

**Tartu Ülikool
Tervishoiu instituut**

**TERVISHOIUSÜSTEEMI VIIVITUS RINNAVÄHI
DIAGNOOSIMISEL JA SELLEGA SEOTUD TEGURID**

Magistritöö rahvatervishoius

Debora Vseviov

**Juhendajad: Kaire Innos, MD, PhD, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, teadur**

**Katrin Lang, PhD, Tartu Ülikool, tervishoiu
instituut, dotsent**

Tartu 2012

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 16. mail 2012. aastal lubada väitekiri terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Andrus Arak, MD, PhD, Ida-Tallinna Keskhaigla kirurgiakliiniku juhataja, onkoloog

Kaitsmine: 6. juunil 2012. aastal

Magistriõpinguid ja magistritöö valmimist toetas Norra Finantsmehhanismi grant EE0016 Tartu Ülikooli tervishoiu instituudile projekti „Epidemioloogia õpe ja terviseinfo analüüs“ teostamiseks.



SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID	4
LÜHIKOKKUVÕTE	5
1. SISSEJUHATUS	7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	9
2.1. Rinnavähk	9
2.2. Rinnavähi riskitegurid.....	9
2.3. Rinnavähi staadiumid.....	12
2.4. Ravi	12
2.5. Haigestumus.....	14
2.6. Elulemus	15
2.7. Suremus	17
2.8. Sõeluuring.....	18
2.9. Viivitus.....	20
3. EESMÄRGID.....	22
4. UURIMISMATERJAL JA METOODIKA.....	23
4.1. Valim	23
4.2. Uuringu läbiviimine.....	23
4.3. Väljaarvamise kriteeriumid.....	24
4.4. Tunnuste rühmitamine analüüsiks	24
4.5. Andmeanalüüs	25
5. TULEMUSED	26
6. ARUTELU	34
7. JÄRELDUSED.....	37
8. KASUTATUD KIRJANDUS	38
SUMMARY	43
TÄNUAVALDUS	45
ELULUGU	46

KASUTATUD LÜHENDID

AOR	kohandatud šansisuhe (inglise keeles adjusted odds ratio)
DALY	summaarne tervisekadu (inglise keeles Disability-Adjusted Life Years)
KMI	kehamassiindeks (arvutatav kui kaal (kg)/pikkus (m ²))
PERH	sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla
TÜK	sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum
UH	ultraheli
UV	usaldusvahemik (inglise keeles confidence interval, CI)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (inglise keeles World Health Organization)

LÜHIKOKKUVÕTE

Rinnavähk on kõige levinum pahaloomuline kasvaja naistel, mille elulemus püsib Eestis oluliselt madalam kui enamikes Euroopa riikides. Haiguse diagnoosimine võimalikult varases staadiumis on üks tähtsamaid tegureid rinnavähi pikema elulemuse tagamiseks. Käesolevas töös vaadeldi üht olulist etappi rinnavähi diagnoosimises – ajaperioodi, mis kulub alates patsiendi esimesest kontaktist meditsiinisisüsteemiga kuni vähispetsialisti juurde jõudmiseni ja selle perioodi pikenedamisega seotud tegureid. Uuringu eesmärgid olid 1) kirjeldada rinnavähisümptomite või -leiuga naiste liikumist tervishoiusüsteemis; 2) kirjeldada ja analüüsida rinnavähisümptomite või -leiuga naistel ajavahemiku pikkust esmasest visiidist kuni onkoloog-mammoloogi visiidini ning 3) selgitada välja rinnavähi diagnoosimisel tekkiva mõõduka ja pikaajalise arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivituse riskitegurid.

Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esmane rinnavähk diagnoositi Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogia-onkoloogiakliinikus ajavahemikul mai 2008 kuni detsember 2010 või Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogiakliinikus ajavahemikul detsember 2008 kuni detsember 2010. Uuringus käsitleti ajavahemikku esmase visiidi kuupäevast kuni onkoloog-mammoloogi visiidi kuupäevani. Mõõdukaks viivituseks loeti 31–60 päeva pikkune ajavahemik ja pikaajaliseks viivituseks 60-st päevast pikem ajavahemik. Riski hindamiseks kasutati logistilist regressiooni.

Kokku kaasati käesolevasse analüüsi 1008 patsienti, kelle keskmine vanus haiguse avastamise ajal oli 61 aastat. Patsiendi enda poolt avastati 718 haigusjuhtu, sõeluuringul 163 ning profülaktilisel mammograafial/arsti leiuna 127 juhtu. Ajavahemiku mediaan esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini oli 16 päeva. Töös on kirjeldatud patsientide liikumist tervishoiusüsteemis pärast esmaavastamist.

Mitmetunnuselise logistilise regressioonanalüüsi tulemused näitasid, et mõõduka viivituse risk oli oluliselt suurem alla 50-aastastel naistel võrreldes 65-aastaste ja vanemate naistega ning oskustöölisena töötanud naistel võrreldes kõrgtasemel tippspetsialistina töötanud naistega. Kõigis muudes piirkondades elavatel naistel oli mõõduka viivituse risk suurem kui Lõuna-Eestis elavatel naistel. Samuti oli risk suurem naistel, kelle haigus avastati sõeluuringul, võrreldes naistega, kelle haiguse esmaseks avaldusviisiks oli patsiendi enda poolt avastatud tükk rinnas.

Pikaajalise viivituse risk oli oluliselt suurem naistel, kes hindasid oma perekonna majanduslikku toimetulekut halvaks või väga halvaks, samuti Lääne-Eestis ja Kirde-Eestis elavatel naistel võrreldes Lõuna-Eestis elavate naistega. Ligi kolm korda oli pikaajalise viivituse

risk suurenenud neil naistel, kelle haigus avaldus muude sümptomitena, võrreldes valutüükiga rinnas.

Uuringu tulemuste põhjal võib järeldada, et üheks peamiseks arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivituse riskiteguriks on haiguse avaldumine muude sümptomitena peale rinnakoes esineva tüüki, mis viitab vajadusele perearstide täiendavaks teavitamiseks ja koolitamiseks rinnavähi esmaste tunnuste, eelkõige just ebatüüpiliste sümptomite osas. Suured piirkondlikud erinevused, samuti patsientide majandusliku olukorra seos arsti/tervishoiusüsteemi pikaajalise viivitusega viitab arstiabi kättesaadavuse erinevustele ja on murettekitav.

1. SISSEJUHATUS

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja naistel Eestis (1) ning nelja kümnendi vältel on rinnavähi haigestumuskordajad Eestis kahekordistunud (2). 2007. aastal diagnoositud erinevate vähkide esmasjuhtudest moodustasid rinna pahaloomulised kasvajakud peaaegu 20%. Kõige enam diagnoositakse rinnavähki 35–74-aastaste naiste seas (1).

Kuigi 1995-ndast aastast tänaseni on rinnavähi hilisstaadiumis diagnoosimine Eestis pidevalt vähenenud, avastati aastatel 2003–2006 kõigest esmastest rinnavähijuhtudest 53% siiski alles siis, kui vähi levik ei piirdunud enam rinnakoega (3). Rinnavähihaigete viie aasta elulemus on Eestis tunduvalt väiksem kui enamikus Euroopa riikides: 2004. aastal oli see Eestis 72%, enamikus Lääne-Euroopa riikides üle 80% (4). Eestile on iseloomulikud suured erinevused rinnavähi elulemusmäärades vanusrühmiti. Aastatel 2000–2004 oli viie aasta suhteline elulemusmäär nooremates vanusrühmades umbes 70%, aga 70-aastaste ja vanemate naiste puhul ainult 64% (5).

Eesti on üks vähestest Euroopa riikidest, kus rinnavähi suremus alates 1989-ndast aastast on pidevalt tõusnud. Ka suremusstatistikas on täheldatavad suured vanusest sõltuvad erinevused. 2005-ndaks aastaks langes alla 50-aastaste naiste suremus rinnavähki 29%, kuid järgmistes vanusrühmades (50–69-aastased ja 70-aastased ja vanemad) suurenes see vastavalt 11% ja 50% (6). 2010. aastal suri rinnavähki 227 naist, moodustades 14% kõigest vähisurmadest (1).

Aastate 2000–2002 andmete põhjal arvestatult oli rinnavähi surmadest ja esmashaigestumusest tingitud haiguskoormus ehk summaarne tervisekadu DALY-des 4159 aastat. Rinnavähk oli suurima haiguskoormusega pahaloomuline kasvaja ja naiste haiguste seas kaotatud eluaastate järgi kuues (7).

Varasemate võrdlusanalüüside tulemustes jõuti järeldustele, et erinevused Eesti ja teiste arenenud riikide rinnavähistatistikas olid tingitud nii kasvajakate hilisemas staadiumis diagnoosimisest kui ravivõimalustest (8, 9, 10). Rinnavähi varasemas staadiumis diagnoosimist ja seeläbi suremuse langust on osaliselt võimalik saavutada organiseeritud mammograafilise sõeluuringuga. Eestis alustati üleriigilist rinnavähi skriiningprogrammi 2002. aastal, kuid kestvaks probleemiks tõhususe saavutamisel on kutsutute madal osalusprotsent (umbes 50% soovitusliku 75% asemel) (11). Sõeluuringul varases staadiumis avastatavate rinnavähijuhtude osakaalu tõstmise kõrval on vajalik tõhustada varast avastamist ka sümptomaatiliste vähijuhtude puhul, sest suurem osa rinnavähi juhtudest diagnoositakse siiski pärast sümptomite avastamist patsientide endi poolt. Siin mõjutab diagnoosi ja ravini jõudmist väga palju nii patsiendi enese

tegevus arstiabi otsimisel kui ajaperioodi pikkus, mis kulub alates patsiendi esimesest kontaktist meditsiinisüsteemiga kuni vähispetsialisti juurde jõudmiseni, diagnoosi saamiseni ja/või ravi alustamiseni. Mitmete rahvusvaheliste uuringute tulemused on näidanud, et viivitus diagnoosimisel võib ühelt poolt olla seotud patsiendi sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike tegurite ning tervisekäitumisega, kuid teiselt poolt ka tervishoiusüsteemi eripäradega ja haiguse avastamise viisiga (12, 13).

Eestis tehtud mahukas rinnavähiuuringus leiti, et patsiendi tõenäosus viivitada esmasel arstile pöördumisel oli seotud vanuse, suitsetamise ning varasema teabega rinnavähi kohta; enamik viivitanutest tõid peamise põhjusena esile sümptomite pidamist kahjututeks ja mitteolulisteks (14). Samadele andmetele tuginedes on käesolevas töös vaadeldud rinnavähisümptomite või -leiuga naiste liikumist tervishoiusüsteemis ning ajavahemiku pikkust esmasest visiidist kuni onkoloog-mammoloogi visiidini, et välja selgitada rinnavähi diagnoosimisel tekkiva pikaajalise arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivituse riskitegureid.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Rinnavähk

Rinnavähk on pahaloomuline kasvaja, mille puhul leitakse vähirakke rinnakoes. Peaaegu kõik rinnavähi juhud saavad alguse piimajuha limaskestast rakkudest (80%). Sellisel juhul nimetatakse rinnavähki juhatekkeliseks ehk duktaalseks. Näärmesagarikes esinevat lobulaarset rinnavähki esineb vaid ühel juhul kümnest. Muud tüüpi rinnavähki (medullaarset, mutsinooset ja tubulaarset jt) esineb harvem ning need vormid on tavaliselt hästiravitavad. Duktaalse rinnavähi puhul eristatakse varajast vormi (*in situ*), kus pahaloomulised rakud ei ole levinud rinnakoesse, vaid on jäänud pidama piimajuhades. Lobulaarse rinnavähi varajast *in situ* vormi ei loeta pahaloomuliseks kasvajaks, vaid rinnavähi riskifaktoriks (15, 16, 17).

Enamik rinnavähi juhte avaldub sümptomaatiliselt, kuigi tänu skriiningprogrammidele on suurenenud asümptomaatiliste juhtude mammograafiline avastamine. Rinnavähil ei ole kindlaid tundemärke ega sümptomeid, mis eristaksid seda mitmetest muudest healoomulistest rinnahaigustest. Siiski ennustab rinnahaiguse hea- või pahaloomulisust patsiendi vanus. Üldiselt esineb healoomulisi rinnahaigusi enam noorematel ning rinnavähki enam vanematel naistel. Sümptomaatilise rinnavähi kõige levinum tunnus on tükk, mis enamasti ei ole, aga võib olla, valulik. Teised sümptomid nagu eritis rinnanibust, nibu sissetõmme, rinna suuruse või kuju muutus või ekseem on vähemlevinud ning muud avaldusvormid harvad (18).

