TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Alari Kannus

Eesnäärmevähi ravitrajektoorid Eestis 2012.–2019. a tervisedokumentide põhjal

Magistritöö (15 EAP)

Juhendajad: Raivo Kolde, PhD
Marek Oja, PhD
Sirli Tamm, MSc

Tartu 2022

Eesnäärmevähi ravitrajektoorid Eestis 2012.–2019. a tervisedokumentide põhjal

Lühikokkuvõte:

Töös kasutati Eesti terviseandmekogude (Haigekassa, retseptikeskus, terviseinfosüsteem) 10% juhuvalimi andmeid aastatest 2012-2019, et uurida eesnäärmevähi ravimeetodite kasutamist esmase diagnoosiga patsientide riskirühmades, meetodite kasutamise osakaalude ja järjestuse alusel moodustuvates ravitrajektoorides. Andmestik oli transformeeritud OHDSI OMOP ühtsele andmemudelile. Riskikohorte kirjeldavaks andmeanalüüsiks kasutati OHDSI Atlas veebitööriistu ja MS Excel statistika funktsioone. Andmestikust leiti 778 esmase diagnoosiga isikut. Riskirühmade ja staadiumi määramine oli võimalik 52% kaasatutest. Lokaalse ravi meetoditest kasutati kirurgilist ravi 46% ja kiiritusravi 37%. Hormoonravi kasutas 63% patsientidest ning nendest enamik kasutas ainult ühte ravimit, teises reas said hormoonravi 28% patsientidest. Rahvusvahelistele ravijuhenditele baseeruvad ravitrajektoorid on, kasutatud terviseandmekogude põhjal, samalaadsed ka Eestis.

Võtmesõnad:

Eesnäärmevähk, elektroonilised terviseandmed, kohort-uuring

CERCS: B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Prostate cancer treatment trajectories in Estonia based on electronic health records, 2012-2019

Abstract:

The aim of the study is to analyse prostate cancer treatment trajectories in Estonia based on electronic health records obtained from a 10% random sample of Estonian health databases (health insurance, prescriptions, health information system) from 2012-2019. The data was transformed into the OHDSI OMOP common data model and descriptive data analysis of risk cohorts was performed with OHDSI ATLAS web tools and MS Excel data tools. 778 persons with primary diagnosis were found in the data. The identification of risk groups and stage was possible in 52% of the participants. Of the local treatments, 46% used surgery and 37% radiotherapy. Hormone therapy was used by 63% of patients, and most of them used only one drug, 28% of patients received 2nd line hormone therapy. Treatment trajectories in Estonia based on electronic health records are similar of those based on international treatment guidelines.

Keywords:

Prostate carcinoma, electronic health records, cohort study

CERCS: B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

Sisukord

Sissejuhatus 5

1. Lühendid ja mõisted 6

2. Kirjanduse ülevaade 9

2.1 Eesnäärmevähk, selle levimus ja diagnoosimine 9

2.2 Ravi võimalused ja valikute alused 10

2.3 Haiguse kulg ja selle monitoorimine 14

2.4 Varasemad uuringud samal teemal 15

Kasutatud andmed ja metoodika 16

2.5 Andmestiku kirjeldus 16

2.6 Analüüsi metoodika ja uurimisküsimused 18

2.7 Tehniline implementatsioon 24

3. Tulemused ja arutelu 26

3.1 Eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide arv andmestikus ja jaotus 26

3.1.1 Milline on eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide arv, milline esmase eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide jaotus madala, keskmise ja kõrge riski gruppidesse ning palju on esmaselt metastaatilise haigusega diagnoositud patsiente? 26

3.2 Ravimeetodite kasutamine 27

3.2.1 Milliseid ravimeetodeid kasutati esmase diagnoosiga isikute kohordis? 27

3.3 Eesnäärmevähi esmasest diagnoosist kuratiivse ravini jõudmise aeg 29

3.3.1 Kui pikk on aeg esmasest eesnäärmevähi diagnoosist esimese kuratiivse ravimeetodi (kirurgiline/kiiritusravi) kasutamiseni erinevates riski- ja levikurühmades? 29

3.4 Ravitrajektoorid eesnäärmevähi riski ja levikurühmades 31

3.4.1 Milline on esimene ja teine ravimeetod erinevates riski- ja levikurühmades? 31

3.4.2 Millised on enam kasutatavad hormoonravi meetodid? 34

3.5 Ravitrajektooridel esinevate sündmuste ja surma vaheline aeg 35

3.5.1 Kui pikk on ajavahemik keemiaravi alustamise ja surma vahel? 35

3.5.2 Kui pikk on ajavahemik diagnoosi määramise ja surma vahel? 36
3.5.3 Milline on aeg diagnoosimisest surmani erinevates riski- ja levikurühmades? 37
4. Kokkuvõte 38
5. Viidatud kirjandus 41
Lisad 45
Lisa 1. Eesnäärmevähi raviteekonnad 45
Lisa 2. Kohordi kirjeldus: Kõik PCa diagnoosiga patsiendid 46
Lisa 3. Kohordi kirjeldus: Esmase PCa diagnoosiga patsiendid 47
Lisa 4. Biopsia ajaliste vahemike andmetabeli loomine 49
Lisa 5. Kohordi kirjeldus: EAU madal riski kriteeriumitega patsiendid 51
Lisa 6. Kohordi kirjeldus: EAU keskmise riski kriteeriumitega patsiendid 56
Lisa 7. Kohordi kirjeldus: EAU kõrge riski kriteeriumitega patsiendid 61
Lisa 8. Kohordi kirjeldus: metastaatilise levikuga patsiendid 65
Lisa 9. Esmase diagnoosiga ilma riski ja staadiumi andmeteta patsientide andmetabeli loomine 67
Lisa 10. Hormoonravi meetodid 68
Litsents 72

Sissejuhatus

Maailma Tervishoiu Organisatsiooni andmetel diagnoositi maailmas 2020. aastal 19 292 789 pahaloomulise kasvaja esmasjuhtu, millest kõige sagedamini diagnoositud paikmed olid rinna-, kopsu-, jämesoole- ja eesnäärmevähk, moodustades ca 40% kõikidest esmasjuhtudest. Eesnäärmevähk on maailmas esmasjuhtude pingereas neljandal kohal, esinemissagedusega 7,3% kõikidest esmasjuhtudest (Cancer Today - Cancer Fact Sheets, i.a.).

Eestis diagnoositi 2020. aastal kokku 7 888 pahaloomulise kasvaja esmasjuhtu, diagnoositud kasvajate esmasjuhtude arvestuses oli eesnäärmevähk (15,6% esinemissagedusega) esikohal, edastades jämesoole-, rinna-, kopsu- ja neeru pahaloomulisi kasvajaid (Cancer Today - Population Fact Sheets, i.a.). Vähki haigestumine on tõusutrendis kõikjal ning prioriteetide seadmine vähitõrjeks, sh ühiskonna mõttesviiside muutmine on ka Eestis tõusnud fookusesse ja päädis „Eesti Vähitõrje tegevuskava 2021-2030“ koostamisega (*Vähitõrje Tegevuskava*, 2021).

Eesnäärmevähki haigestumise avastamine Eestis on märgatavalt kasvanud alates 1990. aastate lõpust, kui hakati enam diagnoosima eesnäärmevähi lokaalset vormi. Selle põhjuseks on peetud laialdast, sõeluuringuvälist prostata-spetsiifilise antigeeni testimist keskealiste ja vanemate meeste seas (Innos et al., 2017). Kõrge esinemuse tõttu on eesnäärmevähk Eestis terava tähelepanu all. Avaldatud on uurimusi haigestumus- ja suremustrendide kohta (Eiche, 2016; Innos et al., 2017) ja uuritud on haigestumust ka noortel (Niinepuu et al., 2014).

Samaaegselt paranevad geeniandmete kättesaadavus ja diagnostikavõimalused, mis tõstatavad küsimused nii ennetustegevusest ja nõustamisest kui ka sekkumise ajast ning valikutest. Järjest parem diagnostika ja haiguse varasem avastamine loob võimaluse varasemaks raviks, kuid samas ei tohiks unustada printsiipi „Eelkõige ära kahjusta!“ (*Primum Non Nocere*) ning enne sekkumist tuleb hinnata ravi rakendamise või haiguse kulu jälgimise riske ja kasu (Soosaar, 2020). Kaasaegses meditsiinis kogutakse palju andmeid, mida salvestatakse elektrooniliselt ja mille uurimine võiks aidata heita valgust, kuidas toimub patsientide käsitlus kliinilises praktikas. Seega uurib käesolev magistritöö elektrooniliste terviseandmete alusel eesnäärmevähi ravimeetodite kasutamist esmase diagnoosiga patsientide riskirühmades, meetodite kasutamise osakaalu ja järjestust, nendest moodustunud ravitrajektoore.

1. Lühendid ja mõisted

Adjuvant ravi – lisaravi, nt. kiiritus- või tsütostaatikumravi, pärast vähilõikust varjatud kasvajakollete hävitamiseks (Rehemaa, 2004)

ADT – (*androgen deprivation therapy*) androgeen deprivatsioon ravi, eesnäärmekasvaja puhul kasutatav hormoonravi

Aktiivne jälgimine – ravimeetod, mille eesmärgiks on kasvaja jälgimine, kasutades teatud regulaarsusega uuringuid (PSA taseme määramine, kasvaja palpatsiooni, biopsiad, piltuuringuid) olulise progressiooni märkamiseks (Rebello et al., 2021)

ATC-klassifikatsioon – Maailma Tervishoiu Organistsiooni loodud anatoomilis-terapeutilis-keemiline klassifikatsioon ravimite rühmitamiseks

Biokeemiline progressioon – eesnäärmevähi progresseerumine, mida tuvastatakse PSA taseme suurenemisel (Mottet et al., 2021)

Biopsia – elusorganismist koetüki või rakumaterjali võtmine ja selle mikroskoopiline uurimine (Rehemaa, 2004)

Brahhüteraapia – kiiritussravi meetod, mille puhul kasutatakse kasvaja lähedale või sisse viidud kiirgusallikat (Barber ja Pickering, 2018)

DRE – (digitaalne rekataalne eksaminatsioon) pärasoole kaudu sõrmega eesnäärme uurimine

Elektroonilised terviseandmed – digitaalselt salvestatud kliinilised või administratiivsed andmed, mida kogutakse tervishoiu teenuse osutamise käigus (*electronic health records*)

Elulemus - aeg, mille raske haige (nt vähihaige) ravimite abil, ravimeetodite vm meditsiinivõtete rakendamisega endale eluea pikendusena juurde võidab (Eesti Keele Instituut, 2022)

Erektiilne düsfunktsioon - erektsioonihäire

Gleasoni skoor (GS) – eesnäärmevähi progresseerumise riski hindamise süsteem, mille kõrgem skoor osutab kasvaja agressiivsusele ja halvemale prognoosile, mis kasutab eesnäärmekoe biopsia mikroskoopilist vaatlemist (Rebello et al., 2021)

Hematospermia – veri seemnevedelikus (Rehemaa, 2004)

HIFU – (*high intensity focused ultrasound*) kõrge intensiivsuse ja fookusega ultraheli

kasutav ravimeetod

Hormoonrefraktoorne (eesnäärmevähk) – kasvaja, mis ei allu hormoonravile

Hormoontundlik (eesnäärmevähk) – kasvaja, mis allub hormoonravile

Inkontenentsi häired - kusepidamatus

ISUP klassifikatsioon – *International Society of Urological Pathology* konsensuslik eesnäärmevähi progresseerumise riski hindamise süsteem, mis kasutab Gleasoni skoore (Egevad et al., 2016)

Kohort – sarnase tunnuste ja tingimuste alusel moodustatud isikute grupp

Konservatiivne ravi – ravi ilma operatsioonita (Rehemaa, 2004)

Kontsept – meditsiiniline termin, mis tähistab mingisugust patsiendi terviseseisundit, patsiendile tehtud raviprotseduuri vms

Kuratiivne ravi – tervistav, parandav ravi, kasutatakse haiguse väljaravimiseks (Rehemaa, 2004)

Lokaalne ravi – piirdunud kasvajakolde ravi

Luuskänneering – nukleaarmeditsiini uuring luumuutuste (nt. metastaasid) avastamiseks

Lümfadenektoomia – kasvaja lähedal asuvate lümfisõlmede kirurgiline eemaldamine

M0 CRPC – mittemetastaatiline kastratsioonresistentne (hormoonrefraktoorne) eesnäärmevähk

M1 CRPC – metastaatiline kastratsioonresistentne (hormoonrefraktoorne) eesnäärmevähk

mpMRT – multiparameetriline magnetresonants tomograafia uuring, mida kasutatakse eesnäärmevähi piltdiagnostikas ja millega on võimalik tuvastada kasvaja pahaloomulisust (Freedman-Cass et al., 2022)

MRT – magnetresonants tomograafia

Neoadjuvant ravi – lisaravi, nt. kiiritus- või tsütostaatikumravi, enne vähilõikust kasvajakolde vähendamiseks, lõikuse kergendamise ja tulemuse parandamise eesmärgil

Palliatiivne ravi – palliatiivne ravi aktiivne, laiahaardeline, terviklik ravi olukorras, kus haigust parandav ravi ei ole võimalik (Suija & Suija, 2008)

PARP-inhibiitor – polü(ADP-riboos)polümeraaside inhibiitor, kasvajavastastane ravim

PCa (*prostate cancer*) - eesnäärmevähk

PSA - Prostataspetsiifiline antigeen (PSA) on proteolüütiline ensüüm, mida sünteesitakse peamiselt eesnäärmekoes vastavalt meessuguhormoonide regulatsioonile (Aru ja Vaagen, 2021)

PSMA-PET –prostataspetsiifilise membraani-antigeeniga märgistatud positronemissioon-tomograafia

RHK – rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon.

RT – (*radiotherapy*) kiiritusravi

Süsteemne ravi – kasvajavastane tablett- või infusioonravi, mis mõjutab kasvajarakke koguorganismis.

TNM (*tumor, nodulus, metastasis*) - klassifikatsioon iseloomustab haiguse anatoomilist ulatust ja levikut. Selle alusel määratud staadium võimaldab hinnata haiguse prognoosi ja langetada raviotsuseid. (Laisaar, 2017)

Vaatlev ootamine - passiivne lähenemisviis, kus patsient jäetakse jälgimisele ja ravi alustatakse alles sümptomite progresseerumisel või haiguse metastaseerumisel (Veskimäe et al., 2020)

Väliskiiritusravi - kiiritusravi meetod, mille puhul kiirgusallikas asub väljaspool keha

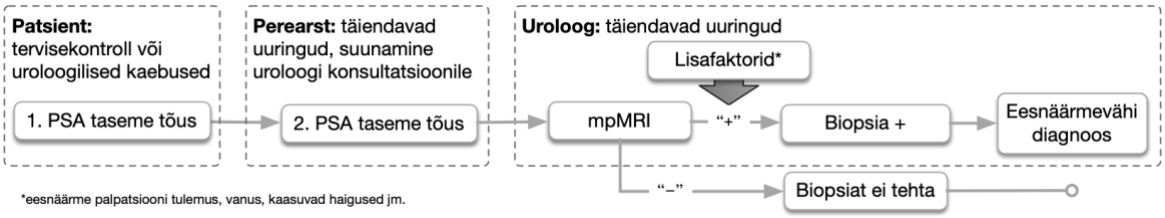
2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Eesnäärmevähk, selle levimus ja diagnoosimine

Kirjanduse andmed näitavad, et tavaliselt diagnoositakse eesnäärmevähk lokaalse haigusena – ca 80% juhtudest, vähestel patsientidel on haigus arenenud regionaalsetesse lümfisõlmedesse (loko-regionaalne) – ca 15% ning kaugmetastaasid on diagnoosimise hetkeks arenenud 5% patsientidest (Rebello et al., 2021).

Eesti Vähiregister registreeris 2019. aastal 1113 eesnäärmevähi (RHK kood: C61) esmasjuhtu. Sellele eelneva viie aasta jooksul registreeriti keskmiselt 1145 esmasjuhtu aastas ja samal ajaperioodil registreeriti surma põhjuste registris keskmiselt 280 eesnäärmevähi põhjustatud surma aastas.

Eesnäärmevähk pälvib tähelepanu seetõttu, et on Eesti meestel kõige sagedasem esmaselt diagnoositud pahaloomuline kasvaja (Eesti Vähiregister, 2021). Eestis leitakse 71% patsientidest diagnoosimise hetkel lokaalse haigusega, 8% loko-regionaalse levikuga, 7% kaugmetastaasidega ja 13% teadmata staadiumiga (Innos et al., 2017).



Joonis 1. Eesnäärmevähi kahtlusel tehtavad esmased uuringud. (autori joonis Parker et al., 2020 alusel)

Joonis 1 kujutatud esmaseid uuringuid alustatakse patsiendi külastusest perearsti juurde spetsiifiliste kaebuste tõttu, nagu urineerimishäired, hemospermia või tervisekontrolli käigus avastatud kõrgenenud prostata-spetsiifilise antigeeni tasemest. Eesnäärmevähi kahtluse korral suunatakse patsient uroloogi konsultatsioonile diagnoosi täpsustamiseks. Esmased uuringud, nagu PSA analüüs, mpMRT, biopsia, saavad aluseks haiguse riski määramisele, millest sõltub edaspidi valitav ravi taktika. Siiski ei ole PSA tõus alati määrav diagnoosi püstitamiseks ning vähese kliinilise kahtluse esinemisel ja mpMRT uuringul lokaalse kolde leiu puudumisel võidakse otsustada, et edasised uuringud pole vajalikud (Parker et al., 2020).

2.2 Ravi võimalused ja valikute alused

Eesnäärmevähi ravivalikud sõltuvad haiguse levikust ja metastaseerumise riskist. Ravi otsuste tegemisel lähtutakse Eestis erinevatest rahvusvahelistest ravijuhistest. Euroopas on eraldi ravijuhiseid koostanud Euroopa Uroloogide Selts (EAU) koostöös Euroopa juhtivate uroloogide, kiiritusravi arstide, keemiaravi arstide, radioloogide ja teiste spetsialistide ning sidusorganisatsioonidega (Mottet et al., 2021) ja ka Euroopa Onkoteraapia Ühing (ESMO).

ESMO ravijuhiste alusel (Parker et al., 2020) on lokaalse haiguse korral ravi võimalusteks aktiivne jälgimine/vaatlev ootamine ja kirurgiline- või kiiritusravi. Ravivalik sõltub lokaalse haiguse korral patsiendi biokeemilise progressiooni riskist, mida hinnatakse PSA (prostataspetsiifiline antigeen) algtaseme, Gleason skoori (GS) ja kliinilise TNM staatuse alusel.

PSA määratakse veeniverest, selle kontsentratsioon seerumis on normaalselt väga madal, kuid tõuseb eesnäärmehaiguste korral, eriti eesnäärme kasvajate puhul (Aru & Vaagen, 2021). PSA taseme määramist kasutatakse nii eesnäärmevähi avastamiseks kui ka pärast ravi haigusekulu hindamiseks. Eestis kavandatakse katseprojekti, milles plaanitakse süstematiseeritult uurida PSA analüüsi kasutamist eesnäärmevähi sõeluuringu ühe komponendina (Veskimäe et al., 2020).

