

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH26

Tartu Ülikool
2017

Tervishoiu toimetised

Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH26

**Tartu Ülikool
2017**

Raporti on koostanud:

Mikk Jürisson, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Janika Alloja, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Margus Punab, TÜ kirurgiakliiniku androloogia dotsent

Toomas Tamm, ITK uroloogia osakonna juhataja

Katrin Lang, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi dotsent

Ivar-Endrik Eiche, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi magistrant

Raul-Allan Kiivet, TÜ tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Jürisson M, Alloja J, Punab M, Tamm T, Lang K, Eiche I-E, Kiivet R-A. Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis:

ISBN 978-9985-4-1010-3 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1011-0 (e-versioon; pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2017. aastal Sotsiaalministeerium

Sisukord

Lühendid	3
Mõisted ja definitsioonid	4
Kokkuvõte	5
1. Sissejuhatus	7
2. Raporti eesmärk	9
3. Raporti metoodika	10
4. Eesnäärmevähk	16
4.1. Eesnäärmevähi epidemioloogia	17
4.2. PSA test ENV esmasel diagnostikas.....	21
4.3. Teised ENV varase avastamise meetodid	26
4.4. ENV ravi.....	29
5. Eesnäärmevähi diagnoosimine ja ravi Eestis	33
5.1. PSA testide kasutamine Eestis	33
5.2. Biopsiad ja ENV diagnoosimine.....	40
5.3. ENV ravi Eestis	44
6. Eesnäärmevähi sõeluuring	46
6.1. ENV organiseeritud sõeluuringu kasuteguri hindamine	46
6.2. Organiseeritud sõeluuringu mõju ENV suremusele	47
6.3. Sõeluuringuga seotud tervisekahjud.....	50
6.4. Kokkuvõtte tervisekasudest ja -kahjustest.....	53
6.5. Sõeluuringu rakendamine maailmas	54
7. Sõeluuringu kulutõhususe uuringud	61
7.1. Kulutõhususe hindamise metoodika.....	61
7.2. Organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus	63
7.3. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest.....	68
8. Sõeluuringu kulutõhusus Eestis	70
8.1. Kulutõhususe modelleerimise metoodika	70
8.2. Mudeli sisendandmed ja eeldused	72
8.3. Mudeli hindamise metoodika	77
8.4. Baasstsenaariumi tulemused.....	78
8.5. Tundlikkuse analüüsi tulemused.....	80
8.6. Kokkuvõtte kulutõhususest Eestis	86
9. Eelarve mõju analüüs	87
10. Järeldused ja soovitused	89

Kasutatud kirjandus	91
Lisa 1. Lähteülesanne.....	103
Lisa 2. ENV diagnoosimise tavapraktika ja ressursikasutus.....	106
Lisa 3. Eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringu vastavus sõeluuringu põhjendatuse kriteeriumitele	110
Lisa 4. ENV sõeluuringu kulutõhususe hinnangute ülevaade	111
Lisa 5. Kulutõhususe mudeli kirjeldus	112
Summary.....	113

Lühendid

- AUA** – Ameerika Uroloogide Ühendus
C/E – kulutõhususe määr
DRE – digitaalne rektaalne palpatsioon
EAU – Euroopa Uroloogide Ühendus
ENV – eesnäärmevähk
ERSPC – Euroopa prostata vähi skriiningu juhuslikustatud uuring
HPH – healoomuline prostata hüperplaasia
ICER – täiendkulu tõhususe määr
LYG – võidetud eluaasta
MRT – magnetresonantstomograafia
NNI – raviparemuse arv sõeluuringule kutsututest
NNS – raviparemuse arv sõelututest
NPV – negatiivne prognoosiväärtus (ennustusväärtus)
PHI – eesnäärme indeks
PLCO – Eesnäärme-, kopsu-, kolorektaal- ja munasarjavähi sõeluuringu efektiivsuse hindamise uuring
PSA – prostata spetsiifiline antigeen
PPV – positiivne prognoosiväärtus (ennustusväärtus)
QALY – kvaliteedile kohandatud eluaasta
RR – riskisuhe
SNP – nukleotiidi polümorfism
TRUH – transrektaalne ultraheli uuring

Mõisted ja definitsioonid

- Avaldumus** – näitaja, mis väljendab uute juhtude tekkimist esialgu tulemivabas (mittejuhtudest koosnevas) populatsioonis kindlaks määratud ajaperioodil (sünonüümid: tekkesagedus, esmashaigestumus) (ingl *incidence*)
- Negatiivne prognoosiväärtus** – ingl *negative predictive value*; tõenäosus, et diagnostilises testis negatiivse tulemuse saanud uuritaval objektil ei ole uuritavat omadust. Sõltub testi tundlikkusest, spetsiifilisusest ja uuritava omaduse levimusest
- Organiseeritud skriining (sõeluuring)** – sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute määratud sagedusega uurimine eesmärgiga kindlaks teha need isikud, kellel võib esineda uuritav haigus
- Oportunistlik skriining (sõeluuring)** – sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute võimaluspõhine uurimine eesmärgiga kindlaks teha need isikud, kellel võib esineda uuritav haigus
- Positiivne prognoosiväärtus** – ingl *positive predictive value*; tõenäosus, et diagnostilises testis positiivse tulemuse saanud uuritaval objektil on uuritav omadus. Sõltub testi tundlikkusest, spetsiifilisusest ja uuritava omaduse levimusest
- Spetsiifilisus** – ingl *specificity*; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel ei ole uuritavat omadust, on diagnostilise testi tulemus negatiivne (st testiga ei tuvastata omaduse olemasolu)
- Tundlikkus** – ingl *sensitivity*; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel on uuritav omadus, on diagnostilise testi tulemus positiivne (st test tuvastab omaduse olemasolu)

Kokkuvõte

Eesnäärmevähi (ENV) avaldumus ja suremus Eestis on Euroopa suurimaid. 2014. aastal haigestus Eestis ENVsse 1083 ja haigusesse suri 271 meest. Enamuse ENV juhtude areng sümptomite avaldumiseni kestab 15–25 aastat ja suurem osa ENV diagnoosiga meestest sureb teiste haiguste tõttu. ENV progresseerumisriski hindamiseks kasutatakse ENV histoloogilisel ülesehitusel põhinevat Gleasoni skoori (GS). Suure GSiga (> 7) kasvaja on agressiivsema kulu ja halvema prognoosiga.

Lokaliseerunud ENV korral on viie aasta suhteline elulemus 95–100%, metastaseerunud kasvaja korral vaid kuni 30%. Seega võib sõeluuring, mis tuvastab agressiivse kasvuga lokaliseerunud kasvaja, oluliselt vähendada ENVga seotud vaevusi ja suremust.

Raporti eesmärk on hinnata rahvastikupõhise ENV organiseeritud sõeluuringu mõju rahvastiku tervisele ja sellega seotud tervishoiukulud ja võrrelda neid Eesti praeguse tavapraktikaga, s.o ENV varase diagnoosimisega. Tulemuste alusel koostati soovitusel ENV organiseeritud sõeluuringu rakendamise kohta Eestis.

ENV varaseks diagnoosimiseks on kõige enam kasutatud ja uuritud markeriks prostata spetsiifiline antigeen (PSA), kuid sellel markeril põhineva testi tundlikkus ja spetsiifilisus ENV suhtes on sõeluuringus kasutamiseks ebapiisav ja PSA testiga ei ole võimalik eristada agressiivse kasvuga haigusvorme. ENV diagnoos kinnitatakse PSA testile ja/või digitaalse rektaalse palpatsioonile (DRP) järgneva transrektaalse ultraheli toel teostatud biopsia ja histoloogilise uuringu abil, mis jätab kõrvale valepositiivsed juhud.

PSA testil põhinev ENV sõeluuring on seotud nii tervisekasude kui -kahjudega. Kasu seisneb eelkõige kaugelearenenud vähi levimuse ja haigusspetsiifilise suremuse vähendamises. Organiseeritud sihtrühmapõhise määratud intervalliga ENV skriiningu efektiivsus on võrreldav rinnavähi organiseeritud skriininguga. Kuigi randomiseeritud kontrollitud uuringutes on näidatud, et ENV organiseeritud sõeluuring võib vähendada haigusspetsiifilist suremust kuni 21%, on absoluutse suremuse langus väike. Ühe ENV surma vältimiseks tuleb organiseeritud sõeluuringule kutsuda 781 meest ja tulemust oodata 13 aastat.

ENV skriininguga seotud tervisekahju tuleneb testi väiksest spetsiifilisusest ja piiratud võimest tuvastada agressiivse kuluga vähivormid. Kahju tekib valepositiivsete testide ja ülediagnoosimisega seotud stressist, mittevajalike biopsiate kõrvaltoimetest ja üleraviga seotud tüsistustest, mis vähendavad patsiendi elukvaliteeti. Siinkohal peab rõhutama, et tüsistused ei tulene otseselt sõeluuringust, vaid on eelkõige

seotud raviga. Tüsistuste esinemist saab vähendada konservatiivsema ravitaktika rakendamisega, mitte tingimata skriiningust loobumisega.

ENV organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe kohta võeti teaduskirjanduse otsingu tulemusel vaatluse alla kaheksa varasemat uuringut. Võrreldes organiseeritud sõeluuringut sõeluuringu mitterakendamise või oportunistliku sõeluuringuga, oli organiseeritud skriiningu täiendkulu tõhususe määr (ICER) vahemikus 76 000 – 267 000 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Varasemate uuringute alusel saab kinnitada, et PSA testil põhinev sõeluuring on suhteliselt efektiivne, kui see on hästi organiseeritud, kuid selle kulutõhusus on väike.

Kuna PSA test on Eesti kliinilises praktikas rutiinselt kasutusel, tuleb organiseeritud sõeluuringu lisaväärtust võrrelda Eesti tavapraktikaga. Selleks analüüsiti Eestis PSA testidega hõlmatuse dünaamikat aastatel 2013–2015, mil PSA test tehti hinnanguliselt 39%-le 40-aastastest ja vanematest meestest ning 48%-le 50-aastastest ja vanematest meestest. PSA testi hõlmatus kasvas aasta-aastalt, kusjuures testitavate meeste vanuseline struktuur jäi samaks. Oportunistliku sõeluuringu eripärana testitakse vaid osa meestest ja osal testitud meestest tehakse test liiga sageli. Ebaühtlase testimisega ei vähene haigusspetsiifiline suremus, kuid suurenevad tervishoiukulud.

Analüüsil selgus, et kuigi organiseeritud sõeluuringu rakendamisel Eestis väheneks haigusspetsiifiline suremus 21 aasta jooksul kuni 8%, oleks ENV absoluutse suremuse langus väike (0,05%) ja ühe ENV surma ärahoidmiseks tuleks skriinida kuni 2000 meest. Tervisevõit ühe 50-aastase skriinitava mehe kohta 21 aasta jooksul oleks vaid 0,002 eluaastat, kuid arvestades samaaegset elukvaliteedi vähenemist, kaotataks samal ajal keskmiselt 0,011 QALYt. Kulu ühe skriinitud mehe kohta suureneks 194 euro võrra ehk 36% ja kulu ühe avastatud vähi kohta väheneks 250 euro võrra (3%). Sõeluuringuga kaasneks lisakulu 1,2 miljonit eurot aastas. Kuna organiseeritud sõeluuringust ei tulene võitu kvaliteetsetes eluaastates, kuid kaasneb suurem kulu, ei ole Eestis PSA testil põhineva organiseeritud sõeluuringu rakendamine ENV varaseks diagnoosimiseks põhjendatud. Efektiivsem ja odavam on jätkata oportunistliku sõeluuringu ehk võimaluspõhise testimisega.

Varases staadiumis ENV juhtude tõenduspõhiseks lahendamiseks on aktiivne jälgimine (*active surveillance, expectant management*), mis tähendab haiguse arengu regulaarset monitoorimist kliiniliste parameetrite (PSA, DRP) abil ja perioodilist kordusbiopsiat ning näitajate halvenemisel aktiivselt rakendatavat ravi. Aktiivse jälgimise kasu seisneb üleravi vältimises, kuna kõigi ENV juhtude kohene ravi ei ole haiguse suhteliselt aeglase kulu tõttu põhjendatud.

1. Sissejuhatus

Eesnäärmevähk (ENV) on avaldumuselt esimene ja suremuselt teine pahaloomuline kasvaja Eesti meestel. 2014. aastal haigestus Eestis ENVsse 1083 ja haigusesse suri 271 meest [1, 2]. Ameerika Ühendriikide riikliku vähiinstituudi andmetel on ENV diagnoosimise eluaegne risk suur (14%), kuid haigusesse suremise risk väike (vaid 3%) [3]. Tegelik haigestumus on oluliselt suurem, kuid enamus ENV juhte jääb eluajal diagnoosimata. Meta-analüüsil selgus, et lahingul leitakse ENV keskmiselt 30% 55-aastastest ja vanematest meestest ja 59% 80-aastastest ja vanematest meestest [4]. Enamus ENVga mehi sureb enne kliiniliste sümptomite ilmnemist teiste haiguste tõttu [5, 6].

ENV elulemus sõltub eeskätt kasvaja staadiumist diagnoosimise ajal. Lokaliseerunud ja regionaalse kasvaja korral on viie aasta suhteline elulemus 95–100%, metastaseerunud kasvaja korral vaid 30% [3]. Kaugele arenenud kasvaja korral ei ole haigus ravitav. Seega võib sõeluuring, mis tuvastab agressiivse kasvuga lokaliseerunud kasvaja, oluliselt vähendada ENVga seotud vaevusi ja suremust [5, 6].

Prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) testi kasutuselevõtt 1990. aastatel mõjutas oluliselt ENV diagnoosimist. Kuigi PSA test võeti kasutusele haiguse diagnoosijärgse progresseerumise markerina, rakendati seda laialdaselt ENV varajases diagnoosimises [7]. PSA testi keskmine hõlmatus 40–84-aastaste meeste seas Ameerika Ühendriikides on 45%, kusjuures eakatel (üle 80-aastastel) ulatub see 75%-ni [8]. Enamus teste tehakse aktiivselt arsti juures käivatele meestele ja testimata jäävad mehed, kes arsti ei külasta. Ameerika Ühendriikides, Austraalias ja Kanadas oli PSA kasutuselevõtu tulemuseks kiire avaldumuse kasv, millele järgnes 5–10 aasta pärast kiire kahanemine; mõõdukama PSA kasutusega Euroopa riikides oli ENV avaldumuse kasv aeglasem ning selle kahanemist ei ole seni täheldatud [5, 9]. Testimise tulemusel on ENV avaldumus üle maailma suurenenud [5]. Enamus uutest juhtudest on varased lokaliseerunud vähi vormid. Vähi varaste vormide diagnoosimine on viinud agressiivse ravitaktika (radikaalne prostatektoomia ja kiiritusravi) kasutuse suurenemiseni [10, 11].

PSA testi laialdase rakendamise juures tõdeti, et ENV varase avastamise mõju ENV suremuse vähenemisele ei ole piisavalt tõendatud [11, 12]. 1990. aastate lõpus algatati suured randomiseeritud kontrollitud uuringud ENV organiseeritud sõeluuringu efektiivsuse hindamiseks [13, 14]. Uuringute tulemused on olnud vastuolulised. Euroopa ENV skriiningu randomiseeritud uuringus (ERSPC) näidati küll sõeluuringu haigusspetsiifilist suremust vähendavat toimet, kuid absoluutse

suremuse langus oli väike (0,12%). Ühe ENV surma vältimiseks oli vaja skriiningule kutsuda 814 meest. Näidati ka PSA testi vähese valiidsuse, mittevajalike biopsiate ja üleraviga seotud iatogeenset kahju skriinitavatele [14]. Teises, Ameerika Ühendriikides läbi viidud eesnäärme-, kopsu-, kolorektaal- ja munasarjavähi sõeluuringute efektiivsuse hindamise uuringus (PLCO) ei osutunud sõeluuring ENV suremuse vähendamisel efektiivseks [13]. Seega on olemasolev tõendus ENV organiseeritud sõeluuringu efektiivsuse kohta ebapiisav ja vastuoluline. Seetõttu on ka skriiningu rakendamise juhised erinevad ning universaalset rahvastikupõhist skriinimist Eestis seni ei soovitata [15].

2. Raporti eesmärk

Raporti eesmärk on hinnata rahvastikupõhise ENV organiseeritud sõeluuringu mõju rahvastiku tervisele ja sellega seotud tervishoiukulusid ja võrrelda neid Eesti praeguse tavapraktikaga, s.o ENV varase diagnoosimisega. Tulemuste alusel antakse soovitusi ENV organiseeritud sõeluuringu rakendamise kohta Eestis.

Uurimisküsimused ja lahendused:

1. Milline on ENVst tingitud tervisekaotus Eestis ja kuidas see on muutunud viimase 10 aasta jooksul?

Lahendus: Hinnatakse ENV avaldumust ja haigusspetsiifilist suremust ning muutust viimase 10 aasta jooksul Eestis.

2. Millised on ENV enamlevinud diagnostika- ja skriinimismeetodid ja ENV organiseeritud sõeluuringu rakendamise praktikad maailmas?

Lahendus: Kirjeldatakse ENV diagnostilisi meetodeid, nende valiidsust ja täpsust, sekundaarse preventsiiooni tavapraktikat.

3. Milline on olemasolev tõendus organiseeritud sõeluuringu efektiivsuse ja ohutuse kohta?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade.

4. Milline on olemasolev tõendus organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe kohta?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade.

5. Milline on organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus Eestis?

Lahendus: Kulutõhususe analüüsil hinnatakse tehtavate kulutuste proportsionaalsust võrreldes saavutatud tervisetulemiga.

6. Milline on organiseeritud sõeluuringu maksumus Eestis?

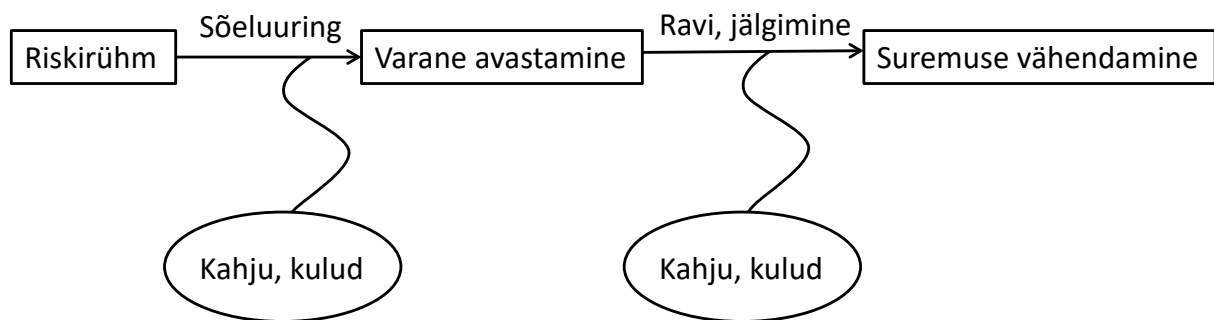
Lahendus: Koostatakse eelarve mõju analüüs.

3. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhised informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles määratletud sihtrühm, sekkumine, võrdlusrühm ja tulemusnäitajad. Raportis kasutatud andmed pärinevad peamiselt teaduskirjandusest, Eesti tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasist ja Statistikaametist. PSA testi praeguse kasutuse andmed pärinevad laboriteenuseid osutava ettevõtte Synlab Eesti OÜ andmebaasist, ENV haigusjuhtude andmed Eesti Vähiregistrist ning raviarved ja andmed ravimite kasutamise kohta Eesti Haigekassast.

Raportis hinnatakse ENV sõeluuringu kasutegurit USA ennetusmeetmete tööühma (US Preventive Services Task Force, USPSTF) adapteeritud mudeli alusel (vt joonis 1) [16]. Kasutegurit hinnati suuremuse vähenemise, tervisekahju, kulutõhususe ja kulude alusel.



Joonis 1. ENV sõeluuringu kasuteguri hindamise skeem [16]

Kirjanduse otsing: sõeluuringu markerid

Sõeluuringu markereid hinnati nende valiidsuse, täpsuse ja praktilisuse aspektist. Sõeluuringu markerite paljususe ja heterogeensus tõttu ei tehtud iga markeri kohta eraldiseisvat süstemaatilist analüüsi, vaid kirjanduse otsing põhines artiklite sihtotsingul.

Kirjanduse otsing: sõeluuringuga seotud kasu

ENV sõeluuringu efektiivsust hindavate artiklite otsing tehti andmebaasis Medline 2016. aasta augustis. Otsing tehti järgmiste otsisõnadega ilma otsinguvälja piiramata: (('mass screening' OR 'organised screening') AND ('prostat* cancer' OR 'prostat* neoplasm*') AND ('mortality') AND ('trial')). Otsingu tulemusel leiti 342 ingliskeelset allikat. Allikate valikul lähtuti pealkirjadest ja lühikokkuvõtetest. Peale selle kontrolliti kriteeriumitele vastavate artiklite kasutatud kirjanduse loetelusid ja süstemaatilisi ülevaateid.

Uuringute sobivust hinnati järgmiste kriteeriumite alusel:

- uuritav populatsioon: täiskasvanud ilma ENV diagnoosita mehed;
- uuritav tehnoloogia: ENV organiseeritud sõeluuring;
- võrreldav tehnoloogia: ENV oportunistlik sõeluuring või sõeluuringu puudumine;
- tulemusnäitaja: ENV suremus.

Päringuga leiti olulisemad artiklid kuue kliinilise uuringu kohta [13, 14, 17–20], millest ülevaatesse valiti neli [13, 14, 17, 18]. Raportis käsitletud uuringud on Euroopa eesnäärmevähi skriiningu randomiseeritud uuring (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) [14], Göteborgi eesnäärmevähi skriiningu randomiseeritud uuring [17, 21], Ameerika Ühendriikides läbi viidud eesnäärme-, kopsu-, kolorektaal- ja munasarjavähi sõeluuringute efektiivsuse hindamise uuring (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial, PLCO) [13, 22] ja Norrköpingi eesnäärmevähi skriiningu randomiseeritud uuring [18]. Kõigi nimetatud uuringute valim oli piisavalt suur (> 9000 isikut) ja jälgimisperiood järelduste tegemiseks praeguseks piisavalt pikk (≥ 13 aastat). Göteborgi uuringu tulemused on kaasatud ERSPC uuringusse ja avaldatud ka iseseisvalt. Raportist jäid välja kaks randomiseeritud kontrollitud uuringut – Stockholmi uuring väikese valimi, suure PSA künnisväärtuse (10 $\mu\text{g/l}$) ja selektsiooninihke tõttu [20] ja Quebeci uuring skriinimise väikse hõlmatuse tõttu uuringurühmas (24%) [19].

Kirjanduse otsing: sõeluuringuga seotud kahju

Sõeluuringuga seotud kahju hinnatakse eelkõige kahju iseloomu ja vähem kahju suuruse järgi, kuna suurus varieerub vastavalt sõeluuringu protokollile, raviviisidele jne. Kahju heterogeensuse tõttu iga kahjuliigi kohta eraldiseisvat süstemaatilist analüüsi ei tehtud ja otsing põhines olemasolevate artiklite sihtotsingul.

Kirjanduse otsing: kulutõhusus

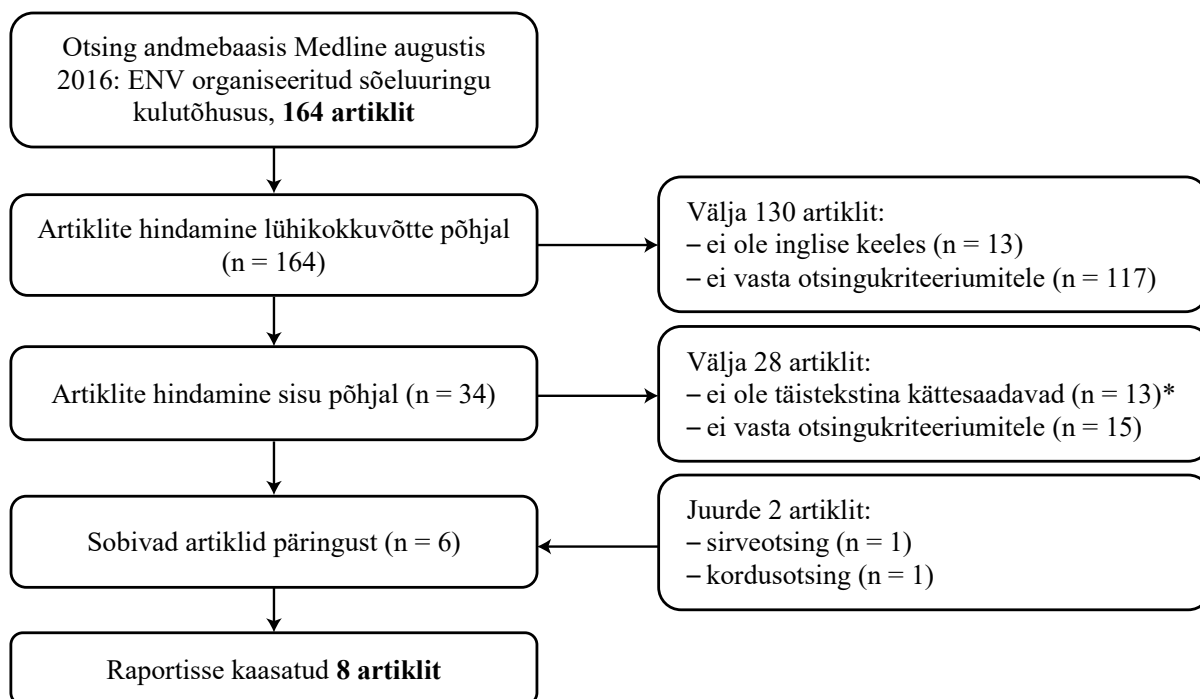
ENV sõeluuringu kulutõhusust hindavate artiklite otsing tehti andmebaasis Medline 2016. aasta augustis. Päring tehti järgmiste otsisõnadega ilma otsinguvälja piiramata: ('cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost utility' OR 'economic evaluation' OR 'economic analysis') AND ('prostate-specific antigen' OR 'prostate specific antigen' OR 'psa' OR 'screen*') AND ('prostat* cancer' OR 'prostat* neoplasm*').

Otsingu tulemusel leiti 164 allikat, millest ingliskeelseid oli 151. Allikate valikul lähtuti pealkirjadest ja lühikokkuvõtetest, vajadusel ja võimalusel kontrolliti artikli sisu. Peale selle kontrolliti kriteeriumitele vastavate artiklite kasutatud kirjanduse nimekirju ja süstemaatilisi ülevaateid.

Artiklite sobivust hinnati järgmiste kriteeriumite alusel:

- uuritav populatsioon: täiskasvanud ilma ENV diagnoosita mehed, sõeluuringu kogemuseta;
- uuritav tehnoloogia: ENV organiseeritud sõeluuring;
- võrreldav tehnoloogia: ENV oportunistlik sõeluuring või sõeluuringu puudumine;
- väljund: võidetud QALY ja ICER.

Kriteeriumitele vastas ja täistekstina oli kättesaadav 6 artiklit. Kõrvale jäeti artiklid, kus hinnati ainult sõeluuringu maksumust või efektiivsust või kus puudus võrdlus alternatiivse tehnoloogiaga. Süstemaatiliste ülevaadete [23, 24] kordusotsing tehti 2017. aasta mais, otsinguga lisandus üks artikkel. Sirveotsinguga lisandus samuti üks artikkel. Süstemaatiliste ülevaadete [23, 24] hulgast lisandus kaks kriteeriumitele vastavat ja täistekstina kättesaadavat artiklit. Valitud artiklite baasil koostati ülevaade organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe hindamise meetodikast ja tulemustest. Artiklite valimise protsessi kirjeldab joonis 2.



Joonis 2. Kulutõhususe analüüsi tulemuste ülevaatesse kaasatud artiklite valimine

*Artiklite jagunemine avaldamise kümnendi järgi: 1980ndad – 1, 1990ndad – 8, 2000ndad – 1, 2010ndad – 3 uuringut (konverentsietekanded).

Andmepäring

PSA testide ulatuse ja sageduse kohta info saamiseks tehti päring Synlab Eesti OÜst kõigi perioodil 2013–2015 perearstide tellitud PSA testide kohta. Synlabi andmeid kasutati põhjusel, et Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus ei ole PSA testil eraldi koodi ja selle eristamine teistest sama koodiga testidest pole võimalik. Samuti on Synlabis tehtud PSA testide arv piisav siinse raporti eesmärkide täitmiseks. Andmed koguti PSA testi aja, PSA väärtuse, normväärtuse ja patsiendi vanuse kohta testi hetkel. Lisaks olid andmetes testi tellija ja patsiendi umbisikuline kood. Testi normväärtus baseerus meeste kusemishäirete käsitus- ja ravijuhendis [25] toodud väärtustel.

ENV haigestumuse ja suremuse hindamiseks tehti päring Vähiregistris kõigi 2008–2013. aastal ENV diagnoosi saanud meeste kohta (n = 6438). Päringuga koguti andmeid diagnoosimise aja ja meetodi, vähi staadiumi, ravimeetodite ning surma aja ja põhjuse kohta. Vähi staadiumiks loeti analüüsis staadiumit vähi diagnoosimise hetkel. Surma aeg kajastus andmetes 2015. aasta lõpu seisuga.

ENV diagnoosimise ja ravi kulude arvutamiseks tehti päring Eesti Haigekassa andmebaasis ajavahemikul 2008–2013 diagnoositud ENV patsientide kõigi raviarvete ja ambulatoorse ravimikasutuse kohta. Päringuga koguti andmeid tervishoiuteenuste kohta kaks aastat enne diagnoosimist kuni 2016. aasta lõpuni. Päringuga saadi andmed mehe vanuse, arve numbri, arve alguse ja lõpu, ravitüübi, raviasutuse, põhi- ja kaasuvate haiguste koodi ja nimetuse, teenuse koodi ja nimetuse, teenuse kuupäeva, teenuse hulga ja maksumuse ning eriala kohta. Ravimikasutuse kohta saadi andmed diagnoosi hetkest 2016. aasta lõpuni. Andmed sisaldasid infot ATC-koodi, ravimi nimetuse, diagnoosi koodi, ravimi väljakirjutamise ja väljaostmise kuupäeva, ravimi maksumuse ning koguse kohta. Lisaks koguti Eesti Haigekassast andmed patsientide surma aja kohta kuulise täpsusega 2017. aasta veebruari seisuga.

Biopsiate hõlmatuse kohta info saamiseks tehti päring Eesti Haigekassast kõigi teenuse teostamise hetkel 40-aastaste ja vanemate meeste kohta, kellel aastatel 2012–2014 teostati uuring koodidega 7891 (jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all), 7897 (iga järgnev jämenõelabiopsia), 7004 (biopsia võtmine (välja arvatud operatsiooni ajal)) või 7164 (eesnäärme biopsia) neljal erialal (perearstiabi, uroloogia, onkoloogia, üldkirurgia). Päringuga saadi andmed meeste vanuse, raviasutuse, ravitüübi, diagnoosi koodi, eriala, teenuse aja, hulga ja maksumuse kohta. Vähiregistri ja Eesti Haigekassa andmed seoti omavahel mehe umbisikulise koodi alusel.

Andmeanalüüs

Analüüs (sh ravimeetodite kasutamine, ravikulude suurus, ENV suremusrisk) teostati vähi staadiumite lõikes. Vähiregistris oli meeste kohta teada vähi staadium diagnoosimise hetkel. Vähi staadiumi määramisel võeti aluseks TNM-klassifikatsioon (vt ptk 4). Kuna TNM-klassi kohta koguti Vähiregistris infot alates 2012. aastast, baseerus analüüs 2012. ja 2013. aastal diagnoosi saanud meeste andmetel (n = 2238). Vaid hilisemate juhtude arvestamine on õigustatud ka seetõttu, et ENV ravi ja seega ravikulud võivad olla ajas muutunud. Tuleb arvestada, et 12% patsientide puhul ei olnud Vähiregistris haiguse staadium TNM-klassifikatsiooni järgi teada.

Analüüsi ei olnud võimalik teostada riskirühmade lõikes, kuna andmed Gleasoni skoori kohta olid Vähiregistris ebapiisavad (Gleasoni skoor oli puudu 30% juhtudest).

Kulutõhususe modelleerimine

Kulutõhususe analüüs võimaldab hinnata, kas uue tervisetehnoloogia suurem efektiivsus ja sellest tulenev parem elukvaliteet ning väiksemad kulud ühiskonnale/majandusele kaaluvad üles suuremad tervishoiukulud. Kulutõhususe analüüsi aluseks on kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nendevaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisondi, vaatlusaluse perspektiivi ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse hindamine.

Organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust hinnati võrreldes ENV diagnoosimise praeguse tavapraktikaga järgmistes aspektides:

- ärahoitud ENV surmad;
- võidetud eluaastad (LYG);
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Analüüsi tulemused ja analüüsis kasutatud Markovi mudeli kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 8.

Eelarvemõju modelleerimine

Eelarvemõju analüüsis võeti vaatluse alla organiseeritud sõeluuringu ENV varase diagnoosimise kulu Eesti Haigekassa eelarvele 2018. aastal, mida võrreldi praeguse diagnoosimise tavapraktikaga. Analüüsis ei arvestatud ENV ravikuluga. Eelarvemõju analüüsi tulemused on esitatud peatükis 9.

Uuringu läbiviimiseks saadi load Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteelt ja Andmekaitse Inspeksioonilt.

4. Eesnäärmevähk

ENV olulisemateks riskifaktoriteks loetakse kõrget vanust, positiivset perekondlikku anamneesi ja etnilisi faktoreid [26, 27]. Patsientidel, kelle lähisugulasel on diagnoositud ENV, on haigestumusrisk kuni kaks korda suurem. ENV diagnoosiga lähisugulaste arvu suurenemine kasvatab haigestumusriski 5–11-kordseks [27, 28]. Väikesel osal (9%) ENV haigetest esineb haiguse pärilik vorm, mida iseloomustab vähemalt kolme sugulase haigestumine [29]. Pärilik vorm avaldub 6–7 aastat tavapärasest varem [29]. Mustanahalistel esineb ENV sagedamini [9]. ENV etioloogias on kirjeldatud toitumisharjumuste (liha, munade, piimatoodete) [30], seksuaalkäitumise, ultraviolettkiirguse ja krooniliste põletike mõju [31], haiguse seost suure kehamassiindeksi [32], vähese füüsilise aktiivsuse [33] ja kõrge vererõhuga [34]. Preventiivsete faktoritena on nimetud füüsilist aktiivsust ja köögiviljade tarbimist [31]. Tõendus toitumistavade preventiivsest mõjust riski vähendamiseks on seni ebapiisav [35]. Hiljuti avaldatud jälgimisuuringus on näidatud sagedaste ejakulatsioonide mõju ENV riski vähenemisele [36], kuid kausaalne seos ei ole kinnitatud. Tänapäevane tõendusbaas ei võimalda välja tuua ühtegi kindlat ENV preventiivset faktorit [35].

