupine bolnic z različnim tveganjem na podlagi histopatološkega tipa, stopnje diferenciacije in globine invazije v miometriju. Ne glede na novejšo, predvsem molekularne razlike znotraj tipa I med nizko in srednje tvegani rak endometrija uvrščamo stadij IA (invazija odsotna ali manj kot polovica debeline miometrija) in IB (invazija več kot polovica debeline miometrija) po zadnji klasifikaciji FIGO z diferenciacijo G1 in G2. Predoperativna uvrstitev bolnic s tipom I v skupine tveganja tako sloni na pridobljenem histološkem vzorcu ter na neinvazivnih slikovnih diagnostičnih metodah. Prva izbira je magnetna resonanca s kontrastom, vse bolj pa se uveljavlja tudi transvaginalni ultrazvok z možnostjo tridimenzionalnega prikaza.

Klasično odprto kirurgijo od leta 2008 postopoma nadomeščamo s kombiniranim laparoskopskim vaginalnim pristopom (laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija z adneksi ali kompletnim laparoskopskim pristopom; totalna laparoskopška histerektomija z adneksi). Minimalno invaziven pristop je tudi prva izbira smernic ESGO, ESMO in ESTRO za bolnice z nizkim ali srednje tveganim endometrijskim rakom. Laparoskopski pristop omogoča sočasno odstranitev medeničnih in/ali obaortnih bezgavk, kadar je za to indikacija. Njegove prednosti so predvsem: zmanjšanje pooperativnih zapletov, povezanih z laparotomijo, hitrejše okrevanje in zgodnejši začetek dodanega zdravljenja, kadar je to indicirano, medtem ko ta pristop ne vpliva na onkološki izhod zdravljenja. Prav tako je ugodnejši tudi za bolnice, stare 75–94 let, kar se kaže v izboljšanju preživetja v tej starostni skupini.

Kirurška ocena napredovanja bolezni temelji pri raku endometrija na odstranjevanju medeničnih bezgavk. Pri bolnicah s predoperativno uvrstitvijo v nizko ali srednje tvegano skupino se ta postopek ne priporoča, vendar obstaja možnost napačne ocene tveganja. V nejasnih primerih uvrstitve v skupine tveganja je tako ustrezno napraviti kompletno medenično limfadenektomijo do njenih anatomskih meja oziroma slediti algoritmu varovalne bezgavke, ki je bil uveden leta 2015.

Pri prognostično neugodnih tipih raka endometrija, histološko uvrščenih v tip II, kirurgija za oceno napredovanja sledi principom kirurgije raka jajčnika, enako velja za lokalno napredovali rak endometrija, pri katerem poskušamo doseči optimalno citoredukcijo. Po letu 2015 v dopolnilnem zdravljenju pri tej vrsti raka endometrija radioterapija sledi sistemskemu zdravljenju s kemoterapijo. Glede na kratek čas sledenja uspeha te strategije zdravljenja še ni mogoče izmeriti.

Minimalno invazivni kirurški pristop je danes temelj kirurškega zdravljenja raka endometrija z nespremenjenimi rezultati onkološkega zdravljenja.

Helena Barbara Zobec Logar

Leta 2009 je v veljavo stopila nova klasifikacija FIGO za rak materničnega telesa. Po novi klasifikaciji stadij Ia zajema naslednje stadije po klasifikaciji FIGO iz leta 1988: Ia, Ib, IIa in IIIa (pozitivna peritonealna citologija) z zajetostjo manj kot polovice miometrija. Stadij Ib ima po klasifikaciji FIGO iz leta 1988 naslednje stadije: stadij Ic, IIa in IIIa (pozitivna peritonealna citologija) z zajetostjo zunanje polovice miometrija. Pri stadijih FIGO iz leta 2009 Ia in Ib G1 in G2 brez limfovaskularne invazije adjuvantno obsevanje ni potrebno v nasprotju s stadiji Ia G3, Ib G3 in Ib G1, G2 z limfovaskularno invazijo pri endometrioidnem karcinomu in pri vseh neendometrioidnih karcinomih, ki prejmejo dodatno obsevanje z intravaginalno brahiradioterapijo ali teleradioterapijo. Spremenjen način klasifikacije raka materničnega telesa in indikacij za pooperativno obsevanje je vplival na število pooperativno obsevanih bolnic med letoma 2012 in 2016, ki se je v primerjavi z obdobjem od 2007 do 2011 zmanjšalo za 11 odstotnih točk. Posledično podatki niso med seboj povsem primerljivi. Stadija Ia in Ib po zdaj veljavni klasifikaciji vključujeta heterogeno skupino bolnic z različnim preživetjem, na kar so opozorili tudi drugi avtorji, tako da je to lahko razlog za manjše razlike v preživetju. Obenem stadij III ne vključuje več prognostično ugodne skupine IIIa s pozitivno peritonealno citologijo. Petletno preživetje pri lokalizirani bolezni se je nekoliko povečalo in je približno 93-odstotno. Preživetje pri regionalno razširjeni bolezni pa se je ustalilo pri 55 %. Preživetje pri metastatski bolezni se je v primerjavi z obdobjem 2007–2011 skoraj prepolovilo in znaša 14 %. Razlogov za slabše preživetje bolnic z metastatsko boleznijo ne gre iskati v porastu starejših bolnic ali porastu števila nezdravljenih bolnic, ker se ti odstotki med letoma 2012 in 2016 v primerjavi z leti od 2007 do 2011 niso pomembno spremenili. Petletno preživetje v najstarejši starostni skupini 75–94 let se je celo izboljšalo in znaša 67 %. Možen razlog za slabše preživetje bolnic z metastatsko boleznijo bi lahko bil v slabšem preživetju na račun pridruženih bolezni.

Erik Škof

Rak materničnega telesa je najpogostejši ginekološki rak v Sloveniji. Incidenca je kot posledica staranja prebivalstva v porastu. Za to bolezen je značilno, da se večinoma pojavlja pri starejših ženskah (mediana starost ob diagnozi je več kot 60 let). Čeprav pri tej bolezni nimamo učinkovite preventive, ima rak materničnega telesa najboljšo prognozo med ginekološkimi raki. Razlog je v tem, da se simptomi praviloma pojavijo zgodaj (ginekološka krvavitev v menopavzi), ko je bolezen praviloma še omejena na sluznico maternice (endometrij). Zaradi tega je lahko kirurški poseg pri večini bolnic manj zahteven – odstranitev maternice z adneksi je praviloma mogoče opraviti laparoskopsko, kar se vedno pogosteje izvaja v regijskih bolnišnicah. V terciarnih onkoloških centrih so kirurško zdravljene praviloma bolnice z večjim tveganjem za ponovitev bolezni – višji stadij bolezni in/ali histološko neugoden (neendometrioidni) tip raka, ki pa so v manjšini. Pri slednjih se po zadnjih priporočilih svetuje dodatno (dopolnilno) zdravljenje s kemoterapijo in obsevanjem že tudi, kadar je bolezen omejena le na endometrij (stadij I). To je razlog, da je delež bolnic, ki so prejele dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo, v porastu, predvsem zaradi večjega deleža neendometrioidnega tipa raka materničnega telesa, ki je odkrit v približno 20 % primerov. Preživetje bolnic z rakom materničnega telesa je najboljšo med ginekološkimi raki. V obdobju 2012–2016 je petletno čisto preživetje vseh bolnic presežlo 80 %, medtem ko je bilo petletno preživetje bolnic z omejeno boleznijo kar 93-odstotno. Vzpodbudno je, da se izboljšuje pri skoraj vseh starostnih skupinah, zlasti pri starih od 75 do 94 let, pri katerih se je incidenca v opazovanem obdobju skoraj podvojila.

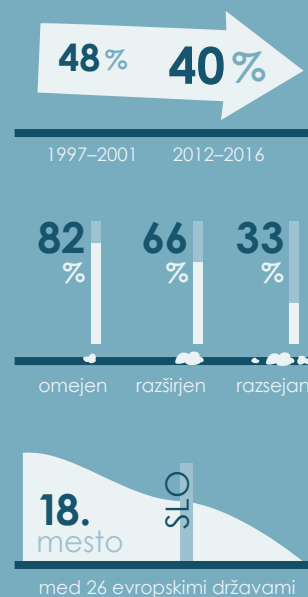
Literatura

- Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 511–6.
- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(23): 1307–16.
- Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105: 109.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESGO-ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015; 113(3): 559–81.
- Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015; 138(2): 478–85.
- Eriksson AGZ, Ducie J, Ali N, et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2016; 140: 394–9.
- Humphrey MM, Apte SM. The use of minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Cancer Control* 2009; 16(1): 30–7. Review.
- Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(8): 763–71.
- Šegedin B, Merlo S, Smrkolj Š, Bebar S, Blatnik A, Cerar O, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega telesa. *Onkologija* 2018; 22 (1): 96–114.
- Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy versus laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12(2): 130–6.
- Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Spiegel G, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5331–6.

C56

JAJČNIK

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



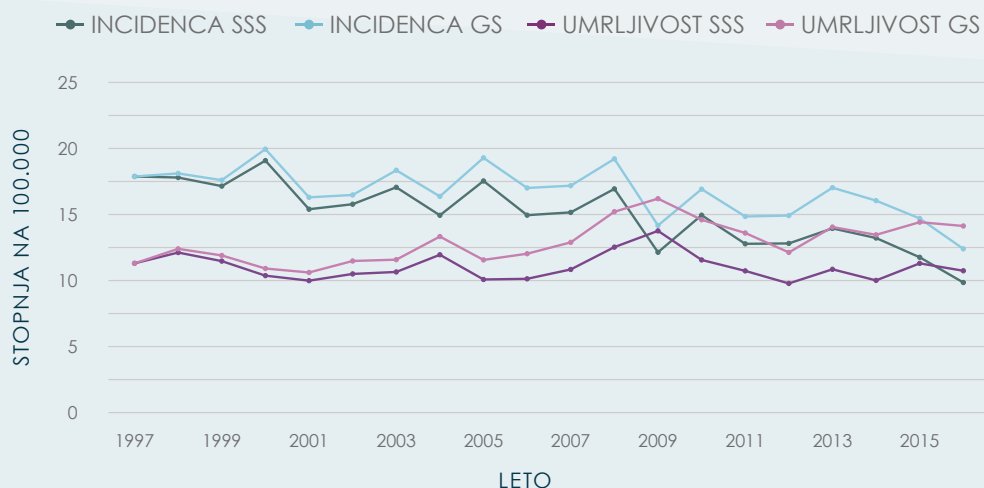
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom jajčnikov na leto v povprečju zbolelo 156, umrlo pa 142 žensk. Kot prikazuje slika 1, incidenčne stopnje raka jajčnikov počasi padajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za rak jajčnikov zmanjševala za 2,5 % na leto, zmanjševanje ni statistično značilno. Umrljivostne stopnje raka jajčnikov se pomembno ne spreminjajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka jajčnikov zmanjševala za 0,4 % na leto. V tem obdobju sta groba oziroma standardizirana stopnja umrljivosti blizu ali pa celo preseगतa grobo oziroma standardizirano stopnjo incidence.

Konec decembra 2016 je živelo 1.587 žensk, ki so kadarkoli zbolele za rakom jajčnikov. Med njimi je 107 žensk prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 330 pred enim do štirimi leti in 865 žensk pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka jajčnikov v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 3.353 primerov bolnic v starosti od 20 do 94 let; 78 primerom (2 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

Manj kot 5 % bolnic v vsakem obdobju ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. Večina primerov mikroskopsko potrjene bolezni, v zadnjem obdobju 89 %, so bili adenokarcinomi, preostale histološke vrste so se pojavljale v manj kot 2 %. Pri 0,3 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Največji delež žensk je v vseh opazovanih obdobjih zbolel v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v razsejanem stadiju (preglednica 1).

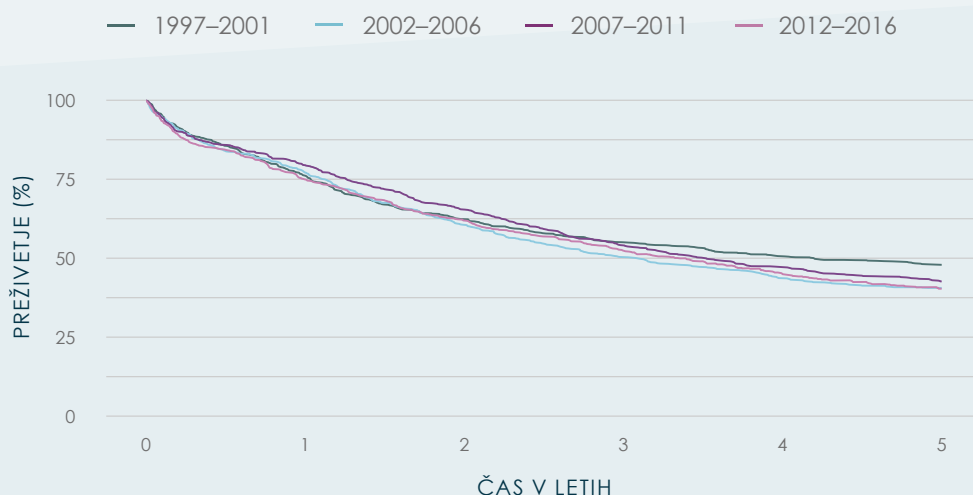
ŽENSKE	Starost			Stadij			VSE
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	216	517	150	211	116	542	883
2001	% 24,5	58,6	17,0	23,9	13,1	61,4	
2002	164	557	151	106	50	690	872
2006	% 18,8	63,9	17,3	12,2	5,7	79,1	
2007	165	488	177	113	78	628	830
2011	% 19,9	58,8	21,3	13,6	9,4	75,7	
2012	132	458	178	88	62	613	768
2016	% 17,2	59,6	23,2	11,5	8,1	79,8	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnic z rakom jajčnikov po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja raka jajčnikov med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 61 % bolnic operiranih in so hkrati prejele sistemsko zdravljenje. Zdravljenih izključno z operacijo je bilo 18 % bolnic, izključno s sistemskim zdravljenjem pa 8 %. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 11 % bolnic, delež teh z leti počasi narašča.

V vseh obdobjih so operacije raka jajčnikov izvajali v vsaj 15 bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (45 %), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (24 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (18 %) in Splošni bolnišnici Celje (7 %), v preostalih bolnišnicah pa v 3 % ali manj. Bolnice so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemale sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (79 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (20 %), posamezni primeri pa še v Splošni bolnišnici Nova Gorica, Splošni bolnišnici Celje in na Kliniki Golnik.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnic z rakom jajčnikov po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnic z rakom jajčnikov po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

ŽENSKE		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)
Opazovano	1-letno	75,1	72,3–78,0	76,0	73,3–78,9	78,4	75,7–81,3	74,1	71,1–77,3
	3-letno	53,0	49,8–56,4	48,6	45,4–52,1	52,2	48,9–55,7	51,0	47,5–54,6
	5-letno	44,6	41,5–48,0	38,3	35,2–41,7	40,2	37,0–43,7	38,5	35,0–42,3
Čisto	1-letno	76,1	73,3–79,1	77,1	74,3–80,1	79,5	76,7–82,4	75,0	71,9–78,2
	3-letno	55,1	51,7–58,6	50,3	46,9–53,9	54,1	50,6–57,8	52,5	48,9–56,3
	5-letno	47,9	44,5–51,6	40,5	37,1–44,1	42,6	39,1–46,4	40,4	36,7–44,5

Preživetje bolnic z rakom jajčnikov se glede na leto postavitve diagnoze ne izboljšuje (slika 2, preglednica 2). V obravnavanih 20 letih se petletno čisto preživetje v povprečju giblje okoli 43 %.

Rak jajčnikov je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 17. mestu pri ženskah.

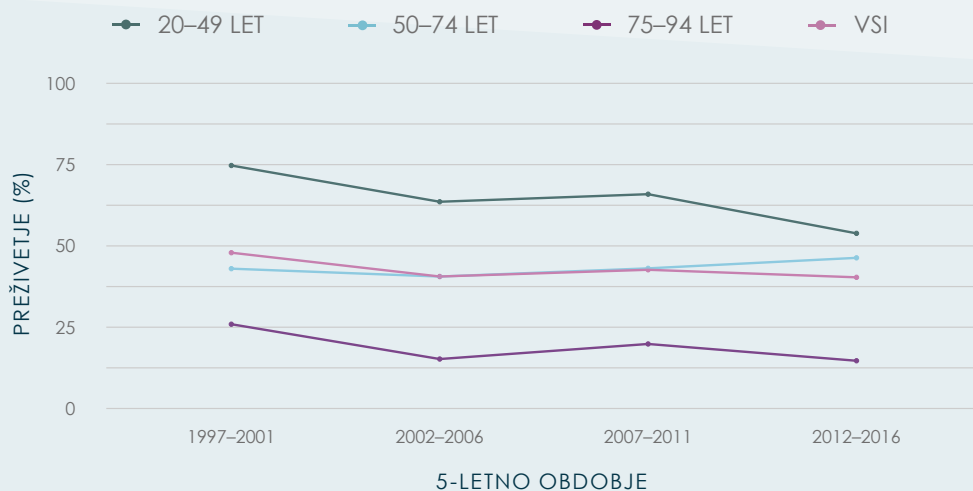
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnic z rakom jajčnikov. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri tistih, starih 75–94 let. Preživetje bolnic starih od 50 do 74 let se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 40–46 %, čisto preživetje mlajših od 50 let pa pri 54–75 %.

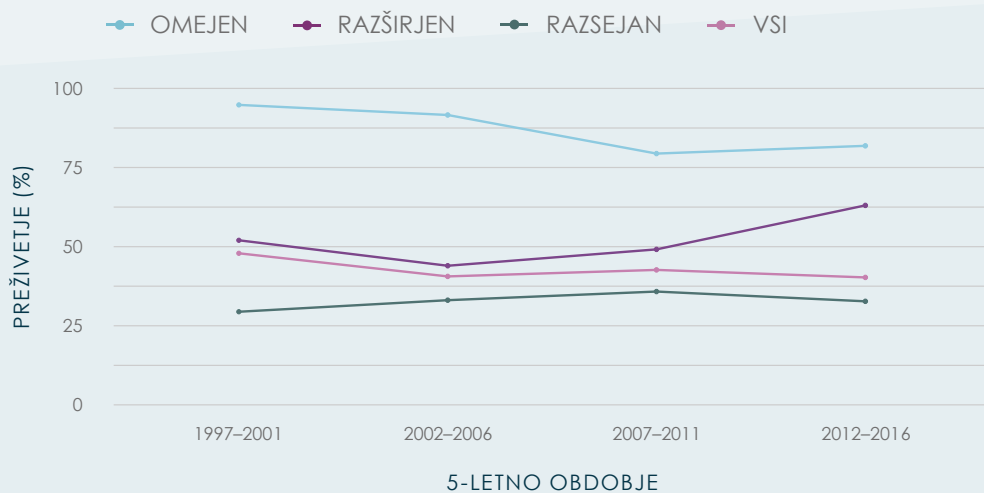
Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnic z omejeno obliko bolezni se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 79–95 %. Petletno čisto preživetje bolnic z razširjenim stadijem dosega v zadnjem obdobju skoraj 66 %, pri bolnicah z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je okoli 33-odstotno.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se je čisto petletno preživetje slovenskih bolnic z rakom jajčnikov v zadnjem petletnem obdobju nekoliko izboljšalo v primerjavi s predhodnim obdobjem, vendar izboljšanje ni statistično značilno (slika 5). Z bolnicami, ki so zbolele v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 18. mesto.

SLIKA 3

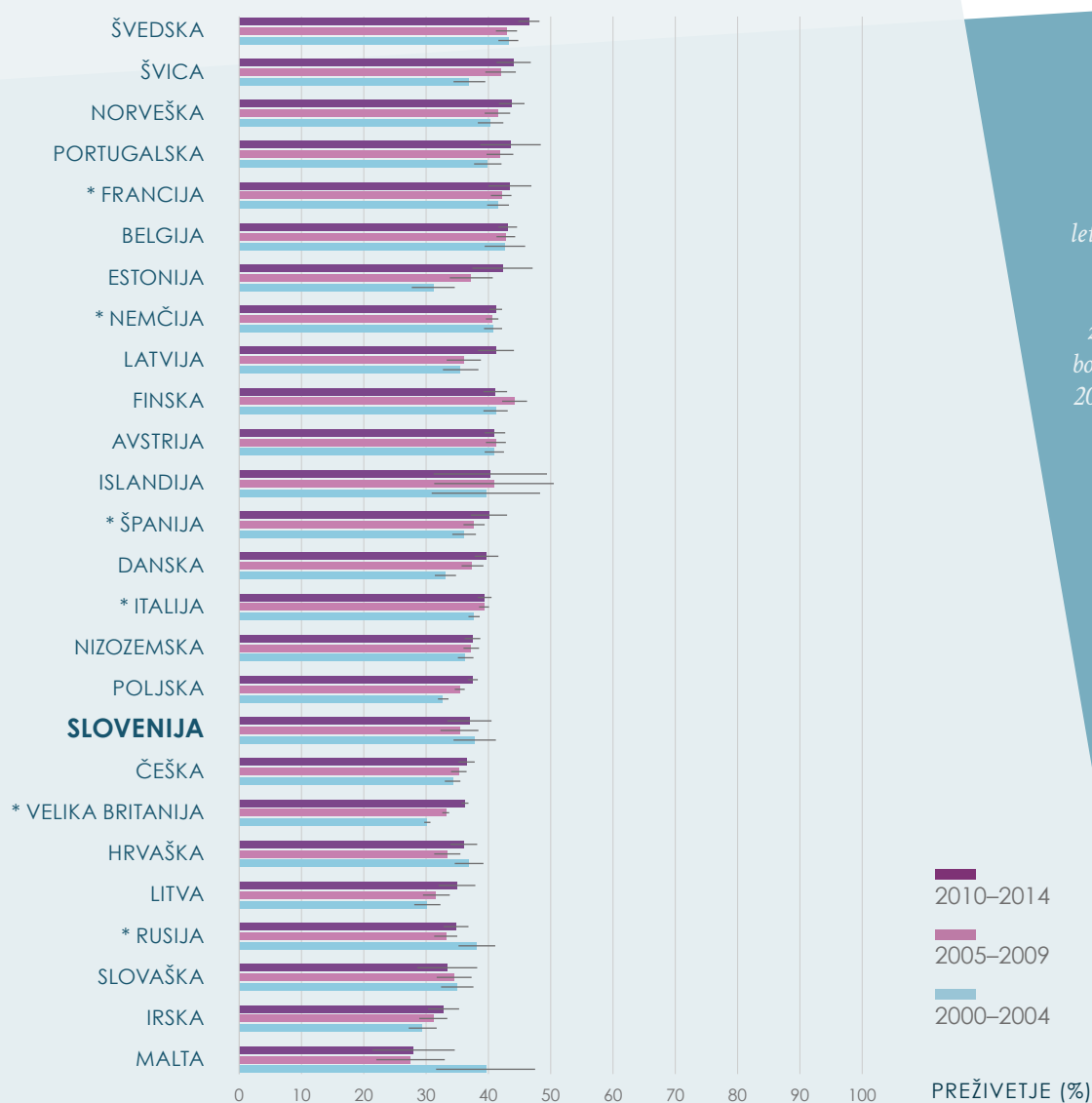
Petletno čisto preživetje bolnic z rakom jajčnikov po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnic z rakom jajčnikov po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.



SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku jajčnikov (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnice, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

Rak jajčnikov ima med ginekološkimi raki najslabšo prognozo, petletno preživetje vseh stadijev bolezni je manj kot 45 %. Zaradi poznega pojava simptomov in pomanjkanja učinkovite metode preseganja več kot 75 % primerov odkrijemo v napredovalih stadijih (stadij FIGO III, IV), pri katerih je petletno preživetje še slabše (okoli 30 %). Standardno začetno zdravljenje raka jajčnikov je optimalna citoreduktivna kirurgija skupaj s citotoksično kemoterapijo. Približno četrtnina bolnic z najpogostejšo obliko raka jajčnikov, seroznim karcinomom visokega gradusa, se nanjo ne odzove in umre v enem letu od postavitve diagnoze. Preostalih 70–80 % bolnic se na primarno citotoksično zdravljenje sicer dobro odzove, vendar se tudi pri njih sčasoma razvije kemorezistenca, zaradi katere ponovitev bolezni postane neozdravljiva. Po letu 2007 smo v želji izboljšati citoreduktivno kirurgijo, ki naj bi pri raku jajčnika dosegla odstranitev vsega makroskopsko vidnega tumorja (kompletna citoredukcija), v vseh treh terciarnih centrih (Univerzitetni klinični center Ljubljana, Univerzitetni klinični center Maribor, Onkološki inštitut Ljubljana) sestavili time kirurgov, ki so usposobljeni tako za radikalno kirurgijo medenice kot zgornjega abdomna. Kljub temu ostaja precejšen delež bolnic, pri katerih primarna radikalna kirurgija zaradi spremljajočih bolezni ali starosti ni mogoča. Prav tako obstaja delež bolnic, pri katerih kljub usposobljenosti kirurškega tima in razmeroma dobri kondiciji za radikalno zdravljenje citoreduktivna kirurgija ni možna zaradi načina zasevanja seroznega karcinoma visokega gradusa. Ti dve skupini bolnic danes zdravimo z neoadjuvantno kemoterapijo, ki ji sledi intervalna citoreduktivna operacija. Za oceno kompletne citoreduktivnosti smo med letoma 2007 in 2016 poleg slikovne diagnostike začeli uvajati diagnostično laparoskopijo. S kombinacijo teh metod dosegamo visoko stopnjo primarne citoredukcije in najboljše možnosti preživetja, bolnicam z neoperabilnim razsojem bolezni pa omogočamo zgodnji začetek kemoterapije in intervalno citoreduktivno operacijo. Dosedanji rezultati te strategije kažejo na daljše obdobje do ponovitve bolezni ob boljši kakovosti življenja, ne opažamo pa izboljšanja preživetja.

Izboljšanje citoreduktivne kirurgije s sodelovanjem ginekoloških, onkoloških in visceralnih kirurgov v terciarnih centrih je glavni prispevek v kirurškem zdravljenju raka jajčnika, s katerimi pri izbrani skupini bolnic dosegamo visoko stopnjo citoredukcije in izboljšanje preživetja.

Erik Škof

Rak jajčnikov je drugi najpogostejši ginekološki rak. Gre za bolezen starejših (mediana starost bolnic je 60 let). Zanje je značilno, da nimamo niti učinkovite preventive niti zgodnjega odkrivanja bolezni. Zaradi tega je pri 75–80 % primerov bolezen odkrita v napredovalem stadiju, kar je glavni razlog, da ima najslabšo prognozo med ginekološkimi raki. Pri večini bolnic vzrok za bolezen ni znan. Eden je mutacija v genih *BRCA1/2* (dedna ali somatska), ki je po podatkih iz literature prisotna pri 20 % bolnic. Glede na naše zadnje podatke se ta v Sloveniji pojavi celo pri več kot 30 % bolnic z rakom jajčnikov. Zaradi tega od leta 2015 priporočamo vsem bolnicam z rakom jajčnikov genetsko svetovanje in testiranje že ob postavitvi diagnoze. Namen testiranja je bila dolga leta preventiva raka dojk in jajčnikov, od leta 2016 pa je namen tudi zdravljenje ponovitve raka jajčnikov s tarčnimi zdravili (zaviralci PARP) pri bolnicah z mutacijo v genih *BRCA1/2*. Raka jajčnikov sicer standardno zdravimo kirurško in s kemoterapijo.

Incidenca raka jajčnikov je v počasnem upadanju. Razlog za to ni povsem znan. Vedno več bolnic je zdravljenih v terciarnih onkoloških centrih, kar je v skladu s priporočili, saj je pri tej bolezni potreben obsežen kirurški poseg (pogosto multivisceralne resekcije), da po zaključeni operaciji ni makroskopskega ostanka bolezni. Slednje je najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na prognozo bolnic. Po operaciji so bolnice praviloma zdravljene tudi s kemoterapijo s preparati platine in taksani. Od leta 2013 tiste z napredovalim rakom jajčnikov (stadij III, IV) prejmejo tudi biološko zdravilo bevacizumab (zaviralec VEGF). Pri napredovali bolezni lahko bolnice začnejo zdravljenje s predoperativno kemoterapijo, ki ji sledi odloženo kirurško zdravljenje. Odločitev o vrsti in načinu sprejme multidisciplinarni konzilij v terciarni ustanovi.

Kljub intenzivnemu primarnemu zdravljenju ostaja preživetje bolnic z rakom jajčnikov slabo. Petletno preživetje bolnic med letoma 2012 in 2016 je bilo le 40-odstotno, kar je najslabše do zdaj. Razlog za to je najverjetneje porast deleža bolnic, ki imajo ob postavitvi diagnoze napredovalo bolezen (stadij III, IV), kot tudi porast deleža starejših, ki imajo običajno več pridruženih bolezni in zato niso sposobne prejeti agresivnega zdravljenja, ki je potrebno pri tej bolezni. Podobno skromno preživetje beležijo v celotni Evropski uniji, še najboljšega imajo bolnice v Skandinaviji (okoli 45 %), kar je daleč od tega, kar bi si želeli. Veliko si obetamo od testiranja na prisotnost mutacije genov *BRCA* in zdravljenje z zaviralci PARP, ki smo jih leta 2016 začeli uporabljati pri ponovitvi bolezni, pred kratkim pa so bili odobreni v Evropski uniji tudi za primarno zdravljenje raka jajčnika s prisotno mutacijo gena *BRCA*.

Literatura

Davidson B, Trope CG. Ovarian cancer: diagnostic, biological and prognostic aspects. *Womens Health (Lond)* 2014; 10: 519–33. doi: 10.2217/whe.14.37.

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: 359–86.

Kobal B, Noventa M, Cvjeticanin B, Barbic M, Meglic L, Herzog M, Bordi G, Vitagliano A, Saccardi C, Skof E. Primary debulking surgery versus primary neoadjuvant chemotherapy in high grade advanced stage ovarian cancer: comparison of survivals. *Radiol Oncol* 2018; 52(3): 307–319.

Sant M, ChirlaqueLopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191–205.

Smrkolj Š, Logar Zobec HB, Šešek M. Zbornik Rak jajčnikov. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, 2016.

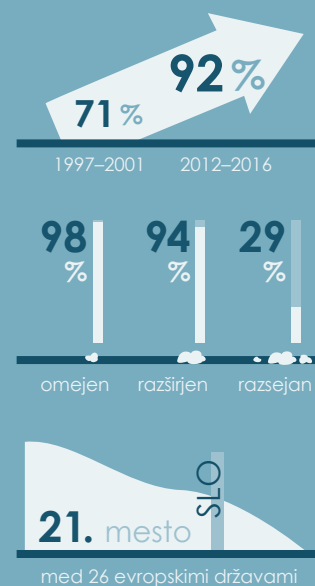
Strojnik K, Blatnik A, Novaković S, Stegel V, Šetrajčič Dragoš V, Škof E, et al. High germline *BRCA* mutation detection rate among epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer patients in Slovenia. In: Writzl K, Teran N, Maver A. Next generation sequencing in clinical practice : book of abstracts. Ljubljana: Slovenian Medical Association, Slovenian Association of Medical Genetics, 2017: 12.

Tapia G, Diaz-Padilla I. Molecular Mechanisms of Platinum Resistance in Ovarian Cancer. In: Diaz-Padilla I, eds. Ovarian Cancer - A Clinical and Translational Update. Rijeka, Croatia: InTech, 2013.

The cancer Genome Research network – integrated genomic analysis of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.

Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121(2): 353.

Zobec Logar HB, Smrkolj Š, Merlo S, Bebar S, Kobal B, Škof E, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom jajčnikov, jajcevodov in s primarnim peritonealnim seroznim rakom. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana, 2016 (2nd ed).

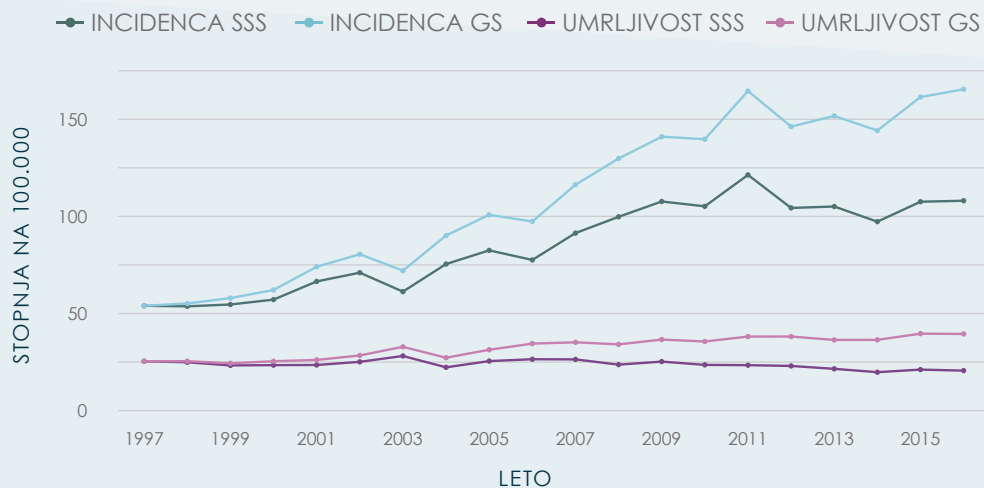


EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju (2012–2016) je v Sloveniji za rakom prostate na leto v povprečju zbolelo 1.567, umrlo pa 388 moških. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje raka prostate v celotnem opazovanem obdobju hitro naraščale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja raka prostate povečevala za 3 % na leto – porast je statistično značilen. Približno polovica gre na račun staranja prebivalstva. Groba umrljivostna stopnja raka prostate se je v tem obdobju statistično značilno povečevala za 1,3 % na leto. Izjemno povečanje incidence gre iskati predvsem v vse širši uporabi testa za določanje antigena, specifičnega za prostato (PSA), pri zdravih moških in odkrivanju velikega števila primerov, ki ne bi povzročili simptomov ali smrti in bi ostali vse življenje prikriti, če ne bi bili diagnosticirani. Umrljivostne stopnje raka ne sledijo hitremu porastu incidenčnih stopenj, kar tudi kaže na prediagnosticiranje raka prostate. Incidenčne stopnje za zadnja leta nakazujejo, da je bil vrh incidence raka prostate najverjetneje že dosežen.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka prostate v Sloveniji v letih 1997–2016..



Konec decembra 2016 je živel 13.274 moških, ki so kadarkoli zboleli za rakom prostate. Med njimi je bilo 1.607 moških diagnosticiranih pred manj kot enim letom, 5.103 pred enim do štirimi leti in 2.110 moških pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je vključenih 21.473 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 573 primerom (3 %) je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, zaradi česar so bili iz raziskave izključeni, kot to velja tudi za tiste s starostno omejitvijo.

Glede na posamezno opazovano obdobje 3–11 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni, ta delež pa z leti upada. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri več kot 99 % primerov.

MOŠKI	Starost			Stadij			VSI
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	21	1918	859	1603	398	372	2798
2001	% 0,8	68,6	30,7	57,3	14,2	13,3	
2002	32	2956	1211	2707	766	392	4199
2006	% 0,8	70,4	28,8	64,5	18,2	9,3	
2007	79	5013	1735	4599	1550	440	6827
2011	% 1,2	73,4	25,4	67,4	22,7	6,4	
2012	66	5592	1991	5236	1811	516	7649
2016	% 0,9	73,1	26,0	68,5	23,7	6,8	

PREGLEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom prostate po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za rakom prostate je v vseh vključenih obdobjih približno dve tretjini moških zbolelo v starosti od 50 do 74 let in ena tretjina v starosti 75–94 let. Le okoli 1 % bolnikov je zbolelo v starosti od 20 do 49 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju. V celotnem opazovanem obdobju je opazen porast odkritih rakov v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka prostate med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 39 % bolnikov izključno operiranih, 28 % pa jih je prejelo izključno sistemsko zdravljenje. Zdravljenje z operacijo in sistemskim zdravljenjem je prejelo 8 % bolnikov, obsevanje s sistemskim zdravljenjem 6 %, operacijo, obsevanje in sistemsko zdravljenje pa 3 %. Po petletnih obdobjih se povečuje delež zdravljenj izključno z operacijo (1997–2001: 25 %, 2012–2016: 47 %) ter upada delež zdravljenj s sistemskim zdravljenjem (1997–2001: 39 %, 2012–2016: 18 %). Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 15 % bolnikov, delež teh z leti narašča (1997–2001: 10 %, 2012–2016: 22 %).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom prostate po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V vseh obdobjih so operacije raka prostate izvajali v vsaj devetih bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (29 %), Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (21 %), Splošni bolnišnici Celje (20 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (12 %), Splošni bolnišnici Nova Gorica (6 %), po okoli 5 % in manj operacij so opravili še v Splošni bolnišnici Murska Sobota, Splošni bolnišnici Novo mesto in Splošni bolnišnici Izola. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemali sistemsko zdravljenje v najmanj 12 zdravstvenih zavodih, največ na Onkološkem inštitutu Ljubljana (31 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (18 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (11 %), 5–8 % v zasebnih ordinacijah, v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec, Splošni bolnišnici Murska Sobota, Splošni bolnišnici Celje, Splošni bolnišnici Novo mesto, Splošni bolnišnici Nova Gorica ter v manj kot 3 % v Splošni bolnišnici Izola, Splošni bolnišnici Jesenice in na Kliniki Golnik.

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom prostate po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

MOŠKI		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)
Preživetje / Obdobje									
Opazovano	1-letno	84,8	83,5–86,1	88,1	87,1–89,1	92,4	91,8–93,0	93,8	93,2–94,3
	3-letno	64,4	62,7–66,2	72,2	70,9–73,6	81,8	80,9–82,7	84,7	83,9–85,5
	5-letno	52,9	51,1–54,8	62,7	61,2–64,2	73,4	72,3–74,4	77,3	76,3–78,3
Čisto	1-letno	89,7	88,3–91,2	92,5	91,5–93,6	96,1	95,4–96,8	96,9	96,3–97,4
	3-letno	76,6	74,4–78,8	84,2	82,5–85,8	91,8	90,7–92,9	93,6	92,6–94,5
	5-letno	71,1	68,4–73,8	82,1	80,0–84,2	89,0	87,6–90,4	92,3	91,0–93,7

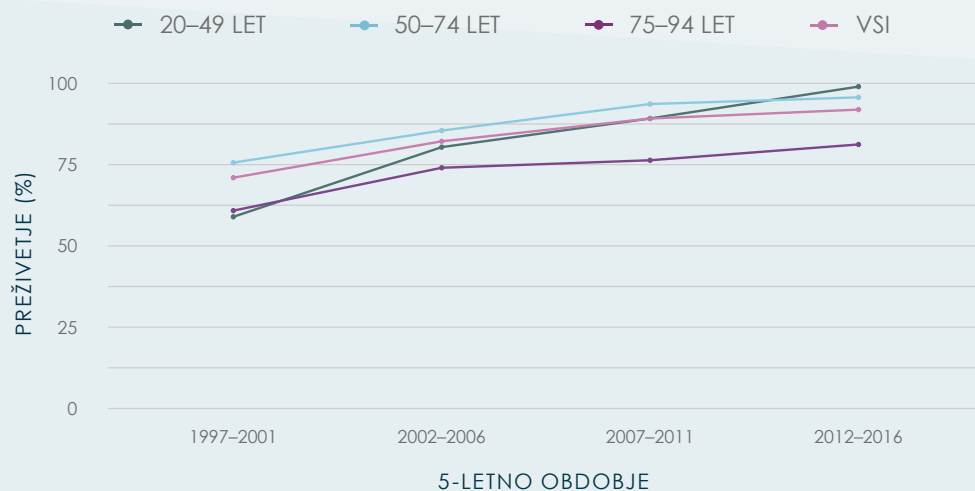
Čisto preživetje bolnikov z rakom prostate se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 21 odstotnih točk.