Rinnavähi diagnoos põhineb kliinilisel (rindade ja lümfisõlmede läbivaatus), radioloogilisel (mammograafia ja ultraheli ning vajadusel magnetresonantstomograafia) ja patoloogilisel (biopsia) meetodil. Haigusele antav prognoos sõltub aga nii kasvaja bioloogilistest omadustest, siinhulgas hormoontundlikkusest, kui kohaldatavast ravist (18). Patsiendi vanuse, tuumori staadiumi, hormoontundlikkuse ja histoloogilise raskusastme saab integreerida spetsiaalsetesse prognostilistesse mudelitesse nagu näiteks Nottinghami prognostiline indeks (19).

2.2. Rinnavähi riskitegurid

Rinnavähki haigestumine on seotud paljude mõjuritega, sealhulgas pärilikkuse, keskkonna, elustiili, reproduktiivsuse, hormoonide kasutamise, varasemate healoomuliste rinnahaiguste ja rinnakoe tihedusega.

Enamik perekondliku rinnavähi juhtudest (kuni 90%) on seotud mutatsioonidega geenides BRCA1 ja BRCA2. Riski rinnavähi tekkeks BRCA1 kandjatel on hinnatud 50%-le 50-ndaks eluaastaks ja 85%-le 70-ndaks eluaastaks ning BRCA2 korral 60%-le 60-ndaks eluaastaks ja 90%-le 80-ndaks eluaastaks (20). Rinnavähi riski suurenemine on seostatav ka mitmete teiste geenidega nagu CHEK2, ATM, NBS1, RAD50, BRIP1 ja PALB2. Bialleelsete mutatsioonidega BRCA2, BRIP1 ja PALB2 geenid põhjustavad Fanconi aneemiat, tõstes seeläbi rinnavähki haigestumise riski (21). Kõige sagedamini muutunud geen inimese kasvajatüüpides on supressor-geen p53, mille pärilikud mutatsioonid põhjustavad eelsoodumust mitmetele vähivormidele (22). P53 ja CHEK2 mutatsioonid on väga sagedased Li-Fraumeni sündroomi puhul, millele on iseloomulik erinevate kasvajate teke noores eas (23). Lümfiõlm-negatiivse rinnavähi puhul on p53 mutatsioonid seotud halva prognoosiga (22).

Koondanalüüsist, mis hõlmas 52 epidemioloogilise uurimuse andmeid, selgus, et kuigi esimese astme veresugulaste rinnavähk anamneesis suurendab rinnavähi riski, ei avaldu see risk tõenäoliselt naise eluea jooksul või avaldub alles vanuses üle 50 eluaasta. Andmetest ilmnes samuti, et üheksast rinnavähki põdenud naisest ei olnud kaheksal naisel ema, õde ega tütar, kes oleks olnud rinnavähki põdenud (24).

Üldiselt peetakse rinnavähki haigestumise riski geneetilistest teguritest enam sõltuvaks keskkondlikest tingimustest. Esimesed kindlad tõendid selle kohta, et suuri erinevusi rinnavähi levimuses rahvuse ja regiooniti põhjustavad keskkonnast sõltuvad tegurid ja mitte niivõrd geneetilised erisused, saadi immigrante kaasanud uuringutest. Näiteks hakkas rinnavähki haigestumise risk põlvkonniti tõusma nii Aasiast (väike risk) Ameerika Ühendriikidesse (kõrge risk) kolinud naistel kui suhteliselt väikese rinnavähi riskiga Itaaliast ja Poolast kõrge riskiga Austraaliasse kolinud naistel (25).

Hormoonasendusravi suurendab rinnavähki haigestumise riski ning risk kasvab pidevalt raviperioodi pikenedes (26). Suukaudsete kontratseptiivide tarvitamine suurendab rinnavähki haigestumise tõenäosust kasutamise ajal, kuigi see on raviskeemide ja hormoonannuste muutudes varasemaga võrreldes oluliselt vähenenud (27). Ülekaalulisus mõjutab riski tõstvalt üksnes postmenopausaalses eas naisi, kes ei ole saanud hormoonasendusravi. Eluaegne rinnavähirisk väheneb sünnituste arvu suurenedes, kuid esmassünnitus pärast 30-ndat eluaastat suurendab riski võrdväärselt lastetusele (28). Rinnavähi ohuteguriteks on ka varane menstruatsioonide algus (enne 11-ndat eluaastat) ja hiline menopaus (pärast 54-ndat eluaastat) (29).

Reproduktiivsusest ning hormoonidest tingitud suhtelise riski protsentuaalne muutus on ära toodud tabelis 1.

Tabel 1. Reproduktiivsuse ja hormoonidega seotud rinnavähi riskitegurid (29)

Riskitegur	Suhtelise riski muutus	Kommentaar
Esimene edasilükatud sünnitus	Iga viivitatud aasta kohta tõus 3% aastas	Lastetus võrdväärne esimese sünnitusega vanuses ≥ 30
Vanus esimese menstruatsiooni ajal	Langus 4% aastas	
Vanus menopausi alguse ajal	Tõus 3% aastas	
Rinnaga toitmine	Langus 4,3% aastas	
Sünnitused	Langus 7% sünnitusega	
Suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamine	Praeguse või hiljutise kasutamise korral tõus 24%	
Hormoonasendusravi kasutamine	Praeguse või hiljutise kasutamise korral tõus 2,3% aastas	
Kaal	Iga kg kohta tõus 1%	Ainult postmenopausis
Pikkus	Iga cm kohta tõus 1%	
Alkohol	Iga joogi kohta päevas tõus 7%	1 jook – u 10g alkoholi

Enamiku rinnanäärme healoomuliste muutuste korral (fibroostsüstilise haiguse erinevad vormid, fibroadenoom) ei ole suurenenud vähiriski täheldatud. Siiski võib riskiteguritena välja tuua atüüpilise hüperplaasia (suhteline risk 2–3 korda suurem) ning atüüpilise hüperplaasia (suhteline risk 6–8 korda suurem). Risk on suurem ka hulgaliste juhasiseste papilloomide korral, samuti palpeeritavate tsüstide korral, mille seinas esineb düsplastilisi või atüüpilisi muutusi (20).

Väga oluline vähi riskitegur on rinna üle 50%-line tihedakoelisus mammogrammil. Kuigi rinnakoe tihedus väheneb pärast menopausi, esineb seos nii pre- kui postmenopausaalses eas naistel; risk suureneb 25–50%-lise tihedakoelisuse korral 2,4; 50–75%-lise tihedakoelisuse korral 3,4 ja üle 75%-lise tihedakoelisuse korral 5,3 korda (30).

Kuigi teadusuuringud dieedi mõju kohta rinnavähki haigestumise riskile on vastukäivad (31, 32 vs 33, 34), püütakse esmast rinnavähi ennetust teha toitumise abil, vähendades söödavast toidust saadavat energiakogust, rasvast saadavate kalorite hulka ning suurendades juur- ja puuviljade osakaalu toidus (17). Kaalulangetus postmenopausaalses eas ülekaalulistel või rasvunud naistel peaks omama östrogeeni tootvate rasvrakkude kahanemise kaudu rinnavähiriski vähendavat mõju (34, 35).

2.3. Rinnavähi staadiumid

Rinnavähi puhul eristatakse nelja staadiumi, mille määramisel lähtutakse TNM-süsteemist, kus T arvestab kasvaja suurust, N levikut lümfisõlmedesse ning M kaugmetastaase. Esimese staadiumi korral on kasvaja alla 20 mm läbimõõduga ja lokaalselt piiratud. Teise staadiumi rinnavähk on 20–50 mm läbimõõduga või on levinud kaenlaalustesse lümfisõlmedesse, kuid mitte teistesse kehapiirkondadesse. Kolmandas staadiumis on vähkkasvaja suurus üle 50 mm, see on levinud lümfisõlmedesse, kuid siiski mitte teistesse organitesse. Neljanda staadiumi rinnavähk ei ole suuruselt määratud, kuid see on levinud lümfisõlmedesse ja metastaseerunud teistesse organitesse (36).

Kasvaja suurus ja levik lümfisõlmedesse mõjutab oluliselt soovituslikku ravi ning paranemistõenäosust. Viie aasta suhtelises elulemusmääras esineb üle 50%-lisi kõikumisi. Lümfisõlmedesse mitte levinud tuumorite korral on viie aasta suhteline elulemusmäär ligi 100% ja suurte levinud rinnakasvajate korral vaid umbes 45% (26). Metastaseerunud rinnavähi elulemusnäitajad on kehvimad, jäädes viie aasta lõikes alla 20% (30). 1991. aastal Eestis diagnoositud rinnavähiga naiste viie aasta prognoositav elulemus oli T1N0M0 tuumori korral 97,8% ja M1 tuumori korral vaid 12% (37).

2.4. Ravi

Rinnavähi ravi sõltub suuresti tuumori levikuulatusest avastamisel. Peamiseks rinnavähi ravimeetodiks on kirurgiline sekkumine. Varases arengustaadiumis avastatud rinnavähi korral on võimalik teha rinda säilitav operatsioon, mille puhul eemaldatakse kasvaja koos seda ümbritseva terve koega või juhul kui vähk on levinud kaenlaalustesse lümfisõlmedesse, siis eemaldatakse lisaks haaratud lümfisõlmed koos neid ümbritseva terve koega (17).

Suurim muutus esmase rinnavähi kirurgilises ravis on olnud areng rinda säilitava ravi suunas, mis sai alguse enam kui 30 aastat tagasi. Praegusel ajal on Lääne-Euroopas umbes kaks kolmandikku esmastest vähijuhtudest ravitavad rinda säilitava lõikusega, aga ülejäänud kolmandiku korral soovitatakse kasvaja suuruse (üle 40 mm läbimõõduga) või asukoha tõttu jätkuvalt mastektoomiat. Rindasäästva operatsiooni järgselt on soovituslik jätkata kiiritusraviga. Kehtivate ravijuhiste järgi peaks sama paikmega tuumori taasteke pärast rinda säilitavat lõikust ja kiiritusravi jääma alla 1% aastas ning ei tohiks ületada 10% üldiselt (38). Pikaajaliste randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemuste järgi on rinda säilitav ravi elulemusnäitajate poolest sama tõhus kui mastektoomia (39).

Kiiritusravi kasutatakse nii tervistaval kui palliatiivsel eesmärgil, kas iseseisva meetodina või kombineeritult teiste raviviisidega (39). Kiiritusravi rakendatakse täiendava lokaalse ravina rinda säilitava ravi kompleksis, aga ka mastektoomia järel, kui esineb neli või enam metastaasi või on olnud tegemist ulatusliku algkoldega (40). Võrreldes teatud Euroopa riikidega on kiiritusravi võimalused Eestis alakasutatud ning seda saab vaid 25–30% kõigist vähihaigetest. Vastavalt rahvusvahelisele konsensusele vajab kiiritusravi 50% esmastest ja 15% korduvatest vähihaigetest. Rinnavähi puhul viitavad uuringud kiiritusravi rakendamise vajaduse suurenemisele kuni 70%-le patsientidest (39).

Lisaks lokaalsele ravile soovitatakse enamikule patsientidest kasvaja metastaseerumise riski vähendamiseks ja seega elulemuse parandamiseks süsteemset adjuvantravi (40). Kaugelearenenud rinnakasvajate korral määratakse keemiaravi neoadjuvantselt enne kirurgilist sekkumist (41). Adjuvantsest keemiaravist saavad suurimat kasu premenopausis patsiendid, kuid uuringud on näidanud elulemuse paranemist ka kõigis menopausaalses eas patsientide alarühmades (40). Enamikule patsientidest, aga eriti HER2-positiivse rinnavähiga patsientidele, on soovitatav määrata ravi antratsükliinidega. Taksaanide efektiivsus on leidnud kinnitust varases staadiumis HER2-positiivse ning östrogeenretseptor-negatiivse rinnavähiga patsientide ravis (41). Lisaks taksaanidele võivad HER2 üleekspressiooniga rinnavähipatsiendid saada kasu adjuvantravist trastuzumabiga. Trastuzumabi ravi optimaalne pikkus ei ole veel teada, kuid praegu on soovituslik raviperiood üks aasta. Tsükliilise adjuvantse kemoterapia soovituslik pikkus on vähemalt neli kuuri kogukestusega 18–24 nädalat (41).

