

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Eesnäärmevähi varane avastamine

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH49

Tartu Ülikool
2020

Raporti on koostanud:

Priit Veskimäe, TÜ Kliinikumi kirurgiakliiniku uroloog

Mihhail Žarkovski, TÜ Kliinikumi kirurgiakliiniku uroloog

Martin Kivi, Ida-Tallinna Keskhaigla uroloogiakeskuse juhataja

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Ann Siiman

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Veskimäe P, Žarkovski M, Kivi M, Kiivet R. Eesnäärmevähi varane avastamine. TTH49. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Eesnäärmevähi varane avastamine:

ISBN 978-9985-4-1246-6 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1247-3 (pdf)

Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	5
2. Metoodika.....	6
3. Eesnäärmevähi diagnostika ja ravi	8
3.1. Eesnäärmevähi epidemioloogia ja kulg.....	8
3.2. Eesnäärmevähi ravi	9
3.3. Eesnäärmevähi varase diagnostika meetodid	10
3.4. PSA testi kasutamine eesnäärmevähi diagnostikas ja sõeluuringus.....	12
4. Eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsus	14
4.1. ERSPC ja PLCO randomiseeritud uuring.....	14
4.2. Biomarkerid ja riskihindamine sõeluuringutes.....	15
4.3. Piltagnostika – eesnäärme MRT.....	17
4.4. PSAD ja ERSPC riskihindamise mudel.....	18
5. Rahvusvaheliste erialaseltside soovitused.....	20
6. Eesti katseprojekti kavand	22
6.1. Katseprojekti osapooled	22
6.2. Katseprojekti etapid ja osapoolte ülesanded	23
6.3. Katseprojekti hindamine ja üleminek riiklikule programmile	24
7. Katseprojekti eelarve prognoos.....	26
8. Järeldused ja soovitused	28
Kasutatud kirjandus	31
Lisa 1. Lähteülesanne.....	36
Lisa 2. ERSCP riskihindamise kalkulaator	39

Lühendid ja mõisted

- AUA** – ingl *American Urological Association*, Ameerika Uroloogide Ühendus
- BRCA2** – ingl *breast cancer 2 gene*, rinnavähi 2. tüüpi geenimutatsioon
- DRE** – ingl *digital rectal examination*, digitaalne rektaalne palpatsioon
- EAU** – ingl *European Association of Urology*, Euroopa Uroloogide Ühendus
- ERSPC** – ingl *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, Euroopa Eesnäärmevähi Randomiseeritud Sõeluuring
- HOXB13** – *homeobox*'i proteiini 13. geen
- NND** – ingl *number needed to diagnose*, raviparemuse arv diagnoositutest
- NNI** – ingl *number needed to invite*, raviparemuse arv sõeluuringule kutsututest
- MIC1** – makrofaagide inhibiitor-tsütokiin 1
- MRT** – magnetresonantstomograafia
- MSMB** – beeta-mikroseminoproteiin
- PLCO** – ingl *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*, Eesnäärme-, Kopsu-, Kolorektaal- ja Munasarjavähi Sõeluuringute Efektiivsuse Hindamise Uuring
- PSA** – prostata spetsiifiline antigeen
- PSAD** – ingl *PSA density*, prostata spetsiifilise antigeeni (PSA) tihedus
- S3M** – Stockholm-3-mudel
- TRUS** – ingl *transrectal ultrasound*, transrektaalne ultraheliuuring
- USPSTF** – ingl *US Preventive Services Task Force*, Ameerika Ennetustegevuste Töörühm

Kokkuvõte

Eesnäärmevähk on meestel kõige sagedamini diagnoositud vähivorm. Lokaliseerunud eesnäärmevähi korral on 5 aasta suhteline elulemus 95–100%, metastaseerunud kasvaja korral vaid kuni 30%. Eesnäärmevähk jaguneb väikese, keskmise ja suure metastaseerumise riskiga vähivormideks. Eesnäärmevähi heterogeenne iseloom muudab keeruliseks tasakaalupunkti leidmise selle diagnoosimisel ja ravimisel.

Väheagressiivse eesnäärmevähi diagnoosimine ja ravi põhjustavad asjatuid invasiivseid protseduure (eesnäärmebiopsia, radikaalne prostatektoomia, eesnäärme kiiritusravi), mis omakorda vähendavad patsiendi elukvaliteeti. Sõeluuring, mis tuvastab agressiivsed lokaliseerunud kasvajakud, võib oluliselt vähendada eesnäärmevähiga seotud vaevusi ja suremust.

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühma 2017. a raportis jõuti järeldusele, et Eestis ei ole põhjendatud rakendada eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks ainult PSA testil põhinevat organiseeritud sõeluuringut. Sellisest sõeluuringust ei tulene võitu kvaliteetsetes eluaastates, kuid kaasneb suurem kulu.

Siinse raporti eesmärk oli ajakohastada hinnang eesnäärmevähi varase avastamise meetodite kasuteguri kohta enne haigustunnuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning analüüsida sõeluuringu rakendusvõimalusi Eestis.

Viimase 5–10 a teaduskirjanduses ei ole uute võimalike eesnäärmevähi biomarkerite kohta väidetud, et mõni uus meetod oleks teistest efektiivsem. Uutel biomarkereid hindavatel uuringutel pole pikaajalisi tulemusi ja pole hinnatud uute biomarkerite mõju vähisuremusele.

Ainuüksi PSA testil põhinev sõeluuring ei ole eesnäärmevähi suhtes spetsiifiline ega efektiivne ning põhjustab palju ülediagnoosimist ja üleravimist. Seetõttu on rahvusvahelises teaduskirjanduses kujunenud konsensus, et PSA uuringut tuleb kombineerida anamneesi ja kliiniliste lisauuringute tulemustega, mis aitavad leida agressiivsed vähivormid.

Eesnäärmevähi varase avastamise jaoks on vajalik õigel ajal kaasata pildiagnostikameetodid, mis annavad informatsiooni kasvaja lokaliseerumise kohta ja lokaalse leviku kohta. MRT areng viimasel kümnendil on muutnud selle atraktiivseks meetodiks eesnäärmevähi sõeluuringus. MRT on väga tundlik kliiniliselt oluliste eesnäärmevähkide suhtes ja selle sihipärasel rakendamisel suureneb sihitud biopsiate tulemuslikkus, seejuures biopsiate üldarv väheneb.

Rahvusvahelised erialaseltsid soovivad eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks, terviseriskide vähendamiseks ja kulude kokkuhoiduks sihtrühma riskipõhiselt kitsendada ja kasutada piltdiagnostikat, kuid riskipõhise lähenemise ja piltdiagnostika kombineerimise kohta ei ole maailmas ühtset ja läbiproovitud seisukohta.

Esmaste valepositiivsete tulemuste ja sellest tuleneva ülediagnoosimise ja üleravimise vähendamiseks tuleks sõeluuringusse kaasata ainult agressiivse eesnäärmevähi riskiga mehed ja kasutada valikmeetodina riskihindamise mudelit koos MRT uuringuga.

Eesnäärmevähi sõeluuringu võimalikku sihtrühma kuuluvad mehed vanuses 50–69 eluaastat, keda on Eestis ligikaudu 150 000. Nad kõik iga aasta sõeluuringusse kutsuda ei ole Eesti tervishoiusüsteemile jõukohane ega vajalik.

Raportis esitatakse eesnäärmevähi varase avastamise sõeluuringu katseprojekti soovitatav ülesehitus ja eelarve prognoos 10% sihtrühma kaasamise korral. Katseprojekti tulemuste võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad usaldusväärsed sisendid, et hinnata Eesti jaoks tegelikku tervisevõitu ja arvutada kulutõhusus.

Katseprojekti osapooled on perearstikeskused, kes teevad esmase valiku sihtrühma meestest; piirkondlikud uroloogiakeskused Tallinnas ja Tartus, kus tehakse riskiskoori määramise uuringud; ning Tervise Arengu Instituudi juures asuv Vähi Sõeluuringute Register, mis koondaks andmed ja hindaks katseprojekti kasutegurit.

Eesnäärmevähi varase avastamise katseprojekti eesmärgid on hinnata eesnäärmevähi sõeluuringu tehtavust: sihtrühma meeste valmisolekut sõeluuringus osaleda, sõeluuringu logistikaplaani, riskihindamise mudeli võimekust ära tunda suure riskiga isikud, MRT leiu hindamise protokollid ning sõeluuringu ja jätku-uuringute tegelikke kulusid.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Eesnäärmevähk on üks levinumaid vähivorme maailmas. Eesnäärmevähki haigestumus ja suremus Eestis on üks suuremaid Euroopas. Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühm avaldas 2017. a raporti¹, kus hinnati tõendusmaterjali PSA testi efektiivsuse ja kulude kohta eesnäärmevähi sõeluuringus.

Siinse jätkuanalüüsi eesmärk on hinnata, kas eesnäärmevähi varase avastamise uued ja lisameetodid aitaksid Eestis suurendada sõeluuringu tervisekasu võrreldes praegu toimiva võimaluspõhise testimise ehk oportunistliku sõeluuringuga.

Lähteülesandest (lisa 1) tulenevad järgmised uurimisküsimused:

1. Millised on uued diagnostilised meetodid ja testid, mida võiks kasutada eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringus?
2. Milline on olemasolev tõendus uute testide efektiivsuse ja ohutuse kohta eesnäärmevähi sõeluuringus?
3. Milline on olemasolev tõendus testide kulutõhususe kohta sõeluuringus?
4. Milline on kandidaattestide efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sõeluuringus PSA testi kasutamisega?
5. Milline on optimaalne eesnäärmevähi sõeluuringu korraldus Eestis?
6. Kui palju Eesti sõeluuringu läbiviimine maksab?

Raporti alguses kirjeldatakse lühidalt eesnäärmevähi epidemioloogiat ja varase avastamise võimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal eri diagnostiliste meetodite efektiivsust eesnäärmevähi sõeluuringutes. Viimastes peatükkides kirjeldatakse eesnäärmevähi varase avastamise katseprojekti võimalikku ülesehitust ja kulusid Eestis ning esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

¹ Tegemist on nn jätkuraportiga Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühma 2017. a raportile „Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis“, kus hinnati tõendusmaterjali PSA testi efektiivsuse ja kulude kohta eesnäärmevähi sõeluuringus.

2. 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 tulemus on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Tõendusmaterjal sõeluuringu meetodite efektiivsuse kohta

Raportis esitatud seisukohad tuginevad teaduskirjandusele ja rahvusvaheliselt tunnustatud erialaorganisatsioonide ravijuhenditele.

Eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsust hindavate artiklite otsing tehti andmebaasis PubMed 2020. a mais. Otsing tehti järgmiste otsisõnadega ilma otsinguvälja piiramata: (('mass screening' OR 'organised screening') AND ('prostat* cancer' OR 'prostat*neoplasm*') AND ('mortality') AND ('trial')). Otsingu tulemusena leiti 606 ingliskeelset allikat.