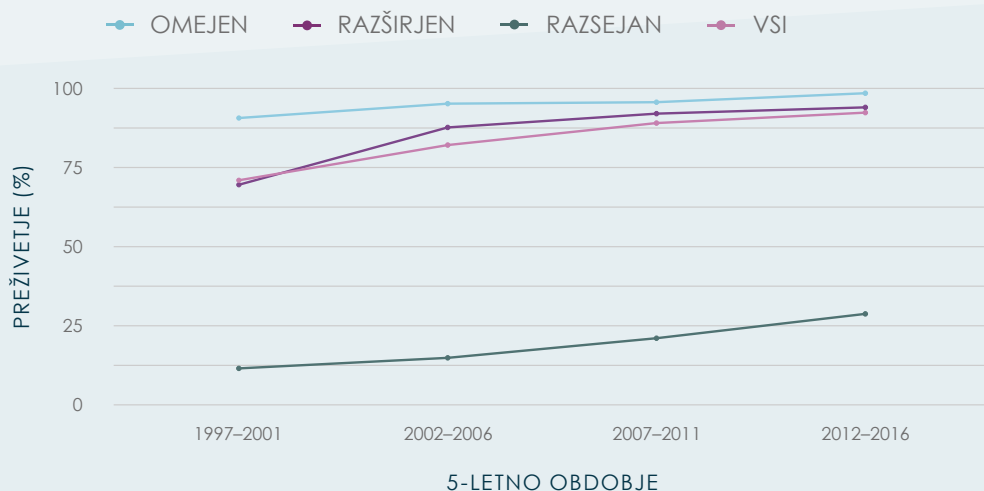
Rak prostate je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 2. mestu pri moških.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom prostate. Petletno čisto preživetje je v zadnjih treh opazovanih obdobjih najmanjše pri osebah, ki so bile stare 75–94 let. V 20-le-

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom prostate po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

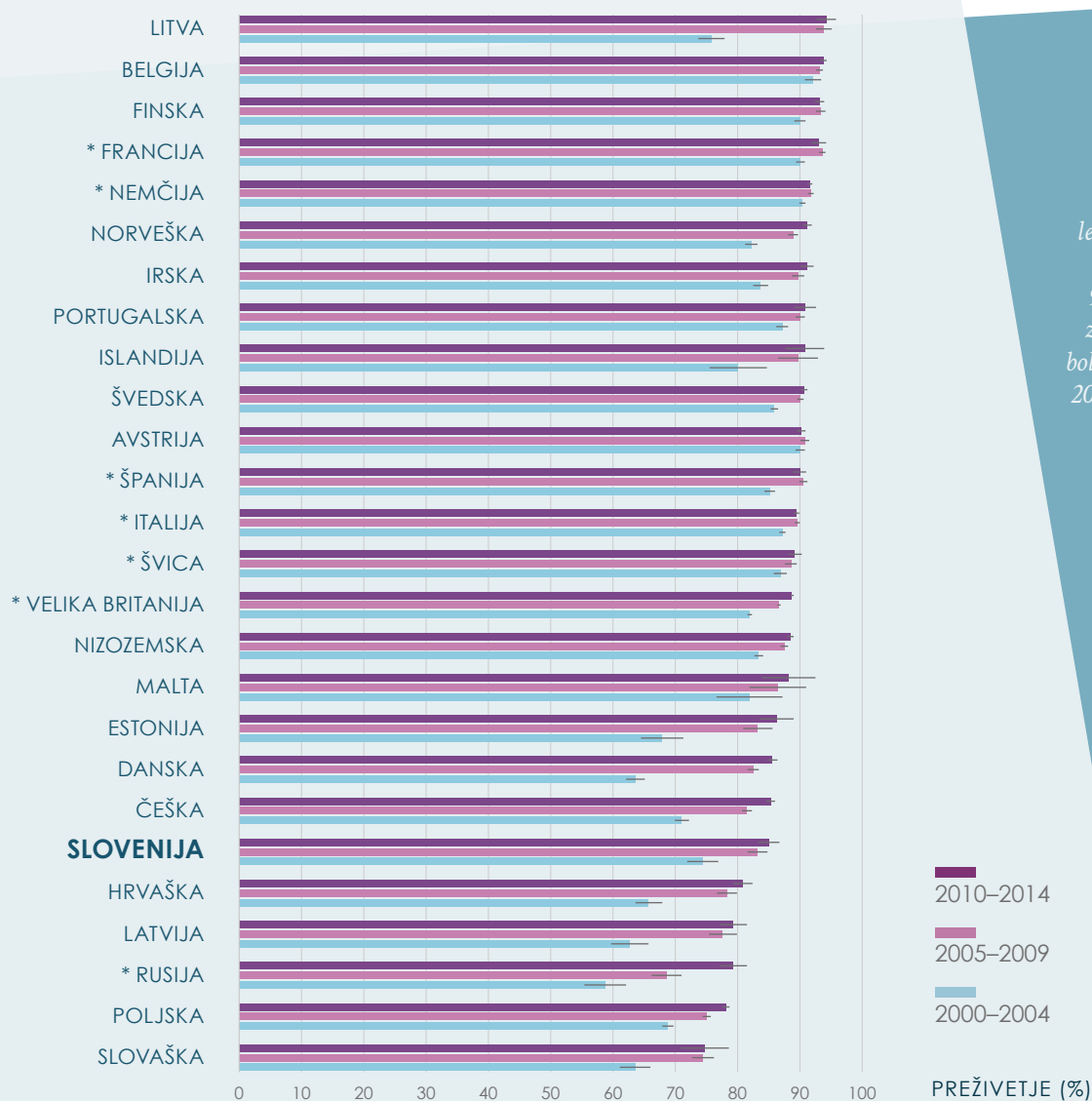
Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom prostate po stadiju v Sloveniji v letih 1997-2016.

tnem obdobju se je preživetje izboljšalo v vseh starostnih skupinah, najbolj izrazito v starostni skupini od 20 do 49 let, ki je bilo v obdobju 1997-2001 z 59 % najslabše ter v obdobju 2012-2016 z 99 % najboljše.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri raku prostate (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000-2004, 2005-2009 in 2010-2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*



Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni v vseh opazovanih obdobjih presega 90 % in je v zadnjem opazovanem obdobju nekaj več kot 98-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem je v zadnjem opazovanem obdobju doseglo 94 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 29 %. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z rakom prostate med letoma 1997 in 2016 kaže izboljšanje v vseh stadijih, najbolj pri razširjeni obliki bolezni.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 21. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Tomaž Smrkolj

Začetno in pretežno tudi nadaljnjo diagnostiko raka prostate v Republiki Sloveniji izvajajo urologi. Število obravnavanih in mikroskopsko potrjenih primerov raka prostate se je od obdobja 1997–2001 do 2012–2016 skoraj potrojilo, kar je posledica več dejavnikov. V klinično prakso je bil uveden tumorski označevalec PSA, ki opozarja na patološko dogajanje v prostati, čeprav ni specifičen za rak prostate, ampak za širši spekter bolezni prostate. PSA je široko dostopen test, strošek za izvedbo je nizek, zato je uporaba v porastu. Drugi dejavnik je ozaveščenost splošne populacije, ki se je povečala s številnimi rednimi izobraževalnimi dogodki za medicinsko osebje in laike. Vse bolj se krepi tudi spoznanje, da je precejšen delež raka prostate dedno pogojen, zaradi česar zdravi sorodniki bolnikov z rakom vse pogosteje opravljajo preventivne preglede prostate.

Delež bolnikov, ki so bili pri raku prostate izključno kirurško zdravljeni, se je v 20-letnem obdobju skoraj podvojil in znaša skoraj polovico bolnikov. To gre pripisati odkrivanju v zgodnejšem in za operacijo še primernem stadiju (T1-2) ter pomembnem izboljšanju psihofizičnega stanja bolnikov z rakom prostate v starostni skupini 75–94 let, kar je bila še pred 10 leti absolutna meja za operativno zdravljenje. V zadnjem petletnem obdobju se spreminja doktrina tudi glede stadija tumorja, pri katerem je smiselno operativno zdravljenje, saj vse pogosteje operativno zdravljenje izvajamo pri bolnikih s stadijem T3 in celo T4 ter visoko tveganih bolnikih s PSA nad 20 ng/ml in oceno tumorja po Gleasonu 8 ali več. Vse pogostejše je tudi izvajanje radikalnih operacij prostate tudi pri primarno metastatskih bolnikih z namenom lokalnega nadzora tumorja v izogib poznejšim lokalnim zapletom (hematurija, hidronefroza, retenca urina, preraščanje v rektum in medenično dno).

Petletno preživetje bolnikov z rakom prostate se je v 20 letih bistveno povečalo, največji porast (z 59 % na 99 %) je zaznati v najnižji starostni skupini od 20 do 49 let, ki ima v povprečju tudi najmanj pridruženih bolezni in je zaradi tega primerna za primarno lokalno radikalno zdravljenje z namenom ozdravitve. Intenzivnejša uporaba PSA pri vseh skupinah bolnikov je povzročila premik stadija ob prvi diagnozi k lokaliziranemu raku prostate, ki ga uspešno obvladujemo z lokalnim zdravljenjem, zaradi česar se je petletno preživetje povečalo tudi v drugih starostnih skupinah.

Janka Čarman

Aktivnejši pristop k diagnostiki raka prostate se odraža v večanju deleža mikroskopsko potrjene bolezni in prispeva k naraščanju incidence.

V zadnjih letih se vse bolj agresivno pristopa k zdravljenju lokalno in/ali področno napredovalega raka prostate ter celo metastatskega raka prostate. Napredovale oblike ogrožajo življenje in pričakujemo, da se bo učinkovitejše zdravljenje odražalo v boljšem preživetju. Zdravljenje lokaliziranega raka prostate nima statistično značilnega vpliva na 10-letno preživetje.

V Sloveniji je delež bolnikov, ki so primarno zdravljeni z obsevanjem ali kombinacijo obsevanja in sistemskega zdravljenja (hormonskega zdravljenja), še vedno majhen. Delež bolnikov z rakom prostate, ki so primarno zdravljeni z obsevanjem, je v Sloveniji kljub sodobnim tehnikam obsevanja in odličnim rezultatom zdravljenja veliko manjši kot v nekaterih drugih evropskih državah. Eden glavnih razlogov je, da vsi bolniki pred odločitvijo o zdravljenju niso obravnavani multidisciplinarno. Podatki kažejo, da se bolniki, ki so tako obravnavani, pogosteje bolj uravnoteženo odločajo med različnimi možnostmi zdravljenja; med bolniki, ki se odločijo za aktivno zdravljenje, je delež bolnikov, ki se zdravijo kirurško ali z obsevanjem, primerljiv. Bolniki, ki jim možnosti zdravljenja predstavlja samo zdravnik ene specialnosti, pri nas urolog, se pogosteje odločajo za operacijo. Zdravljenje raka prostate z operacijo ali obsevanjem omogoča enako dolgoročno preživetje ob primerljivi kakovosti življenja. Bolniki morajo biti ustrezno seznanjeni z možnostmi zdravljenja, pričakovanimi koristmi in morebitnimi zapleti ter imeti aktivno vlogo pri odločitvi.

Delež bolnikov, ki so primarno zdravljeni s sistemskim zdravljenjem, je glede na delež tistih s primarno razširjeno (metastatsko) boleznijo še vedno (pre)visok. Pri lokalizirani bolezni sistemsko zdravljenje namreč ni indicirano.

Petletno preživetje bolnikov z rakom prostate je v Sloveniji nekoliko manjše kot v nekaterih evropskih državah. Spodbuden je podatek, da se je v Sloveniji v 20-letnem obdobju petletno preživetje izboljšalo za več kot 20 odstotnih točk.

Bolniki z rakom prostate v povprečju živijo dolgo. Prav vsaka vrsta zdravljenja ima možne stranske učinke, ki lahko vplivajo na kakovost življenja bolnikov po zdravljenju. Rak prostate bolnikov življenjsko pogosto ne ogroža, zato je izjemno pomembna njihova kakovost življenja. Pričakujemo, da bomo z novimi molekularnimi oziroma genetskimi kazalniki lahko ustrezno izbrali tiste, ki aktivno zdravljenje sploh potrebujejo, in tiste, pri katerih je potrebno agresivnejše zdravljenje.

Boštjan Šeruga

Število novih primerov raka prostate se je v zadnjih 20 letih skoraj potrojilo. Čeprav sta se tako groba kot starostno standardizirana incidenčna stopnja skozi čas izrazito povečali, je opazen konsistenten trend v upadu starostno standardizirane umrljivosti stopnje. Starostna struktura bolnikov z rakom se sicer ni pomembno spremenila, nekoliko se je le povečal delež bolnikov v starostni skupini od 50 do 74 let (za 5 odstotnih točk) in hkrati zmanjšal delež bolnikov v starostni skupini 75–94 let (za 5 odstotnih točk). Pomembno je, da se je delež bolnikov s primarno razsejano boleznijo zmanjšal (13 % : 7 %), povečal pa delež bolnikov z lokoregionalno boleznijo (72 % : 92 %), kar je do neke mere lahko tudi posledica oportunističnega presejanja raka prostate, ki je v Sloveniji prisotno.

Po podatkih Evropske mreže registrov raka (ENCR) za leto 2012 sta tako starostno standardizirana incidenčna stopnja kot tudi starostno standardizirana umrljivostna stopnja za Slovenijo višji, kot je povprečje za EU-27. Vendar je glede na izsledke raziskave CONCORD-3 petletno čisto preživetje slovenskih bolnikov z rakom prostate, zbolelih med letoma 2010 in 2014, znašalo približno 85 % in se tako le približuje preživetju v zahodnoevropskih državah. Glede na aktualno analizo petletno čisto preživetje za vse zbolele v obdobju 2012–2016 znaša 92 %. Ugodne trende v preživetju v vseh skupinah bolnikov opazamo kljub večanju deleža bolnikov, ki prvega zdravljenja sploh niso prejeli (10 % : 22 %).

Značilno in pomembno izboljšano preživetje bolnikov z razširjeno (in tudi regionalno) boleznijo je predvsem posledica dostopa do učinkovitih sistemskih zdravljenj, ki so v zadnjih letih na voljo v Sloveniji. Ves čas težimo k izboljššanemu multidisciplinarnemu sodelovanju med urologi in internisti onkologi, seveda pa je tovrstno sodelovanje v tranziciji bolnikov med urologi in onkologi še mogoče izboljšati. Izboljšano preživetje bolnikov z lokaliziranim rakom prostate je vsaj deloma lahko posledica oportunističnega presejanja (pristranost zaradi intervala prednosti), deloma pa boljšega radikalnega zdravljenja (izključno kirurškega), ki ga je bilo deležnih več bolnikov (25 % : 47 %). Delež bolnikov, zdravljenih z radikalno radioterapijo, je bil zelo majhen in se v obravnavanem obdobju ni bistveno spreminjal. Z nadaljnjo optimizacijo radikalnega zdravljenja lokaliziranega raka prostate, ki zahteva predvsem usklajeno sodelovanje radioterapevtov in urologov, je pričakovati še nadaljnje izboljšanje

izhoda bolnikov z rakom prostate. Za prihodnje je tudi pomembno, da bo večji delež bolnikov z lokalno regionalno razširjeno boleznijo deležen multimodalnega zdravljenja, ki vključuje kirurgijo, radioterapijo in sistemsko zdravljenje.

Literatura

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet* 2018; 391: 1023–75.

European Network of Cancer Registries. Prostate Cancer Factsheet 2014. Dostop 30. junij 2019: https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Prostate_2014.pdf.

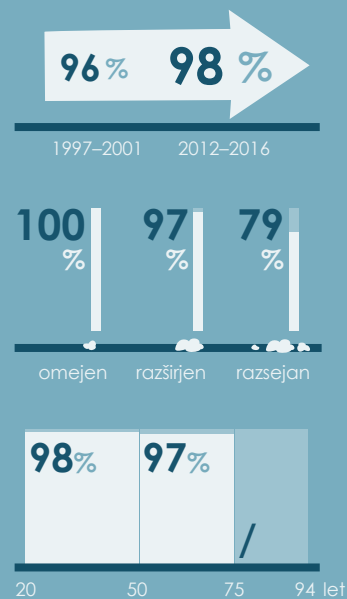
Hamdy FC, Donovan JL, Athene JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415–24.

Mottet N, van den Bergh VCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Tilki D, Wiegel T. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Pridobljeno s spletne strani 23.6.2019:

<https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

Sciarra A, Gentile V, Panebianco V. Multidisciplinary management of Prostate Cancer: how and why. *Am J Clin Exp Urol* 2013; 1(1): 12–7.

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



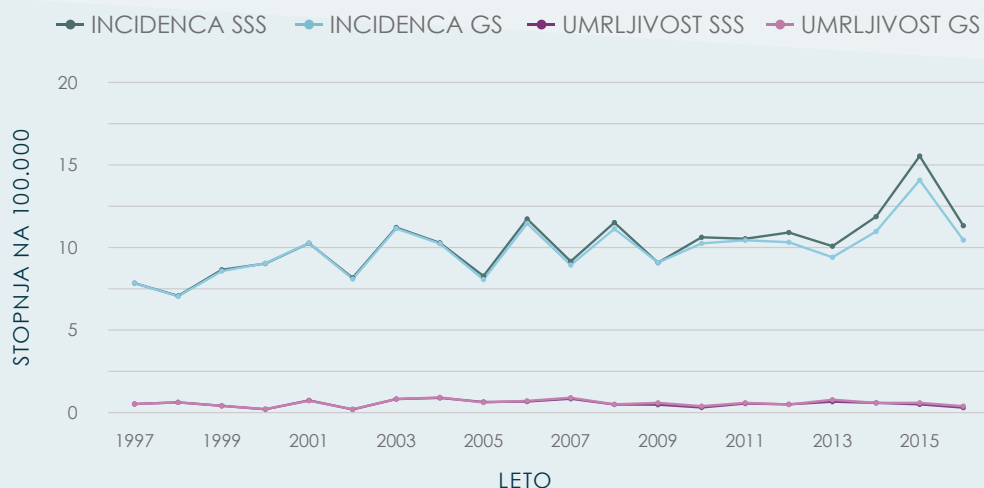
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je za rakom mod v Sloveniji na leto povprečno zbolelo 113, umrlo pa 6 moških. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje raka mod v celotnem opazovanem obdobju naraščale, a precej nihale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja za raka mod pri moških povečevala za 2,4 % na leto, porast ni statistično značilen. Umrljivostne stopnje raka mod se v opazovanem obdobju zmanjšujejo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka mod zmanjševala za 2,5 % na leto, vendar upad ni statistično značilen. Ker večina moških zbolijo pred 50. letom, je starostno standardizirana stopnja večja od grobe.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 2.424 moških, ki so kadarkoli zboleli za rakom mod. Med njimi je 108 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 445 pred enim do štirimi leti in 1.392 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka mod v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 1.885 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 69 primerov (3,5 %) ni bilo ustreznih.

Glede na mesto vznika bolezni se delež neopredeljenih primerov raka mod (C62.9) v posameznih opazovanih obdobjih povečuje, v zadnjem obdobju, od leta 2012 do 2016, je takšnih več kot 97 % primerov.

Le dva bolnika v celotnem obdobju nista imela mikroskopsko potrjene bolezni. V zadnjem petletnem obdobju je bilo 63 % primerov mikroskopsko potrjene bolezni seminomov, 32 % mešanih tumorjev kličnih celic ter okoli 5 % malignih trofoblastnih tumorjev. V celotnem opazovanem obdobju se povečuje delež seminomov.

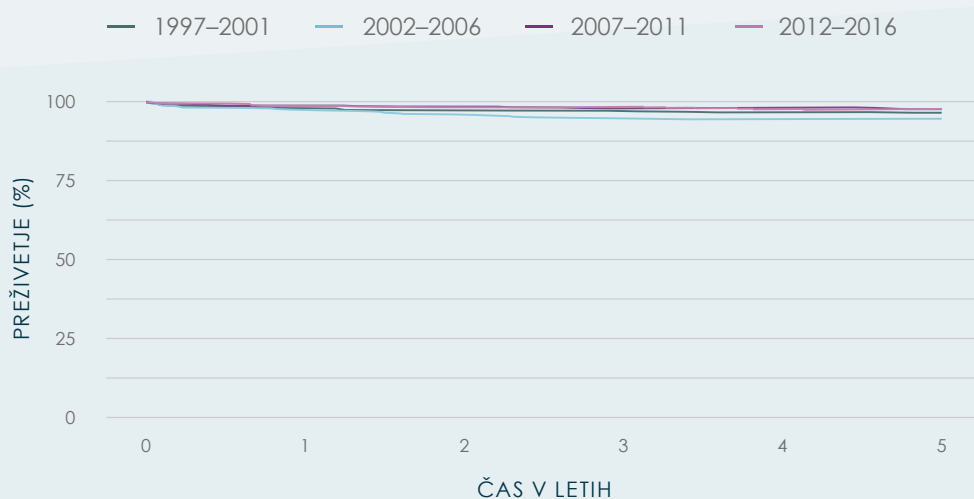
MOŠKI	Starost			Stadij			VSI
	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	363	26	0	231	106	52	389
2001	% 93,3	6,7	0,0	59,4	27,3	13,4	
2002	439	26	0	284	139	41	465
2006	% 94,4	5,6	0,0	61,1	29,9	8,8	
2007	435	48	4	332	118	35	487
2011	% 89,3	9,9	0,8	68,2	24,2	7,2	
2012	474	68	2	405	91	47	544
2016	% 87,1	12,5	0,4	74,5	16,7	8,6	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom mod po starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za rakom mod je v vseh vključenih obdobjih največ oseb zbolelo v starosti od 20 do 49 let. V starosti 75–94 let je bilo v celotnem opazovanem obdobju le 6 bolnikov. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju. V celotnem opazovanem obdobju je opaziti porast odkritih rakov v omejenem stadiju, prav tako pa tudi porast števila primerov pri bolnikih v starostni skupini od 50 do 74 let (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka mod med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 65 % bolnikov operiranih in so prejeli sistemsko zdravljenje, 34 % pa jih je bilo ob prvem zdravljenju izključno operiranih. Delež oseb, ki so bile v sklopu prvega zdravljenja izključno operirane, se v opazovanih petletnih obdobjih povečuje (1997–2001: 20 %, 2012–2016: 43 %), kombinacija operacije in sistemskega zdravljenja pa se zmanjšuje. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju le 0,4 % bolnikov.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom mod po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V vseh obdobjih so operacije raka mod izvajali v vsaj devetih bolnišnicah, največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (50 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (13 %), Splošni bolnišnici Celje (11 %), Splošni bolnišnici Novo mesto (8 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (7 %), v preostalih pa v 5 % ali manj. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje večinoma na Onkološkem inštitutu Ljubljana (99 %).

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom mod po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

MOŠKI		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)
Opazovano	1-letno	97,7	96,2–99,2	97,2	95,7–98,7	98,6	97,5–99,6	98,5	97,5–99,6
	3-letno	96,1	94,3–98,1	94,0	91,8–96,2	96,9	95,4–98,5	97,6	96,3–98,9
	5-letno	94,9	92,7–97,1	93,3	91,1–95,6	96,3	94,6–98,0	96,3	94,6–97,9
Čisto	1-letno	97,9	96,5–99,5	97,4	95,9–98,9	98,7	97,7–99,8	98,7	97,7–99,7
	3-letno	97,1	95,2–99,0	94,7	92,5–96,9	97,8	96,3–99,4	98,3	97,0–99,6
	5-letno	96,4	94,2–98,7	94,5	92,2–96,9	97,6	95,7–99,6	97,6	95,9–99,3

Čisto preživetje raka mod je glede na leto postavitve diagnoze ves čas visoko (slika 2, preglednica 2). V 20 letih se petletno čisto preživetje ni pomembno spreminjalo in je bilo z izjemo obdobja od leta 2002 do 2006 večje kot 95 % (preglednica 2).

Rak mod je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 1. mestu pri moških.

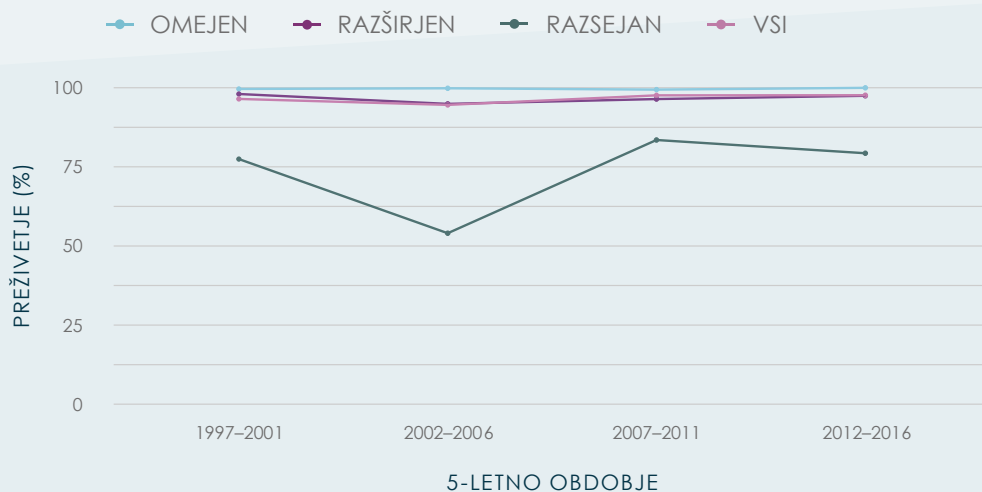
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom mod. Starost ob diagnozi pri raku mod ne igra pomembne vloge, saj je čisto petletno preživetje tako v starostni skupini od 20 do 49 let kot od 50 do 74 let v vseh obdobjih več kot 90-odstotno, v zadnjem petletnem obdobju pri obeh starostnih skupinah več kot 97-odstotno.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni je v vseh obdobjih več kot 99-odstotno, preživetje bolnikov z razširjeno obliko bolezni je več

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom mod po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom mod po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

kot 95-odstotno, pri bolnikih z razsejano obliko bolezni ob diagnozi pa je petletno čisto preživetje od 54- do 83-odstotno. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov z rakom mod v razsejanem stadiju med letoma 1997 in 2016 kaže večjo variabilnost predvsem zaradi manjšega števila primerov, medtem ko je trend preživetja pri omejenem in razširjenem stadiju razmeroma stabilen.

KLINIČNI KOMENTAR

Tomaz Smrkolj

V 20-letnem obdobju se je število bolnikov z novoodkritim rakom mod povečalo za skoraj 40 %. Modo je organ, ki je dobro dostopen kliničnemu pregledu, prav tako moški tudi sami opazijo patologijo na modu, iz česar sklepamo, da povečanja skupnega števila bolnikov z ugotovljenim rakom mod ne gre pripisovati boljši ozaveščenosti in spodbujanju samopregledovanja. Res pa je, da ozaveščanje moških in samopregledovanje mod omogoča diagnozo v nižjem stadiju, ko je izid zdravljenja boljši. Epidemiološki dejavniki za nastanek raka mod se pojavljajo v sklopu sindroma testikularne disgenezije (kriptorhizem, hipospadija, zmanjšana plodnost) in so verjetno okoljsko pogojeni.

Prvo zdravljenje raka mod je vedno kirurško z odstranitvijo obolelega moda z namenom postavitve diagnoze in odstranitve primarnega tumorja, kar kažejo tudi podatki. V celotnem 20-letnem obdobju je namreč manj kot 1 % bolnikov imel nekirurško osnovno zdravljenje.

Velja omeniti, da je število bolnikov, pri katerih po zaključenem sistemskem zdravljenju opravijo še kirurško odstranitev retroperitonealnih bezgavk, v zadnjih 15 letih pomembno upadlo zaradi spremembe doktrine.

Delež bolnikov z lokalizirano boleznijo se je v 20-letnem obdobju povečal z 59 % na 74 %, posledično sta se zmanjšala deleža regionalno napredovale in metastatske bolezni, kar gre pripisati ozaveščanju mlajše moške populacije med šolanjem, v javnih občilih ter pri družinskih zdravnikih. Prav tako sta se pomembno povečala dostopnost in kakovost ultrazvočne preiskave mošnje, ki je primarna slikovna preiskava za ugotavljanje raka mod.

Izredno visoko petletno preživetje bolnikov z lokaliziranim in regionalnim rakom mod se v 20-letnem obdobju ni spremenilo in dosega 95–100 %. Porast preživetja pri metastatski bolezni s 77 % na 79 % je mogoče pripisati izboljššanemu sistemskemu zdravljenju, nekoliko verjetno tudi agresivnejšemu kirurškemu zdravljenju metastatskih depozitov, ki jih prikažejo sodobne slikovne metode.

Incidenca raka mod je po drugi svetovni vojni v razvitem zahodnem svetu v strmem vzponu, v zadnjih 20 letih se trend rasti sicer umirja, še vedno pa opažamo njeno nenehno rast. Dinamika časovnih trendov incidence raka mod je v Sloveniji povsem primerljiva z drugimi državami v zahodnem svetu.

Podatki o osnovnih načinih zdravljenja bolnikov z rakom mod so odraz razvoja oziroma spremenjene obravnave bolnikov kliničnega stadija I, ki so do leta 2005 v večini prejeli dopolnilno zdravljenje. Bolniki s seminomom so prejeli kemoterapijo (karboplatin), bolniki z neseminomskimi germinalnimi tumorji pa so bili zdravljeni operativno z retroperitonealno limfadenektomijo. Po uvedbi programa aktivnega sledenja se je pomembno zmanjšalo predvsem število retroperitonealne limfadenektomije, odstotek bolnikov s seminomom, zdravljenih z dopolnilno kemoterapijo (karboplatin), pa je upadel v manjši meri. Vzrok za to je, da za odločitev o dopolnilnem zdravljenju s karboplatinom nismo imeli in še vedno nimamo dobrih napovednih dejavnikov poteka bolezni, po drugi strani pa je dopolnilna kemoterapija s karboplatinom kratkotrajna (ena ambulantno izvedena aplikacija) in poteka brez pomembnih neželenih učinkov zdravljenja. Bolniki za tak postopek zdravljenja praviloma potrebujejo največ mesec dni bolniškega staleža.

Minimalen odstotek zdravljenih samo s sistemskim zdravljenjem je mogoče pripisati primarnim mediastinalnim disgerminomom z dobrim odzivom na sistemsko zdravljenje, ki dodatnega kirurškega zdravljenja niso potrebovali.

Velik odstotek bolnikov, ki so bili operirani in so dobili sistemsko zdravljenje, je odraz seštevka zdravljenj s kirurško odstranitvijo mod in dopolnilno kemoterapijo ter zdravljenja lokoregionalno napredovale in metastatske bolezni, ki pogosto pomeni kombinacijo kirurške odstranitve mod, dopolnilne kemoterapije ter kirurgije rezidualnih lezij. Odstotek zdravljenj s kirurgijo in sistemskim zdravljenjem po letu 2005 je upadel zaradi zmanjšanja kombiniranega zdravljenja bolnikov z germinalnim tumorjem kliničnega stadija I. Pri tem gre (kot navedeno) za manjši upad zdravljenja seminoma z dopolnilno kemoterapijo (karboplatin) ter večji upad zdravljenja bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji z retroperitonealno limfadenektomijo. A se v zadnjem obdobju, med letoma 2012 in 2016, število zdravljenih s kombinacijo kirurškega in sistema zdravljenja na račun zdravljenja bolnikov z visoko tveganimi neseminomskimi germinalnimi tumorji kliničnega stadija I z dopolnilno kemoterapijo po shemi BEP znova povečuje.

V zadnjih 15 letih opažamo trend blagega pomika incidence raka mod proti nekoliko starejši populaciji. Ta trend je posledica porasta razmerja incidence seminoma in neseminomskega germinalnega tumorja v korist seminoma, ki se tudi običajno pojavlja pri približno 10 let starejši populaciji bolnikov z rakom mod glede na populacijo bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji. Predvsem pa je v porastu delež bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji kliničnega stadija I, ki je tudi med starejšimi bolniki dobro ozdravljiva bolezen. To se odraža tudi v povsem nespremenjeni oziroma prekrivajoči se krivulji starostno standardizirane in grobe stopnje umrljivosti.

Preživetje bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji je v Sloveniji že desetletja na meji možnega z obstoječimi metodami zdravljenja, kajti dejstvo je, da 2–3 % vseh bolnikov z rakom mod razvije rezistenco na kemoterapijo s cisplatinom in zaradi raka mod tudi umre. Tako visoko preživetje je možno, ker imamo kot majhna dvomilijonska država že desetletja dobro vzpostavljen centraliziran pristop k zdravljenju. Kot kaže pregled bolnišnic prvega zdravljenja, so po začetnem kirurškem zdravljenju (orhiektomija), ki poteka na devetih uroloških oddelkih slovenskih bolnišnic, vsi bolniki napoteni za nadaljevanje multidisciplinarnega zdravljenja na Onkološki inštitut Ljubljana, kjer jih večina tudi ostane bodisi v programu nadzorovanega opazovanja (klinični stadij I) bodisi v zdravljenju metastatske bolezni ter nato v programu sledenja po zaključenem zdravljenju. Blag prehodni negativen »nihaj« preživetja, zlasti pri bolnikih z metastatskim rakom mod, je med letoma 2001 in 2006 deloma posledica časovno slabo načrtovane in prehitre menjave tima na Onkološkem inštitutu za obravnavo bolnikov z neseminomskimi germinalnimi tumorji. To ponovno potrjuje že znano dejstvo, da je rak mod dobro ozdravljiva bolezen zgolj in izključno v rokah stalnega ter izkušenega multidisciplinarnega tima, specializiranega za zdravljenje bolnikov z rakom mod.

Literatura

Laguna MP, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Gremmels H, Horwich A, Nichol D, Nicolai N, Oldenburg J. EAU Guidelines on Testicular Cancer. Pridobljeno s spletne strani 23.6.2019: <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.

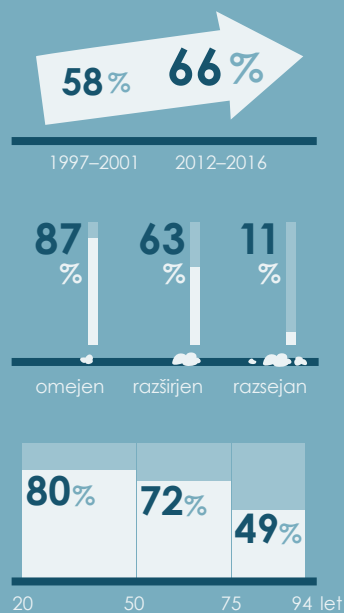
Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Testicular Cancer Incidence and Mortality; *European Urology* 2014; (6): 1095–106.

Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990; *Cancer Causes Control* 2015 (26): 151–8.

C64–C65

LEDVICA

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



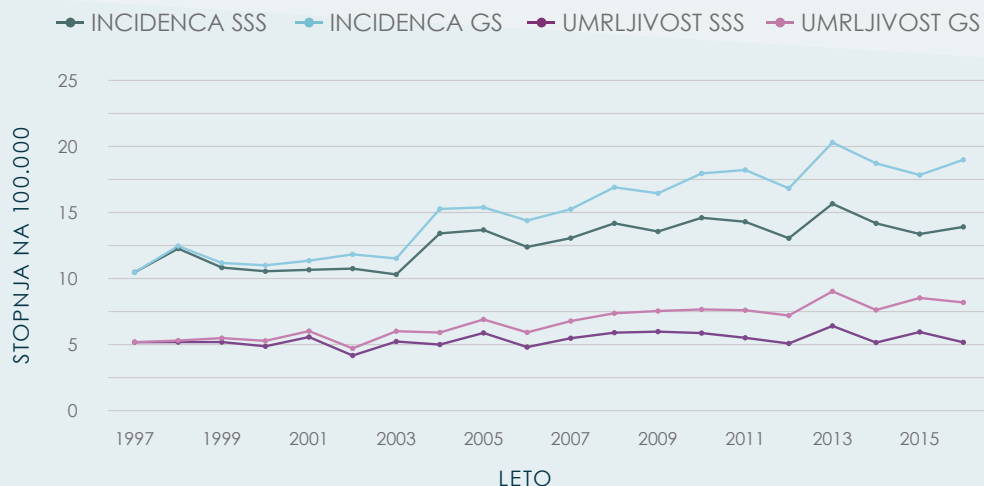
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za ledvičnim rakom zbolelo povprečno 382 ljudi na leto, 247 moških in 135 žensk, umrlo pa 167 ljudi, 109 moških in 58 žensk. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje ledvičnega raka v celotnem opazovanem obdobju naraščale. Med letoma 2007 in 2016 je groba incidenčna stopnja ledvičnega raka naraščala za 2 % na leto, pri moških za 1,6 %, pri ženskah pa za 2,6 %. Porast je statistično značilen pri obeh spolih skupaj, pa tudi posamično. Več kot polovico porasta incidenčnih stopenj v opazovanem obdobju je mogoče pripisati staranju prebivalstva. Tudi umrljivostne stopnje ledvičnega raka naraščajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja ledvičnega raka povečevala za 1,9 % na leto, pri moških za 2,3 %, pri ženskah pa za 1,1 % na leto. Porast je statistično značilen pri obeh spolih skupaj.

Konec decembra 2016 je med nami živel 3.173 oseb, ki so kadarkoli zbolele za ledvičnim rakom. Med njimi je 320 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 937 pred enim do štirimi leti in 1.059 oseb pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja ledvičnega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 5.786 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 338 primerov (5,5 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V posameznih opazovanih obdobjih je bilo 5–11 % primerov raka ledvičnega meha (C65), preostali primeri raka so vzniknili v ledvici (C64).

