

## MELBOURNE'I KONSENSUSSEISUKOHT EESNÄÄRMEVÄHI TESTIMISE KOHTA

### Eesnäärmevähi maailma- kongressil (Melbourne, 7.–10. august 2013) ekspertide esitatud konsensusvaade eesnäärmevähi varajaseks avastamiseks

Juhendite hiljutiste seisukohtade ja soovitude tõttu on tekkinud segadus ja vastuolud prostataspetsiifilise antigeeni (*prostate specific antigen*, PSA) testi kasutamisel esnäärmevähi varajaseks avastamiseks. Hoolimata suure usaldusväärsusega tõendustest PSA testimise kohta skriininguvahendina ja tulevikuriski ennustajana, on USA ennetusteenuste rakkerühm (UPSTF) kutsunud üles täielikult loobuma PSA testimisest (1) ning võtnud seeläbi paljudelt meestelt võimaluse üheskoos tervishoiutöötajaga otsuste tegemiseks (*shared decision-making*). Teised institutsioonid, Ameerika uroloogiaassotsiatsioon (AUA), USA vähi kõikehõlmav riiklik võrgustik (NCCN) ja Euroopa uroloogiaassotsiatsioon (EAU), toetavad PSA skriiningu rolli, kuigi teevad seda mõneti vastuoluliste soovitusetega. Enamiku juhendite vastavaid seisukohti on sellised, mis toetavad üheskoos tervishoiutöötajaga otsuste tegemist PSA testimise abil.

**2013. aastal Melbourne'is toimunud ülemaailmsel esnäärmevähi kongressil** kohtusid maailma juhtivad esnäärmevähi spetsialistid, et arutada erinevaid vastuolulisi ja segadust tekitavaid seisukohti, ning selle tulemusel sõnastati alljärgnevad konsensusseisukohad PSA-testi kasutamise kohta. Nende seisukohtade eesmärgiks on tuua selgust olemasolevate juhtnööridega seotud segadusse ning esitada mõistlikke

soovitusi esnäärmevähi varaseks avastamiseks tänapäeval.

**I konsensusseisukoht: 1. klassi tõendused näitavad, et meestel vanuses 50–69 eluaastat vähendab PSA testimine esnäärmevähi vähispetsiifilist suremust ja metastaatilise esnäärmevähi haigestumust.** Euroopa juhuslikustatud uuringus esnäärmevähi skriiningu kohta (ERSPC) tuvastati, et skriining vähendas ravikavatsuse alusel tehtud analüüsi põhjal metastaatilisi haigusjuhte ja esnäärmevähi põhjustatud suremust vastavalt kuni 30% ja 21% ning veelgi enam pärast tulemuste kohandamist mitteosalemise ja kontaminatsiooni näitajatele (2, 3). Lisaks näitas Göteborgis korraldatud rahvastikupõhine juhuslikustatud uuring, et kui sõeluuringutega alustati 50. eluaastast, siis vähenes metastaatilistest haigusjuhtudest ja esnäärmevähist tingitud suremus (4). Pikaajase jälgimise puhul vähenes märkimisväärselt ülediagnoosimise ja üleravimise määr, nii et ühe esnäärmevähi juhu avastamiseks vajalik skriinitavate arv on väga hästi võrreldav rinnavähi sõeluuringute vastava näitajaga. Kuigi rutiinseid rahvastikupõhiseid sõeluuringuid ei ole soovitatud, tuleks selle vanuserühma terveid ja teadlikke mehi täiel määral nõustada PSA testimise positiivsete ja negatiivsete aspektide suhtes, mis on seotud haiguse metastaseerumise ja surma riski vähendamisega. See peaks olema osa üheskoos tervishoiutöötajaga otsuste tegemise protsessist.

**II konsensusseisukoht: Eesnäärmevähi diagnoosimist tuleb ravisekkumisest vaadelda eraldi.** Ehkki skriining on olulise tähtsusega suure riskiga vähijuhtude diagnoosimiseks veel ravitavas haigusjärgus, on selge, et paljud väikse riskiga esnäärme-

vähi juhud ei vaja agressiivset ravi. Välja on töötatud aktiivse jälgimise (*active surveillance*) protokollid, mis on osutunud mõistlikuks ja ohutuks alternatiiviks paljudele meestele, kellel on väiksemõõtmeline väikse riskiga esnäärmevähi (5, 6). Kuigi ollakse seisukohal, et aktiivne jälgimine ei seostu ülediagnoosimisega, on see siiski abinõu, millega vältida ülemäärast sekkumist haigusesse. Aktiivse jälgimise strateegiad vajavad rahvusvaheliselt standardimist ja valideerimist, et patsiente ning klinitsiste taas veenda nende strateegiate ohutuses.

