

**VILNIUS UNIVERSITY**

Robertas Adomaitis

**EVALUATION OF IMPACT OF EARLY DETECTION PROGRAM ON  
PROSTATE CANCER INCIDENCE IN LITHUANIA**

Summary of doctoral dissertation  
Biomedical sciences, Medicine (06B)

Vilnius, 2012

Doctoral dissertation was prepared at Vilnius University 2007-2011

**Scientific supervisor:**

Ph.D., Professor Feliksas Jankevicius (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06B)

**Scientific consultant:**

D.Sc. Juozas Kurtinaitis (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06B)  
Until 28<sup>th</sup> of November 2008

**Doctoral dissertation will be defended at the Scientific Council of Medical Sciences of Vilnius University:**

**Chairman:**

D. Sc., Professor Kestutis Strupas (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06B)

**Members:**

Ph.D., Professor Elona Juozaityte (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06B)

Ph.D., Professor Dainius Characiejus (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06B)

Ph.D., Assoc. Professor Daimantas Milonas (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06B)

Ph.D., Assoc. Professor Pranas Vaitkus (Vilnius University, physical sciences, mathematics – 01P)

**Opponents:**

Ph.D., Professor Jolanta Dadoniene (Vilnius University, biomedical sciences, medicine - 06B)

Ph.D. Marius Kincius (Lithuanian University of Health Sciences, biomedical sciences, medicine - 06B)

The public defence of doctoral dissertation will be held at the open meeting of the Scientific Council of Medical Sciences on January 16, 2012, at 2.00 PM in the conference hall of Vilnius university Hospital Santariskiu klinikos.

Address: Santariskiu str.2, Vilnius, LT-08661, Lithuania.

The summary of the doctoral dissertation was sent on December \_\_\_\_, 2011.

The doctoral dissertation is available in the Library of Vilnius University.

Address: Universiteto str.3, LT-01122, Vilnius, Lithuania.

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

Robertas Adomaitis

**ANKSTYVOSIOS DIAGNOSTIKOS PROGRAMOS POVEIKIO SERGAMUMUI  
PRIEŠINĖS LIAUKOS VĖŽIU LIETUVOJE VERTINIMAS**

Daktaro disertacijos santrauka  
Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

Vilnius, 2012

Disertacija rengta 2007-2011 metais Vilniaus universitete

**Mokslinis vadovas**

Prof. dr. Feliksas Jankevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Mokslinis konsultantas**

Habil. dr. Juozas Kurtinaitis (Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B). Iki 2008 m. lapkričio 28 d.

**Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:**

**Pirmininkas:**

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

**Nariai:**

Prof. dr. Elona Juozaitytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Prof. dr. Dainius Characiejus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Doc. dr. Daimantas Milonas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Doc. dr. Pranas Vaitkus (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, matematika - 01P)

**Oponentai:**

Prof. dr. Jolanta Dadonienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Dr. Marius Kinčius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. sausio mėn. 16 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų auditorijoje.  
Adresas: Santariškių 2, Vilnius, LT-08661. Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiųsta 2011 m. gruodžio mėn. \_\_\_\_ d.

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto bibliotekoje  
Adresas: Universiteto 3, LT-01122, Vilnius, Lietuva

## **ABBREVIATIONS**

DRE	Digital rectal egzamination
EAU	European Association of Urology
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
GP	General Practitioner
LPCEDP	Lithuainian prostate cancer early detection program
PSA	Prostate specific antigen
RCT	Randomized controlled trial
TRUS	Transrectal ultrasound examination

## **INTRODUCTION**

### **Relevance of the study**

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed solid tumour in men worldwide, accounting for 258 thousand deaths in 2008. More than half of these deaths occur in economically developed regions. Since 2003 prostate cancer is most common tumour diagnosed in Lithuanian men. This disease with more than 500 deaths per year takes the second place in cancer mortality list in Lithuania.

Growing incidence of prostate cancer is attributed to wide spread of PSA testing in economically developed countries. There is lack of published detailed information about distribution of PSA testing in population in different age groups, which could be directly linked to prostate cancer incidence and mortality data on case-by-case basis. This information gap obstructs creations of effective public health policy in field of prostate cancer.