Glede na posamezno opazovano obdobje je imelo več kot 86 % bolnikov mikroskopsko potrjeno bolezen, med letoma 2012 in 2016 je bilo teh 90 %. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 90 % primerov, sledil je karcinom prehodnega epitelija (8 %). Pri okoli 1 % primerov karcinom histološko ni bil natančneje opredeljen.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	664	388	151	724	177	615	180	193	1052
2001	% 63,1	36,9	14,4	68,8	16,8	58,5	17,1	18,4	
2002	841	465	157	868	281	719	251	271	1306
2006	% 64,4	35,6	12,0	66,5	21,5	55,1	19,2	20,8	
2007	1074	548	170	1086	366	990	295	319	1622
2011	% 66,2	33,8	10,5	67,0	22,6	61,0	18,2	19,7	
2012	1166	640	132	1150	524	1043	388	360	1806
2016	% 64,6	35,4	7,3	63,7	29,0	57,8	21,5	19,9	

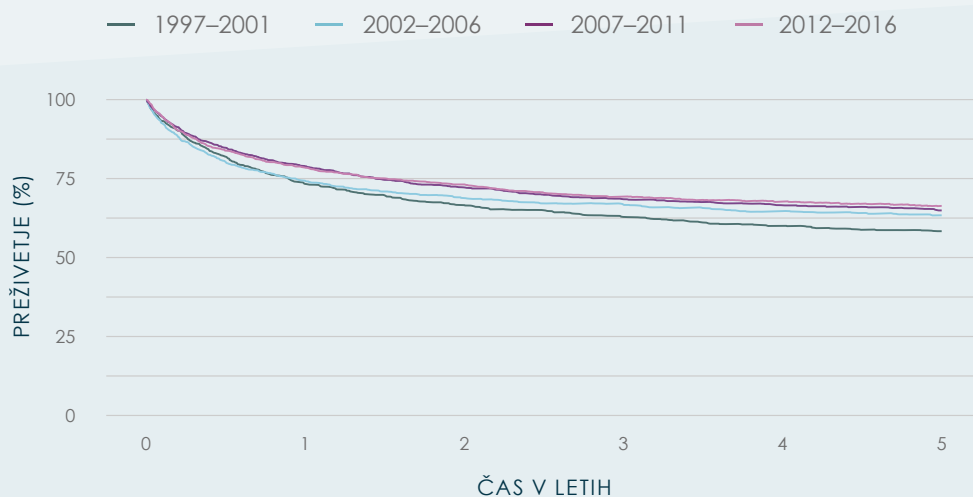
PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z ledvičnim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za ledvičnim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo več moških kot žensk, največ v starosti od 50 do 74 let. Z leti je opaziti povečanje deleža bolnikov v skupini, starih 75–94 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja ledvičnega raka med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju več kot 75 % bolnikov izključno operiranih, okoli 3 % jih je poleg operacije v sklopu prvega zdravljenja prejelo tudi sistemsko zdravljenje. Delež bolnikov brez specifičnega prvega zdravljenja se v opazovanih petletnih obdobjih giblje pri 11–16 % brez jasnega trenda.

V vseh obdobjih so operacije ledvičnega raka izvajali v najmanj devetih bolnišnicah. Največ operacij so v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (43 %),



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z ledvičnim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (16 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec (10 %), Splošni bolnišnici Novo mesto (9 %) in Splošni bolnišnici Celje (7 %). Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (več kot 95 %).

Čisto preživetje ledvičnega raka se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za nekaj manj kot 8 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju ledvičnega raka v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z ledvičnim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

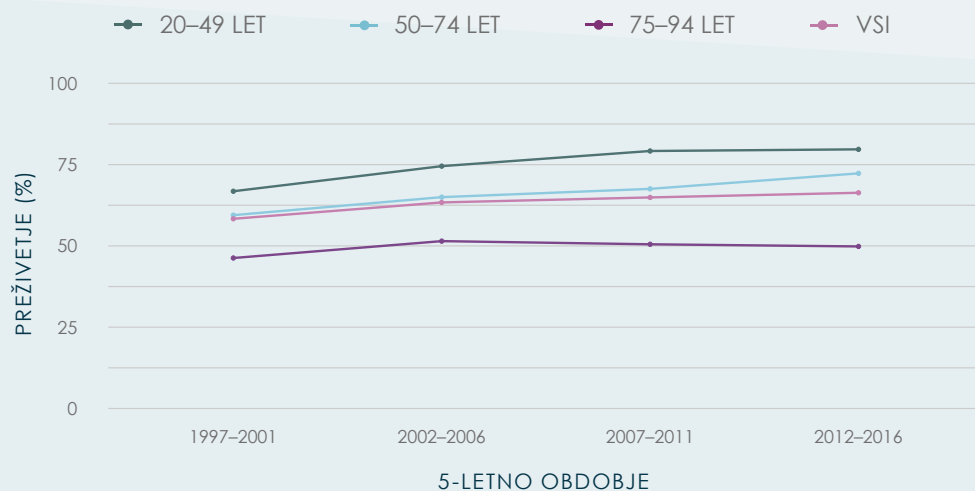
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	71,4	68,7–74,2	72,3	69,9–74,7	77,0	75,0–79,1	76,5	74,6–78,5
		moški	70,3	66,9–73,9	71,9	68,9–75,0	79,3	76,9–81,8	76,5	74,1–79,0
		ženske	73,2	68,9–77,7	72,9	69,0–77,1	72,5	68,8–76,3	76,5	73,3–79,9
	3-letno	skupaj	57,9	55,0–60,9	61,1	58,5–63,8	63,8	61,5–66,2	64,4	62,2–66,7
		moški	56,1	52,5–60,0	60,1	56,9–63,5	65,9	63,1–68,8	63,4	60,7–66,3
		ženske	60,8	56,2–65,9	62,8	58,6–67,4	59,7	55,7–63,9	66,2	62,6–70,0
	5-letno	skupaj	50,6	47,7–53,7	54,4	51,8–57,2	57,4	55,0–59,8	58,0	55,7–60,5
		moški	48,1	44,5–52,1	53,5	50,2–56,9	58,8	55,9–61,8	56,2	53,3–59,3
		ženske	54,9	50,2–60,1	56,1	51,8–60,8	54,6	50,6–58,9	61,4	57,6–65,4
Čisto	1-letno	skupaj	73,4	70,6–76,2	74,3	71,8–76,9	78,9	76,8–81,0	78,5	76,5–80,5
		moški	72,5	69,0–76,2	74,2	71,1–77,4	81,4	78,9–83,9	78,5	76,1–81,1
		ženske	74,8	70,4–79,5	74,4	70,4–78,7	74,0	70,2–77,9	78,3	75,0–81,8
	3-letno	skupaj	62,9	59,7–66,3	66,8	63,9–69,8	68,5	66,0–71,1	69,3	66,9–71,8
		moški	61,7	57,6–66,0	66,3	62,7–70,1	71,0	68,0–74,2	68,6	65,6–71,7
		ženske	64,9	59,8–70,3	67,5	62,9–72,5	63,5	59,2–68,1	70,7	66,7–74,9
	5-letno	skupaj	58,4	54,9–62,1	63,4	60,2–66,8	64,8	62,0–67,7	66,2	63,4–69,2
		moški	56,5	52,1–61,3	63,0	58,9–67,3	66,9	63,5–70,4	64,6	61,1–68,3
		ženske	61,4	56,0–67,4	64,0	58,9–69,6	60,6	56,0–65,7	69,3	64,8–74,1

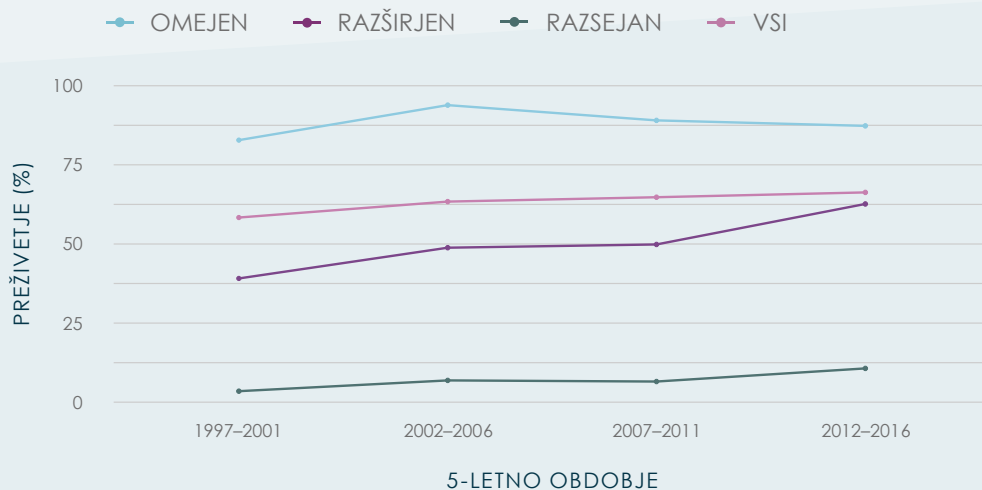
Ledvični rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 8. mestu pri moških in 6. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z ledvičnim rakom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in najnižje pri osebah, ki so bile stare 75–94 let. Čisto petletno preživetje se z leti izboljšuje v starostnih skupinah

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z ledvičnim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z ledvičnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

od 20 do 49 let in od 50 do 74 let. V starostni skupini od 50 do 74 let je razlika med prvim opazovanim obdobjem med letoma 1997 in 2001 in zadnjim obdobjem med letoma 2012 in 2016 skoraj 13 odstotnih točk in je statistično značilna (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni je bilo v zadnjem petletnem obdobju 87-odstotno, a v opazovanem 20-letnem obdobju stagnira. V opazovanem obdobju se je najbolj izboljšalo preživetje bolnikov z razširjeno obliko bolezni. Tudi pri bolnikih z razsejano obliko bolezni je v opazovanem obdobju videti izboljšanje čistega preživetja, vendar je to še vedno razmeroma nizko, v zadnjem petletnem obdobju je znašalo nekaj več kot 10 %.

KLINIČNI KOMENTAR

Tomaž Smrkolj

Razmerje števila bolnikov z ledvičnim rakom po spolu ostaja v celotnem 20-letnem obdobju enako in znaša okoli 1,8 moškega na 1 žensko, kar je posledica dejavnikov tveganja, in sicer kajenja, hipertenzije, čezmerne uživanja alkohola in čezmerne telesne teže.

Število bolnikov z ledvičnim rakom se je v 20 letih povečalo za približno 70 %, kar je po eni strani posledica daljše življenjske dobe prebivalstva, po drugi pa veliko večje dostopnosti slikovnih preiskav trebušnih organov, od katerih sta najpomembnejši ultrazvočna preiskava trebuha in računalniška tomografija trebuha. Več kot polovico novih primerov ledvičnega raka najdemo naključno pri slikovnih preiskavah trebušnih organov, ki jih bolnik opravi zaradi suma na druge bolezni v trebuhu ali zaradi nespecifičnih težav. Tumorje ledvic tako odkrijemo v zgodnejši fazi in imajo manjšo velikost. Klasični trias značilnih simptomov (hematurija, ledvena bolečina in tipen tumor) je redek in ga najdemo le pri 6–10 % bolnikov ob postavitvi diagnoze.

Žal se zgodnejše odkrivanje ledvičnega raka za zdaj ne odraža v manjši umrljivosti, saj se starostno standardizirana stopnja umrljivosti v 20 letih ni bistveno spremenila ne v Sloveniji ne v Evropski uniji. V nekaterih državah Evropske unije umrljivost celo rahlo raste.

Skupno petletno preživetje je v 20 letih počasi naraščalo (z 58 % na 66 %), kar vendarle kaže na izboljšanje učinka zdravljenja, tako zgodnejšega kirurškega zdravljenja kot uvedbe sodobnega sistemskega zdravljenja.

Glede na stadij bolezni ob postavitvi diagnoze se je izrazito povečalo petletno preživetje pri regionalni obliki bolezni (z 39 % na 63 %), kar kaže na sinergičen učinek radikalnega kirurškega zdravljenja

visokih stadijev z odstranitvijo obolelih bezgavk ter sistemskega zdravljenja. Petletno preživetje pri lokaliziranem ledvičnem raku je visoko (87-odstotno), a se je v 20 letih povečalo precej manj, in sicer za 4 odstotne točke.

Petletno preživetje je veliko višje pri bolnikih v mlajšem starostnem obdobju (80 %), medtem ko bolniki v starosti 75–94 let dosegajo 49-odstotno petletno preživetje, kar je mogoče pripisati že starostno oslABLJeni ledvični funkciji in drugim pridruženim boleznim, pri katerih v sklopu ledvičnega popuščanja prej pride do resnejših zapletov.

Janka Čarman

Vloga obsevanja pri ledvičnem raku je omejena na napredovalo bolezen. S sodobnimi stereotaktičnimi tehnikami dosežemo odlično lokalno kontrolo (zlasti pri možganskih ali kostnih zasevkih), vplivamo na zmanjšanje težav in boljšo kakovost življenja, vendar brez dokazanega vpliva na preživetje.

Boštjan Šeruga

Število novih primerov ledvičnega raka se je v zadnjih 20 letih povečalo za 70 %, kar je v največji meri posledica staranja prebivalstva, deloma pa tudi boljše diagnostike in dejavnikov tveganja, povezanih z nastankom ledvičnega raka. Medtem ko se je starostno standardizirana incidenčna stopnja v tem času nekoliko povečala, ostaja starostno standardizirana umrljivostna stopnja v Sloveniji stabilna. Čez čas se je izraziteje povečal delež bolnikov, starih 75–94 let, nekoliko se je zmanjšal delež mlajših bolnikov z ledvičnim rakom. Delež bolnikov z regionalno in razširjeno boleznijo ob odkritju bolezni je bil v zadnjih 20 letih pri 17–21 % oziroma 18–21 %. Starostniki z ledvičnim rakom in tudi drugimi raki, ki bodo v prihodnosti pomenili večino vseh bolnikov z rakom v Sloveniji, zahtevajo posebno obravnavo, zato bi bilo v Državni program obvladovanja raka potrebno sistematično uvesti geriatrično onkologijo.

Delež bolnikov, ki so bili zdravljeni kirurško, je v Sloveniji višji (80 %) kot v Združenem kraljestvu (56 %), zato je treba preučiti druge dejavnike, ki bi lahko vplivali na slabši izid bolezni, denimo neustrezen ali odložen postopek ustrezne diagnostike oziroma začetka zdravljenja. Primarna preventiva ledvičnega raka bi morala ostati ena prednostnih nalog v Sloveniji. Petletno čisto preživetje vseh bolnikov z ledvičnim rakom se je čez čas postopoma, vendar značilno izboljšalo (58 % : 66 %), najizraziteje pri bolnikih z regionalno in razširjeno boleznijo, kar lahko odraža učinek boljšega kirurškega in sistemskega tarčnega zdravljenja.

V celotni populaciji bolnikov se je petletno čisto preživetje čez čas najizraziteje izboljšalo pri bolnikih v starostnih skupinah od 20 do 74 let, ne pa tudi pri bolnikih, starih 75–94 let. Za natančnejšo interpretacijo bi bila koristna podrobnejša dodatna analiza zdravljenja in izida zdravljenja starostnikov z ledvičnim rakom. V prihodnje bo na izid zdravljenja ledvičnega raka imela pomemben vpliv tudi imunoterapija, ki smo jo v prakso uvedli nedavno.

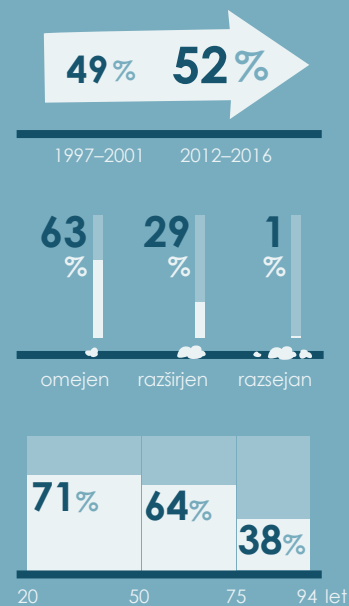
Literatura

Cancer Research UK. Dostop 30.6.2019: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/kidney-cancer>.

Kidney Cancer Factsheet. European Network of Cancer Registries. February 2017. https://www.encreu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Kidney_2017.pdf

Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Dostop 23.6.2019: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



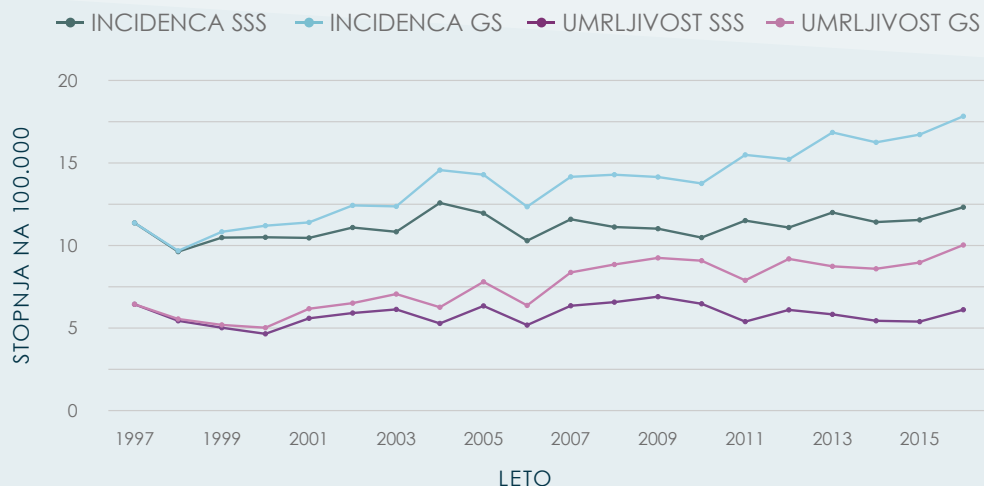
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za rakom mehurja zbolelo povprečno 341 ljudi na leto, 248 moških in 93 žensk, umrlo pa 188 ljudi, 131 moških in 57 žensk. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje raka mehurja v celotnem opazovanem obdobju naraščale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja raka mehurja povečevala za 2,7 % na leto, pri moških za 2,6 %, pri ženskah pa za 2,9 %. Porast je statistično značilen pri obeh spolih skupaj in pri vsakem spolu posamično. Pri naraščanju incidenčnih stopenj večji delež porasta pripisujemo staranju prebivalstva (več kot 80 %). Tudi umrljivostne stopnje raka mehurja naraščajo. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka mehurja povečevala za 0,8 % na leto, pri moških za 0,5 %, pri ženskah pa za 2 % na leto. Porast ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 2.013 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom mehurja. Med njimi je 305 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 680 pred enim do štirimi leti in 549 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja raka mehurja v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 5.429 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 127 primerov (2,3 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V posameznih opazovanih obdobjih 84–96 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C67.9), delež neopredeljenih primerov raka mehurja se je v zadnjem obdobju, med letoma 2012 in 2016, povečal za 13 odstotnih točk v primerjavi z leti od 1997 do 2001.

Glede na posamezno opazovano obdobje do 5 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta karcinom prehodnega epitelija, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 94 % primerov. Pri 3 % primerov karcinom histološko ni bil natančneje opredeljen.

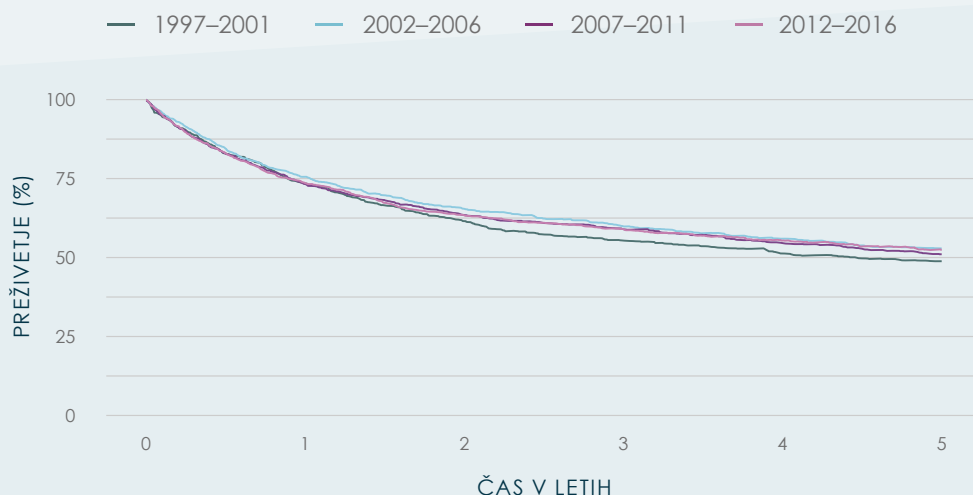
	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	797	243	54	679	307	755	190	55	1040
2001	% 76,6	23,4	5,2	65,3	29,5	72,6	18,3	5,3	
2002	948	341	52	789	448	946	221	72	1289
2006	% 73,6	26,5	4,0	61,2	34,8	73,4	17,2	5,6	
2007	1048	383	47	771	613	1041	253	105	1431
2011	% 73,2	26,8	3,3	53,9	42,8	72,8	17,7	7,3	
2012	1218	451	51	864	754	1266	281	106	1669
2016	% 73,0	27,0	3,1	51,8	45,2	75,9	16,8	6,4	

PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z rakom mehurja po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za rakom mehurja je v vseh vključenih obdobjih zbolelo precej več moških (več kot 70 %) kot žensk, največ oseb v starosti od 50 do 74 let. V opazovanem obdobju je opaziti porast primerov v višji starosti, v najstarejši starostni skupini se je delež v 20 letih povečal za 16 odstotnih točk. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka mehurja med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 71 % bolnikov izključno operiranih, okoli 10 % jih je poleg operacije prejelo še sistemsko zdravljenje, okoli 5 % pa poleg operacije tudi obsevanje. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 8 % bolnikov, njihov delež se je v opazovanih petletnih obdobjih nekoliko povečal.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom mehurja po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V vseh obdobjih so operacije raka mehurja izvajali v vsaj osmih bolnišnicah. Največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (51 %), Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (17 %), Splošni bolnišnici Novo mesto (8 %), Splošni bolnišnici Slovenj Gradec in Splošni bolnišnici Celje (7 %), v preostalih manj kot 5 %. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (79 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (9 %), v Splošni bolnišnici Murska Sobota, v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec pa v okoli 5 %.

PREGLEDNICA 2

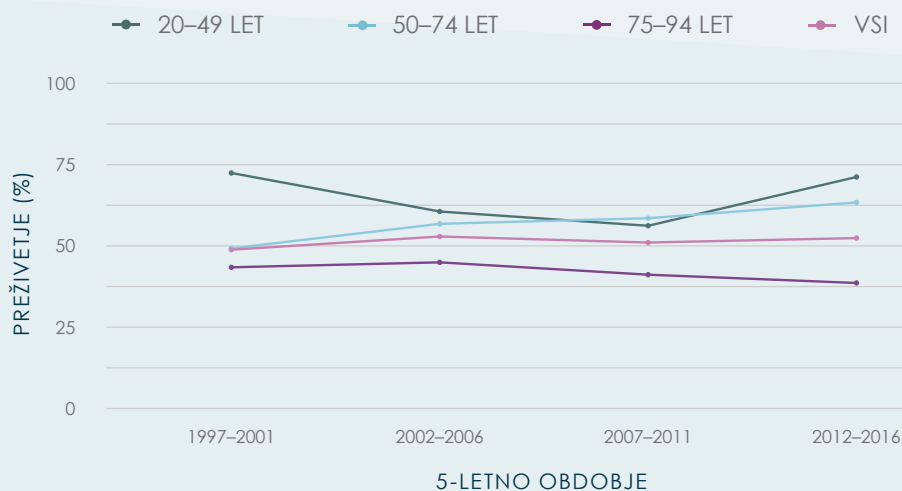
Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom mehurja po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

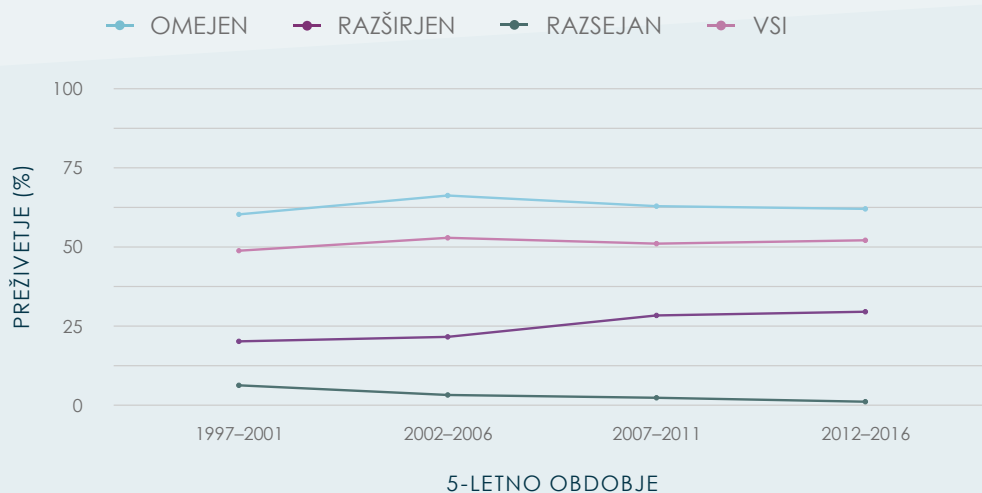
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	70,3	67,6–73,1	72,0	69,6–74,5	70,1	67,8–72,5	70,4	68,2–72,6
		moški	70,4	67,3–73,6	73,4	70,7–76,3	73,0	70,4–75,7	71,5	69,0–74,1
		ženske	70,0	64,4–76,0	68,0	63,3–73,2	62,1	57,5–67,2	67,4	63,2–71,9
	3-letno	skupaj	48,5	45,6–51,7	51,8	49,1–54,6	51,4	48,9–54,1	51,7	49,4–54,2
		moški	48,0	44,7–51,6	53,5	50,4–56,8	54,7	51,7–57,8	53,4	50,6–56,2
		ženske	50,2	44,3–56,9	46,9	41,9–52,5	42,6	37,9–47,8	47,4	43,0–52,2
	5-letno	skupaj	38,2	35,4–41,3	41,3	38,7–44,1	40,6	38,2–43,3	42,3	39,8–44,9
		moški	37,2	34,0–40,7	42,2	39,2–45,5	43,4	40,5–46,5	44,2	41,3–47,3
		ženske	41,6	35,8–48,3	38,7	33,9–44,2	33,2	28,8–38,2	37,1	32,5–42,2
Čisto	1-letno	skupaj	73,7	70,8–76,7	75,4	72,9–78,0	73,4	70,9–75,9	73,4	71,1–75,8
		moški	74,0	70,7–77,4	77,0	74,1–80,1	76,6	73,8–79,5	74,8	72,1–77,5
		ženske	72,8	67,0–79,0	70,9	65,9–76,3	64,5	59,6–69,8	69,8	65,4–74,5
	3-letno	skupaj	55,6	52,2–59,3	59,9	56,7–63,3	59,1	56,1–62,2	59,0	56,2–61,9
		moški	55,4	51,4–59,7	62,3	58,6–66,3	63,4	59,9–67,1	61,3	58,1–64,7
		ženske	55,5	48,8–63,0	53,1	47,2–59,7	47,2	41,9–53,1	52,8	47,8–58,3
	5-letno	skupaj	49,0	45,2–53,1	52,9	49,2–56,9	51,0	47,7–54,6	52,4	49,0–56,0
		moški	48,5	44,1–53,2	54,2	49,8–59,0	55,4	51,4–59,7	55,3	51,3–59,6
		ženske	50,5	42,9–59,4	49,1	42,5–56,7	39,1	33,6–45,4	44,4	38,4–51,3

Čisto preživetje raka mehurja se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih je bilo petletno čisto preživetje okoli 50-odstotno. V čistem petletnem preživetju raka mehurja se preživetje v opazovanih obdobjih pri moških izboljšuje, pri ženskah pa se nekoliko poslabšuje, vendar spremembe niso statistično značilne. Med letoma 2012 in 2016 je bilo pri ženskah preživetje statistično značilno za 11 odstotnih točk slabše kot pri moških (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom mehurja po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom mehurja po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Rak mehurja je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 12. mestu pri moških in 15. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom mehurja. Čisto preživetje je v vseh obdobjih najmanjše pri osebah, starih 75–94 let (okoli 40 %). Preživetje v tej starostni skupini je v 20-letnem obdobju nekoliko upadlo, in sicer za 5 odstotnih točk. Preživetje ob diagnozi pri osebah, starih od 20 do 49 let, je med letoma 2002 in 2006 ter 2007 in 2011 precej upadlo, in sicer na raven preživetja v starostni skupini od 50 do 74 let (okoli 58 %). V zadnjem obdobju pa je v najmlajši starostni skupini znova naraslo in je najvišje (71 %). Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov, starih od 20 do 49 let, med letoma 1997 in 2016 zaradi majhnega števila primerov kaže na večjo variabilnost med petletnimi obdobji, a razlike v preživetju niso statistično značilne. Petletno čisto preživetje v starostni skupini od 50 do 74 let je v opazovanem obdobju nenehno naraščalo in je bilo med letoma 2012 in 2016 za 14 odstotnih točk statistično značilno višje kot v prvem vključenem obdobju.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni se v opazovanem obdobju pomembno ne spreminja in je okoli 63-odstotno. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem se nekoliko izboljšuje in je v zadnjem obdobju doseglo 29 %, pri bolnikih z razsejano obliko bolezni ob diagnozi pa se v opazovanih obdobjih poslabšuje in je v zadnjem obdobju le okoli 1-odstotno.

KLINIČNI KOMENTAR

Tomaz Smrkolj

Starostno standardizirana incidenčna stopnja raka mehurja se med letoma 1997 in 2016 ni bistveno spremenila, kar je mogoče pojasniti s tem, da se razen povečane pričakovane starosti drugi dejavniki (kajenje, izpostavljenost aromatskim spojinam na delovnem mestu), ki vplivajo na nastanek raka mehurja v Sloveniji, niso pomembno spreminjali.

Prvi in osnovni način zdravljenja je pri raku mehurja transuretralna resekcija tumorja v mehurju in je hkrati diagnostična – za patohistološko določitev gradusa in stadija tumorja – ter terapevtska metoda pri nemišično invazivnem raku mehurja. Takšnih je ob prvi diagnozi približno 75 % vseh tumorjev mehurja. Tako se je tudi delež različnih načinov prvega zdravljenja v 20 letih le malo spremenil in se za kirurško zdravljenje v Sloveniji giblje pri okoli 90 %.

Delež lokaliziranega raka mehurja se je v 20 letih povečal s 73 % na 76 %, delež regionalnega je upadel za 2 odstotni točki, delež metastatskega pa se je povečal za 1 odstotno točko. Vendar se to ni odrazilo

v skupnem petletnem preživetju bolnikov, ki se je gibalo pri 49–52 %. Opazen je trend rasti petletnega preživetja pri bolnikih z regionalno boleznijo, kar pripisujemo uporabi sistemskega zdravljenja in uvedbi ekstenzivne kirurške odstranitve medeničnih bezgavk, medtem ko se pri lokaliziranem raku mehurja ni spremenilo. Skrb vzbujajoč je podatek, da se je petletno preživetje žensk z rakom mehurja v 20 letih absolutno in v primerjavi z moškimi zmanjšalo, pri čemer razlika presega več kot 5 odstotnih točk. Ali je vzrok za vse navedeno v Sloveniji mogoče iskati tudi v dejavnikih zdravstvenega sistema? Odgovor na to vprašanje bo morda osvetlila raziskava »Celostna analiza zgodnje obravnave bolnikov z urološkimi raki z oceno zamikov pri napotitvi, izvedbi diagnostike in prvega zdravljenja«, ki je potekala pod okriljem Registra raka Republike Slovenije.

Janka Čarman

Preživetje bolnikov z rakom mehurja se v zadnjih 20 letih kljub napredku v pristopu zdravljenja na vseh področjih ni pomembno spremenilo.

Pri urotelnem raku mehurja raziskave kažejo na pomen štirih različnih molekularnih tipov: bazalni in luminalni tip, vsak z dvema podtipoma, kažeta različno stopnjo občutljivosti oziroma odpornosti proti kemoterapiji. Pričakujemo, da bodo dodatne raziskave uveljavile vlogo različnih prediktivnih in prognostičnih markerjev, kar bo omogočilo izbiro ustreznega zdravljenja.

Delež slovenskih bolnikov z ohranitvenim zdravljenjem (kombinacija obsevanja, kirurškega in sistemskega zdravljenja) je majhen. Upamo, da bomo na podlagi molekularnih oziroma genetskih kazalnikov v prihodnosti lahko zanesljivo izbrali bolnike, ki bodo ohranili mehur in s tem večjo kakovost življenja ob enakem izidu zdravljenja. Danes z obsevanjem večinoma zdravimo bolnike, ki niso primerni za cistektomijo.

Mišično invazivni rak sečnika se pri ženskah pojavlja manj pogosto kot pri moških, vendar z bolj napredovalimi stadiji in slabšim preživetjem kot pri moških. Med domnevnimi razlogi je daljši čas od pojava težav do ustrezne diagnoze pri ženskah (ob širši diferencialni diagnozi), preučujejo tudi vpliv razlik estrogenov in androgenov med spoloma.

Boštjan Šeruga

Število novih primerov raka mehurja se je v zadnjih 20 letih povečalo za približno 60 %. V zadnjih dveh desetletjih se je pomembno spremenila starostna struktura bolnikov z rakom mehurja. Čez čas se je postopoma povečeval delež bolnikov, starih 75–94 let, in je v zadnjem obdobju kar 45-odstoten. Starostniki z rakom mehurja in tudi drugimi raki, ki bodo v prihodnosti pomenili večino vseh bolnikov z rakom v Sloveniji, zahtevajo posebno obravnavo. Zato bi bilo v Državni program obvladovanja raka v Sloveniji treba sistematsko uvesti geriatrično onkologijo.

Medtem ko je po podatkih Evropske mreže registrov raka (ENCR) za leto 2012 starostno standardizirana incidenčna stopnja za Slovenijo nižja, kot je povprečje za EU-27, je starostno standardizirana umrljivost bolnikov z rakom mehurja pri nas višja, kot je evropsko povprečje. Delež bolnikov po stadijih se čez čas v Sloveniji ni pomembno spreminjal, za bolnike z regionalno in razširjeno boleznijo je bil ta skupno 23–25 %. Po podatkih Cancer Research UK, ki podobno kot Register raka za Slovenijo ločeno vodi in poroča podatke za invazivni rak mehurja (C67), je bil delež bolnikov z zasevki ob postavitvi diagnoze v Združenem kraljestvu med letoma 2012 in 2014 17- do 20-odstoten. V Sloveniji bi odložena oziroma zakasnjena diagnostika in zdravljenje raka mehurja lahko bila vzrok za nekoliko večji delež bolnikov z razsejanim rakom sečnika ob diagnozi in posledično slabši izid bolezni. Čisto petletno preživetje za vse bolnike se je čez čas le nekoliko izboljšalo (49 % : 52 %), še najbolj zaradi bolnikov z regionalno boleznijo.

Skupni delež bolnikov, ki so ob postavitvi diagnoze prejeli kemoterapijo, se giblje okoli 15 % in se skozi čas ni povečeval. Ni mogoče natančno opredeliti, koliko od teh bolnikov je dejansko prejelo perioperativno kemoterapijo, zagotovo pa je ta delež še vedno manjši, kot poročajo v literaturi. Zagotovo je pomemben razlog za to tudi izrazito povečanje deleža starostnikov z rakom sečnika, ki

niso primerni za tovrstno zdravljenje. Vsekakor bodo potrebna nadaljnja prizadevanja za nadgraditev interdisciplinarnega sodelovanja med onkologi in urologi v Sloveniji. V skladu s pričakovanji se petletno čisto preživetje za bolnike z napredovalim rakom mehurja ni izboljšalo, saj pri tej bolezni v analiziranih časovnih obdobjih razen kemoterapije še ni bilo na voljo drugih, učinkovitejših sistemskih zdravljenj.

Literatura

Babjuk M, Burger M, Compérat E, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Dostop 23.6.2019: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.

Cancer Research UK. Dostop 30.6.2019: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bladder-cancer/incidence>

Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 2014; 120 (4): 555–61.

European Network of Cancer Registries. Bladder Cancer Factsheet 2016. Dostop 30.6.2019: https://www.enrcr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factcheet_Bladder_Cancer_2016.pdf.

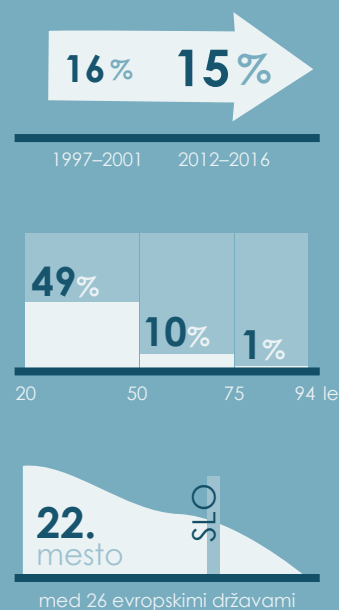
Macleod LC, Yabes JG, Yu M, Fam MM, Hale NE, Turner RM 2nd, et al. Trends and appropriateness of perioperative chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2019; 37:462–9.

Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Compérat E, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Lorch A, Ribal MJ, Thalmann GN, van der Heijden AG, Veskimäe E. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Dostop 23.6.2019: <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.