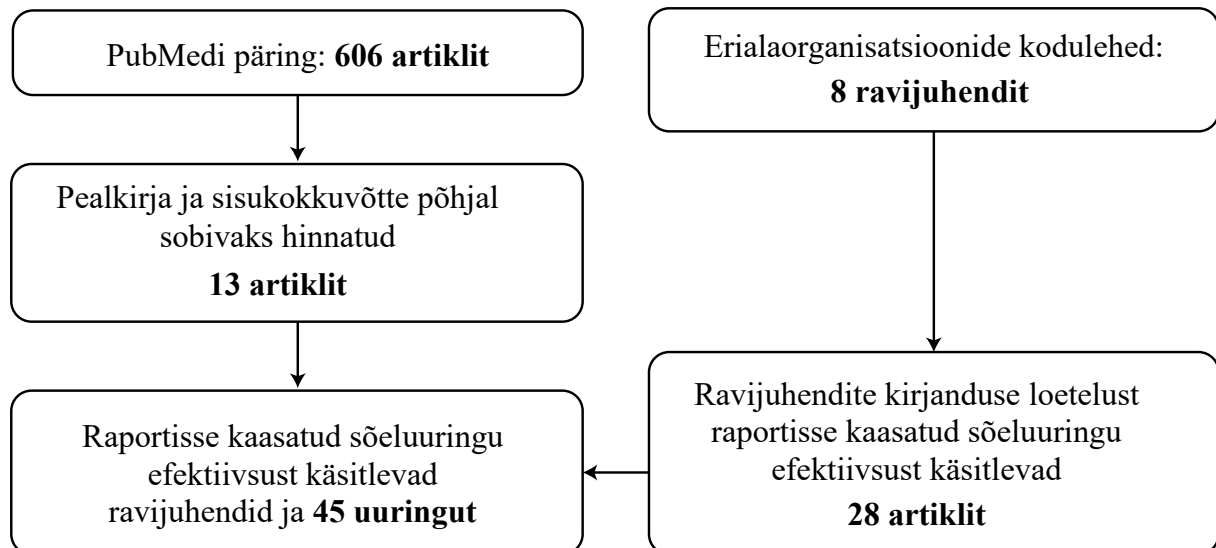
Allikate valikul lähtuti pealkirjadest ja lühikokkuvõtetest. Selle tulemusena jäi alles 13 artiklit, millele on raportis viidatud. Mitu artiklit on sama uuringu uued analüüsid, kui jälgimisperiodid on pikenenud.

Eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsuse hindamiseks oli lähteülesanne leida pika jälgimisaja ja suure valimiga randomiseeritud uuringud, mis hindaksid vähispet-siifilist suremust ja üldsuremust. Nendele parameetritele vastasid ERSPC (ingl *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) [1–3] ja PLCO (ingl *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*) uuringud [4].

Välja jäid kaks randomiseeritud uuringut – Stockholmi uuring väikese valimi, suure PSA künnisväärtuse (10 µg/l) ja selektsiooninihke tõttu [5] ning Québeci uuring väikese hõlmatuse tõttu uuringurühmas (24%) [6].

ERSPC ja PLCO tulemustele ja uuringute kaugtulemuste mitmekülgsel analüüsile toetuvad Euroopa Uroloogide Ühenduse (EAU), Ameerika Uroloogide Ühenduse (AUA) ja Riikliku Vähivõrgustiku (ingl *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ravijuhendid.

Eesnäärmevähi diagnostikameetoditel (ultraheliuuring, MRT, riskikalkulaatorid ja biomarkerid) hinnati nende valiidsust, täpsust ja praktilisust. Samuti lähtuti nende kajastamisest rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide ravijuhendites ja ravijuhendites viidatud teadustöodes.



Joonis 1. Eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsust käsitlevate ravijuhendite ja artiklite valik

3. Eesnäärmevähi diagnostika ja ravi

Eesnäärmevähk on meeste kõige sagedamini diagnoositud vähivorm [7]. Eesnäärmevähk jaguneb väikese, keskmise ja suure metastaseerumise riskiga vähivormideks. Eesnäärmevähi heterogeenne iseloom muudab keeruliseks selle diagnoosimise ja ravimise tasakaalupunkti leidmise.

Väheagressiivse eesnäärmevähi diagnoosimine ja ravi põhjustavad asjatuid invasiivseid protseduure (eesnäärmebiopsia, radikaalne prostatektoomia, eesnäärme kiiritusravi), mis omakorda vähendavad patsiendi elukvaliteeti.

Vajalik on üles leida varases staadiumis agressiivsed eesnäärmevähivormid, kuna varases staadiumis ravitud eesnäärmevähiga kaasneb vähem raviga seotud tüsistusi [8].

3.1. Eesnäärmevähi epidemioloogia ja kulg

Euroopas registreeritakse igal aastal üle 417 000 uue eesnäärmevähi haigusjuhu ja 92 000 eesnäärmevähist tingitud surma [9, 10]. 2018. a ületas eesnäärmevähki suremus esimest korda kolorektaalvähist tingitud suremuse, olles sellega kopsuvähi järel teisel kohal meeste kõigi vähist tingitud surmade puhul.

Sarnaselt teiste arenenud maadega on Eestis eesnäärmevähki haigestumus viimase 15 aastaga oluliselt suurenenud ja uute juhtude arv on kasvanud 374 juhult 2000. a 1176 juhuni 2016. a [7]. Eestis diagnoositakse 60% vähijuhtudest lokaalses staadiumis ja 7–8% kaugmetastaasidega. Eesnäärmevähki suremus on püsinud viimased 20 aastat samal tasemel 15% juures [7, 11].

Eesnäärmevähi varases arengustaadiumis ei esine üldjuhul sümptomeid ja 2/3 uutest diagnoositud eesnäärmevähijuhtudest on asümptomaatilised [12]. Sümptomid on üldjuhul seotud uriini voolu takistusega, sh düsuuria (nõrk juga, valulikkus urineerimisel, jääkuriin põies) ja sage urineerimine. Enamik sümptomeid on mitespetsiifilised ja võivad esineda ka teiste urotrakti haiguste korral.

Metaanalüüsist selgus, et lahingul leiti eesnäärmevähk keskmiselt 30%-l üle 55-aastastest ja 59%-l üle 80-aastastest meestest [13]. Seega esineb suurel osal meestest latentne eesnäärmevähk. Ühe vähijuhu areng sümptomite avaldumiseni kestab keskmiselt 15–25 aastat [1] ning suurem osa eesnäärmevähi diagnoosiga meestest sureb teistel põhjustel ja teiste haiguste tõttu [14].

Eesnäärmevähk on histoloogiliselt adenokartsinoom ja seda iseloomustatakse kasvaja staadiumi alusel. Algfaasis on tegemist lokaliseerunud kasvajalise moodustisega (ld *carcinoma in situ* või prostata intraepiteliaalne neoplaasia ehk PIN), mida peetakse vähieelseks seisundiks. Kasvaja suureneb ja võib levida regionaalsetesse lümfisõlmedesse, naaberorganitesse (pärasool, luukude, kusepõis) või metastaseeruda. 1.–3. staadiumis on patsiendi viie aasta suhteline elulemus 95–100%, 4. staadiumis langeb see 50%-le [15].

Kasvaja progresseerumise riski hindamiseks kasutatakse selle histoloogilisel ülesehitusel põhinevat Gleasoni skoori (GS) [16, 17]. Suure GS-skooriga (> 7) kasvajakasvaja on agressiivsema kulu ja halvema prognoosiga [18]. Sõeluuringu eesmärk on avastada eelkõige agressiivsed suure progresseerumise riskiga vähivormid [19].

3.2. Eesnäärmevähi ravi

Varases staadiumis eesnäärmevähi ravimeetodid on efektiivsed, kuid nende kõigiga kaasnevad suhteliselt sageli tõsised tüsistused ja kõrvaltoimed, mistõttu on oluline hoiduda ravist, kui oodatavad riskid võivad ületada tervisekasu.

Aktiivne jälgimine

Aktiivse jälgimise (ingl *active surveillance, expectant management*) all mõeldakse haiguse arengu regulaarset seiret kliiniliste parameetrite (PSA, DRE) abil ja perioodilist kordusbiopsiat (1–4 aastat tagant) ning näitajate halvenemisel aktiivselt rakendatavat ravi [20]. Aktiivse jälgimise kasu seisneb üleravi vältimises. On näidatud, et aktiivse jälgimise korral on kasvaja metastaseerumise määr madal ja vähispetsiifiline suremus väike [21, 22].

Vaatlev ootamine

Vaatlev ootamine (ingl *watchful waiting*) on passiivne lähenemisviis, kus patsient jäetakse jälgimisele ja ravi alustatakse alles sümptomite progresseerumisel või haiguse metastaseerumisel [20].

Prostatektoomia

Radikaalse prostatektoomia all mõeldakse eesnäärme ja kinnituvate seemnepõiekestest eemaldamist. Kasutusel on laparoskoopiline ja lahtine meetod. Radikaalsel pros-

tatektoomial on oluline mõju seksuaalfunktsioonile ja inkontinentsile ning sellega seotud elukvaliteedile.

Kiiritusravi

Eesnäärmevähi kiiritusraviks kasutatakse välist kiiritusravi ja interstitsiaalset kiiritust ehk brahhüteraapiat. Kiiritusravi kõrvaltoimed esinevad 50%-l patsientidest sõltumata ravi vormist ning väljenduvad düsuuria, noktuuria, diarröa ja anaalpiirkonna ärritusnähtudena.

Hormoonravi

Hormoonravi eesmärk on alandada androgeenide (testosteron, dihidrotestosteron) taset organismis, et pärssida vähirakkude arengut. Hormoonravi kasutatakse enamasti kaugemale arenenud vähivormide korral ja koos kuratiivse kiiritusraviga [20]. Kõige olulisemad kõrvaltoimed on ülekaal, metaboolne sündroom ja diabeet, koronaarhaigus, rindade suurenemine, erektilne düsfunktsioon, lihasmassi vähenemine, osteoporoos ja aneemia.

Kokkuvõttes mõjutab eesnäärmevähi ravi märkimisväärse hulga patsientide elukvaliteeti, mistõttu ravi alustamise otsusel peavad individuaalsed tervisekasud ja -riskid olema hästi läbi kaalutud.

3.3. Eesnäärmevähi varase diagnostika meetodid

Digitaalne rektaalne palpatsioon (DRE)

DRE korral tekib eesnäärmevähi kahtlus eelkõige eesnäärme tagumises osas ja külgedel palpeeritavate sõlmekeste, asümmeeria või tihenemise leidmisel. Samas ei ole kuni 15% kõigist eesnäärmevähijuhtudest ja suurem osa varases staadiumis kasvajatest palpeeritavad ja seetõttu on palpatsiooni tundlikkus väike [19]. Kokkuvõttes on meetodi tundlikkus ja ennustusväärtus eesnäärmevähi varasel avastamisel väike ning PSA ja palpeerimise kombineerimisel ei suurene oluliselt eesnäärmevähi avastamise efektiivsus [23].

Transrektaalne ultraheliuuring (TRUS)

TRUS on oluline meetod eesnäärmevähi esimeses diagnostikas tänu oma lihtsusele ja kättesaadavusele. Uuringut on võimalik läbi viia kohe esmasel ambulatoorsel vastuvõtul ja personali ei ole keeruline välja õpetada.

Väikese tundlikkuse tõttu ei ole TRUS eesnäärmevähi diagnostikaks iseseisvalt kasutatav, kuid selle abil saab suhteliselt täpselt mõõta eesnäärmemahtu, mis on koos teiste uuringute tulemustega vajalik eesnäärmevähiriski hindamiseks.

Individuaalse vähiriski hindamine

Eesnäärmevähi skriiningu valiidsuse suurendamiseks on PSA testile soovitatud lisada individuaalse vähiriski hindamine. Riskikalkulaatorid (nt <http://www.prostatecancer-riskcalculator.com>) põhinevad rahvastikupõhisel haigestumustõenäosusel ja arvestavad nii vanusest tuleneva eesnäärmevähiriski kui ka individuaalsete riskifaktoritega (kaasuvad haigused, eesnäärmemaht, pärilikkus, etniline kuuluvus, eelneva biopsia tulemus). Seetõttu saab riskikalkulaatori abil hinnata skriinitava keskmist individuaalset haigestumusriski (sh agressiivsetesse vähivormidesse) järgnevate aastate jooksul [24]. Riskikalkulaatorite abil loodetakse suurendada kasutegurit ning vähendada eesnäärmevähi ülediagnoosimise ja üleraviga seotud kahju.

Geenitestid ja biomarkerid

Eesnäärmevähi antigeeni 3. geeni (PCA3) mRNA kontsentratsioon koes on eesnäärmevähi korral suurenenud, kuid eesnäärme healoomulise hüperplaasia korral mitte, mistõttu saab PCA3 kasutada diagnostilise biomarkerina. PCA3 on soovitatud kasutada eesnäärmevähi varase avastamise spetsiifilisuse suurendamiseks, kui mehe PSA väärtus on 2,5–10 µg/l, või mehe PSA tase on püsivalt tõusnud ja biopsia negatiivne [25].