Gleasoni skooriga hinnatakse eesnäärmevähi biopsial saadud kudede rakulist struktuuri. Hindamiseks kasutatakse viite põhilist rakulist struktuuri, mille alusel summeeritakse skooriks kahe kõige enam esinenud mustrite skooride summa vahemikus 2 – 10. Gleasoni skoori on seostatud mitmete kliiniliste näitajatega, nagu kasvaja kliiniline staadium, metastaseerumise risk ja elulemus (Humphrey, 2004). Gleasoni skooridel põhinevat riskihindamise süsteemi on edasiarendatud ning *International Society of Urological Pathology* (ISUP) konsensuskonverentsil lepiti kokku süsteemis, milles Gleasoni skoorid on grupeeritud 5 klassi (Egevad et al., 2016).

TNM klassifikatsioon grupeerib pahaloomulisi kasvajaid anatoomilise leviku alusel. Anatoomilise leviku staadiumite määramine on oluline ravi planeerimisel, prognostilise elulemuse hindamisel. Staadiumi määramisel hinnatakse 3 komponenti: T (*tumor*/kasvaja) määratleb primaarse algkolde leviku ulatuse, N (*node*/lümfisõlm) määratleb regionaalsete lümfisõlmede metastaaside puudumise või olemasolu ja leviku ulatuse ja M (*metastasis*/metastaasid) metastaaside puudumise või olemasolu. Nendele kolmele

komponendile numbrite lisamisega (T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, M0, M1) näidatakse ära kasvaja leviku ulatus. Kasvaja puhul tähistab null (0) selle puudumist, numbrid 1–4 leviku ulatust; lümfisõlmede puhul on nö binaarne süsteem: null (0), kus lümfisõlmede haaratust ei esine, ja üks (1), kus esineb; sama kasutatakse metastaaside olemasolu hindamisel. Lisaks on kasutusel sufiks X, millega määratletakse olukord, kus tuumori, lümfisõlmede või metastaaside olemasolu pole võimalik hinnata (Brierley et al., 2017). TNM klassifikatsioonis kasutatakse lisaks prefikseid „c“ ja „p“ vastavalt „*clinical*“ ja „*pathological*“, millest esimene on kliiniliste meetoditega (palpatsioon) teostatud leviku hindamine ja teine patoloogia meetoditega teostatud hindamine, mida kasutatakse pärast kirurgilist ravi.

Lokaalse (eesnäärme sees) ja lokaalselt levinud (kasvaja on levinud eesnääret ümbritsevatesse kudedesse, kuid mitte lümfisõlmesse) kasvaja korral jaotatakse patsiendid madala, keskmise või kõrge riski kategooriatesse vastavalt viie aasta biokeemilise progressiooni riskile (Mottet et al., 2021). Eesnäärmevähi riskigruppi määramise kriteeriumid arvestavad kasvaja suurusega TNM klassifikatsiooni alusel, Gleasoni skoori või ISUP klassi (*Grade Class*) ning PSA tasemega. EAU juhiste riskigruppide kriteeriumid on esitatud tabelis 1.

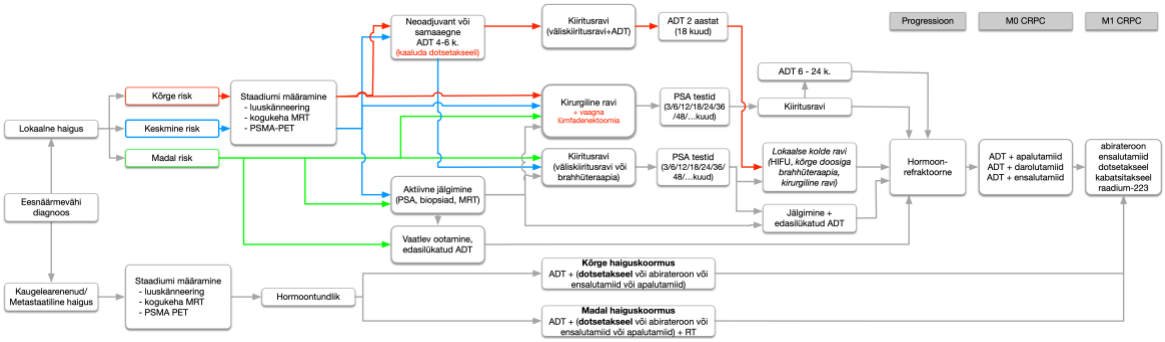
Tabel 1. EAU riskigruppide kriteeriumid (Mottet et al., 2021)

	Madal risk	Keskmine risk	Kõrge risk	
PSA väärtus (ng/ml)	<10 ja	10-20 või	>20 või	kõik väärtused
Gleasoni skoor või (ISUP klass)	<7 (1) ja	7 (2/3) või	>7 (4/5) või	kõik väärtused
Kasvaja suurus (TNM staadium)	cT1-2a	cT2b	cT2c	cT3-4 või cN+
Levik	Lokaalne		Lokaalselt levinud	

Lokaalse kasvaja puhul sõltub riskigrupist ravi valik. Madala riskigrupi patsientidele

soovitatakse ravijuhiste alusel kaaluda kirurgilise- või kiiritusravi kasutamise asemel ka aktiivset jälgimist, mis keskendub üleravimise vältimisele (Rebello et al., 2021).

Eestis eesnäärmevähi ravijuhist ei ole ja juhindutakse erinevatest rahvusvahelistest juhistest, nagu Ameerika Ühendriikide NCCN (*National Comperhensive Cancer Network*), ESMO ja EAU juhised. Raviteekonna kulg sõltub haiguse esialgsest levikust: lokaalne või metastaatiline haigus. Lokaalse haiguse korral sõltub võimalik käsitlus määratud riskitasemest. Metastaatilise haiguse korral määratakse metastaseerumise ulatus ning järgnevad valikud tehakse selle alusel. Võimalikke valikud/ravitrajektoore kirjeldab joonis 2 (joonise suurema resolutsiooniga versioon on leitav Lisa 1).



Joonis 2. Eesnäärmevähi raviteekonnad (autori joonis Parker et al., 2020 alusel)

Madala ja keskmise riskiga lokaalse haiguse korral võib radikaalse ravi asemel kasutada aktiivset jälgimist või vaatlevat ootamist. Aktiivse jälgimise eesmärgiks on ebavajaliku lokaalse sekkumise (kirurgiline/kiiritusravi) edasilükkamine ning samal ajal lokaalse ravi jaoks õige ajastuse saavutamine. Seda kasutatakse patsientide puhul, kelle eeldatav eluiga on pikem kui 10 aastat. Patsiente jälgitakse jälgimisprotokolli alusel ning teostatakse regulaarseid PSA analüüse, kliinilist läbivaatust, mpMRT uuringuid ja korduvaid biopsiaid. Kui jälgimine tuvastab uuringute vastuste kindlaksmääratud tasemele jõudmise, suunatakse patsient kohe kuratiivsele (kirurgiline/kiiritus) ravile. Vaatlev ootamine on konservatiivse ravi vorm, mis sobib patsientidele, kellel pole võimalik kirurgilist- või kiiritusravi kasutada ja kelle oodatava eluiga on väiksem kui 10 aastat. Patsienti jälgitakse lokaalse või süsteemse progressiooni sümptomite tekkimise suhtes, mille järel kasutatakse elukvaliteedi säilitamiseks sümptomitele vastavat palliatiivset ravi (Mottet et al., 2021).

Kirurgiline ravi (radikaalne prostatektoomia) seisneb kasvajakolde eemaldamises koos

eesnäärmega ja kui võimalik, säilitades vaagnaorganite funktsiooni. Kirurgilist ravi võidakse kombineerida operatsioonieelse medikamentoosse androgeen deprivatsioon (ADT) raviga, mille eesmärk on kasvajakolde suuruse vähendamine. Kirurgilise ravi käigus võidakse erijuhtudel sooritada ka vaagna lümfisõlmede eemaldamist (lümfadenektoomia). Kirurgiline ravi võib kaasa tuua ka tüsistusi, nagu erektiilne düsfunktsioon, inkontinentsihäired (Mottet et al., 2021).

Kiiritusravis kasutatakse radioaktiivset kiirgust, et hävitada kasvajarakke. Kasutusel on kaks erinevat meetodit: väliskiiritusravi, mille puhul kiirgusvoog lähtub kiiritusravi aparaadist väljastpoolt keha kasvajakoldesse, ja lähikiiritusravi (brahhüteraapia), mille puhul kiirgusallikas paigaldatakse keha sisse (Barber ja Pickering, 2018). Kiiritusraviga koos soovitatakse teatud juhtudel kasutada hormoonravi.

Kasvaja leviku korral organismis, kui lokaalsed ravimeetodid (kirurgiline- ja kiiritusravi) pole kasutatavad, tuleb valikusse süsteemne hormonaalne ravi. Hormonaalse ravi eesmärgiks on meessuguhormoonide (androgeenid) sünteesi pärssimine testistes või organismis ringlevate androgeenide toime inhibeerimine nende retseptori tasemel. Sellist ravi kutsutakse androgeen-deprivatsioonraviks (ADT). Vajalikku toimet on võimalik saavutada kirurgilise kastratsiooniga, kuid samuti ravimeid kasutades. Ravimite kasutuse jälgimise jaoks on kasutusel ATC-klassifikatsioon. Klassifikatsioon kasutab viietasemelist koodi, millest esimene tase on alfabeetiline ja märgib ära peamise anatoomilise või farmakoloogilise grupi. Vähiravis kasutatavate ravimite esimese taseme kood on L – kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained. Teine tase on numbriline ja määrab ära farmakoloogilise või terapeutilise alarühma (Ravimiamet, 2021). Eesnäärmevähi ravis kasutatavad hormoonravimid kuuluvad rühma L02 – endokrinoloogiline ravi – ja rühma G03 – suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid. Kolmas ja neljas tase määrab ära keemilise, farmakoloogilise või terapeutilise alarühma ning viies tase keemilise aine. Töös kasutatud andmestiku perioodi lõpul olid Eestis hormoonravimitest kasutusel (Eesti Haigekassa ravimite loetelu, i.a.):

1) antiandrogeenid (G03HA): tsüproteroon (G03HA01);

2) gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid (L02AE): gosereliin (L02AE03) ja triptoreliin (L02AE04);

3) antiandrogeenid (L02BB): bikalutamiid (L02BB03), ensalutamiid (L02BB04);

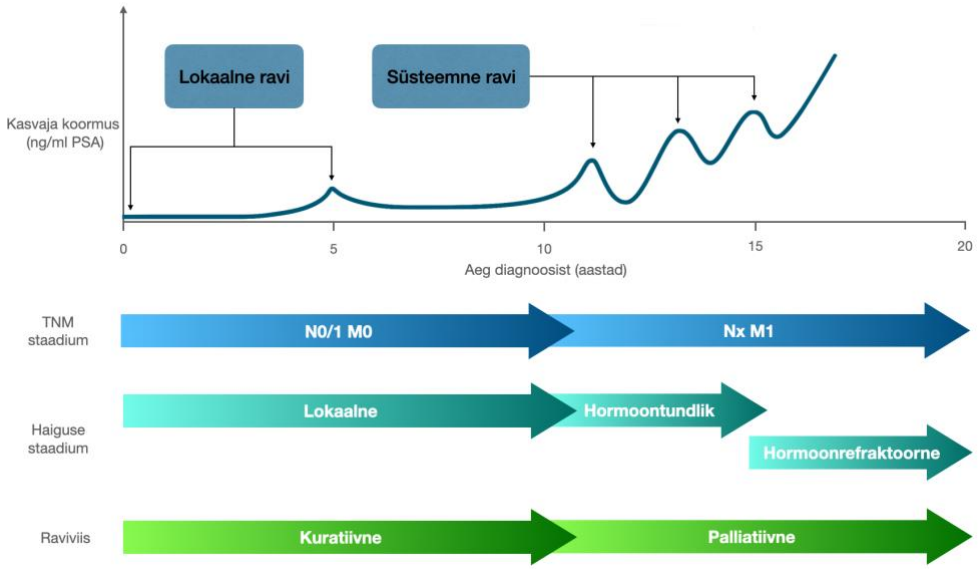
4) teised hormoonide antagonistid ja sarnased ained (L02BX): abirateroon (L02BX03).

Nendest ravimitest kasutatakse bikalutamiidi, gosereliini, triptoreliini, tsüproterooni ADT-ravis eesnäärmevähi varasemates staadiumites. Abirateroon, ensalutamiid on ravijuhiste alusel kasutusel siis, kui eesnäärmevähk on muutunud hormoonrefraktaarseks ja ei reageeri enam ainult ADT-ravile.

Haiguse edasisel progresseerumisel, kui eesnäärmevähk metastaseerub, hakatakse kasutama kasvajatevastaseid ravimeid, taksaanide rühma kuuuluvat dotsetakseeli (L01CD02) ja kabatsitakseeli (L01CD04). Eestis on võimalik kasutada eelnimetatud preparaate haiglas Haigekassa tervishoiuteenuse 350R „Eesnäärmekasvajate kemoteraapiakuur“ raames. Koduses ravis on võimalik kasutada abirateroon ja ensalutamiidi. Uute toimemehhanismide avastamine, mis mõjutavad eesnäärmevähki, on lisanud ka uued ravimid, nagu PARP-, immuun kontrollpunkti-, proteiinkinaasi B inhibiitorid (Mottet et al., 2021), kuid neid kasutatakse Eestis ainult patsiendi omafinantseeringu olemasolul.

2.3 Haiguse kulg ja selle monitoorimine

Eesnäärmevähi areng läbib mitmeid etappe, mida defineeritakse kasvaja leviku alusel, nagu lokaalse haiguse staadium, või levinud, metastaasidega staadium. Samuti võib jagada haiguse etappe kasvaja reaktsioonist hormoonravile – hormoontundlik või kastratsioon-resistentne ehk hormoonrefraktoorne (hormoonravile mittealluv). Erinevatesse staadiumitesse jõudmise aeg sõltub teostatud ravi tõhususest, kuid samuti ka tuumorikasvu kiirusest. Eesnäärmevähi loomulik kulg on kujutatud joonisel 3.



Joonis 3. Eesnäärmevähi loomulik kulg (autori joonis Rebello et al., 2021 alusel)

Kuna lokaalse haiguse ja madala-keskmise riski korral võib kasutada jälgimist ja oodata õiget hetke radikaalse ravi tegemiseks, siis kasutatakse progressiooni õigeaegseks avastamiseks erinevaid kokkulepitud aktiivse jälgimise skeeme, nagu näiteks Ameerika Ühendriikine NCCN juhise alusel PSA määramist 6-kuuliste intervallidega, DRE 12-kuuliste intervallidega, eesnäärme biopsiate tegemist 12-kuuliste intervallidega, mpMRT – 12-kuuliste intervallidega. Progressiooni tuvastamisel lähtutakse algse riski määramise juhistest ning selle alusel valitakse patsiendile sobiv ravi (Freedman-Cass et al., 2022).

2.4 Varasemad uuringud samal teemal

Teadaolevalt pole Eestis eesnäärmevähiga seonduvalt elektroonilistel terviseandmetel põhinevaid uuringuid tehtud. Küll aga on uuritud kliinilise statistika teemasid, nagu haigestumus- ja suremustrendid (Eiche, 2016; Innos et al., 2017) ja haigestumust noortel (Niinepuu et al., 2014). Nendes uuringutes on kasutatud Vähiregistri andmeid.

Rootsis on uuritud riiklike registrite kombineeritud andmete põhjal eesnäärmevähi ravi-trajektoore haiguse viimastes etappides, nagu kaugelearenenud hormoonsensitiivne ja hormoonrefraktoorsne eesnäärmevähk (Svensson et al., 2021; Vigneswaran et al., 2021), või konkreetsete ravimite kasutamise trajektoore (Fallara et al., 2021). Need uuringud kasutasid eelkõige elektroonilisi kliinilisi andmeid, kuid mitte administratiivseid kirjeid nagu raviarved.

Korea uurijad on loonud ravitrajektoore visualiseeriva tarkvara, mis kuvab teostatud ravimeetodeid ja PSA taseme ajalisi muutuseid ning eesmärgiks on aidata arste kliiniliste otsuste tegemisel (Park et al., 2021).

Käesoleva töö tegemine on motiveeritud soovist uurida elektrooniliste terviseandmete põhjal ravivalikute väljaselgitamise võimalust. Tavapärasest tervishoiuteenuste kasutamise statistikast, mida avaldatakse Haigekassa poolt, on võimalik näha iga üksiku ravimeetodi kvantitatiivset kasutamist, kuid puudub süntees ravimeetodite kasutamisest kliinilises praktikas, millises järjestuses, kui palju. Magistritöö vaatleb rahvusvahelistest ravijuhistes kirjaldatud ravitrajektoore ja kõrvutab neid terviseandmekogude info alusel loodud ravitrajektooridega Eestis. Töö tulemus annaks vähiravi spetsialistidele võimaluse hinnata, kuidas nende poolt ravimeetodite kasutamine langeb kokku üldiste trendidega, ravijuhistega.

Kasutatud andmed ja metoodika

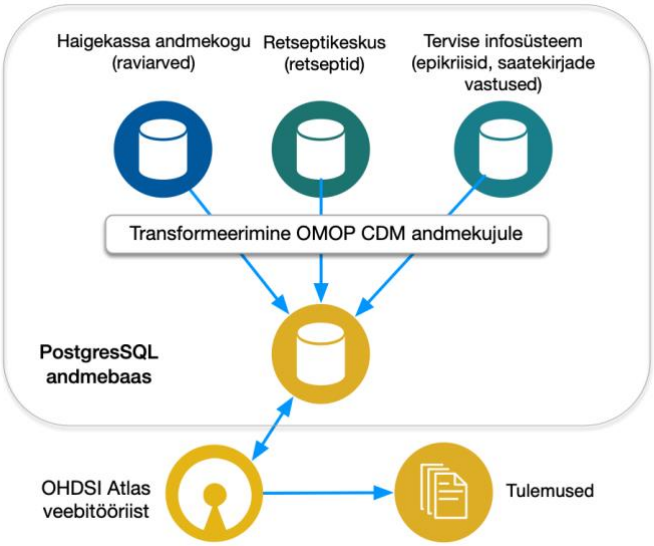
2.5 Andmestiku kirjeldus

Uurimise huviobjektiks on eesnäärmevähi (C61) esmase diagnoosiga meestel kasutatud ravimeetodite kasutamise järjestus ja sagedus.