C70–C72

MOŽGANI

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE

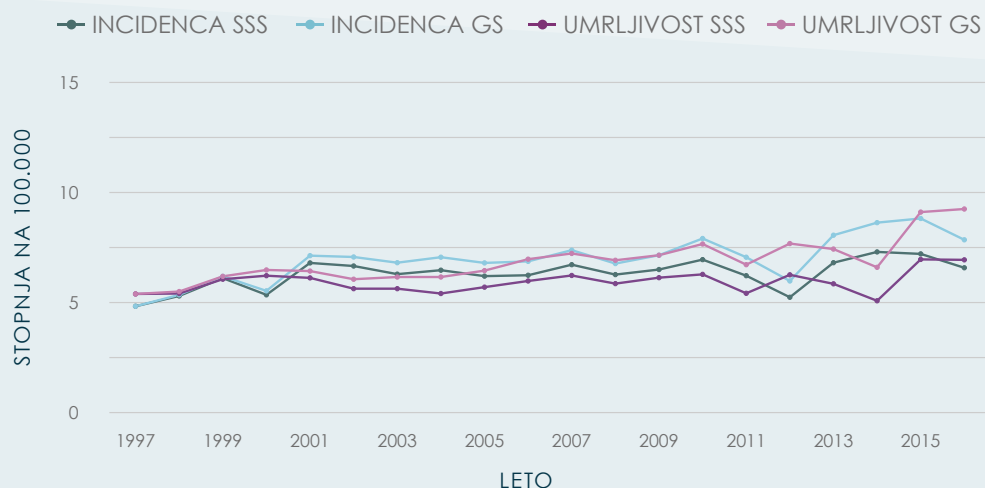


EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za možganskim rakom zbolelo povprečno 162 ljudi na leto, 93 moških in 69 žensk, umrlo pa 165 ljudi, 86 moških in 79 žensk. Kot prikazuje slika 1, se incidenčne stopnje možganskega raka v opazovanem obdobju niso pomembno spreminjale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja možganskega raka sicer povečevala za 2 % na leto, pri moških za 2,8 %, pri ženskah pa za 0,9 % letno, vendar porast ni bil statistično značilen. Umrljivostne stopnje možganskega raka kažejo več variabilnosti. Za oba spola skupaj so grobe umrljivostne stopnje med letoma 2007 in 2016 naraščale za 2,4 % na leto, vendar ne statistično značilno. Pri moških je bilo med letoma 2007 in 2014 sprva opaziti upad za 3 % na leto, od leta 2014 do 2016 pa precejšen porast (31 % na leto), vendar nobena od sprememb ni bila statistično značilna. Pri ženskah se groba umrljivostna stopnja možganskega raka med letoma 2007 in 2016 povečuje za 3,3 % na leto, porast je statistično značilen.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja možganskega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



Konec decembra 2016 je med nami živel 759 oseb, ki so kadarkoli zbolele za možganskim rakom. Med njimi je 108 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 173 pred enim do štirimi leti in 339 pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 2.560 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 258 primerov (9 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	290	224	165	307	42	502	6	2	514
2001	% 56,4	43,6	32,1	59,7	8,2	97,7	1,2	0,4	
2002	334	290	146	395	83	612	9	2	624
2006	% 53,5	46,5	23,4	63,3	13,3	98,1	1,4	0,3	
2007	380	296	184	395	97	672	3	1	676
2011	% 56,2	43,8	27,2	58,4	14,4	99,4	0,4	0,2	
2012	428	318	145	437	164	741	4	1	746
2016	% 57,4	42,6	19,4	58,6	22,0	99,3	0,5	0,1	

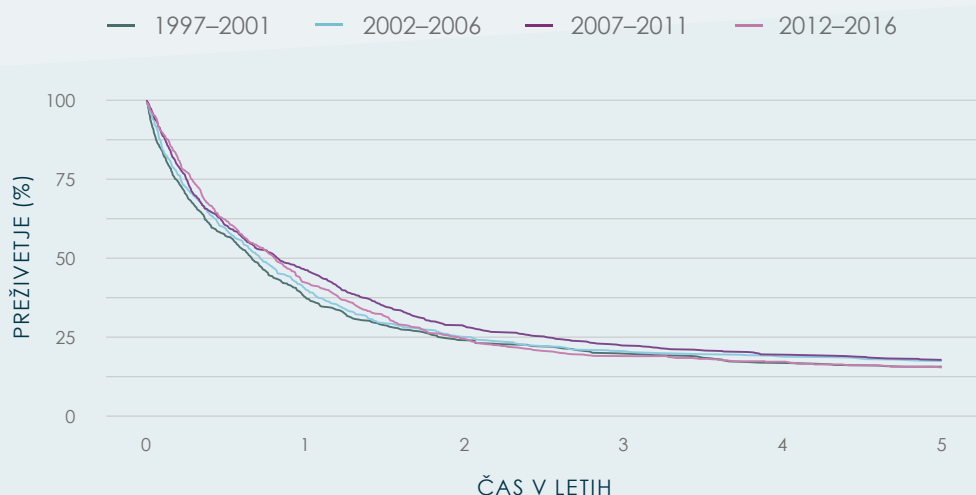
PREGLIEDNICA 1

Število in delež bolnikov z možganskim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V posameznih opazovanih obdobjih 15–20 % primerov ni imelo opredeljenega mesta vznika raka (C71.9 ali C72.9). Med opredeljenimi mesti se je največ primerov (16–32 %) pojavilo kot preraščajoča lezija možganov (C71.8), sledita čelni reženj (C71.1) in senčnični reženj (C71.2), kjer se je bolezen pojavila v 13–24 % primerov. V temenskem režnju (C71.3) se je rak pojavil v okoli 7 %, v zatilnem režnju (C71.4) pa v okoli 4 % primerov. V zadnjem petletnem obdobju se je delež preraščajočih lezij možganov zmanjšal za 16 odstotnih točk v primerjavi z leti od 1997 do 2001.

Glede na posamezno opazovano obdobje do 17 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta maligni gliom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 97 % primerov. Pri manj kot 0,5 % primerov karcinom histološko ni bil natančneje opredeljen.

Za možganskim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo nekoliko več moških kot žensk, največ oseb v starosti od 50 do 74 let. V 20-letnem obdobju je opaziti porast primerov v najstarejši starostni skupini. Bolezen je bila v skoraj vseh primerih odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z možganskim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja možganskega raka med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju 26 % bolnikov izključno operiranih, prav toliko jih je poleg operacije prejelo ob prvem zdravljenju še sistemsko zdravljenje in obsevanje, 22 % pa je bilo zdravljenih z operacijo v kombinaciji z obsevanjem. V 20-letnem obdobju je ob prvem zdravljenju opaziti izrazit porast kombinacije vseh treh vrst (1997–2001: 4,5 %; 2012–2016: 35,5 %), medtem ko je zdravljenje le z operacijo bistveno upadlo. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 19 % bolnikov, v opazovanih petletnih obdobjih pa se njihov delež ni pomembno spremenil.

PREGLIEDNICA 2

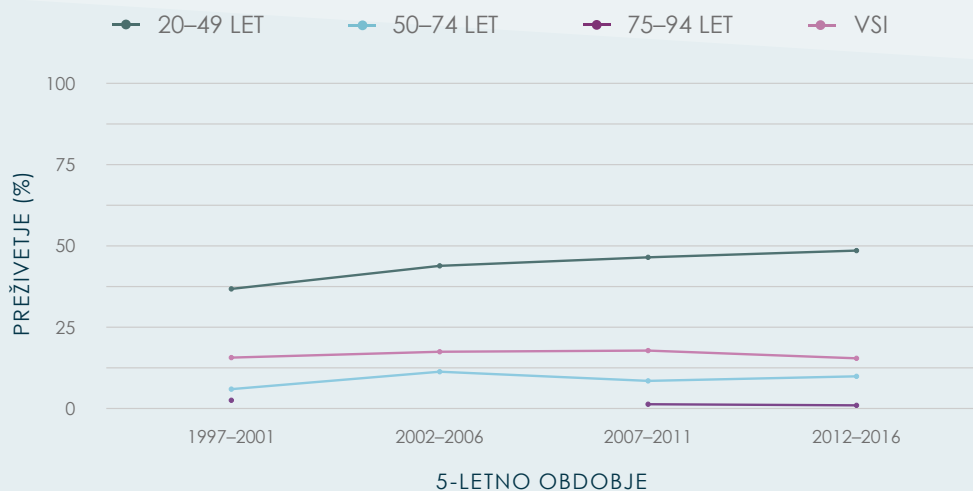
Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z možganskim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	37,5	33,6–42,0	39,9	36,3–44,0	46,0	42,4–49,9	42,0	38,6–45,7
		moški	36,5	31,4–42,5	40,5	35,5–46,1	50,0	45,2–55,3	44,4	39,9–49,4
		ženske	38,8	33,0–45,8	39,3	34,1–45,4	40,9	35,6–46,9	38,7	33,7–44,4
	3-letno	skupaj	19,6	16,4–23,3	20,3	17,4–23,7	22,0	19,1–25,4	18,8	16,2–21,8
		moški	16,7	12,9–21,6	19,3	15,5–24,1	21,6	17,8–26,1	19,4	16,0–23,5
		ženske	23,2	18,3–29,5	21,4	17,2–26,7	22,6	18,3–27,9	17,9	14,2–22,7
	5-letno	skupaj	15,3	12,4–18,7	16,9	14,2–20,1	17,5	14,8–20,6	15,1	12,6–18,0
		moški	12,9	9,5–17,4	14,5	11,2–18,8	16,8	13,5–21,1	15,3	12,1–19,3
		ženske	18,3	13,9–24,1	19,7	15,6–24,8	18,2	14,3–23,2	14,8	11,2–19,5
Čisto	1-letno	skupaj	37,8	33,8–42,3	40,3	36,6–44,4	46,4	42,8–50,4	42,4	38,9–46,1
		moški	36,9	31,7–43,0	41,0	35,9–46,7	50,5	45,7–55,9	44,9	40,4–50,0
		ženske	39,0	33,1–46,0	39,6	34,3–45,7	41,1	35,9–47,2	38,9	33,9–44,7
	3-letno	skupaj	19,9	16,7–23,7	20,7	17,7–24,2	22,4	19,4–25,8	19,1	16,5–22,2
		moški	17,0	13,2–22,1	19,8	15,9–24,7	22,0	18,1–26,6	19,9	16,4–24,1
		ženske	23,5	18,5–29,8	21,7	17,4–27,0	22,9	18,6–28,3	18,1	14,3–22,9
	5-letno	skupaj	15,7	12,8–19,2	17,5	14,6–20,8	17,8	15,1–21,0	15,4	12,9–18,5
		moški	13,2	9,8–17,9	15,1	11,6–19,6	17,2	13,8–21,6	15,8	12,4–20,1
		ženske	18,7	14,2–24,7	20,1	15,9–25,4	18,5	14,6–23,6	15,0	11,4–19,7

V vseh obdobjih so operacije možganskega raka izvajali predvsem v dveh bolnišnicah. V zadnjem petletnem obdobju so v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana izvedli nekaj več kot 71 % operacij, v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pa 27 %. Delež operacij se v mariborski ustanovi povečuje. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (več kot 99 %).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z možganskim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.

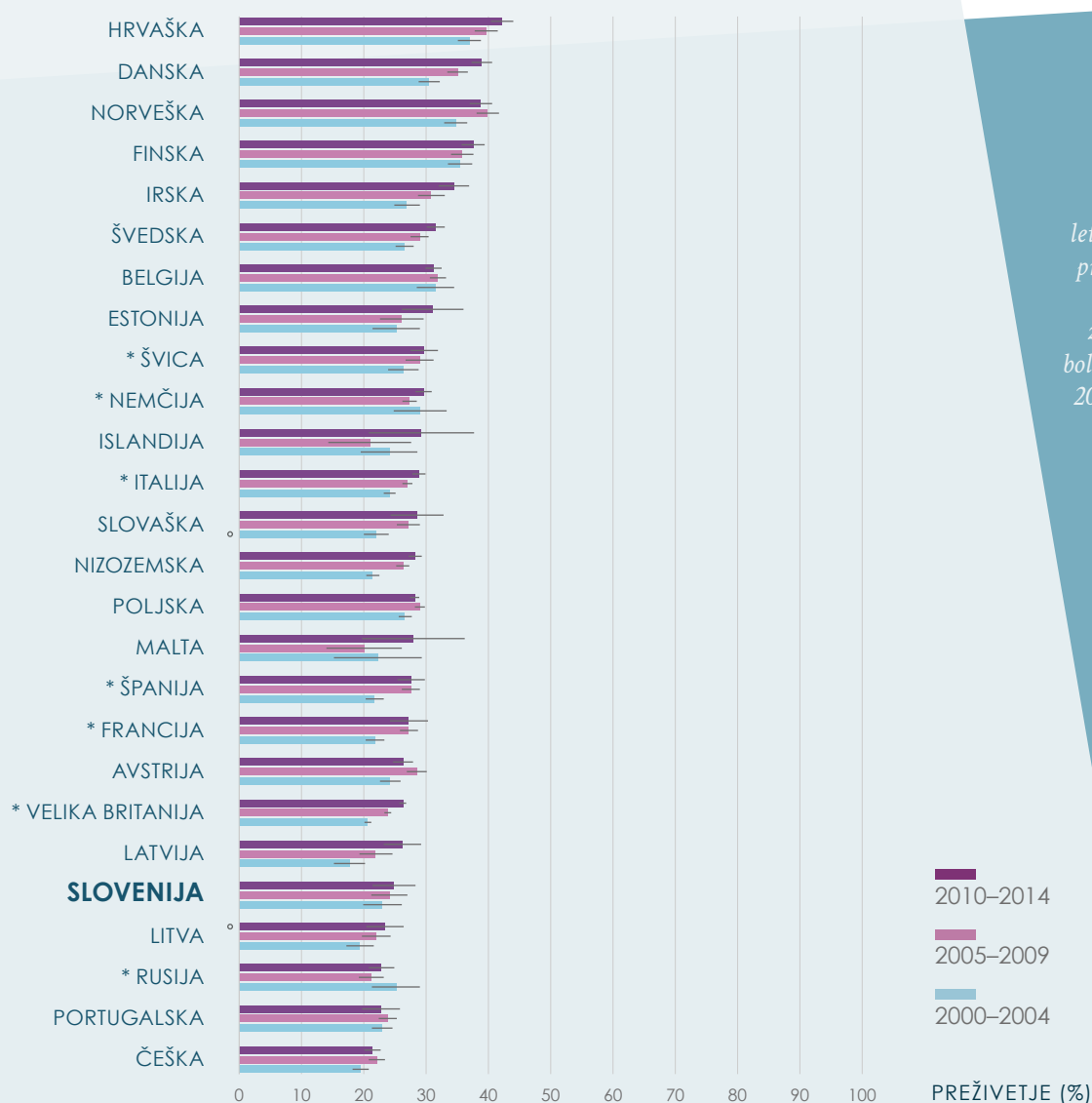




SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z možganskim rakom v omejenem stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Čisto preživetje možganskega raka se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja in se giblje pri 15–18 % (slika 2, preglednica 2). V čistem petletnem preživetju možganskega raka v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).



SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri možganskem rakom (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

** Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.*

° Ocena preživetja manj zanesljiva.

Možganski rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 17. mestu pri moških in 20. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z možganskim rakom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in najnižje pri osebah, ki so bile stare 75–94 let. Čisto petletno preživetje oseb, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, se je v 20-letnem obdobju povečalo za nekaj manj kot 13 odstotnih točk, v starostni skupini od 50 do 74 let za štiri odstotne točke, pri starih 75–94 let pa se je za več kot 1 odstotno točko zmanjšalo v primerjavi s prvim obdobjem.

Zaradi zelo majhnega števila primerov (do 10 v petletnem obdobju) v razširjenem in razsejanem stadiju ob diagnozi prikaz po stadijih ni smiseln. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni se v celotnem opazovanem obdobju ne spreminja bistveno in dosega okoli 16 %.

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z možganskim rakom po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 22. mesto.

KLINIČNI KOMENAR

Uroš Smrdel

Ob novih podatkih o preživetju bolnikov z možganskimi tumorji bi lahko samo ponovili komentar iz prejšnjega poročila. Vendar je v novem vseeno nekaj sprememb. V analizi, ki je zajela obdobje do leta 2006, je vidno izboljšanje petletnega preživetja bolnikov, ki so zboleli med letoma 2002 in 2006. Ta trend se je nadaljeval do leta 2012, ko je začelo preživetje upadati. Predvsem je za razumevanje preživetja pomembno spreminjanje starosti ob diagnozi s časom. Medtem ko se je v opazovanem obdobju skoraj prepolovil delež bolnikov, mlajših od 50 let, se je delež v starosti 75–94 let skoraj potrojil.

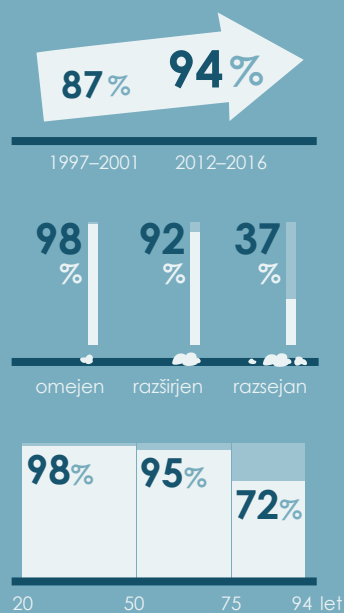
Medtem ko se je pri vseh tumorjih razen pri glioblastomu preživetje podaljševalo zaradi agresivnejšega zdravljenja pri mlajših bolnikih, kjer je bila dokazana učinkovitost kombiniranega zdravljenja, sprememb pri starejših bolnikih pri nobenem od malignih možganskih tumorjev ni zaznati. Zdravljenje starejših je tako še vedno samo delno učinkovito. Raziskava CONCORD-3 kaže, da preživetje možganskih tumorjev večinoma stagnira, saj že od leta 2004 ni bilo pomembnejšega napredka v zdravljenju glioblastoma, drugi možganski tumorji, kjer je uvedba sistemskega zdravljenja podaljšala preživetje, pa so veliko redkejši.

Pri načinih zdravljenja možganskih tumorjev je opazen postopen padec deleža bolnikov, ki so bili zdravljeni samo s kirurgijo, in porast deleža bolnikov, zdravljenih s kombiniranim zdravljenjem. Še vedno ostaja razmeroma velik delež bolnikov, ki niso bili deležni nobenega zdravljenja, nekoliko pa se povečuje tudi delež bolnikov, ki so bili v skladu z rezultati raziskav NORDIC in NOA-08 po operaciji zdravljeni s sistemskim zdravljenjem. Predvsem po letu 2015 je bilo uvedeno rutinsko testiranje bolnikov, starejših od 70 let, na metilacijo promotora gena *MGMT*, kar je privedlo do manjših obremenitev za bolnike na paliativnem zdravljenju. V komentarju k prejšnjemu poročilu sem polagal precej upov v iskanje novih molekularnih tarč, ki bi lahko dodatno izboljšale preživetje bolnikov. V tem obdobju je bilo več raziskav, ki so sicer identificirale potencialne tarče, pojavil se je obet imunoterapije, vendar pa dosedanje raziskave vrednosti teh tarč za zdravljenje še niso potrdile. Poleg optimizacije zdravljenja je za zdaj ena pomembnejših prednostnih nalog pri možganskih tumorjih optimizacija podpornega zdravljenja, saj rezultati študije CONCORD-3 kažejo, da je preživetje boljše tam, kjer je razvita tudi učinkovita paliativna oskrba.

Literatura

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023–75.
- Arvold ND, Reardon DA. Treatment options and outcomes for glioblastoma in the elderly patient. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 357–67.
- Berghoff AS, Kiesel B, Widhalm G, Rajky O, Ricken G, Wöhrer A, et al. Programmed death ligand 1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in glioblastoma. *Neuro Oncol* 2015; 17(8): 1064–75.
- Lakin N, Rulach R, Nowicki S, Kurian KM. Current Advances in Checkpoint Inhibitors: Lessons from Non-Central Nervous System Cancers and Potential for Glioblastoma. *Front Oncol* 2017; 7: 141.
- Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(9): 916–26.
- Shah N, Schroeder B, Cobbs C. MGMT methylation in glioblastoma: tale of the tail. *Neuro Oncol* 2015; 17(1): 167–8.
- Tabatabai G, Stupp R, Wick W, Weller M. Malignant astrocytoma in elderly patients. *Curr Opin Neurol* 2013; 26(6): 693–700.
- Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): e315–29.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 707–15.
- Wiestler B, Claus R, Hartlieb SA, Schliesser MG, Weiss EK, Hielscher T, et al. Malignant astrocytomas of elderly patients lack favorable molecular markers: an analysis of the NOA-08 study collective. *Neuro Oncol* 2013; 15(8): 1017–26.

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



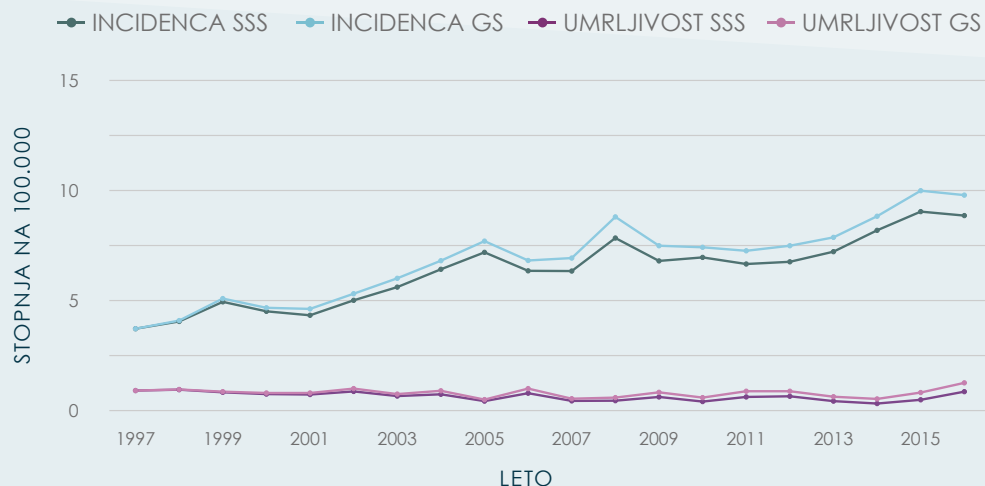
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za ščitničnim rakom zbolelo povprečno 181 ljudi na leto, 43 moških in 138 žensk, umrlo pa 17 ljudi, 7 moških in 10 žensk. Kot prikazuje slika 1, so se incidenčne stopnje ščitničnega raka v celotnem opazovanem obdobju povečevale. Med letoma 2007 in 2016 se je groba incidenčna stopnja ščitničnega raka povečevala za 3,1 % na leto, pri moških za 3,6 %, pri ženskah pa za 3 %. Porast je statistično značilen pri obeh spolih skupaj. Staranje prebivalstva ni pomembno vplivalo na porast incidenčnih stopenj. Povečanje je mogoče v večini pripisati odkrivanju velikega števila primerov, ki ne bi povzročili simptomov ali smrti in bi ostali vse življenje prikriti, če ne bi bili diagnosticirani. Umrljivostne stopnje raka ne sledijo hitremu porastu incidenčnih stopenj, kar tudi kaže na prediagnosticiranje ščitničnega raka.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 2.676 oseb, ki so kadarkoli zbolele za ščitničnim rakom. Med njimi je 189 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 637 pred enim do štirimi leti in 1.183 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja ščitničnega raka v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 2.643 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 129 primerov (4,7 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

Le 2 bolnika v celotnem opazovanem obdobju nista imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, v zadnjem obdobju se je pojavil pri 96 % primerov. Pri 1 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

	Spol		Starost			Stadij			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	105	305	176	188	46	236	131	38	410
2001	% 25,6	74,4	42,9	45,9	11,2	57,6	32,0	9,3	
2002	132	494	284	289	53	431	150	41	626
2006	% 21,1	78,9	45,4	46,2	8,5	68,9	24,0	6,6	
2007	175	565	316	354	70	572	134	33	740
2011	% 23,7	76,4	42,7	47,8	9,5	77,3	18,1	4,5	
2012	205	662	356	427	84	657	168	40	867
2016	% 23,6	76,4	41,1	49,3	9,7	75,8	19,4	4,6	

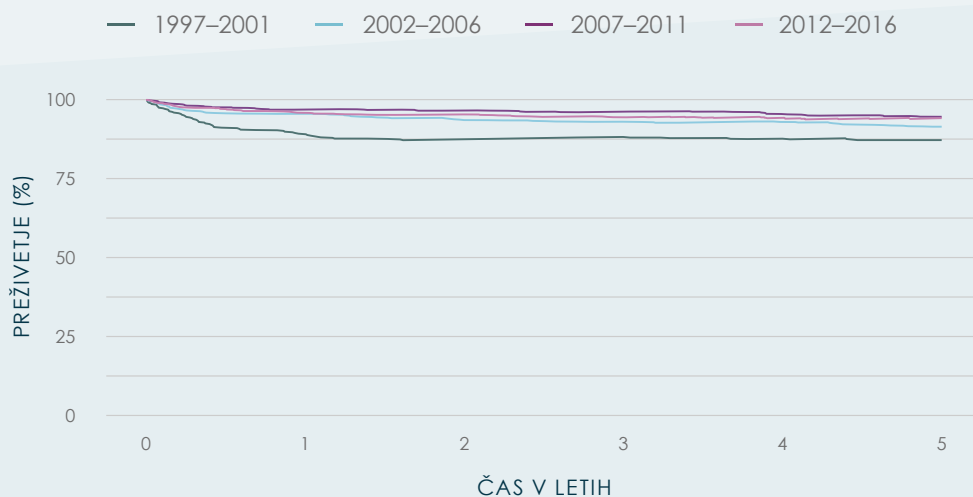
PREGLEDNICA 1

Število in delež bolnikov s ščitničnim rakom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Za ščitničnim rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo veliko več žensk (več kot 75 %) kot moških, največji delež v starosti od 50 do 74 let, v podobnem deležu so sledile osebe v starosti od 20 do 49 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1). Z leti je opazen porast odkritih rakov v omejenem stadiju, razlika med zadnjim in prvim petletnim obdobjem je 18 odstotnih točk.

Glede na osnovni način zdravljenja ščitničnega raka med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju več kot 65 % bolnikov operiranih in so hkrati prejeli tudi nadomestno ali zavorno terapijo s ščitničnimi hormoni ter obsevanje, približno petina bolnikov pa je poleg operacije prejela še sistemsko zdravljenje. Delež specifičnega operativnega in sistemskega zdravljenja ob prvem zdravljenju bolezni se v primerjavi s kombinacijo vseh treh oblik zdravljenja v opazovanem 20-letnem obdobju povečuje. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 2,5 % bolnikov.

V vseh obdobjih so operacije ščitničnega raka izvajali v najmanj treh bolnišnicah. Največ so jih v zadnjem petletnem obdobju opravili na Onkološkem inštitutu Ljubljana (69 %), sledil je Univerzitetni klinični center Ljubljana (18 %) in Univerzitetni klinični center Maribor (5 %), v preostalih bolnišni-



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov s ščitničnim rakom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

cah pa v manj kot 5 %. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli nadomestno ali zavorno terapijo s ščitničnimi hormoni na Onkološkem inštitutu Ljubljana (75 %), sledi Univerzitetni klinični center Ljubljana (13 %), v preostalih bolnišnicah pa v 4 %.

Čisto preživetje ščitničnega raka se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 7 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju ščitničnega raka v celotnem opazovanem obdobju je razlika med spoloma v korist žensk in znaša 5–10 odstotnih točk, statistično pomembna pa je ta razlika le v obdobju od leta 2007 do 2011 (preglednica 2).

PREGLIEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov s ščitničnim rakom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

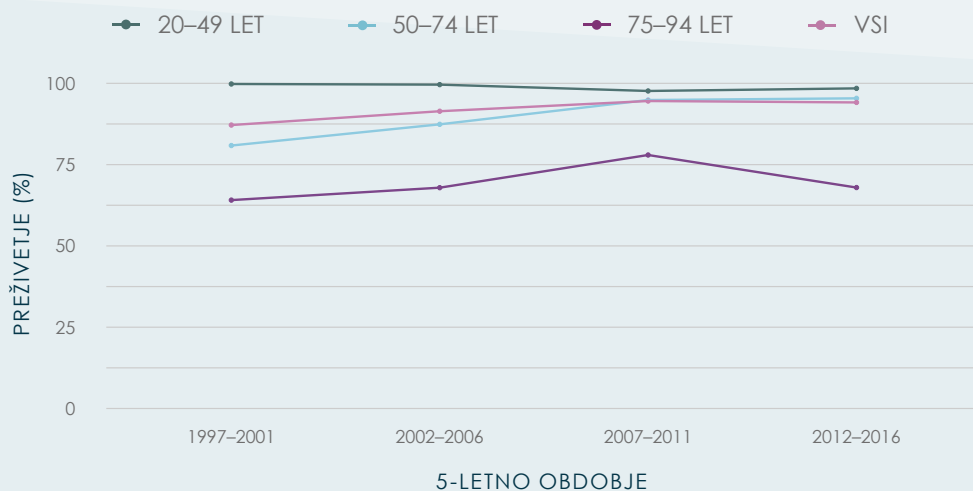
Preživetje / Obdobje		1997–2001	(95% IZ)	2002–2006	(95% IZ)	2007–2011	(95% IZ)	2012–2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	88,1	85,0–91,3	94,7	93,0–96,5	96,0	94,5–97,4	95,0	93,6–96,5
		moški	84,8	78,2–91,9	92,4	88,0–97,1	91,4	87,4–95,7	92,2	88,6–95,9
		ženske	89,2	85,8–92,7	95,3	93,5–97,2	97,4	96,0–98,7	95,9	94,4–97,4
	3-letno	skupaj	84,6	81,2–88,2	90,4	88,1–92,8	93,5	91,8–95,3	92,0	90,2–93,8
		moški	79,1	71,6–87,2	85,6	79,8–91,8	85,7	80,7–91,1	87,2	82,8–91,9
		ženske	86,6	82,8–90,5	91,7	89,3–94,2	95,9	94,3–97,6	93,5	91,6–95,4
	5-letno	skupaj	81,7	78,1–85,5	86,9	84,3–89,6	90,0	87,9–92,2	89,7	87,6–91,8
		moški	78,1	70,6–86,4	78,8	72,1–86,1	80,0	74,3–86,2	84,3	79,4–89,6
		ženske	83,0	78,8–87,3	89,1	86,4–91,9	93,1	91,0–95,2	91,4	89,1–93,7
Čisto	1-letno	skupaj	89,2	86,1–92,5	95,5	93,7–97,3	96,8	95,4–98,3	95,9	94,4–97,3
		moški	86,8	80,0–94,2	93,6	89,1–98,3	92,9	88,8–97,2	93,3	89,6–97,2
		ženske	90,0	86,5–93,6	95,9	94,0–97,8	97,9	96,6–99,3	96,6	95,1–98,2
	3-letno	skupaj	88,2	84,5–92,0	93,0	90,6–95,5	96,0	94,1–97,9	94,5	92,6–96,4
		moški	84,9	76,8–93,9	89,2	83,0–95,9	89,5	84,1–95,4	90,5	85,7–95,6
		ženske	88,4	84,5–92,5	93,9	91,4–96,5	97,7	96,0–99,4	95,7	93,7–97,7
	5-letno	skupaj	87,2	83,1–91,5	91,4	88,6–94,4	94,6	92,2–97,0	94,2	91,9–96,6
		moški	88,1	79,5–97,7	85,8	78,3–93,9	86,6	80,1–93,7	90,6	85,1–96,4
		ženske	86,6	82,1–91,4	92,9	89,9–96,0	96,9	94,6–99,3	95,3	92,7–97,9

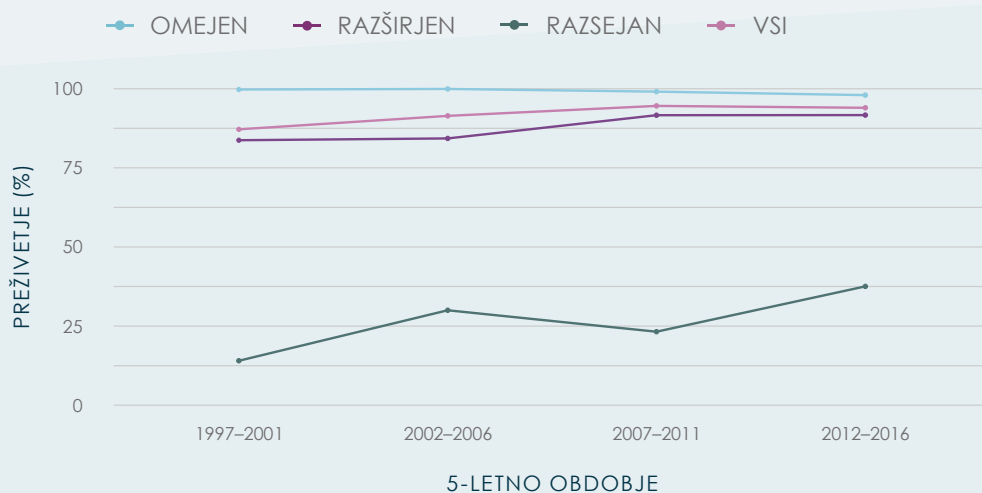
Ščitnični rak je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 3. mestu pri moških in 1. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov s ščitničnim rakom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in najnižje pri osebah, ki so bile stare 75–94 let. V opazovanem obdobju se je preživetje najbolj izboljšalo v

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov s ščitničnim rakom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov s ščitničnim rakom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

starostni skupini od 50 do 74 let, za 14 odstotnih točk v primerjavi s prvim obdobjem, in tako skoraj dohitelo preživetje v najmlajši starostni skupini.

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejeno obliko bolezni je v celotnem obdobju presežlo 98 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem pa je v zadnjem opazovanem obdobju doseglo 92 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa 37 %. Časovni trend petletnega čistega preživetja bolnikov s ščitničnim rakom med letoma 1997 in 2016 kaže na izboljševanje, najbolj pri razsejani obliki bolezni (13 odstotnih točk).

KLINIČNI KOMENTAR

Nikola Bešič, Barbara Vidergar-Kralj, Marta Dremelj, Cvetka Grašič Kuhar

Večanje števila ultrazvočnih preiskav ščitnice in boljša ultrazvočna oprema omogočata diagnostiko zelo majhnih sprememb v ščitnici, ki ne ogrožajo življenja bolnika. Porast incidence bolnikov s ščitničnim rakom v Sloveniji je mogoče pripisati papilarnemu raku ščitnice, zlasti papilarnemu mikrokarcinomu, to je papilarnemu raku velikosti 10 mm ali manj, ki ima odlično prognozo. Zadnje ameriške in slovenske smernice za diagnostiko in zdravljenje ščitničnega raka odsvetujejo citološko diagnostiko tumorjev, manjših od 10 mm. Večino bolnikov z mikrokarcinomom ščitnice zdravimo samo s kirurškim posegom ali pa jih lahko le ultrazvočno spremljamo, za kar se v Sloveniji odloči zelo malo bolnikov. Od leta 2015 bolnikom z mikrokarcinomom ščitnice ne naredimo več totalne tiroidektomije, ampak zgolj lobektomijo z istmektomijo ščitnice. Prav na račun bolnikov z mikrokarcinomom ščitnice se od leta 2006 dalje zmanjšuje delež bolnikov, ki jih zdravimo z radiojodom. Bolnikov z mikrokarcinomom ne zdravimo z zavoro TSH s ščitničnimi hormoni, ampak jemljejo ščitnične hormone v nadomestnih odmerkih, kar bo vplivalo na daljše celokupno preživetje, saj bodo redkeje imeli bolezn srca in ožilja ter osteoporozo.

K dobri rezultati glede preživetja bolnikov s ščitničnim rakom prispeva to, da jih v Sloveniji operirajo le kirurgi, ki so izkušeni na področju kirurgije ščitnice. Drugi razlog je, da zdravljenje z radiojodom, obsevanjem, ščitničnimi hormoni in sistemskim zdravljenjem izvajajo za to posebej usposobljeni strokovnjaki na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Tudi sledenje bolnikov in odločitve glede zavornega oziroma nadomestnega zdravljenja s ščitničnimi hormoni poteka le na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

V opazovanem obdobju se je zmanjšal delež bolnikov s področnim in oddaljenim razsojem bolezni, a se število teh bolnikov skoraj ni spremenilo. Preživetje teh se je podaljšalo zaradi zgodnejše

in boljše diagnostike, pri kateri v zadnjem desetletju uporabljamo preiskavo 18F-FDG PET/CT, pa tudi računalniško tomografijo ali magnetno resonanco. Drugi razlog podaljšanja preživetja teh bolnikov je zdravljenje oddaljenih zasevkov z radiojodom po aplikaciji rekombinantnega humanega TSH, kar omogoči zdravljenje z radiojodom tudi pri bolnikih, pri katerih je hormonska pavza (hipotiroza) kontraindicirana. Tretji vzrok podaljšanja preživetja bolnikov z zasevki v zadnjem desetletju pa je zdravljenje s tarčnimi zdravili, ki ga uporabljamo, ko zdravljenje z radiojodom ne učinkuje več. Žal ima pri večini bolnikov zdravljenje s tarčnimi zdravili le prehodni učinek.

Razveseljivo je, da se je preživetje podaljšalo tako pri bolnikih v starostnem obdobju od 50 do 74 let kot tudi pri starih 75–94 let. Sodobna anestezija omogoča, da je operativni poseg varen tudi pri bolnikih, ki imajo zelo veliko spremljajočih bolezni. Moški bolniki imajo še vedno slabšo prognozo od žensk, predvsem zaradi pozne postavitve diagnoze, saj bolniki, pa tudi zdravniki, pri moških redko pomislijo na bolezen ščitnice.

Literatura

Besic N, Pilko G, Petric R, Hocevar M, Zgajnar J. Papillary thyroid microcarcinoma: prognostic factors and treatment. *J Surg Oncol* 2008; 3: 221–5.

Bešič N, Schwartzbartl-Pevce, A, Klevišar Ivančič A, Vogrin A, Vidergar Kralja B, Gazić B, et al. Smernice diagnostike in diferenciranega raka ščitnice. Dostop 15.6.2019 s spletne strani: http://www.onko-i.si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/smernice_in_klinicne_poti/smernice/

Grašič-Kuhar C. Sistemsko zdravljenje raka ščitnice. V: *Novosti v sistemskem zdravljenju redkejših solidnih rakov*. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, Sekcija za internistično onkologijo: Medicinska fakulteta, Katedra za onkologijo, 2017: 13–31.

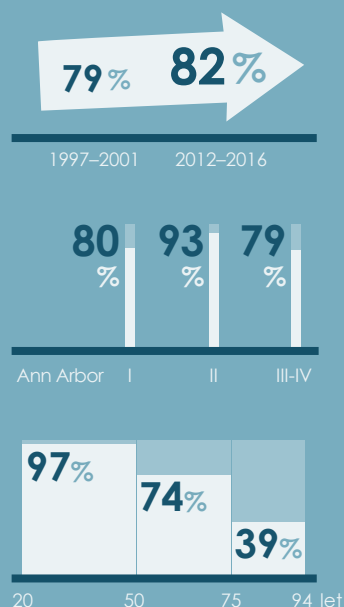
Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 1:1–133.

Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 7: 614–7. doi: 10.1056/NEJMp1604412.

Zagar I, Schwarzbartl-Pevce AA, Vidergar-Kralj B, Horvat R, Besic N. Recombinant human thyrotropin-aided radioiodine therapy in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2012; 2012: 670180. doi: 10.1155/2012/670180.