Lisaks PSA-le on uuritud ka muude biomarkerite (kallikreiin, tsütokiinid) seost eesnäärmevähiriskiga, kuid seni ei ole ühegi markeri efektiivsust skriiningu jälgimisuuringus hinnatud. Genoomiuuringutel on avastatud üle 100 nukleotiidi polümorfismi (ingl *single nucleotide polymorphism*, SNP), mille osakaalu eesnäärmevähiriskis hinnatakse kuni 30%-le. Uute biomarkerite ja SNP lisamist PSA testile on soovitatud eesnäärmevähi skriiningu spetsiifilisuse suurendamiseks, kuid biomarkerite kasutegur ei ole tõendatud [26].

3.4. PSA testi kasutamine eesnäärmevähi diagnostikas ja sõeluuringus

Eesnäärmevähki diagnoositakse üldjuhul PSA testi ja DRE abil ning diagnoos kinnitatakse ehk valepositiivsed juhud välistatakse TRUS-i biopsia ja histoloogiliste uuringutega.

Prostataspetsiifiline antigeen (PSA) on glükoproteiin, mida toodavad eesnäärme epiteelirakud. PSA ei ole vähispetsiifiline marker ja selle tase tõuseb ka teiste eesnäärmehaiguste puhul, nagu prostatiit ja healoomuline hüperplasia. Normaalne PSA testi tulemus ei välista eesnäärmevähi olemasolu.

Uuringutes on selgunud, et ei ole selget PSA taseme piiri (suure tundlikkuse ja spetsiifilisusega künnisväärtust), mis eristaks normi haigusest [27]. Suuremate PSA künnisväärtuste korral ei avastata kõiki agressiivse kuluga vorme. Madalamate PSA tasemete juures on testi tundlikkus suurem, kuid biopsiale suunatakse ka isikud, kel ei esine vähki. Biopsial avastatakse ka väikesed aeglase kuluga vähid, mis ei oleks eluajal avaldunud.

PSA test on eesnäärmevähi varasel diagnoosimisel laialt kasutusel, kuid PSA testi abil ei ole võimalik eristada agressiivse kasvuga juhtusid, mille puhul on põhjendatud aktiivne ja radikaalne ravi.

PSA testil põhinev eesnäärmevähi sõeluuring on seotud nii tervisekasude kui ka -kahjudega. Kasu seisneb suurema arvu varases staadiumis eesnäärmevähijuhtude leidmises, millega väheneb vähispetsiifiline suremus. Randomiseeritud kontrollitud uuringutes on näidatud, et PSA testil põhinev eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuring võib vähendada haigusspetsiifilist suremust kuni 21%, kuid ei vähenda üldsuremust [1].

Tervisekahju tuleneb paradoksaalsel kombel samuti sellest, et PSA testi abil leitakse rohkem varases staadiumis ja mitteagressiivseid kasvaja. Tervisekahju seisneb eesnäärmevähi ülediagnoosimisest tulenevast stressist, mittevajalike biopsiate kõrvaltoimetest ja üleraviga seotud tüsistustest, mis vähendavad patsiendi elukvaliteeti. Peab rõhutama, et tüsistused ei tulene otseselt PSA testist, vaid on eelkõige seotud radikaalse raviga.

PSA-põhise sõeluuringu üks olulisemaid puudusi on biopsial madal avastamismäär ehk väike positiivne prognoosiväärtus (õiged positiivsed testid / kõik positiivsed testid). ERSPC uuringus kasutusel oleva PSA künnisväärtuse $\geq 3 \mu\text{g/l}$ juures

kinnitati biopsial eesnäärmevähi diagnoos 29%-l positiivse tulemusega PSA juhtudest. Prognoosiväärtus suurenes küll vanusega (vanuserühmas 50–59 aastat oli see 32%, üle 80-aastastel 38%), kuid jäi siiski alla 40% [28]. PSA taseme suurenemisel väärtuseni $> 10 \mu\text{g/l}$ tõuseb prognoosiväärtus mõõdukalt, 42–64%-ni [29]. Madal vähijuhtude avastamismäär biopsial näitab PSA testi vähest spetsiifilisust ja mittevajalike biopsiate suurt osakaalu.

PSA testi tundlikkus ja spetsiifilisus pole piisavad, et rajada sellele organiseeritud sõeluuring. Eesnäärmevähi varase avastamise efektiivsuse suurendamiseks tuleb PSA testi tulemust kombineerida riskihindamise teiste komponentidega ja rakendada eesnäärme visualiseerimise meetodeid.

4. Eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsus

Vaatamata suurele haiguskoormusele Euroopa riikides on Euroopa Liidu tasemel pööratud suhteliselt vähe tähelepanu eesnäärmevähi sõeluuringutele võrreldes rinnavähi, emakakaelavähi ja kolorektaalvähiga. Seetõttu on EAU koostanud jaanuaris 2019. a eesnäärmevähi sõeluuringu hetkeseisust kokkuvõtliku dokumendi [30] ja avaldanud ajakirjas European Urology artikli eesnäärmevähi sõeluuringu vajalikkuse kohta [31].

EAU seisukoha järgi peaks Euroopa Komisjon uuendama 2003. a koostatud rahvastikupõhiste sõeluuringute soovitusi ja välja töötama koostöös EAU ja Euroopa Liidu liikmesriikidega juhised eesnäärmevähi sõeluuringu programmi elluviimiseks.

Siin peatükis kirjeldatakse lühidalt kahte peamist randomiseeritud uuringut, millel põhinevad rahvusvaheliste erialaseltside soovitused. Rõhk on uutel teadmistel, mis on selgunud jälgimisperioodi pikenemise ja lisaanalüüside tulemusel.

4.1. ERSPC ja PLCO randomiseeritud uuring

Seni on PSA-põhise eesnäärmevähi sõeluuringu kohta kaks kõige olulisemat ja pikima jälgimisajaga randomiseeritud uuringut Euroopa Eesnäärmevähi Randomiseeritud Sõeluuring ERSPC ning Eesnäärme-, Kopsu-, Kolorektaal- ja Munasarjavähi Sõeluuringute Efektiivsuse Hindamise Uuring PLCO.

ERSPC uuringus osales 7 Euroopa riiki 1993.–2003. a. Randomiseeriti 162 387 meest, kellest 72 952 sattus sõeluuringu gruppi ja 89 245 kontrollgruppi. PSA testimise intervallid erinesid riigiti 2 aastast kuni 7 aastani.

Jälgimisperioodi pikenedes on tehtud ERSPC jätkuanalüüsi, milles selgus, et PSA kasutamine eesnäärmevähi sõeluuringuna vanusegrupis 55–69 a vähendab 13-aastase jälgimisperioodi jooksul vähispetsiifilist suremust 21%, kuid ei vähenda üldsuremust [1].

ERSPC uuringu värskemad analüüsid on PSA-põhise süstemaatilise sõeluuringu grupis 19 aasta pikkuse jälgimisperioodi jooksul NNI (ingl *number needed to invite*) langenud 101-ni ja NND (ingl *number needed to diagnose*) 13-ni. Mõlemad arvud on väiksemad kui rinnavähi ja kolorektaalvähi vastavad numbrid [3]. See tähendab, et ühe eesnäärmevähist tingitud surma ärahoidmiseks tuleks sõeluuringusse kaasata 101 meest või diagnoosida sõeluuringuga 13 mehel eesnäärmevähk. Samas

kontrollgrupis (oportunistlik PSA määramine ehk praegune igapäevapraktika) on arvud järgmised: NNI 493 ja NND 23 [32, 33].

PLCO uuring viidi läbi USA-s 1993.–2001. a ja seal osales 76 693 meest, kellest sattus sõeluuringu gruppi 38 343 ja kontrollgruppi 38 350. Sõeluuringu grupis tehti kord aastas PSA analüüs 6 aasta jooksul. Eesnäärmebiopsiale suunati mehed, kelle PSA tõusis üle 4 ng/ml.

PLCO kontrollgrupis osutus probleemiks, et 90%-l meestest tehti PSA lisaanalüüse väljaspool uuringut ja ligi pooled kontrollgrupis osalenud meestest olid teinud PSA analüüsi enne randomiseerimist, mis põhjustas ka uuringu olulise kontaminatsiooni.

PLCO-s osalejate 17-aastase jälgimisaja jooksul ei vähendanud PSA-põhine sõeluuring suremust: sõeluuringu grupis suri 333 ja kontrollgrupis 352 meest. Samas tunnistavad artikli autorid, et suure kontaminatsiooni tõttu ei tohiks PLCO uuringu põhjal välistada PSA-põhise sõeluuringu efektiivsust suuremuse vähendamisel [4].

4.2. Biomarkerid ja riskihindamine sõeluuringutes

Eelmainitud kahe uuringu ja hiljem tehtud eesnäärmevähi sõeluuringute vahel on kaks olulist erinevust. Esiteks kasutatakse uuemates uuringutes lisaks PSA analüüsile ja kliinilisele infole (perekondlik anamnees, eesnäärme palpatsioon, eesnäärmemaht) verest või uriinist määratavaid uusi biomarkereid (4K Score, Prostate Health Index, PCA3, RC3, TMPRSS2-ERG Fusion, SelectMDX, MSMB, MIC1, S3M).

Teine erinevus on, et uute biomarkerite efektiivsust hindavatel uuringutel pole pikaajalisi tulemusi ja pole hinnatud uute biomarkerite mõju vähispetsiifilisele suremusele.

Hinnatud on eeskätt uute meetodite diagnostilist võimekust leida üles agressiivsemad eesnäärmevähid väiksema arvu eesnäärmebiopsiatega, kuid teada on, et eesnäärmebiopsia histoloogiline leid ei korreleeru lõpliku histoloogilise leiuga pärast radikaalset prostatektoomiat. Pigem on tegemist agressiivsema vähivormiga, kui eesnäärmebiopsial hinnatud. Lisaks võib eesnäärmebiopsial agressiivsem vähikolle jääda tabamata ja vajalik radikaalne ravi seetõttu saamata.

Seni ei ole avaldatud randomiseeritud pikaajaliste tulemustega uuringuid uute biomarkerite kohta, mis lisaks PSA analüüsile vähendaksid eesnäärmevähist tingitud

haiguspetsiifilist suremust. Pikaajalised tulemused tõestamaks uute biomarkerite efektiivsust võiksid olla AUA hinnangul kõige vähem 10-aastase jälgimisajaga [34].

Kuna uute biomarkerite uuringud on sarnase ülesehitusega ja ärilise taustaga, siis seda valdkonda iseloomustava näitena kirjeldame Rootsis välja töötatud S3M-i.

Stockholm-3-mudel (S3M)

Karolinska Instituudi ja Karolinska Ülikooli Haigla ühisprojektina algatati 2012. a n-ö Stockholmi projekt, mille eesmärk oli suurendada sõeluuringu spetsiifilisust agressiivse eesnäärmevähi suhtes ($GS \geq 7$) võrreldes PSA-põhise testimisega [26]. Igal osalejalt hinnati PSA taset ja individuaalset eesnäärmevähiriski n-ö S3-mudeli abil.

S3M koosneb 3 osast: kliiniline informatsioon (vanus, varasem eesnäärmebiopsia, perekondlik anamnees kasvajate suhtes, eesnäärme maht, eesnäärme palpatsioon), proteiinide tase (kogu PSA, vaba PSA, inimese kallikrein-2, MSMB, makrofaagide inhibiitor-tsütokiin 1 MIC1) ja 232 geneetilist markerit (1 nukleotiidi polümorfismid = SNP).

S3M hindab süstemaatilisel eesnäärmebiopsial keskmise ja suure riskiga eesnäärmevähi esinemise tõenäosust protsentides. Esimeses prospektiivses uuringus S3M-i kohta järeldati, et suure riskiga eesnäärmevähi diagnoosimisel väheneb S3M-iga mittevajalike biopsiate arv 32% võrra (95% CI 24–39) ja healoomulise leiuga biopsiate arv 44% võrra (95% CI 35–54), säilitades sama tundlikkuse, mis on PSA testi väärtusega ≥ 3 ng/mL [26].