ENV on histoloogiliselt adenokartsinoom ja seda iseloomustatakse kasvaja staadiumi alusel. Algfaasis on tegemist lokaliseerunud kasvajalise moodustisega (*carcinoma in situ* või prostata intraepiteliaalne neoplaasia ehk PIN), mida peetakse vähieelseks seisundiks. Aja jooksul kasvaja suureneb ja see võib levida regionaalsetesse lümfisõlmedesse, naaberorganitesse (pärasool, luukude, kusepõis), või metastaseeruda (vt tabel 1). 1.–3. staadiumis on patsiendi viie aasta suhteline elulemus 95–100%, 4. staadiumis langeb see 30%-le [37].

Tabel 1. ENV klassifikatsioon, lühendatud [35]

T – primaarne tuumor
T0 – esmane kasvaja ei ole leitav
T1 – latentne kasvaja (ei ole palpeeritav ega visualiseeritav)
T2 – prostata koega piirdunud tuumor
T3 – ekstrakapsulaarne tuumor
T4 – lähedaste struktuuride haaratus
N – regionaalsed lümfisõlmed
N0 – ei esine
N1 – metastaasid regionaalsetes lümfisõlmedes
M – kaugmetastaasid
M0 – ei esine
M1 – kaugmetastaasid

Enamik ENV juhtudest progresseeruvad aeglaselt ning patsiendi eluajal kliinilisi sümptomeid ei tekita [38]. Meta-analüüsist selgus, et lahangul leiti ENV keskmiselt 30% ≥ 55 -aastastest ja 59% ≥ 80 -aastastest meestest [4]. Seega esineb suurel osal meestest latentne ENV. Ühe vähijuhu areng sümptomite avaldumiseni kestab keskmiselt 15-25 aastat [14] ja suurem osa ENV diagnoosiga meestest sureb teiste haiguste tõttu [5]. Tõenäosus surra teistesse haigustesse on ENV patsientidel oluliselt suurem: keskmine kumulatiivne 10 aasta ENV suremusrisk 78-aastase mediaanvanusega meestel oli 8% kõrgelt diferentseerunud ja 26% vähediferentseerunud tuumori korral, kuid risk surra teistesse haigustesse vastavalt 60% ja 57% [39]. Kasvaja progresseerumisriski hindamiseks kasutatakse selle histoloogilisel ülesehitusel põhinevat Gleasoni skoori (GS) [35, 40]. Suure GS-ga (> 7) kasvajakud on agressiivsema kulu ja halvema prognoosiga [41]. Sõeluuringu eesmärgiks on avastada eelkõige agressiivsed suure progresseerumisriskiga vähi vormid [38].

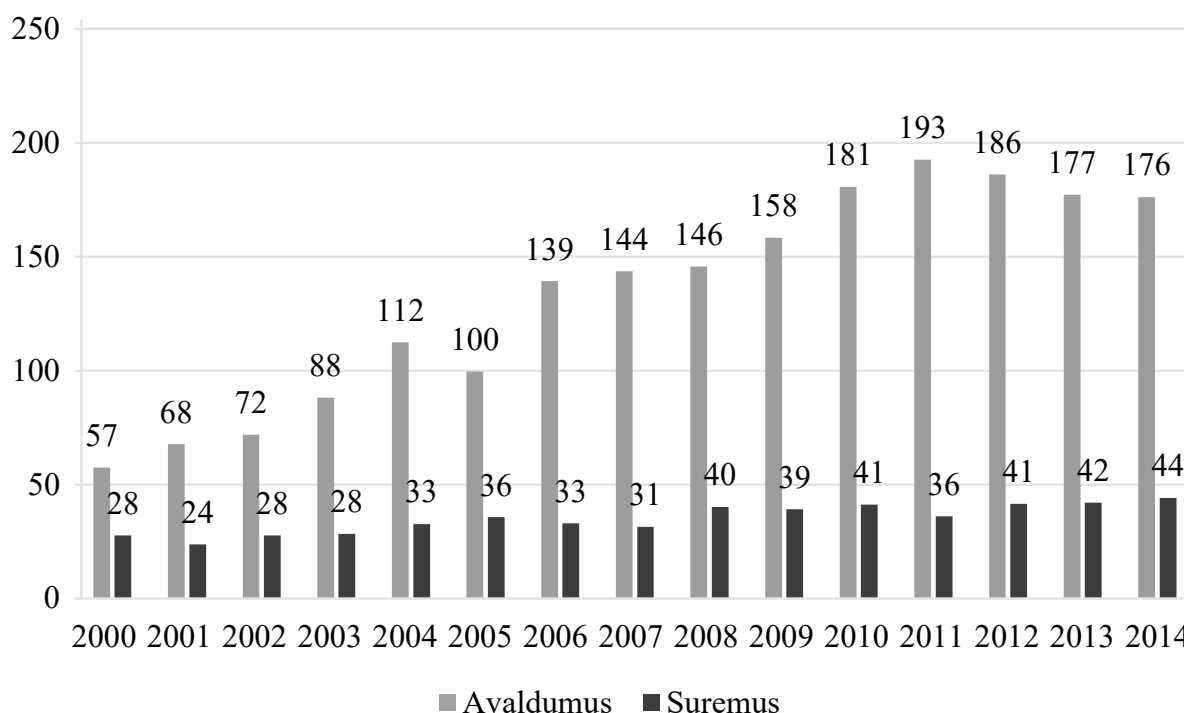
ENV varajases arengustaadiumis üldjuhul sümptomeid ei esine. 2/3 uutest diagnoositud ENV juhtudest on asümptomaatilised [42]. Sümptomid on üldjuhul seotud uriini voolu takistusega, sh düsuuria (nõrk juga, valulikkus urineerimisel, jääkuriin põies), sage urineerimine, verikusesus. Haiguse korral võib esineda valulik ejakulatsioon [42]. Enamus sümptomeid on mittespetsiifilised ja võivad esineda ka teiste urotrakti haiguste korral. Sagedamini esineb ENV prostata perifeerses osas ning võib seetõttu olla tuvastatav palpatsioonil. Kasvaja suurenemisel võivad esineda lümfiteede kompressioonist tingitud alaselja valu ja tursed. ENV lokaalne progresseerumine võib põhjustada hematuuriat või uriini obstruktsiooni; regionaalne levik ja metastaseerumine turset lümfiteede obstruktsioonist või valulikkust luu metastaasidest [38]. Metastaseerunud kasvaja sümptomid on seotud eelkõige metastaaside lokaliseerimisega ja organismi üldise kurnatusega.

4.1. Eesnäärmevähi epidemioloogia

ENV on sage haigus. Kõigist vähi vormidest meestel on ENV maailmas avaldumuselt teisel ja suremuselt viiendal kohal [43]. Kõrgema elatustasemega riikides (Euroopa riigid, Ameerika Ühendriigid, Austraalia) on ENV kõige sagedamini esinev vähivorm ja üks sagedamatest pahaloomulistesse kasvajatesse suremise põhjustest meestel [17, 44]. ENV avaldumus erineb piirkonniti ja on suurem arenenud maades ja väiksem Aasia riikides [9, 43]. Euroopas on suurim avaldumus Norras (193 / 100 000) ja Rootsis (175 / 100 000), kusjuures Euroopa keskmine avaldumus on 105 / 100 000 (2012 a) [45]. Suurt avaldumust arenenud riikides võib seostada eelkõige prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) testi laialdase kasutusega [5].

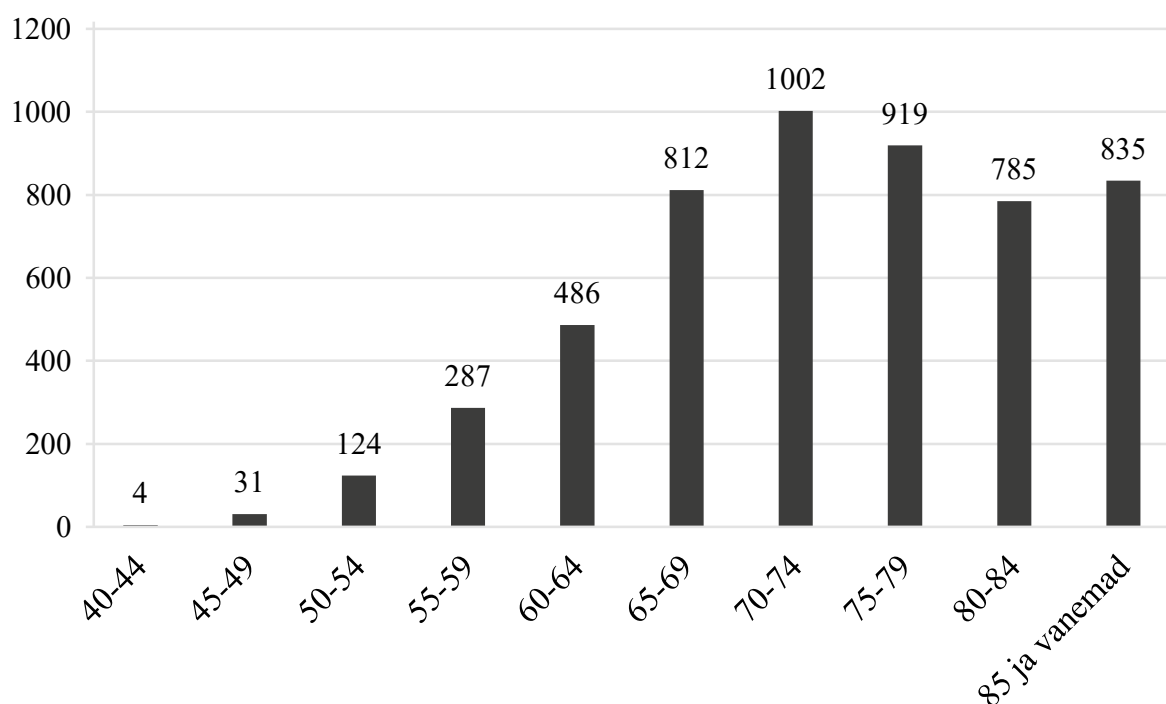
Ameerika Ühendriikides on seoses PSA testi kasutuselevõtuga 1980. aastatel ENV eluaegne risk kahekordistunud, suurenedes 9%-lt 16%-ni [5]. Seoses rahvastiku vananemisega on oodata ENV juhtude kasvu [46].

Analoogselt teiste arenenud maadega on haiguse avaldumus Eestis viimase 10–15 aastaga oluliselt suurenenud (vt joonis 3) [47]. Uute juhtude arv on kasvanud 374 juhult (2000. aastal) 1083 juhuni (2014. aastal) [1]. Tänapäevaks on ENV enim diagnoositud pahaloomuline kasvaja Eesti meestel [1].



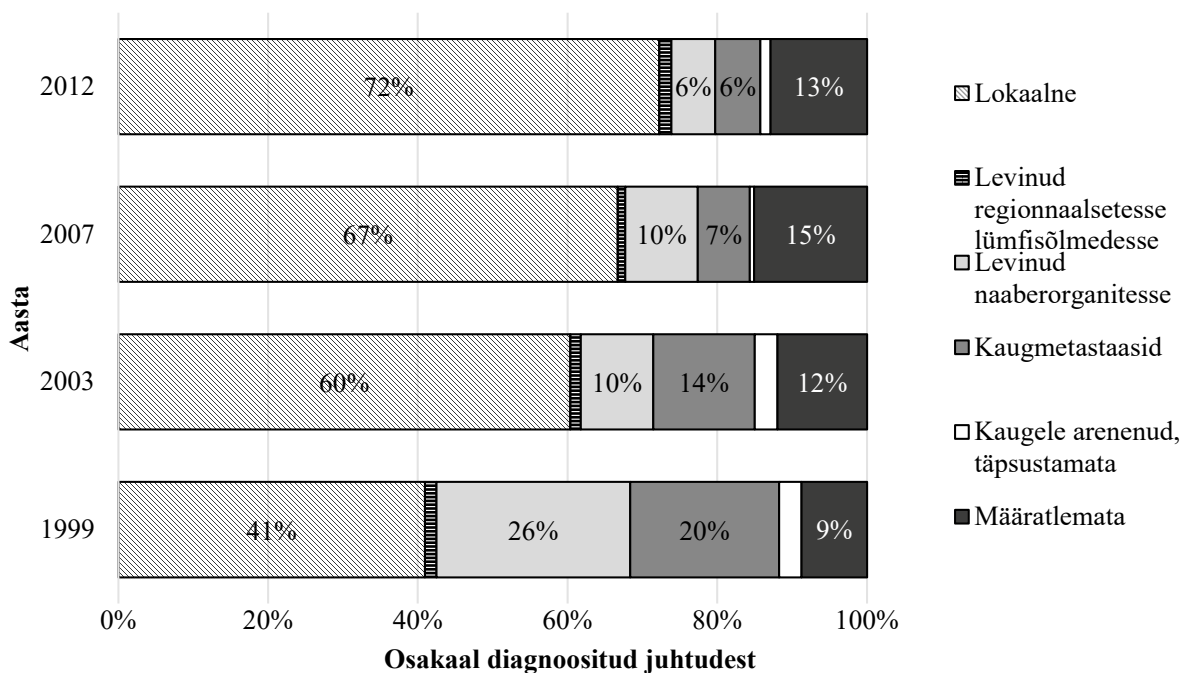
Joonis 3. ENV avaldumus ja suremus 100 000 mehe kohta Eestis aastatel 2000–2014 [47]

Avaldumus on suurim 65-aastaste ja vanemate seas, kuid ületab 250 / 100 000 piiri juba 55–59-aastastel (vt joonis 4). Avaldumus on suurenenud kõigis kliiniliselt olulistest vanuserühmades. Viimastel aastatel on märgata avaldumuse vähenemist vanemates vanuserühmades (üle 80-aastaste seas) [1]. Võib eeldada, et suurem osa juhtudest avastatakse juba nooremas eas.



Joonis 4. Eesnäärmevähi avaldumus 100 000 mehe kohta vanuserühma järgi 2014. aastal [48]

PSA-testimise mõjule ja haiguse varasele diagnoosimisele viitab asjaolu, et koos avaldumuse suurenemisega on kasvanud lokaalsete haigusvormide osakaal ning vähenenud levinud ja metastaseerunud haigusvormide osakaal (vt joonis 5) [47]. Samuti on aastatel 2000–2013 patsientide keskmine vanus ENV diagnoosimisel vähenenud 3 aasta võrra, 71-st 68-ni [47]. Samas peab arvestama, et ei ole teada, kui suur osa ENV avaldumuse suurenemisest on tingitud latentsete vähivormide varasest avastamisest ja kui suur osa haigestumuse tegelikust suurenemisest [49].



Joonis 5. ENV diagnoos haiguse staadiumi lõikes valitud aastatel 1999–2012 [47]

Suurima ENV suremusega riigid Euroopas on Leedu (36 / 100 000) ja Eesti (34 / 100 000), Euroopa keskmine suremus on 19 / 100 000 [45]. Suremus Euroopas on viimastel aastatel vähenenud [9]. Suremus vähenemine Euroopas võib olla seotud ravimeetodite arenguga ja/või oportunistliku skriiningu rakendamisega [49]. Samas ei ole suremus vähenemine Euroopas universaalne trend ja mõnes riigis (Bulgaaria, Venemaa, Eesti) püsib suremus samal tasemel või isegi suureneb [9]. Suremus Eestis on kasvanud keskmiselt 1% aastas (vt joonis 3) [47]. ENV suremus Eestis ületab kõigi muude vähipaikmete suremuse meestel, välja arvatud kopsuvähk [2, 50].

ENV elulemus Euroopas on viimasel kümnendil suurenenud. Suhteline viie aasta elulemus Euroopas on suurenenud – aastatel 2005–2007 on elulemus 82%, aastatel 1999–2001 oli see vaid 73% [27]. Seega on ENV suhteline elulemus kõigi vähi paikmete seas üks suuremaid, olles võrreldav rinnavähiga (82%) ja suurem kui jämesoolevähi korral (57%) [27]. Suurim on elulemus Lõuna-Euroopa (86%) ja Kesk-Euroopa riikides (88%), väikseim Ida-Euroopas (72%) [27]. Eestis on viie aasta suhteline elulemus 73% [27]. Elulemuse suurenemise põhjusena tuuakse välja eelkõige varane diagnoosimine ja ravimeetodite paranemine [27].

Kokkuvõttes on ENV haigestumus ja suremus Eestis suur: ENV on avaldumuselt esimene ja suremuselt teine pahaloomuline kasvaja Eesti meestel. On märkimisväärne, et Eesti on Euroopa riikide võrdluses ENV avaldumuselt kuuendal ja sure-

muselt teisel kohal. Suremuse kasv näitab, et oportunistlik skriining ei ole suremust vähendavat mõju avaldanud [49]. ENV on oluline rahvatervishoiu probleem Eestis.

4.2. PSA test ENV esmases diagnostikas

ENV diagnoositakse üldjuhul PSA testi ja/või digitaalse rektaalse palpatsiooni (DRP) abil [38]. ENV skriining põhineb eeldusel, et PSA ja DRP abil tuntakse ära võimalik haigus ning diagnoos kinnitatakse ja valepositiivsed juhud välistatakse transrektaalse ultraheli (TRUH) toel teostatud biopsia ja histoloogilise uuringuga.

ENV varaseks diagnoosimiseks kasutatakse eelkõige PSA määramist seerumis [51]. PSA on glükoproteiin, mida toodavad eesnäärme epiteelirakud. PSA on organspetsiifiline marker. ENV korral on PSA tase seerumis kõrgem kui tervetel meestel, kuna selle tootmine on suurenenud ning koebärjäär näärme valendiku ja kapillaaride vahel on kahjustatud. Uuringute andmetel tõuseb PSA tase seerumis 5–12 aastat enne haiguse kliinilist manifesteerumist [52–54]. Samas võib kliiniliselt oluline ENV harva esineda ka PSA normväärtuste juures [46].

PSA ei ole vähispetsiifiline marker ja selle tase võib tõusta ka teiste eesnäärme haiguste korral nagu prostatiit või eesnäärme healoomuline hüperplaasia [46, 55]. Lisaks võivad ajutist tõusu põhjustada DRP, TRUH ja prostata biopsia [51, 55–58]. Seetõttu ei soovitata PSA testi skriinimise eesmärgil teostada kuni 6 nädala jooksul pärast nimetatud protseduure [6]. Ägeda uriinipeetuse korral võib PSA tase tõusta, kuid langeb päevade jooksul pärast seisundi lahenumist [6]. PSA taset vähendab ravi 5-alpha-reduktaasi inhibiitoritega [59, 60]. Kõigi nimetatud seisundite korral võib PSA tase olla muutunud määral, mis mõjutab selle kasutamist vähiskriiningu markerina [6].

PSA testi tundlikkust ja spetsiifilisust hinnatakse testi tulemusi eesnäärme biopsiaga võrreldes. Samas võib ka biopsia tundlikkus olla ebapiisav sellise hindamismeetodi kasutamiseks kuldse standardina [6, 61]. Biopsia tundlikkus tavauuringul on 80% [61], kuid suureneb suurema arvu koeproovide või kordusbiopsia korral [62].

PSA valiidsust on hinnatud randomiseeritud uuringutes, kus selgub, et PSA kui vähi skriinimise testi tundlikkus, spetsiifilisus ja positiivne prognoosiväärtus (PPV) on sõltumata valitud künnisväärtusest ebapiisav sõeluuringus kasutamiseks [63].

Ameerika Ühendriikides läbi viidud ENV ennetuse randomiseeritud kontrollitud uuringus (*Prostate Cancer Prevention Trial*) selgus, et normaalne PSA test ei

välistanud ENV olemasolu. ENV levimus PSA väärtuse $\leq 4,0$ $\mu\text{g/l}$ juures oli suur: väärtustel $\leq 0,5$ $\mu\text{g/l}$ oli levimus 7%, väärtustel 0,6–1,0 $\mu\text{g/l}$ 10%, väärtustel 1,1–2,0 $\mu\text{g/l}$ 17%, väärtustel 2,1–3 $\mu\text{g/l}$ 24% ja väärtustel 3,1–4 $\mu\text{g/l}$ vastavalt 27% [64, 65]. Sealjuures esines PSA väärtuse $\leq 4,0$ $\mu\text{g/l}$ juures ka suure Gleasoni skooriga (≥ 7) vähijuhte, mille osakaal kõikidest juhtudest oli keskmiselt 15% [64]. Seega oli PSA testi negatiivne prognoosiväärtus (NPV) PSA taseme $\leq 4,0$ $\mu\text{g/l}$ juures keskmiselt ainult 85%, st igal 7. negatiivse tulemusega isikul avastati biopsial prostata vähk. Madala tasemega NPV viitab testi piiratud tundlikkusele.

Uuringu tulemuste alusel määratud PSA testi tundlikkus ja spetsiifilisus kõigi ENV vormide kohta on toodud tabelis 2. Selgub, et ei ole olemas selget PSA taseme piiri (suure tundlikkuse ja spetsiifilisusega künnisväärtust), mis eristaks normi haigusest [66]. Pigem on tegemist erineva ENV levimusega erinevate PSA väärtuste juures, mistõttu künnisväärtuse muutus on seotud kompromissiga testi tundlikkuse ja spetsiifilisuse vahel [6]. Suurema künnisväärtuse korral võivad jääda diagnoosimata madala PSA tasemega seotud vähijuhud, mida saaks edukalt ravida. Künnisväärtuse vähendamine võimaldaks ära tunda rohkem haigusjuhte, kuid samas suureneks koos sellega valepositiivsete tulemuste ja mittevajalike biopsiate arv. Kuna avastatakse rohkem selliseid kasvajaid, mis ei oleks patsiendi eluajal avaldunud, suureneks sellisel juhul ka ülediagnoosimine ja üleravi [67]. Seega on tegemist paradoksiga: väiksem künnisväärtus suurendab küll sõeluuringust saadavat kasu, kuid sellega kaasneb ka suurem kahju. Suurema künnisväärtusega skriiningust kasu ei ole. Samas ei ole uuringu tulemus üllatav, kuna on teada, et hinnanguliselt esineb kuni 40% ENV juhtudest PSA väärtusel ≤ 4 $\mu\text{g/l}$ [68].

Tabel 2. PSA kui skriiningtesti valiidsus sõltuvalt PSA künnisväärtusest [66]

PSA testi omadus	PSA künnisväärtus ($\mu\text{g/l}$)						
	1,1	2,1	3,1	4,1	6,1	8,1	10,1
Tundlikkus %*	83	53	32	21	5	2	1
Spetsiifilisus %*	39	73	87	94	99	99	99

*Tundlikkus = õigete positiivsete testide arv / haigete arv; spetsiifilisus = õigete negatiivsete testide arv / tervete arv

PSA tundlikkus suure riskiga ($\text{GS} \geq 8$) vähivormide suhtes on suurem ja ulatub tavaväärtustel (≤ 3 $\mu\text{g/l}$) kuni 68%-ni [69].

PSA-põhise skriiningu üks olulisemaid puudusi on väike positiivne prognoosiväärtus (PPV; õiged positiivsed testid / kõik positiivsed testid). ERSPC uuringus kasutusel oleva PSA künnisväärtuse ≥ 3 $\mu\text{g/l}$ juures kinnitati ENV diagnoos biopsial 29%-l

positiivse tulemusega PSA juhtudest. PPV suurenes küll vanusega (vanuserühmas 50–59 aastat oli see 32%, üle 80-aastaselt 38%), kuid jäi siiski alla 40% [70]. PSA taseme suurenemisel väärtuseni $> 10 \mu\text{g/l}$ tõuseb PPV mõõdukalt, vaid 42–64%-ni [71, 72]. Madal vähijuhtude avastamismäär biopsial näitab PSA testi vähest spetsiifilisust ja mittevajalike biopsiate suurt osakaalu [71, 73, 74].

Hinnanguliselt on PSA kui vähi skriiningtesti tundlikkus ja spetsiifilisus samaväärsed või pisut väiksemad kui teiste vähi skriiningtestide vastavad parameetrid [69]. Rinnavähi sõeluuringul hinnati mammograafia tundlikkuseks 77% ja spetsiifilisuseks 91%, kombineeritud mammograafia ja ultraheli tundlikkus oli veelgi suurem (91%), spetsiifilisus aga mõnevõrra väiksem 88% [75].

Kokkuvõttes võib öelda, et kuigi PSA testil on skriiningtestiks sobivaid omadusi, ei ole PSA ideaalne ENV marker [76]. Suuremate PSA künnisväärtuste korral ei avastata kõiki agressiivse kuluga vorme ja kasu skriiningust jääb väikseks. Madalamate PSA tasemete juures on küll testi tundlikkus suurem, kuid biopsiale suunatakse ka isikud, kellel vähki ei esine. Biopsial avastatakse ka väikesed aeglase kuluga vähid, mis ei oleks eluajal avaldunud. Kuna valepositiivsus, mittevajalikud biopsiad ja üleravi võivad tekitada stressi ja tüsistusi, võib skriiningu tundlikkuse maksimeerimise hinnaks olla kahju skriinitavatele [38].

PSA modifikatsioonid

PSA kui skriiningumarkeri tundlikkuse ja spetsiifilisuse suurendamiseks on soovitatud kasutada PSA modifikatsioone.

Vanusespetsiifiline PSA tase

PSA testi parameetrid korreleeruvad vanusega [77]. 60-aastase mehe PSA tase tõuseb keskmiselt $0,04 \mu\text{g/l}$ aastas (3%). ENV varase avastamise hõlbustamiseks on kasutusel vanusespetsiifilised PSA referentsväärtused [6].

Eestis on soovitatud väiksemaid künnisväärtusi (vt tabel 3) [25, 78]. Vastavalt meeste kusemishäirete käsitus- ja ravijuhendile tuleb kahekordse ja suurema vanusespetsiifilise mediaanväärtuse leidmisel esmalt välistada prostatiit ja seejärel teha biopsia. Prostatiidi välistamine suurendab ENV varase avastamise spetsiifilisust ja vähendab mittevajalike biopsiate arvu.

Tabel 3. PSA vanusespetsiifilised mediaanväärtused ja soovitud PSA kontrolliks Eestis [25, 78]

Vanuserühm	Soovitus			
	Kontroll 4 aasta pärast	Vanuseline mediaan	Kontroll 12 kuu pärast	Välista põletik ja ENV
40–49 a	< 0,7 µg/l	0,7 µg/l	0,7–1,4 µg/l	> 1,4 µg/l
50–59 a	< 0,9 µg/l	0,9 µg/l	0,9–1,8 µg/l	> 1,8 µg/l
60–69 a	< 1,4 µg/l	1,4 µg/l	1,4–2,8 µg/l	> 2,8 µg/l

Ameerika Ühendriikides on kasutusel suhteliselt suured PSA referentsväärtused [77]. Euroopa Uroloogide Ühenduse (European Association of Urology, EAU) ENV ravijuhised ei soovita kasutada vanusespetsiifilisi PSA väärtusi ENV varaseks avastamiseks [35].

PSA dünaamika

ENV varase diagnoosimise indikaatorina on kasutatud PSA taseme tõusu kiirust ja kahekordistumise aega (ingl *PSA velocity*, *PSA doubling time*) [6]. Samas on leitud, et PSA väärtusel ≥ 3 µg/l ei esine seost PSA dünaamika ja ENV riski vahel [79]. PSA tõusu kiiruse künnisväärtuse 0,3 µg/l aastas juures oli testi tundlikkus vaid 39%, spetsiifilisus 33% ja PPV 19% [68]. Süstemaatilise teaduskirjanduse analüüsi põhjal järeldasid raporti autorid, et tõendus PSA taseme kahekordistumise aja kui vähki ennustava indikaatori kohta mitteravitud patsientidel ei ole piisav ja ei paku PSA testi kõrval lisandväärtust [80]. Peale selle suurendaks PSA dünaamika hindamine skriiningu instrumendina mittevajalike biopsiate arvu [81]. Ameerika Uroloogide Ühendus (*American Urology Association*, AUA) ja EAU ei soovita PSA dünaamika hindamist ENV varaseks avastamiseks asümptomaatilistel keskmise riskiga meestel [35, 82].

PSA tihedus

PSA tase korreleerub kasvaja staadiumiga ja suurusega [58, 83]. PSA tiheduse hindamine põhineb eeldusel, et ENV korral on PSA taseme suhe prostata suurusesse kuni kümme korda suurem kui healoomuliste protsesside puhul [58]. Samas on näidatud, et PSA tiheduse künnisväärtusel $\geq 0,15$ on hinnatud testi tundlikkuseks 61% ja spetsiifilisuseks 68% [84], millel ei ole eelist tavalise PSA väärtuse ees. Peale selle on PSA tiheduse määramiseks vajalik prostata suuruse määramine TRUH ja/või MRT uuringu abil, mis piirab selle kasutamist esmatasandil [6].

Vaba ja kompleksne PSA

PSA esineb seerumis kahe erineva vormina, komplekskena ja vabana, ENV korral vaba PSA osakaal väheneb [6]. Retrospektiivses mitterandomiseeritud uuringus näidati, et vaba PSA osakaal ENV haigetel oli 9% tava suurusega ja 16% suurenenud eesnäärme korral ning 19% eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga haigetel ($p < 0,001$) [85]. Seetõttu on see marker oluline ENV eristamisel eesnäärme healoomulisest hüperplaasiast ning biopsiat on soovitatud teostada eeskätt väikse vaba PSA osakaaluga meestel [35]. Meta-analüüsil selgus, et vaba PSA testi spetsiifilisus vähi suhtes on siiski piiratud (23%) [86]. Testi soovitatakse kasutada PSA lisauuringuna, et suurendada selle spetsiifilisust [85–87]. PSA ja kompleksse PSA võrdlusel selgus, et markerite spetsiifilisus 95% tundlikkuse juures on küll võrreldav, kuid siiski väike (27% vs. 22%) [88].

p2PSA

p2PSA on PSA proensüümi isovorm, mida on soovitatud kasutada PSA spetsiifilisuse suurendamiseks. Multitsentrilises prospektiivses uuringus oli p2PSA spetsiifilisus 95% tundlikkuse juures küll võrreldav PSA spetsiifilisusega (8% vs. 7%) [89], kuid sellel ei olnud kliiniliselt olulist tähendust. Läbilõikelises uuringus osutus p2PSA küll valiidsmaks kui PSA ja selle teised modifikatsioonid, kuid agressiivse ENV ($GS \geq 7$) skriinimisel see efektiivseks ei osutunud [90].

Eesnäärme indeks

Eesnäärme indeks (ingl *prostate health index*, PHI) on kombinatsioon PSA isovormide väärtustest, mida on soovitatud kasutada PSA spetsiifilisuse suurendamiseks [89]. Multitsentrilises prospektiivses uuringus ületas PHI spetsiifilisus 95% tundlikkuse juures oluliselt PSA spetsiifilisuse (16% vs. 7%) [89], kuid jäi siiski väikseks. Kahe kohordi prospektiivsel jälgimisel võrreldi PHI, PSA ja vaba PSA spetsiifilisust agressiivse vähi ($GS \geq 7$) skriinimisel [96]. Selgus, et kuigi 95% tundlikkuse juures ületas PHI spetsiifilisus (36%) PSA ja vaba PSA spetsiifilisuse (vastavalt 17% ja 19%), ei olnud see piisav sõeluuringu spetsiifilisuse suurendamiseks.

Kokkuvõttes on PSA modifikatsioonide tundlikkus ja spetsiifilisus piiratud. Peab arvestama, et kõik PSA modifikatsioonide valiidsuse andmed on saadud kas läbilõikelistest või jälgimisuuringutest, randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei ole läbi viidud. Seetõttu on tõendus nende testide efektiivsuse kohta piiratud ja neid ei saa soovitada sõeluuringu läbiviimiseks.

4.3. Teised ENV varase avastamise meetodid

Digitaalne rektaalne palpatsioon (DRP)

DRP testil tekib ENV kahtlus eelkõige eesnäärme tagumises osas ja külgedel palpeeritavate sõlmekeste, eesnäärme asümmeetria või tihenemise korral. Samas ei ole kuni 15% kõigist ENV juhtudest ja suurem osa varases (T1) staadiumis kasvajatest palpeeritavad [6]. Seetõttu on DRP tundlikkus vähene [38]. ERSPC Rotterdami uuringus hinnati DRP tundlikkuseks väiksematel PSA väärtustel (< 3 µg/l) ainult 20% [91].

DRP spetsiifilisus ja PPV on samuti väikesed. ERSPC Rotterdami uuringus oli DRP PPV 9% (st ainult 9% positiivse DRP leiuga juhtudest avastati biopsial ENV), mis ei ole sõeluuringuks piisav [91]. PPVi tase oli eriti madal nooremates vanuserühmades ja muutus PSA testiga võrreldavaks alles üle 80-aastastel (38%) [70]. Madalatel PSA väärtustel (0–3,9 µg/l) ei anna DRP olulist lisaväärtust ja seda ei soovitata sõeluuringus kasutada [91]. PSA suurematel väärtustel DRP valepositiivsete juhtude osakaal aga väheneb ja PPV tõusis: PSA väärtustel 3,0–9,9 µg/l oli see juba 33%–83% [69, 91]. Enamik DRPga avastatud kasvajatest on regionaalsed või metastaseerunud [92]. Seetõttu on võimalik, et DRP aitab vältida ülediagnoosimist, võimaldades diagnoosida esmajoonelise suuremahulise ja kiirema progresseerumisega haigusvormi [38]. Eelkõige soovitatakse selle kasutamist suurema riskiga isikutel, mitte tavariskiga meeste skriinimisel [82].

DRP lisamisel PSAle skriiningu efektiivsus oluliselt ei suurene. PLCO uuringus esines positiivne PSA test igal sõelumiskorral eraldi keskmiselt 8% uuritavatest ja positiivne DRP 7% uuritavatest. PSA ja DRP positiivsed tulemused üldjuhul ei kattunud: mõlemad testid olid positiivsed vaid 1% uuritavatest. ENV diagnoositi igal 100. PSA testiga skriinitul. DRP PPV oli aga veelgi madalam (3%) ja ENV diagnoositi igal 500. DRPga skriinitul. Nendest uuritavatest, kellel olid mõlemad testid positiivsed (1%), oli kombineeritud PPV 7–11% [93].

Kokkuvõttes on DRP tundlikkus ja PPV eesnäärmevähi varasel avastamisel väike [82] ja selle roll haiguse varases diagnoosimises ebaselge [69]. PSA kombineerimisel DRP testiga ENV skriiningu efektiivsus oluliselt ei suurene. Tõendus DRP võimalikust mõjust ENV haigestumuse ja suremuse vähenemisele on piiratud, randomiseeritud kontrollitud uuringuid teadaolevalt läbi viidud ei ole. DRPd ei soovitata kasutada ENV sõeluuringus [6].

Individuaalse vähiriski hindamine

ENV skriiningu valiidsuse suurendamiseks on PSA testile soovitatud lisada individuaalse vähiriski hindamine. Riskikalkulaator (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>) põhineb populatsioonipõhisel haigestumusõenäosusel ning arvestab nii vanusespetsiifilise ENV riski kui ka erinevate individuaalsete riskifaktoritega (kaasuvad haigused, eesnäärme suurus, pärilikkus, etniline kuuluvus, eelneva biopsia tulemus), mistõttu saab selle abil hinnata skriinitava keskmist individuaalset haigestumusriski (sh agressiivsetesse vähivormidesse) järgnevate aastate jooksul [94–97]. Riskikalkulaatori abil loodetakse suurendada skriiningu kasutegurit ning vähendada ENV ülediagnoosimise ja üleraviga seotud kahju. Sarnased populatsioonipõhised riskikalkulaatorid on kasutusel muuhulgas müokardi infarkti riski [98] ja osteoporoosilise luumurru riski [99] hindamisel ning nende eesmärgiks on paremini selekteerida suure riskiga isikuid.