**III konsensusseisukoht: PSA testimist ei tohiks vaadelda isoleeritult, vaid osana komplekssest lähenemisest esnäärmevähi varaseks avastamiseks.** PSA-taseme ennustusvõime haigusega seotud riskide hindamisel on vähene ning täiendavatest vahenditest ja andmetest aitavad meeste riskiastet paremini hinnata digitaalne rektaalne palpatsioon, esnäärmemahu mõõtmine, perekonna anamnees, rahvus, riski ennustamise mudelid ja uued vahendid nagu phi (*prostate health index*, esnäärme terviseseisundi indeks) test. Eesnäärmevähi riski kalkulaatorid, mis on välja töötatud uuringu ERSPC ROTTERDAM ([www.prostatecancer-riskcalculator.com](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)) ja uuringu *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) raames (<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>) ning Kanadas ([prostaterisk.ca](http://prostaterisk.ca)), on kasulikud vahendid, mis aitavad nende kogukondade meestel selle haiguse riske mõista. Edasised arengusuundmused biomarkerite valdkonnas ja kuvamisuuringute kujutiste parem kvaliteet aitavad järjest paremini hinnata haigusega seotud riskiastet ja vähendavad väiksema riskiga haigusjuhtude ülediagnoosimise ja üleravimise võimalust.

**IV konsensusseisukoht: Esmane PSA testimine 40. eluaastates meestel aitab hinnata nende hilisemat riski haigestuda eesnäärmevähki.** Kuigi selles vanuses mehed ei osalenud kahes peamises juhuslikustatud uuringus, on veenvaid tõendeid, et selle earühma mehed võivad saada kasu esmasest PSA testimisest, kuna markeri algtase aitab hinnata riskiastet, kas neil areneb tulevikus eesnäärmevähk (7), sealhulgas kliiniliselt oluline eesnäärmevähk. Uuringute kohaselt on neil PSA testimine oluline seepärast, et hinnata tulevikus eesnäärmevähki tekke tõenäosust: 25 aasta pärast on suurim risk haigestuda nendel meestel, kellel PSA algtase oli kõrgemates pertsentiilides üle PSA mediaantase (8, 9). Näiteks ei vaja mehed, kelle PSA-tase on mediaanväärtusest madalam, regulaarset PSA testimist, sest nende risk haigestuda eesnäärmevähki on suhteliselt väike. Samal ajal on meestel, kelle PSA-tase on üle mediaantase, eesnäärmevähki risk oluliselt suurem ja nad vajavad hoolikamat jälgimist. 40–49 aasta vanuste meeste PSA-tase mediaan on 0,5–0,7 ng/ml ja 75. pertsentiil jääb vahemikku 0,7–0,9 ng/ml. Mida kõrgemal mediaanväärtusest asub PSA algtase, seda suurem on mehe risk haigestuda hiljem elu ohustavasse eesnäärmevähki. Soovituse kohaselt on 40. eluaastates meeste PSA algtase määramine väärtuslik meetod haiguse riskiastme hindamisel ja seda võimalust peaks arutama koos selle earühma meestega osana ühisest otsustusprotsessist.

**V konsensusseisukoht: Vanemas eas tervetele meestele, kelle oodatav eluiga on enam kui kümme aastat, ei tohiks keelata PSA-testi tegemist nende vanuse tõttu.** Mehi tuleb hinnata individuaalselt, mitte meelevaldse vanusepiiri alusel, millest hiljem PSA testimist ei peaks rakendama. Et oodatav eluiga on paljudes maailma maades tõusuteel (Austraalias on 70aastastel

meestel oodatava elu kestus veel 15 aastat), võib väike osa vanemas eas mehi saada kasu lokaliseeritud eesnäärmevähki agressiivsete vormide varasest diagnoosist. Samamoodi on selge, et paljude samaaegselt esinevate tõsiste üldhaiguste ning eesnäärmevähki vähem agressiivsete vormidega mehed ei saa olenemata vanusest testimisest tõenäoliselt kasu. Samuti on 70. eluaastates mehel, kelle PSA-tase on paljude eelnenud aastate jooksul olnud stabiilselt mediaanväärtuse piires või sellest madalam, risk eluohtliku eesnäärmevähki tekkimiseks väike, mistõttu tuleks nendel meestel regulaarsest PSA testimisest loobuda.