HODGKINOV LIMFOM

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



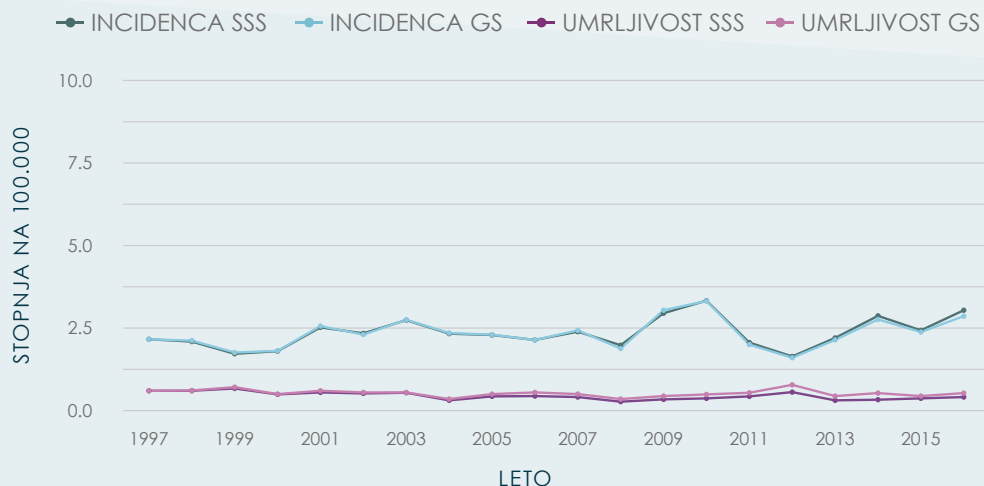
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za Hodgkinovim limfomom zbolelo povprečno 48 ljudi na leto, 24 moških in 24 žensk, umrlo pa 11 ljudi, 4 moški in 7 žensk. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti Hodgkinovih limfomov. Zaradi majhnega števila primerov v celotnem opazovanem obdobju je težko govoriti o konsistentnem trendu. V zadnjih desetih letih je opaziti porast grobe incidenčne stopnje za 0,9 % na leto, pri moških za 0,1 % letno, pri ženskah pa za 1,6 %. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja Hodgkinovih limfomov pri obeh spolih skupaj zviševala za 0,6 % na leto, pri moških se je zniževala za 6,6 %, pri ženskah pa zviševala za 17,5 % na leto. Noben trend pri grobi incidenčni in umrljivostni stopnji ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 1.086 oseb, ki so kadarkoli zbolele za Hodgkinovim limfomom. Med njimi je 56 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 161 pred enim do štirimi leti in 669 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja Hodgkinovega limfoma v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 786 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 157 primerov (17 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju se je največ bolezní (40–47 %) pojavilo v obliki nodularne skleroze (C81.1) in v mešano celični obliki (31–43 %) (C81.2). Pri 3–6 % primerih so prevladovali limfociti (C81.0), pri 1–3 % pa se je bolezen pojavila v obliki z malo limfocitov (C81.3). Hodgkinov limfom druge vrste (C81.7) sta imela le 2 bolnika. Pri 10–17 % primerov oblika bolezní ni bila opredeljena (C81.9).

	Spol		Starost			Stadij (Ann Arbor)			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–74 let	I	II	III+IV	
1997	91	79	109	45	16	21	69	72	170
2001	% 53,5	46,5	64,1	26,5	9,4	12,4	40,6	42,4	
2002	111	87	133	50	15	24	89	80	198
2006	% 56,1	43,9	67,2	25,3	7,6	12,1	45,0	40,4	
2007	108	107	126	63	26	30	79	92	215
2011	% 50,2	49,8	58,6	29,3	12,1	14,0	36,7	42,8	
2012	100	103	111	68	24	18	54	122	203
2016	% 49,3	50,7	54,7	33,5	11,8	8,9	26,6	60,1	

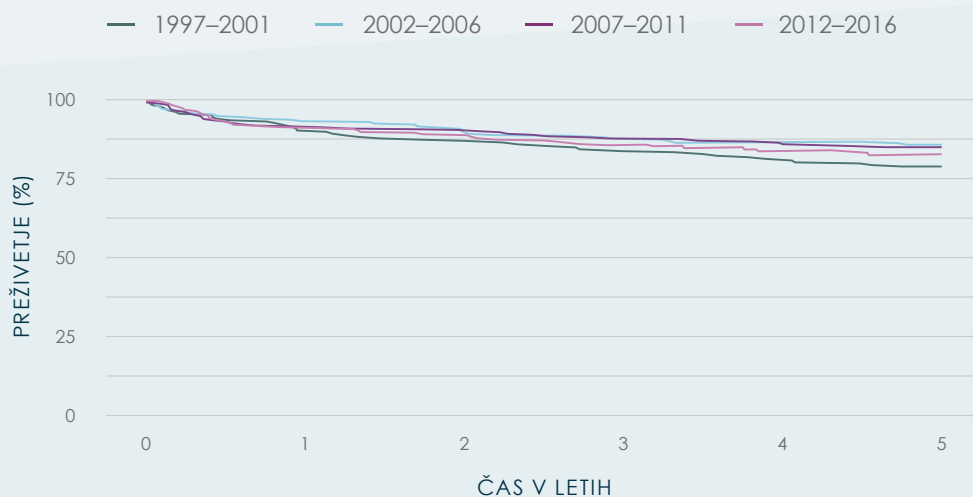
PREGLEDNICA 1

Število in delež bolnikov s Hodgkinovim limfomom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje je bila bolezen mikroskopsko potrjena pri vseh primerih. Večina primerov Hodgkinovih limfomov je bila tipa neopredeljene nodularne skleroze (v zadnjem obdobju 36 %) in mešano celičnega tipa (v zadnjem obdobju 35 %). Pri 13 % primerov v zadnjem obdobju histološka vrsta Hodgkinovih limfomov ni bila natančneje opredeljena.

Za Hodgkinovimi limfomi je v prvih treh vključenih obdobjih zbolelo nekaj več moških kot žensk, v zadnjem obdobju pa se je delež žensk izenačil z moškimi. Največ oseb je zbolelo v starosti od 20 do 49 let. Bolezen je bila v prvih treh obdobjih v podobnem deležu odkrita v drugem ter tretjem in četrtem stadiju, v zadnjem opazovanem obdobju pa je bila najpogosteje odkrita v tretjem in četrtem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja Hodgkinovega limfoma med letoma 1997 in 2016 je bilo prvo zdravljenje pri največjem deležu bolnikov (49 %) kombinacija sistemskega zdravljenja in obsevanja ali izključno sistemskega zdravljenja (39 %). Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 6 % bolnikov, njihov delež se v opazovanih petletnih obdobjih pomembno ne spreminja.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (99 %).

Čisto preživetje pri Hodgkinovih limfomih se spreminja glede na leto postavitve diagnoze, a razlike med posameznimi opazovanimi obdobji niso statistično značilne. Petletno čisto preživetje je bilo najvišje (86 %) med letoma 2002 in 2006 in najnižje (79 %) od leta 1997 do 2001 (slika 2, preglednica 2). V čistem petletnem preživetju bolnikov s Hodgkinovim limfomom v celotnem opazovanem obdobju razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov s Hodgkinovim limfomom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

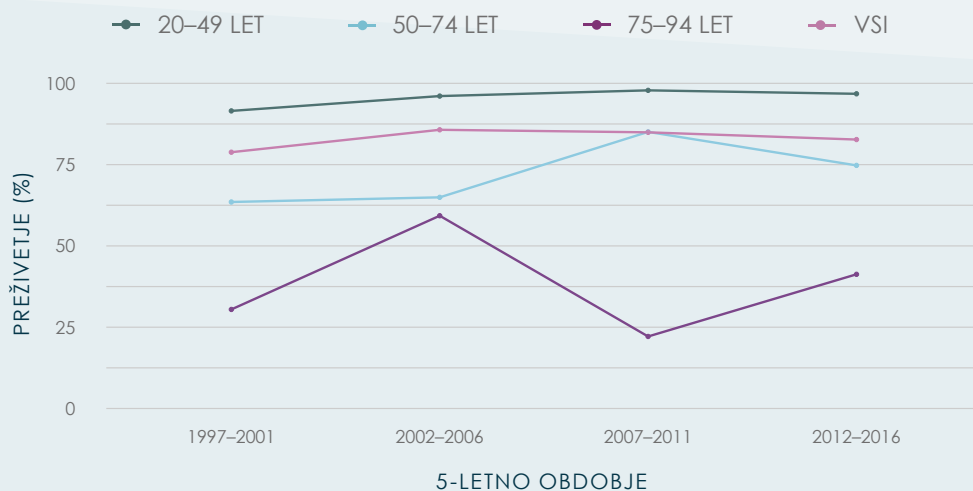
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	89,4	84,8–94,1	92,4	88,8–96,2	91,2	87,5–95,0	90,6	86,7–94,7
		moški	91,2	85,6–97,2	93,7	89,3–98,3	89,8	84,3–95,7	91,0	85,6–96,8
		ženske	87,2	80,2–95,0	90,8	84,9–97,1	92,5	87,7–97,6	90,3	84,8–96,2
	3-letno	skupaj	81,7	76,1–87,7	85,9	81,1–90,9	86,1	81,5–90,8	83,7	78,8–89,0
		moški	81,3	73,7–89,7	83,8	77,2–90,9	85,2	78,7–92,2	81,0	73,6–89,0
		ženske	82,1	74,0–91,1	88,5	82,1–95,5	86,9	80,8–93,6	86,4	80,0–93,3
	5-letno	skupaj	75,8	69,6–82,5	82,8	77,7–88,3	82,8	77,9–88,0	79,6	74,0–85,7
		moški	74,7	66,3–84,2	79,3	72,1–87,2	83,3	76,6–90,7	75,3	66,8–84,8
		ženske	77,0	68,2–86,9	87,4	80,6–94,6	82,2	75,3–89,8	83,7	76,6–91,5
Čisto	1-letno	skupaj	90,2	85,6–95,1	93,2	89,5–97,0	91,9	88,2–95,9	91,3	87,3–95,5
		moški	92,1	86,4–98,2	94,2	89,7–98,9	90,6	85,0–96,5	91,3	85,8–97,2
		ženske	88,1	80,9–95,8	91,5	85,6–97,9	93,0	88,1–98,2	91,0	85,4–97,0
	3-letno	skupaj	83,7	77,7–90,2	87,6	82,7–92,9	88,1	83,3–93,1	85,6	80,3–91,2
		moški	83,5	75,4–92,5	85,4	78,5–92,9	87,5	80,9–94,7	82,8	75,2–91,2
		ženske	83,5	74,9–93,0	89,7	83,1–97,0	88,6	82,0–95,7	88,2	81,1–95,9
	5-letno	skupaj	78,8	72,1–86,1	85,7	80,2–91,6	85,3	79,9–91,2	82,2	75,9–89,0
		moški	78,3	69,3–88,5	81,5	73,8–90,1	86,5	79,4–94,2	78,3	69,2–88,5
		ženske	79,0	69,5–89,7	89,6	82,6–97,2	83,5	75,4–92,4	85,7	77,3–95,1

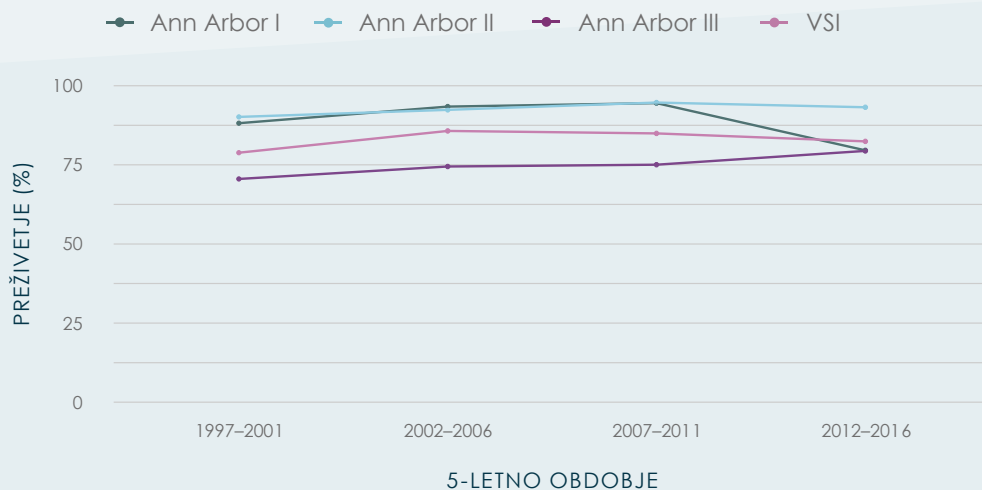
Hodgkinovi limfomi so po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 5. mestu pri moških in 3. pri ženskah.

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom. Petletno čisto preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je boljše v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami in se v celotnem opazovanem obdobju giblje pri 92–98 %. Petletno čisto preživetje bolnikov, starih 75–94

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

let, je najnižje (23–59 %). V celotnem opazovanem obdobju je zaradi majhnega števila primerov opaziti večjo variabilnost, a razlike v preživetju po starosti med obdobji niso statistično značilne (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z boleznijo, odkrito v prvem in drugem stadiju, je podobno in se po posameznih obdobjih pomembno ne spreminja. Pri bolezni, ugotovljeni v prvem stadiju, je nekoliko nižje (80–95 %) kot v drugem stadiju (90–95 %). V celotnem opazovanem obdobju je zaradi majhnega števila primerov opaziti večjo variabilnost v preživetju pri bolnikih z boleznijo, odkrito v začetnem stadiju, a razlike v preživetju med obdobji ter med prvim in drugim stadijem niso statistično značilne. Petletno čisto preživetje bolnikov z boleznijo, odkrito v tretjem in četrtem stadiju (71–79 %), se z leti izboljšuje.

Rezultati mednarodne študije CONCORD-3 za zbolele med letoma 2000 in 2014 vključujejo celotno skupino limfoidnih novotvorb, med katere spada tudi Hodgkinov limfom. Mednarodno primerjavo preživetja za celotno skupino boste našli v poglavju ne-Hodgkinovi limfomi (slika 5). Slovenija se je v zadnjem obdobju, med letoma 2010 in 2014, med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 19. mesto.

KLINIČNI KOMENTAR

Barbara Jezeršek Novaković

V opazovanem obdobju se starostno standardizirana incidenca Hodgkinovega limfoma ni pomembno spreminjala. Glede na spol so v zadnjem opazovanem obdobju zbolevali moški in ženske v podobnem deležu, pred tem pa moški v nekoliko večjem deležu. Delež bolnikov, ki so pričeli prvo zdravljenje na Onkološkem inštitutu Ljubljana, se je s časom nekoliko povečal, v drugih ustanovah pa zmanjšal. Delež bolnikov, zdravljenih izključno s sistemskim zdravljenjem, se je povečal predvsem pri zbolelih v zadnjem opazovanem obdobju, zlasti zaradi določanja remisije po koncu sistema zdravljenja s preiskavo PET/CT, ki omogoča varno opustitev obsevanja ob doseženi popolni remisiji. Skladno s tem je v istem obdobju upadel delež bolnikov, zdravljenih s kombinacijo sistema zdravljenja in obsevanja. Delež bolnikov, zdravljenih izključno z obsevanjem, je bil v vseh obdobjih zanemarljiv – na takšen način so bili zdravljeni samo bolniki, ki niso bili primerni za sistemsko zdravljenje. Še vedno pa preseneča velik delež bolnikov, ki sploh niso bili specifično zdravljeni; večinoma so bili to tisti, ki niso bili primerni niti za obsevalno zdravljenje. Zanimivo pa bi bilo vedeti, koliko bolnikov iz te skupine je zdravljenje odklonilo.

V opazovanem obdobju se tudi starostno standardizirana umrljivost ni pomembno spreminjala, nakan je bil trend zmanjševanja v zadnjih dveh opazovanih obdobjih. Najboljše petletno čisto preživetje

je bilo pri zbolelih med letoma 2002 in 2006, enako velja tudi za eno- in desetletno preživetje. To je bilo obdobje, v katerem je bila pri največjem deležu bolnikov bolezen ugotovljena v prvem ali drugem stadiju in pri najnižjem deležu v tretjem in četrtem stadiju. Pri bolnikih, zbolelih med letoma 2012 in 2016, pa je za polovico zrasel delež tistih z razširjeno boleznijo glede na zbolele v letih od 2002 do 2006. To je kljub izboljšanim metodam diagnostike in zdravljenja lahko eden od vzrokov za slabše preživetje v zadnjem obdobju. Nepojasnjeno ostaja poslabšanje petletnega preživetja bolnikov v prvem stadiju bolezni, zbolelih v zadnjem obdobju, tako glede na drugi stadij kot glede na prvi stadij zbolelih v prejšnjih obdobjih. Edina možna razlaga bi bila, da smo pri bolnikih v prvem stadiju, zbolelih v zadnjem obdobju, podcenili razširjenost bolezni, kar pa je glede na sodobno diagnostiko, ki vključuje izhodiščno preiskavo PET/CT, malo verjetno. Zanimivo bi bilo tudi ugotoviti, pri kolikšnem deležu teh bolnikov je prišlo do razvoja poznih posledic zdravljenja, kot so okvara srca, okvara pljuč in sekundarni malignomi, in ali so ti morda vplivali na preživetje. Sicer pa se je preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo, zbolelih v zadnjem obdobju, ustrezno izboljšalo v skladu z uvedbo agresivnejše terapije BEACOPP v višjih odmerkih in uporabo preiskave PET/CT za zamejitev bolezni in oceno remisije.

V opazovanem obdobju je delež bolnikov, mlajših od 50 let, nekoliko upadel, povečal pa se je tako delež starih od 50 do 74 let kot tudi tistih od 75 do 94 let. Znano je, da imajo starejši bolniki več spremljajočih bolezni in so manj primerni za agresivno sistemsko zdravljenje, kar tudi lahko vpliva na nekoliko slabše petletno preživetje vseh bolnikov, zbolelih v zadnjih dveh obdobjih. Izrazito nihanje petletnega preživetja bolnikov, starih od 75 do 94 let, je verjetno odraz deleža teh bolnikov, ki so bili sposobni za sistemsko zdravljenje v posameznih časovnih obdobjih.

Literatura

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–68.

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (11th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv19-iv29.

Jezeršek Novaković B. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Dostop 20. 05. 2019 s spletne strani: https://www.onko-.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Doktrina_limfomi_2019_konc__na_linki.pdf.

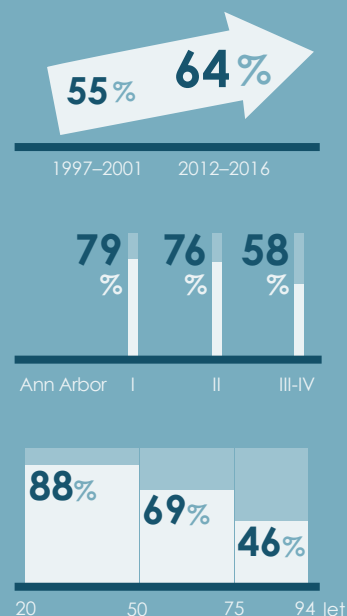
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th ed.). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375–90.

C82–C85

NE- HODGKINOV LIMFOM

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



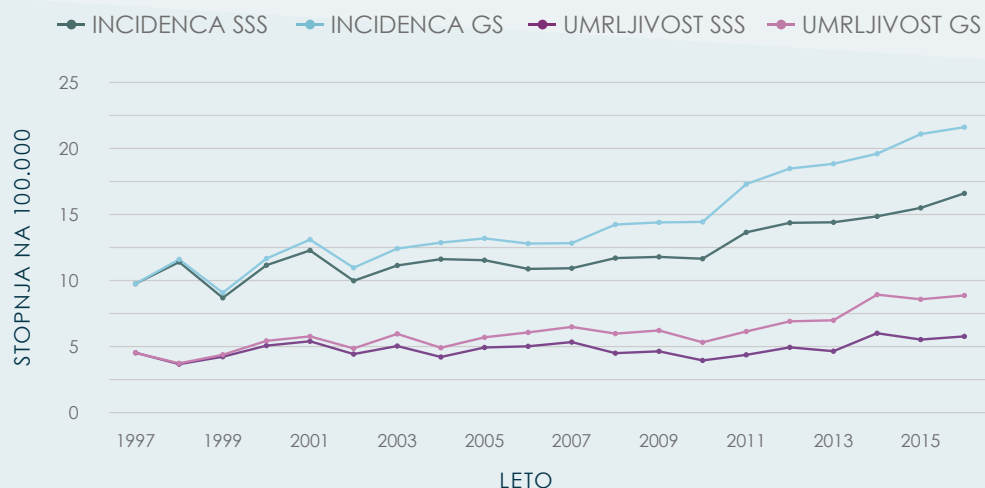
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za ne-Hodgkinovimi limfomi zbolelo povprečno 411 ljudi na leto, 210 moških in 201 ženska, umrlo pa 166 ljudi, 82 moških in 84 žensk. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje ne-Hodgkinovega limfoma v celotnem opazovanem obdobju naraščale. V zadnjih desetih letih je opazen statistično značilen porast grobe incidenčne stopnje za 6,2 % na leto, pri moških za 7,1 %, pri ženskah pa za 5,2 %. Porast incidenčnih stopenj v opazovanem obdobju je v nekaj več kot 40 % mogoče pripisati staranju prebivalstva. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja ne-Hodgkinovih limfomov pri obeh spolih skupaj zviševala za 5,0 % na leto, pri moških za 4,3 %, pri ženskah pa za 5,8 % na leto. Porast je statistično značilen pri ženskah in pri obeh spolih skupaj.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 3.143 oseb, ki so kadarkoli zbolele za ne-Hodgkinovim limfomom. Med njimi jih je 369 prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 968 pred enim do štirimi leti in 1.044 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja ne-Hodgkinovega limfoma v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 5.656 primerov bolnikov, starih od 20 do 94 let; 216 primerov (4 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju se je največ bolezní (47–62 %) pojavilo v obliki difuznega ne-Hodgkinovega limfoma (C83), pri katerem je bolezen v največjem deležu (28–43 %) vzniknila v obliki velikih celic (C83.3) ter (12–17 %) v obliki drugih vrst difuznega ne-Hodgkinovega limfoma (C83.8). V obliki folikularnega (nodularnega) ne-Hodgkinovega limfoma (C82) se je bolezen pojavila pri 11–27 % bolnikov, v največjem deležu (5–14 %) kot druge vrste folikularnega ne-Hodgkinovega limfoma (C82.7), in pri 1–6 % kot neopredeljeni folikularni ne-Hodgkinov limfom (C82.9) ter kot folikularni in mešanocelični z majhnimi zarezanimi in velikimi celicami (C82.1). V obliki limfomov celic T in kožnih limfomov celic T (C84) se je bolezen pojavila v približno 9 %, v največjem deležu (okoli 4 %) v obliki limfoma celic T (C84.4) in drugih neopredeljeni limfomih celic T (C84.5). V obliki drugih in neopredeljenih vrstah ne-Hodgkinovega limfoma (C85) se je bolezen pojavila v 5–35 %, delež neopredeljenih vrst se z leti manjša.

	Spol		Starost			Stadij (Ann Arbor)			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	I	II	III+IV	
1997	485	547	197	585	250	318	210	363	1032
2001	% 47,0	53,0	19,1	56,7	24,2	30,8	20,4	35,2	
2002	551	642	201	655	337	336	213	461	1193
2006	% 46,2	53,8	16,9	54,9	28,3	28,2	17,9	38,6	
2007	724	716	208	773	459	326	205	671	1440
2011	% 50,3	49,7	14,4	53,7	31,9	22,6	14,2	46,6	
2012	1015	976	212	1121	658	397	240	1080	1991
2016	% 51,0	49,0	10,7	56,3	33,1	19,9	12,1	54,2	

PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje je bila bolezen mikroskopsko potrjena pri vseh primerih. Največ primerov je bilo difuznih velikoceličnih B-limfomov (v zadnjem obdobju 42 %) in B-celičnih limfomov robne cone (v zadnjem obdobju 14 %). V 5 % primerov v zadnjem obdobju histološka vrsta ne-Hodgkinovih limfomov ni bila natančneje določena, delež neopredeljenih primerov se z leti manjša.

V zadnjih obdobjih se delež moških in žensk z ne-Hodgkinovimi limfomi izenačuje. Največ oseb je zbolelo v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila najpogosteje odkrita v tretjem in četrtem stadiju (preglednica 1).



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na osnovni način zdravljenja ne-Hodgkinovega limfoma med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju največ bolnikov (34 %) deležnih izključno sistemskega zdravljenja ali kombinacije sistemskega zdravljenja in obsevanja (19 %). Izključno obsevanih je bilo 8 % bolnikov. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 22 % bolnikov, njihov delež se v opazovanih petletnih obdobjih postopoma povečuje.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

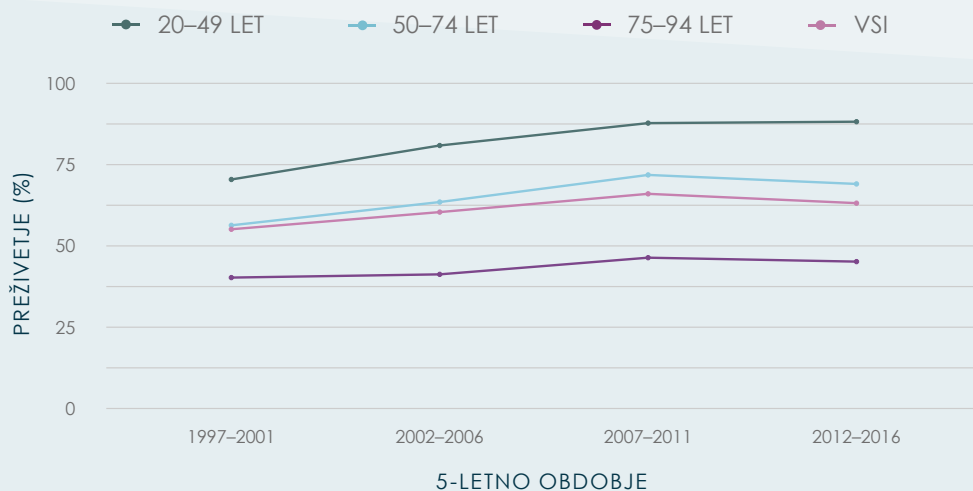
Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	72,2	69,5–75,0	74,9	72,4–77,4	77,8	75,7–80,0	74,4	72,5–76,4
		moški	71,9	68,0–76,0	74,1	70,5–77,8	77,4	74,4–80,5	74,7	72,1–77,4
		ženske	72,4	68,7–76,2	75,6	72,3–78,9	78,2	75,3–81,3	74,2	71,5–77,0
	3-letno	skupaj	56,0	53,0–59,1	61,0	58,3–63,9	64,2	61,7–66,7	62,1	60,0–64,3
		moški	56,0	51,8–60,6	59,4	55,4–63,6	62,4	59,0–66,1	62,6	59,7–65,7
		ženske	55,9	51,9–60,3	62,5	58,8–66,3	65,9	62,5–69,5	61,6	58,6–64,7
	5-letno	skupaj	47,1	44,2–50,3	52,6	49,8–55,5	57,7	55,2–60,3	55,3	53,0–57,7
		moški	45,9	41,7–50,5	50,3	46,3–54,6	56,1	52,6–59,8	55,8	52,7–59,1
		ženske	48,3	44,3–52,6	54,5	50,8–58,5	59,4	55,9–63,1	54,8	51,6–58,2
Čisto	1-letno	skupaj	74,3	71,6–77,2	77,1	74,6–79,7	80,2	78,0–82,5	76,4	74,4–78,4
		moški	74,4	70,4–78,7	76,6	72,9–80,6	80,0	76,8–83,2	76,9	74,2–79,7
		ženske	74,3	70,5–78,2	77,5	74,1–81,0	80,4	77,3–83,6	75,8	73,1–78,7
	3-letno	skupaj	61,0	57,7–64,5	67,0	63,9–70,2	69,9	67,1–72,7	67,0	64,7–69,4
		moški	61,9	57,1–67,1	66,2	61,7–71,1	68,7	64,8–72,9	68,6	65,4–72,1
		ženske	60,1	55,7–64,9	67,5	63,5–71,8	70,9	67,1–74,9	65,3	62,1–68,7
	5-letno	skupaj	54,9	51,3–58,8	60,4	56,6–64,4	65,9	62,8–69,2	63,5	60,8–66,3
		moški	55,1	49,8–60,9	58,6	52,7–65,1	65,3	60,9–70,1	65,7	61,9–69,8
		ženske	54,7	49,8–60,1	61,6	57,1–66,5	66,5	62,2–71,1	61,3	57,6–65,2

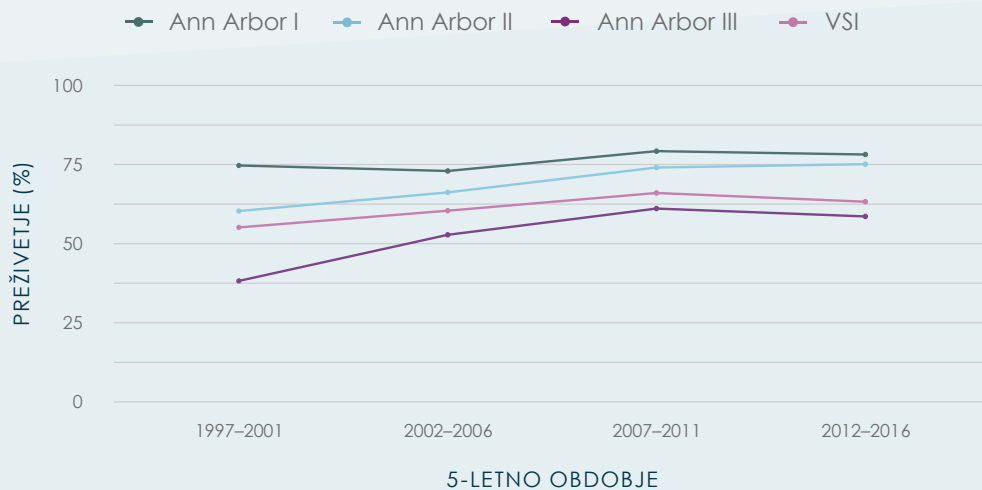
Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje najpogosteje na Onkološkem inštitutu Ljubljana (88 %), manj pa v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (6 %) in Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (2 %). Nekateri bolniki so bili zdravljeni tudi v drugih bolnišnicah.

Čisto preživetje pri ne-Hodgkinovih limfomih se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 9 odstotnih točk. V čistem petletnem preživetju bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

Ne-Hodgkinovi limfomi so po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 6. mestu pri moških in 8. pri ženskah.

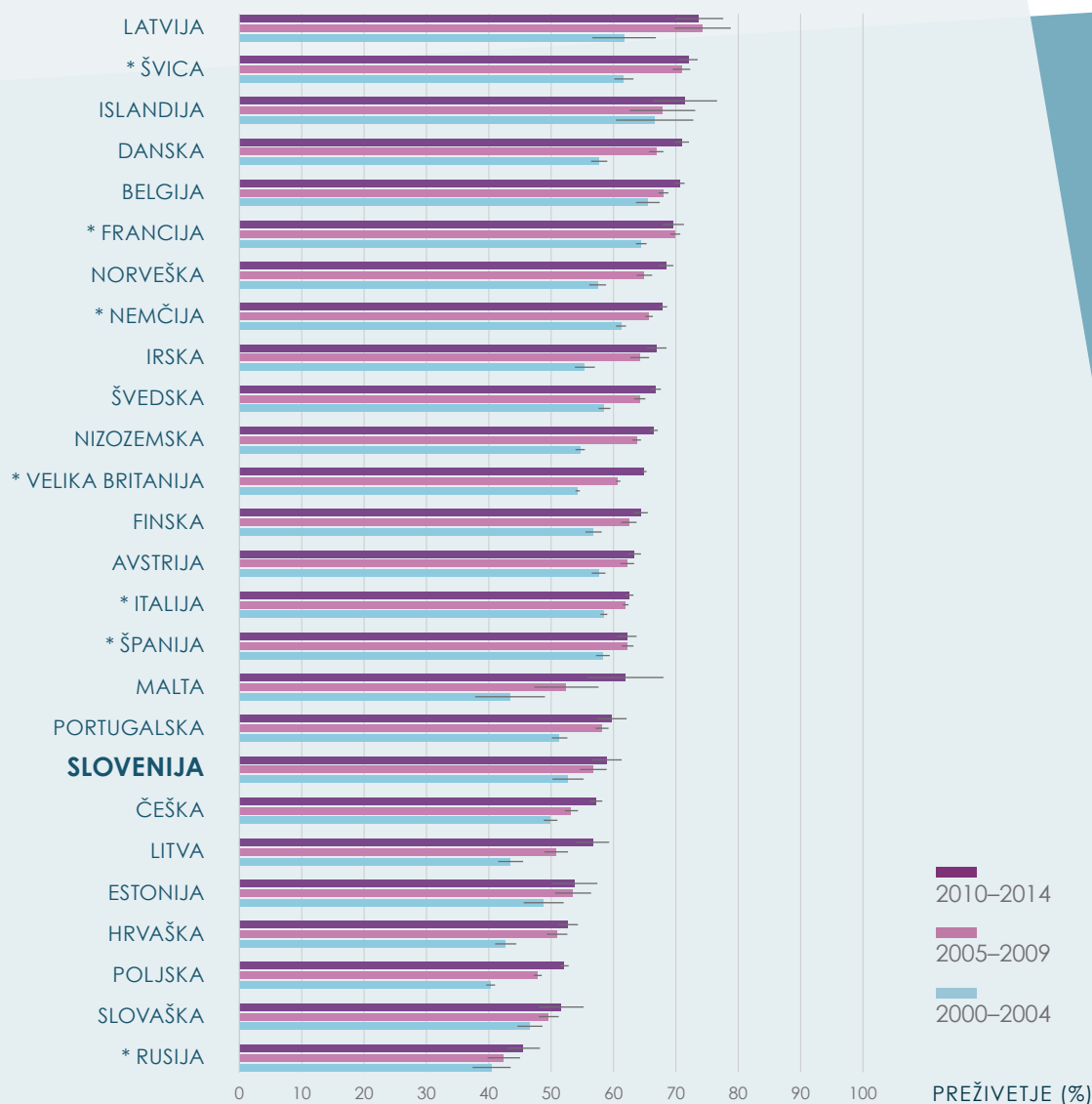
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z ne-Hodgkinovim limfomom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in se je v zadnjem opazovanem obdobju, med letoma 2012 in 2016, v primerjavi s prvim obdobjem, med letoma 1997 in 2001, izboljšalo za 18 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov, starih 75–94 let, je najnižje (40–46 %) (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z boleznijo, odkrito v prvem stadiju, je v zadnjem obdobju preseglo 79 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z boleznijo, odkrito v drugem stadiju, se je v zadnjem obdobju s 76 % približalo preživetju v prvem stadiju. Najslabše je preživetje bolnikov, ki jim je bila diagnoza postavljena v tretjem in četrtem stadiju (v zadnjem obdobju 58 %), ki pa se je med letoma 2012 in 2016 v primerjavi z obdobjem od leta 1997 do 2001 izboljšalo za več kot 20 odstotnih točk.

SLIKA 5

Mednarodna primerjava starostno standardiziranega petletnega čistega preživetja pri limfoidnih novotvorbah (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike, zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

* Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.



OPOMBA K SLIKI 5

Limfoidne novotvorbe so opredeljene po HAEMACARE 19 (skupine 1–19) z vključenimi morfološki kodami iz prve revizije ICD-O-3: limfom BDO (9590), ne-Hodgkinov limfom BDO (9591,9597), kompozitni Hodgkinov in ne-Hodgkinov limfom (9596), Hodgkinov limfom z nodularno limfocitno predominanco (9659), klasični Hodgkinov limfom (9650–9655, 9661–9665, 9667), KLL/drobnocelični limfocitni limfom (9670, 9823), imunoproliferativne bolezni (9671, 9760–9762), limfom plaščnih celic (9673), folikularni limfom B (9690, 9691, 9695, 9698), difuzni limfom B (9675, 9678–9680, 9684, 9688, 9712, 9735, 9737, 9738), Burkittov limfom/levkemija (9687, 9826), marginalnocelični limfom (9689, 9699, 9764), kožni limfom T (9700, 9701, 9708, 9709, 9718, 9726), drugi T-celični limfomi (9702, 9705, 9714, 9716 9717, 9719, 9725, 9827, 9831, 9834, 9948), limfoblastni limfom/akutna (iz celic prekurzorjev) limfoblastna levkemija (9727–9729, 9811–9818, 9835–9837), plazmacelične neoplazme (9731–9734), levkemija zrelih limfocitov B (9833), levkemija zrelih limfocitov B, dlakastocelična (9940), limfatična levkemija BDO (9820, 9832).

Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z limfoidnimi novotvorbami po petletnih obdobjih izboljšuje (slika 5). Diagnoze, ki so vključene v mednarodno primerjavo, so navedene pod sliko in vključujejo tudi Hodgkinove limfome. Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 19. mesto.

Barbara Jezeršek Novaković

V opazovanem obdobju je starostno standardizirana incidenca ne-Hodgkinovih limfomov dokaj strmo naraščala. V zadnjem obdobju je zbolelo skoraj dvakrat več bolnikov kot v prvem opazovanem obdobju. Glede na spol so v prvih dveh opazovanih obdobjih prevladovali ženske, v zadnjih dveh obdobjih pa je incidenca primerljiva z moškimi. Delež bolnikov, zdravljenih na Onkološkem inštitutu Ljubljana, se je nekoliko povečal, v drugih ustanovah pa zmanjšal. Delež bolnikov, zdravljenih samo sistemsko, je v opazovanem obdobju ostal v grobem nespremenjen, nekoliko se je pri bolnikih, zbolelih v zadnjem opazovanem obdobju, zmanjšal delež tistih, zdravljenih sistemsko in z obsevanjem. Najverjetneje je to mogoče pripisati določanju remisije po koncu sistemskega zdravljenja s preiskavo PET/CT, ki omogoča varno opustitev obsevanja ob doseženem popolnem odgovoru. Kirurško zdravljenje je predvideno samo za bolnike z indolentnimi oblikami limfomov prvega stadija, ko je kirurška biopsija prizadete bezgavke tudi edina izbira zdravljenja. Velik delež bolnikov, ki niso bili deležni prvega specifičnega zdravljenja, večinoma odraža bolnike z razširjenimi indolentnimi limfomi, ki jih v obdobju, ko je bolezen asimptomatska, le klinično spremljamo, in v manjši meri bolnike, ki niso bili primerni za specifično zdravljenje.

Precej manj od incidence se je v opazovanem obdobju spreminjala starostno standardizirana umrljivost, nakazan je bil trend k poviševanju v zadnjem obdobju. Najboljše petletno čisto preživetje so imeli zboleli med letoma 2007 in 2011, enako velja tudi za eno-, tri- in desetletno preživetje. Pri zbolelih med letoma 2012 in 2016 pa se je eno-, tri- in petletno preživetje nekoliko poslabšalo. Delež bolnikov z omejeno boleznijo (stadija I in II) je upadel, skladno s tem se je povečal delež bolnikov z razširjeno boleznijo (stadija III in IV). To lahko vsaj delno razložimo z natančnejšo diagnostiko, ki pri večini podtipov ne-Hodgkinovih limfomov vključuje izhodiščno preiskavo PET/CT. Razmeroma velik je ostal tudi delež bolnikov, pri katerih stadij bolezni ni bil določen. Preživetje bolnikov z omejeno boleznijo (stadija I in II) se je v opazovanem obdobju izboljšalo, enako velja tudi za preživetje bolnikov z razširjeno boleznijo, razen pri zbolelih v zadnjem obdobju, ko se je poslabšalo za 3 odstotne točke glede na obdobje od 2007 do 2011. Zaradi velikega deleža bolnikov z razširjeno boleznijo je to prispevalo tudi k minimalnemu poslabšanju petletnega preživetja vseh bolnikov, zbolelih v obdobju od leta 2012 do 2016.