Individuaalse riskiprofiili hindamine on eelkõige vajalik PSA väärtustel 2,5–4 µg/l [69]. Rooboli *et al.* hinnangul vähenes ERSPC Rotterdami uuringus riskikalkulaatori abil mittevajalike biopsiate osakaal 29–33% [100]. ERSPC riskikalkulaatori valideerimisel Hollandi kliinilisele kohordile selgus, et selle prognoosiväärtus ületas kombineeritud PSA ja DRP ennustava väärtuse [101]. Euroopa perearstide tavapraktikas ei ole sellist ENV riskiinstrumenti seni laialdaselt kasutatud, kuid Ameerika Ühendriikides läbi viidud küsitlusuuringu tulemuste kohaselt on 55% onkouroloogidest sellist instrumenti oma praktikas juba kasutanud [102].

ENV riskikalkulaator on tõlgitud eesti keelde ja valmis kliiniliseks kasutuseks [103]. Samas on riskikalkulaatori tavapraktikas kasutuselevõtu eelduseks selle valideerimine Eesti rahvastiku ENV riskile. Seni ei ole seda tehtud.

Geenitestid ja biomarkerid

ENV antigeeni 3. geeni (PCA3) mRNA kontsentratsioon koes on ENV korral suurenenud, kuid eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral mitte, mistõttu on võimalik PCA3 kasutamine diagnostilise biomarkerina [104]. PCA3 on soovitatud kasutada ENV varase avastamise spetsiifilisuse suurendamiseks meestel, kelle PSA väärtus on 2,5–10 µg/l, ning püsivalt tõusnud PSA taseme ja negatiivse biopsiaga meestel [104].

ERSPC Rotterdami uuringus võrreldi skriiningurühmas PCA3-testi tundlikkust ja spetsiifilisust PSA testiga [105]. ENV avastamise määr oli madal (17%). PSA ja PCA3-testide tulemuste korrelatsioon oli piiratud. PCA3 tundlikkus oli PSAst küll

pisut suurem, kuid spetsiifilisus väiksem, nii et skriiningu efektiivsust see oluliselt ei suurendanud. Süstemaatilise ülevaate andmetel on PCA3 tundlikkus PSA väärtustel 2,5–10 µg/l väiksem kui PSA testil, kuid spetsiifilisus suurem (71–80%) [106]. Samas oli ülevaatesse koondatud uuringute tulemuste valiidsus piiratud. Kokkuvõttes on tõendus selle markeri efektiivsuse kohta ENV sõeluuringus ebapiisav [107].

Lisaks PSAle on uuritud ka muude biomarkerite (kallikreiin, tsütokiinid) seost ENV riskiga, kuid ühegi markeri efektiivsust ei ole seni skriiningu jälgimisuuringus hinnatud. Genoomiuuringutel on avastatud üle 100 nukleotiidi polümorfismi (ingl *single nucleotide polymorphism, SNP*), mille osakaalu ENV riskis hinnatakse kuni 30%-le. Uute biomarkerite ja SNP lisamist PSA testile on soovitatud ENV skriiningu spetsiifilisuse suurendamiseks [108].

Karolinska Instituudi ja Karolinska Ülikooli Haigla ühisprojektina algatati 2012. aastal Stockholmi (STHLM) projekt, mille eesmärk oli suurendada testimise spetsiifilisust biomarkerite, pärilikkuse ja genoomi analüüsi teel [76]. Projektiga seotud uuring STHLM3 oli prospektiivne populatsioonipõhine diagnostiline uuring, mille eesmärgiks oli suurendada skriiningu spetsiifilisust agressiivse ENV suhtes ($GS \geq 7$) võrreldes PSA-põhise testimisega [108]. Igal osalejal hinnati PSA taset ja individuaalset ENV riski nn STHLM3-mudeli abil, kus lisaks PSAle arvestati ka teiste biomarkerite, geneetilise polümorfismi, eesnäärme suuruse, pärilikkusanamneesi, vanuse ja eelneva biopsia tulemustega. Mõlema skeemi diagnostilisi omadusi võrreldi tuvastatud agressiivse ENV ja biopsiate alusel. Selgus, et STHLM3-mudeli tundlikkus oli suurem kui PSA testil ja kõik mudeli muutujad olid positiivses korrelatsioonis agressiivse ENV tuvastamisega. Arvestuslikult hoiaks STHLM3-mudeli rakendamine PSAGA võrreldava tundlikkuse juures ära 44% mittevajalikke biopsiaid. Uuringutulemuste tõlgendamisel peab arvestama, et kuna uuringus ei hinnatud tegelikku ENV avaldumust kohordis ning tulemusi mõõdeti ROC-metodil (ingl *receiver operating characteristics*), ei ole võimalik hinnata tegelikku valenegatiivsete ja valepositiivsete testide arvu ning STHLM3-mudeli tundlikkust ja spetsiifilisust protsentides. Peale selle ei hinnatud mõju ENV avaldumusele ja suremusele.

ENV rakkude määramine veres

On näidatud, et vabade ENV rakkude määramine veres võib suurendada skriiningu tundlikkust ja spetsiifilisust. Prospektiivses mugavusvalimiga uuringus võrreldi PSA modifikatsioonide parameetreid eesnäärme esmase biopsia läbinute seas ENV rakkude määramisega perifeerses veres [84]. Võrreldes PSA modifikatsioonidega

oli ENV rakkude määramine tundlikum (89%) ja spetsiifilisem (88%), selle abil oli võimalik avastada 98% kliiniliselt olulisi vähivorme ning vältida 60% biopsiaid. Teadaolevalt ei ole nimetatud markeri ENV varase avastamise efektiivsuse kohta süstemaatilist ülevaadet koostatud ega meta-analüüsi läbi viidud.

MRT

Skriiningu tundlikkuse ja spetsiifilisuse suurendamiseks, ülediagnoosimise vähendamiseks ja vähi staadiumi täpsustamiseks on soovitatud kasutada ka eesnäärme visualiseerimist mitmeparameetrilise MRTga. MRT abil saab selekteerida raviks agressiivse kasvuga kasvajakasvajad ning jälgimiseks kõrgelt diferentseerunud väikesemahulised T1c staadiumis kasvajakasvajad [14]. Mitmeparameetrilise MRT kuluefektiivsust võrreldes tavapraktikaga (TRUH juhitud biopsia) hinnati Hollandi andmete baasil [109]. MRT lisamine ENV diagnostilise algoritmi kulu ei suurendanud ning ülediagnoosimise ja üleravi vähenemine suurendas patsientide elukvaliteeti. Piiratud mõju ja/või tehnoloogiamahukuse tõttu ei ole MRT haiguse varasel avastamisel laialdasemat kasutust leidnud [6].

Kokkuvõte

Ainus tõestatud efektiivsusega ENV sõeluuringu marker on PSA. Samas on PSA tundlikkus ja spetsiifilisus piiratud. Individuaalse vähiriski hindamist PSA ja erinevate riskifaktorite alusel (vanus, kaasuvad haigused, eesnäärme suurus, pärilikkus, etniline kuuluvus, eelneva biopsia tulemus) on soovitatud suure riskiga isikute paremaks selekteerimiseks skriiningu tundlikkuse ja spetsiifilisuse suurendamise eesmärgil (sh agressiivsete vähivormide tuvastamisel). Riskikalkulaatori rakendamise eelduseks organiseeritud sõeluuringus on selle valideerimine Eesti rahvastiku haigestumusrisiki suhtes. Eeldatakse, et biomarkerite ja genoomi analüüsil põhineva sõeluuringu rakendamine võib suurendada sõeluuringu valiidsust.

4.4. ENV ravi

Aktiivne jälgimine

Aktiivse jälgimise (ingl *active surveillance, expectant management*) all mõeldakse haiguse arengu regulaarset monitoorimist kliiniliste parameetrite (PSA, DRP) abil ja perioodilist kordusbiopsiat (1–4 aastat tagant) ning näitajate halvenemisel aktiivselt

rakendatavat ravi [69]. Skriiningu laia kasutusega on suurenenud väikeste lokaliseerunud hästi diferentseerunud ENV juhtude arv. Paljud nendest ei progresseeru ja kuna radikaalse lähenemise korral on üleravi oht, jäetakse suur osa patsientidest aktiivsele jälgimisele. Aktiivse jälgimise kasu seisnebki üleravi vältimises [69].

On näidatud, et aktiivse jälgimise korral on kasvaja metastaseerumise määr madal ja haigusspetsiifiline suremus väike [51, 110]. Ameerika Ühendriikides läbi viidud prospektiivses kohortuuringus rakendati aktiivset jälgimist ning alustati radikaalset ravi alles juhul, kui PSA väärtus kahekordistus 3 aasta jooksul, GS progresseerus või kliiniline seisund halvenes [111]. 15-aastase jälgimisperioodi jooksul suri 15% haigetest, sh ainult 1,5% ENVi. Kasvaja metastaseerus 1,3% haigetest, enamus neist haigetest oli perioodi lõpus elus ja väike osa suri teistesse haigustesse. 5, 10 ja 15 aasta lõikes ei ravitud radikaalselt vastavalt 76%, 64% ja 55% haigetest. Suremus teistesse haigustesse oli 9 korda suurem kui ENV suremus. Tulemused kinnitasid, et väikse ja mõõduka riskiga haigetel ei erine aktiivse jälgimise meetodi tulemusnäitajad kohese radikaalse ravi rakendamise tulemusnäitajatest. Uuringust järeldus, et aktiivne jälgimine on sobiv ja ohutu ravimeetod 15 aasta perspektiivis.

Teises, ERSPC baasil läbi viidud kohortuuringus hinnati lokaliseerunud vähe-agressiivsete vormidega patsientide elulemust 4 aasta jooksul [112]. Haigusspetsiifiline elulemus oli suur, 100% (vs. 77% üldelulemus), 10 aasta ravivaba elulemus oli 43%. Autorid järeldasid, et aktiivne jälgimine on kohane ravimeetod ja radikaalse ravi alustamiseks on vajalikud täpsemad kriteeriumid.

Vaatlev ootamine

Vaatlev ootamine (ingl *watchful waiting*) on passiivne lähenemisviis, kus patsient jäetakse jälgimisele ja ravi alustatakse alles sümptomite progresseerumisel või haiguse metastaseerumisel [69]. Rootsis läbi viidud Skandinaavia ENV uurimisrühma randomiseeritud uuringus võrreldi radikaalse prostatektoomia ja vaatleva ootamise patsiente [113]. Selgus, et vaatleva ootamise rühmas esines rohkem uroteede obstruktsiooni sümptomeid (44% vs. 28%), kuid vähem inkontinentsi (21% vs. 49%) ja erektiilset düsfunktsiooni (45% vs. 80%) ning sellega seotud stressi. Sümptomite (seksuaalfunktsiooni häired, inkontinents) lisandumisel alanes elukvaliteedi hinnang aga kiiremini just vaatleva jälgimise rühmas ning 6.–8. jälgimisaastal oli elukvaliteedi hinnang vaatleva ootamise rühmas madalam. Prostatektoomia rühmas oli ärevust ja depressiooni vähem, heaolutunne kõrgem ja elukvaliteet parem. Hormoonravi saanud patsiendid hindasid mõlemas rühmas oma elukvaliteeti rühma keskmisest madalamalt.

Radikaalne ravi

Prostatektoomia

Radikaalse prostatektoomia all mõeldakse eesnäärme ja kinnituvate seemnepõiekeste eemaldamist [69]. Kasutusel on laparoskoopiline ja lahtine meetod [114]. Ameerika Ühendriikides aastatel 2003–2007 läbi viidud rahvastikupõhisel retrospektiivsel kohortuuringul selgus, et perioperatiivsete tüsistuste risk oli väiksem laparoskoopilisel meetodil: vereülekande risk oli vastavalt 3% (laparoskopia) ja 21% (lahtine meetod) [114]. Postoperatiivsete kardiaalsete, vaskulaarsete, respiratoorsete, uroloogiliste jm komplikatsioonide risk 30 päeva jooksul oli aga samaväärne, vastavalt 22% ja 23%.

Radikaalsel prostatektoomial on oluline mõju seksuaalfunktsioonile ja inkontinentsile ning sellega seotud elukvaliteedile. Ühe aasta möödumisel operatsioonist hinnati suurimaks probleemiks seksuaalfunktsiooni langust, mis esines 71% meestest. Inkontinents esines 24% ja kusemishäireid (ärritus, obstruktsioon) 26%-l meestest. Vähem põhjustasid probleeme soolestiku häired (fekaalinkontinents, rektumi valu, verine väljaheite) ja hormonaalsed probleemid (kuumahood, günekomastia, depressioon, kaalumuutus), vastavalt 7% ja 19% meestest [115].

Kiiritusravi

ENV kiiritusraviks kasutatakse välist kiiritusravi ja interstitsiaalset kiiritust ehk brahhüteraapiat [69]. Kiiritusraviaegsed kõrvaltoimed esinevad 50% patsientidest sõltumata ravi vormist ning väljenduvad pideva urineerimisvajaduse, düsuuria, noktuuria, diarröa ja anaalpiirkonna ärritusnähtudena [69].

Kiiritusravi saanud patsientide tüsistuste levimuse hindamisel selgus, et 1 aasta möödumisel olid analoogselt prostatektoomiaga sagedamaks probleemiks seksuaalfunktsiooni häired [115]. Häired esinesid 53% välise kiiritusravi ja 47% brahhüteraapia patsientidest. Inkontinentsi esines 15% kiiritusravi patsientidel, urineerimishäireid ja rektumi funktsiooni häireid 35%. Kuni 30% haigetest esines hormonaalse funktsiooni häireid (kuumahood, günekomastia, depressioon). 2 aasta näitajad oluliselt ei erinenud.

Hormoonravi

Hormoonravi eesmärgiks on alandada androgeenide (testosteroon, dihidrotosteroon) taset organismis, et pärssida vähi rakkude arengut [69]. Hormoonravi

kasutatakse enamasti kaugele arenenud vähi vormide korral, kui sümptomid on juba välja kujunenud [69]. Kõige olulisemad kõrvaltoimed on ülekaal, metaboolne sündroom ja diabeet, koronaarhaigus, rindade suurenemine, erektilne düsfunktsioon, väsimus, lihasmassi vähenemine, osteoporoos ja aneemia [69].

Kokkuvõttes mõjutab ravi märkimisväärse hulga patsientide elukvaliteeti aastate jooksul.

5. Eesnäärmevähi diagnoosimine ja ravi Eestis

Käesolevas peatükis antakse ülevaade ENV diagnoosimisest ja ravist Eestis: kui paljudele ja millises vanuses meestele ning kui sageli tehakse PSA teste, kui paljudele meestele tehakse biopsia ning milliste meetoditega ENV diagnoosiga mehi ravitakse.

5.1. PSA testide kasutamine Eestis

Andmeallikad

Analüüsi eesmärk oli saada ülevaade PSA-testimise tavapraktikast Eestis. Analüüsis ei olnud võimalik kasutada Eesti Haigekassa andmeid, kuna PSA test kajastub tervishoiuteenuste loetelus ühe koodi all (66707) paljude teiste uuringutega. Seetõttu tehti andmepäring Synlab Eesti OÜst kõigi perioodil 2013–2015 peremeditsiini töötajate tellitud PSA testide kohta. Andmed koguti PSA testi aja, PSA väärtuse, normväärtuse ja patsiendi vanuse kohta testi hetkel. Peale selle kajastus andmetes testi tellija ja patsiendi umbisikuline kood, mis võimaldas anonüümsete isikupõhiste jälgimisandmete kogumist. Andmeid ei kogutud eriarstide tehtavate PSA testide kohta, kuna eeldati, et enamasti tellivad eriarstid PSA teste haigla laboritest.

Valim

Andmed saadi 78 434 mehe ja 116 950 testi kohta. Valimist välistati (vt tabel 4):

- testid, mille puhul testitav oli alla 40-aastane (5093 testi);
- ENV kahtlusega mehed.

ENV kahtlusega isikute välistamine oli hinnanguline, kuna andmetes puudus info ENV diagnoosi kohta. Analüüsis eeldati, et kui vähemalt ühel aastal tehti mehele 3 või enam testi või rohkem kui ühel aastal 2 testi on tegemist ENV ravijärgse või aktiivse jälgimisega (9360 testi). Välistamine toimus isikupõhiselt, kuna olemasolevate andmete põhjal ei saanud eristada diagnoosijärgseid teste. Korrigeeritud valim koosnes 72 210 mehest ja 102 535 testist, s.o välistati vastavalt 8% ja 12%.

Tabel 4. Algse ja korrigeeritud valimi võrdlus ja hinnanguline üldistus Eesti rahvastikule

	Meeste arv ja osakaal algsest valimist	PSA testide arv ja osakaal algsest valimist
Algne valim	78 434	116 950
Välistati	6 224 (8%)	14 415 (12%)
alla 40 a mehed	4 524 (6%)	5 093 (4%)
ENV kahtlusega mehed	1 705 (2%)	9 360 (8%)
Korrigeeritud valim	72 210	102 535
Üldistatud Eesti rahvastikule	96 211	136 615

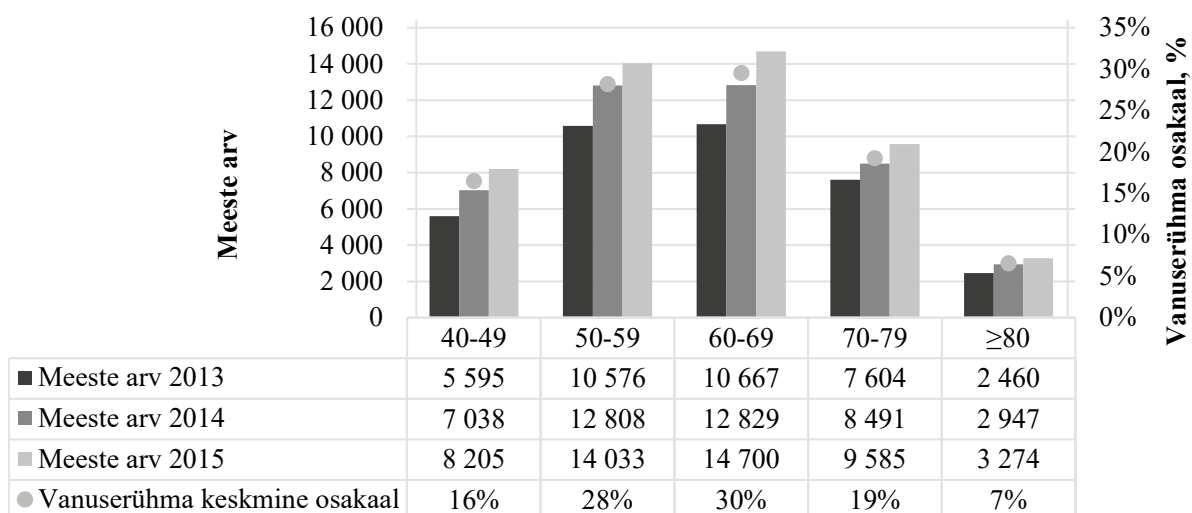
PSA testide tellijatest 80% olid arstid ja 20% õed. Arstide arv, kes tellisid PSA teste, püsis kolmel aastal praktiliselt muutumatuna (634–640 arsti), kolme aasta jooksul tellis testi 731 arsti. Nende seas oli ka arste, kes tellisid perioodil vaid üksikuid teste ning kes ilmselt suurema osa teste tellisid teistest laboritest (alla 10 testi tellis 110 arsti). Võttes arvesse, et 1) arstide hulgas võisid tellijateks olla lisaks perearstidele ka abi- ja asendusarstid, 2) keskmiselt toimus perioodi jooksul valimis olevate arstide seas 38 arstivahetust ning 3) 2015. aastal töötas Eestis peremeditsiinis 924 arsti [116], moodustasid Synlabi andmed hinnanguliselt 63% $((731 - 110 - 38) / 924 = 63\%)$ kõigist Eesti üldarstiabis tellitud PSA testidest.

Tulemuste interpreteerimise lihtsustamiseks on need üldistatud Eesti kogurahvastikule, võttes arvesse Synlabi andmete hinnangulist osakaalu. Tulemused võivad olla alahinnatud, kui perearstid tellisid PSA teste paralleelselt mitmest laborist. Tulemused võivad olla ülehinnatud, kui osa abiarste ei tellinud perioodil PSA teste ja ei kajastu seega tellijate hulgas.

PSA testi hõlmatus

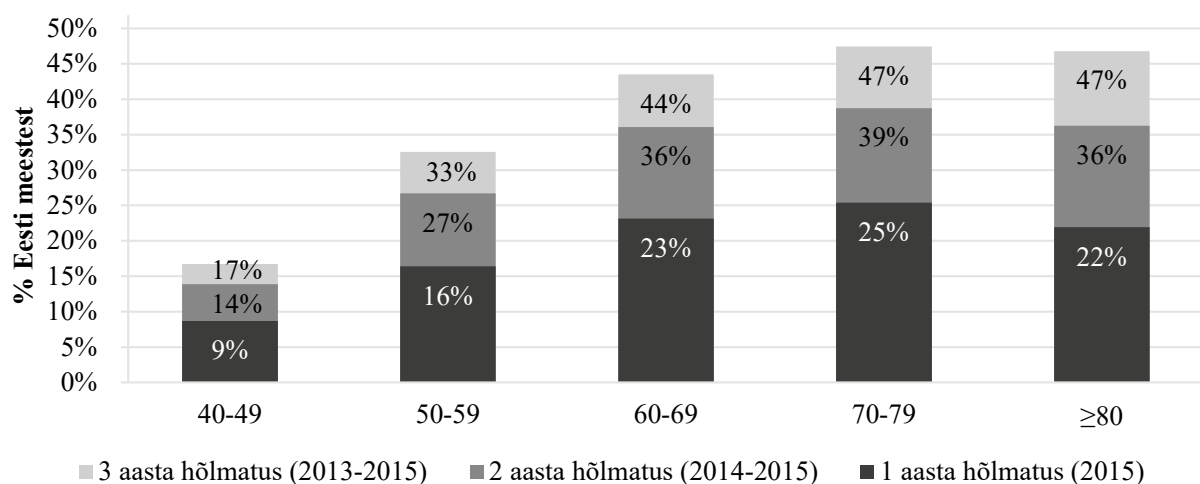
PSA testitud meeste arv on perioodil 2013–2015 kasvanud 35%. 2013. aastal tehti PSA test hinnanguliselt 43 900 mehele, 2014. aastal 52 400 mehele ja 2015. aastal 59 200 mehele. Keskmise testide arv testitud mehe kohta aastas oli perioodi jooksul sama (1,0).

Meeste arv kasvas igas vanuserühmas (vt joonis 6). Meeste keskmine vanus püsis kolmel aastal muutumatuna (62, SD = 11,3). PSA teste tehti kõige rohkem 60–69- ja 50–59-aastastele meestele, keda oli vastavalt 30% ja 28%. 80-aastaste ja vanemate meeste osakaal testitustest oli väike, 7%.



Joonis 6. PSA testiga meeste hinnanguline arv Eestis aastate ja vanuserühmade lõikes ning vanuserühma osakaal (vanus testi hetkel)

Kokku oli ühe aasta hõlmatus 40-aastaste ja vanemate meeste seas 20%, kahe aasta hõlmatus 32% ja kolme aasta hõlmatus 39%, 50-aastaste ja vanemate meeste seas vastavalt 25%, 39% ja 48%. Hõlmatus kasvas vanusega (vt joonis 7). Kui 40–49-aastaste meeste seas oli aastane hõlmatus 9%, siis 70–79-aastaste hulgas 25%. 80-aastaste ja vanemate vanuserühmas oli hõlmatus väiksem. PSA ulatuslik testimine vanemates vanuserühmades võib tuleneda sellest, et nendel meestel esineb rohkem ka teisi eesnäärme haigusi või on selleks ajaks ENV muutunud sümptomaatiliseks.



Joonis 7. PSA testi ühe, kahe ja kolme aasta hinnanguline hõlmatus Eesti meestel vanuserühmade lõikes (vanus 2015. aastal)

Tulemusi saab valideerida vähi avastamise määra alusel (avastatud vähijuhtude arvu suhe PSA testide arvu). 2013. ja 2014. aastal avastati Eestis vastavalt 1090 ja 1083 uut ENV juhtu, seega oli vähi avastamise määr vastavalt 2,4% ja 2,0%. Võrdluseks – Wolfe 2010. aasta süstemaatilises ülevaates oli vähi avastamise määr PSA künnisväärtuse 3 µg/l juures 4% ja künnisväärtuse 4 µg/l juures 3% [69].

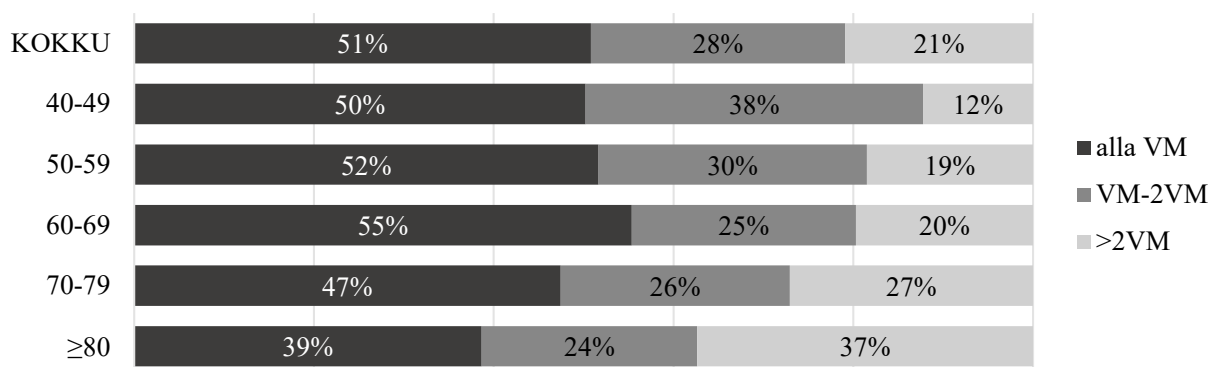
Kuna hõlmatus baseerub muuhulgas hinnangul Synlabi turuosale, kontrolliti võimaliku mõõtmisnihke mõju hõlmatusesele. Juhul kui turuosa erineks ±10% võrra, oleks PSA-testimise aastane hõlmatus 40-aastaste ja vanemate meeste seas vahemikus 18–24% ja 50-aastaste ja vanemate meeste seas 21–29%. Kolmeaastane hõlmatus oleks neis vanuserühmades vastavalt 34–47% ja 41–57%.

Kokkuvõttes suurenes PSA-testimine kolme aasta jooksul 1,3 korda. Testitavate meeste vanuseline struktuur püsis sama. Aastas tehti protsentuaalselt kõige rohkem teste 70–79-aastaste vanuserühmas. PSA-testimine oli ulatuslik ka 80-aastaste ja vanemate meeste seas. Seevastu 40–49- ja 50–59-aastaste vanuserühmas, kus kasu ENV varasest avastamisest on suurim, oli hõlmatus madalaim.

PSA testide tulemused

Meeste kusemishäirete juhendis [25, 78] tõlgendatakse testi tulemusi sõltuvalt vanusest. Testi künnisväärtus, millest alates loetakse test positiivseks, kasvab vanusega (vt ka tabel 3 ptk-s 4.2). Positiivseks saab lugeda testi väärtust üle kahekordse vanuselise mediaani (VM).

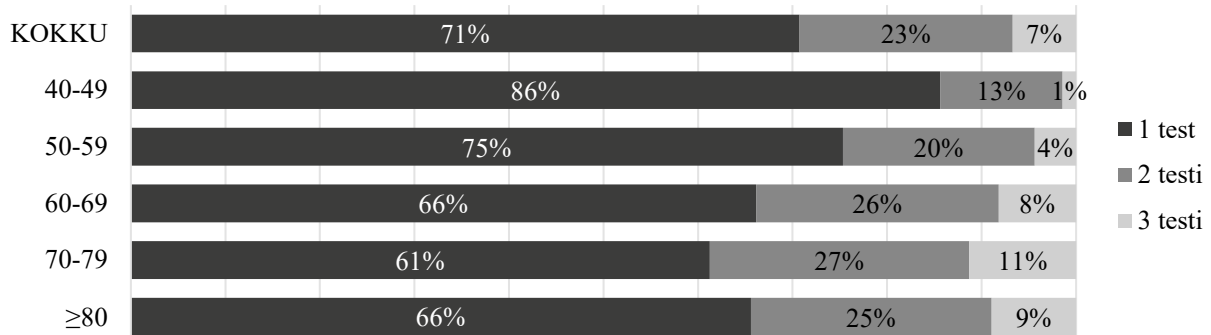
51% PSA testide tulemused olid alla VMi, 21% juhtudest üle 2 VMi ja 28% juhtudest vahepeal (vt joonis 8). Positiivse tulemuse osakaal kasvas vanusega. Kui 40–49-aastaste meeste testidest olid positiivsed 12%, siis 80-aastaste ja vanemate meeste testidest 37%.



Joonis 8. PSA testide tulemused vanuserühmade lõikes perioodil 2013–2015 (vanus testi hetkel)

PSA-testimise sagedus ja seos eelneva analüüsi tulemustega

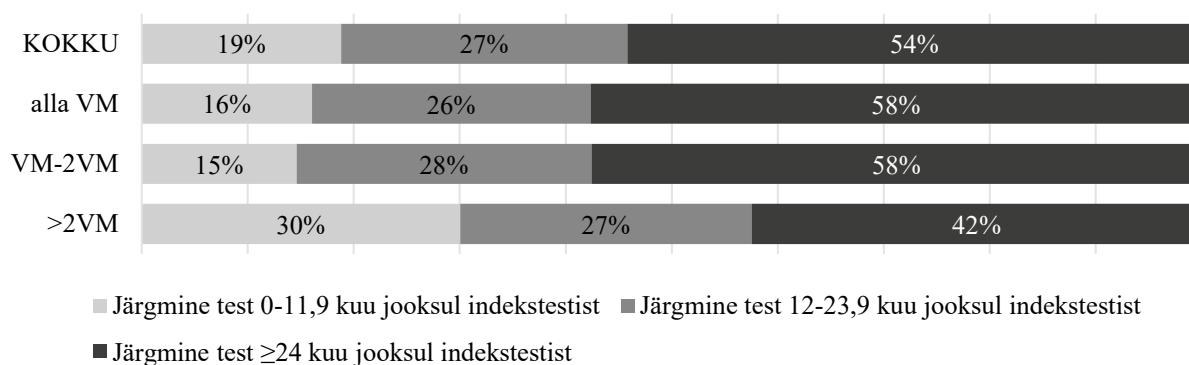
71% meestest tehti PSA test perioodil 2013–2015 vaid ühel aastal, 23%-le kahel aastal ja 7%-le kõigil kolmel aastal (vt joonis 9). PSA-testimine sages vanusega, kuid oli taas harvem 80-aastaste ja vanemate meeste vanuserühmas.



Joonis 9. PSA-testimise sagedus vanuserühmade lõikes perioodil 2013–2015 (vanus 2015. aastal)

PSA-testimise sagedus peaks muuhulgas sõltuma testi tulemusest. Meeste kusemis-häirete juhendis [25] perearstidele soovitatakse PSA testi korrata 4 aasta pärast, kui tulemus jäi alla VMi. Juhul kui tulemus jäi vahemikku VM–2VMi, soovitatakse testi korrata 12 kuu pärast. Kui tulemus on üle 2VMi, tuleks välistada põletik ja eesnäärmevähk. Võimalik, et need mehed suunatakse edasi uroloogi juurde. Uroloogide poolt tellitud PSA teste uuringus ei käsitletud.

Et analüüsida PSA-testimise sagedust sõltuvalt testi tulemusest, võeti vaatluse alla mehed, kellele PSA test tehti 2013. aastal. Juhul, kui 2013. aastal tehti mitu testi, määrati indekstestiks varaseim. 19%-le meestest, keda 2013. aastal testiti, tehti järgmine test aasta jooksul ja 27%-le meestest 12–24 kuu jooksul (vt joonis 10). Juhul kui testi tulemus oli negatiivne, ei sõltunud uue testi aeg täpsemast tulemusest, vaid ainult vanusest (vt joonis 1 lisas 2). See võib olla seotud asjaoluga, et perearstidele väljastatud testi tulemustes kategooriaid alla VM–2VMi ei eristata, vaid eristatakse ainult negatiivset ja positiivset tulemust (s.o alla või üle 2VMi). Positiivse testi korral tehti uus test aasta jooksul kolmandikule meestest. Samas on võimalik, et positiivse tulemuse saanud mehed suunati uroloogi juurde ning seetõttu ei kajastu andmetes õige järgmise testi aeg.



Joonis 10. PSA testi kordamise intervall sõltuvalt testi tulemusest 2013. aastal

Märkus: Kategooriasse „järgmine test ≥ 24 kuu jooksul pärast indekstesti“ jäid ka juhtumid, kus järgmise PSA testi aeg ei ole andmetes nähtav.

Kokkuvõtteks sõltus PSA-testimise sagedus nii testi tulemusest kui ka mehe vanusest. Testimise sagedus suurenes vanusega. See oli osaliselt seotud positiivsete tulemuste suurema osakaaluga vanemates vanuserühmades. Hinnang testimise sagedusele sõltub testi tulemusest. Meeste puhul, kelle testi tulemus jäi alla VMi, tehti järgmine test sageli juhendis soovitatust varem. Seevastu meeste puhul, kelle testi tulemus jäi vahemikku VM–2VMi, tehti järgmine test sageli hiljem kui juhendis soovitatud.

PSA testi hõlmatus ja sagedus Eestis võrreldes teiste riikidega

PSA testi hõlmatus ja sagedust Eestis võrreldi teiste riikide tulemustega. Võrdluseks toodi uuringud, kus analüüsi andmed ei olnud vanemad kui 10 aastat.

2011. aastal testiti Rootsis 50–59-, 60–69- ja 70–79-aastastest meestest vastavalt 17%, 27% ja 31% [117] (vt tabel 5). Kahe aasta hõlmatus oli vastavalt 25%, 40% ja 46% (Eestis 32%, 43%, 46%), s.o Eesti hõlmatus on sarnane Rootsi tulemustega. Hõlmatus Eestis oli veidi suurem 40–49-aastaste ja 50–59-aastaste vanuserühmas. Suurbritannia üldarstiabis oli PSA testide hõlmatus oluliselt väiksem kui Eestis. Williams *et al.* [118] andmetel testiti Suurbritannias 2007. aastal 6% 45–89-aastastest meestest ja Nderitu *et al.* [119] andmetel testiti 2014. aastal 8% 40-aastastest ja vanematest meestest. Seevastu USAs oli hõlmatus oluliselt suurem. Prasad *et al.* [120] andmetel testiti 2010. aastal näiteks 33% 50–59-aastastest meestest, Eestis oli vastav osakaal 20%.