Nüüd peaks üheks oluliseks eesnäärmevähki varase avastamise eesmärgiks olema säilitada eesnäärmevähki elulemuse näitajad, mis on alates PSA-testi kasutuselevõtust 30 aastaga paranenud, ühes samaaegse ülediagnoosimisest ja üleravimisest tingitud kahjude minimeerimisega. See leiab aset juba Austraalias, kus enam kui 40% väikse riskiga eesnäärmevähiga patsientidest käsitletakse aktiivse jälgimise ja valvsaa ootamise (*watchful waiting*) teel (10), ning Rootsis, kus 59% väga väikse riskiga eesnäärmevähki patsientidest on aktiivsel jälgimisel. See arusaam on kajastunud ka EAU, NCCN ja teiste eksperdirühmade praegustes juhtnöörides ning Ameerika uroloogiaassotsiatsiooni (AUA) juhtnööri autori dr Bal Carteri kommentaaris ajakirjale BJU International.

PSA testimisest loobumine, nagu seda soovitab USPSTF, viiks paratamatult kaugelearenenud eesnäärmevähki haigusjuhtude arvu kiirele kasvule ja pööraks ümber viimase 30 aastaga saavutatud eesnäärmevähki suremuse vähenemise.

Siiski on igas haiguse jälgimist käsitletud arutelus osutatud kõigepealt varases arengujärgus eesnäärmevähki diagnoosimisele. Dr Joseph Smith kommenteeris ajakirjas Journal of Urology pärast ERSPC

ja PLCO uuringutulemuste avaldamist: „Ravimise või mitteravimise otsuse saab teha alles siis, kui vähk on leitud. Kasvaja olemasolu mitte-tadmine vähendab esmajoones võimalikke valikuid“ (11). Seetõttu on juhtivaks strateegiaks pakkuda teadlikele meestele jätkuvalt võimalust haiguse varaseks diagnoosimiseks, muutes samal ajal sekkumisest hoidumisega minimaalseks kahjud neil meestel, kellel haiguse progresseerumise risk on väike. Melbourne'i konsensusdokumendis ongi pakutud mõned juhtnöörid nende eesmärkide saavutamiseks.

## KIRJANDUS

1. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120–34.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012;366:981–90.
3. Schroder FH, Hugosson J, Carlsson S, Tammela T, Maattanen L, Auvinen A, et al. Screening for prostate cancer decreases the risk of developing metastatic disease: findings from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* 2012;62:745–52.
4. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725–32.
5. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Ranikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol* 2013;63:597–603.
6. Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH, Pickles T, Korfage IJ, Hoeks CM, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012.
7. Loeb S. Use of baseline prostate-specific antigen measurements to personalize prostate cancer screening. *Eur Urol* 2012;61:875–6.
8. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40–55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ* 2013;346:f2023.
9. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011;117:1210–9.
10. Evans SM, Millar JL, Davis ID, Murphy DG, Bolton DM, Giles GG, et al. Patterns of care for men diagnosed with prostate cancer in Victoria from 2008 to 2011. *Med J Aust* 2013;198:540–5.
11. Smith JA, Jr. What would you do, doctor? *J Urol* 2009;182:421–2.

## ALLIKAS

The Melbourne consensus statement on prostate cancer testing. BJU International 2013. <http://www.bjuinternational.com/bjui-blog/the-melbourne-consensus-statement-on-prostate-cancer-testing/>.

## Eesnäärmevähi varane avastamine tõmbetuultes

Sarnaselt enamiku arenenud riikidega on ka Eestis esnäärmevähi kõige sagedasem vähipaige meestel ja osakaalult teine vähist tingitud surmajuhtude põhjustaja (1). Samas on Eesti esnäärmevähi epidemioloogiline situatsioon Euroopas unikaalne: 1) esnäärmevähi suremus on Eestis üks Euroopa suuremaid (vt joonis 1), 2) meil puudub viimaste analüüsitud andmete (2) alusel üleilmse trendina nähtav ja laiaulatusliku prostatapetsiifilise antigeeni (PSA) skriininguga seotud esnäärmevähi diagnoosi saanud meeste mediaanvanuse kahanemistrend ning 3) suurem esnäärmevähi näitab jätkuvalt kasvutrendi (1). Tulene-

valt mainitud negatiivsetest arengusuundumustest, õigemini meie arstkonna senisest suutmatusest neid muuta, on esnäärmevähi varast avastamist käsitlev üleilmne laiaulatuslik arutelu Eesti arstkonnale ja meie patsientidele ülimalt tähtis.