Hormoontundliku rinnavähi standardraviks on tamoksifeen, mida on soovitatav kasutada kuni viis aastat. Randomiseeritud uuringud on kinnitanud, et tamoksifeeni manustamine viis aastat on efektiivsem kui 1–2 aastat (15). Lisaks tamoksifeenile kasutatakse premenopausis

patsientidel kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni, menopausis patsientidel lisaks aromataasi inhibiitoreid. Uuemana on lisandunud täiendava antiöstrogeense agendina fulvestrant, mida kasutatakse varasema hormoonravi suhtes tekkinud kasvaja raviresistentsuse korral (40).

Rinnavähi retsidiveerumine on kõige tõenäolisem teisel aastal pärast esmast diagnoosi, kuid jääb 2–5%-ni aastatel 5–20 (42).

2.5. Haigestumus

Rinnavähk on enimdiagnoositud pahaloomuline kasvaja naistel maailmas, hõlmates 23% (1,38 miljonit haigusjuhtu) kõigist uutest vähijuhtudest. Üldiselt on rinnavähihaigestumus kõrge Lääne- ja Põhja-Euroopas, Põhja-Ameerikas, Austraalias ja Uus-Meremaal; keskmine Lõuna-Ameerikas, Kariibi mere piirkonnas ja Põhja-Aafrikas ning madal Aasias ja Lõuna-Aafrikas. Eeldatavalt avastatakse umbes pool kõigist rinnavähkidest majanduslikult arenenud riikides. Euroopas diagnoositakse igal aastal umbes 450 tuhat uut rinnavähi juhtu. 2008. aastal oli standarditud rinnavähi haigestumuskordaja Euroopa 40-s riigis 100 000 inimese kohta 88,4 (43).

Rinnavähihaigestumus erineb tugevalt vanuseti: umbes veerand rinnavähi juhtudest esinevad enne 50-ndat ja vähem kui 5% enne 35-ndat eluaastat. Seepärast on suurenevad rinnavähi haigestumusnäitajad lisaks mammograafilisele skriiningule sõltuvad rahvastiku vananemisest (38).

Rinnavähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja ka Eesti naistel. Kõige enam diagnoositakse rinnavähki 35–74-aastaste naiste seas, pärast 75-ndat eluaastat saab naistel rinnavähist levinumaks nahavähk (ilma melanoomita) (1). Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi naistel 2007. aastal 3380 erinevate vähkkasvajate esmasjuhtu, neist 666 (peaaegu 20%) puhul oli paikmeks rind. Siinkohal tuleb arvestada võimalusega, et tegelik juhtude arv on suurem, kuna Eesti Vähiregistri statistikas ei kajastu surmainfo Statistikaameti surmaandmebaasist (2). Alates 1970-ndast aastast on vähihaigestumus pidevalt suurenenud – 100 000 inimese kohta 1,8 korda (39). 2003. aastaks oli kahekordistunud ka rinnavähihaigestumus. Pärast 2003. aastani kestnud tõusutrendi on aga esimest korda täheldatav naiste rinnavähihaigestumuse stabiliseerumine, mille püsivust aitavad selgitada küll alles järgmiste aastate andmed (2).

2.6. Elulemus

Erinevate Euroopa riikide vähiregistrite andmete põhjal on pahaloomuliste kasvajate haigestumust ja elulemust võrreldud EUROCARE projektide raames, millest viimane Eestit kaasanud analüüs hõlmas aastatel 1990–1994 diagnoositud vähkkasvajaid (EUROCARE-3). Selle uuringu andmete järgi oli Euroopas keskmine viie aasta suhteline elulemusmäär sõltuvalt vähipaikmest väga erinev, olles kõrgeim huulevähi (94%) ja madalaim pankreasevähi (4%) korral. Keskmine rinnavähi elulemusmäär oli umbes 76% ja kõrgeim 45–54-aastastel naistel (80%) (8).

Eestis on rinnavähihaigete elulemus väiksem kui Euroopa arenenud riikides. Juba 1989. aastal avaldatud võrdlusandmetest ilmnes, et Eestis oli patsientide viie aasta suhteline elulemusmäär Soome 67,3% kõrval vaid 55,9% (rinnavähijuhud aastatest 1968–1981)(45).

EUROCARE-3 projektis vaadeldud aastatel tõusis vastav elulemusmäär Eestis pisut üle 60%, jäädes seega aga ikkagi Euroopa madalamate näitajate hulka. Analüüsi tulemused kinnitasid, et suur varieeruvus erinevate Euroopa riikide rinna-, aga ka peen- ja pärasoolevähiga patsientide elulemusnäitajates olid tingitud nii kasvaja arengustaadiumist diagnoosimisel kui ravivõimalustest (8).

Eestis elavate rinna- ja samuti peensoole-, kopsu- ning eesnäärmevähiga patsientide võrdlusuuringust samade diagnoosidega Rootsis elavate Eesti immigrantidega leiti, et Eestis elavatel eestlastel on Rootsis elavatest rahvuskaaslastest lühem elulemus haiguse hilise diagnoosimise, halvamate ravivõimaluste ning Eesti ravisüsteemi puudujääkide tõttu (9).

Eelnevate uuringutega sarnaste järeldusteni jõuti EUROCARE-2 projekti raames kogutud andmete põhjal tehtud jätkuanalüüsis, kus kinnitati, et halvema elulemuse peamine põhjus on haiguse diagnoosimine hilisemas staadiumis, ent samuti erinevused ravivõimalustes ja -kvaliteedis. Vaadeldud kuue riigi seas oli madalaim rinda säilitava operatsiooniga ravitud naiste arv Eestis (8% vs 63% Ühendkuningriigis ning 57% Prantsusmaal), kusjuures vaid umbes 37% T1N0M0 rinnavähiga Eesti naistest said ravi vastavalt ravijuhistele. Enam kui veerand Eesti rinnavähiga patsientidest raviti üksnes medikamentoosselt, mis on ravikvaliteedi suhtes halb näitaja (10).

Rinnavähi elulemusnäitajate muutust ajas on vaadeldud nii Euroopa riikide (11 riiki) kui ka Ameerika Ühendriikide näitel (5). Uuringu tarbeks kõrvutati rinnavähi viie aasta suhtelisi elulemusmäärasid aastatest 1990–1994 vs 2000–2004. Aastaks 2004 olid kõrgeimad

elulemusmäärad Euroopas üldiselt Lääne-Euroopa maades (Saksamaa) ja neis riikides, kus skriiningprogrammidega alustati 1990-ndate alguses või enne seda (Soome, Holland, Norra, Šveits, Itaalia, Šotimaa). Näiteks Soomes ulatus vastav elulemusmäär vanusgruppides 15–49, 50–59 ja 60–69 90%-ni, langes 70-aastaste ja vanemate naiste puhul 79%-ni. Kuigi võrreldes 1990-ndate aastate algusega oli hinnanguline viie aasta suhteline elulemusmäär aastatel 2000–2004 Eestis suurenenud, jäi see nooremates vanusrühmades ikka vaid 70% juurde, kuid 70-aastastel ja vanematel naistel oli see isegi 64%. Eestist madalam oli vanemate naiste viie aasta suhteline elulemusmäär vaid Leedus – 59%.

Uuringust selgus ka, et Euroopas on kõikumised rinnavähi elulemuses vanusrühmiti suuremad kui Ameerika Ühendriikides. Kuni 70. eluaastani olid rinnavähi vanusspetsiifilised elulemusmäärad Ameerikas sarnased Euroopa parimate riikide näitajatega, ent kõrgeimas vanusgrupis ilmnemise silmapaistvad erinevused: vastav elulemusmäär oli Ameerikas 89%, ent Euroopas keskmiselt 74% (5).

Samalaadsete tulemusteni jõuti EUROCARE-3 analüüsiga, kus kõrvutati vanusele standarditud viie aasta suhtelisi elulemusmäärasid Ameerikast ja 22-st Euroopa riigist samuti aastatest 1990–1994 ning millest ilmnemise, et Euroopa riikides on rinnavähi elulemusmäärade vahemik laiem (60–82,6%) ega kattu elulemusmääradega Ühendriikides (83,1–88%) (8).

Need andmed kinnitavad, et Euroopas esineb erinevus nooremate ja vanemate naiste rinnavähist paranemises. Need näitajad võivad Euroopa piires riigiti suuresti varieeruda. Nii ilmnemise Eesti ja Soome rinnavähi elulemusandmeid võrrelnud uuringust, et erinevalt Soomest kasvab Eestis kaugemalearenenud tuumorite osakaal koos vanusega. Kui vanima ja noorima vanusrühma vanusele standardimata viie aasta suhteline elulemusmäär erines Soomes 8% võrra, siis Eestis koguni 25% võrra (45).

Rootsis läbi viidud laiaulatusliku uuringu (9059 50–84-aastase naise andmetel) tulemustest selgus, et vanemate naiste halvem elulemus ei sõltu üksnes suuremast hulgast kaasuvatest haigustest, vaid seda tingib neile osaks saav väiksem diagnostiline aktiivsus, vähemagressiivne ravi ning hilisem diagnoosimine (46). Lisaks on uuringutest välja tulnud, et vanemad naised jäävad alaravituks, neile määratakse nooremate naistega võrreldes vähem adjuvantset ravi (47, 48). Samuti on vanematel naistel väiksem võimalus saada rindasäästvat ravi (49).

2.7. Suremus

Mõnede uurijate hinnangul tuleb vähielulemuse statistikat vaadelda ettevaatusega, kuna elulemusandmed on mõjutatavad nii haigestumus- kui suremusnäitajate piirangutest ja kallutatusest (50). Elulemusnäitajaid muudavad tugevalt ka heade prognoosidega väiksed kasvajad, mida juhtub sageli riikides, kus toimib hästiarenenud skriiningprogramm ning seega võivad erinevused rinnavähielulemuses peegeldada erinevusi skriiningu intensiivsuses, kuid mitte suremuses (6). Seepärast on elulemusstatistikat vaja vaadelda koos vähisuremuse näitajatega. Et erinevalt elulemusandmetest on vähisuremusstatistika kättesaadav tervete riikide ning mitte piiratult teatud regioonide kohta, pakub suremus riikidevahelisteks võrdlusanalüüsideks usaldusväärset informatsiooni (51).

Euroopa rinnavähi suremusstatistikat WHO andmebaasist aastatest 1980 kuni 2006 üldiselt ja vanusgrupiti (alla 50, 50–69 ja 70 ja rohkem) on võrreldud 30 riigi näitel. Eesti oli üks neljast riigist (lisaks Kreeka, Läti ja Rumeenia), kus rinnavähi suremus alates 1989-ndast aastast pidevalt kasvas (0,5% aastas, kogumuutus 1989–2005 9,6%). Islandil, Inglismaal (koos Walesiga) ja Luksemburgis oli üldine langus üle 30% ja 12-s riigis 20–30% vahel (6).

Sellest uuringust nähtusid suured erinevused rinnavähistatistikas vanuseti. Kõigi riikide koosvaatlemisel vähenes suremus kõige enam vanusgrupis alla 50-aastastel naistel (mediaan -36,8%, maksimumlangus 76,3% Islandil), kahanedes kõigis riikides 13,7% või enam. Eestis vähenes alla 50-aastaste naiste suremus rinnavähki 29%, samal ajal kui vanemates vanusrühmades (50–69 ja ≥ 70) suurenes suremus vastavalt 11% ja 50%. 50–69-aastaste naiste Euroopa keskmine langus oli 17,9%, kõikudes vahemikus -40,1%-lt Inglismaal ja Walesis kuni 14,3% Rumeenias. Mõjutatuna Eesti ja teiste, samuti enamasti Ida-Euroopa riikide suremuse kasvust 70-aastaste ja vanemate naiste seas, jäi selle rühma suremusnäitajate keskmine muutus võrreldes 1980-ndate aastate omaga kõige tagasihoidlikumaks (mediaan -2%), kuigi erinevused riigiti olid kõige äärmuslikumad – suurim langus 41,5% Islandil ja suurim tõus 80,2% Kreekas (6).

2010. aastal suri Eestis rinnavähki 227 naist, neist 15 nooremana kui 50 aastat, 37 vanuses 50–69 aastat, 56 vanuses 60–69 aastat ning 119 vanemana kui 70 aastat, moodustades kokku 14% kõigist Eesti naiste vähisurmadest (1). Kuna rinnavähi ravi on edukam varases staadiumis avastatud tuumorite korral, on suremust rinnavähki võimalik vähendada asümptomaatiliste muutuste varase avastamisega sõeluuringul või sümptomaatiliste juhtude varasema ravile jõudmisega.