Tabel 5. Ühe aasta PSA testi hõlmatuse võrdlus erinevates riikides vanuserühmade lõikes

Allikas	Riik, andmete aasta, arstiabi valdkond	Vanuserühm					
		≥ 40	40–49	50–59	60–69	70–79	≥ 80
Käesolev analüüs	Eesti, 2015, üldarstiabi	20%	10%	20%	27%	30%	26%
Nordström 2013 [117]	Rootsi, 2011, üld- ja eriarstiabi	–	6%	17%	27%	31%	23% (80–89)
Williams 2011 [118]	UK, 2007, üldarstiabi	6% (45–89)	1% (45–49)	4%	7%	11%	10% (80–89)
Nderitu 2016 [119]	UK, 2014, üldarstiabi	8%	–	–	–	–	–
Prasad 2012 [120]	USA, 2010, üld- ja eriarstiabi	–	13%	33%	51% (60–74)	–	44% (≥75)

PSA-testimise sagedust võrreldi Nordström *et al.* [117] uuringuga (vt tabel 6). Võrdlus näitas, et meeste osakaal, kellel PSA testi korrati 2 aasta jooksul, oli Eestis ja Rootsis märkimisväärselt sarnane. PSA-testimise sagedus võib Eestis olla siiski suurem, kuna analüüsis ei kajastunud eriarstiabis tehtud testid.

Tabel 6. Meeste osakaal, kellel PSA testi korrati 2 aasta jooksul vanuserühmade lõikes Eestis ja Rootsis

Allikas	Riik, indekstest, intervall, arstiabi liik	Vanuserühm				
		40–49	50–59	60–69	70–79	≥ 80
Käesolev analüüs	Eesti, esimene test 2013. aastal, uus test 24 kuu jooksul, üldarstiabi	29%	43%	52%	54%	49%
Nordström 2013 [117]	Rootsi, esimene test perioodil 2006–2011, uus test 26 kuu jooksul, üld- ja eriarstiabi	28%	40%	51%	58%	53% (80–89)

Kokkuvõttes erineb PSA testimise praktika riigiti. PSA testi hõlmatus ja sagedus Eestis on sarnane Rootsigaga.

Kokkuvõte

Aastatel 2013–2015 tehti PSA test hinnanguliselt 39% 40-aastastest ja vanematest meestest ning 48% 50-aastastest ja vanematest meestest. PSA testi hõlmatuse kasv aasta-aastalt, kusjuures testitavate meeste vanuseline struktuur jäi samaks. Testimine oli levinum vanemates vanuserühmades. PSA testi korrati varem vanemates vanuserühmades ja positiivse tulemuse korral.

Oportunistliku sõeluuringu eripärana testitakse vaid osa meestest. Kahjuks puuduvad andmed pikema perioodi kohta ning samuti ei ole teada, kui paljusid mehi pole eluea jooksul üldse testitud. Osal testitud meestest tehti test seevastu liiga sageli. Ebahütlase testimisega ei vähene haiguspetsiifiline suremus, kuid suurenevad tervishoiukulud.

Analüüsi tugevuseks on suur andmehulk ja isikupõhised andmed. Isikupõhised andmed võimaldavad peale hõlmatuse analüüsida ka testimise sagedust. Käesolev analüüs on teadaolevalt esimene PSA hõlmatuse ja sageduse hindamine Eestis.

Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada ka piirangutega. Analüüs keskendus üldarstiabis tehtud PSA testidele. Andmetes puudus info patsiendi ENV diagnoosi kohta ja võimalikud ENV vähijuhud välistati testide arvu alusel. Peale selle puudus analüüsis info surma hetke kohta, mis võis vähesel määral mõjutada näiteks testimise sageduse tõlgendamist vanemates vanuserühmades. Analüüsis kasutati vaid ühe labori andmeid. Samas on Synlabi puhul tegemist suurima perearstidele teenust pakkuva laboriga. PSA testide tegemise hõlmatust Eesti üldarstiabis hinnati Synlabi PSA testide hinnangulise turuosa kaudu. Seetõttu tuleb hõlmatuse puhul arvestada võimaliku mõõtmisnihkega.

5.2. Biopsiad ja ENV diagnoosimine

Andmeallikad

Biopsiate hõlmatuse kohta info saamiseks tehti päring Eesti Haigekassast kõigi (teenuse teostamise hetkel) 40-aastaste ja vanemate meeste kohta, kellel aastatel 2012–2014 tehti uuring koodiga 7891, 7004 või 7164 neljal erialal (perearstiabi, uroloogia, onkoloogia, üldkirurgia). Peale selle kasutati Vähiregistri andmeid 2008.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud meeste kohta. See võimaldas analüüsida, kas biopsiale järgnes ENV diagnoos. Detailsem andmeallikate kirjeldus on esitatud metoodika peatükis (vt ptk 3).

Tulemused

2012.–2014. aastal tehti Eestis biopsia keskmiselt ligikaudu 2500 mehele aastas uroloogia, onkoloogia ja üldkirurgia erialal (vt tabel 7), perearstiabi erialal biopsiaid ei teostatud. Biopsia saajate arv püsis aastate lõikes samaväärne. Kõige rohkem tehti biopsiaid meestele vanuserühmades 60–69 ja 70–79 aastat. Keskmiselt tehti biopsia meestele 1,1 korda aastas.

2012.–2013. aasta andmete alusel oli võimalik analüüsida ka biopsia tulemust, kuna kuni 2013. aastani oli olemas info ENV diagnoosi saanute kohta. Selgus, et 34–36% biopsiatest olid positiivsed, 61–62% negatiivsed ja 3–4% biopsiatest tehti rohkem kui 3 kuud peale ENV diagnoosimist. Positiivse tulemuse osakaal oli väiksem 40–49-aastaste vanuserühmas ja suurim 60–69- ja 70–79-aastaste vanuserühmas.

Tabel 7. Mehed, kellele tehti biopsia 2012–2014. aastal uroloogia, onkoloogia ja üldkirurgia erialal ning biopsia tulemus

Vanuse- rühm	Mehed, kellele tehti biopsia			Biopsia tulemuste osakaalud % (2012)*		Biopsia tulemuste osakaalud % (2013)*	
	2012	2013	2014	positiivne	negatiivne	positiivne	negatiivne
40–49	4%	4%	4%	18	80	18	80
50–59	16%	18%	20%	31	66	32	64
60–69	38%	38%	38%	38	60	38	58
70–79	33%	31%	30%	38	59	33	63
80+	9%	8%	8%	34	63	32	66
Kokku	2498	2575	2354	36	61	34	62

*Tabelis ei ole esitatud nende osakaalu, kellel biopsia teostati rohkem kui 3 kuud peale ENV diagnoosimist, osakaal oli kõigis vanuserühmades 1–5%

Biopsia tehti väiksele osale (4–6%) PSA testi teinud meestest (vt tabel 8). Biopsiate osakaal on 2013. ja 2014. aasta võrdluses vähenenud, kuna PSA testi teinud meeste arv kasvas ja biopsia saanud meeste arv on jäänud samaks. Ka positiivse PSA testi tulemusega meestest jõuab biopsiani vaid 21–24%. Võrdluseks, ERSPC uuringus tehti biopsia 86% PSA testil positiivse tulemusele saanud meestest. Väikse osakaalu üheks põhjuseks võib olla asjaolu, et kõrge PSA taseme põhjus võib olla ka eesnäärmepõletik ning enne biopsia tegemist ravitakse eesnäärmepõletikku. Peale seda PSA tase alaneb ja biopsia ei ole enam näidustatud. PSA testide arvu puhul tuleb arvestada, et tegemist on hinnanguga.

Biopsiate osakaal kõigi PSA testide suhtes kasvas üldjuhul koos patsiendi vanusega ja vähenes 80-aastaste ja vanemate meeste vanuserühmas (vt tabel 8). Biopsiate osakaal positiivsete PSA testide suhtes kasvas koos patsientide vanusega ja hakkas alates 70-79-aastaste vanuserühmast alanema.

Tabel 8. Biopsia teinud meeste osakaal PSA testi läbinud meestest ja positiivse PSA testi tulemusega meestest 2013. ja 2014. aastal

Vanuserühm	Biopsia teinud meeste osakaal PSA testi läbinud meestest		Biopsia teinud meeste osakaal positiivse PSA testi tulemusega meestest	
	2013	2014	2013	2014
40–49	2%	1%	11%	9%
50–59	4%	3%	17%	17%
60–69	8%	6%	33%	30%
70–79	9%	7%	29%	25%
≥80	7%	6%	16%	15%
Kokku	6%	4%	24%	21%

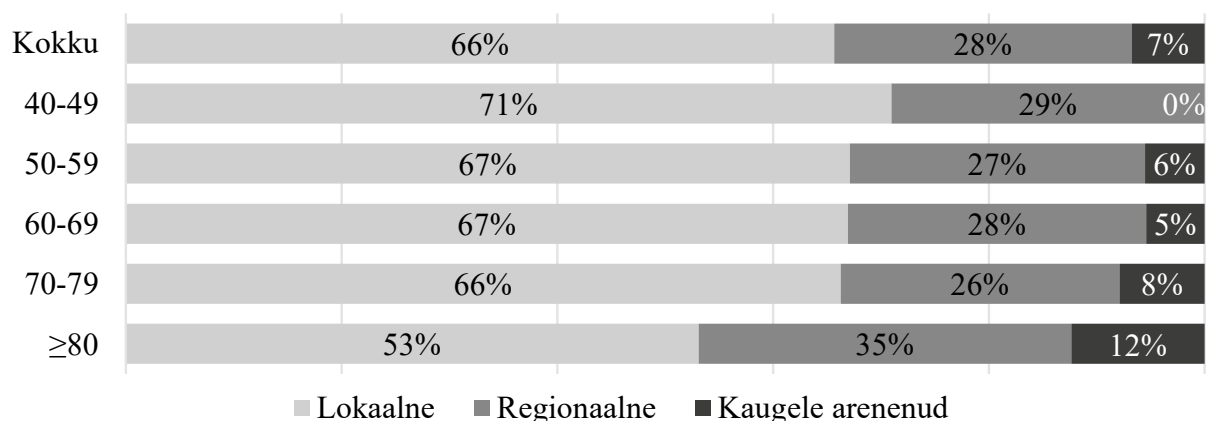
Patsientidele tehtud biopsiate arv võib olla alahinnatud. 2012.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud meeste raviarvete analüüsimisel selgus, et aasta jooksul enne või pärast ENV diagnoosi tehti nelja vaatlusala koodiga biopsia kolmel erialal vaid 82%-le meestest. 5%-le meestest tehti biopsia mõnel teisel erialal ja 1%-le meestest tehti biopsia mõne teise koodiga (valdavalt peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all). Ülejäänud 11%-le ei tehtud aasta jooksul enne või peale ENV diagnoosimist biopsiat, mis viitab sellele, et diagnoosimiseks kasutati teisi meetodeid. Viimasesse rühma kuulusid ka juhtumid, kus ENV diagnoositi peale surma (24% neist, kellel ei tehtud biopsiat).

Biopsiate arvu alahindamisele ja teiste diagnoosimismeetodite kasutamisele viitab ka võrdlus diagnoositute arvuga. 2013. aastal tehti positiivse tulemusega biopsia kokku 877 mehele, kuid diagnoositi 1090 uut ENV juhtu (biopsia osakaal 80%).

ENV diagnoosiga meestel kasutati diagnostilistest uuringutest biopsia kõrval sageli ka ultraheli ja röntgenit. Harvem kasutati kompuutertomograafiat, stsintigraafiat ja MRTd (vt lisa 2, tabel 1).

ENV diagnoosimine

66%-l meestest diagnoositi ENV lokaalses ja 7%-l kaugele arenenud staadiumis (vt joonis 11). 29% meeste ENV oli kõrgelt diferentseerunud, 48% mõõdukalt diferentseerunud ja 23% madalalt diferentseerunud. Kuigi skriinitute hulk ühe vähijuhu diagnoosimiseks vähenes vanusega, kasvas vanusega diagnoosimisel kaugele arenenud vähijuhtude osakaal. Seega oleks mõistlik alustada ENV skriinimist 50. eluaastate alguses, kus vähk ei ole veel kaugele arenenud ja skriinitavate arv ühe vähijuhu diagnoosimiseks on mõistlik.



Joonis 11. ENV staadium diagnoosimisel Vähiregistri andmetel (2012–2013. a diagnoositud mehed, n = 1967)

Märkus: lokaalne: T1–T2, M0; regionaalne: T3–T4, M0 või N1, M0; kaugele arenenud: M1. Vanusega kasvas nende osakaal, kelle puhul staadium ei ole Vähi-registris teada (40–49 a – 3%, 50–59 a – 4%, 60–69 a – 6%, 70–79 a – 14%, 80 ja vanemad – 38%).

2014. aastal diagnoositi ENV 0,4%-l üle 40-aastastest meestest (vt tabel 9). Diagnoositute osakaal üldkogumist ja skriinitutest kasvas meeste vanusega. Võrreldes diagnoositute ja skriinitute arvu, selgus, et 40–49-aastaste vanuserühmas tuli ühe vähijuhu diagnoosimiseks teha 558 testi. Vanemates vanuserühmades on skriinitute arv ühe vähijuhu avastamise kohta oluliselt väiksem.

Tabel 9. Diagnoositute osakaal kõigist meestest ja skriinitud meestest 2014. a

	Üld- kogum	Mehi, kellele tehti PSA	Diag- noositi ENV	Diag- noositute % üld- kogumist	Diag- noositute % skrii- nitutest	NNS (ENV diagnoos)
40–49	87 910	8364	15	<0,1%	0,2%	558
50–59	84 528	15 223	171	0,2%	1,1%	89
60–69	62 474	15 248	392	0,6%	2,6%	39
70–79	38 844	10 092	375	1,0%	3,7%	27
≥80	16 065	3503	129	0,8%	3,7%	27
Kokku	289 821	52 430	1 082	0,4%	2,1%	48

5.3. ENV ravi Eestis

Andmeallikad

ENV ravi analüüsis kasutati Vähiregistri andmeid kõigi 2012.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud meeste kohta (n = 2238). Peale selle tehti päring Eesti Haigekassa andmebaasist ENV patsientide kõigi raviarvete kohta kaks aastat enne diagnoosimist kuni 2016. aasta lõpuni. Päringuga saadud info seoti umbisikulise koodi alusel Vähiregistrist saadud infoga ENV staadiumi kohta diagnoosimise hetkel. Detailsem andmeallikate kirjeldus ja analüüsimetoodika on esitatud peatükis 3.

Ravimeetodite analüüsimisel võeti aluseks Vähiregistri info patsientide esmase ravi kohta ja Eesti Haigekassa raviarved teenuste lõikes. Võttes aluseks Vähiregistri andmed, otsiti raviarvetest teenuste koode, mis vastaksid Vähiregistris märgitud ravi liigile ja ajale (vt lisa 2, tabel 2). Hormoonravi korral analüüsiti lisaks Eesti Haigekassa andmeid retseptiravimite kohta (rühmade L ja G03 ravimid koodiga C61). Seeläbi kaardistati ravi ka juhul, kui see oli Vähiregistri andmetes kajastamata. Ravimeetodite analüüs tehti ENV staadiumide lõikes. Kuna analüüsis jälgiti staadiumi diagnoosimise hetkel, analüüsiti ravi vaid esimesel aastal peale diagnoosimist. Vaatluse alla võeti ainult need mehed, kes olid aasta jooksul peale diagnoosi saamist elus (n = 2027).

ENV ravimeetodid

Lokaalse vähiga meestest sai aasta jooksul peale diagnoosi ENV ravi 87% (vt tabel 10). Ülejäänud mehed kas keeldusid ravist või olid aktiivsel jälgimisel. Regionaalse ja kaugele arenenud vähiga meestest said ENV ravi peaaegu kõik. ENV ravi saavate meeste osakaal lokaalse vähiga meeste seas kahanes vanusega. Kui 40–69-aastaste vanuserühmas raviti ENVd 90%-l, siis 70–79-aastaste vanuserühmas oli ravitute osakaal 86% ja 80-aastaste ja vanemate vanuserühmas 75%.

Lokaalse ENVga mehed said kõige sagedamini kirurgilist ravi (58%), millele järgnes sageduselt hormoonravi (36%). Regionaalse ENVga mehed said kõige sagedamini hormoonravi (81%), kuid palju kasutati ka kirurgilist ja kiiritusravi (58–60%). Kaugele arenenud vähiga mehi raviti valdavalt hormoonraviga.

Tabel 10. ENV ravimeetodid aasta jooksul peale ENV diagnoosimist vähi staadiumi lõikes (2012.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud mehed)

	Lokaalne	Regionaalne	Kaugele arenenud	Kokku
ENVga mehed	1291	543	133	2238
ENVga mehed, kes olid elus aasta peale diagnoosimist	1235	520	88	2027
said aasta jooksul ENV ravi	87%	98%	98%	90%
said aasta jooksul kirurgilist ravi	58%	58%	27%	54%
said aasta jooksul hormoonravi	36%	81%	98%	53%
said aasta jooksul kiiritusravi	26%	60%	10%	32%
said aasta jooksul keemiaravi	1%	1%	18%	2%

Märkus: Patsientide arv vähi staadiumi lõikes ei võrdu patsientide koondarvuga, sest kõigil diagnoosi saanud patsientidel ei olnud staadium määratud. Patsiendid võisid saada rohkem kui üht liiki ravi.

21% lokaalse vähiga meestest, kes aasta jooksul peale diagnoosi ei saanud radikaalset ENV ravi, said ENV ravi teisel aastal peale diagnoosi.

6. Eesnäärmevähi sõeluuring

Vähi sõeluuringu eesmärk on diagnoosida haigus varases (prekliinilises) staadiumis, et varase raviga vältida kasvaja levikut, parandada haige prognoosi ning vähendada haigestumust ja suremust rahvastikus [38]. ENV sõeluuringuks loetakse nii sihtrühmapõhist organiseeritud testimist kui ka oportunistlikku testimist (arsti vastuvõtul). Praegu käsitlevad erinevad ravijuhised ENV sõeluuringut eelkõige oportunistliku skriininguna.

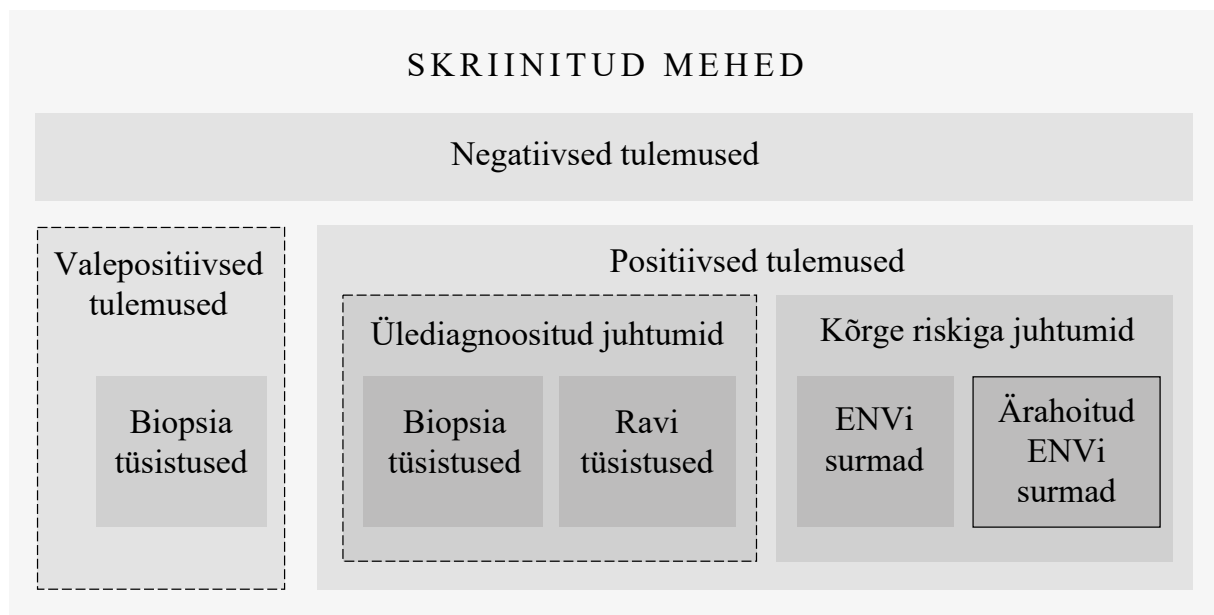
Kuna ENV on suurimaid vähihaigestumuse ja -suremuse põhjuseid Eestis ning ENVd on varases faasis võimalik edukalt avastada ja ravida, võib eeldada, et efektiivse sõeluuringu rakendamine aitab tuua olulist tervisekasu rahvastikus. Samas on sõeluuringu rakendamisel oluline, et tervisekasu on tõendatud ning ületab võimaliku tervisekahju [38].

6.1. ENV organiseeritud sõeluuringu kasuteguri hindamine

Käesolevas alapeatükis kirjeldatakse organiseeritud sõeluuringuga seonduvat kasu ja kahju. ENV sõeluuringu kasu väljendub ENVi surmade vältimises vähi varase avastamise ja raviga. Kahju väljendub varaselt avastatud aeglase kuluga juhtude üleravis, s.o kui ravitakse juhte, mis ei oleks elu jooksul avaldunud, ning sellise raviga seonduvates tüsistustes. Peale selle kaasneb sõeluuringuga valepositiivseid tulemusi, mis võivad tekitada ärevust ja tuua kaasa mittevajalikke biopsiaid.

Sõeluuringu kasutegurit tõlgendatakse nii rahvastiku kui ka üksikisiku perspektiivist. Kui rahvastiku perspektiivist on olulisemad tulemusnäitajad haigusspetsiifilise ja üldsuremuse vähendamine ning kulutõhusus, siis üksikisiku seisukohast peab arvestama ka tervisega seotud elukvaliteedi halvenemisega. Seetõttu kaalutakse sõeluuringute hindamisel ka kasu ja kahju suhet.

ENV skriinimise võimalikud tulemused ning sellega seonduv kasu ja kahju on kujutatud joonisel 12.



Joonis 12. ENV sõeluuringu kasu (pideva joonega) ja kahju (punktirjoonega)

Märkus: kastide suurus ei väljenda sõeluuringu tulemuste olulisust ega sagedust.

6.2. Organiseeritud sõeluuringu mõju ENV suremusele

Kõigis siinsesse raportisse kaasatud uuringutes võrreldi PSA-põhise organiseeritud ENV skriiningu efektiivsust tänase tavapraktika ehk oportunistliku skriininguga. Peale selle võrreldi Göteborgi uuringu harus ökoloogilise uuringu meetodil praegust tavapraktikat tavapraktikaga enne PSA testi kasutuselevõttu. Esmasteks tulemusnäitajateks olid ENV kumulatiivse suremusriski vähenemine organiseeritud skriiningu rühmas 13–20-aastase jälgimisperioodi jooksul ning organiseeritud ja oportunistliku skriiningu suremusriskide suhe. Absoluutse suremusriski alusel hinnati ka ühe ENV surmajahu vältimiseks vajalikku skriiningule kutsutute arvu (ingl *number needed to invite*, $NNI = 1 / \text{uuringurühmade absoluutsete suremusriskide vahe}$).

Valimiraamiks oli üldjuhul rahvastikuregister. Kõigis uuringutes jagati valim juhuslikult kahte rühma: organiseeritud skriiningu rühma ja tavapraktika rühma. Organiseeritud skriining põhines PLCO uuringus 1-aastase ja ERSPC uuringus 4-aastase intervalliga PSA testil. PLCO ja vähesel määral ka ERSPC uuringus kombineeriti PSA testi DRPga, Göteborgi uuringus kasutati DRPd lisauuringuna ainult künnisväärtust ületava PSA tasemega patsientidel. PSA künnisväärtuseks oli PLCO uuringus 4 µg/l, ERSPC uuringus 3 µg/l (uuringu jooksul langetati see tasemele 2,5 µg/l). Suremuse hindamiseks kasutati vähiregistri ja rahvastikuregistri andmeid. Uuringus osalemine ei välistanud PSA testi teostamist väljaspool uurin-

guprotokoli. Oportunistliku testimise sagedust kontrollrühmas üldjuhul protokolli põhised ei määratud, vaid hinnati tagasiulatuvalt küsimustiku või modelleerimise teel. Tulemusi arvestati uuringukavatsuste põhimõttel (ingl *intention-to-screen*), st suremuse hindamisel arvestati sellega, kas uuritav kuulus algselt uurimis- või kontrollrühma, mitte sellega, kas ja mitu korda uuritavat tegelikult testiti.

Uuringute suremust vähendava mõju hinnangud on toodud tabelis 11. ERSPC tulemuste põhjal võib järeldada, et ENV organiseeritud sõeluuring vähendab kumulatiivset haigusspetsiifilist suremusriski 13 aasta jooksul 21% (RR=0.79, 95% CI 0.69–0.91). Samas peab arvestama, et kuna absoluutne ENV suremus tavapraktika tingimustes oli väike (0,54 / 1000 inimaasta kohta), oli ka absoluutset suremust vähendav mõju väike (hoiti ära 0,11 ENV surma 1000 inimaasta kohta). Seega tuli ühe ENV surma vältimiseks organiseeritud sõeluuringule kutsuda 781 meest ja tulemust oodata 13 aastat. Göteborgi uuring näitas sõeluuringu veelgi suuremat efektiivsust. Samas PLCO uuringus sõeluuringu suremust vähendav mõju ei selgunud. Üheski uuringus ei vähendanud organiseeritud sõeluuring üldsuremust.

Tabel 11. ENV sõeluuringu haigus-spetsiifilist suremust vähendava mõju hinnangud [14, 17, 18, 22]

Uuring	N	Vanus	Kestus aasta	Suremus-riskide suhe	Suremuse vähenemine	NNI
Göteborg	19 904	50–69	14	0,57	43%	261
			18	0,65	35%	190
			18	0,58	42%	139
			18	0,88*	12%*	493
PLCO	76 685	55–74	13	1,09*	–9%*	–2941
ERSPC	162 243	55–69	13	0,79	21%	781
		50–74	13	0,84	16%	1010
Norrköping	9 026	50–69	20	1,16	–16%	–355

*Statistiliselt ebaoluline tulemus

ENV skriiningu efektiivsus on seega võrreldav rinnavähi skriininguga, mille mõjul väheneb haigusspetsiifiline suremus 19% ning mille NNI varieerub 1904-st (30–49 a) 377-ni (60–69 a) [121].

Uuringute tulemuste tõlgendamisel peab arvestama võimalike nihetega. Kõige olulisemaks mõjutajaks oli kontrollrühma kontaminatsioon ehk uuringuväline testimine. Uuringutes ei kasutatud pimendamismeetodit, mistõttu kõiki uuritavaid

informeeriti PSA testi vajalikkusest. See võis soodustada kontrollrühma uuringuvälisest testimist ning viia ENV varase avastamise suurenemisele kontrollrühmas, mis võis omakorda tingida rühmadevahelise suremuse erinevuse vähenemise või puudumise. Näiteks suure kontaminatsiooni levimusega (kuni 90%) [122, 123] PLCO uuringus oli ENV suremus kontroll- ja uuringurühmas sarnane. PLCO suure kontaminatsiooni tõttu on selle uuringu tulemused piiratud valiidsusega.

Väiksema kontaminatsiooniga ERSPC Rotterdami (30% kontrollrühmast testitud [124]) ja Göteborgi (kontrollrühma testimise andmed ei olnud kättesaadavad, kuid hinnanguliselt oli hõlmatus väike) uuringutes oli ENV suremusrisk organiseeritud sõeluuringu rühmas väiksem kui tavapraktika rühmas. See viitab organiseeritud sõeluuringu efektiivsusele. ERSPC protokollipõhises analüüsis oli suremuse vähenemine isegi suurem (31%, suremusriskide suhe 0,69) [124]. Samas peab arvestama, et sihtrühma täielik hõlmatus ja võrdlusrühma uuringuvälise testimise täielik välistamine ei ole võimalik ja selline situatsioon jääb teoreetiliseks.

Peale selle võis uuringutulemusi mõjutada selektsiooninihe. PLCO uuringusse kaasati eelnevalt PSA testi läbinud isikuid (kuni 44% valimist). Uuringust jäid seega välja ENV diagnoosiga isikud ja võimalik, et ka ENV kahtlusega isikud. Selline eelnev selektsioon võis tingida uuringu mõlemas rühmas suhteliselt väikse ENV suremusriski, võrreldes näiteks ERSPC uuringuga, kus eeltestimist ei teatud. PLCO valimi keskmine vanus (56 aastat) oli madalam kui teistes uuringutes. Võib eeldada, et noorematel meestel esineb ravile mittealluvat ENV harvem kui vanematel ja suremus oli selles uuringus seetõttu väiksem.

Kolmandaks võis uuringutes esineda mõõtmisnihe. Näiteks Norrköpingi uuringus kasutati kuue esimese aasta jooksul testimiseks ainult DRPd, mille väike tundlikkus võis näidata sõeluuringut ebaefektiivsena. Võimaliku mõõtmisnihke tõttu ei saa Norrköpingi tulemusi pidada valiidses ja neid siinses raportis ei arvestata.

Vaatamata protokollile ei teostatud kohest biopsiat kõigil künnisväärtust ületava PSAga uuritavatel: PLCO uuringus oli kohese biopsia määr vaid 30–40%, mistõttu diagnoositi esimese aasta jooksul ainult pool ENV juhtudest (ERSPC vastav näitaja oli 86%) [69]. PSA testi intervall varieerus 1 aastast (PLCO) 4 aastani (ERSPC). PSA testi künnisväärtus varieerus uuringutes 2,5–4 µg/l, mis mõjutas meetodi tundlikkust. Göteborgi uuringus võis skriinimise mõju olla ülehinnatud, kuna skriinimist võrreldi mitteskriinimisega varasemal ajaperioodil (ökoloogilise uuringu disain) ja arvesse ei võetud vahepealset vähiravi efektiivsuse suurenemist.

Organiseeritud skriiningu efektiivsust on hinnatud ka süstemaatilise teaduskirjanduse ülevaate ja meta-analüüsi abil. Djubelgovici *et al.* meta-analüüs 2010. aastast hõlmas 6 randomiseeritud kontrollitud uuringut, sh PLCO ja ERSPC [125]. Tulemused ei kinnitanud skriiningu ENV suremust vähendavat mõju võrreldes tavapraktikaga (RR = 0,88, 95% CI 0,71–1,09). Cochrane'i meta-analüüs 2013. aastast ei näidanud samuti suremuse vähenemist (RR = 1,00, 95% CI 0,86-1,17) [38]. Samas peab arvestama, et mõlemas uuringus arvestati ka PLCO uuringuga, mille valim moodustas olulise osa koguvaimist [126].

Arvestades uuringute metoodilisi küsitavusi võib järeldada, et PSA-põhine organiseeritud ENV sõeluuring võib tavapraktikas vähendada ENV suremust kuni 21% 13–15 aasta jooksul eeldusel, et skriiningu hõlmatus on suur ($\geq 80\%$). Samas on absoluutse suremusriski vähenemine väike ja ühe ENV surma vältimiseks tuleb skriiningule kutsuda 781 meest. Kaasatud uurimustes sõeluuring jälgimisperioodil üldsuse suremust ei vähendanud.

6.3. Sõeluuringuga seotud tervisekahjud

Diagnoosimise mõju elukvaliteedile

Testimisega seotud kahju testitavale on mõõdukas. ERSPC uuringu raames korraldatud küsitluse tulemused näitavad, et üldjuhul (66%) ei koge mehed PSA tulemusi oodates ärevust, vähemal määral (32%) raporteeriti väiksest ärevust, suur ärevus esines vaid väikesel osal (2%) meestest [127]. Ärevuse tase ei tõuse oluliselt ka positiivse PSA testi tulemusel [128]. Biopsiaga seotud tervisekahju on eelkõige seotud veritsuse ja infektsiooniga, valulikkust ja veritsust talutakse üldjuhul hästi [129]. Hematuuria esineb 13% ja infektsioon 1% testitutest [130]. ERSPC andmetel esines biopsia järgset hematuuriat 23% ja hematospermiat 50% haigetest, 4% haigetest esines palavik [131]. Biopsia tulemuste ootamisel koges mõõdukat ärevust 49% ja suurt ärevust 6% küsitletutest [127]. Meestel, kellel kaasnesid biopsiaga füüsilised vaevused, esines ka suurem ärevus [129]. Biopsia negatiivse tulemuse järel vähenes ärevus oluliselt [69], kuid püsis samal tasemel meestel, kellel diagnoositi ENV [129].

ERSPC uuringus hinnati ka skriinitavate elukvaliteeti [132]. Selgus, et skriining osalejate tervisega seotud elukvaliteeti ei mõjuta ja see on kõigis skriiningu faasides võrreldav üldrahvastikuga (vt tabel 12).

Tabel 12. Tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud skriiningu faaside lõikes skaalal 0 (halvim võimalik tervis) kuni 100 (parim võimalik tervis) RAND-36 meetodil (mediaanväärtus) ENV skriiningurühmas ERSPC Soome haru uuringus [132]

Elukvaliteedi aspekt	Enne PSA testi	Peale PSA testi	PSA testi tulemus	DRP	Biopsia	Üldrahvastik (60–64 a)
Liikumisfunktsioon	90	90	90	90	90	81
Füüsiline tervis	100	100	100	100	100	71
Emotsionaalne tervis	100	100	100	94	100	75
Energia/väsimus	70	75	75	75	75	71
Vaimne tervis	84	84	80	84	84	77
Sotsiaalne funktsioon	100	100	95	100	100	86
Valu	90	90	90	80	90	78
Tervise üldhinnang	65	65	65	65	65	57

Valepositiivse tulemusega seotud kahjud

Üks olulisemaid PSA testi puudusi on valepositiivsed tulemused. Süstemaatilise ülevaate põhjal esines valepositiivsuse kumulatiivne risk pärast nelja PSA testi läbimist 12–13% [133], valepositiivsuse kumulatiivne risk ERSPC uuringus PSA künnisväärtusel $\geq 3 \mu\text{g/l}$ oli 18% [38]. Võrdluseks võib tuua, et rinnavähi valepositiivsuse 10 aasta kumulatiivseks riskiks 2-aastase intervalliga skriiningul on hinnatud 20–61% [121, 134]. Valepositiivne PSA tulemus tekitab ärevust ja stressi, mis võib püsida pikema perioodi vältel [69]. Juhtkontrolluuringus võrreldi PSA testil valepositiivse tulemuse saanud uuringurühma ja negatiivse tulemusega kontrollrühma ärevust keskmiselt kuus nädalat pärast testi [135]. Selgus, et kuni pool uuringurühmast oli tihti mõelnud vähist (49% uuringurühmast vs. 18% kontrollrühmast) ja tundsid muret võimaliku vähi pärast (40% vs. 8%). Analoogses uuringus muretses 26% valepositiivse PSA testi tulemusega mehest (vs. 6% negatiivse tulemusega meestest) aasta jooksul pärast biopsiat „palju“ või „mõnevõrra“ võimaliku vähi tekke pärast ja 46%-l (vs. 14%) täheldati lähedaste muret seoses võimaliku vähiga [136].

Ülediagnoosimise ja üleraviga seotud kahjud

Ülediagnoosimise all mõistetakse selliste väikse riskiga vähivormide avastamist, mis ei oleks avaldunud patsiendi eluajal [69]. Ülediagnoosimist peetakse üldjuhul

skriiningu negatiivseks kaasnähuks, kuna see toob kaasa ebavajalikke biopsiaid ja üleravi, s.o nende juhtude ravi, mis ei oleks inimese eluajal avaldunud ja mille ravi ei oleks seega olnud vajalik [38].