Töö on läbi viidud Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomitee loa 332/M-9 ja Eesti Bioeetika ja Inimuuringute Nõukoja loa 1.1-12/3392 alusel. Uuringu aluseks on elektroonilised terviseandmed Eesti Haigekassa andmekogust (raviarved), Retseptikeskusest (väljakirjutatud ja väljaostetud retseptid) ja Tervise infosüsteemist (TIS; epikriisid, saatekirjade vastused). Raviarved sisaldavad ravikindlustuse korraldamiseks ettenähtud infot tervishoiuteenuste osutamisega seoses – isikuandmed, diagnoosid, osutatud tervishoiuteenuste koodid (Haigekassa andmekogu pidamise põhimäärus, 2019). Retseptiandmed sisaldavad ravimi väljakirjutamise aluseks oleva diagnoosi koodi RHK 10. versiooni alusel, ravimpreparaadi või toimeaine nimetust, kasutamisjuhendit („Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti vorm 1“, 2005). TIS andmestik sisaldab arstliku tegevuse käigus kogutud infot. Epikriis sisaldab detailseid andmeid isiku ravijuhtumi kohta: põhihaiguse info, uuringute/protseduuride tulemused, radioloogiliste-, laboratoorsete- ja patoloogia uuringute andmed. Saatekirja vastus sisaldab radioloogiliste-, laboratoorsete- ja patoloogia uuringute andmed, uuringu tulemuse otsust („Tervise infosüsteemi edastatavate dokumentide andmekoosseisud ning nende esitamise tingimused ja kord“, 2008). Teoreetiliselt võiks TIS andmestik sisaldada ajakohast infot, kuna tervishoiuteenuste osutajad peavad esitama teenuse osutamise kohta andmed ühe kuni viie tööpäeva jooksul pärast asjakohase dokumendi kinnitamist. Siiski on Tervise Arengu Instituudi poolt tehtud pahaloomuliste kasvajatega seotud andmeallikate analüüsil märgitud andmehõive praktikatest tingitud TIS andmekvaliteedi probleeme (Idavain et al., 2017). Sellega on arvestatud edasisel andmete töötlemisel. Nendest kolmest andmekogust saadud info on koondatud RITA1/02-96-11 projekti "Masinõppe ja AI toega teenused " raames moodustatud andmestikku (RITA-MAITT) (RITA Projekt: Masinõppe Ja AI Toega Teenused, i.a.).

Isikuandmed on andmestikku edastatud pseudonüümitud kujul. Andmestiku periood on 2012 kuni 2019 ning see sisaldab juhuslikku valikut 10% Eesti populatsioonist (149 351

isikut). Andmestik on transformeeritud OMOP CDM (*Observational Medical Outcomes Partnership Common Data Model*) andmekujule, mis asub PostgreSQL andmebaasis (OMOP Common Data Model, i.a.). OMOP CDM andmemudelit arendatakse OHDSI (*Observational Health Data Sciences and Informatics*) avatud teaduse kogukonna poolt. OMOP CDM andmekuju võimaldab erinevate andmebaaside infot süsteemselt analüüsida, kuna kogu terviseinfo on ühtsel kujul ja kasutab ühtset standardset terminoloogiat. Andmemudeli rakendamist illustreerib joonis 4.



Joonis 4. Uuringus kasutatud andmestike ja ühtse andmemudeli rakendamine (OHDSI.org, i.a.)

Algandmete, nagu Haigekassa tervishoiuteenuste koodid raviarvetelt või ATC-koodid retseptiandmetest, transformeerimise käigus määratakse võimalusel igale lokaalselt kasutatud koodile/mõistele sobiv kood/mõiste (*concept*) standardsest sõnastikust (nt SNOMED CT sõnastikust vms). Standardiseeritud mõistetest on võimalik luua mõistete komplektid (*concept set*), mille alusel saab andmestikust välja selekteerida isikud, kes vastavad soovitud tunnustele – luua kohordid. Kohordid võivad näiteks sisaldada isikuid, kellel on diagnoositud teatud kliiniline seisund, teostatud konkreetne uuring või protseduur, määratud ravim (Observational Health Data Sciences and Informatics, 2020).

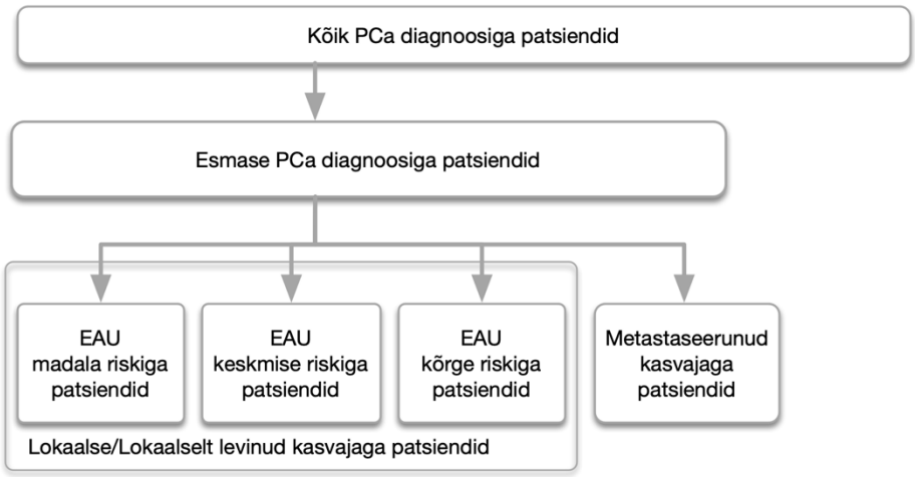
Käesoleva töö raames annavad kohordid võimaluse selekteerida terviseandmetest välja esmaselt diagnoositud lokaalse eesnäärmevähi kolme riskigruppi kuuluvad ja ka

eesnäärmevähi metastaatilise haigusega isikud. Kohortide kaudu saab defineerida sündmused, mida erinevates raviteekonna etappides otsida ning sellega saab vastata küsimustele ravimeetodite kasutamise kohta ning analüüsida kasutamise vastavust ravijuhistele. Uuringus kasutatud andmestike viimine ühtsele OMOP andmemudelile teostati STACC OÜ ja Tartu Ülikooli meeskonna poolt. Nende poolt teostati ka andmebaasi vabatekstina talletatud infost andmete otsimine, struktureerimine ja puhastamine.

2.6 Analüüsi metoodika ja uurimisküsimused

Käesolev töö on retrospektiivne kohortuuring, millesse kaasatakse andmestikku kuuluvad 18-aastased ja vanemad meespatsiendid, kellel on diagnoositud eesnäärmevähk. Kohortide loomisel oli eeskujuks uuring PIONEER (*Prostate Cancer Diagnosis and Treatment Enhancement Through the Power of Big Data in Europe*), milles kasutati ühe andmeallikana samuti RITA-MAITT andmestikku (Gandaglia et al., 2021).

Käesolevas töös on standardse raviteekonna aluseks võetud ESMO juhise diagnostika ja ravi algoritmid ning patsientide riskihindamise kriteeriumid EAU juhisest (Mottet et al., 2021; Parker et al., 2020). Töös kasutatud kohordid loodi eesmärgiga selekteerida andmetest riskikriteeriumitele vastavad isikud ja kirjeldava andmeanalüüsi abil uurida, milliseid raviviise kasutatakse esmase eesnäärmevähiga patsiendi raviteekonnal. Kohortide loomisel kasutatud riskikriteeriumid põhinevad EAU eesnäärmevähi käsitlusjuhisesele (Mottet et al., 2021), kuna EAU juhis on detailsem võrreldes ESMO juhisega ning ka PIONEER uuringu kohortides kasutati EAU riskihindamise kriteeriume. Kohortide loomist alustati kõikide eesnäärmevähi diagnoosiga isikute kaasamisest, millele järgnes esmase eesnäärmevähi diagnoosiga isikute eristamine ja seejärel nende hulgast nende isikute leidmine, kellel oli diagnoositud lokaalne või metastaatiline eesnäärmevähk. Kohortide jagunemise skeem on esitatud järgmisel leheküljel joonisel 5.



Joonis 5. Uuringus kasutatud kohortide jaotus. (Autori joonis)

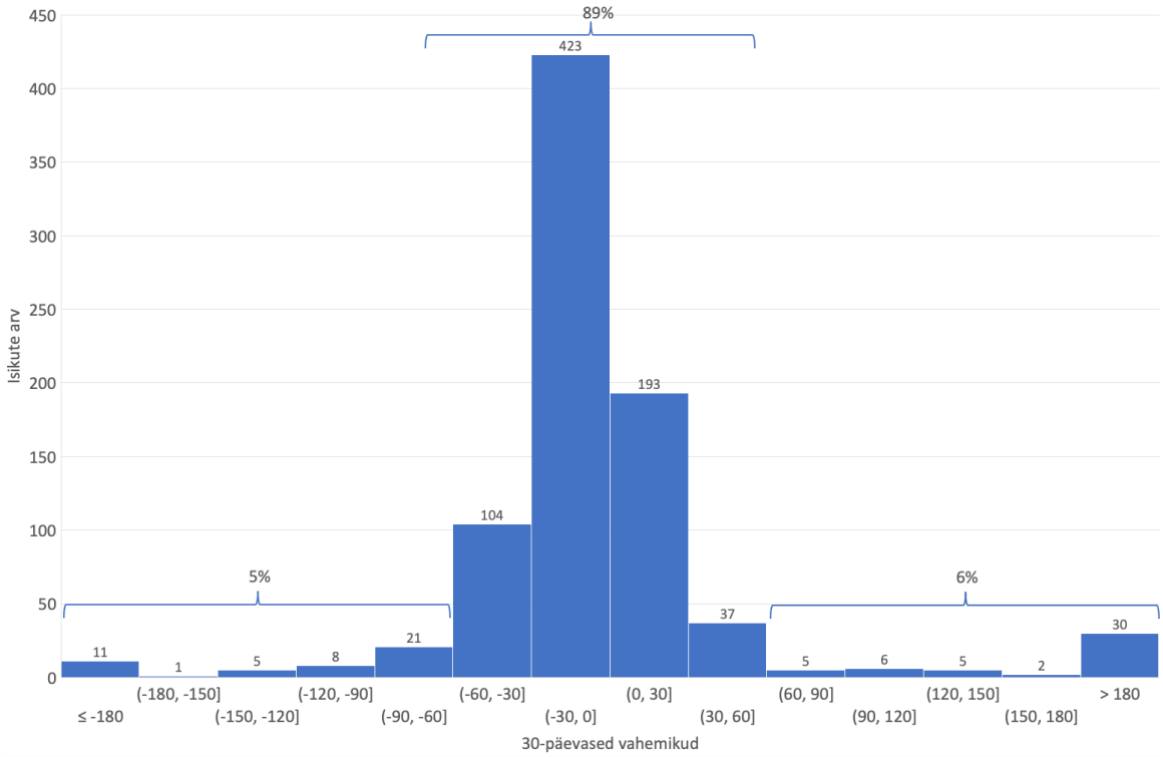
Kohortide loomist alustati standardiseeritud mõistete andmekomplektide moodustamisega. Seejärel loodi määratletud kohordid veebipõhise rakendusega ATLAS (OHDSI/Atlas, i.a.).

Kohort „Kõik PCa diagnoosiga patsiendid“ moodustati kõikide andmestikus esinevate eesnäärmevähi diagnoosiga (C61) isikute leidmiseks. Jälgimisaega enne ja pärast indeks-kuupäeva (esimene kuupäev eesnäärmevähi diagnoosiga) ei piiratud. Kohordist väljumise kriteeriumiteks oli surm ja muud pahaloomulised kasvajad. Kohordi täpsem kirjeldus on toodud Lisa 2.

Kohort „Esmase PCa diagnoosiga patsiendid“ moodustati kõikide esmase eesnäärmevähi diagnoosiga isikute leidmiseks. Selleks lisati vähemalt 365 päeva pikkune jälgimise tingimus indeks-kuupäeva eelselt ning eesnäärmevähi diagnoos pidi esinema isiku andmetes esimest korda. Kohorti kaasati isikud, kellel puudusid andmed eelneva eesnäärmevähi olemasolu, ADT ravi ja hormonaalse ravi kasutamise kohta 365 päeva enne indeks-kuupäeva. Kaastavatel isikutel pidi andmetes esinema info vähemalt 1 biopsia sooritamise kohta 60 päeva enne ja pärast ning ühe PSA analüüsi info väärtusega üle 50 ng/ml 120 päeva enne ja pärast diagnoosi esinemise kuupäeva. Kohordi täpsem kirjeldus on toodud Lisa 3.

Järgnevate kohortide loomiseks oli vajalik biopsia ja PSA analüüsi andmete olemasolu. Samuti oli vajalik hinnata nimetatud näitajate ajalist seost diagnoosi esinemise kuupäevaga ravidokumentides, et leida sobivad piirangud. Biopsia sooritamise ja diagnoosi vahelise

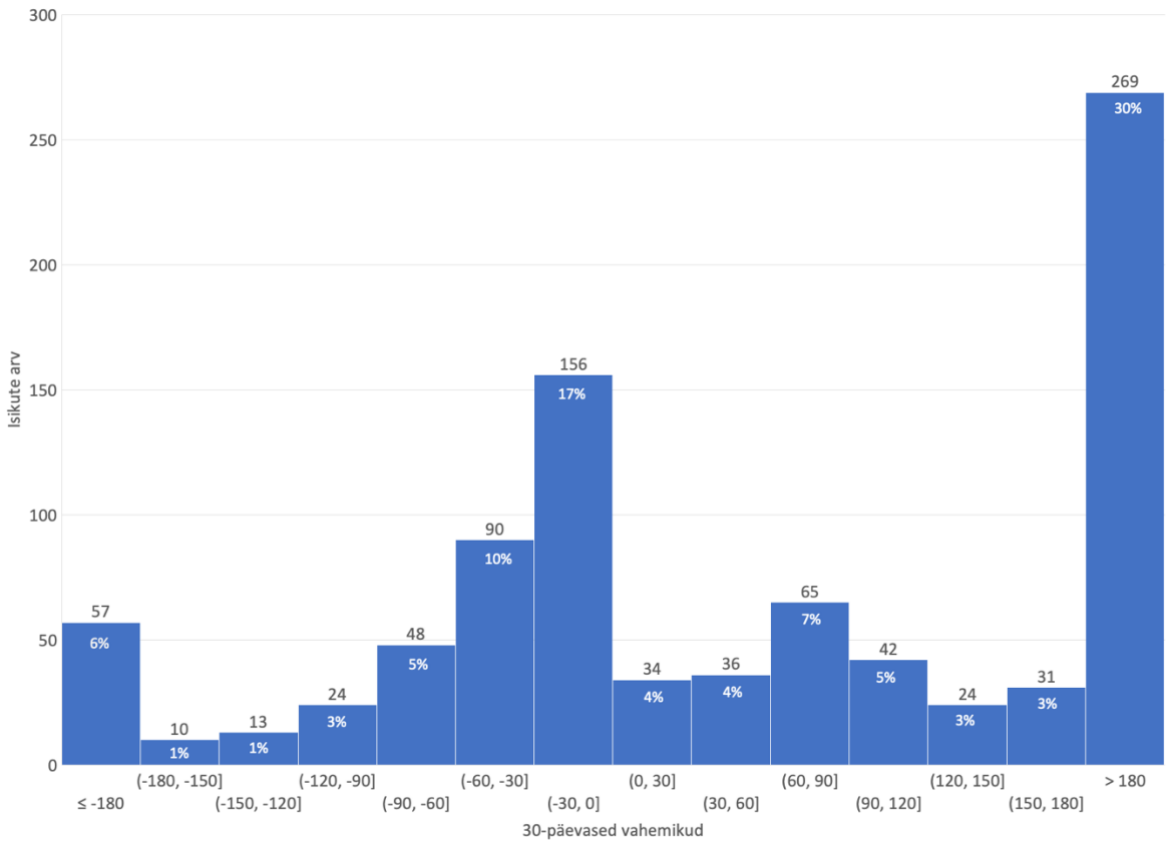
ajalise seose leidmiseks teostati andmete päring (SQL-kood toodud Lisa 4), mille käigus arvutati andmetes leitud diagnoosi kuupäeva ja sellele lähima biopsia kuupäeva vahe päevades. Tulemused jaotati 30-päevastesse intervallidesse, eesmärgiga leida ajavahemik, millesse jääb enamik esmakordse vähidiagnoosi esinemisega seotud biopsiatest. Sellest selgus, et ca 89% tehtud biopsiatest jääb ajavahemikku 60 päeva enne ja 60 päeva pärast eesnäärmevähi diagnoosi esinemist. Selle alusel valiti aja-aken biopsia puhul 60 päeva enne ja pärast indeks-kuupäeva. Biopsia teostamise ja C61 diagnoosi esinemise ajaliste vahede jaotus on esitatud joonisel 6.



Joonis 6. Biopsia võtmise ja C61 diagnoosi esinemise ajaliste vahede jaotus (isikute arv ja % jaotusvahemikes).

PSA väärtuse määramise ja diagnoosivahelise aja hindamiseks otsustati samuti kasutada andmete vaatlust sarnaselt biopsiale (SQL koodi näidis toodud Lisa 4)

Joonis 7 illustreerib PSA analüüsivastuste 30-päevaseid jaotusvahemikke, milles paiknevad vastused olid kõige lähemal diagnoosikuupäevale.



Joonis 7. PSA analüüsi teostamise ja C61 diagnoosi esinemise ajaliste vahede jaotus (isikute arv ja % jaotusvahemikes).

PSA analüüsi ja esmakordse diagnoosi esinemise ajalised vahed jaotuvad 30-päevalisteks vahemikeks väiksema amplituudiga võrreldes biopsia andmetega. 60 päeva enne ja 60 päeva pärast diagnoosi esinemist andmetes tehakse 35% PSA testidest. Rohkem kui 60 päeva enne tehakse 16% ning rohkem kui 60 päeva pärast diagnoosi esinemist tehakse 48% (30% tehakse hiljem kui 180 päeva) analüüsidest. Arvestades, et vahemike leidmisel arvestati diagnoosi esinemisele kõige väiksemat ajavahemikku, võiks arvata, et rohkem PSA teste peaks langema esmase diagnoosi vahetusse lähedusse. Samas peab arvestama, et andmestikus pole määratud analüüsi tegemise koht – perearst või uroloog – ja see, mitu korda diagnoosiks vajalikku PSA analüüsi tehti. Ravijuhistes on ettenähtud, et enne spetsialistile suunamist peaks tegema ka kordusanalüüsi. Samuti on võimalik, et spetsialist teeb andmete täpsustamiseks uue analüüsi. Seetõttu ei ole PSA analüüsi ja diagnoosi esinemise vahelist ajaakent võimalik usaldusväärselt määrata. Võrreldes empiiriliselt EAU riskihinnangu alusel loodud kohorte, mille kõikide sündmuste jälgimisaeg enne ja pärast

indeks-kuupäeva on 60 päeva, ja kohorte, milles PSA testi jälgimisaeg enne ja pärast indeks-kuupäeva on 120 päeva, võib näha PSA jälgimisaja pikenemisel kõikidesse kohortidesse kaasatavate isikute arvu suurenemist. Andmete erinevuse muutused toodud tabelis 2.

Tabel 2. EAU riskikriteeriumide alusel loodud kohortide suuruse muutus sõltuvalt PSA testi jälgimisvahemiku pikkuse muutusest.

Kohort	Kaasatud isikute arv (kõik ajavahemikud ±60 päeva)	Kaasatud isikute arv (PSA ajavahemikud ±120 päeva)	Kaasatud isikute arvu erinevus (%)
Madal risk	8	16	100,0%
Keskmine risk	79	98	24,1%
Kõrge risk	230	262	13,9%

Selle alusel otsustati kohortidesse kaasatavate isikute arvu maksimeerimiseks valida PSA analüüside kaasamise ajaks ±120 päeva eesnäärmevähi diagnoosi esinemisest andmetes.