Delež bolnikov, starih 75–94 let, se je v opazovanem obdobju povečeval. Preživetje bolnikov, starih od 20 do 49 let, in bolnikov, starih od 75 do 94 let, se je v opazovanem obdobju izboljšalo, enako tudi preživetje bolnikov, starih od 50 do 75 let, razen pri zbolelih med letoma 2012 in 2016. Preživetje vseh bolnikov, zbolelih v obdobju od 2012 do 2016, je bilo tako glede na obdobje od leta 2007 do 2011 nekoliko slabše, najverjetneje zaradi prevladujočega deleža bolnikov, zbolelih v starosti od 50 do 75 let, in zaradi prevladujočih bolnikov z razširjeno boleznijo.

Literatura

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059–68.

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (11th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

Jezeršek Novaković B. Smernice za obravnavo bolnikov z malignimi limfomi. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana. Dostop 20. 05. 2019 s spletne strani: https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Smernice/Doktrina_limfomi_2019_konc_na_linki.pdf.

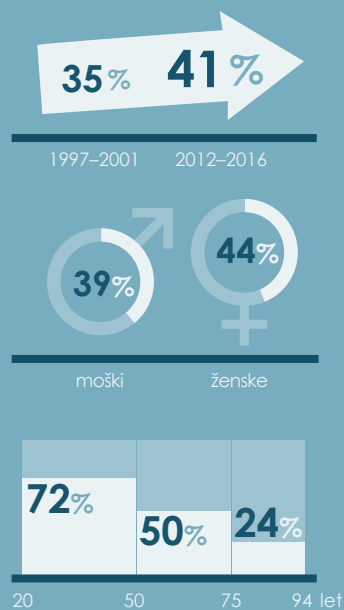
Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th Edition). Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2017.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375–90.

C90

PLAZMOCITOM

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



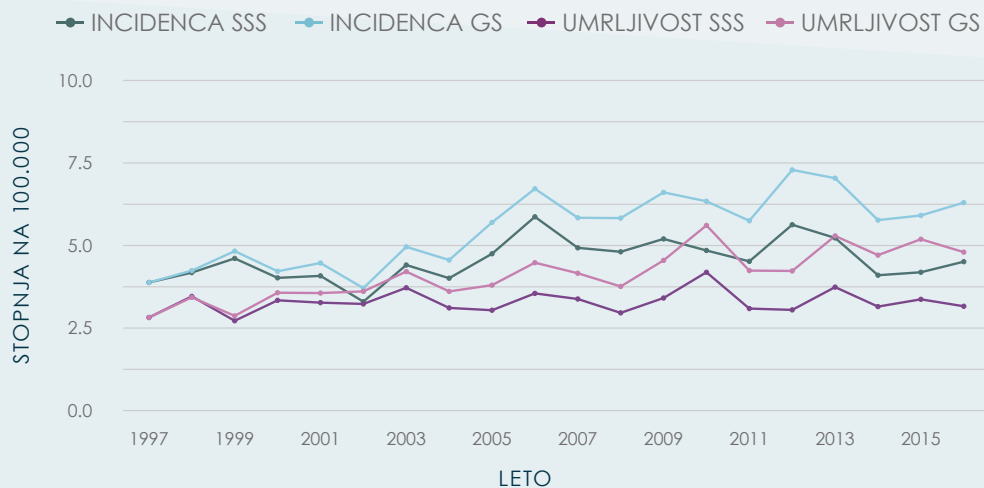
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za plazmocitomom zbolelo povprečno 133 ljudi na leto, 70 moških in 63 žensk, umrlo pa 100 ljudi, 50 moških in 50 žensk. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti plazmocitomov. Zaradi majhnega števila primerov v celotnem opazovanem obdobju težko govorimo o konsistentnem trendu. V zadnjih desetih letih se je groba incidenčna stopnja pri obeh spolih skupaj zviševala za 0,5 % na leto, pri moških se je zviševala za 0,8 %, pri ženskah pa zniževala za 0,2 % na leto. Med letoma 2007 in 2016 je opaziti porast grobe umrljivostne stopnje plazmocitomov za 2 % na leto, pri moških za 2,9 %, pri ženskah pa za 1,8 %. Trend pri grobi incidenčni in umrljivostni stopnji ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 618 oseb, ki so kadarkoli zbolele za plazmocitomom. Med njimi je 110 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 262 pred enim do štirimi leti in 93 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja plazmocitoma v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 2.188 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 34 primerov (2 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju se je največ bolezni (88–94 %) pojavilo v obliki difuznega plazmocitoma (C90.0). V obliki ekstramedularnega plazmocitoma (C90.2) se je bolezen pojavila pri 5–12 %, v obliki plazmocitne levkemije (C90.1) pa v 1 % ali manj.

	Spol		Starost			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	
1997	181	236	26	281	110	417
2001	% 43,4	56,6	6,2	67,4	26,4	
2002	239	260	39	314	146	499
2006	% 47,9	52,1	7,8	62,9	29,3	
2007	322	289	44	350	217	611
2011	% 52,7	47,3	7,2	57,3	35,5	
2012	349	312	34	371	256	661
2016	% 52,8	47,2	5,1	56,1	38,7	

PREGLIEDNICA 1

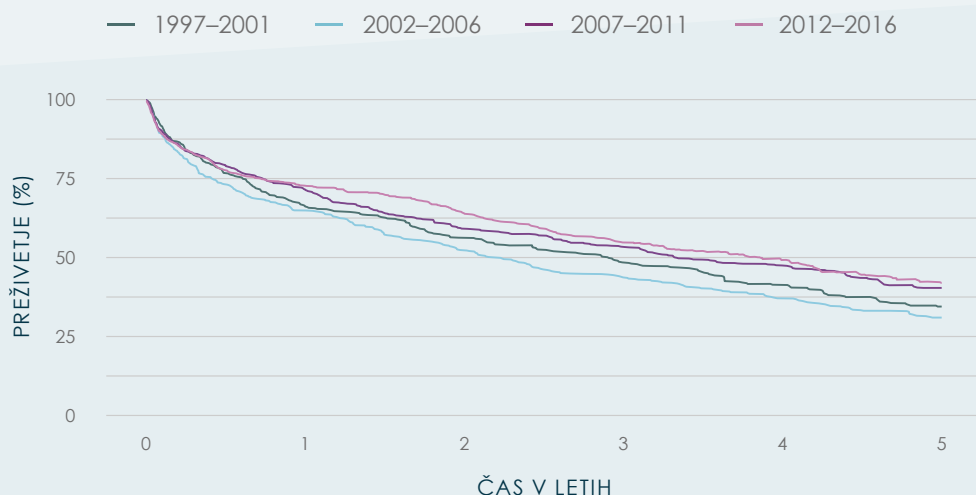
Število in delež bolnikov s plazmocitomom po spolu, starosti in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Glede na posamezno opazovano obdobje je bila bolezen mikroskopsko potrjena v 99 % primerov ali več.

Za plazmocitomom je v prvih dveh opazovanih obdobjih, med letoma 1997 in 2006, zbolelo nekaj več žensk kot moških, v zadnjih dveh obdobjih, od leta 2007 do 2016, pa nekaj več moških kot žensk. Največ oseb je zbolelo v starosti od 50 do 74 let (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja plazmocitoma med letoma 1997 in 2016 je bilo ob prvem zdravljenju največ bolnikov (42 %) deležnih izključno sistemskega zdravljenja, sledilo mu je sistemsko zdravljenje v kombinaciji z obsevanjem (16 %). Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 33 % bolnikov, njihov delež se v opazovanih petletnih obdobjih pomembno ne spreminja.

Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejemali sistemsko zdravljenje v 11 bolnišnicah. Najpogosteje so prejemali sistemsko zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (60 %), manj še v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (13 %), Splošni bolnišnici Celje (10 %) in Splošni bolnišnici Nova Gorica (7 %), v drugih bolnišnicah pa v 5 % ali manj.



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov s plazmocitomom po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Čisto preživetje pri plazmocitomu se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih se je petletno čisto preživetje povečalo za 6 odstotnih točk, vendar izboljšanje ni statistično značilno. V čistem petletnem preživetju bolnikov s plazmocitomom v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

Plazmocitomi so po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 15. mestu pri moških in 16. pri ženskah.

PREGLIEDNICA 2

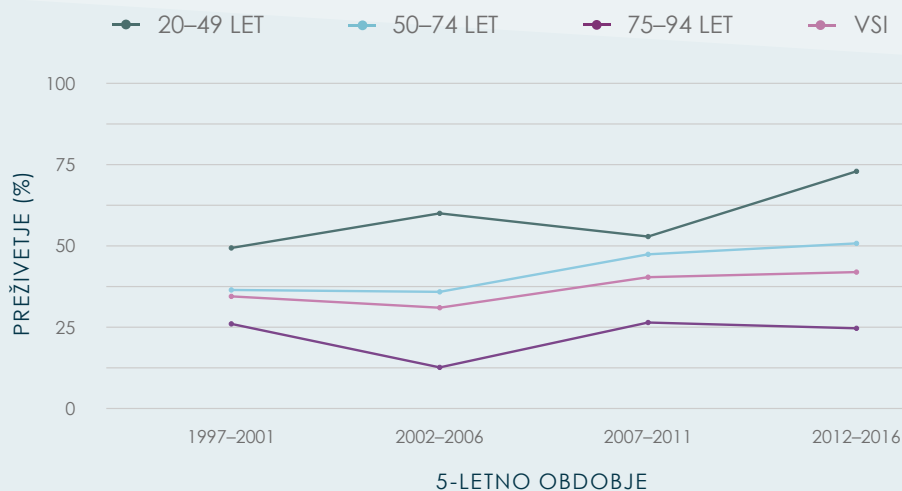
Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov s plazmocitomom po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	63,9	59,4–68,7	63,1	59,0–67,5	69,2	65,7–73,0	70,5	67,1–74,1
		moški	63,5	56,9–71,0	66,1	60,4–72,4	71,4	66,7–76,5	69,6	65,0–74,6
		ženske	64,1	58,3–70,6	60,4	54,7–66,6	66,8	61,6–72,4	71,5	66,6–76,7
	3-letno	skupaj	43,3	38,8–48,4	40,1	36,0–44,6	48,8	45,0–52,9	50,1	46,4–54,1
		moški	45,8	39,0–53,6	42,7	36,9–49,4	49,4	44,2–55,2	50,7	45,7–56,2
		ženske	41,5	35,6–48,3	37,7	32,2–44,1	48,1	42,7–54,2	49,5	44,2–55,3
	5-letno	skupaj	28,8	24,8–33,5	27,3	23,6–31,5	35,2	31,6–39,2	36,5	32,7–40,7
		moški	29,6	23,6–37,1	30,1	24,8–36,5	35,7	30,9–41,4	34,1	29,0–40,2
		ženske	28,2	23,0–34,6	24,6	19,9–30,5	34,6	29,5–40,6	38,9	33,6–45,1
Čisto	1-letno	skupaj	66,3	61,7–71,3	65,1	60,8–69,6	71,5	67,8–75,5	72,7	69,2–76,4
		moški	66,5	59,6–74,2	68,4	62,5–75,0	74,3	69,3–79,6	72,1	67,2–77,3
		ženske	66,2	60,1–72,8	62,0	56,1–68,4	68,5	63,1–74,3	73,4	68,4–78,8
	3-letno	skupaj	48,7	43,5–54,4	43,8	39,2–48,9	53,4	49,1–58,1	54,6	50,4–59,1
		moški	51,9	44,1–61,1	47,5	41,0–55,2	54,6	48,7–61,4	55,5	49,9–61,8
		ženske	46,2	39,6–53,8	40,3	34,3–47,4	52,1	46,2–58,8	53,5	47,6–60,1
	5-letno	skupaj	34,5	29,3–40,6	31,1	26,6–36,2	40,4	35,2–46,3	41,3	36,7–46,6
		moški	36,8	28,9–46,9	35,6	28,9–43,9	41,2	33,4–50,8	38,9	32,6–46,4
		ženske	32,8	26,4–40,7	26,9	21,5–33,6	39,4	33,3–46,6	44,0	37,5–51,5

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov s plazmocitomom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in se je v zadnjem opazovanem obdobju, med letoma 2012 in 2016, v primerjavi s prvim obdobjem, od leta 1997 do 2001, izboljšalo za 21 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov, starih 75–94 let, je najnižje (13–26 %) (slika 3).

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov s plazmocitomom po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.



Samo Zver

Diseminirani plazmocitom je pogosta krvna bolezen in nastane iz monoklonske gamapatije neodrejenega pomena. Pogosteje zbolijo ženske in temnopolti. Incidenca bolezni v Zahodni Evropi je 5 do 10 oseb na 100.000 prebivalcev. Med letoma 2008 in 2011 smo na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana opravili raziskavo incidence diseminiranega plazmocitoma po slovenskih regijah in ugotovili, da je bila ta največja v Ljubljani (75 oseb na 10.000 prebivalcev), najmanjša pa na Gorenjskem in Koprskem (22 in 36 oseb na 10.000 prebivalcev). Kjer ni hematologov, ni bolezni, se je glasil naš zaključek.

Z leti raste število novoodkritih bolnikov, kar pomeni, da zdravniki bolezen bolje poznajo in prej prepoznajo. Tudi incidenca v zadnjih dveh časovnih obdobjih (60 oseb na 10.000 prebivalcev) je slovenska realnost.

Daleč največ bolnikov prejme prvo specifično zdravljenje krvne bolezni na Kliničnem oddelku za hematologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Število z novejšimi časovnimi obdobji narašča in v zadnjem znaša kar 50 % vseh obolelih v Sloveniji, kar je preveč. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor število prvič zdravljenih z leti stagnira in je več kot trikrat manjše kot v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. V Splošni bolnišnici Celje zdravijo le nekaj manj bolnikov kot v Mariboru. To ni dobro, saj mora biti Maribor drugi veliki terciarni center za zdravljenje krvnih bolezni, vključujoč diseminirani plazmocitom, na Slovenskem. V vseh časovnih obdobjih okoli 30 % bolnikov ne dočaka prvega zdravljenja. Gre za tiste najstarejše bolnike (pojavnost bolezni s starostjo narašča), pri katerih je bolezen zelo napredovala, še pogosteje pa zaradi pridruženih bolezni, ko več kot paliativno zdravljenje ni mogoče.

Preživetje zdravljenih bolnikov se iz obdobja v obdobje podaljšuje (slika 2). Razlika v podaljšanju preživetja je najbolj očitna pri najmlajši skupini bolnikov. Mlajši od 50 let v 72 % dosegajo petletno čisto preživetje, tisti v starosti od 50 do 74 let v 50 % in stari od 75 do 94 let v 24 % (slika 3). Izrazito daljše preživetje pri bolnikih, ki so mlajši od 70 let, je predvsem posledica doslednega zdravljenja z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic, neredko tudi tandemsko, in dostopnosti najnovejših zdravil. V Sloveniji imamo na voljo skoraj vsa nova zdravila: zaviralnike proteosomov, imunomodulatorje, monoklonska protitelesa, zaviralce histonske deacetilaze. Omenjena zdravila uporabljamo v kombinaciji s kortikosteroidi. Kombinacije novih zdravil pa imajo številne neželene učinke zdravljenja in jih zato ni mogoče uporabljati na način kot pri malo manj starih bolnikih. Tako veleva klinična pamet in izkušnje. V prihajajočih letih je pričakovati podaljšanje trenda preživetja za zdravljene bolnike z diseminiranim plazmocitomom.

Literatura

Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, Beksac M, Blade J, Boccadoro M, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Zver S, et al. Insights on multiple myeloma treatment strategies. *HemaSphere* 2019, 3(1): e163.

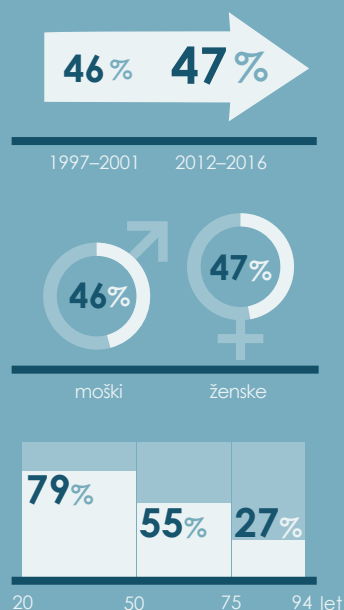
Zver S, Melkič E, Radevska T. Zdravljenje diseminiranega plazmocitoma na Kliničnem oddelku za hematologijo UKC Ljubljana z avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic v letih 2014 in 2015. *Zdrav Vest* 2016, 85(9): 467–75.

Zver S. Plazmacitne novotvorbe. V: Košnik M, Štajer D, ur. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča. 2018: 1191–200.

C91–C95

LEVKEMIJE

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



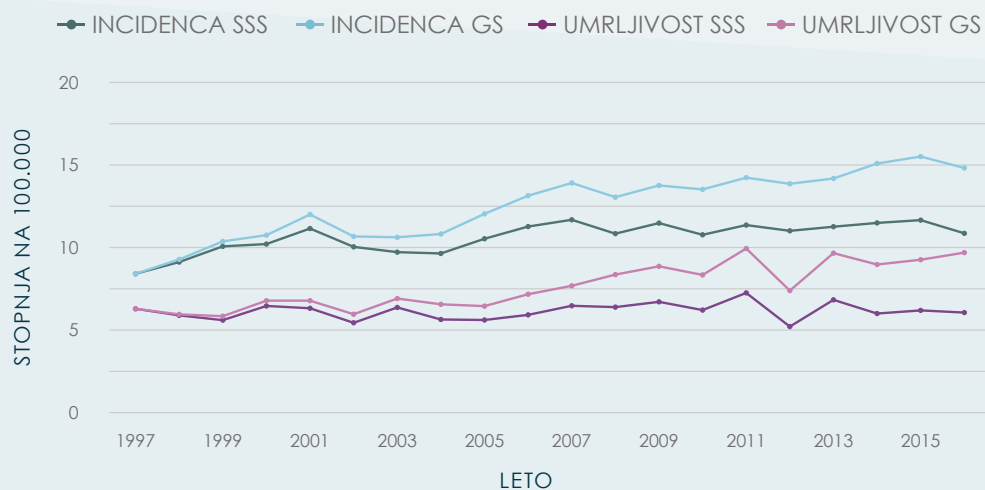
EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za levkemijo zbolelo povprečno 303 ljudi na leto, 172 moških in 131 žensk, umrlo pa 185 ljudi, 107 moških in 78 žensk. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti levkemij. V zadnjih desetih letih se je groba incidenčna stopnja zviševala statistično značilno za 1,4 % na leto, pri moških za 1,2 %, pri ženskah pa statistično značilno za 1,7 %. Porast incidenčnih stopenj v opazovanem obdobju je mogoče v nekaj več kot 60 % pripisati staranju prebivalstva. Med letoma 2007 in 2016 je opaziti zvišanje grobe umrljivostne stopnje levkemij za 1,9 % na leto, pri moških za 2,4 %, pri ženskah pa za 1,3 %. Porast ni statistično značilen.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 2.029 oseb, ki so kadarkoli zbolele za levkemijo. Med njimi je 234 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 622 pred enim do štirimi leti in 720 pred več kot desetimi leti.

SLIKA 1

Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja levkemije v Sloveniji v letih 1997–2016.



V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 4.626 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 436 primerov (9 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

V celotnem opazovanem obdobju se je pojavilo največ (46–60 %) limfatične levkemije (C91), z največjim deležem (39–51 %) kronične limfocitne levkemije (C91.1), z okoli 5 % sledijo akutna limfoblastna levkemija (C91.0) ter z okoli 2 % dlakastocelična levkemija (C91.4). Mieloična levkemija (C92) se je pojavila pri 30–41 %, z največjim deležem (14–25 %) akutne mieloične levkemije (C92.0), kronična mieloična levkemija (C92.1) sledi s 5–9 % ter s 5 % akutna mielomonocitna levkemija (C92.5). Druge opredeljene levkemije (C94) so se pojavljale pri 5–10 %, akutna monocitna levkemija (C93.0) pa pri 2–3 %. Levkemije z neopredeljeno vrsto celic (C95) so se pojavljale pri 1–3 %, v večini primerov gre za akutno levkemijo z neopredeljeno vrsto celic (C95.0).

	Spol		Starost			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	
1997	507	387	133	523	238	894
2001	% 56,7	43,3	14,9	58,5	26,6	
2002	580	465	141	563	341	1045
2006	% 55,5	44,5	13,5	53,9	32,6	
2007	731	553	132	676	476	1284
2011	% 56,9	43,1	10,3	52,7	37,1	
2012	797	606	136	740	527	1403
2016	% 56,8	43,2	9,7	52,7	37,6	

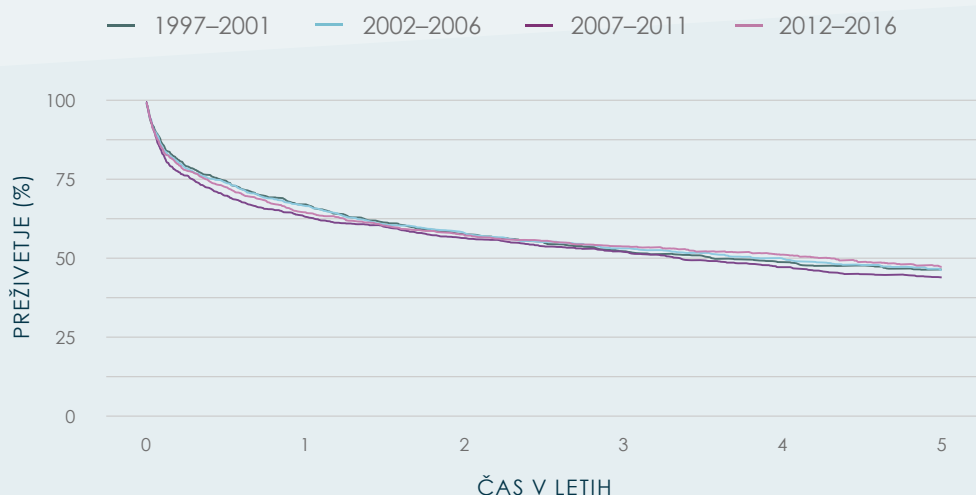
PREGLJEDNICA 1

Število in delež bolnikov z levkemijo po spolu, starosti in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V celotnem opazovanem obdobju bolezen ni bila mikroskopsko potrjena le v enem primeru. Največ primerov mikroskopsko potrjene bolezni je bilo kronične limfocitne levkemije (v zadnjem obdobju 39 %) in drugih levkemij (v zadnjem obdobju 51 %). Kronične mieloproliferativne bolezni je bilo 10 %, neopredeljenih primerov ni bilo.

Za levkemijo je v celotnem opazovanem obdobju zbolelo več moških kot žensk. Največ oseb je zbolelo v starosti od 50 do 74 let (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja levkemije med letoma 1997 in 2016 je bil ob prvem zdravljenju največji delež bolnikov (33 %) deležen izključno systemskega zdravljenja, z 2 % je sledilo sistemsko zdravljenje v kombinaciji z obsevanjem. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z levkemijo po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z levkemijo po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	64,9	61,8–68,1	64,0	61,2–67,0	60,9	58,3–63,6	62,6	60,1–65,1
		moški	67,3	63,3–71,5	65,2	61,4–69,2	62,9	59,5–66,5	61,1	57,8–64,6
		ženske	61,8	57,1–66,8	62,6	58,3–67,1	58,2	54,3–62,5	64,5	60,8–68,5
	3-letno	skupaj	47,0	43,8–50,4	47,2	44,3–50,3	46,7	44,0–49,5	49,3	46,8–52,0
		moški	50,9	46,7–55,4	47,2	43,4–51,5	47,5	44,0–51,2	47,6	44,2–51,2
		ženske	41,9	37,2–47,1	47,1	42,8–51,9	45,6	41,6–49,9	51,6	47,8–55,8
	5-letno	skupaj	38,5	35,4–41,8	38,7	35,8–41,7	37,4	34,8–40,1	41,1	38,4–43,9
		moški	41,2	37,2–45,7	38,5	34,7–42,6	39,4	36,0–43,1	39,5	36,1–43,3
		ženske	34,9	30,4–40,0	38,9	34,7–43,6	34,7	31,0–38,9	43,1	39,1–47,6
Čisto	1-letno	skupaj	67,0	63,8–70,3	66,4	63,5–69,5	63,1	60,4–65,9	64,4	61,9–67,1
		moški	69,6	65,4–73,9	67,7	63,8–71,9	65,4	61,8–69,1	63,0	59,6–66,6
		ženske	63,6	58,8–68,8	64,8	60,4–69,5	60,1	56,0–64,5	66,3	62,5–70,3
	3-letno	skupaj	52,2	48,6–56,0	52,8	49,4–56,5	51,8	48,8–55,0	53,6	50,7–56,6
		moški	56,7	52,0–61,8	52,6	48,1–57,5	52,7	48,7–57,0	52,0	48,3–56,1
		ženske	46,3	41,1–52,1	53,0	48,0–58,5	50,6	46,2–55,5	55,6	51,4–60,2
	5-letno	skupaj	46,4	42,6–50,5	46,0	42,3–50,0	43,6	40,4–47,1	46,6	43,2–50,2
		moški	49,8	44,7–55,4	45,3	40,4–50,7	45,9	41,7–50,6	46,0	41,8–50,6
		ženske	41,6	36,2–47,9	46,7	41,1–53,0	40,5	35,8–46,0	47,2	41,9–53,0

vključenem obdobju 64 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v opazovanih petletnih obdobjih pomembno ne spreminja.

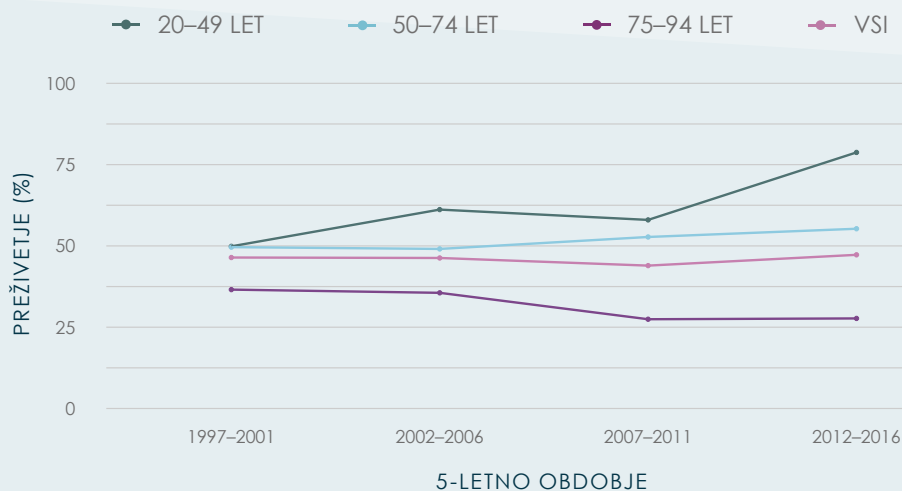
Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v 12 bolnišnicah. Najpogosteje so prejeli sistemsko zdravljenje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (69 %), manj v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (12 %) in Splošni bolnišnici Celje (8 %), v preostalih bolnišnicah pa v približno 3 % ali manj.

Čisto preživetje pri levkemijah se glede na leto postavitve diagnoze pomembno ne spreminja (slika 2, preglednica 2). V opazovanih 20 letih je petletno čisto preživetje podobno v vseh opazovanih obdobjih. V čistem petletnem preživetju bolnikov z levkemijo v celotnem opazovanem obdobju večjih razlik med spoloma ni opaziti (preglednica 2).

Levkemija je po petletnem čistem preživetju v primerjavi z drugimi izbranimi raki v Sloveniji na 13. mestu pri moških in 14. pri ženskah.

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z levkemijo po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.



Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z levkemijo. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih najvišje pri osebah, ki so bile ob diagnozi stare od 20 do 49 let, in se je v zadnjem opazovanem obdobju, med letoma 2012 in 2016, v primerjavi s prvim obdobjem, od leta 1997 do 2001, izboljšalo za 29 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov, starih 75–94 let, je najnižje (27–37 %) (slika 3).

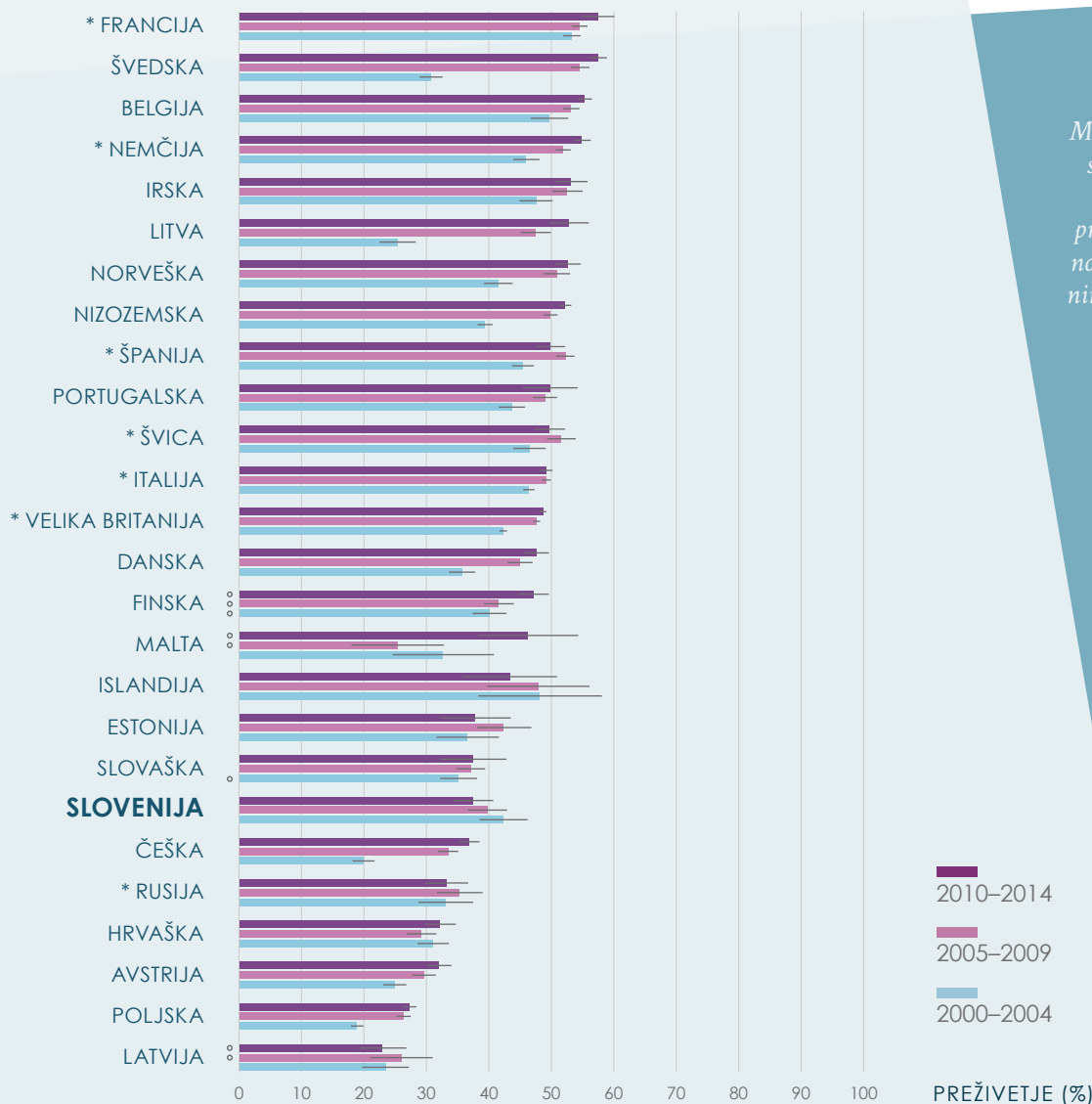
Rezultati svetovne raziskave CONCORD-3 za zbolele v 15-letnem obdobju 2000–2014 v 71 državah in ozemljih kažejo, da se čisto petletno preživetje slovenskih bolnikov z mieloidnimi novotvorbami po petletnih obdobjih slabša, vendar razlike med obdobji niso statistično značilne (slika 4). Diagnoze, ki so vključene v mednarodno primerjavo, so navedene pod sliko. Z bolniki, ki so zboleli v zadnjem obdobju (2010–2014), se je Slovenija med 26 vključenimi evropskimi državami uvrstila na 20. mesto.

SLIKA 4

Mednarodna primerjava starostno standardizirane petletne čiste preživetja pri mieloidnih novotvorbah (s 95-odstotnimi intervali zaupanja), ki vključuje bolnike zbolele v obdobjih 2000–2004, 2005–2009 in 2010–2014 (raziskava CONCORD-3).

* Podatki brez 100-odstotne pokritosti prebivalstva države.

° Ocena preživetja manj zanesljiva.



OPOMBA K SLIKI 4

Mieloidne (mieloidne) novotvorbe so opredeljene po HAEMACARE 19 (skupine 20–25) z vključenimi morfološkimi kodami iz prve revizije ICD-O-3: levkemija BDO (9800, 9801, 9805–9809), mieloidna levkemija NOS (9860, 9898), akutna mieloidna levkemija (9840, 9861, 9865–9867, 9869–9874, 9891, 9895–9897, 9910, 9911, 9920, 9930, 9931, 9984, 9987), mieloproliferativne novotvorbe (9740–9742, 9863, 9875, 9950, 9960–9964), mielodisplastični sindrom (9980, 9982, 9983, 9985, 9986, 9989, 9991, 9992), mielodisplastične/mieloproliferativne novotvorbe (9876, 9945, 9946, 9975).

Komentirati levkemijo kot eno samo bolezensko entiteto je zelo nevhvaležno, saj imajo različne vrste povsem različno pojavnost (tudi starostno), umrljivost in v zadnjih letih nekatere med njimi tudi nova zdravila, ki so izjemno učinkovita. Govorimo o akutni limfoblastni levkemiji, akutni mieloični levkemiji, kronični limfocitni levkemiji in kronični mieloični levkemiji. Mediana starost, ko bolezen odkrijejo, je pri prvi 14 let, drugi 69 let, tretji 64 let in četrti 67 let.

Incidence posameznih vrst levkemije iz podatkov Registra raka, pripravljenih za to analizo, ni mogoče razbrati. V literaturi se akutna limfoblastna levkemija pojavlja pri 1 osebi na 100.000 prebivalcev, akutna mieloična levkemija pri 3 osebah na 100.000 prebivalcev, kronična limfocitna levkemija pri 4,9 osebe na 100.000 prebivalcev in kronična mieloična levkemija pri 1 osebi na 100.000 prebivalcev. V celoti je incidenca vseh levkemij več kot 10 oseb na 100.000 prebivalcev, kar za Slovenijo pomeni okoli 300 novih bolnikov na leto. Omenjeno se sklada s podatki v tej analizi. Incidenca z novjšimi obdobji narašča, levkemija pa je pogostejša pri moškem spolu. Porast incidence je posledica vse daljše življenjske dobe in pričakovati je dodaten porast.

Več kot polovica vseh bolnikov z levkemijo se zdravi v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor pa nesorazmerno majhen delež bolnikov. Velik delež v Ljubljani zdravljenih bolnikov je mogoče pripisati doktrini, da se vsi bolniki, mlajši od 65 do 70 let, ki so še kandidati za zdravljenje z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic, zdravijo v Ljubljani. Ko se za zdravljenje odločimo, je to kemoterapija in/ali nova biološka zdravila. Skoraj 65 % bolnikov ni deležnih zdravljenja. To kaže pripisati predvsem kronični limfocitni levkemiji, pri kateri zdravimo zgolj polovico odkritih bolnikov s to krvno boleznijo, preostali zdravljenja ne potrebujejo, jih pa aktivno spremljamo. Neredko starejši bolniki z akutnimi levkemijami tudi niso sposobni za kakršnokoli zdravljenje razen paliativnega.

Preživetje levkemij v celoti težko komentiram, saj bi morala vsaka podvrsta levkemije imeti ločeno in posebno obdelane podatke oziroma krivuljo (kot je slika 2). So pa v vseh časovnih obdobjih krivulje preživetja brez nihanj. To je posledica dveh dejstev. Prvič, učinkovitega zdravljenja akutnih levkemij za starejše bolnike še vedno ne poznamo. Preživetje zato pri teh bolnikih ves čas ostaja enako, zelo kratko. Drugič, kronični levkemiji imata nenehno velik delež kroničnih bolnikov, ki okvirno v 50 % nikoli ne bodo potrebovali zdravljenja. Bolniki s kronično limfocitno levkemijo živijo enako dolgo ne glede na to, ali so zdravljeni ali ne. Nova zdravila tako pridejo v poštev samo za manjši del bolnikov, ki zdravljenje potrebujejo. Ker gre za kronično levkemijo, mora preteči mnogo časa, da se razkrije razlika v preživetju. Ker bolniki s kronično limfocitno levkemijo prevladujejo, odločilno določajo skupno preživetje. Podobno je s kronično mieloično levkemijo, pri kateri sicer zdravimo vsakega novoodkrita bolnika. Odkar pri zdravljenju uporabljamo zaviralce tirozin kinaz, je preživetje bolnikov dolgo in to postaja kronična bolezen, podobno kot je to dandanes okužba z virusom HIV.

Akutna limfoblastna levkemija in druge redke vrste levkemije malenkostno vplivajo na skupno krivuljo preživetja.

Razveseljivo je, da se je med letoma 2012 in 2016 izrazilo povečalo preživetje mlajših bolnikov. Pri starejših tega trenda ni zaznati. Razlog je novodobno zdravljenje akutnih levkemij večje intenzitete, ki je veliko bolj intenzivno in agresivno pri mlajših bolnikih. Večjo intenziteto omogoča sodobno hematološko podporno zdravljenje. Starejši bolniki redkeje dosežejo remisijo krvne bolezni, ne samo zaradi manj intenzivnega zdravljenja. Krvna bolezen ima pri starejših bolnikih praviloma manj ugodne genetske oziroma sebi lastne značilnosti in manj ugoden potek. Prav je, da se vedno za vsakega posameznega bolnika potrudimo, da najdemo optimalno, njemu prilagojeno zdravljenje krvne bolezni. Tudi z novimi biološkimi zdravili je podobno in neželeni učinki zdravljenja so neredko izraziti, tudi življenje ogrožajoči. A smo z novimi zdravili brez dvoma pomagali tudi starejšim bolnikom s kronično limfocitno in kronično mieloično levkemijo. Še en segment vpliva na preživetje mlajših z akutnimi levkemijami, predvsem pri tistih mladih bolnikih, ki imajo neugodne citogenetične in klinično labo-

ratorijske kazalnike. To je zdravljenje z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic, s katero zdravimo okvirno do 65. leta. Z njo lahko pri delu napovedno najbolj neugodnih bolnikov dosežemo ozdravitev levkemije.