Application of PSA test in Lithuania since 2000 was mostly limited to urological practice. Locally advanced or metastatic disease accounted for more than half of newly detected prostate cancer cases in 2005.

Encouraging reports about the prostate cancer mortality reduction in regions with intensive PSA testing (e.g. Tyrol, Austria) had an influence on health care policy in Lithuania. Lithuanian Prostate Cancer Early Diagnosis Program (LPCEDP) was started

in 2006. LPCEDP is aiming to improve early detection of prostate cancer and reduce morbidity and mortality of this disease.

The non-stop discussion in peer-reviewed literature about weak sides of PSA testing became even stronger after publication of mortality data from ERSPC trial. At least 20 % mortality reduction in this trial was associated with number to screen above 1400 and number to treat as high as 48 in order to avoid one death from prostate cancer. EAU guidelines in 2011 recommend PSA testing only in informed men requesting PSA test.

U.S. Preventive Services Task Force has published the draft statement in October 2011 recommending against PSA screening. Mass PSA screening of healthy men is not recommended because over diagnosis (high incidence of tumours, which are not likely to cause any problems during person's lifetime) and over treatment (over utilisation of active treatment modalities in cases suitable for active surveillance protocols) are common in screened population.

Alteration of PSA testing protocol (age reference limits, increased limits, less frequent testing) and application of less extensive prostate biopsy techniques (6-10 cores) were suggested as possible methods to control over diagnosis of prostate cancer. The structured specialised consultation is being evaluated in ProtecT trial (UK) as the method to decrease over treatment of localised prostate cancer, but its result are anticipated only in 2015.

Mortality (overall or cause-specific) is regarded as least biased endpoint in clinical trials. This makes trials on prostate cancer screening very difficult to conduct and their results become biased due to rapid change in treatment technologies. The quality of life questions in patients with advanced prostate cancer and cost of care in this population often urge for action in present situation. Treatment costs increase with progression of clinical stage of prostate cancer and change in quality of life of the patient has the opposite trend.

Phenomenon of stage migration of prostate cancer after introduction of PSA testing has been reported. Changes in numbers of localised (Stage II) and locally advanced (stage III) cases are most evident. Over utilisation of PSA testing in certain age groups may be the main cause of numerous diagnoses of clinically insignificant prostate cancer, but have a little effect on incidence of advanced disease. Unequal distribution of PSA testing

indifferent age groups of general population might cause under detection of clinically relevant prostate cancer, thus placing all PSA based approaches under the question.

LPCEDP is designed as an attempt of early detection of prostate cancer in well-informed men. According to LPCEDP regulations men aged 50-75 years attending GP's are informed about prostate cancer situation in Lithuania, positive and negative aspects of PSA testing, methods of diagnosis and treatment of prostate cancer. Blood samples are taken only after consent form is signed.

GP's are the health professionals most often visited by general population. The GP's consultation before PSA testing could be used to improve quality of prostate cancer early detection measures. Analysis of population-based database integrating data about PSA testing in informed men and data of prostate cancer incidence on the level of each person could provide detailed information about patterns of PSA testing in different age groups and its association with clinical stage of prostate cancer at the time of diagnosis.

Overall penetration PSA testing in population is comparable between randomised controlled trials and real life PSA screening projects and exceeds 80%. Prostate cancer mortality and morbidity reductions reported in literature could be reproducible in GP based programs if intensity of PSA testing is comparable to the aforementioned level, but differences among age groups may be of paramount importance.

Register based studies rely on quality of data, which is more biased than in randomised control trials. In our study we use data from public health insurance fund about services of LPCEDP, which was more than 98% complete at the time of extraction. Data on prostate cancer incidence was derived from Lithuanian cancer register covering all population of country. Prostate cancer clinical stage was confirmed for 90% of cases at the time of extraction.

Analysis of trends of LPCEDP PSA testing in different age groups and its effect on prostate cancer incidence in the initial stage of national program may provide new information for working groups responsible for the development of various guidelines and policies. The question needs to be answered – is it possible to reduce prostate cancer morbidity if the PSA testing is offered by GP to informed men.