Kohordi „Esmase PCa diagnoosiga patsiendid“ alusel loodi järgmised kohordid lokaalse haigusega isikute leidmiseks. Selleks kasutati EAU eesnäärmevähi progresseerumise riski kriteeriume, mis on mõeldud lokaalse haigusega patsientide hindamiseks. Kriteeriumid põhinevad Gleasoni skooril, PSA väärtusel ning kliiniliselt hinnatud kasvaja suuruse T väärtusel, mis on toodud tabelis 1.

Moodustatud kohordid olid „EAU madal risk“, „EAU keskmine risk“ ja „EAU kõrge risk“. Kohortide tingimuste kirjeldused on toodud Lisa 5, Lisa 6 ja Lisa 7.

Gleasoni skoori/ISUP astme ja TNM staadiumi vastused olid eraldatud vabatekstina kirjutatud epikriiside või saatekirja vastuste andmetest ning see oli eelnevalt tehtud Tartu Ülikooli/STACC OÜ töötajate poolt. Kuna vabatekstist andmete eraldamisel võib ette tulla ajalisi nihkeid dokumendi loomise, protseduuri teostamise ja protseduuri tulemuse interpreteerimise aegade vahel, siis nende kriteeriumitega kohorti kaasamiseks määrati 60-

päevane ajaaken enne ja pärast indeks-kuupäeva.

Esialgsete kohortide loomise järel teostatud andmete vaatlusel leiti, et üks isik võis sattuda mitmesse kohorti. Selle vältimiseks kasutati riskikohortide loomisel välistuskriteeriumeid, et hoida ära isikute samaaegset sattumist erinevatesse kohortidesse. Välistamiseks lisati tingimused, et kaasatavatel isikutel ei oleks andmetes kõrgema riski indikaatoreid. Näiteks, kui madala riski grupis oli kaasavaks kriteeriumiks PSA väärtus <10 ng/ml, siis lisati välistustingimuseks, et patsientidel ei tohi vaadeldaval perioodil olla andmestikus PSA väärtust =>10 ng/ml.

Kohort „Metastaseerunud PCa“ moodustati metastaatilise eesnäärmevähiga isikute leidmiseks. Kohorti kaasamiskriteeriumiks kasutati TNM staatuse M1 sisaldavaid aluskontsepte. Kohordi kirjeldus toodud Lisa 8.

Nende patsientide leidmiseks, kelle haiguse riski või -levikut polnud võimalik hinnata, teostati andmebaasist päring, millega loodi tabel, kuhu lisati isikud esmase eesnäärmevähi kohordi tabelist, väljaarvatud need, kes olid kaasatud riskirühmade ja metastaseerunud eesnäärmevähi kohortidesse (tabeli loomise SQL-kood toodud Lisa 9.).

Ravi ja uuringute kasutamise hindamiseks loodi raviprotseduuride ja uuringute kohordid. Kuratiivse ravi jaoks loodi 2 kohorti: kirurgiline- ja kiiritusravi. Kohortide loomise jaoks valiti kontseptide komplektid, mis sisaldasid eesnäärmevähi raviks Eestis kasutatavaid tervishoiuteenuseid. Kirurgilise ravi kohort sisaldas prostatektoomia, radikaalse prostatektoomia ja laparoskoopilise prostatektoomia kontsepte. Kiiritusravi kohort sisaldas väliskiiritusravi protseduure.

Medikamentoosse ravi kohordid loodi iga ravimi kohta eraldi (bikalutamiid, gosereliin, triptoreliin, tsüproteroon ning abirateroon ja ensalutamiid kohordid), põhinedes konkreetset ravimit sisaldaval kontseptide komplektil. Ravimite valiku aluseks oli alates 1. jaanuarist 2019 kehtinud Eesti Haigekassa ravimite loetelu (Eesti Haigekassa Ravimite Loetelu, i.a.) ning ravimid valiti diagnoosi koodi C61 alusel.

Ravimeid sisaldava kohordina loodi ka keemiaravi kohort, mille aluskontseptide komplekt

sisaldas infot tervishoiuteenuse 350R (eesnäärmekasvajate kemoteraapiakuur) kasutamise kohta (Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, 2019). Keemiaravi kohort tuvastab ainult ravi teostamise fakti ja konkreetselt kasutatud ravimit pole võimalik identifitseerida.

Käesoleva magistritöö eesmärk on uurida retrospektiivselt eesnäärmevähi ravimeetodite kasutamist esmase diagnoosiga patsientide riskirühmades, meetodite kasutamise järjestust ja sagedust, mis moodustavad ravitrajektoori. Riskitasemete järgi moodustatud kohortide puhul leitakse nendesse kuuluvatele isikutele määratud erinevate ravimeetodite osakaal, järjestus ja kasutamise ajastus ravitrajektoorides. Samuti uuritakse trajektooridel esinevate sündmuste ajalist seost surmaga, püüdes hinnata ravi kasutamise mõju.

Täpsustatud uurimisküsimused:

1. Milline on esmase eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide jaotus madala, keskmise ja kõrge riski gruppidesse ning palju on esmaselt metastaatilise haigusega diagnoositud patsiente?
2. Milliseid ravimeetodeid kasutati esmase diagnoosiga isikute kohordis?
3. Kui pikk on aeg esmasest eesnäärmevähi diagnoosist esimese kuratiivse ravimeetodi (kirurgiline/kiiritusravi) kasutamiseni erinevates riski- ja levikurühmades?
4. Milline on esimene ja teine ravimeetod erinevates riski- ja levikurühmades?
5. Millised on enamkasutatavad hormoonravi meetodid?
6. Kui pikk on ajavahemik keemiaravi alustamise ja surma vahel?
7. Kui pikk on ajavahemik diagnoosi määramise ja surma vahel?
8. Milline on aeg diagnoosimisest surmani erinevates riski ja levikurühmades?

2.7 Tehniline implementatsioon

Ravitrajektooride analüüsimiseks otsustati kasutada OHDSI ATLAS veebitööriista funktsionaalsust *Cohort Pathways* (Observational Health Data Sciences and Informatics, 2020), millega saab leida kohortides kasutatud ravijärjestused ning nende protsentuaalsed osakaalud. Selleks loodi kohordid, milles määratleti ravimid ja raviprotseduurid. Ajavahemike arvutamise jaoks vajalike andmetabelite loomiseks kasutati SQL-päringuid. SQL-päringute tegemiseks kasutati tarkvara DataGrip 2022.1.1

Andmetabeleid töödeldi edasi programmis Excel, milles arvutati keskmised vahemikud ja standardhälbed. Kuna osa andmetabeleid (nagu kiiritusravi tabel) sisaldasid ühe isiku kohta mitme teostatud protseduuri infot, siis ravi kasutamise algusaja leidmiseks loodi liigendtabelid, kuhu valiti iga isiku minimaalne kohorti kaasamise aeg, et arvutada aega diagnoosist ravi alustamiseni. Andmeid visualiseerivate jooniste tegemiseks kasutati tarkvara MS Excel 16.60 ja OmniGraffle 7.20.

3. Tulemused ja arutelu

3.1 Eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide arv andmestikus ja jaotus

3.1.1 Milline on eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide arv, milline esmase eesnäärmevähi diagnoosiga patsientide jaotus madala, keskmise ja kõrge riski gruppidesse ning palju on esmaselt metastaatilise haigusega diagnoositud patsiente?

Kohortide genereerimisel leiti andmestikust 1753 eesnäärmevähi diagnoosiga isikut, nendest 778 esmase diagnoosiga. EAU riskikriteeriumite alusel moodustatud kohortidesse kaasati 16 madala, 98 keskmise ja 262 kõrge riskiga isikut. Kaugelearenenud metastaatilise levikuga eesnäärmevähi kohorti kaasati 26 isikut. Patsiente, kelle haiguse riski või -levikut polnud võimalik hinnata, oli 376. Isikute jaotus riskigruppidesse on näidatud tabelis 3.

Tabel 3. Kohortide loetelu ja kaasatud isikute arvud.

Kohort	Isikute arv
Esmase diagnoosiga patsiendid	778 (100,0%)
EAU madala riskiga patsiendid	16 (2,1%)
EAU keskmise riskiga patsiendid	98 (12,6%)
EAU kõrge riskiga patsiendid	262 (33,7%)
Metastaatilise kasvajaga patsiendid	26 (3,3%)
Patsiendid, kelle haiguse riski/levikut polnud võimalik hinnata	376 (48,3%)

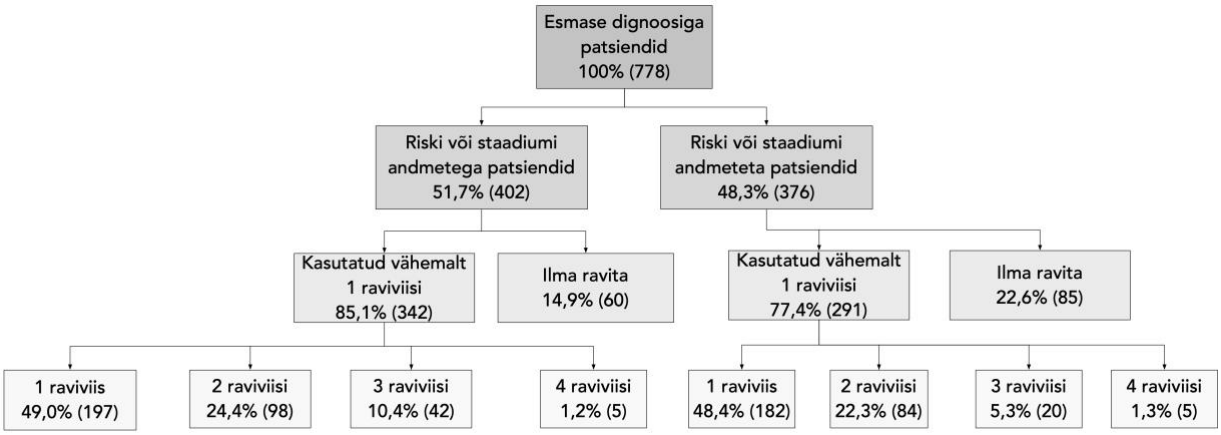
Esmaste patsientide kohorti kaasati ühes aastas keskmiselt 111±11,2 patsienti, mis moodustab ca 10% eesnäärmevähi esmaste diagnooside registreerimisest Vähiregistris (1113 esmasjuhtu 2019. aastal). Seega on esmase eesnäärmevähiga patsientide esinemissagedus RITA-MAITT andmestikus sarnane üldpopulatsiooniga. Siiski on kaasatud isikute summaarne osakaal lokaalse kasvajaga kohortidesse (madala, keskmise ja kõrge riski kohordid) – 48,4% – ja metastaatilise levikuga kohorti – 3,3% – oluliselt väiksem

võrreldes andmetega Innose et al. 2017 uuringust, milles vastavad näitajad olid 79% ja 7%. Teadmata levikuga isikuid oli esmase diagnoosiga andmestikus (48,3%) rohkem võrreldes Innose uuringu andmetega (13%). Sellest võib järeldada leviku määramiseks vajalike andmete puudumist andmebaasist, mis võib tuleneda TISi andmete puudulikkusest või sellest, et vastav info oli sisestatud vabateksti väljadele, millest andmete eraldamine võib olla keerukas.

3.2 Ravimeetodite kasutamine

3.2.1 Milliseid ravimeetodeid kasutati esmase diagnoosiga isikute kohordis?

Esmase eesnäärmevähi diagnoosiga isikute kohordis (778 isikut) kasutati jälgimisaja (2013 – 2019) jooksul 81,4% isikutest (633) vähemalt ühte raviviisi (kirurgiline-, kiiritus-, ADT- või keemiaravi). Isikute puhul, kellel oli võimalik riskigrupp või staadiumi määrata, kasutati vähemalt ühte raviviisi 85,1% isikutest ja isikutel, kelle riskigruppi ei olnud võimalik tuvastada, kasutati vähemalt ühte raviviisi 77,4% isikutest. Detailne jaotus on esitatud joonisel 8. Kasutatud raviviiside hulk (1 kuni 4) jaotus sarnaselt nii patsientidel, kelle riskigrupp või staadium oli võimalik määrata, kui ka patsientidel, kellel seda teha ei saanud.



Joonis 8. Kasutatud raviviiside hulga jaotus (%, isikute arv rühmas) esmase eesnäärmevähi diagnoosiga patsientidel.

Madala riskiga kohordis kasutati kirurgilist või kiiritusravi 38%, keskmise ja kõrge riskiga kohordis mõlemas 64%.

Riski või metastaseerumise andmetega isikute kohordis kasutati kõige rohkem ADT ravi – 62,6% (214) ravi saanud isikutest; üsna palju kasutati kirurgilist ravi – 45,6% (156) – ja kiiritusravi – 37,1% (127) isikutest. Keemiaravi kasutati 12,3% (42) isikutest.

Tabelis 4 on esitatud ühe raviviisi kasutamisele lisaks kasutatud teised ravimeetodid. Arvestatud osakaaludest tuleneb, et loetletud ravimeetoditest on kiiritusravi ja ADT kõige sagedamini koos kasutatud raviviisid. Kiiritusravi saanud patsientidest 83,5% kasutati lisaks ADT. See sobib kokku ravijuhiste soovitusega kasutada ADT keskmise või kõrge riskiga gruppides enne ja pärast kiiritusravi teostamist. Sama kehtib ka keemiaravi kohta (lisatud raviviis ADT 78,6%), mille puhul on ravijuhistes soovitatud ADT kasutamine (Parker et al., 2020). Sellest võiks järeldada, et uuritud ravitrajektoorid vastasid kiiritus- ja keemiaravi osas koos ADT kasutamisega ravijuhistes soovitatule.

Tabel 4. Erinevate raviviiside kasutamise sagedused esmase diagnoosiga riskigruppides või metastaatilise haigusega isikutel.

	Lisaks kasutatud raviviis			
Raviviis	ADT	Kirurgiline ravi	Kiiritusravi	Keemiaravi
ADT	100% (214)	22,0% (47)	49,5% (106)	15,4% (33)
Kirurgiline ravi	30,1% (47)	100% (156)	27,6% (43)	5,1% (8)
Kiiritusravi	83,5% (106)	33,9% (43)	100% (127)	13,4% (17)
Keemiaravi	78,6% (33)	19,0% (8)	40,5% (17)	100% (42)

Selline info ei anna siiski ravimite kasutamise seostest täielikku pilti, kuna puudub info ravi alustamise hetke ja kestvuse kohta. Eelnevate järelduste täpsustamiseks oleksid vajalikud andmete täiendav uurimine, et leida ajalised seosed raviviiside kasutamise vahel ning täpsustada ADT kasutamise kestvust ning ravi kasutamine neoadjuvantselt, samaaegselt kiiritusraviga või adjuvantsel viisil.

3.3 Eesnäärmevähi esmasest diagnoosist kuratiivse ravini jõudmise aeg

3.3.1 Kui pikk on aeg esmasest eesnäärmevähi diagnoosist esimese kuratiivse ravimeetodi (kirurgiline/kiiritusravi) kasutamiseni erinevates riski- ja levikurühmades?

Esmasest diagnoosist kuratiivse ravini jõudmise aegu analüüsides leiti, et madalama riski korral kasutatakse nii kirurgilist- kui ka kiiritusravi hiljem võrreldes keskmise ja kõrge riski rühmadega. Kirurgilist ravi kasutatakse üldjuhul varem kui kiiritusravi. Näiteks kõrge riskiga rühmas kasutatakse kirurgilist ravi keskmiselt 130 päeva varem kui kiiritusravi. Andmete analüüsimisel saadud tulemuste standardhälbed on siiski väga suured ning see muudab nende andmete pealt üldistuste tegemise keeruliseks. Samuti on mõnes grupis isikuid vähe, nii kohordis kui ka kasutatud ravimeetodi rühmas. Aja andmed ravialustamisets pärast esmast diagnoosi on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Aeg päevades ravi alustamiseni pärast esmast diagnoosi.

Kohort (n)	Kirurgiline ravi		Kiiritusravi	
	Isikute arv	Keskmine aeg päevades ±SD	Isikute arv	Keskmine aeg päevad±SD
Madal risk (16)	5	120,2 ±108,3	2	214,0±125,9
Keskmine risk (98)	41	91,1±65,8	30	211,2±301,4
Kõrge risk (262)	110	66,9 ±141,5	91	196,5±291,6
Metastaatiline haigus (26)	-	-	4	440,3±585,4
Riskigrupita kohort (376)	156	136,0±261,0	148	164,4,0±372,6

Analüüsides ravini jõudmise aega, saime lisaks teada riskigruppides ravitud isikute arvud kasutatud ravimeetodite kaupa. Keskmise riski grupis joonistusid välja ravitrajektoorid, mida on võimalik võrrelda ravijuhistele põhinevatele ideaaltrajektooridele (Lisa 1. Eesnäärmevähi raviteekonnad). Ravijuhiste alusel on võimalik keskmise riski korral kaaluda 4 alustamisvõimaluse vahel:

1) Aktiivne jälgimine – ilma raviinfota oli grupis 17 (17,3%) patsientidest, keda eeldatavasti jälgiti.
2) Kirurgiline ravi – seda meetodit kasutati 41 (41,8%). 33 isikul teostati lõikus keskmiselt 3 kuu möödudes diagnoosist, ning seejärel järgnev raviinfo puudub. Ülejäänud 8 isikut jätkasid ADT (keskmiselt 1,5 kuud pärast lõikust) ning hiljem teostatud kiiritusraviga (keskmiselt 3,6 kuud pärast lõikust) .
3) Kiiritusravi – alustas esimese valikuna 6 isikut (6,1%), keskmiselt 7,8 kuud pärast diagnoosi.
4) Neoadjuvant ADT + kiiritusravi – 31 (31,6%) isikut alustas ADT (keskmiselt 3,2 kuud pärast diagnoosi), kiiritusraviga jätkas 14 patsienti keskmiselt 6,8 kuud pärast diagnoosi. Kiiritusravile eelnenud hormoonravi alustati keskmiselt 6,5 kuud pärast diagnoosi.

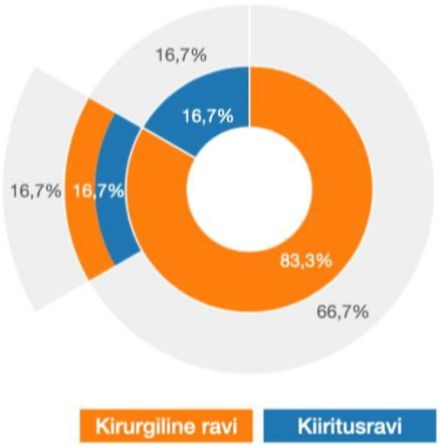
Selles kohordis olid 3 isikut (3,1%) kelle andmetest leiti keemiaravi (kasutatakse metastaseerunud kasvaja korral) kasutamine ning seega langevad need lokaalse kasvaja staadiumist välja. Ülejäänud isikute ravitrajektooridel kasutati ravijuhises soovitatud lokaalse ravi meetodeid (82,7%). Hinnangut kuratiivseravi kasutamise proportsioonide ja ajastuse kohta ei ole võimalik antud töö raames anda, sest see eeldaks patsientide andmete detailsemat analüüsi.