Literatura

Anžej Doma S, Sever M, Mlakar U, Čemažar L, Škerget M, Zver S. Improved survival of patients with AML by addition of cladribine to standard DA3+7 induction chemotherapy (DAC) - single center experience at University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. *Hematology* 2018; 1: 1-2.

Zver S. Mieloične novotvorbe : akutne levkemije. V: Košnik M, Štajer D, ur. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 1158–66.

Zver S. Avtologna in alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic. V: Košnik M, Štajer D ur. *Interna medicina*. 5. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta: Slovensko zdravniško društvo: Buča, 2018: 1206–13.

Zver S. Akutne levkemije. V: Novaković S, ur., et al. *Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka*. 1. izd. Ljubljana: Mladinska knjiga, 2009: 382–9.

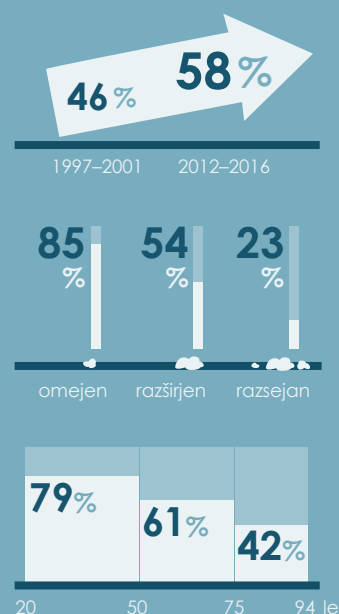
III.

PREŽIVETJE ZA VSE RAKE SKUPAJ

C00–C96 (brez C44)

VSI RAKI PRI ODRASLIH (brez kožnega)

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



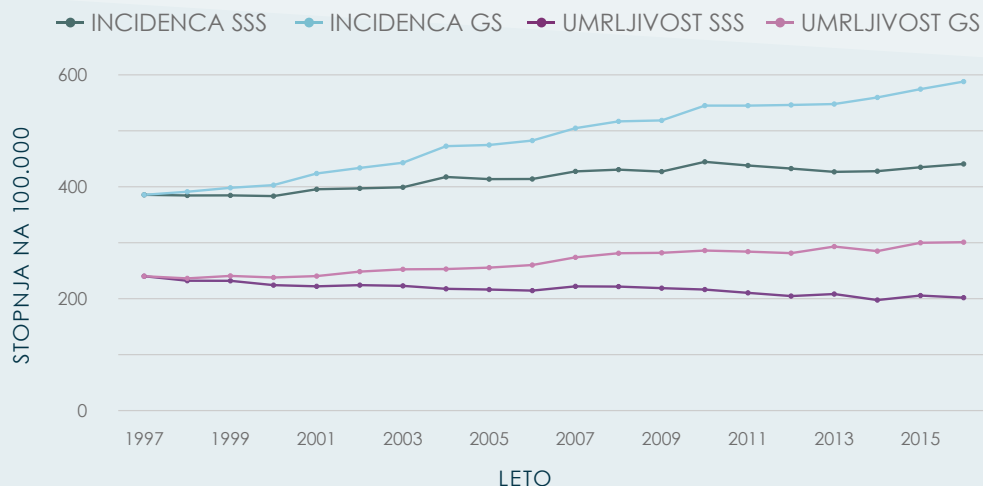
EPIDEMIOLOGIJA

Med letoma 1997 in 2016 je za katerokoli obliko raka zbolelo 234.827 ljudi, 124.721 moških in 110.106 žensk. Med njimi je imelo 37.473 bolnikov nemelanomskega kožnega raka. Ker je to zelo pogosta, a skoraj popolnoma ozdravljiva bolezen in za njo v zadnjih letih skoraj nihče več ne umre, smo te bolnike izvzeli iz analize časovnega trenda incidence in umrljivosti kot tudi iz vseh nadaljnjih izračunov preživetja.

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za rakom povprečno zbolelo 11.599 ljudi na leto, 6.411 moških in 5.188 žensk, umrlo pa 6.019 ljudi, 3.379 moških in 2.640 žensk. Kot prikazuje slika 1, so incidenčne stopnje raka v celotnem opazovanem obdobju naraščale, v zadnjem desetletnem obdobju statistično značilno za 1,5 % na leto, pri moških za 1,7 %, pri ženskah pa za 1,4 %. Porast incidenčnih stopenj v opazovanem obdobju je v več kot 70 % mogoče pripisati staranju

SLIKA 1

Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja vseh rakov skupaj (brez kožnega) v Sloveniji v letih 1997–2016.



prebivalstva. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja raka statistično značilno zviševala pri obeh spolih skupaj za 0,9 % na leto, pri moških za 0,8 % in pri ženskah za 0,9 %.

Konec decembra 2016 je med nami živelo 90.723 oseb, ki so kadarkoli zbolele za rakom. Med njimi je 9.811 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 26.212 pred enim do štirimi leti in 32.178 pred več kot desetimi leti.

	Spol		Starost			Stadij (C00–C80, brez C44)			VSI
	Moški	Ženske	20–49 let	50–74 let	75–94 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	19625	18311	6094	23917	7925	13337	12270	7876	37936
2001	% 51,7	48,3	16,1	63,1	20,9	35,2	32,3	20,8	
2002	23414	21148	6148	27355	11059	15695	14298	9261	44562
2006	% 52,5	47,5	13,8	61,4	24,8	35,2	32,1	20,8	
2007	28719	23440	6011	31744	14404	19317	16557	10758	52159
2011	% 55,1	44,9	11,5	60,9	27,6	37,0	31,7	20,6	
2012	31142	25355	5774	33972	16751	21948	16971	11717	56497
2016	% 55,1	44,9	10,2	60,1	29,7	38,9	30,0	20,7	

PREGLEDNICA 1

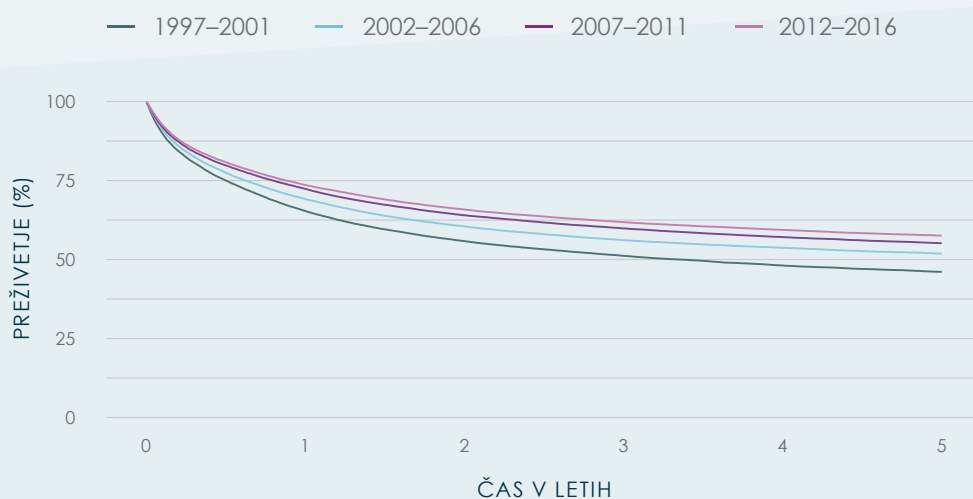
Število in delež bolnikov z rakom (brez kožnega) po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 191.154 primerov bolnikov v starosti od 20 do 94 let; 6.200 primerov (3 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla, ali pa so bili izključeni zaradi starostnih omejitev.

Glede na posamezno opazovano obdobje 6–8 % bolnikov ni imelo mikroskopsko potrjene bolezni. V vseh obdobjih je bila med vsemi mikroskopsko potrjenimi primeri najpogostejša histološka vrsta adenokarcinom, ki se je v zadnjem obdobju pojavil pri 61 % primerov. Pri 2 % primerov histološka vrsta ni bila natančneje opredeljena.

Za rakom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo nekaj več moških kot žensk, največ oseb v starosti od 50 do 74 let. Bolezen je bila pri solidnih tumorjih v največjem deležu odkrita v omejenem stadiju (preglednica 1).

Glede na osnovni način zdravljenja raka med letoma 1997 in 2016 je bil ob prvem zdravljenju največji delež bolnikov (31 %) zdravljen izključno z operacijo. Po 10 % bolnikov je bilo zdravljenih izključno s sistemskim zdravljenjem ali z operacijo v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem ali z operacijo v



SLIKA 2

Čisto preživetje bolnikov z rakom (brez kožnega) po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

kombinaciji s sistemskim zdravljenjem in obsevanjem. Izključno obsevanih je bilo 6 % bolnikov, po 5 % bolnikov je bilo operiranih v kombinaciji z obsevanjem in zdravljenih z obsevanjem v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem. Brez specifičnega prvega zdravljenja je bilo v celotnem vključenem obdobju 22 % bolnikov, delež oseb, ki niso prejele specifičnega prvega zdravljenja, se v opazovanih petletnih obdobjih ni pomembno spreminjal.

PREGLEDNICA 2

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) bolnikov z rakom (brez kožnega) po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Opazovano	1-letno	skupaj	63,5	63,0–64,0	67,1	66,6–67,5	70,4	70,0–70,8	71,7	71,3–72,1
		moški	56,8	56,1–57,5	62,1	61,5–62,7	68,4	67,8–68,9	69,7	69,2–70,2
		ženske	70,7	70,1–71,4	72,6	72,0–73,2	72,8	72,2–73,4	74,1	73,6–74,7
	3-letno	skupaj	47,0	46,5–47,5	51,1	50,7–51,6	55,2	54,8–55,6	57,3	56,9–57,7
		moški	38,5	37,8–39,2	44,6	44,0–45,3	52,1	51,5–52,6	54,4	53,8–54,9
		ženske	56,1	55,4–56,8	58,4	57,7–59,0	59,1	58,4–59,7	60,9	60,3–61,5
	5-letno	skupaj	39,8	39,3–40,3	44,2	43,7–44,7	48,2	47,8–48,6	50,4	50,0–50,9
		moški	31,3	30,7–32,0	37,3	36,7–37,9	44,7	44,1–45,3	47,4	46,8–48,0
		ženske	49,0	48,3–49,7	51,8	51,1–52,5	52,5	51,9–53,1	54,1	53,5–54,8
Čisto	1-letno	skupaj	65,4	64,9–65,9	69,1	68,7–69,6	72,4	72,0–72,8	73,6	73,2–74,0
		moški	59,0	58,3–59,8	64,5	63,9–65,2	70,7	70,2–71,3	71,9	71,4–72,4
		ženske	72,2	71,5–72,9	74,2	73,6–74,8	74,4	73,8–75,0	75,6	75,1–76,2
	3-letno	skupaj	51,2	50,6–51,7	56,1	55,6–56,6	59,9	59,4–60,3	61,9	61,4–62,3
		moški	43,3	42,5–44,1	50,3	49,6–51,0	57,5	56,9–58,2	59,7	59,0–60,3
		ženske	59,6	58,8–60,4	62,5	61,8–63,3	62,7	62,0–63,4	64,5	63,9–65,2
	5-letno	skupaj	46,1	45,5–46,7	51,8	51,3–52,4	55,1	54,6–55,7	57,6	57,1–58,1
		moški	38,4	37,6–39,2	45,9	45,1–46,7	52,8	52,1–53,5	55,8	55,0–56,5
		ženske	54,3	53,4–55,1	58,4	57,6–59,3	58,0	57,3–58,8	59,9	59,1–60,6

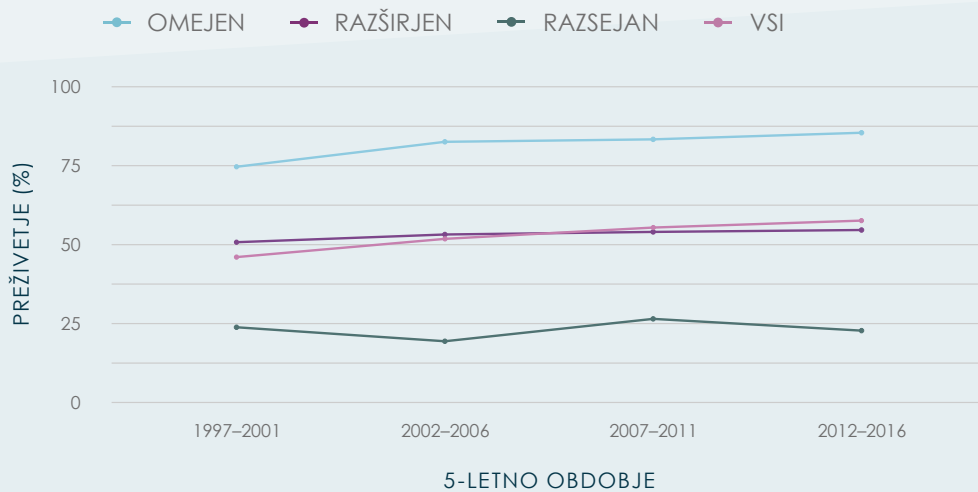
V celotnem opazovanem obdobju so operacije raka izvajali v večini bolnišnic. Največ operacij v zadnjem petletnem obdobju so opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (31 %), na Onkološkem inštitutu Ljubljana (23 %) in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (17 %). V celotnem opazovanem obdobju so tudi sistemsko zdravljenje raka izvajali v večini bolnišnic. Bolniki so v sklopu prvega zdravljenja v zadnjem petletnem obdobju prejeli sistemsko zdravljenje v največjem deležu na Onkološkem inštitutu Ljubljana (65 %), v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (12 %) ter Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (10 %).

Preživetje raka se glede na leto postavitve diagnoze postopoma viša (slika 2, preglednica 2). V 20 letih se je petletno čisto preživetje povišalo za slabih 12 odstotnih točk. Čisto petletno preživetje je bilo v

SLIKA 3

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom (brez kožnega) po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.





SLIKA 4

Petletno čisto preživetje bolnikov z rakom (C00–C80, brez C44) po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.

prvih dveh opazovanih obdobjih, med letoma 1997 in 2006, pri ženskah precej boljše kot pri moških, razlika je bila 13–16 odstotnih točk. V zadnjih dveh obdobjih, od leta 2007 do 2016, se je preživetje moških približalo preživetju žensk in je bilo v zadnjem opazovanem obdobju, od leta 2012 do 2016, 56-odstotno, pri ženskah pa 60-odstotno (preglednica 2).

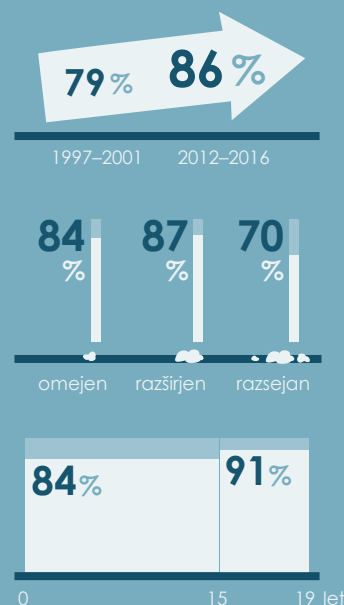
Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z rakom. Petletno čisto preživetje je najnižje pri starih 75–94 let. V zadnjih 20 letih se je v tej skupini izboljšalo za nekaj več kot 7 odstotnih točk. Preživetje oseb ob diagnozi, starih od 20 do 49 let, je najvišje v primerjavi z drugimi starostnimi skupinami ter se je med letoma 2012 in 2016 izboljšalo v primerjavi z leti od 1997 do 2001 za 15 odstotnih točk (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem se je v 20 letih povišalo za slabih 11 odstotnih točk in je v zadnjem obdobju doseglo 85 %. Petletno čisto preživetje bolnikov z razširjenim stadijem se približuje 55 %, pri bolnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi pa je petletno čisto preživetje le nekaj manj kot 23 % in se s časom značilno ne izboljšuje.

C00–C96 (brez C44)

RAKI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKIH (do 20 let)

5-LETNO ČISTO PREŽIVETJE



EPIDEMIOLOGIJA

V zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, je v Sloveniji za rakom zbolelo povprečno 74 otrok in mladostnikov na leto, od tega 17 otrok in mladostnikov za levkemijo (od tega 12 primerov akutne limfoblastne levkemije in 3 primeri akutne mieloične levkemije), 12 za limfomom (približno polovica je Hodgkinovih limfomov in polovica ne-Hodgkinovih limfomov) in 12 za malignim možganskim tumorjem. Povprečno je v zadnjem petletnem obdobju umrlo 9 otrok in mladostnikov na leto, od tega sta umrla 2 otroka zaradi levkemije, 1 zaradi limfoma in 3 zaradi malignega možganskega tumorja. Slika 1 prikazuje časovni trend incidence in umrljivosti otroških rakov. V zadnjih desetih letih se je groba incidenčna stopnja pri vseh otroških rakah skupaj zviševala za 1,8 % na leto, pri levkemijah se je zniževala za 0,4 %, pri limfomih se je zviševala za 0,9 %, pri malignih možganskih tumorjih pa za 1,6 % na leto. Med letoma 2007 in 2016 se je groba umrljivostna stopnja zniževala, pri vseh otroških rakah skupaj za 4,5 % na leto, pri levkemijah za 9,2 %, pri limfomih in malignih možganskih tumorjih pa ostaja na enaki ravni. Incidenčni in umrljivostni trendi sicer niso statistično značilni, nakazujejo pa stabilno incidenco in rahlo zniževanje umrljivosti.

Konec decembra 2016 je med nami živel 1.981 oseb, ki so zbolele za rakom pred 20. letom. Med njimi je 71 oseb prejelo diagnozo pred manj kot enim letom, 245 pred enim do štirimi leti in 1.396 pred več kot desetimi leti.

V nadaljnjo analizo je bilo vključenih 1.379 primerov bolnikov v starosti od 0 do 19 let; 5 primerov (0,4 %) ni bilo ustreznih, ker jim je bila diagnoza postavljena na isti dan, kot je oseba umrla.

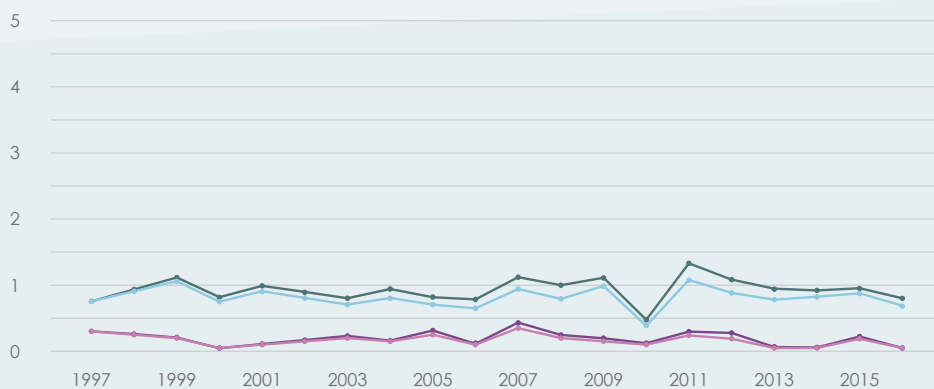
Za rakom pred 20. letom je v vseh vključenih obdobjih zbolelo nekoliko več dečkov kot deklic. Ugotovitev velja tako za vse rake skupaj kot posebej za levkemije, limfome in za maligne možganske tumorje. Med vsemi zbolelimi je največji delež mladostnikov, starih med 15 in 19 let, sledijo otroci, stari od 0 do 4 leta. Skoraj polovica otrok z levkemijo zbolijo do 5. leta starosti, nasprotno pa je pri limfomih, kjer je polovica zbolelih ob diagnozi stara 15 do 19 let. Delež solidnih tumorjev (C00–C80, brez C44), ki so odkriti v omejeni obliki, se s časom veča. V zadnjem obdobju dosega 64 %, 12 % rakov je odkritih v razsejanem stadiju. Le štirje bolniki v celotnem opazovanem obdobju niso imeli določenega stadija ob diagnozi. Tretjina limfomov je odkrita v tretjem in četrtem stadiju (preglednica 1), pri limfomih 14 % bolnikom, diagnosticiranih med letoma 2012 in 2016, stadij ni bil določen.

SLIKA 1

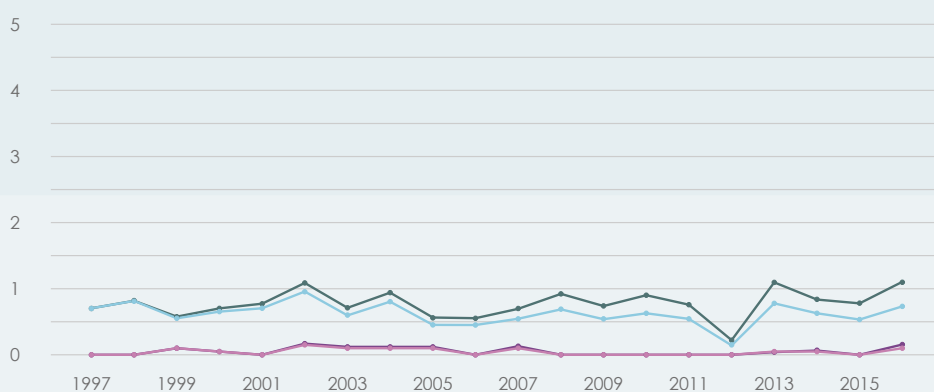
Groba (GS) in starostno standardizirana (SSS) incidenčna in umrljivostna stopnja rakov pri otrocih in mladostnikih (levkemije, limfomi, maligni možganski tumorji ter vsi raki skupaj, brez kožnega) v Sloveniji v letih 1997–2016.

STOPNJA NA 100.000

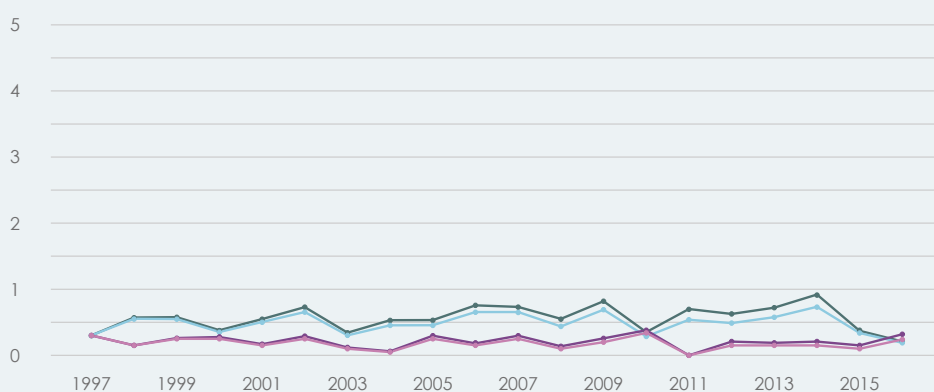
LEVKEMIJE



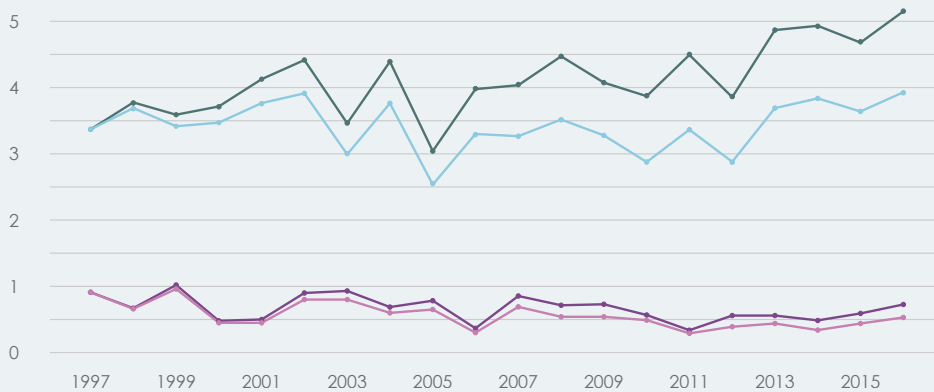
LIMFOMI



MALIGNI MOŽGANSKI TUMOR



VSI RAKI SKUPAJ (BREZ KOŽNEGA)



ČAS V LETIH

- INCIDENCA SSS
- INCIDENCA GS
- UMRLJIVOST SSS
- UMRLJIVOST GS

PREGLEDNICA 1

Število in delež otrok in mladostnikov z rakom (levkemijo, limfomom, malignim možganskim tumorjem ter vsemi raki skupaj, brez kožnega) po spolu, starosti, stadiju in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

LEVKEMIJE

	Spol		Starost				VSI
	Dečki	Deklice	0–4 leta	5–9 let	10–14 let	15–19 let	
1997	44	43	30	16	16	25	87
2001	% 50,6	49,4	34,5	18,4	18,4	28,7	
2002	41	32	33	13	8	19	73
2006	% 56,2	43,8	45,2	17,8	11,0	26,0	
2007	44	40	37	17	13	17	84
2011	% 52,4	47,6	44,1	20,2	15,5	20,2	
2012	42	40	37	21	14	10	82
2016	% 51,2	48,8	45,1	25,6	17,1	12,2	

LIMFOMI

	Spol		Starost				Stadij (Ann Arbor)			VSI
	Dečki	Deklice	0–4 let	5–9 let	10–14 let	15–19 let	I	II	III+IV	
1997	35	32	7	6	16	38	13	24	28	67
2001	% 52,2	47,8	10,5	9,0	23,9	56,7	19,4	35,8	41,8	
2002	41	23	7	11	15	31	12	25	25	64
2006	% 64,1	35,9	10,9	17,2	23,4	48,4	18,8	39,1	39,1	
2007	36	24	4	10	18	28	4	27	21	60
2011	% 60,0	40,0	6,7	16,7	30,0	46,7	6,7	45,0	35,0	
2012	37	20	3	17	7	30	8	22	19	57
2016	% 64,9	35,1	5,3	29,8	12,3	52,6	14,0	38,6	33,3	

MALIGNI MOŽGANSKI TUMOR

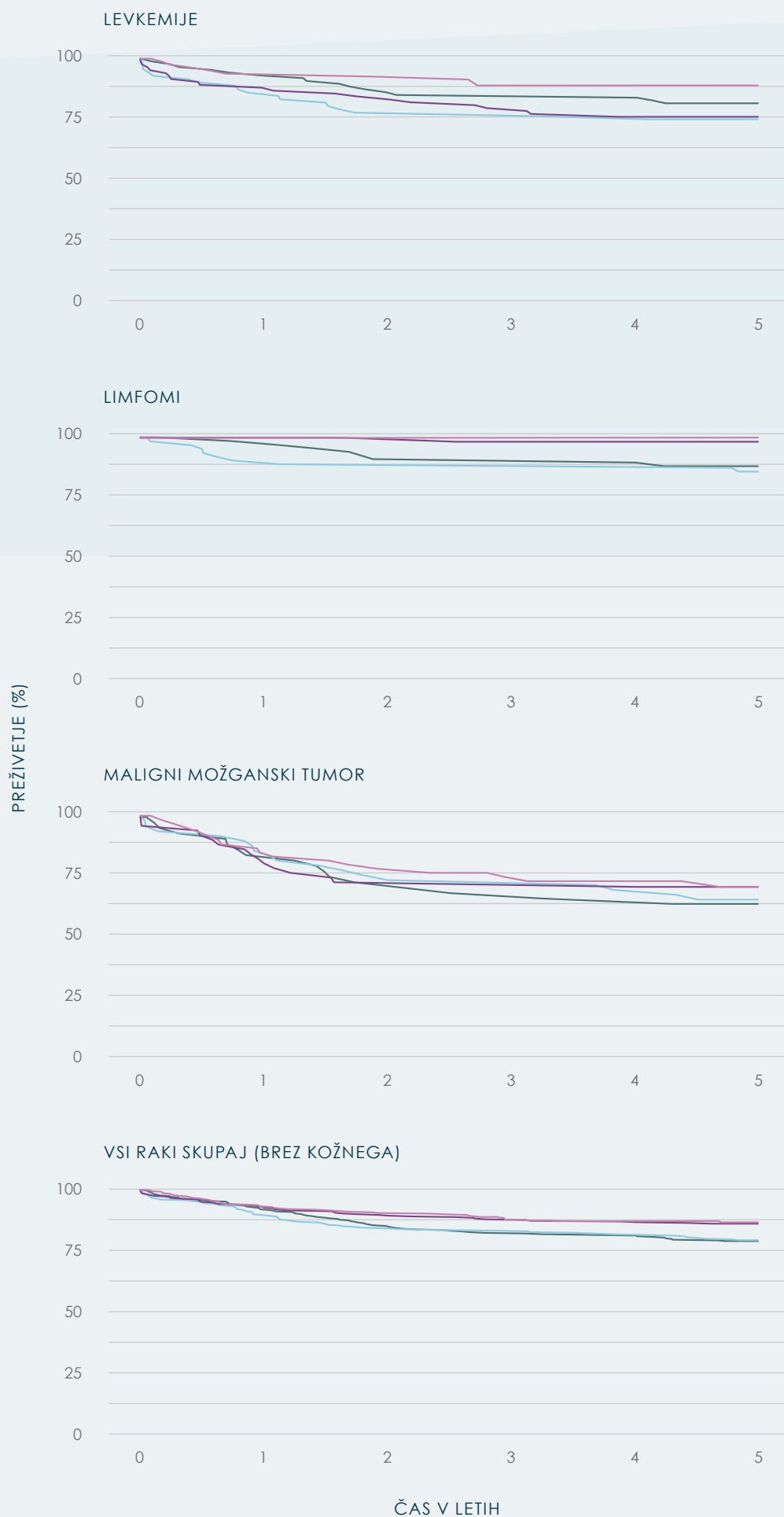
	Spol		Starost				Stadij			VSI
	Dečki	Deklice	0–4 let	5–9 let	10–14 let	15–19 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	33	12	11	10	11	13	43	2	0	45
2001	% 73,3	26,7	24,4	22,2	24,4	28,9	95,6	4,4	0,0	
2002	34	16	21	10	7	12	46	2	2	50
2006	% 68,0	32,0	42,0	20,0	14,0	24,0	92,0	4,0	4,0	
2007	28	24	17	16	9	10	48	1	3	52
2011	% 53,9	46,2	32,7	30,8	17,3	19,2	92,3	1,9	5,8	
2012	34	26	19	19	11	11	58	1	1	60
2016	% 56,7	43,3	31,7	31,7	18,3	18,3	96,7	1,7	1,7	

VSI RAKI SKUPAJ (BREZ KOŽNEGA)

	Spol		Starost				Stadij (C00–C80, brez C44)			VSI
	Dečki	Deklice	0–4 leta	5–9 let	10–14 let	15–19 let	Omejen	Razširjen	Razsejan	
1997	205	146	93	48	78	132	116	59	20	351
2001	% 58,4	41,6	26,5	13,7	22,2	37,6	59,2	30,1	10,2	
2002	180	149	96	49	51	133	114	52	21	329
2006	% 54,7	45,3	29,2	14,9	15,5	40,4	60,6	27,7	11,2	
2007	170	161	89	53	69	120	126	33	18	331
2011	% 51,4	48,6	26,9	16,0	20,9	36,3	70,8	18,5	10,1	
2012	200	168	104	74	56	134	144	53	27	368
2016	% 54,4	45,7	28,3	20,1	15,2	36,4	64,0	23,6	12,0	

SLIKA 2

Čisto preživetje otrok in mladostnikov z rakom (levkemijo, limfomom, malignim možganskim tumorjem ter vsemi raki skupaj, brez kožnega) po obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.



Več kot 95 % bolnikov z otroškimi raki je bilo v opazovanem obdobju specifično zdravljenih, velika večina v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Tri četrtine bolnikov z levkemijo je prejelo izključno sistemsko zdravljenje, 18 % jih je bilo ob sistemskem zdravljenju še obsevanih. Delež dodatno obsevanih se je v 20 letih skoraj prepolovil. Tudi pri bolnikih z limfomi se manjša delež tistih, pri katerih je bila sistemskemu zdravljenju priključena radioterapija. V zadnjem obdobju je bilo takih bolnikov 40 %, zdravljenih izključno s sistemskim zdravljenjem pa jih je bilo 51 %. Večina (84 %) bolnikov z možganskim tumorjem je operiranih. V 21 % sta operaciji priključena še sistemsko zdravljenje in radioterapija, v 14 % je operaciji dodano sistemsko zdravljenje in v 11 % radioterapija.

Čisto preživetje otroških rakov se glede na leto postavitve diagnoze postopoma povečuje (slika 2, preglednici 2A in 2B). V 20 letih se je petletno čisto preživetje za vse otroške rake skupaj povečalo za več kot 7 odstotnih točk, pri limfomih celo za 12 odstotnih točk. Pri obeh spolih se preživetje izboljšuje. Dečki sicer dosegajo nekoliko slabše preživetje, vendar se razlika sčasoma manjša (preglednici 2A in 2B).

PREGLEDNICA 2.A

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) otrok in mladostnikov z levkemijo in limfomi po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Levkemije										
Opazovano	1-letno	skupaj	92,0	86,4–97,9	84,9	77,1–93,6	86,9	80,0–94,4	92,7	87,2–98,5
		dečki	93,2	86,0–100,0	87,8	78,3–98,4	88,6	79,7–98,5	90,5	82,0–99,9
		deklice	90,7	82,4–99,8	81,3	68,8–96,0	85,0	74,6–96,8	95,0	88,5–100,0
	3-letno	skupaj	83,9	76,5–92,0	76,7	67,6–87,1	78,6	70,3–87,9	87,8	81,0–95,2
		dečki	81,8	71,2–94,1	78,1	66,4–91,8	75,0	63,2–89,0	83,3	72,8–95,4
		deklice	86,1	76,3–97,1	75,0	61,4–91,6	82,5	71,5–95,2	92,5	84,7–100,0
	5-letno	skupaj	80,5	72,5–89,2	74,0	64,6–84,8	75,0	66,3–84,9	87,8	81,0–95,2
		dečki	77,3	65,8–90,7	73,2	60,8–88,1	70,5	58,2–85,3	83,3	72,8–95,4
		deklice	83,7	73,4–95,5	75,0	61,4–91,6	80,0	68,5–93,4	92,5	84,7–100,0
Čisto	1-letno	skupaj	92,0	86,5–97,9	85,0	77,2–93,5	86,9	80,1–94,4	92,7	87,3–98,5
		dečki	93,2	86,2–100,0	87,8	78,5–98,3	88,7	79,9–98,4	90,5	82,1–99,7
		deklice	90,7	82,5–99,7	81,3	69,0–95,7	85,0	74,8–96,7	95,0	88,6–100,0
	3-letno	skupaj	84,0	76,6–92,0	76,8	67,7–87,0	78,6	70,4–87,8	87,8	81,1–95,2
		dečki	81,9	71,4–94,0	78,1	66,5–91,7	75,1	63,4–88,8	83,4	73,0–95,3
		deklice	86,1	76,4–97,0	75,0	61,7–91,3	82,5	71,7–95,0	92,5	84,8–100,0
	5-letno	skupaj	80,6	72,7–89,3	74,1	64,7–84,8	75,1	66,4–84,9	87,9	81,1–95,2
		dečki	77,4	66,1–90,7	73,3	61,0–88,0	70,5	58,4–85,2	83,4	73,0–95,3
		deklice	83,8	73,6–95,4	75,0	61,7–91,3	80,1	68,7–93,3	92,6	84,8–100,0
Limfomi										
Opazovano	1-letno	skupaj	97,0	93,0–100,0	89,1	81,7–97,1	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
		dečki	94,3	86,9–100,0	82,9	72,2–95,3	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
		deklice	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
	3-letno	skupaj	89,6	82,5–97,2	87,5	79,8–96,0	96,7	92,2–100,0	98,3	94,9–100,0
		dečki	82,9	71,3–96,3	80,5	69,2–93,6	97,2	92,0–100,0	97,3	92,2–100,0
		deklice	96,9	91,0–100,0	100,0	100,0–100,0	95,8	88,2–100,0	100,0	100,0–100,0
	5-letno	skupaj	86,6	78,8–95,1	84,4	75,9–93,8	96,7	92,2–100,0	98,3	94,9–100,0
		dečki	82,9	71,3–96,3	78,1	66,4–91,8	97,2	92,0–100,0	97,3	92,2–100,0
		deklice	90,6	81,1–100,0	95,7	87,7–100,0	95,8	88,2–100,0	100,0	100,0–100,0
Čisto	1-letno	skupaj	97,1	93,1–100,0	89,1	81,8–97,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
		dečki	94,3	87,1–100,0	83,0	72,3–95,1	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
		deklice	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0
	3-letno	skupaj	89,6	82,7–97,2	87,5	79,9–96,0	96,7	92,3–100,0	98,3	95,0–100,0
		dečki	83,0	71,6–96,1	80,5	69,4–93,4	97,3	92,1–100,0	97,4	92,4–100,0
		deklice	96,9	91,2–100,0	100,0	100,0–100,0	95,9	88,4–100,0	100,0	100,0–100,0
	5-letno	skupaj	86,7	79,0–95,2	84,5	76,1–93,8	96,7	92,3–100,0	98,4	95,1–100,0
		dečki	83,0	71,6–96,1	78,2	66,7–91,8	97,3	92,1–100,0	97,5	92,5–100,0
		deklice	90,7	81,3–100,0	95,8	87,9–100,0	95,9	88,4–100,0	100,0	100,0–100,0

Slika 3 prikazuje vpliv starosti na preživetje bolnikov z otroškim rakom. Petletno čisto preživetje je v vseh opazovanih obdobjih podobno v starostnih skupinah od 0 do 14 let in od 15 do 19 let. V prvih dveh opazovanih obdobjih, med letoma 1997 in 2006, je bilo nekoliko boljše v starostni skupini od 0 do 14 let, v zadnjih dveh obdobjih, med letoma 2007 in 2016, pa v starostni skupini od 15 do 19 let. V zadnjem opazovanem obdobju, od leta 2012 do 2016, dosega 84–91 % (slika 3).

Kako pomemben je stadij ob diagnozi, kaže slika 4. Petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov s solidnim tumorjem v omejenem in regionalno razširjenem stadiju v zadnjih desetih letih dosega 85 % ali več. Pri otrocih in mladostnikih z razsejano boleznijo ob diagnozi je petletno čisto preživetje 70 %. Vsi bolniki z limfomi, diagnosticiranimi v prvem in drugem stadiju, so preživel pet let. Petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov z rakom v vseh stadijih skupaj se izboljšuje.