Väikese riskiga eesnäärme kasvajate diagnoosimiste arv langes S3M-iga 17% (95% CI 7–26) võrreldes nendega, kellel tehti ainult PSA test. Tegemist oli prospektiivse randomiseeritud uuringuga, kuhu oli kaasatud 145 905 meest vanuses 50–69. Mehed kutsuti uuringusse Rootsi rahvastikuregistri alusel. Kõigile tehti PSA test ja S3M-i testid. Esimesed 32 823 meest kaasati uuringusse faasis, kus S3M-i testi algoritmi välja töötati. Hiljem kaasati testi valideerimiseks veel 113 082 meest. Kui PSA kontsentratsioon oli ≥ 3 ng/mL või S3M viitas suure riskiga eesnäärmevähile, suunati patsient uroloogi juurde, kes tegi eesnäärme palpatsiooni, eesnäärmemahu mõõtmise ja eesnäärmebiopsia. Eesnäärmemahuga alla 35 ml võeti 10 eesnäärme süstemaatilist biopsiat ja eesnäärmemahuga üle 35 ml võeti 12 süstemaatilist biopsiat. Kõiki eesnäärmebiopsiaid vaatas üks patoloog. Uroloogile ja patoloogile ei avaldatud patsiendi PSA väärtust ega S3M-i teiste markerite väärtusi. Selle uuringu puudus

on, et tegemist on ainult diagnostilise täpsuse hindamisega. Testi diagnostilise väärtuse hindamine ainult eesnäärmebiopsia võtmisega on küsitav, kuna lõplikku eesnäärmevähi morfoloogiat ei saa eesnäärmebiopsial hinnata.

Ühelgi S3M-i käsitleval uuringul pole pikaajalisi tulemusi, mis näitaksid testi mõju vähispetsiifilisele suremusele ja meeste elukvaliteedile. Sõeluuringuna kasutuselevõtuks eeldatakse lisaks kulutõhususe analüüsi, mida pole S3M-i puhul tehtud. Viimane teadaolev artikkel S3M-i kohta on avaldatud 2018. a [35]. Uurimistöö eesmärk oli analüüsida testi komponente eraldi, kuna seda ei oldud tehtud eelnevates artiklites. Testi täiendati ka HOXB13 geeniga analüüsiga, kuid selle lisamise põhjust pole esitatud. Samas on arutelu mainitud, et HOXB13 geenimutatsiooni esineb populatsioonis vähe ja seetõttu ei ole selle roll tulemustes määrav.

Kokkuvõttes selgus, et S3M-is kasutatud uute biomarkerite (proteiinid ja nukleotiidide polümorfismid) tähtsus on rahvastikupõhises sõeluuringus väike. Kõige enam mõjutasid lõpptulemusi vaba PSA väärtus ja eesnäärmevähk. Seega võib järeldada, et S3M-i korral on kõige tähtsamad juba varem efektiivsust tõestanud komponendid ja uued biomarkerid ei anna rahvastikupõhiseks sõeltestimiseks lisaväärtust.

4.3. Piltagnostika – eesnäärme MRT

Viimase kümnendi jooksul on MRT tehnoloogia arenenud nii palju, et see on muutunud rahvastikupõhises sõeluuringus atraktiivseks meetodiks.

MRT suurt tundlikkust kliiniliselt olulise eesnäärmevähi suhtes on tõendatud mitmes uuringus [36–39]. Näiteks PROMIS-uuringus (ingl *Prostate MR Imaging Study*) ulatus MRT tundlikkus Gleasoni skoorini $\geq 4 + 3$ (ISUP ≥ 3) adenokartsinoomi suhtes kuni 100%-ni [40]. Tegemist oli multitsentrilise uuringuga, kus võrreldi eesnäärme multiparameetrilist MRT-d ja süstemaatilist TRUS-i biopsiat. Referentsväärtuseks võeti kogu eesnäärme 5 mm intervallidega transperineaalsed kaardistusbiopsiad (ingl *template mapping biopsies*).

Randomiseeritud uuringus võrreldi MRT alusel sihitud biopsia (ingl *fusion biopsy*) ja standardse TRUS-biopsia tulemusi [41]. MRT sihitud biopsial leiti kliiniliselt olulisi eesnäärmevähk kasvajaid 12% rohkem ja kliiniliselt ebaolulisi eesnäärmevähk kasvajaid 13% vähem kui TRUS-biopsial. Biopsiate koguarv vähenes 28% võrra.

Magnetuuringu kättesaadavust ja kulu vähendab biparameetrilise magnetomograafia kasutamine multiparameetrilise magnetomograafia asemel. Biparameetrilisel

MRT uuringul pole vaja asetada intravenooset kanüüli kontrastaine manustamiseks. Uuring on 3 korda kiirem (10–15 min) kui multiparameetriline MRT uuring, mistõttu taluvad patsiendid seda paremini.

Biparameetriline MRT uuring on odavam kui multiparameetriline MRT. Praeguseks on ilmunud mitu uuringut, mis näitavad, et mõlema MRT meetodi tundlikkus kliiniliselt oluliste eesnäärmevähi kollete avastamisel on samaväärne [42–44]. Sellest võib loota, et MRT kasutamine eesnäärmevähi sõeluuringus vähendab ebavajalike biopsiate arvu ja seekaudu biopsiatest tulenevaid tüsistusi. See omakorda suurendab sõeluuringusse kaasatust, kuna uuring on mitteinvasiivne ja annab palju informatsiooni.

Lisaks annab MRT eesnäärme kasvaja lokalisatsiooni, mahu ja lokaalse leviku kohta informatsiooni, mis aitab hinnata kasvaja agressiivsust ja suurendab biopsiate edukust.

4.4. PSAD ja ERSPC riskihindamise mudel

Uuringud on näidanud, et PSA ja eesnäärmemahu suhe korreleerub eesnäärmevähi esinemissagedusega [45–47]. Seda parameetrit tähistatakse lühendiga PSAD (ingl *PSA density*, PSA tihedus) ja selle arvutamiseks jagatakse PSA väärtus (ng/ml) eesnäärmemahuga (cm³). Mida väiksem on PSAD, seda väiksem tõenäosus, et PSA tõusu põhjus on eesnäärme pahaloomuline kasvaja. PSAD kasutamine suurendab diagnostilist täpsust ja vähendab ebavajalike biopsiate arvu.

Kuna on näidatud, et eesnäärme palpatsioonil (DRE) alahinnatakse eesnäärmemahutu 25–55%, kui eesnäärmemahut on üle 40 ml [48], siis PSAD arvutamiseks vajaminevat eesnäärmemahutu on mõistlik mõõta eesnäärme transrektaalsel ultraheliuuringul (TRUS). TRUS on ambulatoorselt kergesti tehtav ja odav protseduur. Eesnäärmevähi visualiseerimise kohta ei anna TRUS lisainformatsiooni [49].

Uuringus võrreldi 330 mehe eesnäärmebiopsia tulemusi PSA väärtuse ja PSAD-ga [50]. Biopsiale suunati patsiendid patoloogilise DRE leiu või suurenenud PSA tulemuse tõttu ja ultraheli kontrolli all tehti eesnäärme standardbiopsia kokku 12 bioptaadi võtmisega. Uuritavatest 37%-l esines histoloogia vastuses eesnäärme adenokartsinoom ning selles grupis oli PSA keskmine väärtus 31,6 ng/ml ja keskmine PSAD väärtus 0,83 ng/ml/cm³. Meestel, kellel ei diagnoositud biopsial eesnäärmevähi, oli PSA keskmine väärtus 13,8 ng/ml ja keskmine PSAD 0,24 ng/ml/cm³. Analüüsi tulemusena selgus, et võrreldes PSA kasutamisega suurendab

PSAD kasutamine oluliselt spetsiifilisust sama tundlikkuse juures: AUC (ingl *area under the curve*) oli PSAD kõvera puhul 7% suurem kui PSA kõveral ehk PSAD diagnostiline täpsus oli suurem ($p < 0,001$). Näiteks PSAD väärtuse 0,11 ng/ml/cm³ juures oli eesnäärmevähi leidmise tundlikkus 97% ja spetsiifilisus 34%.

Eesnäärmevähi riskikalkulaatorites PSAD kasutamisel on oluline diagnostiline ja prognostiline väärtus, kuna on leitud ka korrelatsioon PSAD ja agressiivsema eesnäärmevähivormi esinemise ning biokeemilise retsidiivi tekke vahel [51].

Eesnäärmevähi eri diagnostiliste uurimismeetodite tulemused koondatakse riskikalkulaatorite abil. Riskikalkulaatoritest kolm tuntumat on EAU ja AUA ravijuhendis kajastatud ERSPC, PCPT (ingl *Prostate Cancer Prevention Trial*) ja Sunnybrooki riskikalkulaator. Kõik kolm kalkulaatorit võimaldavad arvutada eesnäärmevähi esinemise ja suure riskiga eesnäärmevähi tõenäosuse.

Kalkulaatorites kasutatavad sisendid on vanus, DRE, eesnäärmemaht, PSA ja varasem eesnäärmebiopsia leid. Sunnybrooki riskikalkulaatori puhul ka etniline päritolu, düsuurilised kaebused, perekondlik anamnees ja vaba PSA osakaal. Kuna riskikalkulaatoritega pole tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, siis pole teada nende mõju vähispetsiifilisele suremusele ning rahvusvahelistes ravijuhendites on seetõttu soovitatud kasutada riskikalkulaatoreid vaid lisavahenditena eesnäärmevähi diagnoosimise ja varase avastamise jaoks. Riskikalkulaatorite peamine eesmärk on eesnäärmevähi varase avastamise puhul asjatute biopsiate vältimine.

Seni on avaldatud üks võrdlusuuring ERSPC ja PCPT riskikalkulaatori vahel [2]. ERSPC kalkulaatori AUC oli 0,71 ja PCPT-l 0,64 eesnäärmevähi esinemise koguriski hindamisel. Kliiniliselt olulise eesnäärmevähi esinemise riski hindamisel oli AUC ERSPC korral 0,74 ning PCPT kasutamisel 0,69. Mõlemad erinevused olid statistiliselt olulised ($p < 0,001$).

Kuna ERSPC on välja töötatud suurima valimi pealt ja ainsas teadaolevas võrdlusuuringus näidanud paremust PCPT kalkulaatoriga võrreldes, oleks Eesti eesnäärmevähi varase avastamise katseprojektis sobivaim kasutada ERSPC riskikalkulaatorit.

ERSCP riskikalkulaator on tõlgitud ka eesti keelde ja seda kasutatakse kliinilises praktikas regulaarselt. Lisas 2 on esitatud veebipõhise kalkulaatori kuvatõmmis.

5. Rahvusvaheliste erialaseltside soovitus

PSA määramisel põhineva eesnäärmevähi sõeluuringu põhiprobleem on olnud eesnäärmevähi ülediagnoosimine ja sellest tulenevalt ka üleravimine, nagu ka teiste organsüsteemide sõeluuringute puhul. Ülediagnoosimine tähendab siinsel juhul ebavajalikke eesnäärmebiopsiaid (invasiivseid protseduure) ja üleravimine tähendab kliiniliselt mitteoluliste eesnäärmevähkide ravimist.

Seetõttu andis 2012. a US *Preventive Services Task Force* (USPSTF) soovitus mitte kasutada PSA testi sõeluuringuna [52], kuid pärast seda hakkas USA-s suurenema lokaalselt levinud eesnärmekasvajate ja kauglevikuga eesnärmekasvajate arv [53, 54]. Nüüdseks on USPSTF leevendanud seisukohta sõeltestina PSA kasutamise kohta ning soovitanud individuaalselt hinnata sõeltestimisest tuleneva kasu ja kahju suhet ning seda patsiendiga arutada ja vajaduse korral rakendada [55].

Eesnäärmevähi ülediagnoosimise ja üleravimise vältimiseks on EAU andnud 2019. a soovitus [31] kasutada oportunistliku PSA testimise asemel süstemaatilist rahvastikupõhist eesnäärmevähi sõeluuringut, lähtudes individuaalselt patsiendi riskidest. Riski hinnatakse esmase PSA väärtuse põhjal vanuses 45–50, arvesse võetakse veel perekondlik anamnees eesnäärmevähi ja rinnavähi kohta (BRCA2 geenimutatsioon), etniline päritolu, eesnäärme palpatsiooni leid ja eesnärmemaht.