Samas peab arvestama, et ülediagnoosimine on efektiivse skriiningu vältimatu kaasnäht. Kuna agressiivse kasvuga juhtude eristamine varases staadiumis on keeruline, diagnoositakse piisava tundlikkusega skriiningul kõik, st nii suure kui ka väikse riskiga vähi vormid. Praeguse tehnoloogiaga ei ole võimalik varases staadiumis eristada agressiivse kasvuga vähijuhte. Seega on ülediagnoosimine agressiivse kuluga vähiga patsientide seisukohast õigustatud.

Kuigi ülediagnoosimise definitsioon on kergesti mõistetav, on selle hindamine keeruline. Kõigis uuringutes selgus, et sõltumata intervallist, meetodist ja PSA künnisväärtusest diagnoositi ENVd organiseeritud sõeluuringu rühmas sagedamini kui tavapraktika rühmas. Näiteks ERSPC uuringu andmetel diagnoositi 13 aasta jooksul 55–69-aastastel meestel ENV organiseeritud sõeluuringu rühmas 10% ja tavapraktika rühmas 7% [14]. Uuringutulemuste tõlgendamisel on sellist liigaval-dumust nimetatud ülediagnoosimiseks [38]. Selle seisukohaga on raske täielikult nõustuda. Ülediagnoosimise all mõistetakse eelkõige ebavajalikke väikse riskiga vähi diagnoose [137], kuid kuna skriiningul avastatakse nii väikse kui ka suure riskiga vorme, on ainult osa neist ülediagnoositud. Seega võib öelda, et avaldumuse suurenemise alusel võib ülediagnoositud juhtude osakaalu hinnata vaid ligikaudselt.

Ülediagnoosimise tõenäosust on hinnatud ka modelleerimise abil. Tabelis 13 on toodud PSA testi abil avastatud lokaalsete ülediagnoositud juhtude tõenäosused vanuse, PSA künnisväärtuse ja Gleasoni skoori lõikes [138]. Selgub, et ülediagnoo-simise tõenäosus suureneb vanusega ja on suurem madalama PSA künnisväärtuse korral. Seejuures varieerub ülediagnoosimise määr äärmiselt palju (5%–80%). Gleasoni skoor ülediagnoosimist oluliselt ei mõjuta.

Tabel 13. ENV ülediagnoositud juhtude hinnanguline osakaal (%) vanuserühmades [138]

Gleasoni skoor	Vanus	PSA künnisväärtus µg/l					
		4,0–4,9	5,0–5,9	6,0–6,9	7,0–7,9	8,0–8,9	9,0–9,9
≤ 6	50–54	11	9	8	7	6	5
	60–64	30	27	23	20	17	15
	70–74	59	55	50	46	41	37
	80–84	83	80	77	74	70	67

Gleasoni skoor	Vanus	PSA künnisväärtus µg/l					
		4,0–4,9	5,0–5,9	6,0–6,9	7,0–7,9	8,0–8,9	9,0–9,9
≥ 7	50–54	9	8	6	5	4	4
	60–64	26	22	19	17	14	12
	70–74	54	50	45	41	36	32
	80–84	80	77	73	70	66	62

Teaduskirjanduse süstemaatilisel analüüsil selgus, et ülediagnoositud juhtude (st skriiningu ja mitteskriiningu avaldumuste vahe) hinnangud varieerusid väga palju (2%–67%) [137]. ERSPC andmetel oli vanuserühmas 55–67 aastat 4-aastase intervalliga skriiningul ülediagnoosimise määr 48% [52]. PLCO uuringu andmetel oli ülediagnoosimise määr 23–42% [139]. Selline ülediagnoosimise määr on suurem kui teistes vähi sõeluuringutes [69]. Näiteks rinnavähi sõeluuringu keskmine ülediagnoosimise määr 10 aasta jooksul süstemaatilise uuringu andmetel oli 19% [121, 140].

Seoses skriiningu sihtrühmade järjest täpsema määratlemise ja skriiningtestide tundlikkuse suurenemisega agressiivse vähi suhtes on ülediagnoosimine maailmas vähenemas [137].

Üleraviga seotud kahju on eelkõige põhjustatud ülediagnoositud juhtude raviga kaasnevatest tüsistustest. Üleraviga seotud kahju hindamiseks on olemasolev tõendus ebapiisav. Esiteks on üleravitud haigete osakaalu rahvastikus praegu keeruline määrata. Teiseks puuduvad täna andmed skriinitud ja mitteskriinitud meeste pikaajalise elukvaliteedi võrdlemiseks. Enamik läbi viidud uuringuid ei ole randomiseeritud ning olemasolev tõendus põhineb läbilõikeuuringutel, mis ei kinnita põhjuslikku seost. Seoses aktiivse jälgimise laialdase rakendamisega on üleraviga seotud kahju vähenemas [46]. Seni ei ole üheski ravijuhendis soovitatud ENV organiseeritud skriiningu rakendamist just suure ülediagnoosimise ja üleravi määra tõttu [108].

6.4. Kokkuvõtte tervisekasudest ja -kahjudest

ENV organiseeritud skriining võib kaasa tuua nii tervisekasu kui ka -kahju. Kasu seisneb eelkõige kauglearenenud vähivormi osakaalu ja haigusspetsiifilise suremuse vähendamises. Erinevalt oportunistlikust skriiningust on organiseeritud

sihtrühmapõhine määratud intervalliga ENV skriining efektiivne ja võrreldav näiteks rinnavähi organiseeritud skriininguga.

Samas on ENV skriininguga seotud tervisekahju, mida põhjustab eelkõige skriiningu väike spetsiifilisus ja piiratud võime tuvastada agressiivse kuluga vähivorme. Kahju tekib valepositiivsete testide ja ülediagnoosimisega seotud stressist ja mittevajalike biopsiatega seotud kõrvaltoimetest. Skriiningut on seostatud ka üleravi tüsistustega. Samas peab arvestama, et tüsistused on seotud eelkõige raviga ja mitte skriininguga ning nende esinemist saab vähendada üleravi piiramisega, mitte tingimata skriiningust loobumisega.

Viimastel aastatel on hinnangud skriiningusse muutunud. Domineerib arusaam, et ENV skriining vähendab haigusspetsiifilist suremust. Skriininguga seotud kahju on vähenemas seoses skriiningu tundlikkuse ja spetsiifilisuse suurenemise ning väikse riskiga vähivormide aktiivse jälgimise laialdase rakendamisega. Tõendusbaasi täienemisel on tekkinud võimalus hinnata ENV organiseeritud skriiningu kasutegurit uutel alustel ning anda soovitus selle rakendamise kohta.

6.5. Sõeluuringu rakendamine maailmas

Erialaorganisatsioonide soovitused sihtrühma, meetodite ja intervalli kohta

Rahvastikupõhise vähisõeluuringu rakendamise soovitus põhineb üldjuhul tõendusel randomiseeritud kontrollitud uuringutest, süstemaatilistest ülevaadetest ja meta-analüüsides, mis näitavad positiivset mõju olulisematele tervisetulemitele [141].

Kuna tõendus ENV sõeluuringu kasu ja kahju kohta on seni ebapiisav ja vastuoluline, on ka erialaorganisatsioonide soovitused sõeluuringu rakendamiseks erinevad ja vastuolulised [15, 22]. Samas on järjest enam näha liikumist rahvastikupõhise skriiningu rakendamise suunas ja usku selle positiivsesse kasutegurisse. Kui 2010. aastate alguses olid soovitused konservatiivsed (ettevaatlikuim oli USPSTF soovitus mitte skriinida), siis viimastel aastatel on soovitused muutunud liberaalsemaks. Muutuse põhjuseks on eelkõige tõendusbaasi täienemine skriiningu efektiivsuse osas: tõendust PSA-põhise skriiningu haigusspetsiifilist suremust vähendava mõju kohta 50-69-aastastel meestel peetakse piisavaks. Peale selle on skriininguga seotud kahju aastate jooksul vähenenud, kuna ülediagnoosimisega ei kaasne tingimata üleravi. Järjest enam soovitatakse testida kõiki mehi, näiteks teha kõigile 40 aastates meestele ühekordne PSA baastaseme test ning alates 50. eluaastast testida

kõiki regulaarselt. Organiseeritud sõeluuringu rakendamist juhistes soovitatud ei ole. Skriinimisel rõhutatakse patsiendi informeerimise olulisust otsuse tegemisel. Testimise sageduse osas soovitatakse lähtuda individuaalsest riskipõhisest intervallist, mida arvestatakse eelkõige PSA baastaseme testi, kuid järjest enam ka riskikalkulaatorite abil. Kuigi oodatava elueaga alla 10 aasta ja eakatele meestele üldjuhul skriiningut ei soovitata, on seoses oodatava eluea suurenemisega ülespoole nihkumas ka ENV skriinimise vanuse ülempiir. Kokkuvõtte olemasolevatest juhistest on toodud tabelis 14.

Tabel 14. ENV sõeluuringu rakendamise juhised, adapteeritud [15, 46, 76]

Organisatsioon	Aasta	Vanus baas-testimisel	Soovitatav iga testimiseks*	Riskirühm*	Intervall	PSA künnistase biopsiaks
Amerika Vähiliit (American Cancer Society) [69]	2010	–	50 a, kui oodatav eluiga ≥ 10 a	40 a, kui oodatav eluiga ≥ 10 a	1 a, kui PSA $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$; 2 a, kui PSA $< 2,5$ $\mu\text{g/l}$	4,0 $\mu\text{g/l}$; individuaalne otsus, kui PSA = 2,5–4 $\mu\text{g/l}$
Ameerika Ennetusmeetmete Töörühm (US Preventive Services Task Force) [142]	2012	–	Ei soovita	Ei soovita	Ei soovita	Ei soovita
Ameerika Uroloogide Assotsiatsioon (American Urological Association) [82]	2013	–	55–69 a	40–69 a	2 a	–
Euroopa Uroloogide Assotsiatsioon (European Association of Urology) [143]	2013	40–45 a	Igas vanuses, kui oodatav eluiga ≥ 10 a	Igas vanuses, kui oodatav eluiga ≥ 10 a	2–4 a, kui baastestil PSA > 1 $\mu\text{g/l}$; 8 a, kui baastestil PSA ≤ 1 $\mu\text{g/l}$	–
Ameerika Arstide Kolleegium (American College of Physicians) [144]	2013	–	50–69 a	40–69 a	1 a, kui PSA $\geq 2,5$ $\mu\text{g/l}$	–
Melbourne'i kokkulepe (Melbourne Consensus Statement) [145]	2014	40–49 a	50–69 a; 70+ a, kui oodatav eluiga ≥ 10 a	Täpsem riski hindamine (riskikalkulaator)	–	–

Organisatsioon	Aasta	Vanus baas-testimisel	Soovitav iga testimiseks*	Riskigrühm*	Intervall	PSA künnistase biopsiaks
Ameerika Riiklik Vähivõrgustik (National Comprehensive Cancer Network) [146]	2016	–	45–75 a; ≥ 75 a, kui ei ole kaasuvaid haigusi või kui PSA > 4 µg/l		45–75 a: 2–4 a, kui PSA < 1 µg/l; 1–2 a, kui PSA 1–3 µg/l; biopsia, kui PSA < 3 µg/l; ≥ 75 a: 1–4 a, kui PSA < 3 µg/l	3 µg/l
Ameerika Ennetusmeetmete Töörühm (US Preventive Services Task Force) [147]	2017	–	55–69 a	–	Individaalne otsus	–

*Meestele, keda on informeeritud skriiningu kasust ja kahjust

**Lähisugulasel (isa, vend) diagnoositud ENV enne 65. eluaastat

Ameerika Vähiliidu (American Cancer Society, ACS) 2010. aasta juhised soovitavad ENV skriiningut tavariskiga sümptomivabadele meestele eeldusel, et nende oodatav eluiga on vähemalt 10 aastat. Tavariskiga meestel soovitatakse skriininguga alustada alates 50. eluaastast, suurenenud riski korral (üks enne 65. eluaastat ENV diagnoosi saanud lähisugulane) alates 45. eluaastast, ülisuure riskiga (kaks või enam ENV diagnoosiga lähisugulast) alates 40. eluaastast. Meestel, kelle oodatav eluiga on alla 10 aasta (eakad ja kaasuvate haigustega isikud), skriiningust tõenäoliselt kasu ei ole, kuna selle suremust vähendav mõju on väike ja raviga seotud riskid kaaluvad kasu üles. Soovituse skriinida peab andma tervishoiutöötaja ning vajalik on patsiendi teavitatud nõusolek, mis põhineb tabeli sõeluuringuga seotud kasude, riskide ja määramatuse kohta. Kuna PSA tundlikkus ja spetsiifilisus on piiratud ning puudub piisav tõendus optimaalse künnisväärtuse taseme kohta, soovitatakse edasiste uuringute määramisel lähtuda Ameerikas tavapärasest PSA künnisväärtusest 4,0 µg/l. PSA väärtuste 2,5–4 µg/l korral soovitatakse individuaalset otsust, mis võtab arvesse riskifaktoreid.

Ameerika Ennetusmeetmete Töörühm (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) järeldas teaduskirjanduse süstemaatilise ülevaate alusel 2012. aastal, et tõendus ENV skriiningu ja ravi kohta on ebapiisav ning soovitas mehi mitte skriinida [142]. USPSTFi arvestuse kohaselt sureb ENVsse ilma organiseeritud skriinimiseta 10 aasta jooksul 5 meest 1000-st, skriinimisega 4–5 meest 1000-st. Samuti mõjutas hinnangut märkimisväärne psühholoogiline kahju (80% PSA

testidest vahemikus 2,5–4 µg/l olid valepositiivsed) [142]. Peale selle arvestati, et 90% avastatud ENV juhtudest ravitakse radikaalselt, mis põhjustab pikaajalisi kõrvaltoimeid kuni 30% ravitutest [142]. USPSTFi soovitus järgi on Ameerika Ühendriikides ENV testimine vähenenud: kui 2008. aastal oli PSA test viimase 12 kuu jooksul teostatud 41%-l 50-aastastest ja vanematest meestest, siis 2013. aastal oli see osakaal 31% [148]. Samuti on vähenenud ENV avaldumus [148]. USPSTF on oma 2017. aasta juhistes soovitanud PSA testi 55–69-aastastele meestele teavitatud nõusoleku alusel [147].

Ameerika Uroloogide Assotsiatsiooni (American Urological Association, AUA) juhistes [82] alla 40-aastastele ja 40–54-aastastele tavariskiga meestele skriinimist ei soovitata. Vanuserühmas 55–69 aastat võib skriiningut võib soovitada teavitatud nõusoleku alusel; teistes vanuserühmades kasu ei esine. Samuti ei soovitata skriinida kuni 10 aastase oodatava elueaga mehi. Kahju vähendamiseks on eelistatav intervall vähemalt 2 aastat. Testi künnisväärtus jäetakse määratlemata.

Ameerika Arstide Kolleegium (American College of Physicians, ACP) on oma käsitusjuhendis soovitanud mitte skriinida alla 50-aastaseid, üle 69-aastaseid ja vähem kui 10–15 aastase oodatava elueaga tavariskiga mehi [144]. 50–69-aastaseid tavariskiga mehi tuleb informeerida skriiningu võimalikust piiratud kasust ja olulisest kahjust. Seejuures ei tohiks skriinida neid, kellel ei ole kujunenud kindlat eelistust.

Ameerika Riiklik Vähivõrgustik (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) soovitab intensiivsemat taktikat [146]. NCCN soovitab testida kõiki mehi 45.–75. eluaastani 1–4-aastase intervalliga sõltuvalt PSA tasemest, arvestades lisaks eri riskifaktoritega. PSA künnisväärtuseks on vastavalt ERSPC uuringule 3 µg/l.

Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni (European Association of Urology, EAU) käsitusjuhised lähtuvad eeldusest, et varane avastamine vähendab ENV suremust ja metastaseerunud tuumori riski [143]. ENV organiseeritud skriiningu rakendamist EAU ei soovita, kuid soovitab kindlasti rakendada varast avastamist teavitatud nõusoleku alusel (oportunistlik skriining). PSA testi tuleb soovitada alla 75-aastastele meestele. Esimene, nn PSA baastest soovitatakse teha 40-aastaselt ning otsustada edasine skriiningu intervall vastavalt testi tulemusele. Kui PSA väärtus on <1 µg/l, on soovitatav intervall 8 aastat. Üle 75-aastastel meestel ei ole korduv PSA näidustatud. Soovitav on ENV riski määramine riskikalkulaatori abil.

Melbourne'i ENV maailmakongressi kokkulepe (Melbourne Consensus Statement), mis väljendab kogu maailma valdkonna ekspertide arvamusi, toob välja 5 olulist järeldust ja soovitusi [145]:

- tõendus PSA-põhise skriiningu metastaatilise vähi avaldumust ja haigusspetsiifilist suuremust vähendava mõju kohta 50–69-aastastel meestel on piisav;
- ENV diagnoosimist tuleb käsitleda eraldiseisvana selle ravist, st prostata vähi varast diagnoosimist ei peaks vältima, kuna ülediagnoosimisega ei kaasne tingimata üleravi;
- peale PSA testi tuleb riski täpsemaks hindamiseks ja väikse riskiga vähi vormide ülediagnoosimise vähendamiseks kasutada erinevatel riskifaktoritel (vanus, etniline kuuluvus, pärilikkus, DRP ja eesnäärme suurus), riskikalkulaatoritel, prostata tervise indeksil (PHI), prostata vähi antigeenil (PCA-3) põhinevat algoritmi, edaspidi ka uusi biomarkereid, geneetilist polümorfismi ja visualiseerimise tehnoloogiaid;
- esimest PSA testi soovitatakse juba 40ndates aastates;
- PSA testi soovitatakse seoses rahvastiku vananemisega ka vanematele üle 10-aastase oodatava elueaga meestele.

Ühendkuningriigi Rahvuslik Sõeluuringute Komitee (The UK National Screening Committee, NSC) ei soovita universaalset skriiningut üle 50-aastastele meestele [149].

Soovitatud intervall

PSA intervalli erinevuse mõju suuremusele ei ole randomiseeritud uuringutes testitud. ERSPCs kasutati 4-aastast intervalli (ja leiti suuremust vähendav mõju), PLCO uuringus kasutati 1-aastast intervalli (mõju suuremusele ei leitud). Sellest lähtuvalt peaks eelistama pigem harvemat kui iga-aastast testimist. Modelleerimisel on näidatud, et 2-aastane intervall vähendab kuni 50% ebavajalike testide ja biopsiate arvu võrreldes iga-aastase skriininguga, vähendab ülediagnoosimist 13% ja säilitab 87% skriininguga võidetud eluaastaid [150]. Samas peab intervalli määramisel arvestama PSA baastasemega ja selle võimaliku tõusu kiirusega. Väikeste PSA baasväärtustega meestel on risk PSA taseme tõusuks 1–2 aasta jooksul väike [69]. PLCO uuringus oli ühe aasta pärast ainult 0,2% väikse baasväärtusega (< 1 µg/l) meeste PSA väärtus konverteerunud ehk kõrge tasemega (> 4 µg/l), kahe aasta pärast oli PSA tase konverteerunud 0,5% juhtudest; 1–1,9 µg/l baastasemega meestest konverteerus PSA väärtus ühe aasta jooksul 1%, kahe aasta jooksul 3% ja viie aasta jooksul 7% [151]. Samas konverteerus PSA väärtus 2–2,9 µg/l baastasemega

meestel viie aasta jooksul 34% ja 3–4 µg/l baastasemega meestest 79% [151]. Arvestades ERSPC uuringu tulemusi (4-aastane intervall) ja kirjeldatud modelleerimise tulemusi, selgub, et intervalli pikendamine pikendab diagnoosi aega vaid üksikutel juhtudel ja suremust ilmselt ei mõjuta [69]. Arvestades olemasolevat tõendust, soovitab ACS meestel PSA tasemega $\leq 2,5$ µg/l 2-aastast ja kõrgema tasemega iga-aastast skriiningut [69]. ERSPC uuring näitab, et kombineeritud PSA, TRUH ja biopsia suur tundlikkus võimaldab intervalli pikendada 4 aastani ja saavutada sõeluuringu 21% efektiivsus.

PSA-testimise tavapraktika maailmas

Tõendatud efektiivsusega organiseeritud skriiningut ei ole täna teadaolevalt rakendatud üheski riigis [21]. Samas on oportunistlik skriining laialdaselt levinud [13, 117, 152, 153]. ENV skriiningu rakendamise praktika maailmas on äärmiselt heterogeenne ja üldjuhul ei põhine olemasoleval tõendusel. Intensiivne testimise tulemusel on ENV avaldumus kõikjal arenenud maades kiiresti suurenenud [9].

Rootsis testiti aastatel 2010–2011 PSA taset varase diagnoosimise eesmärgil vastavalt 25%-l 50–59-aastastest, 40%-l 60–69-aastastest ja 46%-l 70–79-aastastest meestest [117]. PSA testi tehti igas vanuses kuni 89. eluaastani [117]. Korduv testimine oli tavaline: kolmandikku meestest, kellel eelneva testi PSA väärtus oli väike (≤ 1 µg/l), testiti kahe aasta jooksul korduvalt. Värske hinnangu kohaselt on üle 50% Rootsi meestest tänaseks testitud [153]. Ühendkuningriigis toimub ENV varane avastamine ENV riski juhtimise programmi alusel (The Prostate Cancer Risk Management Program), mis on sisuliselt perearstidele suunatud teavitusprogramm ENV varaseks testimiseks patsiendi teavitatud nõusoleku alusel [76, 154]. Itaalias oli PSA aastane hõlmatus 46%, olles paradoksaalselt suurem vanemate meeste seas (55% vanuserühmas 70–79) (2008. aasta andmed) [152]. Ameerika Ühendriikides on 90% ENV juhtudest diagnoositud oportunistliku skriiningu teel [5, 155]. PSA testi kasutuselevõtt on eluaegse ENV diagnoosi tõenäosust kahekordistanud [5]. ENV diagnoositakse eeskätt noorematel, tervematel, parema haridus- ja sotsiaalmajandusliku staatusega meestel [155]. Alates 1991. aastast on ENV suremus Ameerika Ühendriikides vähenenud 42% [46]. Hinnanguliselt on olulisema mõjuga (kuni 70% vähenemisest) skriiningust lähtuv agressiivsete ja metastaseerunud vormide varasem ravi, ravimeetodite (radikaalne prostatektoomia, kiiritusravi) arengu ja ravikvaliteedi osakaal suremuse vähenemises on suhteliselt väike (22–33%) [46, 156].

Sellises kontekstis on mitmed riigid alustanud erinevate, põhiliselt tervishoiu esmatasandil põhinevate skriiningprogrammidega ja on praegu hindamas nende

tulemusi [76]. Leedus alustati rahvastikupõhise ENV varase avastamise program-
miga 2006. aastal [157]. Vastavalt programmi eeskirjale informeerivad perearstid
50–75-aastaseid mehi (lähisugulase ENV korral ka 45–49-aastaseid) ENV varase
avastamise võimalustest ja pakutakse iga-aastast tasuta PSA testi [76, 158, 159].
Programmis osalejaid informeeritakse võimalikust kasust ja kahjust ning nad
annavad teavitatud nõusoleku osalemiseks. Leedu Vähiregistri andmetel on ENV
avaldumus kasvanud kahekordseks (2005. a 121 / 100 000 ja 2008. a 228 / 100 000,
kasv 88%) ja on suuremaid Euroopas, ENV suremus on vaatamata testimisele
suurenenud (2005. a 32 / 100 000 ja 37 / 100 000, kasv 17%) [159]. Kirjeldatud
trendid sarnanevad Eesti oludega.

Austrias Tirooli piirkonnas alustati laialdase tasuta PSA testi pakkumisega 1988. aas-
tal ning tänaseks on testitud 3/4 piirkonna 45–75-aastastest meestest. Ökoloogilises
uuringus [160–163] on võrreldud ENV suremust Tirooli rahvastikus kogu Austria
rahvastikuga, kus tasuta testimist ei rakendatud. Selgus, et võrreldes aastatega
1989–1993 vähenes aastatel 2004–2008 vanusespetsiifiline ENV suremus Tiroolis
oluliselt kiiremini kui mujal Austrias (perioodi suremusriskide suhe Tiroolis 0,7
ja Austrias 0,9). Toimus ka nihe vähivormide varasema diagnoosimise suunas [69,
163]. Kuigi ökoloogilise uuringu põhjal ei saa teha põhjuslikke järeldusi, leiavad
autorid, et tasuta PSA võimaldamine võib vähendada ENV suremust. Suremuse
vähenemine oli eeldatavalt seotud nii vähi varasema diagnoosimise kui ka ENV
raviga [46]. Samas autorid rahvastikupõhist skriiningut rakendada ei soovita, kuna
sellega seotud kahju ei ole täpselt hinnatud.

7. Sõeluuringu kulutõhususe uuringud

Alljärgnev ülevaade põhineb kaheksal artiklil, kus organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust võrreldi oportunistliku sõeluuringu või sõeluuringu puudumisega (vt lisa 4).

7.1. Kulutõhususe hindamise metoodika

Sihtrühm ja uurimisküsimus. Sõeluuringu sihtrühmaks olid ilma ENV diagnoosita mehed, kellel puudus sõeluuringu kogemus. Sihtrühma vanusepiirid varieerusid uuringute lõikes, vanuse alampiir oli vahemikus 40–60 ja ülempiir vahemikus 69–75 aastat.

Uuringute eesmärgiks oli hinnata organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust võrreldes sõeluuringu puudumisega. Kolmes artiklis võrreldi organiseeritud sõeluuringut kehtiva diagnoosimise praktikaga ehk oportunistliku sõeluuringuga [164–166]. Neist kahes kasutati oportunistliku skriiningu kirjeldamiseks andmeid kliinilistest uuringutest (kontrollrühm) ja vaid ühes uuringus põhines tavapraktika kirjeldus riigi enda andmetel [164].

Mitmes artiklis oli vaatluse all mitu sõeluuringu eeskirja. Sõeluuringu eeskiri kirjeldas sõeluuringusse kutsutavate meeste vanusepiire ja kutsumise intervalli. Näiteks Heijnsdijk *et al.* [167] uuringus võeti vaatluse alla 68 sõeluuringu eeskirja, kus sõeluuringusse kutsuti 55-aastaseid mehi, kuid vanuse ülempiir varieerus vahemikus 55–75 ja sõeluuringu intervall vahemikus 1–12 aastat. Kirjeldatud artiklid keskendusid sobivaima sõeluuringu eeskirja valimisele.

Mudel. Kulutõhususe mudelite ülesehituses eristus kaks põhimõttelist lähenemist. N-ö avaldumusepõhise lähenemise korral olid kõik mehed simulatsiooni alguses ENV diagnoosita ja mudelis jälgiti ENV diagnoosimise tõenäosust. Modelleerimiseks kasutati otsustuspuud või Markovi kohortmudelit ja tüüpiliselt võrreldi teatud eeskirjaga organiseeritud sõeluuringut selle puudumise või oportunistliku sõeluuringuga.

Teise lähenemise korral jälgiti simulatsioonis lisaks ENV diagnoosimisele ka ENV esinemist enne diagnoosimist ja ENV loomulikku kulgu. Analüüsiks kasutati mikrosimulatsioonimudeleid, sh kahes artiklis [168, 169] kasutati Fred Hutchinson Cancer Research Centre mudelit (FHCRC) ning kahes [167, 170] mudelit Microsimulation Screening Analysis (MISCAN). Mõlemas mudelis simuleeritakse ENV

loomulikku kulgu ning sellesse sekkumist skriiningu ja ravi kaudu. ENVi iseloomustab levik organismis, peale selle jälgitakse FHCRCs PSA taseme muutumist ja MISCANis Gleasoni skoori suurenemist. Kirjeldatud lähenemist kasutati valdavalt sõeluuringu eeskirjade võrdlemiseks.

Sõeluuringu kasu tulenes uuringutes ravi suuremast õnnestumise määrast (ingl *cure rate*) või haigusspetsiifilise suremuse vähenemisest (ingl *lead time*) varem avastatud vähkide tõttu (ingl *stage shift*). Suremuse modelleerimisel eristati üldsuremuse kõrval ENV-spetsiifilist suremust.

Enamik analüüsides teostati meeste eluea perspektiiviga. Ühes uuringus [164] analüüsiti sõeluuringu kulutõhusust 5 aasta perspektiivis.

ENV diagnoosimine ja ravi mudelis. ENV diagnoosimise eeskiri oli mudelite lõikes sarnane. Meestele tehti esmalt sõeluuringu test (valdavalt PSA test) ja positiivse tulemuse korral teostati biopsia. PSA testi künnisväärtus biopsia tegemiseks erines uuringute lõikes (2,5–10 µg/l), kahes uuringus varieerusid künnistasemed sama uuringu piires [168, 169].

Uuringutes võeti sõeluuringu kulutõhususe hindamisel arvesse ka ENV ravi. ENV ravi oli uuringutes erinev. Osas uuringutest võeti ravikulu arvesse keskmise kuluna haigusjuhu kohta. Teistes uuringutes modelleeriti erinevate ravimeetodite (sh ka aktiivse jälgimise) kasutamist. Raviga kaasnevate kõrvaltoimete esinemist üldjuhul eraldi ei jälgitud, kuid kõrvaltoimetega kaasnev kulu ja ebamugavus kajastus kaudselt ravikuludes ja raviga kaasnevas elukvaliteedi halvenemises.

Terviseefektid ja kulud. Uuringutes mõõdeti sõeluuringu tulemuslikkust pikaajaliste tulemusnäitajate – võidetud eluaastate (LYG) ja kvaliteetsete eluaastate (QALY) kaudu. Kvaliteetsete eluaastate mõõtmine võimaldab arvesse võtta ka sõeluuringu mõju elukvaliteedile, sh nii positiivset (nt metastaseerumise vältimine ENV varase avastamise kaudu) kui ka negatiivset (nt ENV diagnoosi saamine, biopsia tegemine, ENV ravi) mõju.

Sõeluuringu mõju elukvaliteedile võeti uuringutes arvesse erinevatest aspektidest ja erineval määral. Osas uuringutest oli elukvaliteet seotud ENV diagnoosi esinemise ja/või ENV levikuga. Teistes uuringutes halvenes elukvaliteet ENV raviga, sh sageli eristati elukvaliteedi halvenemist ravi lühi- ja pikaajaliste komplikatsioonide tõttu. Lisaks võeti mitmes uuringus arvesse elukvaliteedi vähenemist kaugemale arenenud haiguse korral. PSA testist ja biopsiast tulenevat ajutist negatiivset mõju elukvaliteedile võeti arvesse kahes uuringus [167, 170].

Kõik analüüsid teostati rahastaja perspektiivist, st analüüsis arvestati ainult otseste kuludega (ENV diagnoosimine ja ravi). Diagnoosimise kulu sisaldas skriiningtesti ja biopsia kulu, ühes uuringus [167] võeti arvesse ka sõeluuringu kutsega seotud kulu. Ravikulud sõltusid ENV staadiumist ja ravimeetodist. Ühes uuringus [166] võeti eraldi arvesse raviga kaasnevate komplikatsioonide ravikulu.

Kulud ja kvaliteetsed eluaastad diskonteeriti määraga 3–5% aastas.

Tulemused. Sõeluuringu strateegiate tulemuslikkust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER). Lisaks esitati mitmes uuringus info ka teiste tulemusnäitajate kohta, näiteks sõeluuringu testide, valepositiivsete testide, sõeluuringus osalejate, biopsiate, diagnoositud vähijuhtude ja ENV surmade arv. Tulemusnäitajate valik sõltus muuhulgas mudeli ülesehitusest, näiteks ei saa avaldumusepõhises mudelis hinnata valepositiivsete testide arvu, kuna ei jälgita mehe tegelikku terviseseisundit. Kõigis uuringutes viidi baasstsenaariumi kõrval läbi üheparametriline tundlikkuse analüüs, neljas uuringus tehti peale selle tõenäosuslik tundlikkuse analüüs.

7.2. Organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus

Sõeluuringu kulutõhusust hinnati ICERi põhjal ühe QALY või LYGi kohta.

Organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus võrreldes sõeluuringu puudumise või kehtiva tavapraktikaga

Sõeluuringu kulutõhususe võrdluse sõeluuringu puudumise või kehtiva tavapraktikaga valiti võimalusel sarnased strateegiad – sõeluuring algas 50–55-aastaselt ja lõppes 67–75-aastaselt ning sõeluuringu intervall oli enamasti 4 aastat. Esmaseks skriiningtestiks oli PSA test ja selle künnistase biopsia tegemiseks 2,5–4 µg/l.

Tabelis 15 on esitatud avastatud ENVde ja ENV surmade arv sõeluuringuga ja ilma sõeluuringuta (andmed pärinevad vastavalt kolmest ja viiest artiklist). Uuringutes leiti, et organiseeritud sõeluuringuga kasvab ENVi diagnoosimine 30–41% ja ENV surmade arv kahaneb 17–40%.

Tabel 15. Diagnoositud ENVde ja ENV surmade arv organiseeritud sõeluuringu ja sõeluuringu puudumise korral eluea jooksul 1000 mehe kohta

Autor	Sõel-uuringu strateegia*	Avastatud vähijuhtude arv			ENV surmade arv		
		sõel-uuringuga	sõel-uuringuta	kasv	sõel-uuringuga	sõel-uuringuta	kahane-mine
Keller <i>et al.</i> 2016 [165]	50(2)69; 2,5	–	–	–	6	10	40%**
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2016 [170]	50(4)75; 3,0	178	137	30%	27	35	23%
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2015 [167]	55(4)67; 3,0	156	120	30%	25	32	22%
Pataky <i>et al.</i> 2014 [168]	50(4)74; 3,0	–	–	–	–	–	18%
Martin <i>et al.</i> 2013 [171]	50(4)?; 4,0	273	194	41%	38	45	17%

*Skriinimise alustamise vanus (intervall) skriinimise lõpetamise vanus; PSA künnistase

**ajaperspektiiv 20 aastat, võrreldes tavapraktikaga

? sõeluuringu eeskirja komponent pole teada

Tabelis 16 on esitatud sõeluuringuga saavutatud võit QALYdes ja ICER võrreldes sõeluuringu puudumise või tavapraktikaga. Kuues uuringus leiti, et organiseeritud sõeluuringuga võidetakse QALYdes võrreldes sõeluuringu puudumise või tavapraktikaga. ICER oli vahemikus 76 000 – 267 000 eurot QALY kohta. Gordon *et al.* [166] leidsid, et organiseeritud sõeluuring domineerib tavapraktika üle, kuna võidule QALYdes kaasneb kulude kokkuhoid. Seevastu kahes uuringus leiti, et organiseeritud sõeluuring toob võrreldes sõeluuringu puudumisega keskmiselt kaasa kaotuse QALYdes. Tuleb arvestada, et nii võidu suurus QALYdes kui ka ICER sõltuvad võrreldavatest strateegiatest.