## **The aim of the study**

To evaluate the effect of LPCEDP on prostate cancer incidence in different age groups and its potential to reduce prostate cancer morbidity in Lithuania.

## **Objectives**

1. To develop integrated database of the services provided by LPCEDP and of prostate cancer incidence data in order to evaluate relationship between organized early detection and clinical stage of prostate cancer at the time of diagnosis.
2. To analyse the rate of PSA testing in LPCEDP in men of different age groups.
3. To analyse the effect of LPCEDP on clinical stage distribution among men aged 50-75 years diagnosed with prostate cancer.

## **Scientific novelty**

Evidence from randomised controlled screening trials suggests that prostate cancer mortality may be reduced substantially by PSA testing (Schroder FH et al. 2009). These findings may not necessarily translate to the same results of PSA screening in real populations. The real effect on morbidity and mortality of disease depends on the penetration of screening among men. Though over detection and over treatment rates are directly related to the intensity of screening among older men. After decades of free of charge PSA testing advocated through media Tyrol Prostate cancer demonstration project achieved 80 % penetration of PSA testing in target population, but over treatment rate of not less than 20% have been reported (Bartsch et al. 2008).

Our scientific work is the first evaluation of the nation wide prostate cancer detection program based on PSA testing. Analysis mainly involves aspects of the penetration of PSA testing in the early stage of intervention. The little explored aspect of the potential of GP based early detection program to decrease morbidity of prostate cancer in different age groups is depicted in details in this scientific work.

The effectiveness of LEPCDP may be improved while implementing modifications based on this scientific work. On the other hand detailed analysis of GP based early



detection services in separate age groups may provide some answers to questions arising from RCT – how benefits and harms of PSA based early detection of prostate cancer could be balanced.

### **Principal statements of defence**

1. Penetration of PSA testing offered by LPCEDP varies in different age groups of target population
2. Prostate cancer morbidity is reducing when PSA testing is offered by GP's.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants of LPCEDP**

LPCEDP was started on the 1st of January 2006 by the order of Minister of Health of Lithuania No.V-973(2005/12/14). According to the regulations of LPCEDP men aged 50-75 years attending GPs were informed about possibilities of early detection of prostate cancer and PSA test free of charge once a year. This service was also offered to men aged 45-49 years if their first line relatives have prostate cancer.

Health care providers were not prompted or supported to invite men for PSA testing, though this approach was not forbidden.

Men participating in LPCEDP are informed by GPs about benefits and pitfalls of PSA test and problem of prostate cancer. Participants must sign the informed consent form before their blood is drawn for PSA test. GPs inform patient about result of PSA test and refer them to urologist if PSA >3 ng/ml. Patient is not obliged to see the urologist.

Urologic consultation due to elevated PSA includes case history, physical examination, DRE, ultrasound examination of the prostate. Consulting urologist may offer and perform TRUS guided prostate biopsy if indicated and the patient consents to this procedure. Laterally directed sextant biopsies are the standard of LPCEDP, but consulting urologist is allowed to take more biopsy cores.

## **Data origin**

### **Information about health care services**

Data from the central data base “Sveidra” of National Health Insurance Fund of Lithuania was used for this scientific work.

Special identification codes are allocated to LPCEDP services provided by GPs (2034 if PSA <3 ng/ml, 2035 if PSA ≥3ng/ml) and urologist (2036-2043 according histological finding; adenocarcinoma of the prostate is coded 2038).

Data extraction protocol included all men registered in “Sveidra” database alive on the 1st of January 2006, born in 1931 or later aged 50-75 year till the 31st of December 2010. Each person’s dataset included:

- 1) date of birth;
- 2) date of death;
- 3) number of visits to GP (each calendar year);
- 4) number of each LPCEDP service (codes 2034-2043) (each calendar year).

### **Information about diagnosis of prostate cancer**

Lithuanian Cancer registry is a division of Institute of Oncology of Vilnius University. All health care providers are obliged to report new cancer cases to this national registry by filling in the special report form for each individual case. Cases of prostate cancer in this registry are coded according to ICD-10: C61.