2.8. Sõeluuring

Varase rinnavähi diagnoosimise aluseks on patsientide teadlikkuse tõstmine ning varase avastamise programmide (rindade enese- ja kliiniline uuring, geneetiline uuring ning mammograafia) rakendamine.

Rinnavähi skriiningprogrammi eelistatuimaks meetodiks on mammograafia (52). Randomiseeritud ja kliinilise efektiivsuse uuringud on tõestanud, et sõeluuring mammograafia on piisavalt tundlik ja spetsiifiline ning sobilik enamikule naistest (53). Mammogrammiga on avastatavad 90% rinnavähi juhtudest, paljud neist veel mittepalpeeritavatena (54). Mammograafiline skriining usutakse olevat efektiivseim keskmise kasvuga tuumorite korral, millel on ka asümptomaatiline faas ning mis on varakul avastamisel ravitavad. Kiirelt arenevate kasvujate suremusele avaldab sõeluuring vähe mõju (53).

Rinnavähi sõeluuringute lähieesmärgiks on suurendada varases staadiumis avastatud rinnavähijuhtude osakaalu ning kaugeesmärgiks vähendada rinnavähisuremust (11). Pärast 20-aastast rinnavähi skriiningprogrammi Ameerika Ühendriikides täheldati rinnavähi esmasjuhtude ja samuti varases staadiumis avastatud kasvujate osakaalu tõusu, kuigi esmashaigestumusnäitajad ei küündinud vastavale skriiningueelsele tasemele. Suremus rinnavähki on Ühendriikides kahe kümnendi vältel küll langenud, kuid selles ei nähta kindlat seost sõeluuringutega, sest juba metastaseerunud rinnavähkide diagnoosimine on skriiningperioodil langenud vaid 10% võrra (54).

Hoolimata sellest, et sõeluuringu mõju rinnavähi suremusele võib olla kõikuv, on see riikide nagu Austraalia, Kanada, Taani, Soome, Island, Itaalia, Holland, Hispaania, Rootsi ja Ühendkuningriik, kus mammograafilised skriiningprogrammid on toimunud üle 10 aasta, näitel siiski selge ja kindel. Varasemad randomiseeritud uuringute tulemused on kinnitanud, et mammograafilised sõeluuringud vähendavad üle 50-aastastel naistel rinnavähisuremust 25–30% võrra. Pikaajaliste skriiningprogrammidega riikide kogemused kinnitavad, et ka tavatingimustes vähendab vähemalt üks läbitud sõeluuring rinnavähi suremust 24% (Kanadas vanuses 40–79) kuni 48% (Rootsis vanuses 40–69). Langusest kolmandik arvatakse tulenevat varem rakendatavast adjuvantsest ravist (56).

Eestis alustati esimesi mammograafilise uuringu pilootprojekte 1996. aastal Tallinnas ja 1998. aastal Tartus. Aastaks 2001 oli osalenud 20 541 naist, kellel avastatud 122-st rinnavähist 76% olid varases staadiumis (57). 2002. aastal käivitati Eesti Haigekassa poolt rahastatud üleriigiline sõeluuring, mille sihtrühmaks valiti lähtuvalt rinnavähi epidemioloogilisest

situatsioonist haigekassa kindlustusega naised vanuses 45–59 eluaastat (umbes 90 000 naist). 2004. aastal muutus sõeluuring kutsepõhiseks. Alates 2007. aastast kutsutakse sõeluuringule 50–65-aastaseid naisi (sihtrühma suurus umbes 125 000 naist) vanusekohortide kaupa 2 aastase intervalliga (11).

Vastavalt Euroopa Komisjoni poolt rinnavähi skriiningule ja diagnoosimisele seatud kvaliteedinõuetele, peab sõeluuringutega kaetud olema vähemalt 70% naistest, kuigi soovituslik hõlmatus on üle 75% (58). Sihtrühma rinnavähi skriininguga hõlmatus 75% on ka üks riiklikus vähistrateegias püstitatud vähi varase avastamise tulemusindikaatoreid (39). Kuigi Eestis on rinnauuringute osalusaktiivsus võrreldes varasemate aastatega (aastal 2003 37%) tõusnud, jõudes 2006. aastaks 47%, 2009. aastaks 52% (11) ning 2010. aastaks 53%-ni (59), on vähemalt 70%-line hõlmatus jätkuvalt saavutamata eesmärk.

Tabelis 2 on toodud ülevaade üleriigiliste sõeluuringute tulemustest 2009. aastani.

Tabel 2. Ülevaade rinnavähi sõeluuringute tulemustest 2002–2009 (11)

Aasta	Tagasikutsutud, %	Vähijuhud	Vähijuhud 1000 uuritud naise kohta	Vähi varajased vormid, %	Vähi invasiivsed vormid <15 mm, %
2002	5,9	98	6,6	71,4	–
2003	4,1	102	5,8	74,3	–
2004	3,2	103	5,4	84,4	53,9
2005 ¹	2,4	66	3,3	72,7	47,5
2006	2,2	87	3,8	72,4	50,0
2007 ²	2,3	95	3,6	78,9	53,4
2008	2,5	120	4,1	82,5	65,2
2009	3,3	128	4,2	74,6	47,9

¹ Algas sõeluuringu II ring (esimesed vanuserühmad kutsuti uuringule teist korda).

² Muudeti ametlikult sihtrühma: 50-65 aasta vanused naised.

2010. aastal said kutse sõeluuringule 62 923 naist, neist osales 33 419. Rinnauuringutega hõlmatus (mõõdetud arvestades viimase kolme aasta jooksul tehtud mammograafilisi uuringuid) oli 66%. Avastati 142 vähijuhtu, sealhulgas 72% varases staadiumis (59).

2.9. Viivitus

Rahvusvahelised uuringud on kinnitanud, et suur rinnavähisuremus ning madal elulemus on tingitud haiguse diagnoosimisest hilises staadiumis (37, 60, 61). Eestis on rinnavähijuhtude hiline avastamine suureks probleemiks. 1991. aastal Põhja- ja Lääne-Eesti naistel diagnoositud 224-st rinnavähijuhust olid esimeses staadiumis vaid 8,5%, samas kui näiteks Prantsusmaal oli vastav osakaal 34,1%, Itaalias 29,2% ning Hispaanias 17,9%. Kõigist 1991. aastal avastatud rinnakasvajatest oli metastaseerunud Eestis aga koguni 8%, mida oli umbes kolmandiku võrra enam kui Prantsusmaal (5,6%), Itaalias (5,7%) ja Hispaanias (5%) (10).

2011. aastal ilmusid uuringu tulemused, milles hinnati ajavahemikul 1995–2006 Eestis diagnoositud rinnavähkide levikustaadiumi ja hilise diagnoosimise seost sotsiaaldemograafiliste teguritega. Andmeanalüüsi kaasati nimetatud ajaperioodil diagnoositud 6837 rinnavähijuhtu, millest 42,8% olid lokaalse levikuga ja 55,7% levinud lümfisõlmedesse või teistesse elunditesse. Alates 1995-ndast aastast on hilisstaadiumis diagnoosimine küll pidevalt vähenenud, kuid varieerub taaskord suuresti vanuseti. Kõige järsem langus toimus vanusrühmades 60–69 aastat ja 50–59 aastat, vähenedes vastavalt 13% ja 12%, kuigi mõlemas vanusrühmas avastati 2006. aastal hilisstaadiumis ikkagi 49% rinnavähkidest. Kõige nooremas vanusrühmas (alla 50-aastased) vähenes hilisstaadiumis diagnoosimise osakaal 2006. aastaks 50%-ni ning kõige vanemas vanusrühmas (70-aastased ja vanemad) 57%-ni. Mitmetunnuseline analüüs kinnitas, et hilisstaadiumis diagnoosimise risk suurenes vanusega ja vähenes ajaperioodide lõikes. Võrreldes Tallinnas elavate naistega, oli Tartus elavate naiste risk diagnoosida rinnavähk edasiarenenult 36% väiksem, aga Ida-Virumaal elavatel naistel 1,52 korda suurem. Kõige suurem suhtelise riski tõus oli idavirumaalastel vanuses 60–69 eluaastat ja noorematel kui 50 eluaastat (3).

Hilisstaadiumis diagnoosimine võib tuleneda kas patsiendi või tervishoiusüsteemi viivitusest (60, 61, 62). Patsiendi viivitus viitab ajavahemikule, mis jääb patsiendi poolt avastatud rinnavähisümptomi ja esmase tervishoiusüsteemi pöördumise vahele. Tervishoiusüsteemi viivitus viitab aga ajavahemikule, mis jääb patsiendi esimese tervishoiusüsteemi pöördumise ning diagnoosimise või ravi alustamise vahele (12). Ajavahemiku pikenemine esimese visiidi ja onkoloog-mammoloogi vastuvõtule jõudmise vahel võib olla seotud esialgse valediagnoosiga, pikkade järjekordadega diagnostiliste protseduuride tegemiseks või spetsialisti vastuvõtule saamiseks või patsiendi enese viivitamisega (63).

Mitmed uuringud on leidnud, et patsiendi viivituse risk suureneb vanusega (12, 13, 14, 64), seevastu nooremaealiste viivitust on seostatud pigem tervishoiusüsteemiga (13, 64, 65), kusjuures

eriti oluliseks viivituse riskiteguriks on noorem iga sel juhul, kui rinnavähi sümptomiks oli midagi muud kui tükk rinnas (13, 63, 65). Oluline patsiendi viivitust mõjutav tegur vanuse kõrval on sümptomite tõsiduse alahindamine (13, 66). Ka enam kui pooled aastatel 2008–2010 diagnoositud Eesti naised tõid peamiste viivitamise põhjustena välja sümptomite pidamise kahjututeks, mitteolulisteks või ajutisteks, sest loodeti nende möödumist iseenesest (14).

Hariduse ning sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike tegurite seost pikenenud ajaperioodiga on uuringud kinnitanud nii patsiendi kui tervishoiusüsteemi viivituse korral. Taanis läbi viidud kohortuuringu tulemustest selgus, et pensionil naistel ja mitte-suitsetavatel naistel oli tõenäoliselt lühem patsiendi viivitus kui tööl käivatel naistel ja suitsetavatel naistel ning et kõrge majandusliku kindlustatusega naistel oli tõenäoliselt lühem tervishoiusüsteemi viivitus kui kehvemini toimetulevatel naistel (67). Suitsetajatel oli statistiliselt oluliselt suurem patsiendi viivituse tõenäosus ka Eesti naiste uuringus (14). Kõrgem haridus ning täisajaga töөлkäimine osutusid tugevateks tervishoiusüsteemi viivituse riskiteguriteks Saksamaa rinnavähi patsiente kaasanud uuringus (63). Seos madalama sotsiaalmajandusliku taseme ning rinnavähi halvema elulemuse vahel kinnitus 25 eri uuringu tulemusi hõlmanud analüüsis (68).

3. EESMÄRGID

Töö eesmärkideks on:

- 1) Kirjeldada rinnavähisümptomite või -leiuga naiste liikumist tervishoiusüsteemis;
- 2) Kirjeldada ja analüüsida rinnavähisümptomite või -leiuga naistel ajavahemiku pikkust esmasest visiidist kuni onkoloog-mammoloogi visiidini;
- 3) Selgitada välja rinnavähi diagnoosimisel tekkiva mõõduka ja pikaajalise arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivituse riskitegurid.

4. UURIMISMATERJAL JA METOODIKA

4.1. Valim

Uuringurahvastikku kuulusid aastatel 2008–2010 Eestis esmase rinnavähi diagnoosi saanud naised. Käesolevasse uuringusse kutsuti patsiendid, kellel esmane rinnavähk diagnoositi Põhja-Eesti Regionaalhaigla hematoloogia-onkoloogiakliinikus ajavahemikul mai 2008 kuni detsember 2010 või Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia-onkoloogiakliinikus ajavahemikul detsember 2008 kuni detsember 2010. Mainitud haiglatesse suunatakse enamik rinnavähi kahtlusega patsiente Eestis.

Uuritavate arv, mis võimaldab umbes 90%-se tõenäosusega tuvastada statistiliselt olulise šansside suhte 1,5 olulisuse nivool 0,05, kui juhtude ja kontrollide suhe on 3:1 ja riskiteguri levimus kontrollide seas 10%, on 619 (Fisheri täpne test).