Nende andmete põhjal kasutatakse edasise riski hindamiseks riskikalkulaatoreid (nt ERSPC). Vajaduse korral tehakse järjest enam ka eesnäärme magnetuuringuid: MRT diagnostiline täpsus on paranenud, mis võimaldab ka vähikoldele suunatud eesnäärmebiopsiate tegemist [31].

EAU eesnäärmevähi ravijuhendis on PSA sõeluuringuna kasutamine sõnastatud järgmiselt: „PSA testi tegemist pakkuda hästi informeeritud meestele, kelle vanus on üle 50 eluaasta või kelle vanus on üle 45 eluaasta ja esimese astme sugulasel on esinenud eesnäärmevähk või kes on Aafrika päritolu vanusega üle 45 eluaasta või mehed üle 40 eluaasta, kellel on BRCA2 geenimutatsioon“ [30].

Tuginedes ERSPC uuringule, on AUA soovitanud meestel eelmainitud riskifaktorite puudumisel vanuses 55–69 a PSA testi teha iga 2 aasta järel. Seda tuleks eelistada iga aasta PSA määramisele, et vähendada kliiniliselt mitteolulise eesnäärmevähi diagnoosimist [34]. AUA eesnäärmevähi ravijuhendis ei soovitata regulaarset PSA testimist meestel vanuses üle 70 eluaasta või oodatava elueaga vähem kui 10–15 a. Viimane soovitus on ka EAU ravijuhendis.

Ebavajalike eesnäärmebiopsiate vältimiseks on EAU andnud tugeva soovitusena pakkuda *riskikalkulaatorite* ja *magnettomograafia* kasutamist asümptomaatilistele meestele, kellel on PSA vahemikus 2–10 ng/ml ja eesnäärme palpatsioon patoloogilise leiuta.

Verest ja uriinist määratavate uute biomarkerite kasutamise kohta on EAU ja AUA andnud nõrga soovitusena, kuna pole uuringuid, mis kajastaksid testide mõju vähispetsiifilisele suuremusele ja patsiendi elukvaliteedile. AUA hinnangul pole lähiajal ka oodata arvestatavaid uusi rahvastikupõhiseid uuringuid eesnäärmevähi sõeltestimise kohta.

Kokkuvõte

PSA analüüs eesnäärmevähi sõeluuringu meetodina vähendab seniste uuringute põhjal 13 aasta järel 21% vähispetsiifilist suuremust, kuid ei vähenda üldsuumust. Samas kaasneb PSA sõeluuringuga eesnäärmevähi ülediagnoosimine ja üleravimine.

Agressiivse eesnäärmevähi varane avastamine vajab komplekssemat lähenemist, mida soovivad ka EAU ja AUA. See tähendab teavitatud nõusolekut osaleda eesnäärmevähi sõeluuringus ja individuaalse riski hindamist (PSA väärtus, perekondlik anamnees, eesnäärme palpatoorne leid, eesnäärmemaht, etniline päritolu), milleks kasutatakse riskikalkulaatoreid ja eesnäärme MRT-d. Selline lähenemine annab võimaluse vähendada kliiniliselt mitteolulise eesnäärmevähi ülediagnoosimist, aga mitte vähendada kliiniliselt olulise eesnäärmevähi diagnoosimist.

6. Eesti katseprojekti kavand

Eesnäärmevähi sõeluuring ehk varase avastamise riiklik programm on otstarbekas algatada Eestis riskipõhise katseprojektina, sest ei ole teada, millise ülesehituse ja korraldusega riskipõhine lähenemine on korruga kõige efektiivsem ja reaalselt elluviidav.

Eesnäärmevähi sihtrühma kuuluvaid mehi vanuses 50–69 eluaastat on Eestis ligikaudu 150 000 ja nad kõik kutsuda ühetaolise ülesehitusega sõeluuringusse ei ole vajalik ega Eesti tervishoiusüsteemile jõukohane.

Nii sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks kui ka kulude kokkuhoiuks on vajalik sihtrühma riskipõhiselt kitsendada, kuid riskipõhise lähenemise kohta ei ole maailmas ühtset ja läbiproovitud seisukohta.

Katseprojekti eesmärk on hinnata, kuidas töötab Eesti tegelikus elus seni enim tõendatud parima teadmise rakendamine ja kui palju meestest osaleb projekti eri etappides.

6.1. Katseprojekti osapooled

Katseprojekti osapooled on perearstikeskused, kes teevad esmase valiku meestest vanuses 50–69 a; piirkondlikud uroloogiakeskused, kus tehakse riskiskoori määramise uuringud; ning Tervise Arengu Instituudi juures asuv Vähi Sõeluuringute Register, mis koondab andmed ja hindab sõeluuringu kasutegurit.

Sihtrühma 150 000 mehe võrdsel jagunemisel Eesti 800 perearstinimistu vahel on keskmises nimistus 190 meest vanuses 50–69 a ja 10% sihtrühma katseprojekti kaasamiseks on vaja kaasata kokku 80 perearstikeskust üle Eesti.

Katseprojekti praktilise juhtimise ja esinduslikkuse huvides on mõistlik kaasata perearstikeskusi nii Tallinnast, kus elab 1/3 elanikest, kui ka väiksematest kohtadest. Katseprojekti loomulikud piirkondlikud diagnostika- ja ravikeskused on Tallinn ja Tartu ning need kaks piirkonda võiksid kaasata vastavalt 10 000 ja 5000 meest, et saavutada 10% sihtrühmast.

Vajalik on määrata piirkondlikud juhtasutused, mis tagaksid kutsutud meeste ühetaolise ja protokollipõhise käsitlemise nii positiivsete esmauuringute tulemuste lahendamiseks kui ka leitud vähijuhtude raviks. Piirkondlikes keskustes (TÜ Kliinikumi

uroloogia ja neerusiirdamise osakond ning Ida-Tallinna Keskhaigla uroloogiakeskus koostöös Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaiglagaga) on vaja tööle võtta sõeluuringu piirkondlikud koordinaatorid, kes jälgivad meeste kaasamist ja korraldavad uroloogile suunatud meestele kõik jätku-uuringud.

6.2. Katseprojekti etapid ja osapoolte ülesanded

1. Eesnäärmevähi sõeluuringu võimaliku sihtrühma moodustab pereõde, kes koostab nimekirja nimistusse kuuluvatest 50–69 a meestest. Pereõde otsib perearsti infosüsteemist ning tervise infosüsteemist, kas ja millal on viimati tehtud PSA test ja kas mehel on diagnoositud eesnäärmevähk. Kui vähk on diagnoositud, tehakse sõeluuringu osaluslehel mehe nime juurde mäрге ja teda ei kutsuta sõeluuringu visiidile.

2. Kui viimase kahe aasta jooksul on tehtud PSA test, otsitakse välja viimase testi tulemus ja see registreeritakse sõeluuringu osaluslehel. Kui viimase kahe aasta jooksul tehtud PSA testi tulemus ei ole teada, kutsutakse mees perearstikeskusse andma PSA testi tarvis vereproovi.

3. Kõik 50–69 a vanused mehed, kel ei ole diagnoositud eesnäärmevähki, kutsutakse sõeluuringu visiidile pereõde juurde, et iga kuu tuleb visiidile 1/10 nimekirja meestest.

4. Sõeluuringu visiidil viib pereõde läbi intervjuu (anamnees, sh küsib, kas on tehtud DRE, biopsia, MRT jne) ja annab infot sõeluuringu kohta. Kui mehe viimase PSA analüüsi tulemus on üle 3,0 ng/ml, suunatakse ta uroloogiaõe vastuvõtule.

5. Kui PSA on alla 0,99, kutsutakse mees perearsti juurde 5 a pärast, kuni ta saab 65-aastaseks; kui PSA on 1,0–1,99, kutsutakse ta perearsti juurde 3 a pärast, kuni ta saab 70-aastaseks; ja kui PSA on 2,0–2,99, kutsutakse ta perearsti juurde 2 a pärast, kuni ta saab 75-aastaseks. Pereõde dokumenteerib PSA väärtused ja intervjuu tulemused perearsti infosüsteemis ning saadab sõeluuringu piirkondlikule koordinaatorile ja Vähi Sõeluuringute Registrisse.

6. Visiidil uroloogiaõe juurde tehakse DRE ja TRUS ning nende alusel arvutatakse ERSPC riskiskoor. Kui ERSPC riskiskoor on alla 12,5%, kutsutakse mees uuesti sõeluuringusse 3 a pärast, kokku kuni 3 korda või kuni mees saab 70-aastaseks. Kui ERSPC riskiskoor on üle 12,5%, suunatakse mees MRT uuringule ja seejärel uroloogi vastuvõtule või vastupidises järjekorras.

7. Olenevalt MRT uuringu ja/või biopsia tulemusest otsustatakse ravi või jälgimise kasuks.

8. Kui uroloogiaõe visiidile suunatud isik ei tulnud planeeritud ajal, helistab sõeluuringu koordinaator järgmisel päeval ja pakub uuringuks uue aja. Kui isik ei ole ka pärast uue aja broneerimist uuringul käinud, loetakse isik mitteosalenuks ja see teave saadetakse nii perearstile kui ka Vähi Sõeluuringute Registrile.

NB! Et sõeluuring kulgeks selles osalevate meeste jaoks sujuvalt, on otstarbekas reserveerida pereõdede, uroloogiaõdede, uroloogide ja MRT-kabineti iganädalast tööajast kindel aeg sõeluuringu meeste tarvis. Eesmärk on vältida ooteaegu ja tagasikutsumisi, mis kindlasti aitab suurendada meeste valmisolekut sõeluuringus korduvalt osaleda.

6.3. Katseprojekti hindamine ja üleminek riiklikule programmile

Katseprojekti käigus selgub Eesti meeste valmisolek osaleda sõeluuringu eri etappides sõltuvalt vanusest, elukohast ja teistest olulistest sotsiaalsetest tunnustest (haridus, emakeel, töötav või pensionär).