Data extraction protocol included all men registered in Lithuanian Cancer Registry database diagnosed with prostate cancer in 2006-2009 and born in 1931 or later aged 50-75 year till the 31st of December 2009. Each person’s dataset included:

- 1) date of diagnosis;
- 2) clinical stage of the tumour.

Till 2010 only pT1a and pT1b prostate cancer cases were allocated to the clinical stage I in Lithuanian Cancer Registry.

## Statistical analysis

Distribution of men in the study group is described using an absolute number of men and a median age in specific group.

Penetration of LPCEDP is expressed as the proportion of tested men ( in percents) among alive men in specific group at the end of time period.

Incidence of prostate cancer according to the clinical stage was analysed in whole study population, separately in LPCEDP attendees and non-attendees.

Incidence rates (R) are calculated per 100000 men:

$R = \text{Number of new cases} / \text{averaged number of men in group} * 100000$

Chi-square test was used to check hypotheses of compatibility and homogeneity. A p value 0.05 or less was considered as significant.

Logistic regression model was fitted to evaluate relationship between penetration of LPCEDP and age of men (level of significance 0.05 or less). Probability to be tested with confidence intervals of 95% in specific age groups was calculated.

Relationship between diagnosis of early prostate cancer, LPCEDP and age of men was analysed fitting logistic regression model. The applicability of the model was checked using Chi-square and Hosmer-Lemeshow tests. Probabilities and odds of diagnosis of early prostate cancer according to the age were calculated for LPCEDP attendees.

Odds Ratios for diagnosis of early prostate cancer in specific age groups were calculated according to the age at the time of diagnosis and the attendance to the LPCEDP. Co linearity was assessed by Chi-square test and Cochran-Mantel-Hansel statistics. Results are provided with 95% confidence intervals, assumed level of significance was 0.05 or less.

SPSS 16.0, SAS, Microsoft Exel application were used for calculations.

## **RESULTS**

### **Creation of study database**

Data extracted from database of Lithuanian Cancer Registry were transferred to the computer system of National Health Insurance Fund of Lithuania. Datasets extracted from the “Sveidra” database and Lithuanian Cancer Registry database were linked using personal number, which is a unique code for person identification in Lithuania.

After linking procedure each individual dataset was assigned random identification number in study database and information about personal number was removed.

Depersonalised study database was provided for the analysis of LPCEDP effects on incidence of prostate cancer in Lithuania.

### **Demographic characteristics of study population**

On the 1<sup>st</sup> of January 2006 according to “Sveidra” database there were 522662 men in Lithuania not older than 75 years who would reach the age of 50 or more years by the 31<sup>st</sup> of December 2010. This group will be referred as study group hereinafter. Median age of study group was 57 years in the beginning of 2006. At the end of study period (31/12/2010) study group accounted for 454754 men. 67908 men of study group have died in 2006-2010. Overall mortality was 13%.

Men aged 50-75 years eligible for LPCEDP PSA testing hereinafter will be referred as the LPCEDP screening group of each year. Median age in of LPCEDP screening group was 61 year and hasn't changed significantly in 2006-2010. Group of men aged 50-54 years has increased almost by 20 % during study period, and was most dynamic in screening group (Table 1).

**Table 1.** Screening group of LPCEDP: distribution by age in 2006-2010.

Age (Years)	Calendar year					Change 2006-2010 (%)
	2006	2007	2008	2009	2010	
50-54	105774	109489	115604	121266	126372	19.5
55-59	90953	93170	93447	93567	95220	4.7
60-64	74162	71551	71852	75707	77513	4.5
65-69	69629	69914	68474	65806	65044	-6.6
70-75	65432	65299	65261	65165	65393	-0.1
Screening group	405948	409422	414637	421510	429542	5.8