4.2. Uuringu läbiviimine

Uuringusse sobivatel naistel paluti pärast uuringu olemuse ja eesmärkide selgitamist allkirjastada nõusolekuleht. Patsiente küsitlesid kas eesti või vene keeles vastava väljaõppe saanud meditsiiniõed, kes igapäevaselt patsientidega tegelesid. Intervjuu sisaldas küsimusi patsiendi sotsiaaldemograafilise ja -majandusliku seisundi, majandusliku toimetuleku, tervisekäitumise, perekonnaanamneesi, reproduktiivanamneesi ja varasemate haiguste kohta ning rinnavähi diagnoosini jõudmise teede ja aja kohta. Uuritavatelt küsiti, mis oli esmane viide haigusele ja kes selle avastas (kas enese või partneri poolt leitud tükk rinnas, muud rinnavähi sümptomid nagu valu rinnas, eritis rinnanibust, rinna kuju muutus jms, üldised sümptomid nagu kaalulangus, palavik jms, mammograafilise sõeluuringu/profülaktilise mammograafia leid või arsti juhuslik leid). Seejärel paluti patsientidel täpsustada, millal ja millist spetsialisti nad esmalt külastasid ning mis oli visiidi tulemus (andis saatekirja onkoloog-mammoloogi vastuvõtule, mammograafiasse/ultraheliuuringule või muu arsti juurde, soovitas minna mujale saatekirja andmata, jättis jälgimisele/määras ise ravi). Sama küsiti ka järgnevalt külastatud spetsialistide kohta ning lisaks paluti täpsustada kuupäev, millal toimus esimene visiit onkoloog-mammoloogile. Patsientidel paluti öelda, kui nad mingis etapis kasutasid tasulist või eraarstiabi. Küsiti, milline oli patsientide tavapärane kehakaal ja pikkus enne haiguse avastamist.

Uuringule andis heakskiidu Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomitee (otsused nr 1135, välja antud 16. augustil 2007 ja nr 1349, välja antud 13. märtsil 2008).

4.3. Väljaarvamise kriteeriumid

Käesolevast analüüsist jäid välja naised, kellel puudus info esmase visiidi ja/või onkoloog-mammoloogi vastuvõtu kuupäeva kohta, samuti naised, kellel operatsioonijärgse histoloogilise uuringu tulemusena vähi diagnoos ei kinnitunud.

4.4. Tunnuste rühmitamine analüüsiks

Et osa naisi koges eri rinnasümptome samaaegselt, rühmitati patsientide endi poolt avastatud haigusjuhud kolmeks, lähtudes peamisest sümptomist: 1) valutükk rinnas (koos või ilma muude sümptomiteta); 2) valu rinnas (koos või ilma tüki või teiste sümptomiteta); 3) muud sümptomid (eritis rinnanibust, nibu sissetõmme, rinna kuju või suuruse muutus, üldised sümptomid nagu kaalulangus, palavik jms). Haigusjuhud, mida ei avastanud patsiendid ise, jaotati kaheks: 1) mammograafilise sõeluuringu leid; 2) profülaktilise mammograafia või arsti juhuslik leid.

Esmane visiit jaotati järgmistesse kategooriatesse: perearst, günekoloog, mammograafia/UH-uuring, mammograafiline sõeluuring, onkoloog-mammoloog, muu arst. „Muude“ alla kuuluvad teiste erialade spetsialistid, nt dermatoloog, kirurg, erakorralise meditsiini arst vms, kelle poole patsiendid ise pöördusid või kes avastasid haiguse juhuslikult. Otse PERH-i või TÜK-i onkoloog-mammoloogile registreerusid valdavalt naised, kes olid jälgimisel varasemate healoomuliste rinnamuutuste tõttu.

Elukoht rühmitati piirkondade järgi, lähtudes Eesti piirkondlike üksuste statistilisest klassifikaatorist (69): Põhja-Eesti (Harju maakond), Lõuna-Eesti (Tartu, Jõgeva, Põlva, Valga, Viljandi ja Võru maakond), Lääne-Eesti (Hiiumaa, Lääne, Pärnu ja Saare maakond), Kirde-Eesti (Ida-Viru maakond), Kesk-Eesti (Järva, Lääne-Viru, Rapla maakond). Tallinna linna elanikke käsitleti eraldi kategooriana.

Arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivitusena käsitleti uuringus ajavahemikku esmase visiidi kuupäevast kuni onkoloog-mammoloogi visiidi kuupäevani. Kui patsiendi sõnul tekkis kahe visiidi vaheline viivitus tema enda tõttu, korrigeeriti ajavahemikku vastavalt. Mõõdukaks

arstist/tervishoiusteemist tingitud viivituseks loeti 31–60 päeva pikkune ajavahemik ja pikaajaliseks viivituseks 60-st päevast pikem ajavahemik. Võrdlusaluseks oli mõlemal juhul ajavahemik 0–30 päeva.

4.5. Andmeanalüüs

Andmete analüüsimiseks kasutati sagedustabeleid ning ühetunnuselist ja mitmetunnuselist logistilist regressiooni, mis võimaldas mõõta eri tegurite mõju, kohandada segavatele teguritele ja arvutada riski hindamiseks välja šansisuhted (OR) koos 95% usalduspiiridega (UV). Regressioonanalüüsist jäeti välja naised, kes esmase visiidina käisid onkoloog-mammoloogi vastuvõtul.

Mitmesesse regressioonmudelisse valiti tunnused tuginedes varasemates teaduspublikatsioonides avaldatud tulemustele ning ühtlasi tunnused, mille korral ilmnesid statistiliselt olulised seosed ühetunnuselises regressioonanalüüsis. Mudeli hindamisel kasutati hindamisjärgset tõepära suhte testi. Tunnuste rühmitamisel lähtuti tunnuste sisust ja mudeli lihtsusest. Puuduvad andmed lisati analüüsi eri kategooriana (tabelites ei näidata). Kogu andmeanalüüs tehti statistikapaketi STATA abil (Stata, College Station, TX, USA).

5. TULEMUSED

Kokku tuvastati uuringuperioodi jooksul 1195 uuringusse sobivat rinnavähipatsienti. Neist 115 keeldus osalemast ning 54 jäid välja muudel põhjustel (kehv tervise-, k.a vaimne seisund, raviarsti keeldumine jms). Kokku osales uuringus seega 1026 rinnavähipatsienti (86%), mis vastas plaanitule ja tagas uuringu vajaliku võimsuse.

Käesolevast analüüsist jäeti välja 12 patsienti, kellel operatsioonijärgse histoloogilise uuringu tulemusena vähi diagnoos ei kinnitunud ning 6 patsienti, kellel puudus info esmase visiidi ja/või onkoloog-mammoloogi visiidi kuupäeva kohta.

Uuringus osalenute (n=1008) keskmine vanus haiguse avastamise ajal oli 61 aastat (mediaan 61 aastat). Ajavahemiku mediaan esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini oli 16 päeva (kvartiilide vahe 6–33 päeva). Lühim ajavahemik esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini oli 0 päeva (104 patsienti, umbes 10%) ning pikim 848 päeva (1 patsient). Üle 72% patsientidest (729 patsienti) jõudis onkoloog-mammoloogi visiidile 30 päeva jooksul ning neist 293 patsienti (üle 40%) jõudsid onkoloog-mammoloogi visiidile 7 päeva jooksul. 31–60 päeva jooksul jõudis onkoloog-mammoloogi visiidile peaaegu 21% ülejäänud patsientidest (211 patsienti). 68-l patsiendil (alla 7%) kulus onkoloog-mammoloogi visiidile jõudmiseks üle 60 päeva.

Patsientide iseloomustus, samuti uuritud ajavahemiku mediaan mõnede sotsiaaldemograafiliste ja -majanduslike ning rinnavähiga seotud tegurite lõikes on toodud tabelites 3 ja 4.

Tabel 3. Uuringus osalenud 2008–2010. aastal diagnoositud rinnavähipatsientide jaotus sotsiaaldemograafiliste, -majanduslike ja käitumuslike tegurite järgi ning ajavahemiku mediaan esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini

Tunnus	Arv	%	Mediaan
Kokku	1008	100,0	16
Vanusrühm			
<50	211	20,9	17
50–64	403	40,0	20
≥65	394	39,1	14
Rahvus			
Eestlane	665	66,0	16
Mitte-eestlane	343	34,0	16
Elukoht			
Lõuna-Eesti	161	16,0	8
Tallinn	359	35,6	19
Põhja-Eesti	127	12,6	15
Lääne-Eesti	123	12,2	21
Kirde-Eesti	134	13,3	19
Kesk-Eesti	104	10,3	22
Haridus			
Kõrgharidus	254	25,2	16
Kesk-, kutse- või keskeriharidus	594	58,9	18
Alg- ja põhiharidus	160	15,9	14
KMI ¹			
Ala- ja normaalkaal ≤24,9	344	34,1	15
Ülekaal 25-29,9	339	33,6	17
Rasvunud ≥30	320	31,8	18
Hinnang majanduslikule toimetulekule			
Hea või väga hea	329	32,6	14
Rahuldav	562	55,8	17
Halb või väga halb	117	11,6	24
Viimane amet ²			
Kõrgtasemel spetsialist	206	20,4	17
Spetsialist	455	45,1	15
Oskustööline	182	18,1	21
Lihttööline	161	16,0	14
Perekonnaseis			
Kooselus	561	55,6	18
Vallaline	447	44,4	15
Suitsetamine			
Mittesuitsetaja	685	68,0	16
Praegune suitsetaja	184	18,2	18
Endine suitsetaja	139	13,8	14

¹Puuduvaid väärtusi 5 (0,5%)

²Puuduvaid väärtusi 4 (0,4%)

Tabel 4. Uuringus osalenud 2008–2010. aastal diagnoositud rinnavähipatsientide jaotus rinnavähiga seotud tegurite järgi ja ajavahemiku mediaan esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini

Tunnus	Arv	%	Mediaan
Intervjuu aasta			
2008	185	18,4	21
2009	403	39,9	15
2010	420	41,7	16
Rinnavähi avastusviis			
Valutu tükk rinnas	548	54,4	14
Muu sümptom	108	10,7	14
Valu rinnas	62	6,2	20
Sõeluuringu leid	163	16,1	25
Profülaktilise mammograafia leid	61	6,1	16
Arsti leid	66	6,5	4
Tasulise või eraarstiabi kasutamine			
Ei	983	97,5	16
Jah	25	2,5	16
Menopaus			
Ei	219	21,7	17
Jah	789	78,3	16
Varasem rinnahaigus ¹			
Jah	272	27,0	18
Ei	725	71,9	16
Rinnavähk perekonnas ²			
Puudub	804	79,8	17
Esimese astme sugulasel	99	9,8	14
Muul sugulasel	77	7,6	18
Varasem mammogramm			
Üks või enam	533	52,9	17
Ei	475	47,1	16
Ravihaigla			
PERH	794	78,8	20
TÜK	214	21,2	8