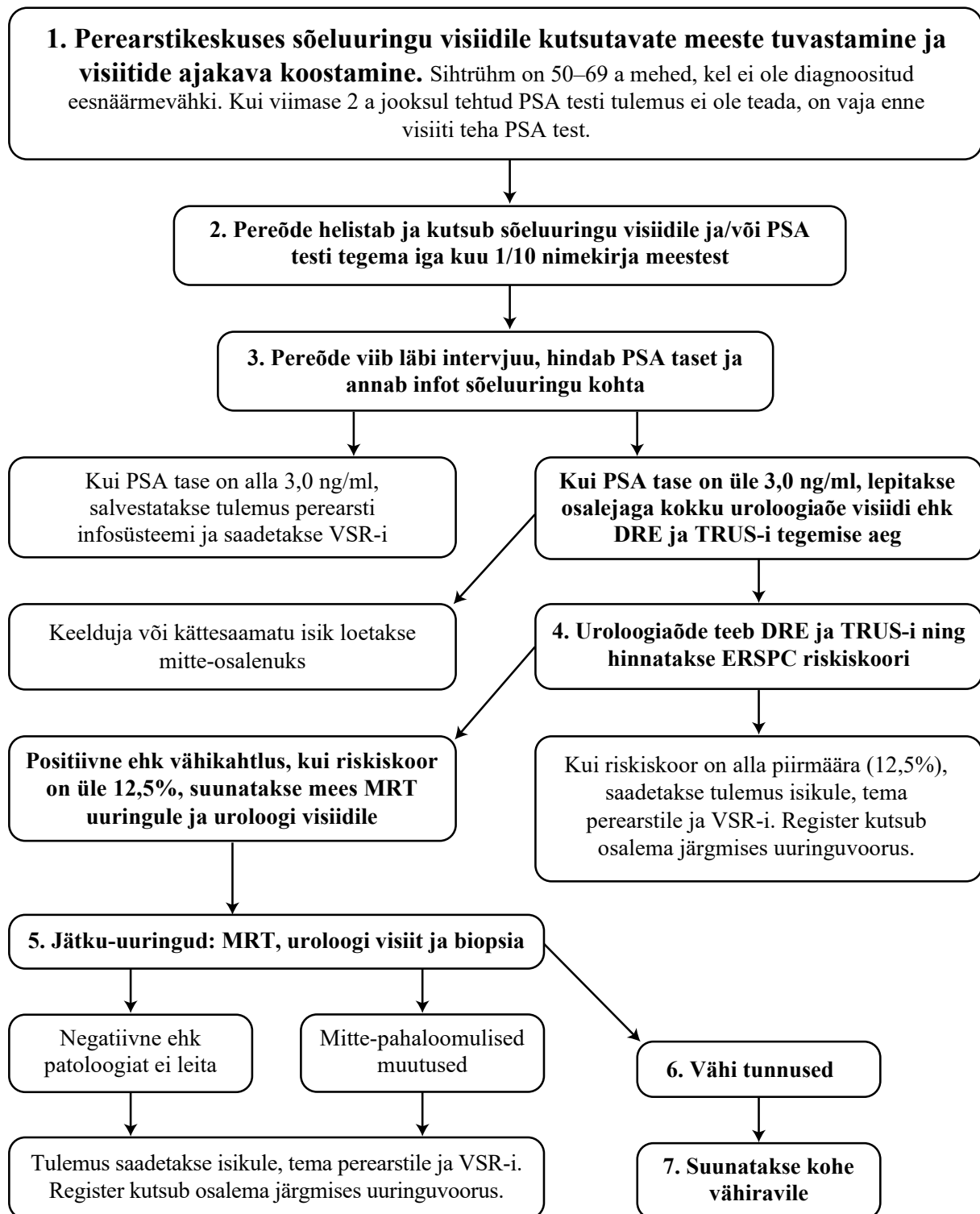
Katseprojekti efektiivsuse mõõdikuks saab Tallinnas ja Tartumaal kaasatud nimistutes leitud uute eesnäärmevähijuhtude arv ja vähijuhtude jaotus staadiumite alusel, kus võrdluseks on ülejäänud Eestis samal ajal leitud vähijuhud 100 000 mehe kohta. See eeldab ladusat infovahetust ja koostööd TAI vähi sõeluuringute registri ja vähiregistri vahel.

Katseprojekti andmete võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad ka usaldusväärsed sisendid tegeliku tervisevõidu hindamiseks ja kulutõhususe arvutamiseks Eesti tingimustes.

Katseprojektis kutsutakse ühe aasta jooksul ühekordsele läbivaatusele kõik mehed vanuses 50–69 eluaastat. Katseprojekti tulemuste ja teadusuuringute alusel on riikliku programmi tarvis vaja kokku leppida kordusuuringute rütm eri riskiskooriga meestele.

Hinnangu kohaselt jagunevad mehed riskiskoori alusel 4–6 eri kordusuuringute rütmiga rühma ja igal kalendriaastal vaadatakse läbi u 20–25% vanuserühma meestest. Selle eelduse paikapidavuse korral on eesnäärmevähi varase avastamise

riikliku programmi kulud 2–3 korda suuremad katseprojekti eelarvest ehk 2–3 mln eurot aastas.



Joonis 2. Eesnäärmevähi sõeluuringu ülesehitus Eestis

DRE – digitaalne rektaalne palpatsioon; MRT – magnetresonantstomograafia; TRUS – transrektaalne eesnäärme ultraheliuuring; VSR – vähi sõeluuringute register

7. Katseprojekti eelarve prognoos

Katseprojekti eesmärk on ühe aasta jooksul läbivaatusele kutsuda 10% meestest vanuses 50–69 a ehk 15 000 meest. Sellest piirmäärast väiksem sihtrühm ei võimalda hinnata meeste osalust eri etappides sõltuvalt vanusest, elukohast ja teistest olulistest sotsiaalsetest tunnustest (haridus, emakeel, töötav või pensionär).

Siin alapeatükis esitatud prognoosid meeste osalusmäära kohta sõeluuringu eri etappides põhinevad eksperdi hinnangutel, mis omakorda toetuvad teadusuuringute tulemustele ja uroloogide ravitöö kogemusele. Katseprojekti üks eesmärk ongi hinnata, kas ja kuidas tuleb üleriikliku programmi algatamise tarvis eksperdiarvamusi muuta.

Eelarve ja töökoormuse arvutamisel on eeldused, et:

- pereõde juurest suunatakse uroloogiaõe juurde riskiskoori määrama ligikaudu 15% meestest, kelle PSA testi tulemus oli üle 3,0 ng/ml;
- uroloogiaõe juurest suunatakse edasi MRT uuringule ja uroloogi visiidile 60% meestest, kellel määrati ERSPC riskiskoor, ehk 7,3% esmase kutse saanud sihtrühma meestest;
- uroloog teeb biopsia pooltele tema juurde suunatud meestele ehk 3,6%-le esmase kutse saanud sihtrühma meestest.

Tabel 1. Loodetav hõlmatus ja osalejate koguarv etappide kaupa

	Osalusmäär ja arv
Pereõde helistab kõigile tema nimistus olevatele meestele vanuses 50–69 ning kutsub sõeluuringu visiidile ja PSA testi tegema	Visiidile tuleb 90% ehk 13 500 meest
Uroloogiaõe visiidile suunatakse mehed, kelle PSA testi tulemus on üle 3,0 ng/ml	Edasi suunatakse 15% ehk 2025 meest
Uroloogiaõe visiidil tehakse DRE, TRUS ja arvutatakse ERSPC riskiskoor	Visiidile tuleb 90% ehk 1823 meest
Suunatakse MRT uuringule ja uroloogi visiidile	60% ehk 1094 meest
Vajab biopsiat ja jätku-uuringuid	50% ehk 547 meest

Katseprojekti kogukulud koosnevad eri etappides tehtud terviseuuringute otsekuludest (tabel 2) ja projekti üldkuludest.

Tabel 2. Katseprojekti terviseuuringutega seotud kulud etappide kaupa

	Ühikute arv	Kulu (EUR)	Arvutuse alus
Pereõdede tööaeg (t)	7500	165 000	30 min mehe kohta (helistamine + pereõe visiit); pereõe ületunnitöö (kood 3068), tunnitasu 22 eurot
PSA testide arv	10 000	150 000	Hinnangu kohaselt 2/3-l meestest* ei ole PSA testi tulemus teada ja neil tuleb test uuesti teha. PSA testi (kood 66707) maksumus 9 eurot + verevõtu vahendid ja aeg; kokku 15 eurot
Uroloogiaõe tööaeg (t)	912	20 064	30 min mehe kohta (sh DRE ja riskiskoor), tunnitasu 22 eurot
TRUS-i uuring	1823	32 814	Rektaalne ultraheliuuring (kood 7960) 18 eurot
MRT natiivis	1094	259 278	bpMRT (kood 79203) 237 eurot
Uroloogi visiidid	1094	35 008	30 min mehe kohta (sh vajaduse korral biopsia); eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) 2 korda; kokku 32 eurot
Biopsiad	547	241 774	TRUS + 12 proovi (koodid 7960 + 7891 + 11 x 7897), kokku 442 eurot
Kokku		903 938	

* Hinnangu kohaselt pooltel meestest on PSA tehtud 2 aasta jooksul, kuid tulemust ei leita neist 1/3-l.

Projekti üldkuludeks hindame kokku 140 000 eurot, sinna kuuluvad:

- projekti koordineerimise kulud Tallinnas ja Tartus 40 000 eurot;
- pereõdede koolitus 20 000 eurot;
- digilahenduste väljatöötamine infovahetuseks, sh Vähi Sõeluuringute Registriga 80 000.

Kokkuvõttes on eesnäärmevähi varase avastamise üheaastase katseprojekti kulu suurusjärgus 1 000 000 eurot.

8. Järeldused ja soovitused

Raporti eesmärk oli ajakohastada hinnang eesnäärmevähi varase avastamise meetodite kasuteguri kohta² enne haigustunnuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning analüüsida võimaliku sõeluuringu rakendusvõimalusi Eestis.

Järeldused tuginevad teaduskirjandusele, rahvusvaheliste ravijuhendite soovitustele ja seni läbiviidud sõeluuringute tulemustele. Teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel esitatakse soovitusena ettepanek eesnäärmevähi varase avastamise katseprojekti algatamiseks.

1. Eesnäärmevähi heterogeenne iseloom muudab keeruliseks selle diagnoosimise ja ravimise tasakaalupunkti leidmise. Väheagressiivse eesnäärmevähi diagnoosimine ja ravi põhjustavad asjatuid invasiivseid protseduure (eesnäärmebiopsia, radikaalne prostatektoomia, eesnäärme kiiritusravi), mis omakorda vähendavad patsiendi elukvaliteeti. Samas on vajalik leida varases staadiumis agressiivsed eesnäärmevähivormid, kuna varases staadiumis ravitud eesnäärmevähiga kaasneb vähem raviga seotud tüsistusi ja väheneb suremus.
2. Viimase 5–10 a jooksul avaldatud teaduskirjandus uute võimalike eesnäärmevähi biomarkerite kohta ei ole näidanud, et mõni uus meetod oleks teistest efektiivsem. Põhjus on, et uusi biomarkereid hindavad uuringud pole pikaajaliste tulemustega ja pole hinnatud uute biomarkerite mõju vähispetsiifilisele suremusele.
3. Ainuüksi PSA testil põhinev sõeluuring ei ole eesnäärmevähi suhtes spetsiifiline ega efektiivne ja põhjustab palju ülediagnoosimist ja üleravimist. Seetõttu on rahvusvahelises teaduskirjanduses kujunenud konsensus, et PSA uuringut tuleb kombineerida anamneesi ja kliiniliste lisauuringute tulemustega, mis aitavad leida agressiivsed vähivormid.
4. Eesnäärmevähi varaseks avastamiseks on vaja õigel ajal kaasata piltdiagnostika meetodeid, mis annavad informatsiooni kasvaja lokalisatsiooni, mahu ja lokaalse leviku kohta. MRT areng viimasel kümnendil on muutnud selle eesnäärmevähi sõeluuringus atraktiivseks meetodiks. MRT on suure tundlikkusega kliiniliselt oluliste eesnäärmevähkide suhtes ja selle sihipärasel rakendamisel suureneb sihitud biopsiate tulemuslikkus, samas biopsiate üldarv väheneb.

² Tegemist on nn jätkuraportiga Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühma 2017. a raportile „Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis“, kus hinnati tõendusmaterjali PSA testi efektiivsuse ja kulude kohta eesnäärmevähi sõeluuringus.

5. Rahvusvahelised erialaseltsid soovivad eesnäärmevähi sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks, terviseriskide vähendamiseks ja kulude kokkuhoiduks sihtrühma riskipõhiselt kitsendada ja kasutada piltdiagnostikat, kuid riskipõhise lähenemise ja piltdiagnostika kombineerimise kohta ei ole maailmas ühtset ja läbiproovitud seisukohta.
6. Teadaolevalt ei ole praegu ühtegi üleriiklikku ja rahvastikupõhist eesnäärmevähi sõeluuringut algatatud, kuid sõeluuringu teaduslikud programmid on käigus. Reaalses elus on probleem sihtrühma madal sõeluuringus osalemise määr. See on kindlasti seotud seniste sõeluuringute ülesehitusega, mis ei ole taganud tervisekasu ülekaalu terviseriskide ees.
7. Esmaste valepositiivsete tulemuste ja sellest tuleneva ülediagnoosimise ja ülerravimise vähendamiseks tuleks sõeluuringusse kaasata ainult agressiivse eesnäärmevähi riskiga mehed ja kasutada valikmeetodina riskihindamise mudelit koos MRT uuringuga.

Soovitused

Enne Eestis eesnäärmevähi varase avastamise programmi üleriigilist algatamist on otstarbekas korraldada katseprojekt, et testida parima teadmise alusel korraldatava sõeluuringu efektiivsust ja tehtavust.