### **Penetration of LPCEDP**

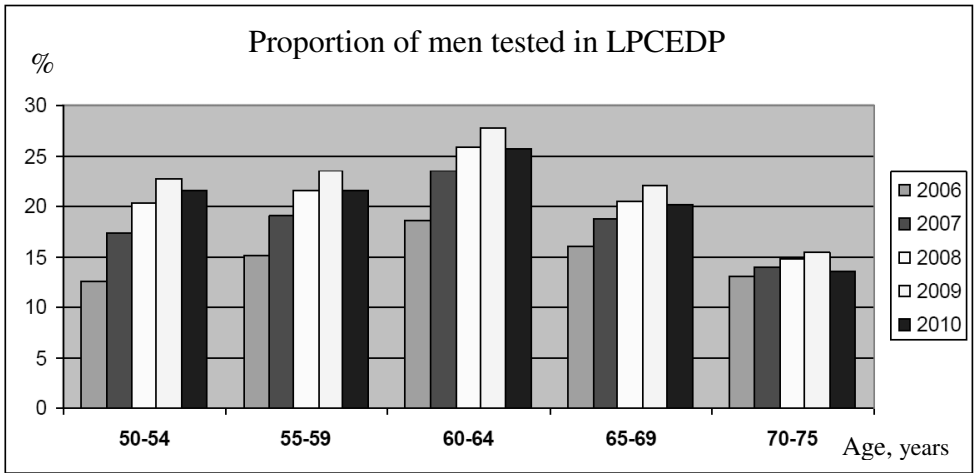
244699 men participated in LPCEDP PSA testing at least once in 2006-2010. On average 1.65 PSA tests were performed for one man. Cumulative penetration of LPCEDP in study group was 46.8%, or 49.7% among survivors at the end of 2010.

106481 men or 23.4% of survivors of study group haven't been to GP during study period.

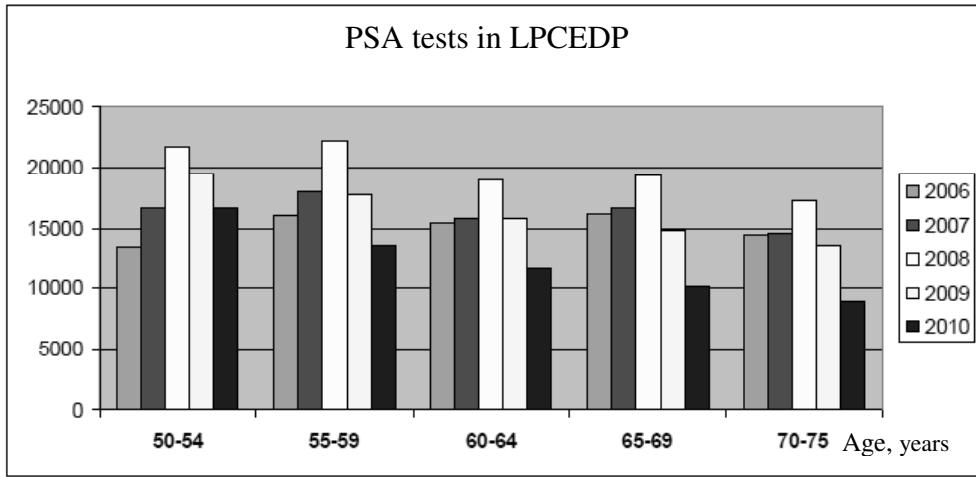
The increasing prevalence of prostate cancer in older men is well acknowledged fact. We hypothesised that PSA testing provided by GPs in LPCEDP could have the similar intensity in the same age group during the study period. Though application of Chi-square test disapproved this assumption ( $p < 0.0001$ ).

In 2006-2010 LPCEDP PSA testing was most intensive in 60-64 year age group (Figure 1). Since 2008 the heist number of PSA tests in allocated to 50-59 years age group (Figure 2).