Madala riski grupis kasutati 31,3% kirurgilist- ja 12,5% kiiritusravi. Keskmise riskigrupis olid vastavad osakaalud 41,8% ja 30,1%. Kõrge riskiga grupis 42,0% ja 34,7%. Metastaatilise haigusega rühmas kirurgilise ravi kasutamise andmeid ei olnud ja kasutati ainult kiiritusravi 15,4%. Riskigrupita kohordis kasutati kirurgilist ravi 41,4% ja kiiritusravi 39,4%. Madala riski- ja metastaatilise haiguse gruppides pole väikese isikute arvu tõttu võimalik järeldusi teha. Üldistatult võib märkida, et keskmise ja kõrge riskiga haigetest peetakse vajalikuks 1/3 kasutada kirurgilist ravi ja 2/5 kiiritusravi. Kõrge riskiga patsientide hulgas alustati ADT'ga pärast diagnoosimist keskmiselt 89,3±236,6 päeva pärast, kiiritusravi alustati samas riski rühmas 196,5±291,6. ADT'ga alustati siis umber 3,5 kuud varem, mis langeb kokku ka ravijuhistes soovitatuga.

3.4 Ravitrajektoorid eesnäärmevähi riski ja levikurühmades

3.4.1 Milline on esimene ja teine ravimeetod erinevates riski- ja levikurühmades?

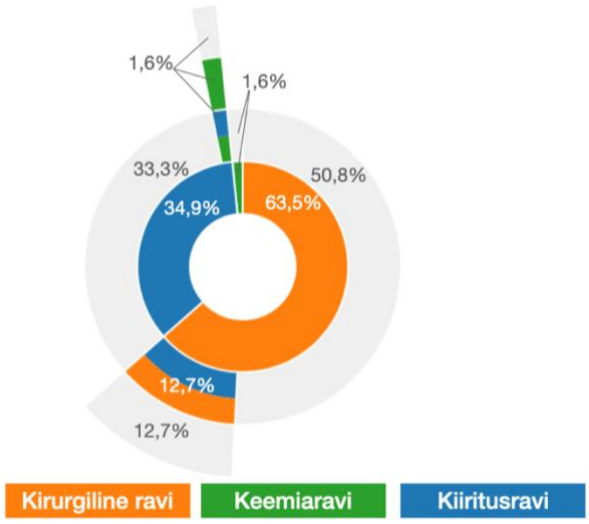
Madala riskiga kohordis kasutatakse enamikul juhtudel kirurgilist ravi (83,7%), mille järel teostatakse ainult 16,7% teises reas kiiritus- ja kirurgilist ravi. Ülejäänud 16,7% patsientidel kasutatakse kiiritusravi, mis on ka viimane kasutatud meetod. Eesnäärmevähi lokaalse ravi järel võib järgmine progresseerumine toimuda umbes viie aasta pärast. Seega, arvestades käesoleva uuringu summaarset jälgimisaja pikkust ja madala riskiga kohorti kuuluvate isikute väikest arvu, on võimalik, et nendel patsientidel jäi haiguse remissioon kestma. Madala riskiga kohordis on 16 isikut, kellest kuuel (37,5%) olid olemas ravitrajektooride koostamiseks vajalikud andmed. Ravitrajektooride visuaalne jaotus toodud Joonis 9.



Joonis 9. Madala riskiga patsientide kohordi ravitrajektoorid. (ATLAS Cohort Pathways graafik koos autori täiendustega.)

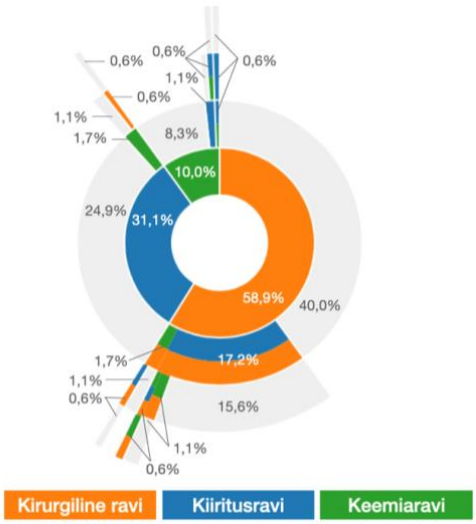
Keskmise riskiga kohordis on esimesteks ravimeetoditeks kirurgiline ravi (63,5%), kiiritusravi (34,9%), peale selle on kasutatud keemiaravi (1,6%). Võrreldes madala riski rühmaga on kiiritusravi kasutamise osakaal suurenenud ja väike osa patsiente on metastaasidega progresseerunud, nii et on olnud vajalik kasutada keemiaravi. Siiski on teises reas ravi mitte-saanud patsientide osakaal sama kui madala riski rühmas, 83–84%. Mis näitab, et nii madala kui ka keskmise riski rühma patsientide seas on ca 17–18% isikuid, kes vajavad ravi kordamist. Keskmise riskiga patsientide kohordis on 98 isikut, kellest 63 (64,3%) oli olemas ravitrajektooride koostamiseks vajalikud andmed. Ravitrajektooride

visuaalne jaotus toodud joonisel 10.



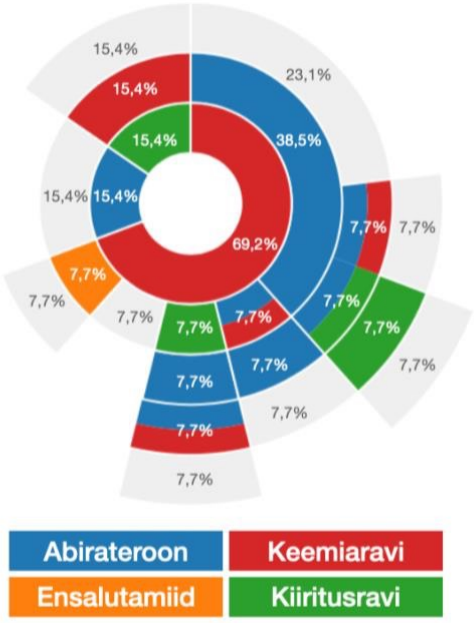
Joonis 10. Keskmise riskiga patsientide kohordi ravitrajektoorid. (ATLAS Cohort Pathways autori täiendustega.)

Kõrge riskiga patsientide kohordis on kirurgilise- ja kiiritusravi osakaalud veidi vähenenud võrreldes eelnevatega ning lisandunud on keemiaravi kasutamine 10% patsientidel. Kuna ravitrajektoori analüüsis ei kasutata ajalist mõõdet, siis võib arvata, et see 10% patsientidest on algsest kõrge riskiga rühmast metastaasidega progresseerunud ning vajanud kohest keemiaravi. Vähenenud on ka nende patsientide osakaal (73%), kellel esialgne lokaalne ravi jääb viimaseks. Kõrge riskiga patsientide kohordis on 262 isikut, kellest 180 (68,7%) oli olemas ravitrajektooride koostamiseks vajalikud andmed. Ravitrajektooride visuaalne jaotus toodud järgmisel leheküljel joonisel 11.



Joonis 11. Kõrge riskiga patsientide kohordi ravitrajektoorid. (ATLAS Cohort Pathways autori täiendustega.)

Metastaatilise haigusega patsientide kohordis on 26 isikut, kellest 13 (50,0%) oli olemas ravitrajektooride koostamiseks vajalikud andmed. Enamikul patsientidest (69,2%) alustatakse keemiaraviga, ülejäänud 30,8% isikutest jagunevad võrdselt kiiritusravi ja ravimi abirateroon vahel. Keemiaravi järgselt saab ravi enamik abirateroonigа, lisaks kasutatakse suukaudsetest ravimitest ensalutamiidi. Peale nende valikute kasutatakse sellel trajektooril ka kiiritusravi ja keemiaravi/abirateroonі. Edasised ravivalikud on vahelduvad ja osa patsientidest saab veel kolmandas reas abirateroonі ja jõuab ka neljandasse ritta kiiritusravi või abirateroonі/keemiaravi kasutamisega. Metastaatilises kohordis moodustunud ravitrajektooride visuaalne jaotus toodud joonisel 12.



Joonis 12. Metastaatilise haigusega patsientide kohordi ravitrajektoorid. (ATLAS Cohort Pathways autori täiendustega.)

Metastaatilise haiguse kohordi ravivalikud on tõenäoliselt mõjutatud Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu ja soodusravimite nimekirja võimalustest. Nii algab ravitrajektoor enamikel juhtudel keemiaraviga ning jätkub abirateroonigа, mis on olnud Haigekassa poolt rahastatud pärast keemiaravi kasutamist alates oktoobrist 2014 ("Menetluses olevad ravimisoodustuse taotlused", 2022). Ülejäänud sektorid ravitrajektooril on kombinatsioonid kolmest valikust – keemiaravi, abirateroon ja kiiritusravi ning nendega on kaetud kuni neli ravirida.

3.4.2 Millised on enam kasutatavad hormoonravi meetodid?

Olulisima leiuna võib täheldada, et esimese ravina kasutatakse enamikul patsientidest bikalutamiidi (78%), järgnevad valikud triptoreliin (6,9%), tsüproteroon (3,9%), gosereliin (2,5%) on kasutuses oluliselt vähemal määral. Ravitrajektoorid on visualiseeritud Lisa 10. Hormoonravi meetodi ravitrajektoore iseloomustab ravimite vahelduv kasutamine, kus järgnevas reas võetakse kasutusele erinev toimeaine. Siiski piirdub ADT ravi kasutamine enamikul juhtudel ühe valikuga ja teises reas saavad ravi 26,7% patsientidest. Teises reas on eelistatumaks valikuks triptoreliin (8,6%). Lisaks on märgatavad rühmad, milles patsiendid vahetavad rea sees algselt kasutatud bikalutamiidi, kas triptoreliini, gosereliini

või tüproterooni vastu. Selliseid segmente on esimeses reas 8,3% ja teises 5,2%. Seda võib selgitada patsiendi eelistustega, kus ravimit võidakse soovida vahetada kõrvaltoimete tõttu. Lisaks võib täheldada, et ravimite vahetusi tehakse kuni 5 taseme ulatuses.

Madala riskiga patsientide kohordist (16 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 5 (31,3%) isikule. Nendest 100% kasutab ainult bikalutamiidi, ilma järgnevate ravideta. Keskmise riskiga patsientide kohordist (98 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 39 (39,8%) isikule. Kõrge riskiga patsientide kohordist (262 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 152 (58,0%) isikule. See kohort on kahest eelnevast kõige suurem, moodustades kõikidest ADT ravitrajektooride andmetesse kuulunutest 42%. Seetõttu võib täheldada trajektoorides kattuvusi kõikide kohordiga. Metastaseerunud vähiga patsientide kohordist (26 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 18 (69,2%) isikule.

Hormoonravi saanud riskigruppide patsientidest piirdub üldjuhul ühe ravimiga (59,5-69,2%), kuid need patsiendid, kes peavad raviskeemi muutma, võivad kasutada kuni neli erinevat vahetust.

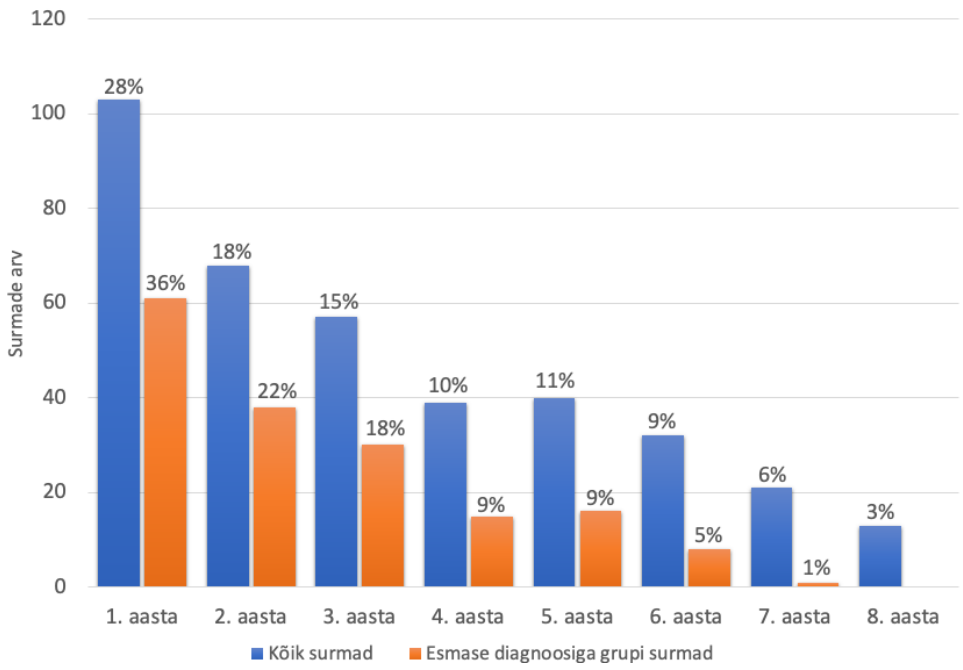
3.5 Ravitrajektooridel esinevate sündmuste ja surma vaheline aeg

3.5.1 Kui pikk on ajavahemik keemiaravi alustamise ja surma vahel?

Esmaselt diagnoositud eesnäärmevähiga kohordis (riski ja levimuse andmetega) on 8 isikut, kelle andmetes on olemas keemiaravi kasutamise ja surma info. Keskmine aeg keemiaravi alustamise ja surma saabumise vahel on 25,8±26,1 kuud. Kõige väiksem vahemik on 5,5 kuud ja pikim 87,5 kuud. Arvestades, et keemiaravi (peamiselt dotsetakseel) hakatakse selles kohordis kasutama progresseeruva metastaatilise hormoonrefraktoorse haiguse staadiumis, võib elulemust võrrelda uuringutest leitud sarnase rühma suremuse infoga. EAU ravijuhistes refereeritakse uuringut, milles leiti, et elulemuse pikkus võib sõltuvalt esinevatest riskifaktoritest olla kõrge riski korral 12,8 kuud kuni madalama riski korral 25,7 kuud (Mottet et al., 2021). Käesolevas töös leitud ajavahemik langeb seega kokku eelnimetatud madalama riski elulemuse tulemusega.

3.5.2 Kui pikk on ajavahemik diagnoosi määramise ja surma vahel?

Eesnäärmevähiga isikutest oli surma infoga 373 isikut, mis moodustab 21,3% kõikidest andmestiku eesnäärmevähiga isikutest. Esmase eesnäärmevähi diagnoosiga isikutest oli surmainfo 86 isikul, mis moodustab 11,1% esmase eesnäärmevähi diagnoosiga isikutest. Keskmiselt registreeriti surm 32,8±25,9 (0-97,4) kuud pärast eesnäärmevähi diagnoosi esinemist ravidokumentides, esmase diagnoosiga rühmas 21,0±17,0 (0-73,7) kuud. Kõige sagedamini esines surm kuni 1 aasta pärast diagnoosi esinemist - 28% kõikide patsientide grupis ja 36% esmase diagnoosiga patsientide grupis. Surmade jaotuse andmed mõlemas grupis on esitatud joonisel 13.



Joonis 13. Surmade jaotus aastaste vahemike järgi pärast diagnoosi määramist kõikide patsientide ja esmase diagnoosiga patsientide gruppides. (Autori joonis.)

Andmestikus on surma info ainult viiendikul kõikidest isikutest ja umbes 10% esmase diagnoosiga isikutest. Puuduvad andmed surma põhjuste kohta ning pole teada, kas surmad oli tingitud kasvajast või mõnest muust kaasuvast haigusest. Seetõttu ei pruugi saadud jaotuse tulemused olla usaldusväärsed. Järgnevate uuringute planeerimisel on soovitav täpsemate tulemuste saamiseks kasutada lisaks andmeid surma põhjuste registrist.

3.5.3 Milline on aeg diagnoosimisest surmani erinevates riski- ja levikurühmades?

Riski ja metastaseerunud haigusega patsientide kohortides oli 47 isikut surma infoga, mis moodustab 11,7% keskmise ja kõrge riskiga ning metastaatilise kasvjaga kohortidesse kuuluvatest patsientidest. Riskirühmade ja metastaatilise levikuga patsientide keskmised ajad diagnoosist surmani on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Surmade esinemine esmase diagnoosiga patsientide ja riskikohortides.

Kohort	Isikute arv kohordis	Surmade arv	Keskmine aeg diagnoosist surmani (kuud±SD)
Esmase diagnoosiga patsiendid	778	86	21,0±17,0
EAU madala riskiga patsiendid	16	-	-
EAU keskmise riskiga patsiendid	98	5	34,6±17,0
EAU kõrge riskiga patsiendid	262	36	19,9±12,7
Metastaatilise kasvajaga patsiendid	26	6	4,6±4,5

Andmetest lähtub, et riski suurenemisega lüheneb aeg surmani ning madala riskiga patsientide rühmas ei ole dokumenteeritud ühtegi surma. Analüüsi käigus leiti, et andmestikus esinevad surma andmed ei puugi olla usaldusväärsed, kuna ei sisalda otsest surma põhjust. Sellises patsientide grupis võib esineda surmapõhjuseks olevaid kaasuvaid haigusi, seega pole surma andmete interpretatsioon piisavalt usaldusväärne. Usaldusväärsuse tõstmiseks, ravitrajektooril esinevate sündmuste ja surmavahelise aja hindamiseks, tuleks algandmetesse kaasata surma põhjuste registrist surma põhjuse info.

4. Kokkuvõte

Eesnäärmevähk oli Eestis kõige sagedamini avastatud vähivorm 2019. aastal 1113 juhuga. Üheks eesnäärmevähi suurema avastamise põhjuseks on diagnostikavõimaluste paranemine, mistõttu avastatakse enamus eesnäärmevähist (71%) lokaalse haigusena. Lokaalse haiguse avastamisel on oluline hinnata patsiendi kliinilisi näitajaid, et määrata haiguse progressiooni riski ja kavandada sobiv ravi. Kõrge progresseerumise riski korral on kaalumisel radikaalse kirurgilise- või kiiritusravi kasutamine lokaalse kasvaja eemaldamiseks. Madala riski korral, kui oodatav eluiga võib olla pikem kui 10 aastat, on võimalik kasutada aktiivset jälgimist, millega lükatakse edasi ebavajalik lokaalne sekkumine. Selline ravitaktika aitab vältida radikaalse ravi kõrvaltoimeid ning parandada patsiendi elukvaliteeti. Kasvaja edasise leviku korral on valikus hormoonravi, millega pärsitakse meesuguhormoonide kasvaja arengut soodustavat toimet ning hoitakse kasvaja arengut kontrolli all. Eesnäärmevähki võib selliselt kontrolli alla hoida kümmekond aastat. Hiljem, metastaaside tekkimisel, saab haigust kontrollida süsteemse kasvajavastase raviga ja elu veelgi pikendada.