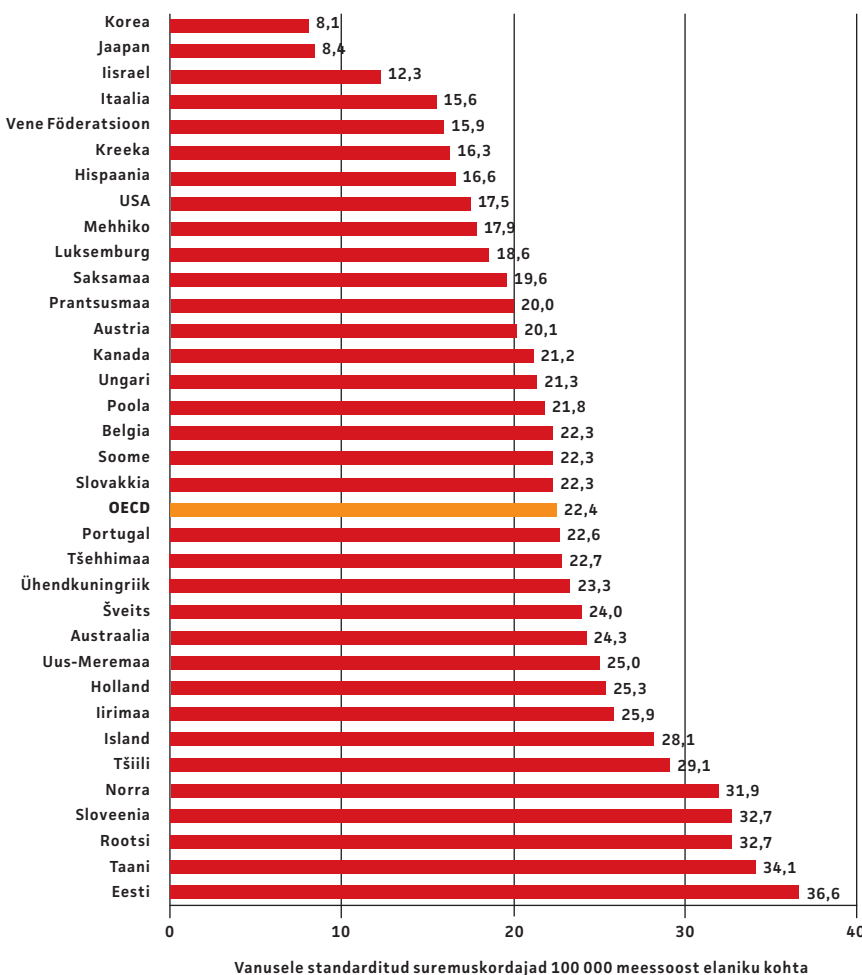
Äsjasel ülemaailmsel esnäärmevähi konverentsi Melbourne'is vastu võetud esnäärmevähi testimist käsitlev konsensusdokument on väga oluline maamärk pärast USA haiguste ennetamise rakkerühma (USPSTF) 2011. aasta seisukohta mitte soovitada PSA-testi esnäärmevähi varase avastamise eemärgil (3). Nüüd on esimest korda selgelt välja öeldud, et sisuliselt ei ole esnäärmevähi praegune põhiküsimus mitte see, kas panustada esnäärmevähi varasesse avastamisesse, vaid pigem

see, kuidas käsitleda avastatud esnäärmevähi juhte.

USPSTFi seisukoht loobuda täielikult PSA-testi kasutamisest esnäärmevähi varase avastamise käsitluses paiskaks uroloogia eriala oma arengus umbes 30 aastat tagasi. Aastakümneid kestnud teadustöö on selgelt näidanud, et PSA-test on üliväärtuslik nii haiguse varaseks avastamiseks kui ka meeste nooremas vanuserühmas (40. eluaastates) hilisema vähiriski hindamiseks. Selle ajaperioodi jooksul on kõige aktiivsemalt PSA-testi kasutanud riikides ja piirkondades saavutatud, et 1) enam kui 90% haigusjuhte avastatakse staadiumis, kus vähk on piirdunud esnäärmevähi, ja 2) seeläbi on ka suurem esnäärmevähi vähenenud enam kui 30%.

PSA-testi kasutamisega seotud vastuoluliste seisukohtade mõistmiseks tuleb analüüsida, millel põhinevad PSA-testi propageerijate ja oponentide argumendid. PSA-test võeti esnäärmevähi varase avastamise eesmärgil kasutusele 1987. aastal (4). Vaid mõni aasta võttis aega selle testi laialdaseks kasutuselevõtuks Ameerika Ühendriikides ja seejärel ka Euroopas. Eestis alustati PSA testimisega 1992. aastal.