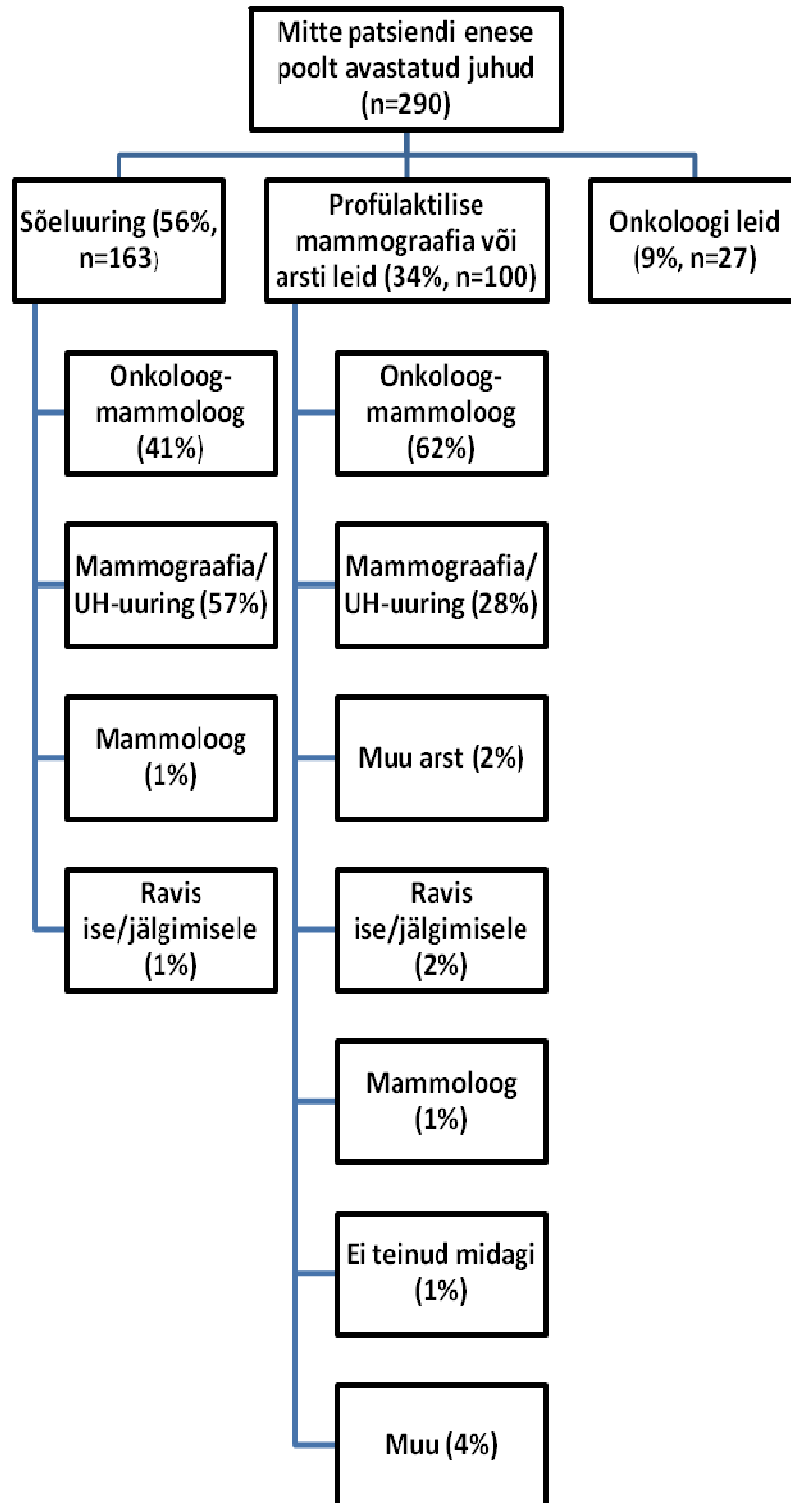
¹Puuduvaid väärtusi 11 (1,1%)

²Puuduvaid väärtusi 28 (2,8%)

Joonisel 1 on kujutatud patsientide edasine suunamine pärast haiguse avastamist sõeluuringul või profülaktilisel mammograafial/juhuleiuna arsti poolt. Eraldi on välja toodud onkoloog-mammoloogi poolt avastatud haigusjuhud.

Kui profülaktilise mammograafia/arsti juhuleiuna avastatud haigusjuhud suunati enamuses otse onkoloog-mammoloogi visiidile, siis sõeluuringu järgselt kutsuti enamik patsiente kordusmammograafiale/UH-uuringule. Järgmises etapis suunati 99% sõeluuringujuhte onkoloog-

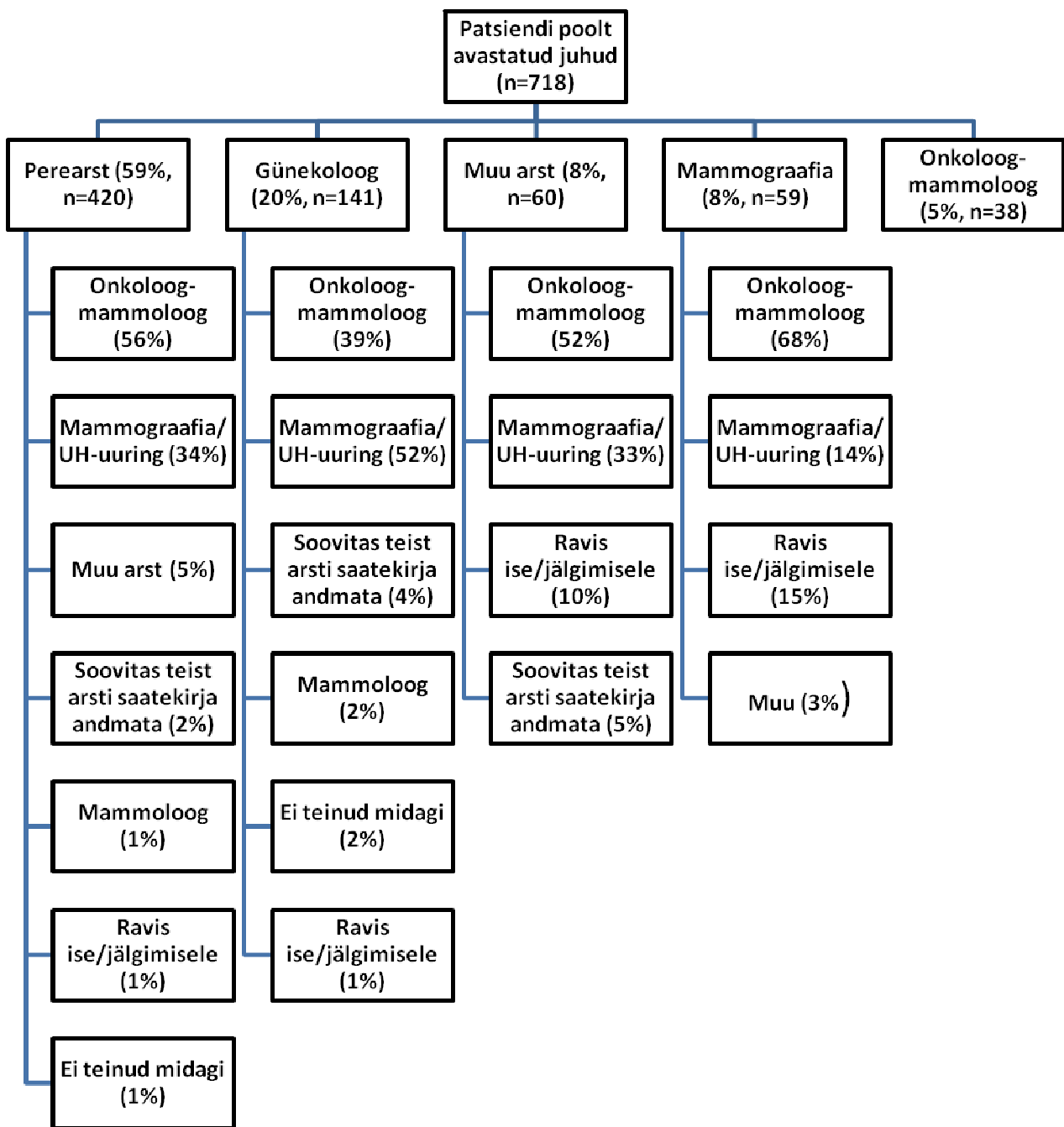
mammoloogile, juhuleidude seas oli vastav protsent 84 (16% saadeti mammograafiasse/UH-uuringule).



Joonis 1. Uuringus osalenud patsientide liikumine tervishoiusüsteemis pärast haiguse avastamist sõeluuringul või profülaktilisel mammograafial/juhuleiuna arsti poolt.

Joonis 2 kirjeldab patsientide liikumist tervishoiusüsteemis pärast esmaste sümptomite avastamist patsiendi enese poolt. Nagu ilmneb, pöördus üle poole patsientidest esmalt perearsti poole ning viiendik günekoloogi poole. Edasi suunati patsiendid kas kohe onkoloog-mammoloogi vastuvõtule või mammograafiasse/UH-uuringule.

Nende patsientide seas, keda ei suunatud koheselt onkoloog-mammoloogi vastuvõtule (n=331), suunati järgmises etapis onkoloog-mammoloogile 76% ning mammograafiasse/UH-uuringule 17%. Ülejäänud saadeti kas muu arsti juurde (2%), jäeti jälgimisele (2%) või soovitati teist arsti saatekirja andmata (1%); 2% patsientidest pöördus selles etapis oma algatusel onkoloogiasse.



Joonis 2. Uuringus osalenud patsientide liikumine tervishoiusüsteemis pärast esmaste rinnavähisümptomite avastamist patsiendi enese poolt.

Tabelis 5 on näidatud arsti/tervishoiusüsteemi mõõduka ja pikaajalise viivituse riski käsitleva mitmetunnuselise regressioonanalüüsi tulemused. Sellest analüüsist jäeti välja 65 naist, kes esmase visiidina käisid onkoloog-mammoloogi vastuvõtul. Mõõduka viivituse risk (ajavahemik esmasest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini 31–60 päeva võrreldes ajavahemikuga 30 päeva või vähem) oli oluliselt suurem alla 50-aastastel naistel võrreldes 65-

aastaste ja vanemate naistega ning oskustöölisena töötanud naistel võrreldes kõrgtasemel tippspetsialistina töötanud naistega. Samal ajal suurenes mõõduka ja pikaajalise viivituse risk mitteoluliselt koos majandusliku olukorra halvenemisega. Kõigis muudes piirkondades elavatel naistel oli mõõduka viivituse risk suurem kui Lõuna-Eestis elavatel naistel. Samuti oli risk suurem naistel, kelle haigus avastati sõeluuringul võrreldes naistega, kelle esmaseks avaldusviisiks oli patsiendi enda poolt avastatud tükk rinnas. Pikaajalise viivituse risk (ajavahemik esmasest visiidist kuni onkoloog-mammoloogi visiidini üle 60 päeva) oli oluliselt suurem naistel, kes hindasid oma perekonna majanduslikku toimetulekut halvaks või väga halvaks, samuti Lääne-Eestis ja Kirde-Eestis elavatel naistel võrreldes Lõuna-Eestis elavate naistega. Ligi kolm korda oli pikaajalise viivituse risk suurenenud naistel, kelle haigus avaldus muude sümptomitena, võrreldes valutüükiga rinnas.

Tabel 5. Mõõduka ja pikaajalise arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivituse risk uuringus osalenud 2008–2010. aastal diagnoositud rinnavähipatsientide seas

Tunnus	Uuritud ajavahemik 31–60 päeva vs ≤30 päeva		Uuritud ajavahemik >60 päeva vs ≤30 päeva	
	AOR ¹	95% UV	AOR ²	95% UV
Vanus				
< 50	1,00		1,00	
50–64	0,88	0,55–1,41	0,89	0,43–1,84
≥ 65	0,60	0,38–0,94	0,87	0,45–1,69
Hinnang majanduslikule toimetulekule				
Hea või väga hea	1,00		1,00	
Rahuldav	1,28	0,87–1,88	1,29	0,69–2,40
Halb või väga halb	1,52	0,86–2,70	2,74	1,23–6,09
Viimane amet				
Kõrgtasemel spetsialist	1,00			
Spetsialist	1,06	0,68–1,67		
Oskustööline	1,79	1,05–3,04		
Lihttööline	1,03	0,57–1,86		
Elukoht				
Lõuna-Eesti	1,00		1,00	
Tallinn	2,81	1,54–5,12	2,64	0,96–7,29
Põhja-Eesti	2,46	1,20–5,04	2,71	0,82–9,00
Lääne-Eesti	3,63	1,81–7,28	3,69	1,18–11,45
Kirde-Eesti	2,60	1,30–5,20	3,24	1,07–9,75
Kesk-Eesti	4,58	2,28–9,20	2,55	0,75–8,73
Rinnavähi avastusviis				
Valutu tükk rinnas	1,00		1,00	
Muu sümptom	1,12	0,63–2,00	2,86	1,48–5,53
Valu rinnas	0,82	0,39–1,72	1,31	0,51–3,34
Sõeluuringu leid	2,06	1,26–3,36	0,33	0,09–1,21
Juhuleid	1,05	0,60–1,81	0,81	0,32–2,03
Intervjuu aasta				
2008	1,00		1,00	
2009	1,01	0,63–1,62	0,78	0,38–1,63
2010	1,49	0,94–2,35	1,03	0,50–2,13
Tasulise arstiabi kasutamine				
Ei	1,00		1,00	
Jah	0,91	0,33–2,52	0,45	0,06–3,52

¹Kohandatud samaaegselt kõigile tabelis toodud tunnustele

²Kohandatud samaaegselt kõigile tabelis toodud tunnustele, v.a viimane amet

6. ARUTELU

Uuringus käsitleti rinnavähi diagnoosimisel tekkivat arstist/tervishoiusüsteemist tingitud viivitust, mida mõõdeti ajavahemikuna esmase visiidi ja onkoloogi-mammoloogi visiidi vahel. Tegemist on esimese selletaolise analüüsiga Eestis. Uuring moodustab osa suuremast rinnavähi hilisstaadiumis diagnoosimise riskitegureid käsitlevast uuringust; varem on samade andmete põhjal ilmunud patsiendi viivitust käsitleva uuringu tulemused (14).

Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada uuringu puudustega. Esiteks, uuringus tugineti patsientide ütlustele, mis on subjektiivsed ja võimalikud on meenutusvead. Vea vähendamiseks intervjueriti patsiente võimalikult kohe pärast rinnavähi diagnoosimist, enamasti vahetult enne või pärast esimest operatsiooni. Teiseks, kuigi patsientidelt küsiti, kas nad pärast suunamist ise viivitasid järgmise arsti vastuvõtule või järgmisele uuringule registreerimisega ning taoline viivitus võeti analüüsis arvesse, võib uuritud ajavahemik mõnedel juhtudel siiski sisaldada patsiendist tingitud viivitust. Uuringu kõige suuremaks puuduseks tuleb pidada, et uuringus osalenud patsientide seas on suhteliselt väiksema osakaaluga esindatud neljanda staadiumi patsiendid (1,3% vs 8% Eesti Vähiregistris 2007. aastal registreeritud vähijuhtude seas). Kaugelearenenud haigusjuhtude väljajäämine uuritavate seast tuleneb tõenäoliselt kahest asjaolust: kui mainitud patsiente ei ravitud PERH-i ega TÜK-i onkoloogiakliinikus, võisid nad välja jääda nende patsientide seast, keda uuringusse kutsuti; teiseks on kaugelearenenud haigusjuhtude puhul suurem tõenäosus keeldumiseks või tervislikel põhjustel väljajäämiseks. Seega võib uuritava ajavahemiku pikkus ja pikaajalise viivituse osakaal olla mõnevõrra alahinnatud. Naiste kohta, kes ei andnud nõusolekut uuringus osalemiseks, andmeid ei kogutud. On võimalik, et mitteosalemine oli seotud nii viivituse kui mõne uuritava teguriga, mis võis põhjustada vigu riskihinnangutes.

Puuduvate andmete osakaal oli mõne üksiku tunnuse kohta alla 1% (v.a perekonnaanamnees ligi 3%), mistõttu see ei avaldanud tõenäoliselt mõju uuringu tulemustele.

Leiti, et mediaan-ajavahemik esimesest visiidist onkoloog-mammoloogi visiidini oli 16 päeva. Aastatel 1999–2000 Ühendkuningriigis tehtud uuringus oli esimesena perearsti pöördunud rinnavähipatsientide keskmine ajavahemik perearsti visiidi ja esimese haiglaspetsialisti visiidi vahel 21 päeva (mediaan 11 päeva, kvartiilide vahe 5–21 päeva) (70). Saksamaal 1990-ndate lõpus tehtud uuringus oli ajavahemiku mediaan esmase visiidi ja ravi alustamise vahel 15 päeva (63). Taanis aastail 2004–2005 läbi viidud põhjalikus uuringus ilmn

et viivitus ravi alustamiseni oli rinnavähipatsientidel 40 päeva (kvartiilide vahe 25–59 päeva) (67). Rahvusvahelist võrdlemist raskendab eri ajavahemike kasutamine arsti/tervishoiusüsteemi viivituse hindamisel eri uuringutes (sageli mõõdetud ajavahemik kuni ravi alustamiseni või haiglasse vastuvõtmiseni).

Oluline seos ilmnis arsti/tervishoiusüsteemi pikaajalise viivituse ja haiguse avastamise viisi vahel. Sõeluuringul avastatud haigusjuhtude puhul oli ühe kuni kahe kuu pikkuse viivituse risk oluliselt suurem võrreldes juhtudega, mille puhul patsiendid ise avastasid tüki rinnas, samal ajal aga oli üle kahe kuu pikkuse viivituse risk sõeluuringujuhtudel väiksem. Võrdlemisi sarnased tulemused saadi Saksamaal tehtud rinnavähipatsientide uuringus (63), kus sõeluuringul avastatud juhtude puhul oli suurem risk 1–3-kuulisele viivitusele esmase visiidi ja ravi alustamise vahel, aga oluliselt väiksem risk üle 3-kuulisele viivitusele. Varem on leitud, et lümfisõlmede metastaaside ja kasvaja suurenemise risk suurenes alles siis, kui esimese sõeluuringu leiu ja diagnoosi vaheline ajavahemik ületas 20 nädalat (71). Seega ei avalda onkoloog-mammoloogini jõudmise viibimine sõeluuringu-järgselt tõenäoliselt mõju rinnavähi staadiumile, sest tegemist on peamiselt varases staadiumis avastatud kasvajatega, küll aga võib viivitus tekitada naistes ärevust ja mõjuda halvasti psühholoogiliselt, seda ka naistel, kelle lõpuks pahaloomulisust ei leita (72).

Üle kahe kuu pikkuse viivituse risk oli käesolevas uuringus oluliselt suurem patsientidel, kelle haigus avaldus sümptomitena, mis ei olnud rinnas leitud tükk ega valu rinnas. Ramirez ja autorid (1999) leidsid mitme uuringu andmete koondanalüüsis, et haiguse avaldumine mitte rinnakoes esineva tükina, vaid muude sümptomitena oli tervishoiusüsteemi viivituse oluliseks riskiteguriks. Sarnased tulemused saadi Saksamaal tehtud uuringutes, kus üle kolme kuu pikkuse viivituse risk (esmasest visiidist kuni ravi alustamiseni) oli rinnavälise sümptomite korral üle nelja korra suurenenud (63).

Varasemates uuringutes on leitud, et tervishoiusüsteemi viivitus on seotud patsientide kehvema sotsiaalmajandusliku olukorraga (73). Taanis läbi viidud uuringust selgus, et arstist tingitud viivituse šansisuhe oli majandusliku kindlustatusega naistel üle 90% võrra väiksem ja tervishoiusüsteemist tingitud viivitus üle 50% väiksem (67). Antud uuringus enda majanduslikku toimetulekut halvaks või väga halvaks hinnanud naistel oli pikaajalise viivituse risk ligi kolm korda suurem kui enda majanduslikku toimetulekut heaks või väga heaks hinnanud naistel. Statistikaameti andmetel oli aastatel 2008–2010 madalaim brutosissetulek Kesk-Eesti elanikel, jäädes võrreldes Lõuna-Eestiga umbes 2,4 ja Põhja-Eestiga umbes 4,7 korda madalamale tasemele. Võrreldes Lõuna- ja Põhja-Eestiga oli elanike sissetulek tunduvalt madalam ka Kirde-

ning Lääne-Eestis, kus elanikud said vaid umbes poole lõunaestlaste ning neljandiku põhjaestlaste sissetulekust (74).

Mõõduka viivituse risk oli võrreldes Lõuna-Eestiga tugev kõigis teistes Eesti piirkondades, kõige vähem Põhja-Eestis (2,5 korda) ning kõige rohkem Kesk-Eestis (4,6 korda). Pikaajalise viivituse analüüsis kadus suurenenud risk Tallinna, Põhja- ning Kesk-Eesti elanikel, kuid suurenes Lääne- ja Kirde-Eesti elanike jaoks. Statistikaameti andmetel oli aastatel 2008–2010 inimeste osakaal, kes ei saanud vajadusel eriarstiabi, samuti suurim Kirde-Eesti elanikel ning väikseim Lõuna-Eesti elanikel (75). Mammograafia tegemise võimalus on olemas Tallinnas/Harjumaal neljas kohas, Lääne-Eestis Pärnus, Ida-Virumaal Narvas ja Kohtla-Järvel ning Lõuna-Eestis Tartus. Lisaks sellele teenindab Lõuna-Eestit mammograafiabuss ja Põhja- ning Kesk-Eestis ja saartel töötab mammograaftreiler (11). Onkoloog-mammoloogid võtavad vastu PERH-is ja TÜK-is, lisaks konsulteerivad TÜK-i spetsialistid viimastel aastatel ka Ida-Virumaal. Uuringus osalenud Tallinna, Harjumaa ja Lääne-Eesti patsiendid pöördusid onkoloog-mammoloogi vastuvõtule valdavalt PERH-i, samal ajal kui TÜK-i pöördusid peaaegu kõik Lõuna-Eesti patsiendid, samuti kolmandik Kirde-Eesti ja 11% Kesk-Eesti patsientidest.

Käesoleva uuringu analüüsist selgus, et mõõduka viivituse risk oli oluliselt suurem alla 50-aastastel naistel võrreldes 65-aastaste ja vanemate naistega. Ka mitmetes varasemates uuringutes on leitud, et noorematel naistel on arsti/tervishoiusüsteemi viivituse risk rinnavähi diagnoosimisel suurem. Ülevaateartiklis, milles analüüsiti tervishoiuteenuse pakkuja viivitust kaheksa Euroopas ja USA-s tehtud uuringu põhjal, järeldati, et noorem vanus on tugevalt seotud viivituse riskiga (13). Itaalias tehtud uuringus oli esmase visiidi ja haiglasse vastu võtmise vaheline ajavahemik alla 50-aastastel naistel oluliselt pikem kui üle 60-aastastel naistel (64). Seos noorema vanuse ja hilisemas staadiumis diagnoosimise vahel võib olla mõjutatud rinnavähi väiksemast esmashaigestumusest nooremaelistel, mistõttu ei pea arstid ega naised seda haiguse põhjusena tõenäoliseks ega tegutse vajaliku kiirusega (65).

7. JÄRELDUSED

- 1) Käesolevas töös leiti, et umbes 90% rinnavähisümptomite või -leiuga naistest suunati esmasel visiidil kas onkoloog-mammoloogi vastuvõtule või rinnauuringutele. Kui perearstid ja muud arstid suunasid enim patsiente (umbes 50%) koheselt onkoloog-mammoloogile, siis günekoloogid suunasid patsiendid valdavalt rinnauuringutele (umbes 50%). Sõeluuringu järgselt saadeti ligi 60% patsientidest täiendavatele või kordusuuringutele.
- 2) Selgus, et mediaan-ajavahemik esmasest kontaktist tervishoiusüsteemiga kuni onkoloog-mammoloogi vastuvõtule jõudmiseni oli rinnavähisümptomite või -leiuga patsientidel 16 päeva, mis on võrreldav teistes riikides kirjeldatuga. Samas oli see ajavahemik 7%-l patsientidest pikem kui 2 kuud ja 3%-l patsientidest pikem kui 3 kuud. Edasistes uuringutes on vaja käsitleda ka ajavahemikku kuni ravi alustamiseni, et hinnata diagnoosimise ja ravile jõudmise kulgu, samuti tuleb analüüsida viivituse mõju vähi staadiumile.
- 3) Kõige olulisem arsti-tervishoiusüsteemi pikaajalise viivitusega seotud tegur oli rinnavähi avaldumine ebatüüpiliste sümptomitega. Seepärast on perearstidele suunatud tegevustes vaja teavitada ja koolitada perearste rinnavähi esmaste tunnuste, eelkõige just ebatüüpiliste sümptomite osas, samuti diagnostikavõimaluste osas eri Eesti piirkondades.
- 4) Sõeluuringul avastatud rinnavähijuhtude puhul oli oluliselt suurenenud mõõduka viivituse risk. Kuigi see ei põhjusta tõenäoliselt haiguse märkimisväärset progresseerumist, võib viivitus siiski mõjuda naistele halvasti psühholoogiliselt.
- 5) Uuringus ilmnisid olulised piirkondlikud erinevused, mis vajavad tervishoiukorraldajate tähelepanu. Mõõduka ja/või pikaajalise viivituse seos ameti/majandusliku olukorraga viitab arstiabi kättesaadavuse erinevustele ja on murettekitav.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Eesti Vähiregister 2010. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>).
2. Aarelaid T, Mägi M. Vähihaigestumus ja vähiregister. *Eesti Arst* 2007;86:797–803.
3. Innos K, Mägi M, Tekkel M, et al. Place of residence predicts breast cancer stage at diagnosis in Estonia. *Eur J Public Health* 2011;21:376–80.
4. Gondos A, Bray F, Brewster DH, et al. Recent trends in cancer survival across Europe between 2000 and 2004: a model-based period analysis from 12 cancer registries. *Eur J Cancer* 2008;44:1463–75.
5. Rosso S, Gondos A, Zanetti R, et al. Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000–2004 in 11 European countries: the role of screening and a comparison with data from the United States. *Eur J Cancer* 2010;46:3351–7.
6. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 2010;341:1–7. (Electronic article).
7. Haiguskoormuse tõttu kaotatud eluaastad Eestis: seosed riskifaktoritega ja riskide vähendamise kulutõhusus. Tartu 2004. (<http://ee.euro.who.int/RiskiKoormus2004.pdf>).
8. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003;14(suppl 5):128–49.
9. Nilsson B, Gustavson-Kadaka E, Hakulinen T, et al. Cancer survival in Estonian migrants to Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:418–23.
10. Sant M, Eurocare Working Group. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer* 2001;93:894–901.
11. Ulp S, Kuusemäe K, Talk M, et al. 10 aastat rinnavähi sõeluuringut Eestis: samm-sammult püsitatud eesmärkide poole. *Eesti Arst* 2010;89:493–501.
12. Bish A, Ramirez A, Burgess C, et al. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *J Psychosom Res* 2005;58:321–6.
13. Ramirez AJ, Westcombe AM, Burgess CC, et al. Factors predicting delayed presentation of symptomatic breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353:1127–31.
14. Väljaots K, Tekkel M, Innos K. Viivitus esmasel arsti poole pöördumisel ja selle põhjused rinnavähipatsientidel Eestis. *Eesti Arst* 2012;91:121–7.
15. Poznak CV, Seidman AD. Breast cancer. In: Bertino JR, Johnson RW, eds. *Encyclopedia of cancer*. 2nd ed. New York: Academic Press; 2002. p. 287–99.
16. Labotkin R. Vähk on avastatav ja ravitav. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2004. p. 191–202.
17. WHO. International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2008*. Lyon: WHO; 2008.