Eesti tervishoiusüsteem kasutab laialdaselt digitaalseid lahendusi. Haiglad ja teised tervishoiuasutused esitavad osutatud teenuste eest Haigekassale arveid, mis sisaldavad isikuandmeid, diagnoose, teostatud protseduuride infot. Arstide poolt väljakirjutatud retseptid kulgevad retseptikeskusesse, kus need arhiveeritakse, jättes jälje patsiendile määratud ravi üksikasjade kohta. Lisaks salvestatakse arstide poolt patsientidega sooritatud diagnostika ja raviprotseduuridega seotud infot, mis kogutakse tervise infosüsteemi.

Käesoleva töö eesmärk oli 2012.–2019. aasta tervisedokumentide põhjal uurida, millised on Eestis prevaleeruvad eesnäärmevähi ravitrajektoorid. Töö eesmärgi saavutamiseks loodi EAU riskikriteeriumite alusel kohordid, millega selekteeriti terviseinfo andmetest välja vastavad isikud ning kohortide analüüsimisega otsiti vastuseid töös püstitatud uurimisküsimustele.

Töö käigus selgitati välja peamised ravitrajektoorid madala, keskmise ja kõrge progresseerumise riskiga ning esmaselt diagnoositud metastaatilise haigusega patsientidele (n=402). Madala progresseerumise riskiga patsientide kohordi ravitrajektooris oli vaid 6

isikut ja sellest on vähe üldistuste tegemiseks. Madala riski korral võib eeldada, et kasutatakse aktiivset jälgimist või vaatlevat ootamist, kuid käesolevast töös kohordid neid andmeid ei peegelda. Keskmise riskiga kohordis oli 98 isikut ja kõrge riskiga kohordis 262 isikut, seega oli võimalik nende alusel ravitrajektoore jälgida.

Lokaalse ravi meetoditest kasutati kõige sagedamini kirurgilist ravi (45,6%), kiiritusravi kasutati vähem (37,1%), kuid hormoonravi kasutasid haiguse mingis etapis enamik patsientidest (62,6%). Rohkem kui kahte raviviisi kasutati 36,1% patsientidest.

Kirurgilist ravi saanud patsientidele määrati vähem hormoonravi (30,1%) kui kiiritusravi saanutele (83,5%). Lokaalse ravi meetoditest eelistatakse kasutada kirurgilist ravi.

Keskmise riskiga grupis jagunesid isikud ravijuhistes soovitatud ravitrajektooride vahel järgmiselt: 41,8% juhtudest alustas kirurgilise raviga, 31,6% neoadjuvant hormoonraviga, millele järgnes kiiritusravi ning 6,1% alustas koheselt kiiritusraviga. Ülejaanud 17,3% ravi ei saanud ning nende puhul võib eeldada arsti otsust patsiente jälgida.

Kõrge riskiga grupis, kus ühe kuratiivse ravimeetodi kasutamine on suure tõenäosusega, kasutati kirurgilist ravi 4,3 kuud varem kui kiiritusravi. Kirurgilise ravi eelistamist kinnitavad ka töös leitud ravitrajektoorid. Kõikides riskigruppides teostati enamikule patsientidest kirurgiline ravi (58,9% – 83,3%). Riskigruppides osutub esimene ravi tavaliselt ka edukaks ning teistkordselt teostatakse kirurgilist või kiiritusravi 12,7% - 17,2% patsientidest.

Metastaatilise haiguse puhul kasutatud ravitrajektoorid järgivad ravijuhistes soovitatut. Enamik patsiente alustab süsteemse keemiaraviga (69,2%), millele järgneb kasvajavastane ravi abiraterooniga (38,5%). Ühe kasvajavastase toimeaine prevaleeritud kasutamine on mõjutatud Haigekassa rahastuskriteeriumitest. Selles grupis kasutatakse patsientide elulemuse pikendamiseks erinevate ravivisiide järjestikust kasutamist ning pärast keemiaravi kasutatakse vahelduvalt kuni kolme järjestikust raviviisi. Kuna metastaatilise haigusega kohordis oli 26 isikut, siis suuri üldistusi ei ole võimalik teha.

Käesolev töö on üldistus tervisedokumentide andmetest, piiratud ajavahemikul, ühe haiguse piires. Kogu andmestikus oli 1753 eesnäärmevähiga patsienti, millest 778 kaasati esmase

diagnoosiga kohortidesse ja mis teoreetiliselt vastab Eestis aastas diagnoositud esmase eesnäärmevähi esinemissagedusele. Siiski erinesid nii lokaalse (48,4%) kui ka metastaatilise (3,3%) kasvajaga isikute kohortide suurused oluliselt võrreldes Eesti teiste uuringute andmetega, mis on vastavalt 79% ja 7%. Sellest võib järeldada leviku määramiseks vajalike andmete puudumist andmebaasist, mis võib tuleneda TISi andmete puudulikkusest või sellest, et vastav info oli sisestatud vabateksti väljadele, millest andmete eraldamine võib olla keerukas. Üheks võimalikuks lahenduseks oleks struktureeritud levikuandmete kohene sisestamine elektroonilise terviseinfo süsteemidesse, mis võimaldaks andmete efektiivsemat kasutamist ning võimaldaks selle alusel luua automatiseeritud otsustustoe vähiravi spetsialistidele. Kasutatud andmebaasidesse võiks lisanduda aktiivset jälgimist ja vaatlevat ootamist kajastavad andmed, kuna üha enam tuleb tegeleda ennetustegevuse, nõustamise ja patsiendi toetamisega, seda eriti geeniandmete laialdasemal olemasolul. Inimeste teadlikkus kasvab ning seega geeniinfo või uuringutulemuste saabumisel, ei rahulda patsienti teadmine vaid sagedasema tervisekontrolli vajadusest.

Rahvusvaheliste ravijuhendite kasutamine on käepärane arstidele. Ennetustegevuse ja jälgimise osa suurenemisel, teiste tervishoiuspetsialistide ning inimese lähedaste teadvutamise tõhustamiseks, võiks siiski kaaluda ka Eesti ravi- ja patsiendijuhisete koostamist või tõlkimist. Eesti meeste tervena elatud eluiga on lühem teistest Euroopa riikidest, seega igasugune tervisetugi, terviseteadlikkuse tõstmine, enesekontroll, tervislikud valikud jms aitab meil seda ühiselt tõsta.

Loodud kohorte saab kasutada edaspidistes uuringutes, näiteks riskigruppidel ravitrajektooride ajaliste seoste uurimiseks, selgitamaks ajavahemikke erinevate ravisekkumiste vahel, mis võiks aidata ravitõhususe hindamisel. Lisaks saab kasutada riskikohorte uurimaks haiguse kulu jälgimisel tehtavaid protseduure. Elektroonilise terviseinfo andmebaasides on infot rohkem, kui me täna suudame analüüsida ning praktikasse rakendada. Kriitiliselt tuleb hinnata võimalusi olemasolevate andmete praktikas kasutuselevõtuks, nende analüüsimiseks ja analüüsi tulemuste kasutamiseks eriarstide otsustustoena.

5. Viidatud kirjandus

Aru, L., ja Vaagen, K. (2021). Prostataspetsiifiline antigeen (S,P-PSA). In *Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori Käsiraamat*. https://www.kliinikum.ee/yhendlabor/pildid/kasiraamat/OP/Prostataspetsiifiline_antigeen_II.pdf

Barber, J., ja Pickering, L. (2018, June 30). *Radiotherapy for prostate cancer*. Macmillan Cancer Support. https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatments-and-drugs/radiotherapy-for-prostate-cancer

Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (2017). *TNM Classification of Malignant Tumours: Vol. Eighth edi*. Wiley-Blackwell. https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1423179&site=ehost-live

Cancer Today - Cancer Fact Sheets. (i.a.). Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers (12.01.2022)

Cancer Today - Population Fact Sheets. (i.a.). Global Cancer Observatory. https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations (12.01.2022)

Eesti Haigekassa ravimite loetelu, Riigi Teataja I. (2019) https://www.riigiteataja.ee/akt/112092019008 (04.02.2022)

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. (2019). Riigi Teataja. https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011 (04.02.2022)

Eesti Keele Instituut. (2022). *Sõnaveeb: EKI Ühendsõnastik 2022*. https://sonaveeb.ee (02.05.2022)

Eesti Vähiregister. (2021). *PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi.* Tervise Arengu Instituut. https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/ (04.02.2022)

Egevad, L., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Samaratunga, H. (2016). International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer – An ISUP consensus on contemporary grading. In *APMIS* (Vol. 124, Issue 6, pp. 433–435). Blackwell Munksgaard. https://doi.org/10.1111/apm.12533

Eiche, I.-E. (2016). *Eesnäärmevähi haigestumus- ja suremustrendid*.

Fallara, G., Alverbratt, C., Garmo, H., Vikman, H., Hjelm Eriksson, M., Lissbrant, I. F., & Stattin, P. (2021). Time on treatment with abiraterone and enzalutamide in the Patient-overview Prostate Cancer in The National Prostate Cancer Register of Sweden. *Acta Oncologica*, *60*(12), 1589–1596. https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1978539

Freedman-Cass, D., Berardi, R., Shead, D. A., Schaeffer, E. M., Hopkins, J., Armstrong, A. J., Cheng, H. H., Victor, A. D., Davis, B. J., Desai, N., Dorff, T., Eastham, J. A., Farrington, T. A., Gao, X., Gupta, S., Guzzo, T., Mark Horwitz, E., Ippolito, J. E., Kuettel, M. R., … Valicenti, R. (2022). *NCCN Guidelines Version 3.2022 Prostate Cancer*. https://www.nccn.org/home/

Gandaglia, G., van Bochove, K., Bjartell, A., Briganti, A., Conford, P., Evans, S., Asieh, A., Mieke, G., Hemelrijck, V., Beyer, K., Willemse, P.-P., Imran, M., James N'dow, O., Asiimwe, A., Roobol, M., Snijder, R., Steinbeisser, C., Van, R., Bergh, D., … Greco, I. (2021). *Research Protocol for an Observational Health Data Analysis to Assess the Long-term Outcomes of Prostate Cancer Patients Undergoing Non-Interventional Management (i.e., Watchful Waiting) and the Impact of Comorbidities and Life Expectancy-PIONEER IMI's "Big Data for Better Outcomes" program*. Protocolexchange.Researchsquare.Com. https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-1468/v1

Haigekassa andmekogu pidamise põhimäärus, Riigiteataja I (2019). https://www.riigiteataja.ee/akt/121122021004

Humphrey, P. A. (2004). Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern Pathology*, *17*(3), 292–306. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800054

Idavain, J., Panov, L., & Eigo, N. (2017). *Pahaloomuliste kasvajate valitud paikmete ja näitajate andmeallikate analüüs*.

Innos, K., Baburin, A., Kotsar, A., Eiche, I. E., & Lang, K. (2017). Prostate cancer incidence, mortality and survival trends in Estonia, 1995–2014. *Scandinavian Journal of Urology*, *51*(6), 442–449. https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1392600

Laisaar, T. (2017). KOPSUVÄHI UUS TNM-KLASSIFIKATSIOON (8. VERSIOON).

Eesti Arst, *96*(1), 36–39.

Menetluses olevad ravimisoodustuse taotlused. (2022). *Haigekassa*. https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Sood_taotl_menetluses__3.xls

Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., & et al. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer. https://uroweb.org/ wp-content/uploads/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG- Guidelines-on-Prostate-Cancer-2021V3.pdf2021. *European Association of Urology 2021 (Update 2021).*

Niinepuu, K., Mägi, M. , Kase, M., Jõgi, T., Tammaru, M., Ojamaa, K., & Jaal, J. (2014). Eesnäärmevähki ja munandivähki haigestumus 15–44aastaste Eesti meeste hulgas ajavahemikul 1980–2009. *Eesti Arst*, *93*(7), 399–402. https://doi.org/10.15157/ea.v0i0.11619

Observational Health Data Sciences and Informatics. (2020). *The Book of OHDSI*. http://book.ohdsi.org

OHDSI/Atlas. (i.a.). Https://Github.Com/OHDSI/Atlas.

OHDSI.org. (i.a.). Https://Www.Ohdsi.Org/Data-Standardization/the-Common-Data-Model/. Retrieved May 15, 2022, from https://www.ohdsi.org/data-standardization/the-common-data-model/

OMOP Common Data Model. (i.a.). Https://Ohdsi.Github.Io/CommonDataModel/Index.Html.

Park, J., Rho, M. J., Moon, H. W., Park, Y. H., Kim, C. S., Jeon, S. S., Kang, M., & Lee, J. Y. (2021). Prostate cancer trajectory-map: clinical decision support system for prognosis management of radical prostatectomy. *Prostate International*, *9*(1), 25–30. https://doi.org/10.1016/j.prnil.2020.06.003

Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., Tombal, B., & Gillessen, S. (2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*, *31*(9), 1119–1134. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011

Ravimiamet. (2021). *Ravimiameti statistika aastaraamat*. https://ravimiamet.ee/media/850/download

Ravimite väljakirjutamise ja apteekidest väljastamise tingimused ja kord ning retsepti

vorm 1, Riigiteataja I (2005). https://doi.org/10.02.2013

Rebello, R. J., Oing, C., Knudsen, K. E., Loeb, S., Johnson, D. C., Reiter, R. E., Gillessen, S., van der Kwast, T., Bristow, R. G. (2021). Prostate cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1). https://doi.org/10.1038/s41572-020-00243-0

Rehemaa, K. (2004). *Meditsiinisõnastik* (S. Ootsing ja L. Trapido, toim.). Medicina.

RITA projekt: Masinõppe ja AI toega teenused., https://sisu.ut.ee/maitt/projektist?lang=et (14.05.2022)

Soosaar, A. (2020). Meditsiinieetika põhiprintsiibid. III. Mittekahjustamine. *Eesti Arst*, *99*(10), 650–651.

Suija, K., & Suija, K. (2008). Palliatiivne ravi: printsiibid ja eesmärgid. *Eesti Arst*, *87*(3), 205–209.

Svensson, J., Lissbrant, I. F., Gauffin, O., Hjälm-Eriksson, M., Kilany, S., Fagerlund, K., & Stattin, P. (2021). Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology*, *55*(1), 1–8. https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1851762

Tervise infosüsteemi edastatavate dokumentide andmekoosseisud ning nende esitamise tingimused ja kord, Riigiteataja I (2008). https://www.riigiteataja.ee/akt/104022022007?leiaKehtiv (04.04.2022)

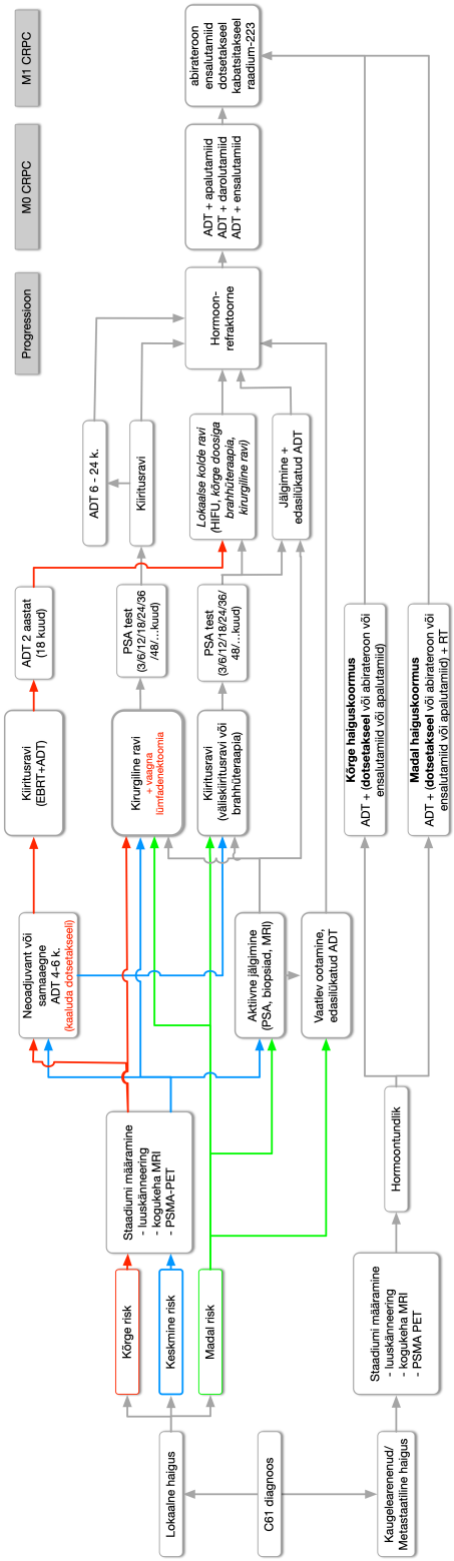
Vähitõrje tegevuskava. (2021).

Veskimäe, P., Žarkovski, M., Kivi, M., & Kiivet, R.-A. (2020). *Eesnäärmevähi varane avastamine. TTH49.*

Vigneswaran, H. T., Warnqvist, A., Andersson, T. M. L., Leval, A., Eklund, M., Nordström, T., Eloranta, S., Schain, F., Dearden, L., Liwing, J., Mehra, M., Nair, S., Pettersson, A., Akre, O., & Aly, M. (2021). Real world treatment utilization patterns in patients with castration-resistant prostate cancer. *Scandinavian Journal of Urology*, *55*(4), 299–306. https://doi.org/10.1080/21681805.2021.1936626

Lisad

Lisa 1. Eesnäärmeväli raviteekonnad



Lisa 2. Kohordi kirjeldus: Kõik PCa diagnoosiga patsiendid

Initial Event Cohort

People having any of the following:

a condition occurrence of [PIONEER] PCa2

with age >= 18

gender is any of: MALE

with continuous observation of at least 0 days prior and 0 days after event index date, and limit initial events to: earliest event per person.

Limit qualifying cohort to: all events per person.

End Date Strategy

No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.

Censoring Events:

Exit Cohort based on the following:

a death occurrence from Any Death

a condition occurrence of [PIONEER] Other Malignancies1

Cohort Collapse Strategy:

Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.

Appendix 1: Concept Set Definitions

[PIONEER] Other Malignancies

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4112752	Basal cell carcinoma of skin	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
4111921	Squamous cell carcinoma of skin	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
443392	Malignant neoplastic disease	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
432851	Secondary malignant neoplastic disease	Condition	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PCa

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
4314337	Secondary malignant neoplasm of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	NO

Lisa 3. Kohordi kirjeldus: Esmase PCa diagnoosiga patsiendid

Initial Event Cohort

People having any of the following:

a condition occurrence of [PIONEER] PCa5

for the first time in the person's history

with age >= 18

gender is any of: MALE

with continuous observation of at least 365 days prior and 0 days after event index date, and limit initial events to: earliest event per person.

Inclusion Rules

Inclusion Criteria #1: No history of PCa

Having all of the following criteria:

exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PIONEER] Prior Prostate Ca related obs/condition6

where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

and exactly 0 occurrences of an observation of [PIONEER] Prior Prostate Ca related obs/condition6

value as concept is any of: Known present

where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

Inclusion Criteria #2: no ADT and androgen agonist inhibitors

Having all of the following criteria:

exactly 0 occurrences of a drug exposure of [PIONEER] ADT and other PCa hormonal treatment 2

where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

and exactly 0 occurrences of an observation of [PIONEER] ADT and other PCa hormonal treatment 2

where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

and exactly 0 occurrences of a procedure of [PIONEER] ADT and other PCa hormonal treatment 2

where event starts between 365 days Before and 1 days Before index start date

Inclusion Criteria #3: With PSA >50 or Biopsy present

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a procedure of [PIONEER] Biopsy3

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] PSA analüüs1

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of an observation of [PCA_AK] PSA analüüs1

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

Limit qualifying cohort to: all events per person.