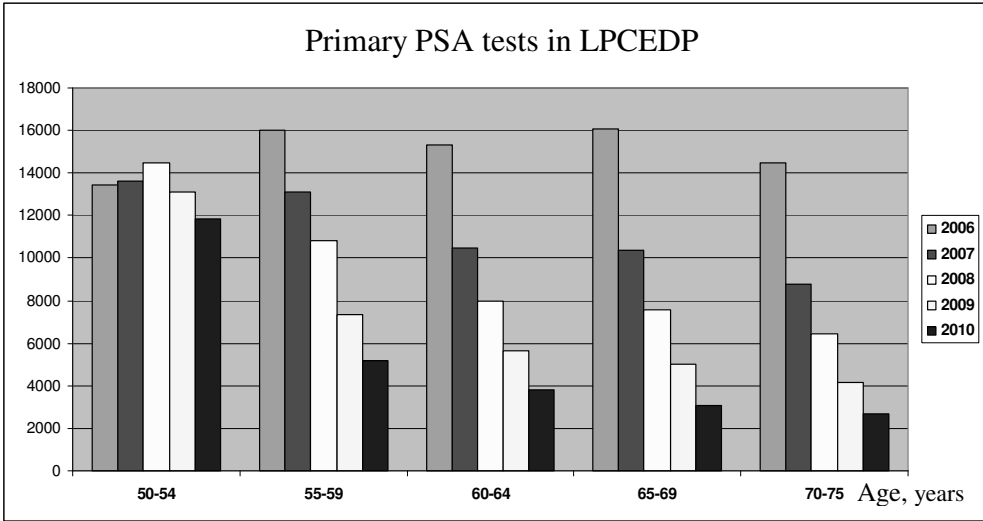
Number of primary PSA testing in LPCEDP were decreasing each year from 77 307 in 2006 to 28590 in 2010 (Figure 3). Number of primary PSA tests is rather stable only in



**Figure 1.** Intensity of LPCEDP PSA testing (%) according to age groups (2006-2010)



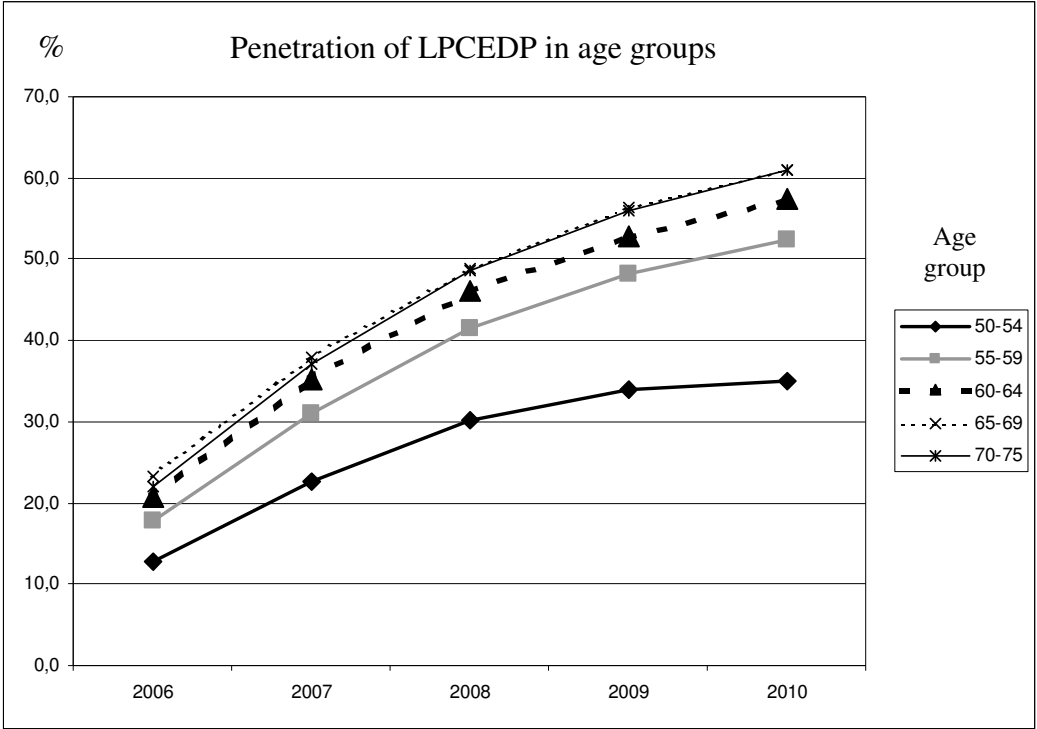
**Figure 2.** Numbers of PSA tests in LPCEDP according to age groups (2006-2010)



**Figure 3.** Number of primary PSA tests in LPCEDP according to age group (2006-2010).

50-54 years age group (12-14 thousands). Primary PSA testing is decreasing in men older than 55 years due to intensive application of LPCEDP.