Tabel 16. Organiseeritud sõeluuringuga võidetud QALYd 1000 mehe kohta ja ICER ühe QALY kohta eurodes

Autor	Sõel-uuringu strateegia*	Võrdlus, ajaperspektiiv	Võit QALYdes	ICER**	Kulude aasta, diskonteerimismäär
Gordon <i>et al.</i> 2016 [166]	50(4)69; 3,0	Tavapraktika, eluiga	100	domineerib	2015, 5%
Keller <i>et al.</i> 2016 [165]	50(2)69; 2,5	Tavapraktika, 20 aastat	6	100 000	2015, 5%

Autor	Sõeluuringu strateegia*	Võrdlus, ajaperspektiiv	Võit QALYdes	ICER**	Kulude aasta, diskonteerimismäär
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	50(4)74; 4,0	Sõeluuringu puudumine, eluiga	-2	domineeritud	2014, 3%
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2016 [170]	50(4)75; 3,0	Sõeluuringu puudumine, eluiga	40***	126 000	2008, 3,5%
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2015 [167]	55(4)67; 3,0	Sõeluuringu puudumine, eluiga	50***	84 000	2008, 3,5%
Shin <i>et al.</i> 2014 [164]	50(4)74; 3,0	Tavapraktika, 5 aastat	0,14	76 000	2010, 0%
Pataky <i>et al.</i> 2014 [168]	50(4)74; 3,0	Sõeluuringu puudumine, eluiga	-6	domineeritud	2010, 3,5%
Martin <i>et al.</i> 2013 [171]	50(4)?; 4,0	Sõeluuringu puudumine, eluiga	7	267 000	2012, 5%

*Algusvanus(intervall)lõppvanus, PSA künnistase

**Konverteeritud eurodesse EK 09.05.2017 kursi järgi

***Diskonteerimata

? sõeluuringu eeskirja komponent pole teada

Sõeluuringu kulutõhusust mõjutavad tegurid

Sõeluuringu kulutõhusus sõltus uuringutes mitmest tegurist. Üheks oluliselt teguriks oli elukvaliteediga arvestamine. Kõigis uuringutes, kus lisaks QALYdele mõõdeti sõeluuringu tulemuslikkust ka LYGides, leiti, et elukvaliteediga arvestamine vähendab organiseeritud sõeluuringu kasu. Tabelis 16 toodud uuringud, milles leiti, et organiseeritud sõeluuringuga kaotatakse QALYdes, näitasid sama sõeluuringu eeskirja korral võitu LYGides. Näiteks Pataky *et al.* [168] leidsid kõigi sõeluuringu eeskirjade korral (n = 14), et võrreldes sõeluuringu puudumisega võidetakse organiseeritud sõeluuringuga LYGides, kuid kaotatakse QALYdes.

Sõeluuringu kulutõhusus võib sõltuda ka sihtrühmast (vt tabel 17). Heijnsdijk *et al.* [167] leidsid, et optimaalsemad strateegiad on sellised, kus sõeluuring lõpetati 60-aastaselt või varem. Näiteks kaheaastase intervalliga sõeluuringu puhul oli ICER ühe QALY kohta 55–59-aastaste vanuserühmas 46 000 dollarit võrreldes sõeluuringu puudumisega, kuid 55-69-aastaste vanuserühmas oluliselt kõrgem, 120 000 dollarit.

Gordon *et al.* [166] leidsid, et sõeluuringut tuleks alustada pigem varasemas eas. Nelja-aastase intervalliga sõeluuringu puhul võideti vanuserühmas 50–69 aastat nii QALYdes kui ka kuludes, kuid vanuserühmas 60–69 aastat QALYdes ei võidetud ja ICER ühe QALY kohta oli 47 000 dollarit. Seevastu Pataky *et al.* [168] uuringu tulemused näitasid, et sõeluuringu alustamise vanus ei mõjuta oluliselt ICERit. Kaheaastase intervalliga sõeluuringu alustamine 50- ja 60-aastaselt andis sarnase ICERi ühe LYGi kohta, 47 000 dollarit. Küll aga leiti, et sõeluuringu alustamine 40-aastaselt on vähem kulutõhus (ICER ühe LYGi kohta 54 000 dollarit). Ka Roth *et al.* [169] uuringus ei sõltunud tulemused oluliselt vanuserühmast. Näiteks aastase intervalliga sõeluuringu korral 45–69-, 55–69- ja 50–74-aastaste vanuserühmas oli ICER ühe LYGi kohta 19 000 – 22 000 dollarit.

Vanusest olulisem on kõrge riskitasemega meeste selekteerimine (vt ptk 4.3). Martin *et al.* [171] leidsid, et nelja-aastase intervalliga organiseeritud sõeluuringu korral alates 50. eluaastast on ICER keskmise riskitasemega meeste kohordis 292 000 dollarit võrreldes sõeluuringu puudumisega, kuid kõrge riskitasemega meeste kohordis 111 000 dollarit ja väga kõrge riskitasemega meeste kohordis vaid 31 000 dollarit.

Sõeluuringu kulutõhusust võib mõjutada ka sõeluuringu intervall (vt tabel 17). Kõigis uuringutes, kus analüüsiti ka sõeluuringu intervalli mõju, oli ICER madalam lühema intervalli puhul. Kuigi sagedase testimisega võidetakse rohkem eluaastates ja hoitakse ära rohkem haigusspetsiifilisi surmasid, kaasneb sellega suurem kulu.

Ühes uuringus analüüsiti sõeluuringu kulutõhusust sõltuvalt PSA künnistasemest. Roth *et al.* [169] kasutasid analüüsis PSA künnistasemeid 3–10 µg/l ja leidsid, et kuigi kõrgema künnistasemega ei muutunud oluliselt ICER ühe LYG kohta, vähenes selliselt sõeluuringu negatiivne mõju elukvaliteedile ja sõeluuringuga võideti QALYdes.

Kahes uuringus analüüsiti aktiivse jälgimise osakaalu suurendamise mõju organiseeritud sõeluuringu kulutõhususele (vt tabel 17). Uuringutes jäid mehed, kellel diagnoositi väikse riskiga ENV, esmalt aktiivsele jälgimisele. Mõlemad uuringud leidsid, et aktiivse jälgimise laialdasem rakendamine vähendab sõeluuringu negatiivset mõju elukvaliteedile ja seeläbi väheneb ICER ühe QALY kohta.

Sõeluuringu kulutõhusust võib mõjutada ka skriiningtesti valik. Heijnsdijk *et al.* [170] analüüsisid organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust sõltuvalt esmasest skriiningtestist ja leidsid, et PHI testiga (vt ptk 4.2) läbi viidud sõeluuring on kulutõhusam kui PSA testiga uuring. Nelja-aastase intervalliga sõeluuringu puhul 50–74-aastaste sihtrühmas oli ICER võrreldes sõeluuringu puudumisega PSA testi

kasutamisel 126 000 dollarit ja PHI testi puhul 113 000 dollarit ühe QALY kohta. Testmeetodite võrdluse ülevaade pole siiski täielik, kuna artiklite valikul jäi osa testmeetodite kulutõhusust võrdlevaid artikleid kõrvale, sest meetodeid võrreldi omavahel, mitte sõeluuringu puudumisega.

Tabel 17. Organiseeritud sõeluuringu ICER ühe LYGi ja QALY kohta võrreldes sõeluuringu puudumisega

	Võrreldavad strateegiad	ICER LYGi kohta USA dollar	ICER QALY kohta USA dollar
Sõeluuringu sihtrühma vanus			
Gordon <i>et al.</i> 2016 [166]	50(4)69; 3,0 60(4)69; 3,0	–	domineerib 47 000
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	45(1)69; 4,0 55(1)69; 4,0 50(1)74; 4,0	21 000 19 000 22 000	domineeritud domineeritud domineeritud
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2015 [167]	55(2)59; 3,0 55(2)69; 3,0	–	46 000 120 000
Pataky <i>et al.</i> 2014 [168]	40(2)74; 3,0 50(2)74; 3,0 60(2)74; 3,0	54 000 47 000 47 000	domineeritud domineeritud domineeritud
Sõeluuringu intervall			
Gordon <i>et al.</i> 2016 [166]	50(1)69; 3,0 50(2)69; 3,0 50(4)69; 3,0	–	41 000 domineerib domineerib
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	50(1)74; 4,0 50(4)74; 4,0	22 000 17 000	domineeritud domineeritud
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2015 [167]	55(2)69; 3,0 55(4)67; 3,0	–	120 000 92 000
Pataky <i>et al.</i> 2014 [168]	50(2)74; 3,0 50(4)74; 3,0 50(kord elus); 3,0	47 000 39 000 35 000	domineeritud domineeritud domineeritud
PSA testi künnistase			
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	PSA 4 µg/l PSA 10 µg/l Strateegia 50(4)74	17 000 15 000	domineeritud 170 000

	Võrreldavad strateegiad	ICER LYGi kohta USA dollar	ICER QALY kohta USA dollar
Ravipraktika			
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	Ravi tavapraktika	17 000	domineeritud
	Sagedasem aktiivne jälgimine Strateegia 50(4)74, 4,0	8 600	89 000
Keller <i>et al.</i> 2016 [165]	Ravi tavapraktika	46 000	148 000
	Sagedasem aktiivne jälgimine Strateegia 50(2)69, 2,5	32 000	46 000

7.3. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest

Teaduskirjanduse otsingul leiti kaheksa artiklit, kus hinnati organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust võrreldes sõeluuringu puudumise või kehtiva ENV varase avastamise praktikaga.

Kulutõhususe uuringute alusel võib järeldada, et organiseeritud sõeluuring pole võrreldes sõeluuringu puudumise või kehtiva ENV varase avastamise praktikaga kulutõhus. Üldjuhul leiti, et organiseeritud sõeluuringuga võidetakse keskmiselt QALYdes ja ICER oli vahemikus 76 000 – 267 000 eurot QALY kohta. Samas leiti kahes uuringus, et organiseeritud sõeluuringuga kaasnevad kahjud ületavad saadava kasu ja QALYdes ei võideta. Enamikus uuringutest järeldati, et võttes arvesse organiseeritud sõeluuringu mõju elukvaliteedile, pole sõeluuring kulutõhus. Ka Lao *et al.* [23] süstemaatilises ülevaates jõuti samale järeldusele. Gargi *et al.* [24] süstemaatilises ülevaates toodi välja, et PSA testil põhinev organiseeritud sõeluuring on kulutõhus alla 60-aastastel meestel ja kõrgema PSA künnistaseme (≥ 3 $\mu\text{g/l}$) juures, kuid mitu uuringut, millel järeldus baseerus, ei arvestanud analüüsis elukvaliteediga.

Organiseeritud sõeluuring võib siiski olla kulutõhus, kui skriinitavat sihtrühma suudetakse kitsendada riskitaseme alusel. Seeläbi väheneb ülediagnoosimine, asjatute biopsiate tegemine ja üleravi. Lisaks võib sõeluuring olla kulutõhus, kui madala riskitasemega meeste puhul kasutatakse ENV ravi asemel aktiivset jälgimist. See võimaldab minimeerida üleraviga kaasnevat elukvaliteedi vähenemist.

Sõeluuringu eeskirja mõju kulutõhususele pole selge. Sihtrühma vanusepiiride osas on uuringute järeldused vastuolulised. Osas uuringutest ei mõjuta vanusepiiride muutmine oluliselt sõeluuringu kulutõhusust, teistes on sõeluuring kulutõhusam, kui skriinimist alustada varem (50-, mitte 60-aastaselt) või lõpetada nooremas eas (59-aastaselt, mitte 69- või 74-aastaselt). Sõeluuringu intervalli osas leiti üldjuhul, et lühikese intervalliga kaasneb kõrgem ICER, kuid erinevate uuringute võrdluses on raske välja tuua optimaalset intervalli. Kõrgem PSA künnistase võib aidata vältida ülediagnoosimist, kuid künnistaseme mõju kulutõhususele on analüüsitud vaid ühes uuringus ja ka kõrge künnistaseme puhul (10 µg/l) oli ICER 1 QALY kohta kõrge.

Uuringutulemuste võrdlemisel tuleb arvestada meetoodilise varieeruvusega. Näiteks erinesid uuringute lõikes sihtrühma vanusepiirid, sõeluuringu meetoodika, mudeli ülesehitus, uuringu ajahorisont, kulude ja terviseefektide diskonteerimine jne. Uuringutulemuste tõlgendamist raskendab asjaolu, et alati pole esitatud kõik sisendandmed ja modelleerimisel tehtud eeldused (nt mudeli kuju). Tuleb tähele panna, et kuigi elukvaliteediga arvestamine organiseeritud sõeluuringu kasude ja kahjude hindamisel on oluline, on hinnangud elukvaliteedile ja selle muutumisele subjektiivsed.

8. Sõeluuringu kulutõhusus Eestis

8.1. Kulutõhususe modelleerimise metoodika

Kulutõhususe hindamise eesmärk

Analüüsi eesmärk oli võrrelda ENV organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust praeguse ENV varase diagnoosimise tavapraktikaga Eestis.

Hinnati järgmisi näitajaid:

- ärahoitud ENV surmad,
- võit LYGdes,
- võit QALYdes,
- ICER ehk täiendav kulu ühe võidetud LYG ja QALY kohta.

Analüüs teostati rahastaja perspektiivist.

Analüüsi sihtrühm ja võrreldavad strateegiad

Siinses analüüsis olid organiseeritud ENV sõeluuringu sihtrühmaks 50–70-aastased ilma ENV diagnoosita mehed. Sihtrühma määramisel võeti aluseks ERSPC uuring [14]. ERSPC uuringusse kaasati 50–70-aastased mehed ja organiseeritud sõeluuringu rühmas kasutati 4-aastast skriinimise intervalli [172]. Eeldati, et organiseeritud sõeluuringut viivad läbi perearstid. Skriiningtestina kasutati PSA testi, millele vajadusel järgnes eesnäärme biopsia. Patsiendid suunati biopsiale, kui PSA testi väärtus ületas 3 µg/l. Organiseeritud sõeluuringut võrreldi praeguse ENV varase diagnoosimise tavapraktikaga.

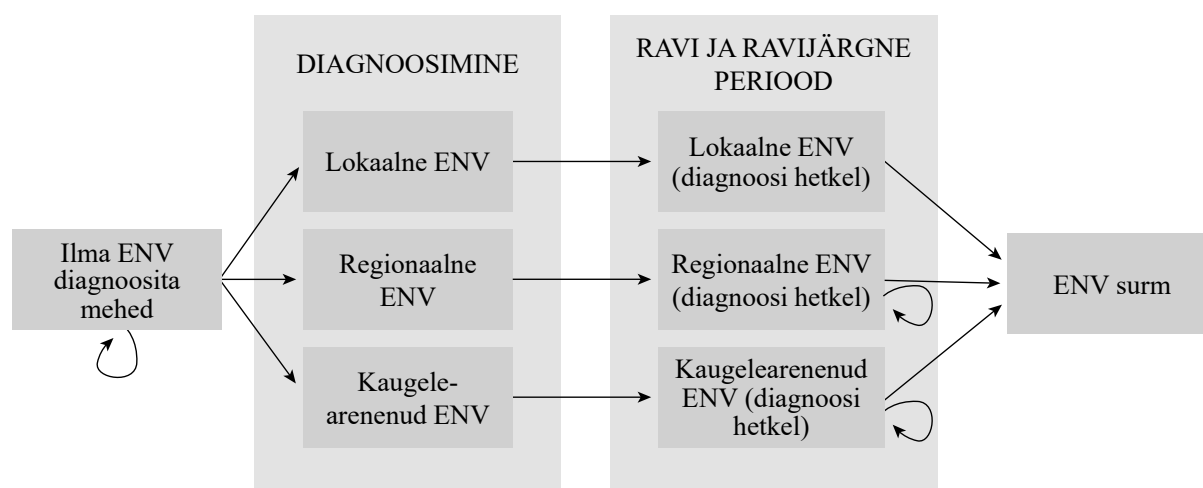
Populatsioon, ajaperspektiiv ja mudeli kirjeldus

Kulutõhususe analüüs põhines Markovi mudelil. Mudelis võeti vaatluse alla ilma ENV diagnoosita 50-aastaste meeste kohort, keda jälgiti sõeluuringu lõpuni ehk kuni 70 aastaseks saamiseni (k.a). Analüüsi ajaperspektiiv oli 21 aastat. Simulatsiooni perioodil diagnoositi osal meestest ENV (diagnoosimise tõenäosus jt eeldused on toodud mudeli sisendandmetes). Peale diagnoosimist võisid mehed surra ENVsse või muudel põhjustel. Tervisesündmuste esinemist jälgiti mudelis aastase sagedusega.

Mudelis eeldati, et organiseeritud sõeluuringuga diagnoositakse ENV sagedamini varases staadiumis. Seetõttu suureneb diagnoositud vähijuhtude arv ja ENV avaldumus võrreldes tänase diagnoosimise tavapraktikaga. Metastaseerunud vähijuhtude osakaal väheneb ja kohordi keskmine elukvaliteet on parem, ravikulud ja haiguspetsiifiline suremus on väiksemad. Kuna enamikku ENV vähijuhte ravitakse, väheneb meeste elukvaliteet ja kasvavad ravikulud. Peale selle eeldati, et kuigi varasem avastamine vähendab haiguspetsiifilise suremuse riski, suurendab avaldumuse kasv võimalust, et vähi diagnoosiga meestel määratakse surma algpõhjuseks ENV ja mitte mõni teine haigus nagu seni. Modelleerimine võimaldab analüüsida kirjeldatud eelduste koondefekti.

Meeste elukvaliteet ja ravikulud ning haiguspetsiifiline suremus sõltusid ENVi staadiumist diagnoosimise hetkel. ENV staadiumi põhjal eristati kolme TNM klassifikatsioonist (vt ptk 4.1) lähtuvat rühma: 1) lokaalne ENV (T1–T2, M0), 2) regionaalne ENV (T3–T4, M0 või N1, M0) ja 3) kaugemale arenenud ENV (M1). Kuna Vähiregistri andmebaas ei võimalda haiguse kliinilise kulu jälgimist, ei jälgitud mudelis ENV progresseerumist ja üleminekut ühest staadiumist teise, raviviiside vahetust, remissiooni ja retsidiivi teket. Eraldi ei jälgitud ka raviga kaasnevaid võimalikke tüsistusi ja kõrvaltoimeid. Samas kajastus haiguse staadiumi ja ravi muutuse mõju kaudselt patsientide keskmistes ravikuludes ja kirjandusel põhinevates elukvaliteedi hinnangutes.

Mudel koostati programmis TreeAge Pro 2016.



Joonis 13. ENVi skriinimise mudel

8.2. Mudeli sisendandmed ja eeldused

Mudeli sisendandmetena kasutati andmeid Vähiregistrist ja Eesti Haigekassa andmebaasist, teaduskirjandusest ning teistest allikatest.

ENVga haigestumuse ja suremuse hindamiseks kasutati Vähiregistri andmeid kõigi 2012-2013. aastal diagnoositud meeste kohta (n=2238). Andmetes kajastus info diagnoosimise aja, vähi staadiumining surma aja ja põhjuse kohta.

ENV diagnoosimise ja ravi kulude arvutamiseks kasutati Eesti Haigekassa andmeid 2012-2013 ENV diagnoosi saanud meeste kõigi raviarvete ja ambulatoorse ravimikatsutuse kohta. Andmed seoti umbisikulise koodi alusel Vähiregistrist saadud infoga ENV staadiumi kohta diagnoosimise hetkel, mis võimaldas eristada ravikulusid vähi staadiumi alusel. Lisaks koguti infot meeste kohta, kellele aastatel 2012-2014 tehti biopsia uroloogia, onkoloogia või üldkirurgia erialal. Detailsem andmeallikate kirjeldus ja analüüsimetoodika on esitatud peatükis 3.

Diagnoosimise sagedus ja vähi staadium diagnoosimisel organiseeritud sõeluuringus põhines ERSPC uuringu tulemustel. Selle uuringu tulemusnäitajad on esitatud 55–69-aastaste meeste kohta (vanus uuringu alguses), seega erineb sihtrühm siinse analüüsi sihtrühmast. Seetõttu kasutati tulemusnäitajate asemel riskide suhet organiseeritud ja oportunistliku sõeluuringu võrdluses.

ENV diagnoosimise tõenäosus

Eestis diagnoositi 2014. aastal ENV 0,2% meestest 50–59-aastaste vanuserühmas ja 0,6% meestest 60–69-aastaste vanuserühmas [48].

ERSPC uuringus diagnoositi organiseeritud sõeluuringuga 13 aasta jooksul ENV 10,2% 55–69-aastastest uuringule kutsutud meestest [14]. Sama uuringu võrdlusrühmas diagnoositi ENV 6,8% meestest. Seega diagnoositi organiseeritud sõeluuringu rühmas vähijuhte 1,5 korda rohkem. Aastased diagnoosimise tõenäosused uuringurühmade lõikes on toodud tabelis 18.

Tabel 18. ENVi avaldumuse tõenäosus aastas vanuserühmade lõikes

Strateegia	50–59 a	60–69 a	Allikas
Tavapraktika	0,20%	0,63%	[48]
Organiseeritud sõeluuring	0,30%	0,94%	[14]

ENV staadium diagnoosimisel

Eestis 2012.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud 50–69-aastaste patsientide haigus oli diagnoosimise hetkel 67% lokaalses, 27,5% regionaalses ja 5,5% kaugele arenenud staadiumis. Staadium ei erinenud 50–59- ja 60–69-aastaste vanuserühmas. ERSPC tavapraktika rühmas oli regionaalsete vähijuhtude osakaal kõigist diagnoositud juhtudest väiksem kui Eestis (14%) ja kaugele arenenud vähkide osakaal pisut suurem (10%) [14]. ERSPC organiseeritud sõeluuringu rühmas oli lokaalsete vähijuhtude osakaal oluliselt suurem kui tavapraktika rühmas (89%) ja levinud vähkide osakaal väiksem: regionaalseid vähijuhte oli vastavalt 8% (RR = 0,6) ja kaugele arenenud 3% (RR = 0,3) [173]. ENV staadium diagnoosimisel uuringurühmade lõikes on toodud tabelis 19.

Tabel 19. ENV staadium diagnoosimisel tavapraktikas ja organiseeritud sõeluuringus

Strateegia	Lokaalne	Regionaalne	Kaugele arenenud	Allikas
Tavapraktika	67%	27%	6%	[1, 47, 48]
Organiseeritud sõeluuring	82%	16%	2%	[14, 173, 174]

Suremus

Mudelis eristati ENVst tingitud suremust ja suremust muudel põhjustel. Üldsuremuse hindamisel võeti aluseks Statistikaameti avaldatud vanusespetsiifilised suremustõenäosused [175], millest arvestati maha suremus ENV tõttu [2].

Haigusspetsiifiline suremustõenäosus sõltuvalt ENV staadiumist diagnoosimisel arvutati Vähiregistri andmete põhjal. Kuna patsientide kohta oli teada surma aeg ja põhjus 2015. aasta lõpu seisuga, oli sõltuvalt diagnoosi aastast võimalik jälgida vähemalt 2–3 aasta ENV suremust. Aastased haigusspetsiifilised suremustõenäosused on esitatud tabelis 20, võrdluseks on toodud ka suremus 70–79-aastaste vanuserühmas. ENV suremus oli oluliselt suurem patsientidel, kelle ENV diagnoositi kaugele arenenud staadiumis, suremus kasvas ka vanusega.

Tabel 20. ENV spetsiifiline suremus vähi staadiumi ja vanuserühma lõikes aastas Vähiregistri andmetel

ENV staadium diagnoosimisel	50–69 a	70–79 a
Lokaalne	0,3%	0,8%
Regionaalne	1,0%	3,3%
Kaugele arenenud	22,0%	23,7%

ENV suremus Eestis on suurem kui Ameerika Ühendriikides, kus 45–64-aastaste meeste ENV suremus lokaalse, regionaalse ja kaugele arenenud vähi puhul on vastavalt 0,2%, 0,6% ja 18,3% [176]. ENV suremusrisk Eestis on ka üks suuremaid Euroopas (vt ptk 4.1) [177].

Elukvaliteet

Analüüsis võeti aluseks, et Eesti 50–70-aastaste meeste elukvaliteet on keskmiselt 0,73 (skaalal 0–1, kus 0 tähistab surma ja 1 täielikku tervist) [178]. ENVga seotud elukvaliteedi halvenemine mudelis oli tingitud ENV raviga kaasnevatest lühi- ja pikaajalistest kõrvaltoimetest. Eeldati, et lühiajalised komplikatsioonid on valdavalt ajutised ja aasta jooksul peale ravi elukvaliteet paraneb. Kuna raviga võivad kaasneda pikaajalised komplikatsioonid, arvestati ka pikaajalise elukvaliteedi halvenemisega. Mudelis arvestati, et kaugele arenenud ENVga patsientide elukvaliteet ei taastu. Peale selle võeti arvesse ajutist elukvaliteedi vähenemist biopsia tõttu. Mudelis arvestatud elukvaliteedi halvenemine erinevate protseduuride ja seisundite korral on esitatud tabelis 21.

Tabel 21. Elukvaliteedi halvenemine erinevates seisundites

	Elukvaliteedi halvenemine*	Allikas
Biopsia	–0,027	[179]
Radikaalne ravi		
1. aasta peale ravi algust	–0,25	[169]
edasised aastad peale ravi algust	–0,08	[169]
Kaugele arenenud haigus	–0,25	[169]

*Elukvaliteedi vähenemist arvestati baaselukvaliteedi kordajana (näiteks kaugele arenenud haiguse korral halvenes elukvaliteet 25% \times 0,73)

ENV diagnoosimise ja ravi kulud

ENV diagnoosimise ja ravi kulude arvutamisel kasutati Eesti Haigekassa andmebaasi andmeid ajavahemikul 2012–2013 ENV diagnoosi saanud patsientide ($n = 2238$) raviarvete ja ambulatoorse ravimikasutuse kohta. Kõik kulud arvestati 2016. aasta lõpu seisuga, kasutades Eesti tarbijahinnaindeksit [180].

Diagnoosimise kulu

Diagnoosimise kulu puhul eristati kulu esmasele skriiningtestile ja edasisele diagnoosimisele. Skriiningtesti kuluna võeti arvesse PSA testi kulu (kood 66707, hind 8,38 eurot) [181] ja perearsti visiidi kulu. Perearsti visiidi kulu hindamiseks võeti aluseks Eesti Haigekassa 2015. aasta aastaraamatus [182] toodud andmed üldarstiabi kulu ja visiitide arvu kohta (vastavalt 92,5 mln eurot ja 6,1 mln visiiti), mille alusel hinnati perearsti visiidi maksumuseks 15,2 eurot. Kokku hinnati skriiningtesti kuluks $8,38 + 15,2 = 23,6$ eurot.

Positiivsele skriiningtestile järgneva edasise diagnoosimise kulu arvutamisel võeti aluseks arved, millel kolme kuu jooksul enne või peale ENV diagnoosi kajastus biopsia. Neist jäeti välja arved, millel kajastusid lisaks biopsiale operatsioonid ja/või raviprotseduurid. Selline arve oli kokku 1682 patsiendil ning keskmine arve summa oli 650 eurot (95% CI 618–682). Tüüpiliselt kajastus arvel lisaks biopsiale eriarsti vastuvõtt, biopsiamaterjali uuringud ja rektaalne ultraheliuuring. Diagnoosimise kulu kasvas vähi staadiumiga. Lokaalses staadiumis diagnoositud vähiga meeste keskmine arve summa oli 641 eurot, regionaalses staadiumis diagnoositutel 671 eurot ja kaugemale arenenud staadiumis diagnoositutel 835 eurot. Meestel, kellel ei diagnoositud peale biopsia tegemist ENVd, oli keskmine arve summa 558 eurot.

PSA testi ja biopsia kulu esines nii nendel meestel, kellel aasta jooksul diagnoositi ENV, kui ka nendel meestel, kellel ENVd ei diagnoositud. Meeste osakaal, kellel teostati PSA või biopsia, kuid ENVd ei diagnoositud, on esitatud tabelis 22.

Tabel 22. PSA testi ja biopsia tegemise sagedus meestel, kellel ENVd ei diagnoositud

	Meeste osakaal* , kellel teostati PSA, kuid ei diagnoositud ENVd	Allikas	Meeste osakaal**, kellel teostati biopsia, kuid ei diagnoositud ENVd	Allikas
Tavapraktika				
50–59 a	20%	Synlab, [1, 50]	2%	Synlab, Eesti Haigekassa, [1]
60–69 a*	28%	Synlab, [1, 50]	4%	Synlab, Eesti Haigekassa, [1]
Organiseeri- tud sõel- uuring	19%	[174]	10%	[174]

*Osakaal kõigist PSA testis osalenud meestest

**Osakaal kõigist PSA testi positiivse tulemusega meestest

ENV ravi ja ravijärgse jälgimise kulu

Ravikuludena võeti arvesse kulud eri- ja üldarstiabile ning ravimitele. Üldarstiabi kulude arvutamisel võeti aluseks patsientide visiitide arv perearsti või -õe juurde ning hinnanguline visiidi hind. Eriarstiabi ravikulude arvutamisel kaasati analüüsi diagnoosikoodiga C61 (põhi- või kaasuva diagnoosina) raviarved, v.a raviarved, mida kasutati biopsiaga seotud kulu arvutamisel. Ravimikulude arvutamisel võeti aluseks kõik diagnoosikoodiga C61 ja ATC koodiga N02 (valuvaigistid) retseptid. Mudelis eristati kulusid sõltuvalt ENV staadiumist diagnoosimise hetkel. Esmase ravi kulude arvutamisel võeti arvesse kulud aasta jooksul peale ENV diagnoosi ja arvutuste aluseks võeti patsiendid, kes olid aasta lõpus elus. Jätkuravi ja/või jälgimise kulude arvutamisel võeti arvesse teise ja kolmanda aasta keskmised kulud ning aluseks võeti patsiendid, kes olid kolmanda raviaasta lõpuks elus. Jätkuravi ja/või jälgimise kulusid arvestati analüüsiperioodi lõpuni. Kulud vähi staadiumi ja kululiigi lõikes on esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Ravikulud eurodes esimesel ja järgnevatel aastatel peale ENV diagnoosi vähi staadiumi lõikes (Vähiregistri ja Eesti Haigekassa andmed)

	1. aasta ravikulud			Jätkuravi/jälgimise kulud		
	Lokaalne	Regio- naalne	Kaugele arenenud	Lokaalne	Regio- naalne	Kaugele arenenud
Eriarstiabi						
Keskmine	3727	5506	6060	531	507	2955
95% CI	3552–3903	5189–5823	4697–7422	432–631	406–607	2243–3666
Üldarstiabi						
Keskmine	55	64	83	39	47	73
95% CI	51–59	58–70	63–102	36–41	42–51	58–88
Ravimid						
Keskmine	280	622	5 260	123	231	5 260
95% CI	258–302	580–664	3701–6820	95–152	177–286	3701–6820
Kulud kokku						
Keskmine	4 062	6 192	11 403	693	785	8 289
95% CI	3883–4242	5865–6519	9551–13 255	587–800	665–904	6261–10 316
N	1 235	520	88	1154	469	47

* 2014. aasta lõpus lisandus Eesti Haigekassa kompenseeritavate ravimite loetellu kallid toimeained abirateroon, mida kasutatakse kaugele arenenud vähi raviks. 2012. ja 2013. aastal diagnoosi saanud patsientide esimese ja teise aasta ravikuludes see ravim ei kajastunud. Seetõttu arvutati kaugele arenenud vähiga patsientide ravimikulud 2016. aasta andmetel (n = 40). Eeldati, et esimese aasta ravimikulud on sarnased.

8.3. Mudeli hindamise meetodika

Mudelit hinnati kohortmudelina. Avastatud ENVde ja ENV surmade arv esitati keskmisena 1000 mehe kohta. Kulud, LYGD ja QALYd esitati keskmisena ühe mehe kohta ja diskonteeriti määraga 5% aastas. Tavapraktika strateegia tulemusi valideeriti Eesti statistikaga ENV surmade kohta.

Peale baasstsenaariumi teostati tundlikkuse analüüs, kus testiti üksikute sisendandmete või sisendandmete komplektide mõju tulemustele. Stsenaariumid, mida tundlikkuse analüüsis kasutati, on kirjeldatud tabelis 24. Täpsemalt on stsenaariume kirjeldatud ptk-s 8.5.

Tabel 24. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumid ja parameetrite väärtused baas- ja tundlikkuse analüüsis

Stsenaarium	Väärtus baas-stsenaariumis	Väärtus tundlikkuse analüüsis		
		Madalam	Kõrgem	
1	Skriinimise alustamise vanus	50	–	55
2	Organiseeritud skriiningu mõju avaldumusele ja staadiumijaotusele võrreldes tavapraktikaga RR	Lokaalne 1,8 Regionaalne 0,9 Kaugele arenenud 0,5	Lokaalne 1,4 Regionaalne 1,0 Kaugele arenenud 0,7	–
3	ENV suremus lokaalses staadiumis diagnoositud vähki	0,3	0,2 [176]	–
4.1.	Elukvaliteedi langus biopsiaga	–0,027	–0,006 [167]	–0,05 [183]
4.2.	Elukvaliteedi langus raviga	–0,25 (1. aasta) –0,08 (edasised aastad)	–0,12 [168] –0,05 [165, 167]	–0,30 (eeldus) –0,1 [168]
4.3.	Elukvaliteedi langus kaugele arenenud haigusega	–0,25	–0,15 [168]	–0,5 [184]
5.1.	Diagnoosimisega kaasnev kulu	erinevad	–	20% kõrgem
5.2.	Raviga kaasnev kulu	erinevad	–	20% kõrgem
6	Biopsia tegemise eeskiri peale PSA testi organiseeritud sõeluuringus	Sarnane ERSPC-ga	20% vähem biopsiaid (eeldus)	–
7	Aktiivse jälgimise osakaal peale diagnoosimist lokaalsete ENVde puhul organiseeritud sõeluuringus	13%	–	70% (eeldus)
8	Diskonteerimismäär aastas	5%	3%	–
9	Analüüsi ajaperspektiiv aastates	21	10	–

8.4. Baasstsenaariumi tulemused

Mudeli prognoos tavapraktika strateegia puhul oli lähedane Eesti tegelikele suremusnäitajatele. Mudel prognoosis, et 50-aastastest meestest sureb 20 aasta jooksul ENVi 0,57% meestest, tegelik näitaja oli 2015. aasta statistika põhjal 0,62% [2, 50]. Üldsuremuse osas olid vastavad näitajad 29,8% ja 29,9%.

Organiseeritud sõeluuringuga diagnoositi kohordis 1000 mehe kohta 21 aasta jooksul 30 ENV juhtu rohkem, kui oleks diagnoositud praeguse tavapraktikaga (vt tabel 25). ENVde arv kasvas lokaalsete vähkide arvel, kaugele arenenud ja regionaalsete vähkide arv vähenes. ENV surmade arv vähenes organiseeritud sõeluuringuga 6 juhule 1000 mehe kohta (8% langus). See tähendab, et absoluutne ENV suremuse langus 21 aasta jooksul oleks vaid 0,05% ja ühe ENV surma vältimiseks tuleks skriinida 2000 meest. Võrdluseks – ERSPC uuringus näidati 13 aasta pikkuse jälgimisperioodi jooksul 21% haigusspetsiifilise suremuse langust, st absoluutne suremus vähenes 0,12% ja ühe surma vältimiseks skriiniti 817 meest. Erinevuse üheks põhjuseks on asjaolu, et kuigi organiseeritud sõeluuringuga diagnoositi vähem regionaalseid ja kaugele arenenud vähke ning seeläbi oli vähem ka ENV surmajuhte, kasvas oluliselt lokaalses staadiumis diagnoositud juhtude arv. Kuna lokaalses staadiumis diagnoositud vähkide haigusspetsiifiline suremus on Eestis suhteliselt suurem kui ERSPC uuringus, oli ENV suremuse vähenemine väiksem tulenevalt kõrgemast vähi avastamismäärast. See tähendab, et sõeluuringu kasutegur – vähkide varases staadiumis avastamine, mil suremusmäär on väga madal, – ei rakendunud täiel määral.