End Date Strategy

No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.

Censoring Events:

Exit Cohort based on the following:

a death occurrence from Any Death

a condition occurrence of [PIONEER] Other Malignancies4

Cohort Collapse Strategy:

Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.

Appendix 1: Concept Set Definitions

[PCA_AK] PSA analüüs

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
3005013	Prostate Specific Ag Free [Mass/volume] in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO
3001784	Prostate Specific Ag Free/Prostate specific Ag.total in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO
3013603	Prostate specific Ag [Mass/volume] in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO
3039443	Prostate specific Ag panel - Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO
37065295	Prostate specific Ag panel | Serum or Plasma | Chemistry Panels	Measurement	LOINC	NO	NO	NO

[PIONEER] ADT and other PCa hormonal treatment

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
2108678	Adjuvant (ie, in combination with external beam radiotherapy to the prostate for prostate cancer) hormonal therapy (gonadotropin-releasing hormone [GnRH] agonist or antagonist) prescribed/administered (PRCA)	Observation	CPT4	NO	NO	NO
45768763	Androgen deprivation therapy	Procedure	SNOMED	NO	YES	NO
937694	Androgen deprivation therapy prescribed/administered in combination with external beam radiotherapy to the prostate	Observation	HCPCS	NO	YES	NO
21603834	Anti-androgens	Drug	ATC	NO	YES	NO
21603823	Gonadotropin releasing hormone analogues	Drug	ATC	NO	YES	NO
2721577	Home injectable therapy; hormonal therapy (e.g.; leuprolide, goserelin), including administrative services, professional pharmacy services, care coordination, and all necessary supplies and equipment (drugs and nursing visits coded separately), per diem	Procedure	HCPCS	NO	NO	NO
21603845	Other hormone antagonists and related agents	Drug	ATC	NO	YES	NO

[PIONEER] Biopsy

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4278515	Biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	NO	YES	NO
4073010	Open biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] Other Malignancies

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4112752	Basal cell carcinoma of skin	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
4111921	Squamous cell carcinoma of skin	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	NO
443392	Malignant neoplastic disease	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
432851	Secondary malignant neoplastic disease	Condition	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PCa

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
4314337	Secondary malignant neoplasm of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] Prior Prostate Ca related obs/condition

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
40482030	Dysplasia of prostate	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4180749	History of malignant neoplasm of prostate	Observation	SNOMED	NO	NO	NO

Lisa 4. Biopsia ajaliste vahemike andmetabeli loomine

```
-- Biopsia vahemike arvutamise tabeli loomine
create table user_alari.biopsia_vahemikud_first as
    (SELECT
       user_alari.diagnosis_first.subject_id,
       user_alari.diagnosis_first.cohort_start_date as diagnosis_date,
       user_alari.biopsia.cohort_start_date as biopsia_date
FROM
     user_alari.diagnosis_first
         INNER JOIN user_alari.biopsia
             ON
user_alari.diagnosis_first.subject_id=user_alari.biopsia.subject_id);

-- lisame tabelile vahemiku andmete (testi_kuup.-dgn.kuup.) jaoks tulba
ALTER TABLE user_alari.biopsia_vahemikud_first
ADD COLUMN diff bigint;
-- kui vaja tulba andmetüüpi muuta
ALTER TABLE user_alari.biopsia_vahemikud_first
ALTER COLUMN diff TYPE bigint;

-- uuendame lisatud tulpa ja lisame (testi_kuup.-dgn.kuup.) andmed
UPDATE user_alari.biopsia_vahemikud_first
SET diff=biopsia_date-diagnosis_date;
FROM user_alari.biopsia_vahemikud_first;

-- filter mis jätab tabelisse iga subject_id kohta 0-le kõige lähedama numbri
--select diff
--from user_alari.biopsia_vahemikud
--where abs(diff) = (select min(abs(diff)) from user_alari.biopsia_vahemikud)
--ORDER BY subject_id;

/* teeme vahetabeli, et salvestada miinimumi absoluutne väärtus (tulbas diff
vahemiku väärtus (nii "pos" kui "neg" ja
tulbas miinimumvahe diffvahemiku abs.väärtus) */
create table user_alari.vahetabel_biopsia_first as
(SELECT
       user_alari.biopsia_vahemikud_first.subject_id,
       user_alari.biopsia_vahemikud_first.diff,
       min(abs(user_alari.biopsia_vahemikud_first.diff)) over(partition by
user_alari.biopsia_vahemikud_first.subject_id) as miinimumvahe
FROM
     user_alari.biopsia_vahemikud_first);
```

```
-- andmete koondamine isikute kaupa
SELECT subject_id, diff
FROM user_alari.vahetabel_biopsia_first
where abs(user_alari.vahetabel_biopsia_first.diff) =
user_alari.vahetabel_biopsia_first.miinimumvahe;

-- salvesta väljund tabelisse
create table user_alari.output_biopsia_first as
    (SELECT subject_id, diff
FROM user_alari.vahetabel_biopsia_first
where abs(user_alari.vahetabel_biopsia_first.diff) =
user_alari.vahetabel_biopsia_first.miinimumvahe);
```

Lisa 5. Kohordi kirjeldus: EAU madal riski kriteeriumitega patsiendid

```
Initial Event Cohort
People having any of the following:
a condition occurrence of [PIONEER] PCa14
for the first time in the person's history
with age >= 18
gender is any of: MALE
with continuous observation of at least 365 days prior and 0 days after event index date,
and limit initial events to: earliest event per person.

For people matching the Primary Events, include:
Having any of the following criteria:
at least 1 occurrences of a procedure of [PIONEER] Biopsy13
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
Or having any of the following criteria:
at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA15
with value as number > 50
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA15
with value as number > 50
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
Limit cohort of initial events to: earliest event per person.
Inclusion Rules
Inclusion Criteria #1: Low grade attributes
Having all of the following criteria:
Having any of the following criteria:
at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores =<62
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] Gleason Scores =<62
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP4
value as concept is any of: ISUP Grade (Grade Group) 1 (Gleason score <=6)
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 15
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
And having any of the following criteria:
at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA15
with value as number < 10
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA15
with value as number < 10
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
And having any of the following criteria:
at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T1 - T2a9
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T1 - T2a9
```

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

Inclusion Criteria #2: No higher risk group indicators

Having all of the following criteria:

exactly 0 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA15

with value as number >= 10

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

and exactly 0 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA15

with value as number >= 10

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T2b10

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T2b10

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T2c11

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T2c11

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores 71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] Gleason Scores 71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores >73

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] Gleason Scores >73

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 2/36

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 47

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T3, T4 and cN+12

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T3, T4 and cN+12

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Inclusion Criteria #3: No Metastasis

Having all of the following criteria:

exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] M18

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] M18

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Limit qualifying cohort to: earliest event per person.

End Date Strategy

No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.

Cohort Collapse Strategy:

Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.

Appendix 1: Concept Set Definitions

[PCA_AK] Gleason Scores 7

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
3655245	Gleason grade group 2	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
36769947	Gleason Grade group 2 (Gleason Score 3 + 4 = 7)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
3655246	Gleason grade group 3	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
36769585	Gleason Grade group 3 (Gleason Score 4 + 3 = 7)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4211973	Gleason grade score 7 out of 10	Condition	SNOMED	NO	YES	NO

[PCA_AK] Gleason Scores =<6

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36770582	Gleason Grade group 1 (Gleason Score 3 + 3 = 6)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4172456	Gleason grade score 2 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4263220	Gleason grade score 3 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4086970	Gleason grade score 4 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4250166	Gleason grade score 5 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4224785	Gleason grade score 6 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240063	Gleason Score 2-4: Well differentiated	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240064	Gleason Score 5-6: Moderately differentiated	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

[PCA_AK] Gleason Scores >7

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36769497	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 3 + 5 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769010	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 4 + 4 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769177	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 5 + 3 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769362	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 4 + 5 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36768283	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 4 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769450	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 5 = 10)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4074238	Gleason grade score 10 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4140825	Gleason grade score 8 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240465	Gleason grade score 9 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

[PCA_AK] ISUP

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36660206	Prostate cancer grade group [Score] in Prostate tumor	Qualitative Measurement	LOINC	NO	YES	NO

[PCA_AK] ISUP 1

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
35225886	Prostate Cancer Grade 1 by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

[PCA_AK] ISUP 2/3

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped

35225923 Prostate Cancer Grade 2 by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

35225958 Prostate Cancer Grade 3 by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

[PCA_AK] ISUP 4

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

35225990 Prostate Cancer Grade 4 by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

[PCA_AK] M1

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763132 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1a: Metastasis to nonregional lymph node(s) Condition SNOMED NO NO NO

763134 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1b: Metastasis to bone Condition SNOMED NO NO NO

763133 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1c: Distant metastasis with or without metastasis to bone Condition SNOMED NO NO NO

763131 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1: Distant metastasis Condition SNOMED NO NO NO

1539119 Prostate Cancer cM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538995 Prostate Cancer cM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538321 Prostate Cancer cM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538290 Prostate Cancer cM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538990 Prostate Cancer pM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1539243 Prostate Cancer pM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538754 Prostate Cancer pM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538189 Prostate Cancer pM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

[PCA_AK] T1 - T2a

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

765862 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T1c: Tumor identified by needle biopsy Condition SNOMED NO NO NO

762887 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2a: Involves one-half of one lobe or less Condition SNOMED NO NO NO

4297944 pT2a: Unilateral, one-half of one lobe or less Condition SNOMED NO NO NO

4241182 T1a: Prostate tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected Condition SNOMED NO NO NO

4241183 T1b: Prostate tumor incidental histologic finding in > 5% of tissue resected Condition SNOMED NO NO NO

4241307 T1: Clinically inapparent prostate tumor not palpable or visible by imaging Condition SNOMED NO NO NO

4241308 T1c: Tumor identified by needle biopsy because of elevated PSA: PROSTATE: Biopsy/TURP: PROSTATE: Resection Condition SNOMED NO NO NO

4241309 T2a: Prostate tumor involves one lobe Condition SNOMED NO NO NO

4241547 T2: Tumor confined within the prostate Condition SNOMED NO NO NO

[PCA_AK] T2b

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763136 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2b: Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes Condition SNOMED NO NO NO

4297945 pT2b: Unilateral, involving more than one-half of lobe but not both lobes Condition SNOMED NO NO NO

[PCA_AK] T2c

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763137 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2c: Tumor involves both lobes Condition SNOMED NO NO NO

4294589 pT2c: Bilateral disease Condition SNOMED NO NO NO

[PCA_AK] T3, T4 and cN+

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

4203608 N1 category Condition SNOMED NO NO NO

763139 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T4: Tumor is fixed or invades adjacent structure other than seminal vesicle Condition SNOMED NO NO NO

763129 Neoplasm of prostate regional lymph node staging category pN1: Metastasis in regional node(s) Condition SNOMED NO NO NO

4241310 T3a: Prostate tumor with extracapsular extension Condition SNOMED NO NO NO

4240691 T3b: Prostate tumor invades the seminal vesicle(s) Condition SNOMED NO NO NO

4240192 T3: Prostate tumor extends through the prostatic capsule Condition SNOMED NO NO NO

[PIONEER] Biopsy

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

4278515 Biopsy of prostate Procedure SNOMED NO YES NO

4073010 Open biopsy of prostate Procedure SNOMED NO YES YES NO

[PIONEER] PCa

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

4163261 Malignant tumor of prostate Condition SNOMED NO YES NO

4314337 Secondary malignant neoplasm of prostate Condition SNOMED NO YES YES NO

[PIONEER] PSA

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

2617206 Prostate cancer screening; prostate specific antigen test (psa) Measurement HCPCS NO YES NO

37065295 Prostate specific Ag panel | Serum or Plasma | Chemistry Panels Measurement LOINC NO YES NO

3002131 Prostate specific Ag [Units/volume] in Serum or Plasma Measurement LOINC NO NO NO

45889041 Prostate specific antigen (PSA) Measurement CPT4 NO YES NO

44793131 Total PSA level Measurement SNOMED NO YES NO

37392634 Total PSA (prostate specific antigen) level Observation SNOMED NO NO NO

Lisa 6. Kohordi kirjeldus: EAU keskmise riski kriteeriumitega patsiendid

Initial Event Cohort

People having any of the following:

a condition occurrence of [PIONEER] PCa11

for the first time in the person's history

with age >= 18

gender is any of: MALE

with continuous observation of at least 365 days prior and 0 days after event index date, and limit initial events to: earliest event per person.

For people matching the Primary Events, include:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a procedure of [PIONEER] Biopsy10

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA12

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA12

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

Limit cohort of initial events to: earliest event per person.

Inclusion Rules

Inclusion Criteria #1: T2b and/or Gleason 7/ISUP Grade 2/3 and/or PSA 10-20 ng/ml

Having any of the following criteria:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T2b7

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T2b7

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores 71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] Gleason Scores 71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP3

value as concept is any of: ISUP Grade (Grade Group) 2 (Gleason score 3+4=7), ISUP Grade (Grade Group) 3 (Gleason score 4+3=7)

Having all of the following criteria:

exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP3

value as concept is any of: ISUP Grade (Grade Group) 4 (Gleason score 8), ISUP Grade (Group Group) 5 (Gleason score 9-10)

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 2/34

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA12

with value as number between 10 and 20 (inclusive)
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA12
with value as number between 10 and 20 (inclusive)
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
Inclusion Criteria #2: No higher risk type indicators
Having all of the following criteria:
exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T2c8
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T2c8
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T3, T4 and cN+9
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T3, T4 and cN+9
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores >72
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 45
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA12
with value as number > 20
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
and exactly 0 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA12
with value as number > 20
where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date
Inclusion Criteria #3: No metastasis
Having all of the following criteria:
exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] M16
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] M16
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
Limit qualifying cohort to: earliest event per person.
End Date Strategy
No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.
Cohort Collapse Strategy:
Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.
Appendix 1: Concept Set Definitions

[PCA_AK] Gleason Scores 7

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
3655245	Gleason grade group 2	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
36769947	Gleason Grade group 2 (Gleason Score 3 + 4 = 7)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
3655246	Gleason grade group 3	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
36769585	Gleason Grade group 3 (Gleason Score 4 + 3 = 7)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4211973	Gleason grade score 7 out of 10	Condition	SNOMED	NO	YES	NO

[PCA_AK] Gleason Scores >7

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36769497	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 3 + 5 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769010	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 4 + 4 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769177	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 5 + 3 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769362	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 4 + 5 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36768283	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 4 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769450	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 5 = 10)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4074238	Gleason grade score 10 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4140825	Gleason grade score 8 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240465	Gleason grade score 9 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

[PCA_AK] ISUP

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36660206	Prostate cancer grade group [Score] in Prostate tumor Qualitative	Measurement	LOINC	NO	YES	NO

[PCA_AK] ISUP 2/3

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
35225923	Prostate Cancer Grade 2 by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
35225958	Prostate Cancer Grade 3 by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

[PCA_AK] ISUP 4

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
35225990	Prostate Cancer Grade 4 by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

[PCA_AK] M1

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
763132	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1a: Metastasis to nonregional lymph node(s)	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763134	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1b: Metastasis to bone	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763133	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1c: Distant metastasis with or without metastasis to bone	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763131	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1: Distant metastasis	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
1539119	Prostate Cancer cM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538995	Prostate Cancer cM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538321	Prostate Cancer cM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538290	Prostate Cancer cM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538990	Prostate Cancer pM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

1539243 Prostate Cancer pM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538754 Prostate Cancer pM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538189 Prostate Cancer pM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

[PCA_AK] T2b

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763136 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2b: Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
Condition SNOMED NO NO NO

1538566 Prostate Cancer cT2b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

4297945 pT2b: Unilateral, involving more than one-half of lobe but not both lobes Condition SNOMED NO NO
NO

[PCA_AK] T2c

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763137 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2c: Tumor involves both lobes Condition SNOMED NO
NO NO

1538629 Prostate Cancer cT2c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

4294589 pT2c: Bilateral disease Condition SNOMED NO NO NO

[PCA_AK] T3, T4 and cN+

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

4203608 N1 category Condition SNOMED NO NO NO

763139 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T4: Tumor is fixed or invades adjacent structure other than seminal vesicle Condition SNOMED NO NO NO

763129 Neoplasm of prostate regional lymph node staging category pN1: Metastasis in regional node(s) Condition SNOMED
NO NO NO

1539253 Prostate Cancer cT3a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1539229 Prostate Cancer cT3b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538400 Prostate Cancer cT3 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538855 Prostate Cancer cT4 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538914 Prostate Cancer pN1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1537951 Prostate Cancer pT3a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538964 Prostate Cancer pT3b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1537803 Prostate Cancer pT3 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

1538492 Prostate Cancer pT4 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO
NO

4241310 T3a: Prostate tumor with extracapsular extension Condition SNOMED NO NO NO

4240691 T3b: Prostate tumor invades the seminal vesicle(s) Condition SNOMED NO NO NO

4240192 T3: Prostate tumor extends through the prostatic capsule Condition SNOMED NO NO NO

[PIONEER] Biopsy

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4278515	Biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	NO	YES	NO
4073010	Open biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PCa

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped	
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	NO	YES	NO	
4314337	Secondary malignant neoplasm of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	YES	NO

[PIONEER] PSA

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped			
2617206	Prostate cancer screening; prostate specific antigen test (psa)	Measurement	HCPCS	NO	YES	NO			
37065295	Prostate specific Ag panel | Serum or Plasma | Chemistry Panels	Measurement	LOINC	NO	YES	NO			
3002131	Prostate specific Ag [Units/volume] in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO			
45889041	Prostate specific antigen (PSA)	Measurement	CPT4	NO	YES	NO			
44793131	Total PSA level	Measurement	SNOMED	NO	YES	NO			
37392634	Total PSA (prostate specific antigen) level	Observation	SNOMED	NO	NO	NO			

Lisa 7. Kohordi kirjeldus: EAU kõrge riski kriteeriumitega patsiendid

Initial Event Cohort

People having any of the following:

a condition occurrence of [PIONEER] PCa8

for the first time in the person's history

with age >= 18

gender is any of: MALE

with continuous observation of at least 365 days prior and 0 days after event index date, and limit initial events to: earliest event per person.

For people matching the Primary Events, include:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a procedure of [PIONEER] Biopsy7

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA9

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA9

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

Limit cohort of initial events to: earliest event per person.