1. Ettepanek on katseprojekt korraldada valimiga, kuhu kuulub sihtrühma Eesti meestest 10%, selle täitmiseks kaasatakse 80 perearstikeskust üle Eesti.
2. Katseprojekti osapooled on perearstikeskused, kes teevad esmase valiku sihtrühma meestest; piirkondlikud uroloogiakeskused Tallinnas ja Tartus, kus tehakse riskiskoori määramise uuringud; ning TAI juures asuv vähi sõeluuringute register, mis koondab andmed ja hindab sõeluuringu kasutegurit.
3. Katseprojekti käigus selgub meeste valmisolek osaleda sõeluuringu eri etappides sõltuvalt vanusest, elukohast ja teistest olulistest sotsiaalsetest tunnustest.
4. Katseprojekti efektiivsuse mõõdikuks saab Tallinnas ja Tartumaal kaasatud nimistutes leitud uute eesnäärmevähijuhtude arv ja vähijuhtude jaotus staadiumite alusel, kus võrdluseks on ülejäänud Eestis samal ajal leitud vähijuhud 100 000 mehe kohta.
5. Katseprojekti andmete võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad ka usaldusväärsed sisendid tegeliku tervisevõidu hindamiseks ja kulutõhususe arvutamiseks Eesti tingimustes.

Kasutatud kirjandus

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427906/>
2. Foley, R. W., Maweni, R. M., Gorman, L., Murphy, K., Lundon, D. J., Durkan, G., Power, R., O'Brien, F., O'Malley, K. J., Galvin, D. J., Brendan Murphy, T., & William Watson, R. (2016). European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU International*, 118(5). <https://doi.org/10.1111/bju.13437>
3. Osses, D. F., Remmers, S., Schröder, F. H., van der Kwast, T., & Roobol, M. J. (2019). Results of Prostate Cancer Screening in a Unique Cohort at 19 yr of Follow-up. *European Urology*, 75(3), 374–377. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.053>
4. Pinsky, P. F., Prorok, P. C., Yu, K., Kramer, B. S., Black, A., Gohagan, J. K., Crawford, E. D., Grubb, R. L., & Andriole, G. L. (2017). Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer*, 123(4), 592–599. <https://doi.org/10.1002/cncr.30474>
5. Kjellman, A., Akre, O., Norming, U., Törnblom, M., & Gustafsson, O. (2009). 15-Year Follow-up of a Population Based Prostate Cancer Screening Study. *Journal of Urology*, 181(4), 1615–1621. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.115>
6. Labrie, F., Candas, B., Cusan, L., Gomez, J. L., Bélanger, A., Brousseau, G., Chevrette, E., & Lévesque, J. (2004). Screening Decreases Prostate Cancer Mortality: 11-Year Follow-Up of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate*, 59(3), 311–318. <https://doi.org/10.1002/pros.20017>
7. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK20: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud valitud paikme, soo ja maakonna järgi.
8. Bill-Axelson, A., Holmberg, L., Garmo, H., Taari, K., Busch, C., Nordling, S., Häggman, M., Andersson, S.-O., Andrén, O., Steineck, G., Adami, H.-O., & Johansson, J.-E. (2018). Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine*, 379(24), 2319–2329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1807801>
9. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
10. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. In *European Journal of Cancer* (Vol. 103, pp. 356–387). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>

11. Innos K, Baburin A, Kotsar A, Eiche IE, Lang K (2017) Prostate cancer incidence, mortality and survival trends in Estonia, 1995–2014, *Scandinavian Journal of Urology*, 51:6, 442-449, DOI: 10.1080/21681805.2017.1392600
12. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging. *Cancer*. 2003;98:1169–78. doi:10.1002/cncr.11635.
13. Bell KJLL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J cancer*. 2015;137:1749–57. doi:10.1002/ijc.29538.
14. Hoffman RM. Screening for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2013–9. doi:10.1056/NEJMcp1103642.
15. Cancer Research UK. Prostate cancer survival statistics. Prostate cancer survival statistics. 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/survival#heading=Three>. Accessed 15 Mar 2017.
16. Mottet N, Bellmunt J, Briers E. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer. Press. 2015. doi:10.1016/j.eururo.2007.09.002.
17. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1228–42. doi:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
18. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:823–7.
19. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1:CD004720. doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3.
20. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico A V, Volk RJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:70–98. doi:10.3322/caac.20066
21. Razmaria AA. Prostate Cancer Screening. *JAMA*. 2015;314:2096. doi:10.1001/jama.2015.15295.
22. Tosoian JJ, Carter HB, Lepor A, Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol*. 2016;13:205–15. doi:10.1038/nrur.2016.45.
23. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190:419–26. doi:10.1016/j.juro.2013.04.119.
24. Iremashvili V, Soloway MS, Pelaez L, Rosenberg DL, Manoharan M, Schroder FH, et al. Comparative Validation of Nomograms Predicting Clinically Insignificant Prostate Cancer. *Urology*. 2013;81:1202–8. doi:10.1016/j.urology.2013.01.062.
25. Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2009;6:255–61. doi:10.1038/nrur.2009.40.
26. Grönberg H, Adolfsson J, Aly M, Nordström T, Wiklund P, Brandberg Y, et al. Prostate cancer screening in men aged 50-69 years (STHLM3): A prospective population-based diagnostic study. *Lancet Oncol*. 2015;16:1667–76. doi:10.1016/S1470-2045(15)00361-7.

27. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, 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. doi:10.1001/jama.294.1.66.
28. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, 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. doi:10.1016/0090-4295(93)90359-I.
29. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994;151:1283–90. <http://europepmc.org/abstract/med/7512659>. Accessed 10 Jul 2015.
30. EAU Guidelines: Prostate Cancer | Uroweb. (n.d.). Retrieved November 15, 2020, from <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
31. Gandaglia, G., Albers, P., Abrahamsson, P. A., Briganti, A., Catto, J. W. F., Chapple, C. R., Montorsi, F., Mottet, N., Roobol, M. J., Sønksen, J., Wirth, M., & van Poppel, H. (2019). Structured Population-based Prostate-specific Antigen Screening for Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2019. *European Urology*, 76(2), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.04.033>
32. Arnsrud Godtman, R., Holmberg, E., Lilja, H., Stranne, J., & Hugosson, J. (2015). Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *European Urology*, 68(3), 354–360. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.006>
33. Hugosson, J., Roobol, M. J., Månsson, M., Tammela, T. L. J., Zappa, M., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Carlsson, S. V., Talala, K. M., Lilja, H., Denis, L. J., Recker, F., Paez, A., Puliti, D., Villers, A., Rebillard, X., Kilpeläinen, T. P., Stenman, U. H., ... Auvinen, A. (2019). A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer(Figure presented.). *European Urology*, 76(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>
34. Prostate Cancer: Early Detection Guideline - American Urological Association. (n.d.). Retrieved November 15, 2020, from <https://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-early-detection-guideline>
35. Ström, P., Nordström, T., Aly, M., Egevad, L., Grönberg, H., & Eklund, M. (2018). The Stockholm-3 Model for Prostate Cancer Detection: Algorithm Update, Biomarker Contribution, and Reflex Test Potential. *European Urology*, 74(2), 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.028>
36. Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., Collaco-Moraes, Y., Ward, K., Hindley, R. G., Freeman, A., Kirkham, A. P., Oldroyd, R., Parker, C., & Emberton, M. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet*, 389(10071), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
37. Hamoen, E. H. J., De Rooij, M., Witjes, J. A., Barentsz, J. O., & Rovers, M. M. (2015). Use of the prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) for prostate cancer detection

- with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. In *European Urology* (Vol. 67, Issue 6, pp. 1112–1121). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.033>
38. Rastinehad, A. R., Waingankar, N., Turkbey, B., Yaskiv, O., Sonstegard, A. M., Fakhoury, M., Olsson, C. A., Siegel, D. N., Choyke, P. L., Ben-Levi, E., & Villani, R. (2015). Comparison of multiparametric mri scoring systems and the impact on cancer detection in patients undergoing MR us fusion guided prostate biopsies. *PLoS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143404>
 39. Woo, S., Suh, C. H., Kim, S. Y., Cho, J. Y., & Kim, S. H. (2017). Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis. In *European Urology* (Vol. 72, Issue 2, pp. 177–188). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.042>
 40. Norris, J. M., Carmona Echeverria, L. M., Bott, S. R. J., Brown, L. C., Burns-Cox, N., Dudderidge, T., El-Shater Bosaily, A., Frangou, E., Freeman, A., Ghei, M., Henderson, A., Hindley, R. G., Kaplan, R. S., Kirkham, A., Oldroyd, R., Parker, C., Persad, R., Punwani, S., Rosario, D. J., ... Emberton, M. (2020). What Type of Prostate Cancer Is Systematically Overlooked by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? An Analysis from the PRO-MIS Cohort. *European Urology*, 78(2), 163–170. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.029>
 41. Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., Briganti, A., Budäus, L., Hellawell, G., Hindley, R. G., Roobol, M. J., Eggener, S., Ghei, M., Villers, A., Bladou, F., Villeirs, G. M., Viridi, J., Boxler, S., Robert, G., ... Moore, C. M. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*, 378(19). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801993>
 42. Cho, J., Ahn, H., Hwang, S. Il, Lee, H. J., Choe, G., Byun, S. S., & Hong, S. K. (2020). Biparametric versus multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: detection of clinically significant cancer in a perfect match group. *Prostate International*. <https://doi.org/10.1016/j.prnil.2019.12.004>
 43. Gatti, M., Faletti, R., Callaris, G., Giglio, J., Berzovini, C., Gentile, F., Marra, G., Misischi, F., Molinaro, L., Bergamasco, L., Gontero, P., Papotti, M., & Fonio, P. (2019). Prostate cancer detection with biparametric magnetic resonance imaging (bpMRI) by readers with different experience: performance and comparison with multiparametric (mpMRI). *Abdominal Radiology*, 44(5), 1883–1893. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01934-3>
 44. Scialpi, M., Prosperi, E., D'andrea, A., Martorana, E., Malaspina, C., Palumbo, B., Orlandi, A., Falcone, G., Milizia, M., Mearini, L., Aisa, M. C., Scialpi, P., De Dominicis, C., Bianchi, G., & Sidoni, A. (2017). Biparametric versus multiparametric mri with non-endorectal coil at 3t in the detection and localization of prostate cancer. *Anticancer Research*, 37(3), 1263–1271. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11443>
 45. Allan, R. W., Sanderson, H., & Epstein, J. I. (2003). Correlation of minute (0.5 mm or less) focus of prostate adenocarcinoma on needle biopsy with radical prostatectomy specimen: Role of prostate specific antigen density. *Journal of Urology*, 170(2 I). <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000074747.72993.cb>
 46. Benson, M. C., Ihn Seong Whang, Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S. A., Olsson, C. A., & Cooner, W. H. (1992). Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign

prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Journal of Urology*, 147(3 II). [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)37393-7](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)37393-7)

47. Veneziano, S., Pavlica, P., Querze, R., Nanni, G., Lalanne, M. G., & Vecchi, F. (1990). Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: Usefulness in diagnosis of prostate cancer. *European Urology*, 18(2). <https://doi.org/10.1159/000463885>
48. Roehrborn, C. G., Girman, C. J., Rhodes, T., Hanson, K. A., Collins, G. N., Sech, S. M., Jacobsen, S. J., Garraway, W. M., & Lieber, M. M. (1997). Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology*, 49(4), 548–557. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00031-9](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00031-9)
49. Smeenge, M., Barentsz, J., Cosgrove, D., De La Rosette, J., De Reijke, T., Eggener, S., Frauscher, F., Kovacs, G., Matin, S. F., Misch, M., Pinto, P., Rastinehad, A., Rouviere, O., Salomon, G., Polascik, T., Walz, J., Wijkstra, H., & Marberger, M. (2012). Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: Report from a Consensus Panel. In *BJU International* (Vol. 110, Issue 7). <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x>
50. Ghafoori, M., Varedi, P., Hosseini, S. J., Asgari, M., & Shakiba, M. (2009). Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *Urology Journal*, 6(3). <https://doi.org/10.22037/uj.v6i3.394>
51. Radwan, M. H., Yan, Y., Luly, J. R., Figenshau, R. S., Brandes, S. B., Bhayani, S. B., Bullock, A. D., Liefu, Y., Andriole, G. L., & Kibel, A. S. (2007). Prostate-Specific Antigen Density Predicts Adverse Pathology and Increased Risk of Biochemical Failure. *Urology*, 69(6). <https://doi.org/10.1016/j.urol.2007.01.087>
52. Moyer, V. A. (2012). Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 157, Issue 2, pp. 120–134). American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>
53. Gaylis, F. D., Choi, J. E., Hamilton, Z., Dato, P., Cohen, E., Calabrese, R., Prime, H., Rosenbaum, A., & Kader, A. K. (2017). Change in prostate cancer presentation coinciding with USPSTF screening recommendations at a community-based urology practice. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 35(11), 663.e1-663.e7. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.06.059>
54. Hu, J. C., Nguyen, P., Mao, J., Halpern, J., Shoag, J., Wright, J. D., & Sedrakyan, A. (2017). Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncology*, 3(5), 705–707. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5465>
55. Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., Bibbins-Domingo, K., Caughey, A. B., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Ebell, M., Epling, J. W., Kemper, A. R., Krist, A. H., Kubik, M., Seth Landefeld, C., Mangione, C. M., Silverstein, M., Simon, M. A., Siu, A. L., & Tseng, C. W. (2018). Screening for prostate cancer USP preventive services task force recommendation statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(18), 1901–1913. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

Hinnata eesnäärmevähi varase avastamise uute meetodite rakendamise seotud tervisekasu ja võimalikke tervisekahjusid, kulutõhusust ja maksumust Eestis võrreldes tavapraktikaga.