18. WHO. International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: WHO; 2003.
19. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, et al. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207–19.
20. Padrik P, Ulp S. Rinnavähi vältimise ja ravitulemuste parandamise võimalustest. *Eesti Arst* 2004;83:379–83.
21. Walsh T, King MC. Ten genes for inherited breast cancer. *Cancer Cell* 2007;11:103–5.
22. Kivi S. Tsütogeneetika loengud. Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut. Tartu: Avatud Eesti Fond; 2012. (<http://www.ebc.ee/~skivi/tsytogeneetika.html>).
23. Tigane TL, Laidre P, Joost K, et al. Päriliku rinna- ja munasarjavähiga patsientide geneetilise konsulteerimise ja jälgimise juhend. *Eesti Arst* 2009;88:756–60.
24. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease [collaborative group on hormonal factors in breast cancer]. *Lancet* 2001;358:1389–99.
25. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6:229–39.
26. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181–7.
27. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001;38:103–13.
28. Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet* 2005;365:1727–41.
29. Cuzick J. Epidemiology of breast cancer – selected highlights. *Breast* 2003;12:405–11.
30. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670–5.
31. AICR. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective 1997. *Nutrition* 1999;15:523–6.
32. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, et al. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36:636–46.
33. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;285:769–76.
34. van Gils CH, Peeters PHM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Consumption of Vegetables and Fruits and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 2005;293:183–93.
35. Hershcopf RJ, Bradlow HL. Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am J Clin Nutr* 1987;45(suppl 1):283–9.

36. AJCC. Breast cancer staging. AJCC; 2009.
37. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int. J. Cancer* 2003;106:416–22.
38. Surgical guidelines for the management of breast cancer [Association of Breast Surgery at BASO guidelines]. *J Cancer* 2009;35:1–22.
39. Sotsiaalministeerium. Riiklik vähistrateegia aastateks 2007–2015. Tallinn: SM;2007.
40. Padrik P, Eelma E, Lehtsaar J. Rinnavähi ravi arengusuunad. *Eesti Arst* 2007;86:819–22.
41. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):12–24.
42. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738–46.
43. The GLOBOCAN 2008 database. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer. (<http://globocan.iarc.fr/>).
44. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635–40.
45. Karjalainen S, Aareleid T, Hakulinen T, et al. Survival of female breast cancer patients in Finland and in Estonia: Stage at diagnosis important determinant of the difference between countries. *Soc Sci Med* 1989;28:233–8.
46. Eaker S, Dickman PW, Bergkvist L, et al. Differences in the management of older women influence breast cancer survival: Results from a population-based database in Sweden. *PLoS Med* 2006;3:321–8.
47. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21:3580–7.
48. Passage KJ, McCarthy NJ. Critical review of the management of early stage breast cancer in elderly women. *Intern Med J* 2007;37:181–9.
49. Allemani C, Storm H, Voogd AC, et al. Variation in ‘standard care’ for breast cancer across Europe: A EURO CARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer* 2010;46:1528–36.
50. Autier P, Boniol M, Héry C, et al. Cancer survival statistics should be viewed with caution. *Lancet Oncol* 2007;8:1050–2.
51. Parkin DM, Fernández LM. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J* 2006;12(suppl 1):70–80.
52. Recommendations on cancer screening in the European union [Advisory Committee on Cancer Prevention]. *Eur J Cancer* 2000;36:1473–8.
53. Gregory KD, Sawaya GF. Updated recommendations for breast cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:498–505.

54. Gunderman RB. *Essential Radiology: clinical presentation, pathophysiology, imaging*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 2006.
55. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;302:1685–92.
56. Schopper D, de Wolf C. How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 2009;45:1916–23.
57. Aasmaa A, Ulp S. *Rinnavähi varase avastamise tegevusjuhend*. Tallinn 2004. (http://www.legeartis.ee/failid/File/Rinnavahi%20varajase%20avastamise%20projekti%20tegevusjuhend_21.01.2005.pdf).
58. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition—summary document. *Ann Oncol* 2008;19:614–22.
59. Vähiennetuse uuringud naistele. Eesti Haigekassa. (<http://www.haigekassa.ee/kiindlustatule/vahiennetuse-uuringud-naistel/vahiennetuse-uuringud-naistel>).
60. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, et al. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *Br J Cancer* 2009;101(suppl 2):92–101.
61. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, et al. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353:1119–26.
62. Afzelius P, Zedeler K, Sommer H, et al. Patient's and doctor's delay in primary breast cancer. Prognostic implications. *Acta Oncol* 1994;33:345–51.
63. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, et al. Provider delay among patients with breast cancer in Germany: a population based study. *J Clin Oncol* 2003;21:1440–6.
64. Montella M, Crispo A, D'Aiuto G, et al. Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:53–9.
65. Caplan LS, Helzlsouer KJ, Shapiro S, et al. Reasons for delay in breast cancer diagnosis. *Prev Med* 1996;25:218–24.
66. Facione NC, Facione PA. The cognitive structuring of patient delay in breast cancer. *Soc Sci Med* 2006;63:3137–49.
67. Hansen RP, Olesen F, Sorensen HT, et al. Socioeconomic patient characteristics predict delay in cancer diagnosis: a Danish cohort study. *BMC Health Serv Res* 2008;8:1–10.
68. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol* 2006;17:5–19.
69. Statistikaamet. *NUTS regioonide metaandmed*. Tallinn: Statistikaamet; 2012. (<http://www.stat.ee/50364>).
70. Neal RD, Allgar VL. Sociodemographic factors and delays in the diagnosis of six cancers:

- analysis of data from the "National Survey of NHS Patients: Cancer". *Br J Cancer* 2005; 92: 1971–5.
71. Olivotto IA, Gomi A, Bancej C, et al. Influence of delay to diagnosis on prognostic indicators of screen-detected breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:2143–50.
 72. Brett J, Austoker J, Ong G. Do women who undergo further investigation for breast screening suffer adverse psychological consequences? A multi-centre follow-up study comparing different breast screening result groups five months after their last breast screening appointment. *J Public Health Med* 1998;20:396–403.
 73. Yau TK, Choi CW, Ng E, et al. Delayed presentation of symptomatic breast cancers in Hong Kong: experience in a public cancer centre. *Hong Kong Med J* 2010;16:373–7.
 74. Statistikaamet. Statistika andmebaas. Tallinn: Statistikaamet; 2012. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Sotsiaalelu/09Sissetulek/09Sissetulek.asp>).
 75. Statistikaamet. Statistika andmebaas. Tallinn: Statistikaamet; 2012. (http://pub.stat.ee/px-web.2001/Database/Sotsiaalelu/13Tervishoid/01Arstiabi_kattesaadavus/01Arstiabi_kattesaadavus.asp).

SUMMARY

Health-care system delay in breast cancer diagnosis and related factors in Estonia

Breast cancer is the most common cancer among women in Estonia and the incidence rates have doubled within four decades. Although early stage diagnosis has improved, more than half of breast cancer cases are still diagnosed at an advanced stage. In 2004, the 5-year relative survival in Estonia was 72%, whereas in the majority of Western-European countries the rate was over 80%. Estonia is also one of the few European countries where breast cancer mortality is still on the rise.

In the current study an important timeframe in breast cancer diagnosis was analysed – time period from the patient's first contact with the health-care system until the first contact with a breast cancer specialist; and risk factors related to respective delay. The aim of the current study was to: 1) describe the pathways of patients with breast cancer symptoms/signs in the health-care system; 2) describe and analyze the period between the first visit to a medical professional until the visit to a breast cancer specialist; and to 3) identify risk factors associated with doctor/health-care system delay in breast cancer diagnosis.

Newly diagnosed cases of primary breast cancer diagnosed between 2008–2010 in the Clinics of Haematology and Oncology of the North Estonia Medical Centre and Tartu University Hospital – two specialised oncology centres in Estonia – were included. Time period from the patient's first contact with a medical professional until the first visit to a breast cancer specialist was evaluated. Delay was categorized into periods of 30 days or less (referent category), 31– 60 days (moderate delay), and over 60 days (long delay). Logistic regression was used to estimate the risk of delay.

A total of 1008 women with mean age of 61 years at the time of first sign/symptom were included in the analysis; 718 cases were discovered by the patient, 163 were detected at screening mammography and 127 at prophylactic mammography/by a doctor. The median time period from the first visit to the visit to a breast cancer specialist was 16 days. The study describes patient pathways in the health-care system.

The results of the multivariate logistic regression showed that there is strong evidence of an association between younger age and moderate delay - women younger than 50 had significantly higher risk of moderate delay than women aged 65 and older. The risk of delay of 31–60 days was also increased for women living in all other areas compared to women living in South-

Estonia. Cases detected at screening mammography had a higher risk of moderate delay compared to those discovered by the patient who had a presentation of a lump.

Delay of over 60 days was increased among women with lower self-reported financial status and also those living in Western and North-Eastern Estonia compared with South-Estonia. The risk for long-term delay was almost three times elevated for women with symptoms other than a painless breast lump.

In conclusion, one of the main risk factors for doctor/health-care system delay in breast cancer diagnosis is presentation with symptoms other than breast lump. This suggests the need to educate and inform family physicians about breast cancer symptoms, particularly about atypical symptoms. Large geographical differences as well as the association of patients' socio-economic status with health-care system delay suggests inequalities in health care access and is of great concern.

TÄNUAVALDUS

Käesolev magistritöö valmis Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonnas ning Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis. Uuringu tegemist rahastas Eesti Teadusfond (grandi nr ETF7384).

Soovin tänada Kaire Innost igakülge abi, edasiviivate nõuannete ja kestvalt mõistva suhtumise eest kogu uurimistöo kirjutamise vältel ning Katrin Langi tööga seotud märkuste ja soovitude eest.

ELULUGU

1. Ees- ja perekonnanimi: Debora Vseviiov
2. Sünniaeg: 11.10.1985
3. Email: debora01@hotmail.ee
4. Haridus:
 - Tartu Ülikooli arstiteaduskond. Rahvatervishoiu magistriõpe 2009–...
 - Tallinna Ülikooli Sotsiaaltöö Instituut. Sotsiaaltöö magistriõpe 2008–...
 - Tallinna Ülikooli Sotsiaaltöö Instituut. Bakalaureusekraad (sotsiaaltöö) 2008
 - Tallinna Inglise Kolledž. Keskkharidus 2005
5. Praegune töökoht, amet: Clintec International Ltd., kliiniliste uuringute monitor
6. Töökogemus:
 - Clintec International Ltd., kliiniliste uuringute monitor 2009–...
 - Merck Sharp & Dohme OÜ, kliiniliste uuringute assistent 2008–2009
 - Rapla Vesiroosi Gümnaasium, inglise keele õpetaja 2006–2007
7. Keelteoskus:
 - eesti keel emakeelena
 - inglise keel kõnes ja kirjas väga hea
 - prantsuse keel kõnes ja kirjas hea
 - vene keel kõnes ja kirjas rahuldav

Kuupäev: 26.04.2012