PSA-testi suurimaks probleemiks on, et selle võime usaldusväärselt eristada esnäärmevähi healoomulistest haigustest (eesnäärme healoomuline suurenemine ja esnäärme-põletik) on kehv. Kõige ilmekamalt tuli see välja uuringust *Prostate Cancer Prevention Trial*, mille käigus tehti esnäärmebiopsia ka meestele, kes kuulusid senise määratluse kohaselt normaalse PSA-väärtusega (< 4 ng/ml) meeste hulka (5). Selgus, et isegi PSA-sisalduse puhul vahemikus 0,6–1,0 ng/ml oli biopsial vähileiu risk 10%, kusjuures 12% leitud vähkidest olid vähe diferentseerunud ja seega potentsiaalselt mehe elu ohustavad. Samal ajal avaldas PSA-testi 20 aastat varem kliinilisse käsitlusse viinud T. A. Stamey artikli, mille pealkirjas oli öeldud, et PSA testimise ajajärk USAs on läbi (6). Põhjuse selleks väiteks



Joonis 1. Eesnäärmevähi suremuskordajad Majanduskoostöö ja Arengu Organisatsiooni (OECD) riikides 2009. aastal. Allikas: Health at a Glance 2011: OECD Indicators.

andis 20 aasta jooksul operatiivselt ravitud eesnäärmevähi juhtude analüüs, millest selgus, et ravitud juhtudest oli viimasel analüüsi-perioodil (1999–2003) eesnäärme sõrmega palpeeritav 17%-l juhtudest (algperioodil (1983–1988) 91%), keskmine PSA tase oli 8 ng/ml (25 ng/ml), suurima vähikolde läbimõõt oli 2,4 cm (5,3 cm), ja mis kõige olulisem, väikse riskiga (Gleasoni skoor 4–5) vähkide osakaal oli kasvanud 35%-ni (27%).

Juba 1990. aastatel käivitati Euroopas ja veidi hiljem ka USAs laialt ulatuslikud teadusuuringud eesmärgiga välja selgitada eesnäärmevähi skriininguprogrammide (kulu) tõhusus. Euroopa uuring (ERSPC) toimus 7 riigis ja sellesse kaasati 162 243 meest. USA uuringusse (PLCO) kaasati 10 keskuses 76 693 meest. Nüüdseks on mõlema uuringu esmased tulemused avaldatud (7–9) ja just nende uuringute teineteisele vastukäivate tulemuste alusel on tekkinud ka spetsialistide seas erinev arusaam nii PSA testimise kui ka eesnäärmevähi skriininguprogrammide otstarbekuse suhtes. PLCO-uuringuga ei leitud skriiningul mingit positiivset mõju meeste elulemusele (8), samas on hästi teada ka selle uuringu süstemaatilised vead. Kõige tõsisem uuringu tulemust mõjutanud probleem oli see, et kontrollrühmast oli suur osa haaratud skriiningusse, mis ei olnud PLCO-uuringuga seotud, s.t PSA-test oli uuritutele tehtud väljaspool uuringuskeemi. Mitmed uuringud on näidanud Ameerika meeste enam kui 70% haaratust raviasutustes tehtavasse (nn *office-based*) skriiningusse. Teiseks oluliseks probleemiks oli uuritavate liiga vähene soostumus eesnäärmebiopsiaks. Kahjuks lähtus USPSTF oma otsuses enam kodumaisest uuringust ja oludest kui üldisemast teadmisest.

Euroopa uuringu ERSPC olulisemaks probleemiks oli suhteliselt liberaalne uuringuprotokoll, mis võimaldas ühelt poolt küll uuringu lihtsamat kohandamist kohalike olude suhtes, kuid tõi teiselt poolt

kaasa suuri erinevusi uuringutulemustes eri riikides ja isegi ühe riigi piires. Nii saavutati vähispetsiifilise surmariski oluline vähenemine vaid kahes riigis (Rootsis ja Hollandis), samal ajal kui kõige väiksema rühmaga panustanud Hispaania näitas sootuks vastupidist tulemust. Ühe riigi siseste erinevuste näiteks on Göteborgi (10) ja Norrköpingi linnas tehtud uuringute (11) tulemused, kus tulenevalt puhtalt uuringuprotokollide erinevustest saavutati ühes keskuses kogu ERSPC-uuringu parimad tulemused ja teises positiivset tulemust ei saavutatud. Sama ajal Melbourne'i konsensusdokumendiga avaldati vähemalt niisama olulised tulemused ERSPC-uuringut juhtinud Rotterdami keskuse uuritavate 13 aasta jälgimise kohta (12). Uuringu muudab eriti oluliseks see, et esimest korda on tulemuste analüüsil arvesse võetud andmed skriiningurühma kuulunud, kuid uuringus reaalselt mitteosalenute ning teiselt poolt kontrollrühma uuringuvälise skriinimise kohta. Rotterdamis uuringus osales 34 833 meest vanuses 55–69 aastat ja nende andmete alusel võib väita, et 13 aasta perspektiivis vähendab eesnäärmevähi süstemaatiline skriining vähispetsiifilist suremust 51%. Uuringu lisatulemuseks oli veel see, et vanuserühmas 70–74 eluaastat skriiningu meeste vähispetsiifilist suremust ei vähendanud. Lisades siia Göteborgi uuringu, mis näitas sarnast vähispetsiifilise suremuse vähenemist ka vanuserühmas 50–54 eluaastat, võib suure tõenäosusega väita, et skriininguprogramm on vanuserühmas 50–69 eluaastat efektiivne.