Taust

Eesnäärmevähk on üks levinumaid vähivorme maailmas. Eesti meestel diagnoositi 2016. a kokku 1164 eesnäärmevähi esmasjuhtu, mis moodustas 26% kõigist vähijuhitudest. Eesnäärmevähi avaldumus ja suremus Eestis on üks suuremaid Euroopas.

Diagnostikas on ajalooliselt tuginetud kliiniliste sümptomite esinemisele ja alates 1980-ndate lõpust prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) määramisele. PSA testi kasutusega on kaasnenud eesnäärmevähi oluliselt rohkem avastatud. Eestis on eesnäärmevähi varane diagnostika korraldatud eelkõige oportunistliku ehk võimaluspõhise sõeluuringuna, kus PSA testi määrab pere- või eriarst.

Teema olulisus

Oportunistliku skriiningu puudus on väike hõlmatus ja riskirahvastiku ebavõrdne ligipääs sõeluuringule. Organiseeritud rahvastikupõhise sõeluuringu eesmärk on vähispetsiifilise suremuse ja üldsuremuse vähendamine haiguse varasema diagnoosimise ja raviga.

Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühm avaldas 2017. a raporti „Organiseeritud sõeluuring eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks Eestis“, kus hinnati tõendusmaterjali PSA testi efektiivsuse ja kulude kohta selle, kui kasutada seda eesnäärmevähi sõeluuringus. Selgus, et kuna organiseeritud sõeluuringust ei tule võitu kvaliteetsetes eluaastates, kuid kaasneb suurem kulu, ei ole Eestis põhjendatud rakendada PSA testil põhinevat organiseeritud sõeluuringut eesnäärmevähi varaseks diagnoosimiseks. Efektivsem ja odavam on jätkata oportunistliku sõeluuringu ehk võimaluspõhise testimisega.

Tehnoloogiad

Selle teema kontekstis on hinnatavad tervisetehnoloogiad testid, mida viimasel aastakümnel on välja töötatud eesnäärmevähi varaseks diagnostikaks ja pakutud eesnäärmevähi sõeluuringus kasutamiseks.

Sihtrühm

Teaduskirjanduse põhjal on eesnäärmevähisõeluuringu sihtrühm mehed alates 50. eluaastast.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Millised on uued eesnäärmevähi diagnostilised meetodid ja testid, mida võiks kasutada eesnäärmevähi organiseeritud sõeluuringus?

Lahendus: Teaduskirjanduse alusel kirjeldatakse eesnäärmevähi varase diagnostika meetodeid, nende valiidsust ja täpsust ning võimalikku kasutamist sõeluuringus.

2. Milline on olemasolev tõendus uute testide kasutamise efektiivsuse ja ohutuse kohta eesnäärmevähi sõeluuringus?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kandidaattestide efektiivsuse ja ohutuse kohta ning tehakse kokkuvõtte uuringutulemustest.

3. Milline on olemasolev tõendus testide kulutõhususe kohta sõeluuringus?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kandidaattestide kulutõhususe kohta ja tehakse kokkuvõtte uuringutulemustest.

4. Milline on kandidaattestide efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sõeluuringus PSA testi kasutamisega?

Lahendus: Teaduskirjanduse alusel hinnatakse kandidaattestide lisatavat tervisevõitu ja kulutõhusust võrreldes tavapraktikaga

5. Milline on optimaalne eesnäärmevähi sõeluuringu korraldus Eestis?

Lahendus: Teaduskirjanduse ja teiste maade kogemuse alusel kirjeldatakse sõeluuringu ülesehitust ja antakse soovitusel sõeluuringu rakendamiseks: vanuserühm ja sõelumise intervall, korralduslikud ja kättesaadavuse aspektid.

6. Kui palju Eesti sõeluuringu läbiviimine maksab?

Lahendus: Koostatakse eelarvemõjude analüüs optimaalse sõeluuringumudeli rakendamiseks ja hinnatakse lisanduvate tervishoiuteenuste mahtu.

Lisa 2. ERSCP riskihindamise kalkulaator

Rotterdami Eesnäärmevähi Teadusuuringute Sihtasutus koostöös Euroopa Eesnäärmevähi Randomiseeritud Sõeluuringuga on koostanud veebipõhise riskikalkulaatori, mis on kättesaadav veebiaadressil

<https://www.eesnaarmevahk-riskikalkulaator.ee/seven-prostate-cancer-risk-calculators>

The screenshot shows a web browser window displaying the SWOP website. The page title is "Eesnäärmevähi riskikalkulaator, sh tulevikuriski kalkulaator". The website header includes the SWOP logo, the name "Rotterdami Eesnäärmevähi Teadusuuringute Sihtasutus", and a search bar. The main content area is divided into a left sidebar with a "Sisu" (Contents) section and a main text area. The "Sisu" section lists: Riskikalkulaatorid, Aktiivne jälgimine ja Projekt PRIAS, Teadustööde loetelu, Meditsiinilised alganded, Meist, and Teave Patsiendile. The main text area contains several sections: "Eesnäärmevähi riskikalkulaator, sh tulevikuriski kalkulaator", "Riskikalkulaator 1 – üldise tervise kalkulaator", "Riskikalkulaator 2 – PSA riskikalkulaatoris", "Riskikalkulaator 3 ja 4, TRUS või DRE", "Riskikalkulaator 3 ja 4, TRUS või DRE ja Phi testi tulemus:", "Riskikalkulaator 5", and "Riskikalkulaator 6". The right sidebar contains "Kontaktandmed" (Contact information) for Monique Roobol and "Teie tagasiside" (Your feedback) section.

Sisu

- Riskikalkulaatorid
- Aktiivne jälgimine ja Projekt PRIAS
- Teadustööde loetelu
- Meditsiinilised alganded
- Meist
- Teave Patsiendile

Eesnäärmevähi riskikalkulaator, sh tulevikuriski kalkulaator

Riskikalkulaator 1 – üldise tervise kalkulaator on algpunkt, milles keskendutakse perekonnaanamneesile, vanusele ja urineerimisega seotud terviseprobleemidele.

Riskikalkulaator 2 – PSA riskikalkulaatoris vaadeldakse prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) sisaldust patsiendi veres, et aidata ennustada, kas seisund vajab lisauringuid.

Riskikalkulaator 3 ja 4, TRUS või DRE: Need kaks riskikalkulaatorit on kombineeritud ühiseks mudeliks ja mõeldud kasutamiseks meestel, kellel ei ole tehtud eesnäärmebiopsiat või ei ole varasema biopsiaga pahaloomulisust tuvastatud. Eesnäärmemahu hindamisel saab selle kalkulaatori puhul kasutada, kas TRUS või DRE leidu, märkides eesnäärmemahuks 25, 40 või 60 ml. Eesnäärmemahu arvestamine riski kalkuleerimisel lisab täpsust biopsiaga tuvastatava (potentsiaalselt agressiivse) eesnäärmevähi leidmiseks. Olemasolev info on võimalik kalkulaatorisse sisestada samm-sammult ja lähtuvalt sisestatud andmetest annab kalkulaator hinnangu, milline on risk biopsiaga tuvastatava (potentsiaalselt agressiivse) eesnäärmevähi olemasoluks.

Riskikalkulaator 3 ja 4, TRUS või DRE ja Phi testi tulemus: Selle riskikalkulaatori puhul on võimalik riski arvestamisel lisada ka nn. eesnäärme tervise indeks (Prostate Health Index (Phi)), mille näol on tegemist vereanalüüsiga ja mis võib mõnevõrra suurendada kalkulaatori ennustustäpsust.

Riskikalkulaator 5 arvutab mitteagressiivse eesnäärmevähi võimalikkust. Selline vähk ei pruugi kohest ravi vajada.

Riskikalkulaator 6 on uusim versioon. See arvutab mehe tulevikuriski järgmise nelja aasta kohta, arvestades vanust, prostataspetsiifilist antigeeni, rektaalselt eesnäärmeuringut, perekonnaanamneesi, eesnäärme mahtu ja eelneva biopsia vastust.

Kontaktandmed

Monique Roobol
Riskikalkulaatori administraator
info@prostatecancer-riskcalculator.com

Teie tagasiside

Rääkige meile, mida te arvate riskikalkulaatoritest ja milline on olnud teie kasutuskogemus.

Me oleme teile tagasiside eest tänulikud.

Early detection of prostate cancer

Summary

Prostate cancer is the most common cancer among men and is one of the top three causes of cancer mortality. In men with localized disease, cancer-specific survival rates exceed 95% at 5-year follow-up regardless of the therapeutic approach, whereas in metastatic disease, the 5-year survival is less than 30%.

Objective: The aim of this health technology assessment was to analyse the health benefits and risks of using prostatic specific antigen (PSA) and new biomarkers in screening of prostate cancer, and the budget impact of the interventions from the perspective of Estonian Health Insurance Fund.

Methods: A systematic review of studies on effectiveness of targeted screening of prostate cancer was conducted. In parallel, a systematic review of cost-effectiveness studies was conducted about the use of PSA and other tests in screening for prostate cancer.

Results: Screening based on multiple PSA testing rounds reduces cancer-specific mortality in asymptomatic men aged between 55 and 69 yr. There is no evidence about the usefulness of other potential biomarkers of prostate cancer in the context of screening.

Recent modeling efforts that accounted for differences in the study design of major clinical trials on prostate cancer screening established a relative risk reduction in prostate cancer mortality ranging between 25% and 30%. The results of two meta-analyses of randomized studies assessing the role of PSA screening demonstrate that, when considering studies at a low risk of bias, PSA screening leads to a small but significant reduction in the risk of dying from prostate cancer over 10 years.

PSA should be considered in the context of other clinical characteristics such as age, family history, ethnicity, digital rectal examination and prostate volume. Several tools such as Rotterdam ERSPC risk calculators account for these parameters. The use of risk stratification tools may allow up to 34% of men to safely avoid prostate biopsy and, diagnosis of up to 20% of insignificant prostate cancer could be avoided (at the cost of missing only 2% significant disease). These models have been updated recently to include information obtained at magnetic resonance imaging.

Conclusions: Implementation of prostate-specific antigen (PSA)-based screening should be considered at a population level. Men at risk of prostate cancer should have a baseline PSA blood test. The level of this test, combined with family history, ethnicity, and other factors, can be used to determine subsequent follow-up. Magnetic resonance imaging scans should be used to determine which men need biopsy and how any cancers should be treated.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>

Citation: Veskimäe P, Žarkovski M, Kivi M, Kiivet R. *Eesnäärmevähi varane avastamine*. TTH49. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