Preživetje / Obdobje		1997 2001	(95% IZ)	2002 2006	(95% IZ)	2007 2011	(95% IZ)	2012 2016	(95% IZ)	
Možgani										
Opazovano	1-letno	skupaj	82,2	71,8–94,2	84,0	74,4–94,8	80,8	70,7–92,2	83,3	74,4–93,3
		dečki	81,8	69,7–96,1	79,4	66,9–94,2	82,1	69,1–97,6	88,2	78,0–99,8
		deklice	83,3	64,7–100,0	93,8	82,6–100,0	79,2	64,5–97,2	76,9	62,3–95,0
	3-letno	skupaj	66,7	54,2–82,0	72,0	60,6–85,6	71,2	59,9–84,6	73,3	62,9–85,4
		dečki	63,6	49,2–82,4	64,7	50,5–82,9	71,4	56,5–90,3	73,4	59,9–89,9
		deklice	75,0	54,1–100,0	87,5	72,7–100,0	70,8	54,8–91,6	73,1	57,9–92,3
5-letno	skupaj	62,2	49,6–78,1	64,0	52,0–78,8	69,2	57,8–83,0	69,2	58,2–82,3	
	dečki	60,6	46,0–79,8	61,8	47,4–80,5	67,9	52,6–87,6	70,4	56,5–87,6	
	deklice	66,7	44,7–99,5	68,8	49,4–95,7	70,8	54,8–91,6	67,0	50,2–89,4	
Čisto	1-letno	skupaj	82,3	71,9–94,1	84,0	74,6–94,7	80,8	70,9–92,1	83,4	74,5–93,2
		dečki	81,9	69,9–95,9	79,4	67,1–94,0	82,2	69,4–97,3	88,3	78,2–99,6
		deklice	83,4	65,5–100,0	93,8	82,9–100,0	79,2	64,8–96,8	76,9	62,6–94,5
	3-letno	skupaj	66,7	54,4–81,8	72,1	60,7–85,5	71,2	60,0–84,5	73,3	63,0–85,3
		dečki	63,7	49,5–82,1	64,8	50,8–82,6	71,5	56,8–89,9	73,5	60,2–89,7
		deklice	75,0	55,0–100,0	87,6	73,2–100,0	70,9	55,2–91,0	73,1	58,2–91,8
	5-letno	skupaj	62,4	49,8–78,0	64,1	52,2–78,7	69,3	57,9–82,9	69,3	58,4–82,2
		dečki	60,8	46,4–79,6	61,9	47,7–80,2	67,9	52,9–87,2	70,4	56,8–87,4
		deklice	66,7	45,6–97,6	68,8	50,1–94,6	70,9	55,2–91,0	67,0	50,6–88,7
Vsi raki skupaj, brez kožnega										
Opazovano	1-letno	skupaj	91,7	88,9–94,7	89,4	86,1–92,8	92,8	90,0–95,6	92,9	90,4–95,6
		dečki	90,7	86,9–94,8	86,1	81,2–91,3	93,5	89,9–97,3	93,5	90,2–97,0
		deklice	93,2	89,1–97,3	93,3	89,4–97,4	91,9	87,8–96,2	92,3	88,3–96,4
	3-letno	skupaj	82,1	78,1–86,2	83,0	79,0–87,1	87,6	84,1–91,2	87,4	84,1–90,9
		dečki	78,5	73,1–84,4	78,9	73,2–85,1	86,5	81,5–91,8	85,4	80,7–90,5
		deklice	87,0	81,7–92,6	87,9	82,8–93,3	88,8	84,1–93,8	89,9	85,4–94,5
5-letno	skupaj	78,6	74,5–83,0	79,0	74,8–83,6	85,8	82,1–89,6	86,4	82,9–90,0	
	dečki	75,1	69,4–81,3	75,6	69,5–82,1	84,1	78,8–89,8	84,3	79,4–89,6	
	deklice	83,6	77,8–89,8	83,2	77,4–89,4	87,6	82,6–92,8	88,8	83,9–93,9	
Čisto	1-letno	skupaj	91,8	89,0–94,7	89,4	86,1–92,8	92,8	90,0–95,6	93,0	90,4–95,6
		dečki	90,8	86,9–94,8	86,2	81,3–91,3	93,6	89,9–97,3	93,5	90,2–97,0
		deklice	93,2	89,2–97,4	93,3	89,4–97,4	92,0	87,9–96,2	92,3	88,3–96,4
	3-letno	skupaj	82,2	78,2–86,3	83,1	79,1–87,2	87,7	84,2–91,3	87,5	84,2–91,0
		dečki	78,7	73,3–84,5	79,0	73,2–85,1	86,6	81,6–91,8	85,5	80,7–90,6
		deklice	87,0	81,8–92,6	88,0	82,9–93,4	88,9	84,1–93,9	89,9	85,5–94,6
	5-letno	skupaj	78,8	74,6–83,2	79,2	74,9–83,7	85,9	82,2–89,7	86,5	83,0–90,1
		dečki	75,3	69,7–81,5	75,7	69,7–82,3	84,2	78,9–89,9	84,5	79,6–89,7
		deklice	83,7	77,9–89,9	83,3	77,5–89,5	87,7	82,7–92,9	88,8	84,0–94,0

PREGLEDNICA 2.B

Eno-, tri- in petletno opazovano in čisto preživetje (s 95-odstotnim intervalom zaupanja – IZ) otrok in mladostnikov z malignim možganskim tumorjem ter vsemi raki skupaj, brez kožnega, po spolu in obdobju postavitve diagnoze v Sloveniji v letih 1997–2016.

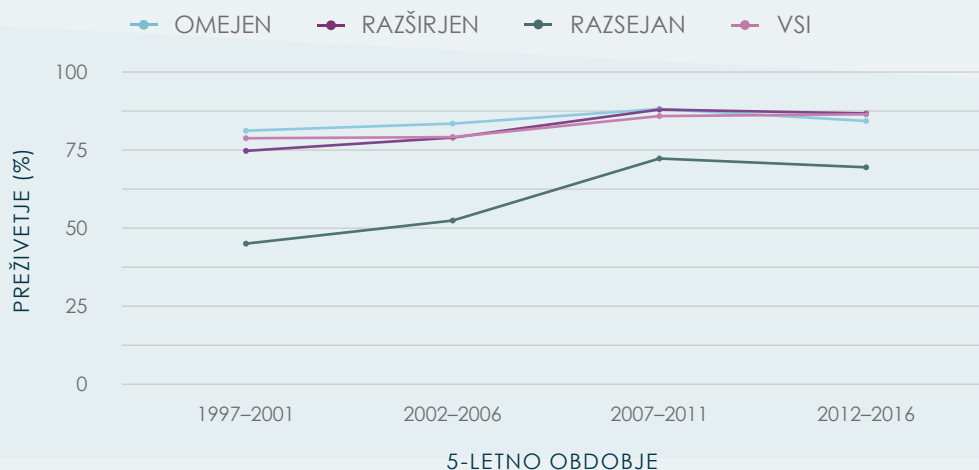
SLIKA 3

Petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov z rakom (vsi raki brez kožnega) po starostnih skupinah v Sloveniji v letih 1997–2016.



SLIKA 4

Petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov s solidnim tumorjem (C00-C80, brez C44) po stadiju v Sloveniji v letih 1997–2016.



KLINIČNI KOMENTAR

Janez Jazbec

Rak je v otroškem obdobju redka bolezen, saj je manj kot 1 % vseh novoodkritih primerov v populaciji. Kljub redkosti pa je eden najpogostejših bolezenskih vzrokov umrljivosti otrok in mladostnikov v razvitem svetu. Gre za zelo heterogeno skupino bolezni, katerih zdravljenje zahteva specifično multidisciplinarno timsko obravnavo že zgodaj, v fazi diagnostike, zato nekoliko preseneča dejstvo, da okoli 10 % bolnikov v tej starostni skupini začneja specifično zdravljenje zunaj ustanov, kjer so za tako zdravljenje usposobljeni.

Akutne levkemije so najpogostejša maligna bolezen otrok in mladostnikov. Število primerov v opazovanem obdobju je bolj ali manj konstantno, brez izrazitega trenda. V večini primerov gre za akutno limfoblastno levkemijo, manjši delež je akutna mieloblastna levkemija. Kronične levkemije v otroškem obdobju niso pogosta bolezen. Zdravljenje levkemij pri otrocih je v opazovanem obdobju temeljilo na večtrinem kemoterapevtskem zdravljenju v kombinaciji s profilaktičnim obsevanjem nevrokraniuma. Število otrok, pri katerih je radioterapija potrebna, se postopoma zmanjšuje, predvsem zaradi dodatnih intratekalnih aplikacij citostatikov.

Pri interpretaciji rezultatov analize preživetja levkemij v otroškem obdobju je treba upoštevati dejstvo, da je pomembna razlika v preživetju bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo in bolnikov z akutno mieloblastno levkemijo. Predvsem pri akutni limfoblastni levkemiji, kjer je s trenutnimi shemami zdravljenja stopnja preživetja dosegla in preseгла 90 %, je vtis, da je dosežen plato, ki ga bo morda mogoče preseči z uvedbo novih metod zdravljenja, predvsem z uporabo monoklonskih protiteles ter tehnologije CAR celic T.

Specifika ne-Hodgkinovih limfomov otroške dobe je, da gre v večini primerov za zelo maligne limfome, ki se na zdravljenje klinično odzivajo podobno kot akutne limfoblastne levkemije. Medtem ko zdravljenje zrelih B-celičnih limfomov (Burkittov limfom) temelji na visoko intenzivnih kemoterapevtskih blokkih brez vzdrževalnega zdravljenja, je zdravljenje T-celičnih in prekursorjskih B-celičnih ne-Hodgkinovih limfomov pri otrocih skoraj identično s shemami zdravljenja akutne limfoblastne levkemije.

Pri zdravljenju Hodgkinove bolezni pri otrocih in mladostnikih smo v zadnjem obdobju prešli na shemo EuroNet, v kateri je z implementacijo ocene zgodnjega odziva na uvodno kemoterapijo s preiskavo PET/CT znatno omejena vloga radioterapije. S tem naj bi ob ohranitvi visoke stopnje dolgoročnega preživetja predvsem zmanjšali pojav poznih posledic zdravljenja.

Tumorji osrednjega živčevja so najpogostejši solidni tumorji otroške dobe, saj predstavljajo okoli 20 % malignih bolezni otrok in mladostnikov. Največ je malignih gliomov. Pri histološko neopredeljenih primerih gre v največji meri za gliome ponsa, pri katerih diagnoza temelji na radioloških kriterijih. Zdravljenje otrok s tumorji osrednjega živčevja temelji na kirurškem zdravljenju v kombinaciji z radioterapijo in kemoterapevtskim zdravljenjem. Kljub izboljšanju radioterapevtskih tehnik in intenziviranju kemoterapevtskih shem dramatičnih trendov pri izboljšanju preživetja ni zaznati. V starostni skupini od 0 do 4 let je preživetje med letoma 1997 in 2001 s 46 % zraslo na 79 %, med letoma 2012 in 2016 pa zaznavamo obrnjen trend v starostni skupini od 10 do 14 let. Ob tem je treba upoštevati dejstvo, da je število primerov, vključenih v analizo, zelo majhno.

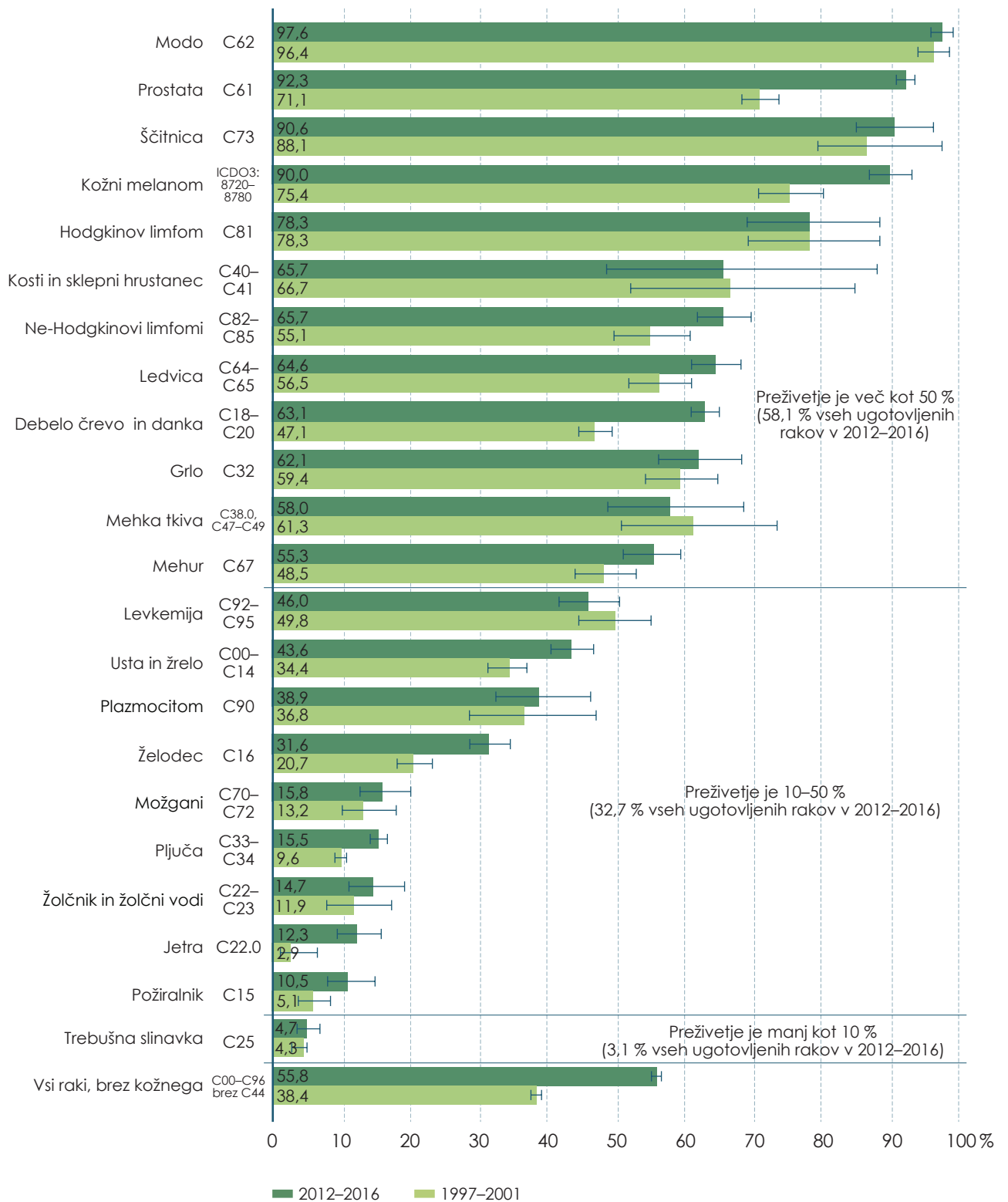
IV.

SKUPNE UGOTOVITVE IN IZZIVI ZA PRIHODNOST

PREGLED NAJPOMEMBNEJŠIH UGOTOVITEV

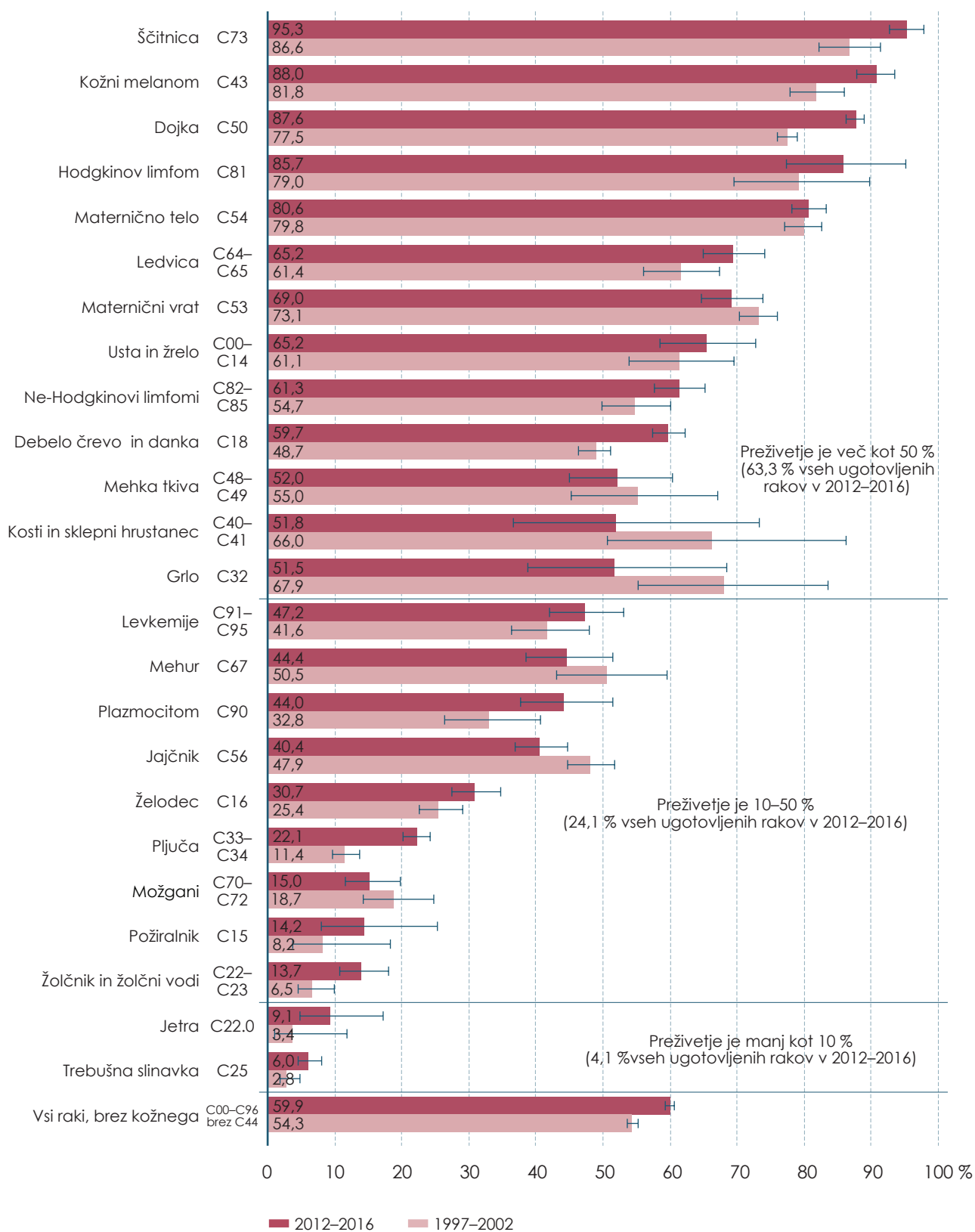
1. Preživetje slovenskih bolnikov z rakom se s časom povečuje. V zadnjih 20 letih (1997–2016) se je petletno čisto preživetje povečalo za dobrih 11 odstotnih točk. Občutno večja je rast pri moških, kjer se je petletno čisto preživetje povečalo za 17 odstotnih točk (z 38 % na 55 %). Pri ženskah je petletno čisto preživetje zraslo za 6 odstotnih točk (s 54 % na 60 %).
2. Ključna za preživetje bolnikov z rakom sta še vedno starost in stadij ob diagnozi. Petletno čisto preživetje je najmanjše pri starih 75–94 let, se je pa tudi v skupini najstarejših bolnikov v zadnjih 20 letih izboljšalo za 7 odstotnih točk. Petletno čisto preživetje bolnikov z omejenim stadijem se je v 20 letih povečalo za dobrih 10 odstotnih točk. Preživetje pri bolnikih z razsejanim stadijem se ne izboljšuje.
3. Pri obeh spolih so se v zadnjih 20 letih značilno povečala petletna čista preživetja pri treh pogostih rakih: raku na debelem črevesu in danki (za 14 odstotnih točk, z 48 % na 62 %), kožnem melanomu (za skoraj 12 odstotnih točk, z 79 % na 90 %) ter pri pljučnem raku (za 8 odstotnih točk, z 10 % na 18 %). Rezultat odraža zgodnejšo diagnostiko in napredek pri sistemskem zdravljenju. Kljub napredku ostaja preživetje bolnikov s pljučnim rakom še vedno majhno.
4. Občuten je tudi napredek pri obeh najpogostejših rakih po spolu: raku dojke pri ženskah in raku prostate pri moških. Petletno čisto preživetje bolnic z rakom dojke se je v zadnjih 20 letih povečalo za dobrih 10 odstotnih točk, petletno čisto preživetje bolnikov z rakom prostate pa celo za več kot 20 odstotnih točk. Velik napredek pri raku prostate je verjetno samo navidezen. V obravnavnem obdobju smo v Sloveniji precej nekritično uporabljali testiranje PSA, s katerim smo odkrivali tudi tiste rake prostate, ki se razvijajo počasi in moškimi za časa življenja ne bi povzročali težav. S tem umetno podaljšamo preživetje, saj bolezen odkrijemo prej, vendar potek bolezni s tem ni spremenjen.
5. V skupino rakov, kjer napredka s časom ni opaziti ali pri katerih preživetje še vedno ostaja majhno, spadajo rak trebušne slinavke, rak požiralnika, raki jeter, žolčnika in žolčnih vodov ter možganski tumorji.
6. V raziskavi CONCORD-3 smo primerjali petletna čista preživetja odraslih bolnikov s 15 različnimi vrstami raka, zbolelimi med letoma 2000 in 2014, v 26 evropskih državah. Preživetja slovenskih bolnikov z rakom so v večini primerov v drugi polovici lestvice, kar nam daje dobro osnovo za razmislek o izboljšavah v prihodnje.
7. Med bolniki z rakom je manj kot 1 % otrok in mladostnikov: zbolevalo predvsem za levkemijami, tumorji osrednjega živčevja in limfomi in imajo boljše petletno preživetje kot odrasli. V zadnjih 20 letih (1997–2001 in 2012–2016) se je petletno čisto preživetje otrok in mladostnikov, zbolelih za rakom, povečalo za več kot 7 odstotnih točk (z 79 % na 86 %).

Moški



Petletno čisto preživetje bolnikov (s 95-odstotnim intervalom zaupanja), zbolelih za izbranimi raki, v letih 1997-2001 in 2012-2016 po spolu (moški - str. 210, ženske - str. 211).

Ženske



KAKO OBVLADUJEMO EPIDEMIJO SODOBNEGA SVETA PRI NAS?

Branko Zakotnik, koordinator Državnega programa obvladovanja raka

Kaj se je v 20 letih spremenilo na področju obvladovanja raka v Sloveniji, nam povedo v tej publikaciji prikazani podatki. Kaj narediti pri obvladovanju epidemije današnjega časa, kje bi lahko naredili več?

Razvoj medicinske znanosti, onkologije in molekularne biologije je v zadnjih 20 letih na področje onkologije prinesel vrsto revolucionarnih spoznanj, ki brez dvoma vplivajo in bodo še bolj v bodoče na preživetje bolnikov z rakom. A preživetje ni edino merilo, kako raka obvladujemo. Zelo pomembno merilo je incidenca in seveda kakovost preživetja (življenja), ki ju podatki o preživetju žal ne prikazujejo. Vsi nacionalni programi za obvladovanje raka, vključno z našim, imajo za prvi strateški cilj znižanje incidence, zato bom poleg preživetja na osnovi podatkov, predstavljenih v tej publikaciji, komentiral na kratko tudi incidenco. Rezultanta incidence in preživetja pa je umrljivost, podatek, ki se poleg incidence pogosto pojavlja pri primerjavi držav kot merilo obvladovanja raka.

Incidenca. Na incidenco vplivajo starostna struktura prebivalstva, genetski dejavniki, dejavniki življenjskega sloga in okolja, v katerem bivamo, ter tudi to, kako natančno beležimo incidenco. Vse napovedi o izrednem porastu incidence do leta 2030 nas zares prestrašijo – velik del predvidenega povečanja števila novih bolnikov je mogoče pripisati staranju prebivalstva. Že danes ob pomanjkanju kadrov le stežka obvladujemo veliko število onkoloških bolnikov, le kako ga bomo ob takšnih napovedih v bodoče? Pričakovana življenjska doba se je pri nas v zadnjih 25 letih podaljšala za moške kar za 9 let in za ženske za 6 let, moški se približujejo ženskam. Če zanemarimo staranje in s tem vrednotimo vplive drugih dejavnikov na pojavnost raka, pa lahko na prikazu časovnega trenda starostno standardizirane incidence vseh rakavih bolezni skupaj jasno vidimo, da se od leta 2010 ta ne viša več. Pri moških celo upada. Brez dvoma je to vpliv ukrepov primarne preventive za kronične nenalezljive bolezni, ki poleg občutnega vpliva na pojavnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni pri nas kažejo tudi vpliv na incidenco raka. Med pomembnejše vplive vsekakor spada manjše število kadilcev pri moških, saj je med dejavniki nezdravega življenjskega sloga, ki povzročajo raka, brez dvoma najpomembnejši tobak. Žal pri ženskah opažamo ravno obrnjen trend, kar je prikazano v poglavju o pljučnem raku.

K nižanju incidence sta prispevala tudi presejalna programa Svit in ZORA (glej sliko 1 incidence raka debelega črevesa in danke ter incidence raka materničnega vratu). Le upamo lahko, da se bo ta trend pri incidenci nadaljeval. Brez dvoma je vpliv na incidenco eden največjih dosežkov obvladovanja raka pri nas v zadnjem desetletju, tako glede kakovosti življenja prebivalcev Slovenije, vpliva na umrljivost zaradi raka kot stroškovne učinkovitosti. Seveda so to le kratka opažanja, saj natančna analiza dejavnikov, ki vplivajo na gibanje incidence raka pri nas, ni predmet te publikacije.

Preživetje. Prikazani podatki kažejo, da se je petletno preživetje, tako čisto (kot merilo preživetja zaradi raka) kakor tudi opazovano, v opazovanih obdobjih pomembno izboljšalo. Čisto petletno preživetje je v zadnjem petletnem obdobju, med letoma 2012 in 2016, skoraj 60-odstotno (opazovano nekaj več kot 50-odstotno), kar je za 11 odstotnih točk višje, kot je bilo na prelomu tisočletja, v obdobju od leta 1997 do 2001. Kaj so dejavniki, ki so vplivali na te spremembe pri posameznih rakih, so komentirali kolegi kliniki za posamezne vrste raka, saj gre za zelo različne bolezni z različnimi pristopi in možnostmi diagnostike ter zdravljenja. Na tem mestu pa želim komentirati nekaj splošnih dejstev, ki vplivajo na preživetje bolnikov z rakom kot celoto.

Zelo zanimivo opažanje je približevanje petletnega čistega preživetja moških ženskam. Pri moških se je povečalo v celem obdobju za 17 odstotnih točk, pri ženskah le za 6 odstotnih točk. Na prvi pogled se zdi, da so tudi moški boljše začeli skrbeti za svoje zdravje in izginja moška 'mačo' populacija. Velik delež porasta preživetja pri moških je mogoče pripisati preživetju bolnikov z rakom prostate, kjer je poraslo kar za dobrih 20 odstotnih točk. Komentarji so podani v poglavju o raku prostate. Največji napredek je bil narejen verjetno z divjim presejanjem in s tem povezanim boljšim preživetjem zaradi

tako imenovane pristranosti časa prednosti, pomembno pa je pri raku prostate upadlo tudi število razsejanih stadijev ob diagnozi. Pri najpogostejšem raku pri ženskah, raku dojk, pa ni prišlo do tako velikega izboljšanja v preživetju. Presejalni program za raka dojk DORA je bil vpeljan po vsej državi šele leta 2018, tako da ni mogel pomembno prispevati k rezultatom naše tokratne analize. Brez dvoma raka dojk in prostate, za katerima zbolijo kar petina vseh bolnikov z rakom pri moških oziroma ženskah, največ prispevata k zmanjšanju razlike med spoloma.

Na preživetje bolnikov z rakom vpliva več dejavnikov. Med pomembnejšimi so: (i) stadij bolezni, (ii) spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na izvedbo onkološkega zdravljenja, in (iii) prvo zdravljenje, izvedeno v skladu s smernicami in v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih ter (iv) dostopnost do zdravljenj ob ponovitvah bolezni. Kaj od teh dejavnikov lahko opredelimo s podatki, ki jih imamo na voljo, in kako lahko razložimo vzroke, zakaj se preživetje z leti izboljšuje oziroma zakaj se ni še bolj izboljšalo?

Stadij bolezni. Kljub vrsti novih spoznanj glede prognostičnih in prediktivnih dejavnikov s prihodom molekularne biologije ostaja klasični stadij TNM še vedno osnovni napovedni dejavnik poteka bolezni. Poročila registrov raka stadij TNM poenostavijo v tri skupine: omejen, razširjen in razsejan. Iz prikaza stadijev po petletnih obdobjih v analizi vidimo, da bolezen večkrat odkrijemo v omejeni obliki, manjkrat v razširjeni. Odstotek bolnikov z razsejano boleznijo ostaja enak, najverjetneje zaradi natančnejših in dostopnejših diagnostičnih metod.

Iz podatkov lahko zaključimo, da si delno izboljšanje preživetja lahko razlagamo tudi z ugotovljeno boleznijo v zgodnejšem stadiju. Vsekakor to velja za zadnje obdobje za rake debelega črevesa in danke ter raka dojk. Za vse bolnike, ki se odzovejo na vabilo presejalnega programa, je petletno tveganje smrti kar štiri- do petkrat manjše kot pri tistih, ki se na vabilo ne odzovejo, in sicer zaradi bolezni, ugotovljene v nižjem stadiju. Seveda preživetje ni merilo za uspešnost presejalnega programa (pristranost zaradi časa prednosti), vendar zdravljenje bolezni v zgodnejšem stadiju brez dvoma vpliva na ozdravitev in posledično na manjšo umrljivost zaradi bolezni, za katero se izvaja presejalni program. Z uspešnimi presejalnimi programi in primerno odzivnostjo populacije se bo torej preživetje še izboljšalo.

Kaj lahko rečemo o spremljajočih boleznih? Iz tabele o številu bolnikov po obdobjih in starostnih skupinah je jasno razvidno, kako hitro se povečuje število starejših onkoloških bolnikov. V kategoriji bolnikov, starih 75–94 let, se je število zbolelih več kot podvojilo in ravno to so bolniki, ki imajo največ spremljajočih bolezni, ki onkološko zdravljenje lahko močno omejujejo. Odstotek nezdravljenih bolnikov ostaja kljub vedno kompleksnejšim zdravljenjem ves čas enak – okoli 22 %. Zaključimo lahko, da se zdravniki enako pogosto odločajo za zdravljenje tudi starejših bolnikov s spremljajočimi boleznimi, čeprav spremlja kompleksnejše zdravljenje velikokrat več neželenih učinkov. Še vedno pa ostaja v zadnjih treh časovnih obdobjih petletno čisto preživetje najstarejše skupine bolnikov skoraj enako, medtem ko se pri mlajših skupinah vztrajno in pomembno povečuje. Očitno so leta in spremljajoče bolezni zid, čez katerega z današnjimi načini zdravljenja še ne moremo. Dejstvo, da rak postaja prvi vzrok smrti, tako ne čudi; v Sloveniji že nekaj let zaseda prvo mesto pri moških.

Iz podatkov pa ne moremo razbrati, kakšna je bila kakovost prvega zdravljenja, ali je bilo izvedeno v skladu s smernicami in v strokovno sprejemljivih časovnih rokih. Če bi želeli spremljati te kazalnike, bi bilo treba uvesti drugačen, bolj natančen način beleženja podatkov v tako imenovanih kliničnih registrih, kjer se spremlja veliko obsežnejši nabor podatkov, kot ga beležijo populacijski registri raka. To bi bilo veliko lažje izvedljivo, če bi slovenski zdravstveni sistem temeljil na enotni informacijski tehnologiji. Zbiranje podatkov v Registru raka na način, ki ga je briljantno uvedla prof. Božena Ravnihar leta 1950, verjetno tega problema ne bo mogel rešiti. V sklopu Državnega programa obvladovanja raka 2017–2021 smo že predlagali ustanovitev tako imenovanih kliničnih registrov za pogoste rake. Upam, da ne bomo naleteli pri tem na ovire, ki jih ne bo mogoče premostiti.

Umrljivost. Iz krivulj umrljivosti je razvidno, da starostno standardizirana umrljivost upada, groba pa raste, v zadnjih letih sicer ne več tako strmo. Lahko rečemo, da vedno več bolnikov pozdravimo, vendar pa jih tudi vedno več zbolijo in posledično za rakom umre. Zanimivo je tudi, da je starostno standardizirana umrljivost pri moških upadla veliko bolj kot pri ženskah. To sovпада tudi s podatki o preživetju, o katerih sem razpravljajal zgoraj. Vsi podatki kažejo, da se dogajajo pozitivni trendi pri

moških rakih. Kakšen vpliv na umrljivost bodo imeli zgoraj opisani trendi incidence in preživetja, je težko predvideti, formule, ki bi povezovala te tri parametre, ne poznam, povezava pa je precej zapletena. Ne glede na to je umrljivost poleg incidence eden glavnih javnozdravstvenih kazalnikov, predvsem pri primerjavah med državami. Med najbolj citiranimi je poročilo o kazalnikih zdravja »Health at a Glance«, ki ga objavlja Organizacija za gospodarsko sodelovanje in razvoj (OECD), v katerem smo pri umrljivosti uvrščeni na zelo visoko četrto mesto v Evropi, predvsem zaradi visoke umrljivosti pri moških. Iz povedanega je jasno, da je tolmačenje obvladovanja raka zelo kompleksno in večplastno.

Upam, da bo zdrav način življenja postal navada večine naših prebivalcev, da bo sčasoma prišlo do novih možnosti presejanja in da bo v kombinaciji z genetskimi testi vse več še bolj učinkovitih presejalnih programov za več rakov ter da bo udeležba v teh programih visoka. Tako bomo breme raka zmanjšali do te mere, da bo mogoče za vse bolnike poskrbeti enako tako z vidika kadrovske kot ekonomske zmožnosti. Pri tistih, ki zbolijo, je izrednega pomena strokovno in z dokazi podprto, predvsem pa pravočasno prvo zdravljenje. Brez možnosti kontrole kakovosti tega segmenta onkologije bomo precej energije in denarja potrošili v prazno. Zavedati se moramo, da večina bolnikov umre in bo umrla zaradi razsoja bolezni, kjer ima glavno vlogo sistemsko zdravljenje. Sistemsko zdravljenje je z novimi dognanji v zadnjih desetletjih doseglo nesluten razvoj, preživetje bolnikov s tem načinom zdravljenja se podaljšuje. Značilnost teh zdravljenj je, da se izvajajo doživljenjsko, bodisi vsak dan v obliki tablet bodisi v nekajtedenskih intervalih v obliki injekcij. Zanašanje na taka zdravljenja kot edini način obvladovanja raka verjetno nikoli ne bo ekonomsko vzdržno, tudi za najbogatejše države. Zato je treba z vidika kakovosti življenja in ekonomske vzdržnosti zagotavljati in uporabiti vse programe primarne in sekundarne preventive, podprte z dokazi, ter izvajati zdravljenje, podprto z dokazi, v strokovno sprejemljivih časovnih okvirih. Ocenjevati, kako obvladujemo epidemijo današnjega časa in kako smo pri tem učinkoviti, brez sodobnega in sprotnega spremljanja incidence, preživetja, umrljivosti in dejavnikov, ki na to vplivajo, ne moremo. Zelo pomembno merilo bi bila tudi kakovost preživetja (življenja), ki pa jo je še veliko težje meriti in primerjati.

Literatura

International Agency for Research on Cancer and Cancer Research UK. World Cancer Factsheet. Cancer Research UK, London, 2012. <https://gicr.iarc.fr/public/docs/20120906-WorldCancerFactSheet.pdf>

www.nijz.si/sl/srcno-zilne-bolezni

OECD (2018), »Cancer mortality, 2015«, in Health status, OECD Publishing, Paris. https://doi.org/10.1787/health_glance_eur-2018-graph33-en

Pričakovano trajanje življenja po spolu, Slovenija, 1960 - 1961 in od 1986 - 1987 naprej, letno. Vlada Republike Slovenije Statistični urad Republike Slovenije. Dostopno na naslovu: <https://pxweb.stat.si/SiStat/sl>

Zakotnik B, Zadnik V, Žagar T, Primic Žakelj M, Ivanuš U, Jerman T, et al. 1637PD - Reaching sustainable oncology care via the National Cancer Control Program (NCCP). *Annals of Oncology* 2019; 30(Suppl 5): v673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz263.009>

STROKOVNI IN AKADEMSKI NAZIVI TER USTANOVE ZAPOSLITVE VSEH SODELUJOČIH

Avtorji

prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med., specialistka javnega zdravja,
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Tina Žagar, univ. dipl. fiz.,
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Katarina Lokar, prof. zdr. vzg.,
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

Sonja Tomšič, dr. med., specialistka javnega zdravja,
Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. mag. Amela Duratović Konjević, univ. dipl. kom.,
Služba za odnose z javnostmi, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Branko Zakotnik, dr. med., specialist interne medicine in internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana,
in koordinator Državnega programa obvladovanja raka

Avtorji komentarjev

doc. dr. Aleksandar Aničin, dr. med., specialist otorinolaringolog,
Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

prof. dr. Nikola Bešić, dr. med., specialist kirurg,
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Simona Borštnar, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. mag. Janka Čarman, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Tanja Čufer, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije,
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

asist. mag. Marta Dremelj, dr. med., specialistka radioterapije in onkologije,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med., specialistka internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Marko Hočevar, dr. med., specialist kirurg,
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Janez Jazbec, dr. med., specialist pediatrije in hemato-onkolog,
Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika Ljubljana,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr. med.,
specialistka interne medicine in internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Borut Kobal, dr. med., specialist ginekologije in porodništva,
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Tanja Marinko, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Blaž Mavčič, dr. med., specialist ortopedske kirurgije,
Ortopedska klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Tanja Mesti, dr. med., specialistka internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. Marko Novak, dr. med., specialist kirurg,
Sektor operativnih dejavosti, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., specialistka interne medicine in internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Mirko Omejc, dr. med., specialist kirurg,
Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

doc. dr. Uroš Smrdel, dr. med., specialist onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med., specialist urologije,
Klinični oddelek za urologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

prof. dr. Primož Strojani, dr. med., specialist onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., specialist internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erik Škof, dr. med., specialist interne medicine in internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Breda Škrbinc, dr. med., specialistka internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Tomaž Štupnik, dr. med., specialist torakalne kirurgije,
Klinični oddelek za torakalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

izr. prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

Barbara Vidergar-Kralj, dr. med., specialistka interne in nuklearne medicine,
Oddelek za nuklearno medicino, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Martina Vrankar, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Samo Zver, dr. med., specialist interne medicine in hematologije,
Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

asist. mag. Mojca Unk, dr. med., specialistka internistične onkologije,
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Lorna Zadavec Zaletel, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Helena Barbara Zobec Logar, dr. med., specialistka onkologije z radioterapijo,
Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana

izr. prof. dr. Janez Žgajnar, dr. med., specialist kirurgije,
Sektor operativnih dejavnosti, Onkološki inštitut Ljubljana