Tabel 25. Avastatud ENVd ja ENV surmad organiseeritud sõeluuringus ja tavapraktikas 21 aasta jooksul 1000 mehe kohta

	Organiseeritud sõeluuring	Tavapraktika	Erinevus
Avastatud ENV juhud	102	72	30
sh lokaalsed ENV juhud	83	48	35
sh regionaalsed ENV juhud	17	20	-3
sh kaugele arenenud ENV juhud	2	4	-2
ENV surmad	6,0	6,5	-0,5 (-8%)
ENV surmasid avastatud ENV kohta	6%	9%	-3% (-35%)

Organiseeritud sõeluuringu rakendamise kasnes täiendav kulu 194 eurot mehe kohta analüüsiperioodi jooksul (vt tabel 26). Kasvasid diagnoosimise kulud, kuna eeldati ERSPC uuringuga sarnast diagnoosimise eeskirja, kus biopsia oli näidustatud kõigile positiivse PSA testiga meestele (biopsiaga nõustumise määr 86% [14]). Seevastu Eesti tavapraktikas teostatakse enne biopsiat sageli eesnäärmepeõletiku ravi, mistõttu biopsiaid tehakse oluliselt harvem (vt ptk 5.2). Organiseeritud sõeluuringuga kasvasid ka ravikulud, kuna ENVi diagnoositi oluliselt rohkem ja valdavat osa patsientidest raviti Eesti praeguse ravipraktika kohaselt (vt ptk 5.3) järgides ENV ravi.

Organiseeritud sõeluuringuga võideti 2 LYG 1000 mehe kohta võrreldes praeguse skriinimise tavapraktikaga. Kui analüüsis võeti arvesse sõeluuringuga kaasnevat kahju elukvaliteedile, mis tuleneb biopsiastest ja ENV ravist, kaotati organiseeritud sõeluuringuga 11 QALYt 1000 mehe kohta. Kuna organiseeritud sõeluuringuga ei kaasnenud võitu QALYdes ja kaasnes suurem kulu, domineeris tavapraktika strateegia organiseeritud sõeluuringu strateegia üle. Juhul kui analüüsis ei võetud arvesse meeste elukvaliteeti, vaid ainult LYGde arvu, oli ICER 99 000 eurot ühe LYG kohta. Kuna organiseeritud sõeluuringuga avastati proportsionaalselt rohkem lokaalseid vähke, mille ravimine on odavam kui levinud vähijuhtude ravi, oli kulu avastatud vähi kohta sõeluuringu strateegiate lõikes väiksem.

Tabel 26. LYGd, QALYd, kulud ja ICER 21 aasta jooksul mehe kohta organiseeritud sõeluuringus ja tavapraktikas (kulud ja elukvaliteet diskonteeritud 5% aastas)

	Organiseeritud sõeluuring	Tavapraktika	Erinevus
Kulud mehe kohta	726	532	194
sh diagnoosimise kulud	208 (29%)	127 (24%)	81
sh ravikulud	518 (71%)	405 (76%)	113
QALY mehe kohta	8,882	8,893	-0,011
LYG mehe kohta	12,216	12,214	0,002
ICER (QALY)	võrdlusstrateegia domineerib	-	-
ICER (LYG)	99 164	-	-
Kulu avastatud vähi kohta	7134	7384	-250

8.5. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Siinses alapeatükis on esitatud tulemused tundlikkuse analüüsi kohta, kus uuriti erinevate eelduste ja sisendandmete mõju analüüsi tulemusnäitajatele. Tabelis 27 on esitatud tundlikkuse analüüsi koondtulemused.

Sõeluuringu algus

Baasstsenaariumis alustati sõeluuringut 50-aastastel meestel. ERSPC uuringus alustati mitmes riigis sõeluuringuga 55-aastaselt [172]. Sõeluuringu hilisema alustamise kasuks räägib see, et ENV levimus populatsioonis kasvab vanusega [4, 185]. Teisalt võib juba olemasolev vähk edasi areneda ja hilisemal skriinimisega

alustamisel avastatakse sellised juhud hilisemas faasis. Tundlikkuse analüüsis selgus, et sõeluuringu hilisema alustamisega saavutati veidi suurem vähenemine ENV suremuses (vt tabel 27), kuid tuleb arvestada, et vaatluse all oli lühem ajaperiood (baasstsenaariumis 21 aastat, siinses stsenaariumis 16 aastat). Sõeluuringu hilisema alustamisega ei võidetud organiseeritud sõeluuringuga QALYdes.

Organiseeritud skriinimise mõju avaldumusele ja staadiumijaotusele

Tuginedes ERSPC uuringule eeldati baasstsenaariumis, et organiseeritud sõeluuringuga ENV avaldumus kasvab 50% ja avastatud vähijuhtude hulgas on vähem kaugele arenenud ja regionaalseid vähke. Seeläbi suurenes ENV lokaalsete vormide diagnoosimine võrreldes võrdlusrühmaga 75% ning regionaalsete ja kaugele arenenud vähivormide diagnoosimine vähenes vastavalt 10% ja 50%. ERSPC uuringus võrreldi organiseeritud sõeluuringut sõeluuringu puudumisega. Kuigi tegelikkuses testiti ka võrdlusrühmas osa meestest PSA testiga, võis sõeluuringu mõju avaldumusele ja staadiumijaotusele ERSPC uuringus olla suurem, kui see avalduks Eestis, kus PSA testimine on samuti levinud. Stsenaariumis analüüsiti, millised oleksid tulemusnäitajad, kui organiseeritud sõeluuringuga kasvaks ENV lokaalsete vormide diagnoosimine 40%, regionaalseid vorme diagnoositaks sarnaselt tavapraktikaga ja kaugele arenenud vormide diagnoosimine väheneks 30%.

Tundlikkuse analüüsis selgus, et juhul kui organiseeritud sõeluuringul oleks väiksem mõju ENV staadiumijaotusele (st regionaalsete ja kaugele arenenud vähkide osakaal kahaneks vähem), oleks sõeluuringul väiksem mõju ENV suremusele (vt tabel 27).

ENV suremus lokaalsesse vähki

Eestis on ENV suremus võrreldes teiste Euroopa riikidega suur ja suremus on suhteliselt suurem ka lokaalses staadiumis diagnoositud vähijuhtude puhul. Kuna vähki surrakse kaugele arenenud haiguse korral, viitab statistika sellele, et Eestis progresseeruvad lokaalsed vähivormid metastaatiliseks suhteliselt sagedamini. Selle põhjused ei ole teada.

Kuna eelkõige suudetakse ravida lokaalses staadiumis vähke, analüüsiti tundlikkuse analüüsis, kuidas muutuvad tulemusnäitajaid, kui ENV suremus lokaalses staadiumis diagnoositud vähijuhtude korral oleks väiksem (näiteks välditakse metastaseerumist sagedama kontrolliga peale esmast ravi). Tuleb arvestada, et tavapraktika strateegias on sel juhul tegemist hüpoteetilise olukorraga, kuna baas-

stsenaariumis kasutatud staadiumipõhiste suremustõenäosuste korral prognoosis mudel hästi tegelikku ENV suremust. Tundlikkuse analüüsist selgus, et juhul kui suremus lokaalses staadiumis diagnoositud vähki oleks väiksem mõlema strateegiaga, väheneks ENV suremus organiseeritud sõeluuringuga 11% (vt tabel 27). QALYdes võitu ei esinenud.

Elukvaliteet

Analüüsis kasutatud hinnanguid biopsiast ja ravist tingitud elukvaliteedi halvenemise kohta pärinevad teaduskirjandusest. Hinnang elukvaliteedile ja selle halvenemisele on subjektiivne. Stsenaariumis analüüsiti, kuidas mõjutab tulemusnäitajaid baasstsenaariumis kasutatud väärtustest suurem või väiksem elukvaliteedi halvenemine. Elukvaliteedi halvenemine ei mõjuta kulusid ega eluaastate ja ENV juhtude arvu.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et organiseeritud sõeluuringus on kaotus QALYdes väiksem juhul, kui elukvaliteet halveneb kaugemale arenenud haigusega rohkem või elukvaliteet halveneb biopsia ja raviga vähem kui baasstsenaariumis (vt tabel 27).

Kulud

Baasstsenaariumis kasutati Eesti Haigekassa andmetel arvutatud ENV diagnoosimise ja ravi kulu. Mudelis jälgiti 21 aasta pikkust ajaperspektiivi. Kuna tervishoiukulud tüüpiliselt suurenevad ajas, analüüsiti, kuidas muutuvad tulemusnäitajad, kui kulud oleksid 20% suuremad. Diagnoosimise ja ravi kulude suurenemist analüüsiti eraldi. Kulude suurenemine ei mõjuta eluaastate ja ENV surmade arvu.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et suuremate diagnoosimise ja ravi kulude korral kaasneks organiseeritud sõeluuringuga kulude kasv keskmiselt vastavalt 210 ja 217 eurot mehe kohta analüüsiperioodi jooksul (vt tabel 27). ICER ühe LYG kohta oleks vastavalt 107 000 ja 111 000 eurot.

Aktiivne jälgimine organiseeritud sõeluuringus

Analüüsis ei eristatud erinevaid ravimeetodeid, sh aktiivset jälgimist, vaid kulud põhinesid keskmistel näitajatel. Aktiivne jälgimine on üks võimalus vähendada ülediagnoosimisega kaasnevaid kahjusid (väiksemad kulud peale diagnoosimist, väiksem elukvaliteedi kadu). Eestis ei saanud esimesel aastal peale diagnoosimist ENV ravi 13% lokaalses staadiumis diagnoositud vähiga meestest (vt ptk 5.3). Võttes aluseks ENV ravi saajate ja mittesaajate ravikulud esimesel ja kahel järgneval

aastal peale diagnoosimist, arvatati ravikulud juhul, kui aktiivse jälgimise osakaal kasvaks 70%-ni lokaalses staadiumis diagnoositud vähiga meestest. Lokaalse vähiga meeste keskmine ravikulu esimesel aastal peale diagnoosimist kahaneks sel juhul 4063 eurolt 2685 eurole ja jätkukulu kasvaks 695 eurolt 797 eurole. Jätkukulude kasv oli tingitud sellest, et ENV ravi mittesaanud meeste ravikulud peale esimest aastat olid suuremad kui ENV ravi saajatel. See võib olla põhjustatud sellest, et teatud osa alguses aktiivsel jälgimisel olevatest meestest said järgnevatel aastatel ravi. Sarnane arvutuskäik tehti ka elukvaliteedi näitajate kohta, võttes aluseks, et aktiivsel jälgimisel olevate meeste elukvaliteet väheneb 0,03 QALY võrra aastas [167]. Juhul kui aktiivse jälgimise osakaal kasvaks 70%-ni, väheneks lokaalse vähiga meeste elukvaliteet esimesel raviaastal keskmiselt 0,11 QALYt ja edaspidi 0,05 QALYt. Baasstsenaariumis vähenes elukvaliteet vastavalt 0,25 ja 0,08 QALYt. Stsenaariumis ei arvestatud aktiivse jälgimise kasvu mõju ENV suremusele. Tundlikkuse analüüsist selgus, et juhul kui aktiivse jälgimise osakaal oleks suurem, ei kaasneks organiseeritud sõeluuringuga kahju kvaliteetsetes eluaastates (vt tabel 27). ICER ühe QALY kohta oleks siiski kõrge, 1,2 mln eurot.

Biopsiate tegemine organiseeritud sõeluuringus

Baasstsenaariumis eeldati, et organiseeritud sõeluuringus suunatakse biopsiale kõik mehed, kelle PSA testi tulemus ületab 3 µg/l. Biopsiaga kaasneb kulu ja elukvaliteedi halvenemine. Stsenaariumis analüüsiti tulemusnäitajaid, kui organiseeritud sõeluuringus rakendatakse osa positiivse PSA testi tulemusega meeste puhul praeguse tavapraktikaga sarnast käsitusviisi ja biopsiate arv oleks seeläbi 20% väiksem. Tundlikkuse analüüsist selgus, et osa biopsiate vältimine vähendab kaotust kvaliteetsetes eluaastates, kuid vähesel määral (vt tabel 27).

Diskonteerimismäär

Baasstsenaariumis kasutati 5% diskonteerimismäära, mida kasutatakse ka teistes kulutõhususe uuringutes Eestis. Teiste riikide kulutõhususe uuringutes kasutati valdavalt madalamat diskonteerimismäära (vt lisa 3). Stsenaariumis analüüsiti, kuidas muutuvad tulemusnäitajad, kui kulud, eluaastad ja elukvaliteet diskonteeritakse 3% aastas. Diskonteerimine ei mõjuta ENV surmade arvu.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et madalam diskonteerimismäär ei mõjuta oluliselt analüüsi tulemusnäitajaid (vt tabel 27).

Ajaperspektiiv

Stsenaariumis analüüsi, millised on tulemusnäitajad lühiajalises perspektiivis. Vaatluse alla võeti 10 aasta pikkune periood. Baasstsenaariumist pikemat ajaperspektiivi ei saanud tundlikkuse analüüsis kasutada, kuna raske on prognoosida, milline on ENVde diagnoosimine ja staadiumijaotus peale sõeluuringu lõppu.

Tundlikkuse analüüsist selgus, et lühiajalises perspektiivis kaasneks organiseeritud sõeluuringuga suurem ENV surmade protsentuaalne vähenemine (absoluutarvudes 0,2 surma vähem) (vt tabel 27). See oli tingitud asjaolust, et lühiajalises perspektiivis surevad eelkõige mehed, kelle haigus on kaugemale arenenud. Selliseid juhte diagnoositakse organiseeritud sõeluuringuga vähem. Pikemas perspektiivis progresseeruvad ka lokaalses ja regionaalses staadiumis diagnoositud vähijuhtumid ning seeläbi kasvab ENV suremus. Kuna lokaalses staadiumis diagnoositud vähijuhtude arv kasvab organiseeritud sõeluuringuga, väheneb seeläbi organiseeritud sõeluuringu esialgne efekt ENV suremuses. Seevastu võit eluaastates lühiperspektiivis ei avaldunud ja ICER ühe LYGi kohta oli oluliselt kõrgem.

Tabel 27. Analüüsi tulemusnäitajad organiseeritud sõeluuringus võrreldes tavapraktikaga erinevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites

	Muutus kuludes	Muutus QALY-des	Muutus LYGides	ICER (QALY) euro	ICER (LYG) euro	ENV surmade muutus %
Baasstsenaarium	+194	-0,011	0,002	domineeritud	99 164	-8
Sõeluuring algab 55-aastaselt	+179	-0,011	0,002	domineeritud	80 202	-10
Organiseeritud sõeluuringu väiksem mõju avaldumisele ja staadiumijaotusele	+144	-0,007	0,001	domineeritud	106 953	-5
Väiksem suremus lokaalses staadiumis diagnoositud ENVsse	+194	-0,011	0,002	domineeritud	82 040	-11
Suurem elukvaliteedi halvenemine biopsia korral	-	-0,013	-	domineeritud	-	-
Suurem elukvaliteedi halvenemine ravi korral	-	-0,013	-	domineeritud	-	-
Suurem elukvaliteedi halvenemine kaugele arenenud haigusega	-	-0,010	-	domineeritud	-	-
Väiksem elukvaliteedi halvenemine biopsia korral	-	-0,008	-	domineeritud	-	-
Väiksem elukvaliteedi halvenemine ravi korral	-	-0,007	-	domineeritud	-	-
Väiksem elukvaliteedi halvenemine kaugele arenenud haigusega	-	-0,011	-	domineeritud	-	-
Diagnoosimise kulud 20% suuremad	+210	-	-	domineeritud	107 456	-
Ravikulud 20% suuremad	+217	-	-	domineeritud	110 779	-
Aktiivse jälgimise osakaal 70% esimesel raviaastal	+158	+0,000	0,003	1 244 073	62 773	-
Organiseeritud sõeluuringus 20% võrra vähem biopsiaid	+171	-0,010	0,002	domineeritud	87 299	-
Kulud, LYGD ja QALYd diskonteeritakse 3% aastas	+234	-0,013	0,003	domineeritud	91 115	-
10 aastane ajaperspektiiv	+106	-0,005	0,000	domineeritud	272 439	-23

- stsenaarium ei mõjuta tulemusnäitajat

domineeritud - tavapraktika on efektiivsem ja odavam kui organiseeritud sõeluuring. Tundlikkuse analüüsi sisendparameetrid on esitatud tabelis 24.

8.6. Kokkuvõtte kulutõhususest Eestis

Organiseeritud sõeluuringuga avastatakse Eestis 1000 mehe kohta 30 ENV juhtu rohkem kui praeguse tavapraktikaga. ENV juhtude arv kasvas lokaalsete vähijuhtude arvel, kaugemale arenenud vähijuhtude arv vähenes. Kuigi organiseeritud sõeluuringuga saavutati haigusspetsiifilise suremuse 8% vähenemine, domineeris sõeluuringuga kaasnev kahju (kulude kasv, suurem elukvaliteedi halvenemine). Seega ei kaasnenud kogu meeste kohordis võitu kvaliteetsetes eluaastates ja organiseeritud sõeluuring ei olnud kulutõhus.

ENV surmade tagasihoidlik vähenemine tulenes osaliselt sellest, et Eestis on suremusrisk lokaalses staadiumis diagnoositud vähijuhtude puhul suhteliselt suur. Juhul kui organiseeritud sõeluuringuga suudetakse vähendada suremusriski lokaalses staadiumis diagnoositud ENVde puhul, oleks võit haigusspetsiifilises suremuses suurem. Tuleb arvestada, et haigusspetsiifiline suremusrisk arvutati surmapõhjuste statistika baasil ja ei pruugi täielikult kirjeldada ENV tegelikku suremust.

Organiseeritud sõeluuringuga seotud kahjusid ja/või nende vähendamist kirjeldavad stsenaariumid (väiksem elukvaliteedi halvenemine biopsia ja ravi tõttu, suurem elukvaliteedi halvenemine kaugemale arenenud haigusega, osa biopsiate vältimine ja aktiivse jälgimise osakaalu suurendamine organiseeritud sõeluuringus) üldjuhul põhianalüüsi järeldest ei mõjutanud ja organiseeritud sõeluuring ei osutunud kulutõhusaks.

9. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse ENV organiseeritud sõeluuringust tulenevat täiendavat diagnoosimise kulu Eesti Haigekassa eelarvele võrreldes praeguse ENV diagnoosimise tavapraktikaga.

Analüüsi meetoodika ja sisendandmed

Hinnangus keskenduti ENV avastamisega kaasnevatele kuludele (ingl *cancer detection costs*) organiseeritud sõeluuringus ja praeguses tavapraktikas. Kuna analüüsi sihtrühma (50–70-aastased mehed) suurus viie aasta perspektiivis oluliselt ei muutu (kasv 2018–2022 2%) [186], keskenduti kuludele ühe aasta piires.

Arvutustes võeti aluseks 50–70-aastaste meeste arvu prognoos 2018. aastal [186]). Sihtrühma hulgast arvestati maha hinnanguline ENV diagnoosiga meeste arv (5,7%), mis arvutati ENV haigestumise baasil – haigestumus 50–69-aastaste seas aastas (0,38%) korrutatuna haiguse hinnangulise keskmise kestusega (15 aastat).

PSA testide ja biopsiate sageduseks üldrahvastikus ja tervishoiuteenuste hinnaks arvestati samad näitajad, mida oli kasutatud kulutõhususe analüüsis (vt ptk 8). Sõeluuringu rakendamiseks kaasnevateks juhtimis- ja teavituskuludeks arvestati 20 000 eurot aastas [187].

Analüüsis ei võetud lihtsuse eesmärgil arvesse ENV diagnoosiga meeste ravikulusid ega teisi sõeluuringu programmi alustamisega seotud kulusid (IT-lahendus uue sõeluuringu registri väljatöötamiseks, tervishoiutöötajate koolitus jms).

Analüüsi tulemused

Eelarve mõju analüüsi tulemused on esitatud tabelis 28. Organiseeritud sõeluuringuga kaasneb ENV avastamise lisakulu hinnanguliselt 1,2 mln eurot aastas. Lisakulu tuleneb biopsiate arvu kasvust, kuna sõeluuringus suunatakse vastavalt eeskirjale biopsiale kõik mehed, kelle PSA testi tulemus ületab künnisväärtuse. Kulu PSA testide tegemisele loodetavasti väheneb, sest sõeluuringus testitakse 4 aastase intervalliga, samas kui tavapraktikas testitakse osa meestest sagedamini. Kokkuhoid PSA testide arvelt ei kata siiski biopsiate arvu kasvust tingitud lisakulu.

Tabel 28. ENV diagnoosimise kulud tavapraktika jätkumisel ja organiseeritud sõeluuringuga 50–70-aastaste vanuserühmas ühe aasta perspektiivis

	Organiseeritud sõeluuring	Tavapraktika	Erinevus
Arvud			
50–70-aastased mehed	147 297	147 297	–
Avastatud vähijuhud	946	631	+351
PSA testid	28 395	37 776	–9381
Biopsiad	3 939	1 820	+2119
Kulud euro			
Sõeluuringu juhtimine	20 000	0	–20 000
Skriiningtest	670 126	891 513	–221 387 (–25%)
Biopsia	2 560 363	1 183 296	1 377 067 (+116%)
Kulud kokku	3 250 489	2 074 809	1 175 680 (+57%)

Analüüsis ei võetud arvesse ENV diagnoosiga meeste ravikulusid. Sõeluuringu mõju ravikuludele on kahe-suunaline. Ühelt poolt väheneb sõeluuringuga kaugemale arenenud ENV juhtude arv, mille ravi on oluliselt kallim kui lokaalse vähi ravi. Teisalt kasvab organiseeritud sõeluuringuga ENV diagnoosimine ja kuna enamik lokaalseid vähijuhte saab ENV ravi, suurenevad organiseeritud sõeluuringuga ka ravikulud. Peale selle tuleb arvestada, et ravile järgneva jälgimise ja võimaliku jätkuravi kulude mõju Eesti Haigekassa eelarvele on pikaajalisem kui vähi avastamise kulude mõju.

Analüüsis ei võetud arvesse ka ENV avastamise kulusid pärast sõeluuringu lõppu. ENV diagnoosimise praeguse tavapraktika jätkumisel oleksid kulud ENV avastamisele üle 70-aastaste meeste vanuserühmas hinnanguliselt 1,0 mln eurot aastas. Võimalik, et selle vanuserühma kulud oleksid pärast organiseeritud sõeluuringu lõppu väiksemad, kuna sõeluuringuga avastatakse vähk nooremas eas ning vähi avastamise sagedus peale sõeluuringu lõppu oleks väiksem kui praegu.

10. Järeldused ja soovitused

Toetudes teaduskirjandusele ja analüüside tulemustele, kus Eesti andmete alusel hinnati PSA testide kasutamise tavapraktikat ja organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust, on võimalik hinnata eesnäärmevähi sõeluuringu rakendamise põhjendatust Eestis vastavalt Ühendkuningriigi Riikliku Sõeluuringute Nõukogu kriteeriumitele [188] (vt lisa 3):

1. **Haigusseisund.** ENV avaldumus ja suremus Eestis on Euroopa suurimaid. Haiguse ravi prekliinilises faasis on efektiivsem kui sümptomite ilmnemisel. Võib eeldada, et efektiivne sõeluuring aitab vähendada haigusspetsiifilist suremust.
2. **Test.** PSA test on küll ENV varasel diagnoosimisel laialdaselt kasutusel, kuid PSA ei ole vähispetsiifiline marker ja selle tase tõuseb ka teiste eesnäärme haiguste puhul. PSA testi abil ei ole agressiivse kasvuga juhtude eristamine varases staadiumis võimalik. PSA testi tundlikkus ja spetsiifilisus on ebapiisavad organiseeritud sõeluuringus kasutamiseks. Sõeluuringu valiidsuse suurendamiseks on käigus uuringud riskikalkulaatorite valideerimiseks, ülediagnoosimise vähendamiseks, uute biomarkerite leidmiseks ning eesnäärme visualiseerimise täiustamiseks. Eeldatakse, et uute meetodite kombineerimisel jõutakse aktsepteeritava sõeluuringu algoritmini.
3. **Ravi.** ENV ravi on efektiivne, kuid seotud tüsistustega, mis vähendavad haigete elukvaliteeti. Üleravi on vähenemas ja aktiivse jälgimise osakaal Eestis suurenemas.
4. **Sõeluuringu efektiivsus teaduskirjanduses.** Kuigi kliinilistes uuringutes on näidatud, et organiseeritud sõeluuring võib vähendada haigusspetsiifilist suremust kuni 21%, on ENV absoluutse suremuse vähenemine kirjanduse andmetel väike (ühe ENV surma ärahoidmiseks tuleb skriinida 781 meest).
5. **Sõeluuringu kulutõhusus Eestis.** Kulutõhususe analüüsist selgus, et kuigi organiseeritud sõeluuringu rakendamisel Eestis väheneks haigusspetsiifiline suremus 21 aasta jooksul kuni 8%, oleks absoluutse ENV suremuse vähenemine väike (0,05%) ja ühe ENV surma ärahoidmiseks tuleks skriinida kuni 2000 meest. Tervisevõit ühe 50-aastase sõeluuringus osaleva mehe kohta 21 aasta jooksul oleks vaid 0,002 eluaastat, kuid arvestades samaaegset elukvaliteedi vähenemist kaotataks samal ajal keskmiselt 0,011 QALYt. Kulu ühe sõeluuringus osaleva mehe kohta suureneks 194 eurot ehk 36%, kulu ühe avastatud vähi kohta väheneks 250 eurot (3%). Sõeluuringuga kaasneks lisakulu 1,2 miljonit eurot aastas.

6. **Kokkuvõttes** ei too PSA testil põhinev ENV organiseeritud sõeluuring Eesti rahvastiku tervisele olulist kasu ja ei ole kulutõhus. Seetõttu ei ole selle kasutuselevõtt ENV varaseks diagnoosimiseks põhjendatud.

Soovitused

Soovitame jätkata ENV varast diagnoosimist oportunistliku skriiningu ehk võimaluspõhise testimise abil. Optimaalse hõlmatus tagamiseks tuleks suurendada arstlikku kontrolli vältivate meeste teadlikkust regulaarse tervisekontrolli vajalikkusest. Et vältida ületestimist, tuleb testimise sageduse osas lähtuda meeste kusemishäirete käsitus- ja ravijuhendist perearstidele.

ENV varases faasis ja lokaliseerunud juhtude tõenduspõhiseks käsitluseks soovitame aktiivse jälgimise (active surveillance, expectant management) laiemat kasutamist. Aktiivne jälgimine tähendab haiguse arengu regulaarset monitoorimist kliiniliste parameetrite (PSA, DRP) abil ja perioodilist kordusbiopsiat ning näitajate halvenemisel aktiivselt rakendatavat ravi. Aktiivse jälgimise kasu seisneb üleravi vältimises, kuna kõigi ENV juhtude kiire ja radikaalne ravi ei ole haiguse suhteliselt aeglase kulu tõttu põhjendatud.

Kasutatud kirjandus

1. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringue andmebaas, tabel PK10: pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi.
2. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV56: surnud surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi.
3. National Cancer Institute Surveillance Research Program. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2014. 2016. (https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014).
4. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137:1749–57.
5. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2013–9.
6. Hoffman RM. Screening for prostate cancer. 2016. (12.05.2016) (<http://www.uptodate.com/contents/screening-for-prostate-cancer>).
7. Mettlin C, Jones G, Averette H, et al. Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 1993;43:42–6.
8. Mariotto AB, Etzioni R, Krapcho M, et al. Reconstructing PSA testing patterns between black and white men in the US from Medicare claims and the National Health Interview Survey. *Cancer* 2007;109:1877–86.
9. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079–92.
10. Lu-Yao GL, Friedman M, Yao SL. Use of radical prostatectomy among medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J Urol* 1997;157:2219–22.
11. Lu-Yao GL, Greenberg ER. Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. *Lancet* 1994;343:251–4.
12. Brett AS, Ablin RJ. Prostate-cancer screening - what the U.S. Preventive Services Task Force left out. *N Engl J Med* 2011;365:1949–51.
13. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:125–32.
14. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–35.
15. Kim EH, Andriole GL, Catalona W, et al. Prostate-specific antigen-based screening: controversy and guidelines. *BMC Med* 2015;13:61.
16. Lin K. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:192.
17. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32.

18. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, et al. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342:d1539.
19. Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate* 2004;59:311–8.
20. Kjellman A, Akre O, Norming U, et al. 15-year followup of a population based prostate cancer screening study. *J Urol* 2009;181:1615–21.
21. Godtman RA, Holmberg E, Lilja H, et al. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol* 2015;68:354–60.
22. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–9.
23. Lao C, Brown C, Rouse P, Edlin R, Lawrenson R. Economic evaluation of prostate cancer screening: a systematic review. *Future Oncol* 2015;11:467–77.
24. Garg V, Gu NY, Borrego ME, et al. A literature review of cost–effectiveness analyses of prostate-specific antigen test in prostate cancer screening. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013;13:327–42.
25. Meeste kusemishäirete käsitlus- ja ravijuhend perearstidele. *Eesti Arst* 2011;90:241–2.
26. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci* 2006;11:1388–413.
27. de Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;2045:1–12.
28. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337–47.
29. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012;30:143–8.
30. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res* 2011;4:2110–21.
31. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1–11.
32. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013;63:800–9.
33. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010;46:2593–604.
34. Martin RM, Vatten L, Gunnell D, et al. Blood pressure and risk of prostate cancer: Cohort Norway (CONOR). *Cancer Causes Control* 2010;21:463–72.
35. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Arnheim: European Association of Urology; 2016. (<http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>).

36. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6): 974–82.
37. Cancer Research UK. Prostate cancer survival statistics 2014. (15.03.2017) (<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/survival#heading-Three>).
38. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720.
39. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202–9.
40. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228–42.
41. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, et al. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2000;56:823–7.
42. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, et al. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging. *Cancer* 2003;98:1169–78.
43. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87–108.
44. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
45. International Agency for Research on Cancer. EUCAN. Estimated incidence, mortality and prevalence of prostate cancer, 2012. (<http://eco.iarc.fr/eucan/>).
46. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol* 2015;2(6):524–32.
47. Eiche IE. Eesnäärmevähi haigestumus- ja suremustrendid [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.
48. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringue andmebaas, tabel PK30: pahaloomuliste kasvujate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi.
49. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *Eur J Cancer* 2010;46:3040–52.
50. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV0211: aasta keskmine rahvastik soo ja vanuserühma järgi.
51. Razmaria AA. Prostate cancer screening. *JAMA* 2015;314:2096.
52. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868–78.
53. Gann PH. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289.

54. Whittimore AS, Cirillo PM, Feldman D, et al. Prostate specific antigen levels in young adulthood predict prostate cancer risk: results from a cohort of black and white americans. *J Urol* 2005;174:872–6.
55. Nadler R, Humphrey P, Smith D, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407–13.
56. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):810–4.
57. Tchetgen M-BN, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997;24:283–91.
58. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
59. Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al. Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63:709–15.
60. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1993;22:31–7.
61. Stroumbakis N, Cookson MS, Reuter VE, et al. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* 1997;49:113–8.
62. Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471–6.
63. Holmström B, Johansson M, Bergh A, et al. Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339.
64. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–47.
65. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, Ayala A, Bhadkamkar VA, Fritche HA. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng./ml.: relation to biopsy strategy. *J Urol* 2001;165:757–60.
66. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3 . 0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294:66–70.
67. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels – must we find them? *N Engl J Med* 2004;350:2292–4.
68. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, et al. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 2004;63(2):309–13.
69. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:70–98.

70. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365–74.
71. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multi-center clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283–90.
72. Coley CM. Clinical guideline: part 1: early detection of prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997;126:394.
73. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):841–5.
74. Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000;163:806–12.
75. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:341–8.
76. Roobol MJ. International perspectives on screening. *Urol Clin North Am* 2014;41:237–47.
77. Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. *JAMA* 1993;270:860.
78. Loeb S, Roehl KA, Antenor JAV, et al. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67:316–20.
79. Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al. Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol* 2009;56:753–60.
80. Vickers AJ, Savage C, O'Brien F, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;27:398–403.
81. Vickers AJ, Till C, Tangen CM, et al. An empirical evaluation of guidelines on prostate-specific antigen velocity in prostate cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:462–9.
82. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190:419–26.
83. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076–83.
84. Murray NP, Reyes E, Orellana N, et al. A comparative performance analysis of total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men. *Biomed Res Int* 2014;2014:676572.
85. Catalona WJ. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274:1214.

86. Lee R, Localio AR, Armstrong K, et al. A meta-analysis of the performance characteristics of the free prostate-specific antigen test. *Urology* 2006;67:762–8.
87. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease. *JAMA* 1998;279:1542.
88. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52:372–8.
89. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185:1650–5.
90. Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60:214–22.
91. Schroder FH, Kruger AB, Rietbergen J, et al. Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1817–23.
92. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989;141:1136–8.
93. Grubb RL, Pinsky PF, Greenlee RT, et al. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: update on findings from the initial four rounds of screening in a randomized trial. *BJU Int* 2008;102:1524–30.
94. Prostate Cancer Research Foundation. The prostate cancer risk calculator. (<http://www.prostatecancer-riskcalculator.com/>).
95. Nguyen CT, Kattan MW. Formalized prediction of clinically significant prostate cancer: is it possible? *Asian J Androl* 2012;14:349–54.
96. Iremashvili V, Soloway MS, Pelaez L, et al. Comparative validation of nomograms predicting clinically insignificant prostate cancer. *Urology* 2013;81:1202–8.
97. Zhu X, Albertsen PC, Andriole GL, et al. Risk-based prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61:652–61.
98. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2).
99. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21:407–13.
100. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen–Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010;57:79–85.
101. van Vugt HA, Kranse R, Steyerberg EW, et al. Prospective validation of a risk calculator which calculates the probability of a positive prostate biopsy in a contemporary clinical cohort. *Eur J Cancer* 2012;48:1809–15.

102. Kim SP, Karnes RJ, Nguyen PL, et al. Clinical implementation of quality of life instruments and prediction tools for localized prostate cancer: results from a National Survey of Radiation Oncologists and Urologists. *J Urol* 2013;189:2092–8.
103. Rotterdami Eesnäärmevähi Teadusuuringute Sihtasutus. Eesnäärmevähi riskikalkulaator. (<http://www.eesnaarmevahk-riskikalkulaator.ee/>).
104. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2009;6:255–61.
105. Roobol MJ, Schröder FH, van Leeuwen P, et al. Performance of the prostate cancer antigen 3 (PCA3) gene and prostate-specific antigen in prescreened men: exploring the value of PCA3 for a first-line diagnostic test. *Eur Urol* 2010;58:475–81.
106. Vlaeminck-Guillem V, Ruffion A, André J, et al. Urinary prostate cancer 3 test: toward the age of reason? *Urology* 2010;75:447–53.
107. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, et al. Comparative effectiveness review: prostate cancer antigen 3 testing for the diagnosis and management of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:389–98.
108. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol* 2015;16:1667–76.
109. De Rooij M, Crienen S, Witjes JA, et al. Cost-effectiveness of Magnetic Resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol* 2014;66:430–6.
110. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, et al. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol* 2016;13:205–15.
111. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272–7.
112. van den Bergh RCN, Roemeling S, Roobol MJ, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55:1–8.
113. Johansson E, Bill-Axelson A, Holmberg L, et al. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the Randomized Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) Clinical Trial. *Eur Urol* 2009;55:422–32.
114. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009;302:1557.
115. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250–61.
116. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringue andmebaas, tabel THT001: tervishoiutöötajad, täidetud ametikohad ja ületunnid ameti järgi.

117. Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003-2011. *Eur Urol* 2013;63:419–25.
118. Williams N, Hughes LJ, Turner EL, et al. Prostate-specific antigen testing rates remain low in UK general practice: a cross-sectional study in six English cities. *BJU Int* 2011;108:1402–8.
119. Nderitu P, Van Hemelrijck M, Ashworth M, et al. Prostate-specific antigen testing in inner London general practices: are those at higher risk most likely to get tested? *BMJ Open* 2016;6:e011356.
120. Prasad S, Drazer MW. 2008 US Preventive Services Task Force Recommendations and prostate cancer screening rates. *JAMA* 2012;307:1692–4.
121. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311:1327–35.
122. Shoag JE, Schlegel PN, Hu JC. Prostate-specific antigen screening: time to change the dominant forces on the pendulum. *J Clin Oncol* 2016;34:3499–501.
123. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO Trial. *N Engl J Med* 2016;374:1795–6.
124. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2009;56:584–91.
125. Djulbegovitch M, Beyth RJ, Neuberger MM, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
126. Schröder FH. ERSPC, PLCO studies and critique of Cochrane Review 2013. *Prostate Cancer Prev* 2014;202:7–11.
127. Carlsson S, Aus G, Wessman C, et al. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) – results from a prospective, population-based, randomised study. *Eur J Cancer* 2007;43:2109–16.
128. Brindle LA, Oliver SE, Dedman D, et al. Measuring the psychosocial impact of population-based prostate-specific antigen testing for prostate cancer in the UK. *BJU Int* 2006;98:777–82.
129. Wade J, Rosario DJ, Macefield RC, et al. Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety, and depression. *J Clin Oncol* 2013;31:4235–41.
130. Roberts RO, Bergstralh EJ, Besse JA, et al. Trends and risk factors for prostate biopsy complications in the pre-PSA and PSA eras, 1980 to 1997. *Urology* 2002;59:79–84.
131. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826–30.
132. Vasarainen H, Malmi H, Määttänen L, et al. Effects of prostate cancer screening on health-related quality of life: results of the Finnish arm of the European randomized screening trial (ERSPC). *Acta Oncol* 2013;52:1615–21.

133. Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:762–71.
134. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012;19(suppl 1):57–66.
135. McNaughton-Collins M, Fowler FJ, Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004;117:719–25.
136. Fowler FJ, Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006;21:715–21.
137. Loeb S, Bjurlin M, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:1046–55.
138. Gulati R, Inoue LYT, Gore JL, et al. Individualized estimates of overdiagnosis in screen-detected prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt367.
139. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:374–83.
140. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778–86.
141. Sox HC, Recovery A. *Annals of Internal Medicine Medicine and Public Issues Comparative Effectiveness Research : a report from the institute.* *Ann Intern Med* 2009;151:203–5.
142. Moyer VA. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120–34.
143. Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, et al. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol* 2013;64:347–54.
144. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD, et al. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;158:761–70.
145. Murphy DG, Ahlering T, Catalona WJ, et al. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:186–8.
146. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. Prostate cancer early detection. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14:509–19.
147. US Preventive Services Task Force. Prostate Cancer Screening Draft Recommendations. 2017. (<https://screeningforprostatecancer.org/>).
148. Jemal A, Fedewa SA, Ma J, et al. Prostate cancer incidence and PSA testing patterns in relation to USPSTF screening recommendations. *JAMA* 2015;314:2054.
149. UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Prostate cancer screening/PSA testing in men over the age of 50. 2016. (<http://legacy.screening.nhs.uk/prostatecancer>).

150. Gulati R, Inoue L, Katcher J, et al. Calibrating disease progression models using population data: a critical precursor to policy development in cancer control. *Biostatistics* 2010;11:707–19.
151. Crawford ED, Pinsky PF, Chia D, et al. Prostate specific antigen changes as related to the initial prostate specific antigen: data from the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Urol* 2006;175:1286–90.
152. D'Ambrosio GG, Campo S, Cancian M, et al. Opportunistic prostate-specific antigen screening in Italy: 6 years of monitoring from the Italian general practice database. *Eur J Cancer Prev* 2010;19:413–6.
153. Jonsson H, Holmström B, Duffy SW, et al. Uptake of prostate-specific antigen testing for early prostate cancer detection in Sweden. *Int J Cancer* 2011;129:1881–8.
154. Public Health England. Prostate cancer risk management programme: overview. 2015. (<https://www.gov.uk/guidance/prostate-cancer-risk-management-programme-overview>).
155. Hoffman RM, Stone SN, Espey D, et al. Differences between men with screening-detected versus clinically diagnosed prostate cancers in the USA. *BMC Cancer* 2005;5:27.
156. Etzioni R, Gulati R, Tsodikov A, et al. The prostate cancer conundrum revisited: treatment changes and prostate cancer mortality declines. *Cancer* 2012;118:5955–63.
157. Jankevicius F, Adomaitis R, Jievaltas M, et al. The launch of the Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP). *Eur Urol Suppl* 2007;6:174.
158. Gondos A, Krilaviciute A, Smailyte G, et al. Cancer surveillance using registry data: results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme. *Eur J Cancer* 2015;51:1630–7.
159. Smailyte G, Aleknaviciene B, Jankevicius F, et al. Incidence of prostate cancer in Lithuania after introduction of the Early Prostate Cancer Detection Programme. *Public Health* 2012;126:8–12.
160. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58:417–24.
161. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality. *BJU Int* 2008;101:809–16.
162. Oberaigner W, Horninger W, Klocker H, et al. Original contribution reduction of prostate cancer mortality in Tyrol, Austria, after introduction of prostate-specific antigen testing. *Am J Epidemiol* 2006;164:376–84.
163. Oberaigner W, Siebert U, Horninger W, et al. Prostate-specific antigen testing in Tyrol, Austria: prostate cancer mortality reduction was supported by an update with mortality data up to 2008. *Int J Public Health* 2012;57:57–62.
164. Shin S, Kim YH, Hwang JS, et al. Economic evaluation of prostate cancer screening test as a national cancer screening program in South Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3383–9.
165. Keller A, Gericke C, Whitty JA, et al. A cost-utility analysis of prostate cancer screening in Australia. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15:95–111.

166. Prostate Cancer Foundation of Australia. Griffith University. Economic modelling of healthcare services for prostate cancer. St Leonards: PCFA; 2016. (<http://www.prostate.org.au/media/725545/pcfa-monograph-economic-modelling.pdf>).
167. Heijnsdijk EAM, de Carvalho TM, Auvinen A, et al. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: a simulation study based on ERSPC data. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:366.
168. Pataky R, Gulati R, Etzioni R, et al. Is prostate cancer screening cost-effective? A microsimulation model of prostate-specific antigen-based screening for British Columbia, Canada. *Int J Cancer* 2014;135:939–47.
169. Roth JA, Gulati R, Gore JL, et al. Economic analysis of prostate-specific antigen screening and selective treatment strategies. *JAMA Oncol* 2016;2:890.
170. Heijnsdijk EAM, Denham D, de Koning HJ. The cost-effectiveness of prostate cancer detection with the use of prostate health index. *Value Health* 2016;19:153–7.
171. Martin AJ, Lord SJ, Verry HE, et al. Risk assessment to guide prostate cancer screening decisions: a cost-effectiveness analysis. *Med J Aust* 2013;198:546–50.
172. Pron G. Prostate-specific antigen (PSA)-based population screening for prostate cancer: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015;15:1–64.
173. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981–90.
174. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320–8.
175. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV57: surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi. (26.04.2017).
176. Howlader N, Mariotto AB, Woloshin S, et al. Providing clinicians and patients with actual prognosis: cancer in the context of competing causes of death. *JNCI Monogr* 2014;2014:255–64.
177. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–403.
178. Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring, 2012. Tallinn: Tervise Arengu instituut; 2013. (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/136479842690_TKU_2012.pdf).
179. Nichol MB, Wu J, Huang J, et al. Cost-effectiveness of Prostate Health Index for prostate cancer detection. *BJU Int* 2012;110:353–62.
180. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel IA001: tarbijahinnaindeksi muutus võrreldes eelmise aastaga.
181. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus 27.12.2013 nr 188. RT I 29.12.2013, 57.
182. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa majandusaasta aruanne 2015. Tallinn: 2016. (https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/haigekassa_aastaraamat_2015_web.pdf).

183. Zhang J, Denton BT, Balasubramanian H, et al. Optimization of PSA screening policies. *Med Decis Mak* 2012;32:337–49.
184. Kobayashi T, Goto R, Ito K, et al. Prostate cancer screening strategies with re-screening interval determined by individual baseline prostate-specific antigen values are cost-effective. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:783–9.
185. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the prostate-specific antigen-era. *Int J Cancer* 2015;137:2795–802.
186. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas, tabel RV089: prognoositav rahvaarv vanuse ja soo järgi (aluseks 1. jaanuari 2012 rahvaarv).
187. Männik A, Suuroja T, Juus E, et al. Kolorektaalvähi sõeluuringu kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014. (<http://rahvatervis.ut.ee/handle/1/5924>).
188. Public Health England. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme: guidance. 2015. (<https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>).

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus Eestis

Eesmärk

Analüüsida esnäärmevähi organiseeritud sõeluuringuga seotud tervisekasu ja võimalikke tervisekahjusid, hinnates sõeluuringu kulutõhusust ja maksumust Eestis võrreldes sekundaarse preventsiiooni tavapraktikaga.

Taust

Eesnäärmevähk (ENV) on üks levinumaid vähivorme maailmas. 2012. a diagnoositi Euroopas 417 000 ENV esmasjuhtu, mis moodustab 12,1% kõigist uutest vähijuh-tudest. ENV avaldumus ja suremus Eestis üks kõrgemaid Euroopas.

Diagnostikas on ajalooliselt tuginetud kliiniliste sümptomite esinemisele, prosta-ta-spetsiifilise antigeeni (PSA) määramine 1980-ndate lõpul võimaldas diagnoo-sida ka asümptomaatilisi ENV juhte haiguse varajastes staadiumites. PSA testi kasutusega on kaasnenud ENV avaldumuse oluline kasv. Eestis on ENV varane diagnostika korraldatud eelkõige oportunistliku ehk võimaluspõhise sõeluuringuna, kus PSA testi määrab pere- või eriarst. Oportunistliku skriiningu üheks puuduseks on madalat hõlmatus ja riskirahvastiku ebavõrdne kättesaadavus.

Teema olulisus

Organiseeritud ENV sõeluuringu eesmärgiks on haigus-spetsiifilise suremuse (võimalusel ka üldsuremuse) vähendamine haiguse varasema diagnoosimise ja raviga. Sõeluuringu rakendamisel on oluline, et selle suremust vähendav toime on tõendatud, samuti on sõeluuringu efektiivsuse jaoks oluline korralduslike ja kvaliteedi tagamise nõuete täitmine.

Tänane tõendus ENV sõeluuringu efektiivsuse ja ohutuse osas on ebapiisav, ja avaldatud uuringute tulemused suremuse vähenemise osas on vastukäivad. Seega on vajalik analüüsida organiseeritud ENV sõeluuringuga kaasnevat kasu, kahju ja kulutõhusust ning hinnata organiseeritud sõeluuringu kulutõhusust Eesti andme-tel. Uuringu järelduste põhjal on võimalik koostada soovitus ENV organiseeritud sõeluuringu rakendamiseks Eestis.

Tehnoloogiad

Käesoleva teema kontekstis on hinnatavaks tervisetehnoloogiaks ENV organiseeritud sõeluuring, mille efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust võrreldakse tänase sekundaarse preventsiiooni tavapraktikaga ehk oportunistliku skriininguga.

Sihtrühm

Teaduskirjanduse põhjal on ENV sõeluuringu sihtrühmaks mehed vanuses ≥ 50 aastat. Organiseeritud sõeluuringu sihtrühm määratakse uuringutulemuste alusel.

Uurimisküsimused ja lahendused

Milline on ENVst tingitud tervisekaotus Eestis ja kuidas see on muutunud viimase 10 aasta jooksul?

Lahendus: Hinnatakse ENV avaldumust ja haigusspetsiifilist suremust (sh haiguse staadiumite ja vanuserühmade lõikes) ja selle muutust viimase 10 aasta jooksul Eestis.

Millised on ENV enamlevinud diagnostilised ja sõeluuringu meetodid ja ENV organiseeritud sõeluuringu rakendamise praktika maailmas?

Lahendus: Kirjeldatakse ENV diagnostilisi meetodeid Eestis, nende valiidsust ja täpsust, sekundaarse preventsiiooni tavapraktikat, võrreldakse seda teiste riikidega. Kirjeldatakse ENV organiseeritud sõeluuringu korraldust teiste riikide praktikas.

Milline on olemasolev tõendus organiseeritud sõeluuringu efektiivsuse ja ohutuse kohta?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade organiseeritud sõeluuringu efektiivsusest ja ohutusest ning tehakse kokkuvõtte uuringutulemustest.

Milline on olemasolev tõendus organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe kohta?

Lahendus: ENV organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe hindamiseks koostatakse teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade avaldatud uuringutulemustest.

Milline on organiseeritud sõeluuringu kulutõhusus Eestis?

Lahendus: Kulutõhususe analüüsil antakse hinnang tehtavate kulutuste proportsionaalsusele võrreldes saavutatud tervisetulemiga. Analüüsil hinnatakse: a) ärahoitud surmade ja raskete haigusjuhtude arvu, b) ühe surma ja raske haigusjuhu vältimi-

seks vajaliku skriinitud isikute arvu, c) valepositiivsete ja ülediagnoositud juhtude arvu, d) võidetud kvaliteetsete eluaastate (QALY) arvu kohordis ja inimese kohta ja e) ühe võidetud kvaliteetse eluaasta maksumust (ICER). Tundlikkuse analüüsil hinnatakse sisendite muutuse mõju kulutõhususele.

Milline on organiseeritud sõeluuringu maksumus?

Lahendus: Koostatakse eelarve mõju analüüs, milles hinnatakse sõeluuringuga kaasnevat kulu erinevate korralduslike stsenaariumite võrdluses.

Juhul kui sõeluuringu rakendamine Eestis osutub efektiivseks, ohutuks ja kulutõhusaks, koostatakse eelarve mõju analüüs ja antakse soovitusel sõeluuringu rakendamiseks: vanuserühm ja sõelumise intervall, korralduslikud aspektid, lisanduva tervishoiuteenuse mahu ja pakkumuse hindamine, eetilised ja kättesaadavusega seotud aspektid.

Töörühm

Mikk Jürisson, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

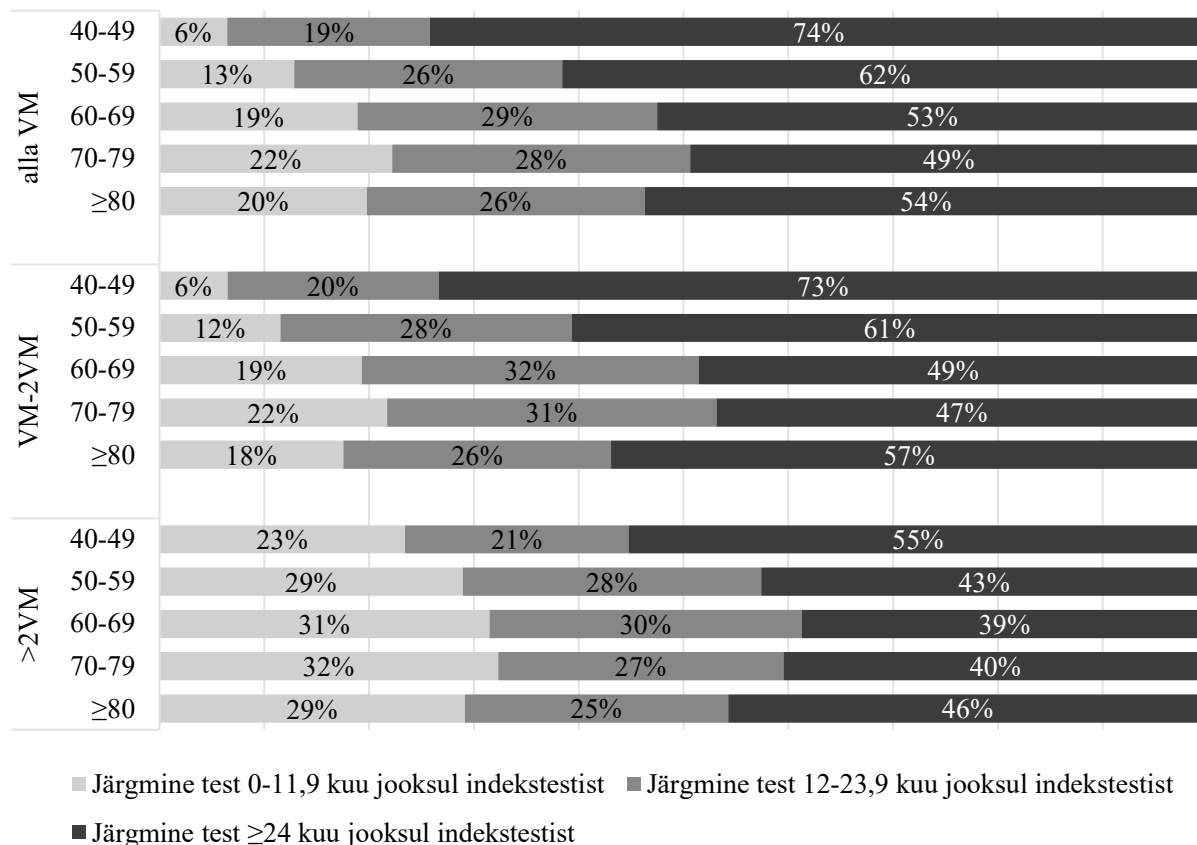
Janika Alloja, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Katrin Lang, TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi dotsent

Margus Punab, Tartu Ülikooli androloogia dotsent

Ivar-Endrik Eiche, TÜ rahvatervishoiu magistrant

Lisa 2. ENV diagnoosimise tavapraktika ja ressursikasutus



Joonis 1. PSA testi kordamise intervall sõltuvalt testi tulemusest ja mehe vanusest 2013. aastal

Ressursikasutus

Valim: 2012.–2013. aastal ENV diagnoosi saanud mehed (n = 2238)

Metoodika: teenused ENV diagnoosikoodiga (C61). Tuleb arvestada, et enne ENV diagnoosi kinnitamist ei pruukinud arvel C61 kood kajastuda.

Tabel 1. ENV diagnoosimisega seotud ressursikasutus pool aastat enne ja peale diagnoosi määramist ENV diagnoosiga meestel (C61 diagnoosikoodiga arved)

		Meeste osakaal %	Teenuste arv	Arv mehe kohta
Ambulatoorsed vastuvõttud				
3002, 3004	Eriarsti esmane või korduv vastuvõtt	91	10665	5,2
9001, 9002	Perearsti esmane või korduv vastuvõtt	48	3607	3,4
Laboratoorsed uuringud				
66707	Aneemia-, südame-, kasvajamarkerite määramine, haigustekitajate uuringud, antikehade, vitamiinide ja ensüümide määramine immuunmeetodil*	74 (98)	5884 (11993)	3,6 (5,5)
66800	Hematoksüliin-eosiin värvinguga biopsiamaterjali uuring (1 blokk)	51	7691	6,8
66801	Operatsioonipreparaadi väljalõige koos makropreparaadi ja histoloogilise preparaadi kirjeldava diagnoosiga (kuni 3 blokki)	44	17930	18,1
66802	Histoloogilise preparaadi üks lisavärving (Giemsa, van Gieson) (1 klaas)	45	10531	10,4
66804	Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)	29	3198	4,8
66823	Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 blokk)	72	10271	6,3
Diagnostilised uuringud				
7891	Jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all*	69 (78)	1651 (1901)	1,1 (1,1)
7897	Iga järgnev jämenõelabiopsia*	68 (77)	15469 (17789)	10,1 (10,3)
7953	Kõhu- ja vaagnapiirkonna ultraheliuuring	27	769	1,3
7960	Rektaalne ultraheliuuring	48	1222	1,1
7963	Residuaaluriini määramine ultraheliga	23	577	1,1
7903	Röntgeniülesvõtte rindkere piirkonnast (üks ülesvõtte)	44	1182	1,2
7934	Röntgenoskoopia kontrastainega, sh fistulograafia (üks piirkond)	29	839	1,3
6323	Elektrokardiograafia koos kompuuteranalüüsiga	56	1732	1,4
7975	Kompuutertomograafia natiivis	19	529	1,2

		Meeste osakaal %	Teenuste arv	Arv mehe kohta
7976	Kompuutertomograafia natiivis (iga järgmine piirkond)	15	1521	4,6
7978	Kompuutertomograafia kontrastainega	16	389	1,1
7979	Kompuutertomograafia kontrastainega (iga järgmine piirkond)	15	1701	5,1
79428	Skeleti staatiline stsintigraafia või kogu keha stsintigraafia ja/või SPET-joodiga	15	336	1,0
79330	Kontrastainega MRT uuring	8	177	1,0

*Sulgudes teenusekasutus ilma piiranguta diagnoosikoodile uroloogia, onkoloogia ja kirurgia erialal

Tabel 2. ENV raviga seotud tervishoiuteenused aasta jooksul peale ENV diagnoosimist (C61 koodiga arved)

		Teenuste arv	Teenuse saajate arv	Teenuse saajate osakaal diagnoositutest %
Kirurgia				
60303	Radikaalne prostatektoomia	844	842	38
335	Mehe vaagna- ja lundite suured operatsioonid kaasuvate haigusteta	827	825	37
347	Mehe reproduktiivsüsteemi pahaloomulised kasvaja- ja kaasuvate haigusteta	287	260	12
346	Mehe reproduktiivsüsteemi pahaloomulised kasvaja- ja kaasuvate haigustega	116	101	5
334	Mehe vaagna- ja lundite suured operatsioonid kaasuvate haigustega	99	99	4
337	Transuretraalne prostatektoomia kaasuvate haigusteta	66	64	3
50318	Laparoskoopiline prostatektoomia	71	71	3
336	Transuretraalne prostatektoomia kaasuvate haigustega	19	19	1
344	Muud operatsioonid mehe reproduktiivsüsteemi pahaloomuliste kasvaja- ja kaasuvate korral	5	5	<1

		Teenuste arv	Teenuse saajate arv	Teenuse saajate osakaal diagnoositutest %
Kiiritusravi				
740201	Väliskiiritusravi protseduur	8932	284	13
7402	Väliskiiritusravi (üle 1 MV) üks protseduur	8392	263	12
740202	Intensiivsusemoduleeritud väliskiiritusravi protseduur	4219	131	6
7436	Eesnäärme vähi brahhüteraapia radioaktiivsete, lühikese poolestusajaga ja madala aktiivsusega püsivate implantaatidega	43	43	2
Keemiaravi				
350R	Eesnäärmekasvajate kemoteeraapiakuur	102	29	1
410	Kemoteeraapia teistel juhtudel, v.a ägeda leukeemia puhul	43	15	1
Hormoonravi				
20301	Orhidektoomia (ühe- või kahepoolne)	221	220	10
	ATC L rühma ravimid	–	1010	45
	ATC G03 rühma ravimid	–	107	5

Lisa 3. Eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringu vastavus sõeluuringu põhjendatuse kriteeriumitele

Sõeluuringu põhjendatuse kriteerium [188]	Vastavus
1. Haigusseisund	
Otsitav haiguslik seisund peab olema oluline rahvatervishoiu probleem (sage ja/või raske haigus); sõeluuring on vajalik	+++
Sõeluuringuga tuvastatava haiguse prekliinilise faasi olemasolu	+++
Haigusliku seisundi areng, sealhulgas areng varjatud kulgemise faasist haigestumiseni on piisavalt selge	+++
Haiguse riskifaktori/markeri ja raske/ravitava haiguse seos peab olema tõendatud	++
Kõik kulutõhusad primaarse preventiooni meetodid on rakendatud	?
2. Test	
Sõeltest peab olema lihtne, turvaline, valideeritud ja täpne	+
Sõeltesti väärtuste jaotumine sihtpopulatsioonis peaks olema teada ning sobilik künnisväärtus määratletud ja kokku lepitud	++
Sõeltest (analüüsi kogumisest kuni tulemuse avaldamiseni) peab olema sihtrühmale vastuvõetav	+++
Vajalik on põhimõtete olemasolu positiivse testitulemustega isikute edasise diagnostilise uurimise ning nendele kättesaadavate valikute kohta	+++
3. Ravi	
Diagnoositud haigusega patsientidele peab olema efektiivne ravi	+++
On olemas tõenduspõhised kriteeriumid selle kohta, keda käsitleda ravivajajatena ning milline on sobiv ravi	++
Peab olema tõendatud, et ravi haiguse varases faasis on skriinitud isiku jaoks tulemuslikum kui ravi tavapraktika	+++
Ravi peab olema patsiendile kättesaadav	+++
4. Sõeluuringu programm	
Kvaliteetsete uuringutega on tõendatud, et sõeluuring (teavitamine, test, diagnoosimine ja ravi) vähendab suremust või haigestumust	++
Sõeluuringu programmis osalemisest saadav kasu peab ületama võimaliku füüsilise ja psühholoogilise kahju, mida põhjustavad ülediagnoosimine ja -ravi, valepositiivsed või ebaselged tulemused, tüsistused	?
Peab olema tõendatud, et programm on kliiniliselt, sotsiaalselt ja eetilisele aktsepteeritav nii meedikutele kui avalikkusele	++
Sõeluuringu sihtrühm ja intervall peavad olema defineeritud	+++
Sõeluuringu programmiga seotud kulud (sh teavitamise, testimise, diagnoosimise ja ravi, halduse, koolituse ning kvaliteedi tagamise jm kulud) on majanduslikult tasakaalustatud tervishoiu kogukulude suhtes (programmi kulutõhusus on tõendatud ja lähtunud on efektiivsusest ressursikasutusest)	–

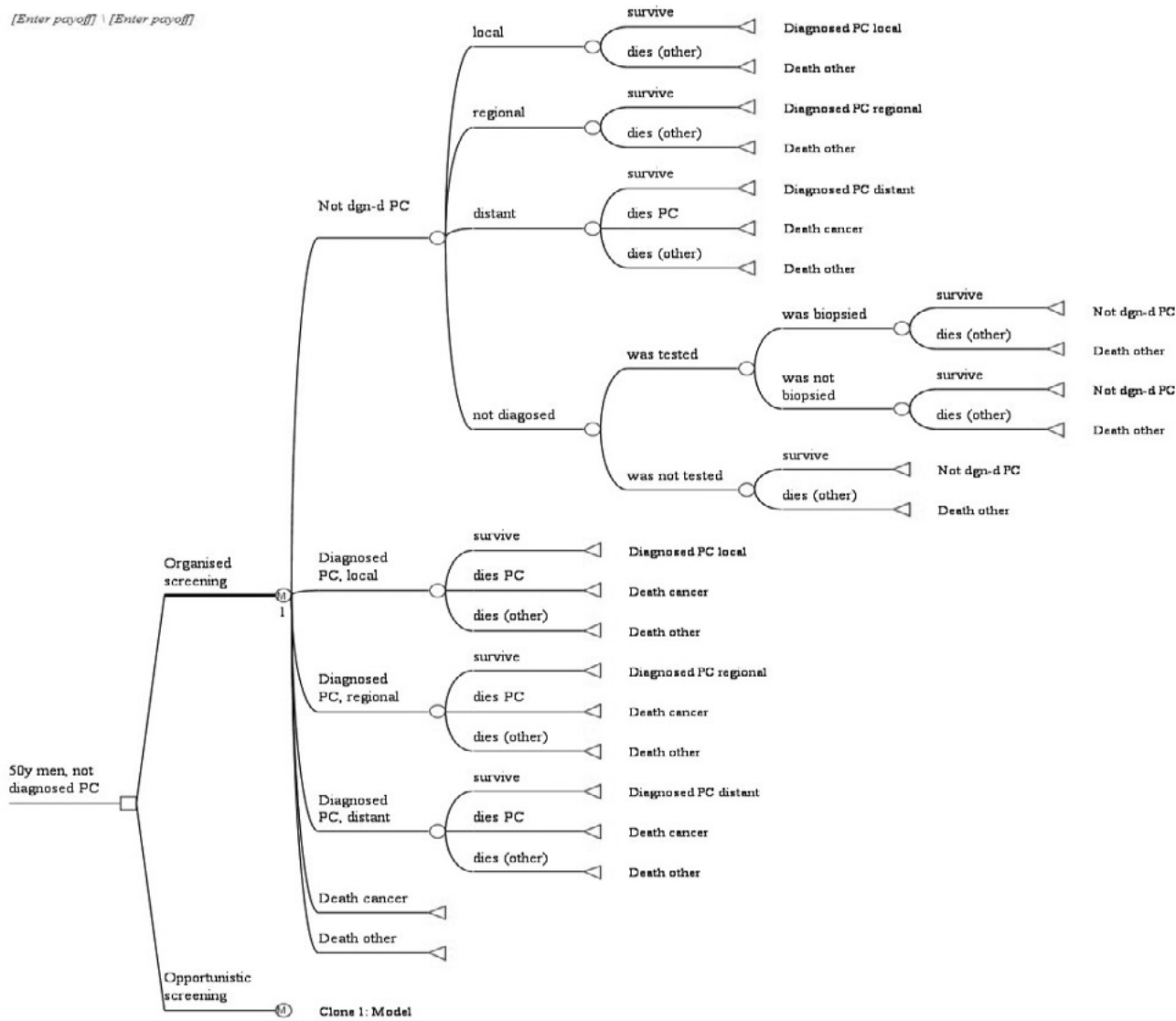
* +++ jah; ++ jah, kuid teatud reservatsioonidega; + võimalik, tõendus puudub; ? tõendus puudub; – ei

Lisa 4. ENV sõeluuringu kulutõhususe hinnangute ülevaade

Autor	Riik	Siht-rühma vanus	Võrdlus	Meetod	Aja-perspek-tiiv	Efektiiv-suse mõõdik	Diskon-teeri-mis-määr
Gordonet <i>et al.</i> 2016 [166]	Austraalia	60–69	Organiseeritud sõeluuring (4 a intervall) vs. oportunistlik sõeluuring	Markovi kohortmudel	eluea kestus	LYG/QALY	5%
Keller <i>et al.</i> 2016 [165]	Austraalia	50–69	Organiseeritud sõeluuring (2 a intervall) vs. oportunistlik sõeluuring	Markovi kohortmudel	20 aastat	LYG/QALY	5%
Roth <i>et al.</i> 2016 [169]	USA	40–74	Organiseeritud sõeluuring (18 eeskirja, algvanus 45–55 a, lõpuvanus 69–74 a, intervall 1–4 aastat, PSA künnistase 3–10 µg/l) vs. sõeluuringu puudumine	mikro-simulatsioon	eluea kestus	LYG/QALY	3%
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2016 [170]	Euroopa rahvastik	50–75	Organiseeritud sõeluuring (4 a intervall) vs. sõeluuringu puudumine (sõeluuringu meetodid: PSA vs. PHI)	mikro-simulatsioon	eluea kestus	LYG/QALY	3,5%
Heijnsdijk <i>et al.</i> 2015 [167]	Euroopa rahvastik	55–75	Organiseeritud sõeluuring (68 eeskirja, algvanus 55, lõpuvanus 55–75 a, intervall 1–14 aastat, kord elus) vs. sõeluuringu puudumine	mikro-simulatsioon	eluea kestus	LYG/QALY	3,5%
Shin <i>et al.</i> 2014 [164]	Lõuna-Korea	50–74	Organiseeritud sõeluuring (intervalli pole märgitud) vs. oportunistlik sõeluuring	otsustuspuu	5 aastat	QALY	–
Pataky <i>et al.</i> 2014 [168]	Kanada	40–74	Organiseeritud sõeluuring (14 eeskirja, algvanus 40–70 a, lõpuvanus 50–74, intervall 2–4 aastat, kord elus) vs. sõeluuringu puudumine	mikro-simulatsioon	eluea kestus	LYG/QALY	3,5%
Martin <i>et al.</i> 2013 [171]	Austraalia	alates 50 a	Organiseeritud sõeluuring (4 a intervall) vs. sõeluuringu puudumine (keskmise, suure ja väga suure riskiga sihtrühmade lõikes)	Markovi kohortmudel	eluea kestus	QALY	5%

Lisa 5. Kulutõhususe mudeli kirjeldus

[Enter payoff] \ [Enter payoff]



The effectiveness and cost-effectiveness of prostate cancer screening in Estonia

Summary

Background: Estonia is a country with a high incidence of prostate cancer (PC). In 2014, 1083 men were diagnosed with, and 271 men died from, PC. The 5-year relative survival with localized cancer can be up to 100%, but in men with metastatic cancer it is only 30%. A screening program that identifies cancers with a poor prognosis could significantly reduce the PC related morbidity and mortality.

Based on the available evidence, the organized PC screening has not proven cost-effective. Compared to no screening, or opportunistic screening, the cost per QALY gained with an organized screening ranges from 76,000 to 267,000 euros.

The aim of the report was to assess the effectiveness of an organized PC screening on population health, and the cost-effectiveness compared to the standard practice of PC early diagnosis in Estonia. Based on the results, the policy recommendation for early identification of PC was developed.

Methods: To assess the effectiveness and cost-effectiveness of an organized PC screening in Estonia, we compared the organized screening to the standard practice where the PSA test is frequently used among men who visit physicians (opportunistic screening).

Results: In 2013-2015 the PSA test was performed on 39% of men over 40 years of age, and 48% of men over 50. In the presence of opportunistic screening, only less than a half of men were tested, whereas the frequency among those men exceeded that in the guidelines. As a result, no reduction in disease-specific mortality was observed, whereas the screening costs remained high.

In the presence of an organized screening, our analytic model predicted an 8% decrease of the disease-specific mortality over 21 years. However, the reduction of absolute risk of PC deaths would be small (0.05%), and up to 2000 men would need to be screened in order to avert one PC death. Over 21 years of follow-up, the organized screening will result in a total health loss of 0.011 QALY per person screened. The health care cost per one screened man would increase by 194 euros or 36%, and cost per identified cancer decrease by 250 euros (3%).

Conclusions: As we estimate there is no health benefit associated with an organized screening, but screening is estimated to increase costs, we concluded that a standard practice of opportunistic PC screening is likely to be more effective and cheaper than an organized PC screening in Estonia, and the implementation of an organized PC screening is not recommended. To reduce the harm associated with early diagnosis, the wider application of an active surveillance of incident PC cases (regular measurement of PSA along with repeated biopsies if necessary) is recommended.

Citation: Jürisson M, Alloja J, Punab M, Tamm T, Lang K, Eiche I-E, Kiivet R-A. *Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