Nüüdse teadmise alusel on selge, et PSA-test on andnud väga olulise panuse eesnäärmevähi varase avastamise saavutamiseks. Metoodiliselt hästi üles ehitatud skriininguprogrammid on näidanud olulist vähispetsiifilise suremuse vähenemist juba esimese 10 jälgimisaasta jooksul. Vähispetsiifilise suremuse vähenemine tuleneb eelkõige vähi avastamisest senisest varasemas staadiumis. Nii näiteks selgus USAs,

kus *office-based*-skriining on laialdaselt kasutusel, 2002. aasta ja 1985.–1989. aasta andmete võrdlemisel, et selle ajaga oli metastaatilise eesnäärmevähi osakaal diagnoositud haigusjuhtudest vähenenud 16%-lt 4%-ni (13).

Samas on üldise suremuse muutus olnud vähispetsiifilisest suremusest oluliselt väiksem. Praeguse teadmise alusel võib juba suure tõenäosusega väita, et nüüd standardmeetodina eesnäärmevähi piirduvate ravijuhtude korral rakendatav ja ideaalis kuratiivse raviefektiga radikaalne prostatektoomia või kiiritusravi ei pruugi osutada optimaalseks. PSA-testi kasutamisega on põhisoo suurenenud nn kliiniliselt mitteoluliste eesnäärmevähi juhtude arv. Need on haigusjuhud, kus biopsiaal tuvastatakse eesnäärmevähi, mis on suhteliselt kõrgelt diferentseerunud ja väikeste mõõtmega ning seeläbi suure tõenäosusega ei põhjustaks ohtu mehe tervisele ega tema surma. Nagu konsensusdokumendist lugeda võib, on sedalaadi vähijuhtude korral üle maailma järjest laialdasemalt rakendatud **valvsat ootamist** (*watchful waiting*), konservatiivne käsitlus kuni lokaalse või süstemaatilise progressiooni tuvastamiseni, ravi eesmärk enamasti palliatiivne) ning selle tänapäevase edasiarenduse – **aktiivse jälgimise** (*active surveillance*, haigusjuhu aktiivne jälgimine kuni haiguse progressiooninähtude ilmnemiseni, ravi eesmärk kuratiivne) – meetodit. Samas on olemas vaid üksikud uuringud, kus on adekvaatse metoodikaga võrreldud aktiivravi saanud ja jälgimisrühma mehi. Esimene pikem valvsat ootamise uuring käivitati Skandinaavia maades 1988. aastal (14). Selle tulemused näitavad, et radikaalse prostatektoomia rühma meeste vähispetsiifiline suremus on oluliselt väiksem kui valvsat ootamise rühma meestel. Oluline on aga märkida, et selles uuringus ei teinud uurijad katset eristada kliiniliselt olulist ja mitteolulist eesnäärmevähki. Uuringusse kaasamise peamiste

kriteeriumitena rakendati järgmisi tingimusi: eesnäärmeiga piirduvad vähijuhud, PSA tase > 50 ng/ml (!), oodatav eluiga > 10 aasta. Oluline on märkida, et vähe diferentseerunud (Gleasoni skoor > 6) vähkide osakaal oli mõlemas uuritavate rühmas suur (26,2% radikaalse prostatektoomia ja 29,6% aktiivse jälgimise grupis).

Aktiivse jälgimise (AJ) peamiseks eesmärgiks on olnud vähendada skriiningul leitud väikse riskiga ja mehe elu suure tõenäosusega mitteohustavate vähijuhtude üleravimist. AJ ja radikaalse ravi võrdlusuuringud algasid 2006. aastal ja lõpptulemusi oodatakse alles 2025. aastaks. Samas on avaldatud mitmeid väiksemaid, vähem kui 10 aasta pikkuse jälgimisperioodiga uuringuid, mille tulemused on hästi kokku võetud Euroopa Uroloogia Assotsiatsiooni (EAU) 2013. aasta juhendites (15, lk 39). Kõige enam on AJ-rühma sobivate haigusjuhtude määramisel kasutamist leidnud Epsteini kriteeriumid (16) väga väikse või väikse riskiga eesnäärmevähkide defineerimiseks. Samas on eri artiklites tõlgendatud Epsteini kriteeriume veidi erinevalt. Seetõttu on siin ära toodud EAU 2013. aasta juhendites kasutatud ja tõenduspõhisuse tasemele 2a vastavad kriteeriumid, mille alusel võib väikse riskiga eesnäärmevähiks pidada järgmistele kriteeriumitele vastavaid eesnäärmevähi juhte:

- cT1-2a (kliiniliselt lokaliseerunud vähk),
- PSA < 10 ng/ml,
- Gleasoni skoor < 7,
- vähk esineb vähem kui 3 biopstaadis 10-st,
- ühes biopstaadis kasvaja haaratud alla 50%.