Inclusion Rules

Inclusion Criteria #1: High grade attributes

Having any of the following criteria:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA9

with value as number > 20

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA9

with value as number > 20

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T2c5

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] T2c5

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] Gleason Scores >71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP2

value as concept is any of: ISUP Grade (Grade Group) 4 (Gleason score 8), ISUP Grade (Group Group) 5 (Gleason score 9-10)

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] Gleason Scores >71

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] ISUP 43

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T3, T4 and cN+6
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
or at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] T3, T4 and cN+6
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
Inclusion Criteria #2: No metastasis
Having all of the following criteria:
exactly 0 occurrences of a measurement of [PCA_AK] M14
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
and exactly 0 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] M14
where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date
Limit qualifying cohort to: earliest event per person.
End Date Strategy
No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.
Cohort Collapse Strategy:
Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.
Appendix 1: Concept Set Definitions

[PCA_AK] Gleason Scores >7

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36769497	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 3 + 5 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769010	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 4 + 4 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769177	Gleason Grade group 4 (Gleason Score 5 + 3 = 8)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769362	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 4 + 5 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36768283	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 4 = 9)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
36769450	Gleason Grade group 5 (Gleason Score 5 + 5 = 10)	Measurement	Cancer Modifier	NO	NO	NO
4074238	Gleason grade score 10 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4140825	Gleason grade score 8 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240465	Gleason grade score 9 out of 10	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

[PCA_AK] ISUP

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
36660206	Prostate cancer grade group [Score] in Prostate tumor Qualitative	Measurement	LOINC	NO	YES	NO

[PCA_AK] ISUP 4

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
35225990	Prostate Cancer Grade 4 by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

[PCA_AK] M1

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
763132	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1a: Metastasis to nonregional lymph node(s)	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763134	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1b: Metastasis to bone	Condition	SNOMED	NO		

NO NO

763133 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1c: Distant metastasis with or without metastasis to bone Condition SNOMED NO NO NO

763131 Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1: Distant metastasis Condition SNOMED NO NO NO

1539119 Prostate Cancer cM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538995 Prostate Cancer cM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538321 Prostate Cancer cM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538290 Prostate Cancer cM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538990 Prostate Cancer pM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1539243 Prostate Cancer pM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538754 Prostate Cancer pM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538189 Prostate Cancer pM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

[PCA_AK] T2c

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

763137 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T2c: Tumor involves both lobes Condition SNOMED NO NO NO

1538629 Prostate Cancer cT2c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

4294589 pT2c: Bilateral disease Condition SNOMED NO NO NO

[PCA_AK] T3, T4 and cN+

Concept Id Concept Name Domain Vocabulary Excluded Descendants Mapped

4203608 N1 category Condition SNOMED NO NO NO

763139 Neoplasm of prostate primary tumor staging category T4: Tumor is fixed or invades adjacent structure other than seminal vesicle Condition SNOMED NO NO NO

763129 Neoplasm of prostate regional lymph node staging category pN1: Metastasis in regional node(s) Condition SNOMED NO NO NO NO

1539253 Prostate Cancer cT3a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1539229 Prostate Cancer cT3b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538400 Prostate Cancer cT3 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538855 Prostate Cancer cT4 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538914 Prostate Cancer pN1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1537951 Prostate Cancer pT3a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538964 Prostate Cancer pT3b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1537803 Prostate Cancer pT3 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

1538492 Prostate Cancer pT4 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition Measurement NCIt NO NO NO

4241310	T3a: Prostate tumor with extracapsular extension	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240691	T3b: Prostate tumor invades the seminal vesicle(s)	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
4240192	T3: Prostate tumor extends through the prostatic capsule	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

[PIONEER] Biopsy

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4278515	Biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	NO	YES	NO
4073010	Open biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PCa

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	NO	YES	NO
4314337	Secondary malignant neoplasm of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PSA

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
2617206	Prostate cancer screening; prostate specific antigen test (psa)	Measurement	HCPCS	NO	YES	NO
37065295	Prostate specific Ag panel | Serum or Plasma | Chemistry Panels	Measurement	LOINC	NO	YES	NO
3002131	Prostate specific Ag [Units/volume] in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO
45889041	Prostate specific antigen (PSA)	Measurement	CPT4	NO	YES	NO
44793131	Total PSA level	Measurement	SNOMED	NO	YES	NO
37392634	Total PSA (prostate specific antigen) level	Observation	SNOMED	NO	NO	NO

Lisa 8. Kohordi kirjeldus: metastaatilise levikuga patsiendid

Initial Event Cohort

People having any of the following:

a condition occurrence of [PIONEER] PCa3

for the first time in the person's history

with age >= 18

gender is any of: MALE

with continuous observation of at least 365 days prior and 0 days after event index date, and limit initial events to: earliest event per person.

For people matching the Primary Events, include:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a procedure of [PIONEER] Biopsy2

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Or having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PIONEER] PSA4

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

or at least 1 occurrences of an observation of [PIONEER] PSA4

with value as number > 50

where event starts between 120 days Before and 120 days After index start date

Limit cohort of initial events to: earliest event per person.

Inclusion Rules

Inclusion Criteria #1: M1 attributes

Having any of the following criteria:

Having any of the following criteria:

at least 1 occurrences of a measurement of [PCA_AK] M11

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

or at least 1 occurrences of a condition occurrence of [PCA_AK] M11

where event starts between 60 days Before and 60 days After index start date

Limit qualifying cohort to: earliest event per person.

End Date Strategy

No end date strategy selected. By default, the cohort end date will be the end of the observation period that contains the index event.

Cohort Collapse Strategy:

Collapse cohort by era with a gap size of 0 days.

Appendix 1: Concept Set Definitions

[PCA_AK] M1

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
763132	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1a: Metastasis to nonregional lymph node(s)	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763134	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1b: Metastasis to bone	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763133	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1c: Distant metastasis with or without metastasis to bone	Condition	SNOMED	NO	NO	NO
763131	Neoplasm of prostate distant metastasis staging category M1: Distant metastasis	Condition	SNOMED	NO	NO	NO

1539119	Prostate Cancer cM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538995	Prostate Cancer cM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538321	Prostate Cancer cM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538290	Prostate Cancer cM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538990	Prostate Cancer pM1a TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1539243	Prostate Cancer pM1b TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538754	Prostate Cancer pM1c TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO
1538189	Prostate Cancer pM1 TNM Finding by AJCC/UICC 8th edition	Measurement	NCIt	NO	NO	NO

[PIONEER] Biopsy

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped
4278515	Biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	NO	YES	NO
4073010	Open biopsy of prostate	Procedure	SNOMED	YES	YES	NO

[PIONEER] PCa

Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped	
4163261	Malignant tumor of prostate	Condition	SNOMED	NO	YES	NO	
4314337	Secondary malignant neoplasm of prostate	Condition	SNOMED	YES	YES	YES	NO

[PIONEER] PSA

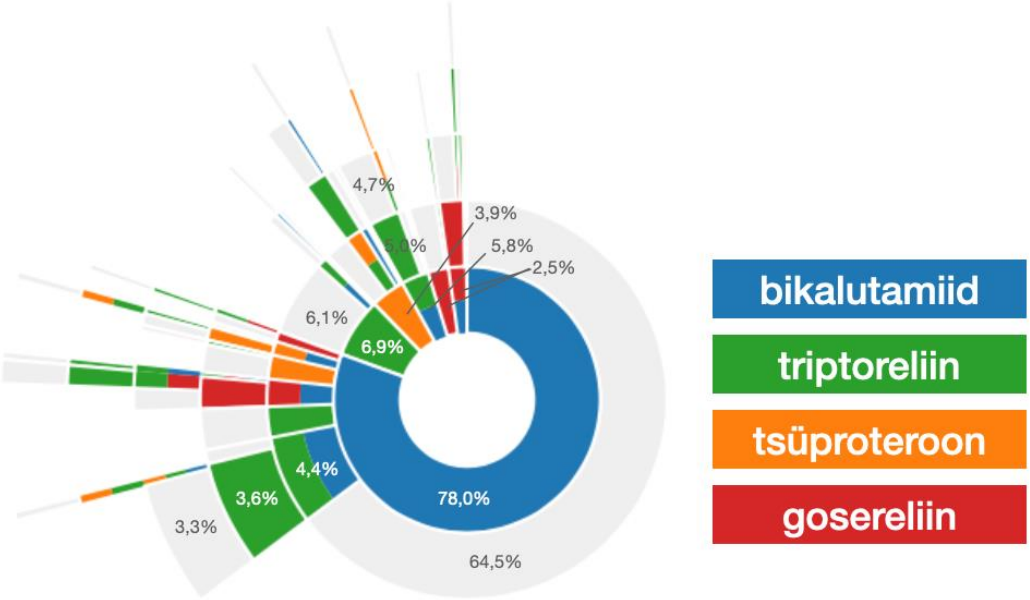
Concept Id	Concept Name	Domain	Vocabulary	Excluded	Descendants	Mapped			
2617206	Prostate cancer screening; prostate specific antigen test (psa)	Measurement	HCPCS	NO	YES	NO			
37065295	Prostate specific Ag panel | Serum or Plasma | Chemistry Panels	Measurement	LOINC	NO	YES	NO			
3002131	Prostate specific Ag [Units/volume] in Serum or Plasma	Measurement	LOINC	NO	NO	NO			
45889041	Prostate specific antigen (PSA)	Measurement	CPT4	NO	YES	NO			
44793131	Total PSA level	Measurement	SNOMED	NO	YES	NO			
37392634	Total PSA (prostate specific antigen) level	Observation	SNOMED	NO	NO	NO			

Lisa 9. Esmase diagnoosiga ilma riski ja staadiumi andmeteta patsientide andmetabeli loomine

```
drop table if exists user_alari.mitte_riskigrupid;
Create table user_alari.mitte_riskigrupid as
    (SELECT *
FROM ohdsi_results_pioneer.cohort c
where c.subject_id not in (SELECT c1.subject_id from
ohdsi_results_pioneer.cohort c1 where c1.cohort_definition_id in
(496,509,510,351)) AND c.cohort_definition_id=318);
```

Lisa 10. Hormoonravi meetodid

Olulisima leiuna võib täheldada, et esimese ravina kasutatakse enamikul patsientidest bikalutamiidi (78%), järgnevad valikud triptoreliin (6,9%), tsüproteroon (3,9%), gosereliin (2,5%) on kasutuses oluliselt vähemal määral. Ravitrajektoorid on visualiseeritud Joonis 14. Trajektoore iseloomustab ravimite vahelduv kasutamine, kus järgnevas reas võetakse kasutusele erinev toimeaine. Siiski piirdub ADT ravi kasutamine enamikul juhtudel ühe valikuga ja teises reas saavad ravi 26,7% patsientidest. Teises reas on eelistatumaks valikuks triptoreliin (8,6%). Lisaks on märgatavad rühmad, milles patsiendid vahetavad rea sees algselt kasutatud bikalutamiidi, kas triptoreliini, gosereliini või tüproterooni vastu. Selliseid segmente on esimeses reas 8,3% ja teises 5,2%. Seda võib selgitada patsiendi eelistustega, kus ravimit võidakse soovida vahetada kõrvaltoimete tõttu. Lisaks võib täheldada, et ravimite vahetusi tehakse kuni 5 taseme ulatuses.

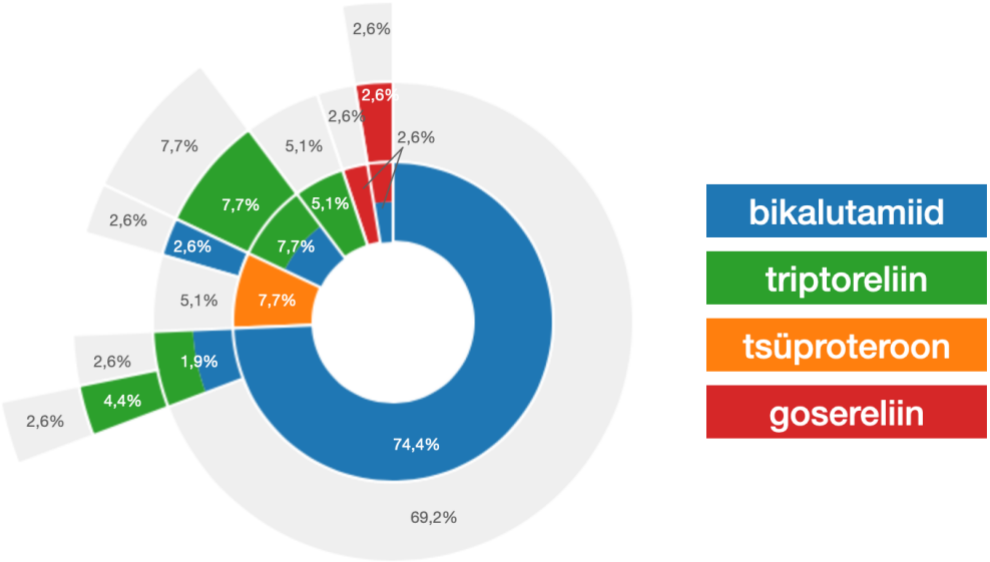


Joonis 14. Esmase diagnoosiga eesnäärmevähi patsientide kohordi hormoonravimite ravitrajektoorid (ATLAS Cohort pathway)

Madala riskiga patsientide kohordist (16 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 5 (31,3%) isikule. Nendest 100% kasutab ainult bikalutamiidi, ilma järgnevate ravideta.

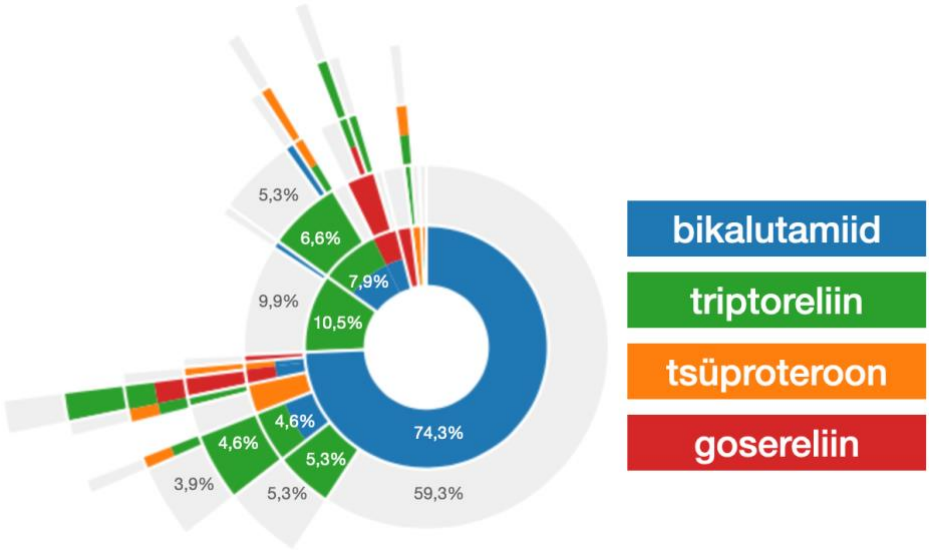
Keskmise riskiga patsientide kohordist (98 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 39 (39,8%) isikule. Esimese ravina kasutatakse eelistatult bikalutamiidi (74,4%) patsientidel, ülejäänud 25% jaguneb tsüproterooni, triptoreliini, gosereliini ning segmentidele, milles toimub bikalutamiidist üleminek triptoreliinile või gosereliinile. Ravitrajektoorid on visualiseeritud Joonis 15. Esimeses reas lõpeb ravi enamiku patsientide jaoks (82%), kellele

rohkem ravi ei määrata. Teises reas kasutatakse enamasti triptoreliini 7,7%. Nendel patsientidel, kes alustasid tsüproterooniga, kasutatakse bikalutamiidi (2,6%) ja samavõrra kasutatakse ka gosereliini (2,6%) nendel, kellel toimus juba esimeses reas ravimi vahetus.



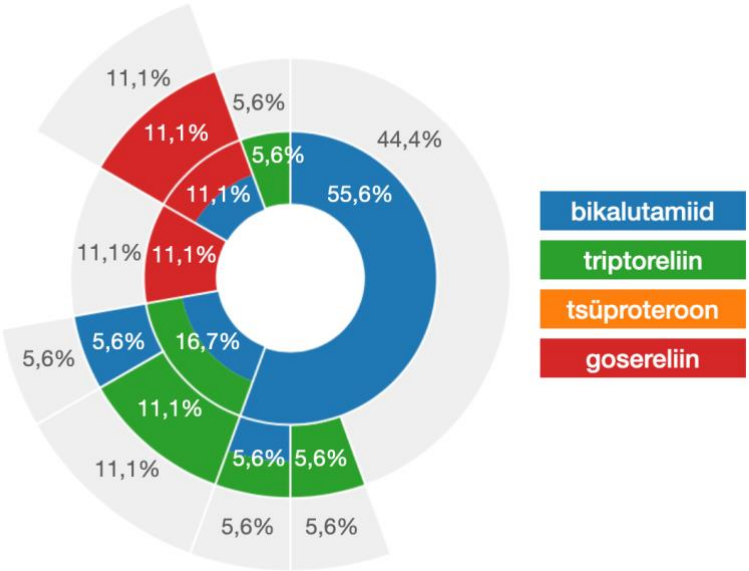
Joonis 15. Keskmise riskiga patsientide kohordi hormoonravimite ravitrajektoorid (ATLAS Cohort pathway)

Kõrge riskiga patsientide kohordist (262 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 152 (58,0%) isikule. See kohort on kahest eelnevast kõige suurem, moodustades kõikidest ADT ravitrajektooride andmetesse kuulunutest 42%. Seetõttu võib täheldada trajektoorides kattuvusi kõikide kohordiga. Ravitrajektoorid on visualiseeritud Joonis 16. Esimese ravina kasutatakse enamikul bikalutamiidi 74,3% patsientidel, ülejäänud segmendid jagunevad teiste ravimite vahel. Teises reas 59,2% isikutest edasist ravi ei määrata. Kuid erinevalt madala ja keskmise riskiga patsientide kohortidest, kus ravi ridasid kasutati kuni kolm, kasutatakse kõrge riskiga patsientidel kuni 5 ravirida. Viie ravireaga järjestuses on näiteks kasutusel bikalutamiid>bikalutamiid/triptoreliin>triptoreliin> triptoreliin/tsüproteroon või bikalutamiid>bikalutamiid/gosereliin>gosereliin> gosereliin/triptoreliin> triptoreliin.



Joonis 16. Kõrge riskiga patsientide kohordi hormoonravimite ravitrajektoorid (ATLAS Cohort pathway)

Metastaseerunud vähiga patsientide kohordist (26 isikut) on võimalik leida ravitrajektoorid 18 (69,2%) isikule.



Joonis 17. Kõrge riskiga patsientide kohordi hormoonravimite ravitrajektoorid (ATLAS Cohort pathway)

Esimese rea ravis kasutatakse enamusel juhtudest bikalutamiidi (55,6%). Ülejäänud segmendid jagunevad bikalutamiidi/triptoreliini (16,7 %), gosereliini (11,1%),

bikalutamiid/gosereliini (11,1%) ja triptoreliini (5,6%) vahel. Teises reas ei jätkata raviga 61,1% juhtudest. Ravitrajektooride pikkuseks on kaks taset ning teises reas on enam kasutatud ravim triptoreliin 22,3% juhtudest. Selle kohordi ravitrajektoorides ei ole kasutatud tsüproterooni.

Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Alari Kannus**,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose **„Eesnäärmevähi ravitrajektoorid Eestis 2012.–2019. a tervisedokumentide põhjal“,** mille juhendajad on Raivo Kolde, PhD, Marek Oja, PhD ja Sirli Tamm, MSc, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commonsi litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Alari Kannus

16.05.2022