Paljudes uuringutes on AJ-rühma kaasatud ka eesnäärme suurema haaratusega mehed. AJ eeldab haiguse kulu aktiivset jälgimist, kasutades digitaalset eesnäärme palpatsiooni, PSA taseme määramist ja kordusbiopsiad. Milline on optimaalne jälgimise välp (kas 1 või 2 aastat), ei ole praegu veel täpselt kindlaks määratud. Aktiivravile

ülemineku peamiseks kriteeriumiks on EAU juhendi alusel vähi histoloogiline progressioon, mitte PSA-sisalduse muutus. Samas on enamikus avaldatud uuringutes ka PSA-sisalduse suurenemine oluliseks aktiivravile ülemineku kriteeriumiks. Samuti on aktiivravi rakendamise selgeks põhjuseks patsiendi soov. Samas pole AJ praegune soovituslik skeem kindlasti lõplik. Johns Hopkinsi ülikooli arstiteaduskonnas väga suurel materjalil tehtud uuring (17) näitas, et preoperatiivselt ligilähedaselt ülaltoodud kriteeriumitele vastavate ja klassikaliselt väikse riskiga eesnäärmevähiks peetud haigusjuhtude korral on operatsioonimaterjali alusel risk Gleasoni skoori kasvuks 21,8% ja kliinilise staadiumi redefiniimise (elundiga piirdunud *versus* elundist väljakasv) tõenäosus isegi 23,8%. Samas on enamikus avaldatud selliste uuringute tulemused, kus rakendati aktiivset jälgimist, olnud väga positiivsed ja vähispetsiifilise 10 aasta elulemus on olnud enamasti kaugel üle 95%. Eespool juba viidatud Göteborgi uuringu aktiivse jälgimise tulemused (18) on samuti lootustandvad: skriininguga leitud vähkidest kasutati aktiivset jälgimist 45,7%-l juhtudest. Oluline on aga märkida, et aktiivravi rakendamise risk 2, 5, 10 ja 15 aasta perspektiivis oli siiski suur, vastavalt siis 24%, 37,5%, 51,4% ja 56,9%.

Pikka aega on arutletud selle üle, mis vanuses alustada meestel PSA-testimist. Üldtunnustatud soovitude alusel tuleks PSA-sisaldus määrata vanematel kui 50aastastel meestel. Samas on viimase 15 aasta jooksul kogunenud veenvaid tõendeid (19), et varasem PSA-testimine aitab küllalt täpselt hinnata mehe tulevast riski haigestuda eesnäärmevähki. Nii on näidatud (20), et paarikümne aasta perspektiivis on meestel, kelle PSA-tase on 40. eluaastates üle vanusespetsiifilise mediaani, 14,6 korda suurem risk eesnäärmevähi diagnoosiks kui mediaanist allapoole jäänud väärtustega meestel. Samas uurimuses

on tõdetud, et mediaanväärtuste alusel on samamoodi võimalik riski hinnata ka 50. eluaastates. On hea meel tõdeda, et 2011. aastal Eesti Arstis avaldatud meeste kusemishäirete käsitlus- ja ravijuhend perearstidele (21) oli maailmas ilmselt esimene juhend, kus soovitati klassikalise normi või referentsväärtuste asemel kasutada eesnäärmevähi hindamiseks easpetsiifilisi PSA-mediaanväärtusi.

Melbourne'i konsensusdokument, millele on alla kirjutanud juhtivad eesnäärmevähi spetsialistid üle maailma, on oluline verstapost võitluses olulisima mehespetsiifilise vähkkasvaja vastu parimal tõendus- ja põhisel tasemel. Nüüdse teadmise alusel võib julgelt tõdeda, et PSA-test on ja jääb eesnäärmevähi varase avastamise nurgakiviks. Akumuleerunud teadmised nõuavad arstkonalt aga tavapärasest laboritestist veidi komplekssemat tõlgendust, sest PSA-testi puhul puudub normi patoloogiast eristav klassikaline piirväärtus. Lisaks on suure tõenäosusega redefiniimisel ka eesnäärmevähi, eriti väiksemate ja kõrgema histoloogilise diferentseerumisastmega vähivormide ravialgoritmid.

Arvestades valitsevat epidemioloogilist olukorda, vajab eesnäärmevähk Eestis arstkonna praegusest oluliselt suuremat tähelepanu. Meeste oodatava eluea kiire kasv suurendab teema aktuaalust veelgi. Jätkuvalt suur eesnäärmevähi suremus on põhiosas seotud haiguse liiga hilise diagnoosiga, mistõttu suur osa eesnäärmevähi juhtudest avastatakse lokaalselt levinud või metastaseerunud haigusvormis. Praegu on üldiselt aktsepteeritud PSA-testi tegemine hästi informeeritud üle 50aastastel meestel. Meeste kusemishäirete käsitlus- ja ravijuhend perearstidele on viinud PSA-testimise patsientidele lähemale, kuid süstemaatilise tegevusest oleme veel väga kaugel. Kliiniline kogemus näitab, et põhiosas toimub PSA-testimine Eestis nõnda, et testimise soovi avaldab peamiselt mees ise. Tulemuseks on olukord, kus

aktiivsematel ja teadlikel meestel testitakse PSA-taset. Tihti kontrollitakse seda isegi kliiniliselt põhjendamatu sageli. Samas jäävad uurimata need mehed, kes aktiivselt testimist ei nõua. Praegust problemaatilist epidemioloogilist situatsiooni sellise käsitluskeemiga murda pole võimalik.

Melbourne'i konsensusdokumendi ja ERSPC-uuringu pikema jälgimisperioodi tulemuste valguses tasuks veel kord mõelda eesnäärmevähi süstemaatilise skriiningu käivitamise otstarbekusele Eestis. Võimaliku programmi raamistikku kirjeldasime juba 2009. aastal (22). Suhteliselt väikeste kuludega oleks võimalik perearsti kvaliteedisüsteemi lisada PSA-testimine sihtühma meestele. 2007.–2008. aastal sai Eesti Vähiliidu, haigekassa Harju osakonna, Nõmme linnaosavalituse ja TÜ Kliinikumi androloogiakeskuse koostöös ellu viidud eesnäärmevähi varase avastamise katseprojekt. Projekti ülesehitus tugines ERSPC Rotterdami ja Göteborgi keskuse avaldatud kogemusel. Projekti esmaste tulemuste alusel vajaks lisauuringuid eesnäärmevähi välisdamiseks umbes 20% sihtühma meestest. Kõigist projektis reaalset osalenutest leiti eesnäärmevähi 8%-l meestest.

Keskset koordineeritud programmiga väheneks olulisel määral

senisele kaootilisele ja sageli dubleerivale PSA-testimisele kulum ressurss. Samuti tuleks suur kokkuhoid juba lähema 10 aasta jooksul ka vähenenud metastaseerunud eesnäärmevähi vormiga patsientide ülikalli hormoon- ja keemiaravi vajaduse vähenemisest. Eelkõige paraneks aga Eesti meeste tervis.

## KIRJANDUS

1. 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.
2. Neppi-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, et al. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* 2012;23:1325–34.
3. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120–34.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909–16.
5. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239–46.
6. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenz M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172:1297–301.
7. 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.
8. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310–9.
9. 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.
10. 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.
11. Sandblom G, Varenhorst E, Rosell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *BMJ* 2011;342.

12. Bokhorst LP, Bangma CH, van Leenders GJ, et al. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: reduction of prostate cancer mortality after correction for nonattendance and contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2013. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.005.
13. Loeb S, Catalona WJ. Counterpoint: the case for immediate active treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:699–702.
14. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
15. European Association of Urology. Guidelines. 2013 edition. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.
16. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994;271:368–74.
17. Tosoian JJ, Johnbull E, Trock BJ, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *J Urol* 2013;190:1218–23.
18. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101–7.
19. Loeb S, Carter HB, Catalona WJ, Moul JW, Schroder FH. Baseline prostate-specific antigen testing at a young age. *Eur Urol* 2012;61:1–7.
20. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, 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.
21. Meeste kusemishäirete käsitlus- ja ravijuhend perearstidele. *Eesti Arst* 2011;90:241–2.
22. Eesnäärmevähi varane avastamine vajab senisest suuremat tähelepanu. *Eksperdiühinnang. Eesti Arst* 2009;88:686–8.



Foto: Kertin Vasser

**Margus Punab –**  
TÜ Kliinikumi  
androloogia-  
keskus, TÜ  
kirurgiikliinik  
*margus.punab@*  
*kliinikum.ee*