Overall penetration of LPCEDP in screening group was 53.3 % at the end of 2010. Changes of penetration of LPCEDP in 65-69 years and 70-75 years age groups were almost identical with final estimation of more than 60% at the end of 2010 (Figure4). Younger men tend to participate less in LPCEDP and penetration of PSA testing reached only 35% in 50-54 years group. This may be explained by very low participation (11.3 % in first year after 50<sup>th</sup> birthday) in large groups of men reaching 50's in Lithuania 2006-2010 (approximately 20 thousands each year).



**Figure 4.** Penetration of LPCEDP according to age group (2006-2010).

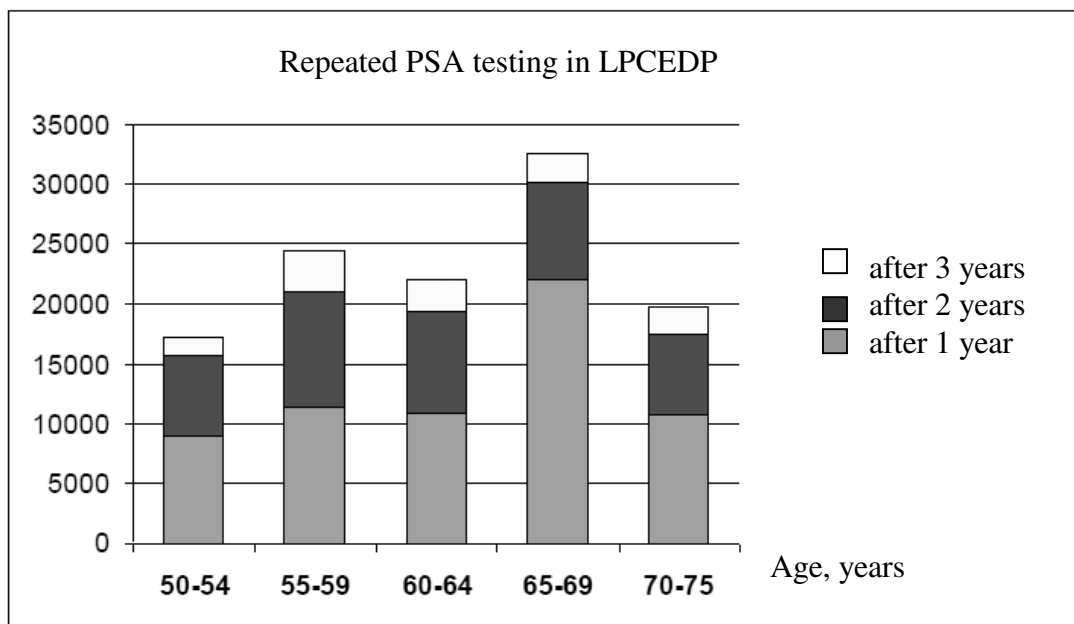
LPCEDP PSA testing reached its highest point in 2008:100755 men tested or 24% of screening group. Since second half of 2009 frequency of PSA testing was modified in LPCEDP to one free of charge PSA test in 2 years. Since then proportion of repeated PSA tests has stabilized around 56% (Table2).

**Table 2.** PSA testing in LPCEDP

Year	PSA tests in LPCEDP		
	All	Primary (%)	Repeated (%)
2006	76390	76390 (100.0)	-
2007	82962	57649 (69.5)	25313 (30.5)
2008	100755	48277 (47.9)	52478 (52.1)
2009	81889	35725 (43.6)	46164 (56.4)
2010	60683	26658 (43.9)	34025 (56.1)

We hypothesised that repeated PSA testing in LPCEDP could have the similar intensity in the same age group during the study period. Though application of Chi-square test disapproved this assumption ( $p < 0.0001$ ).

The shortest interval of PSA testing in LPCEDP was 1 year, but 1 and 2 years intervals were applied at almost the same frequency in all age groups except 65-69 years (Figure 5).

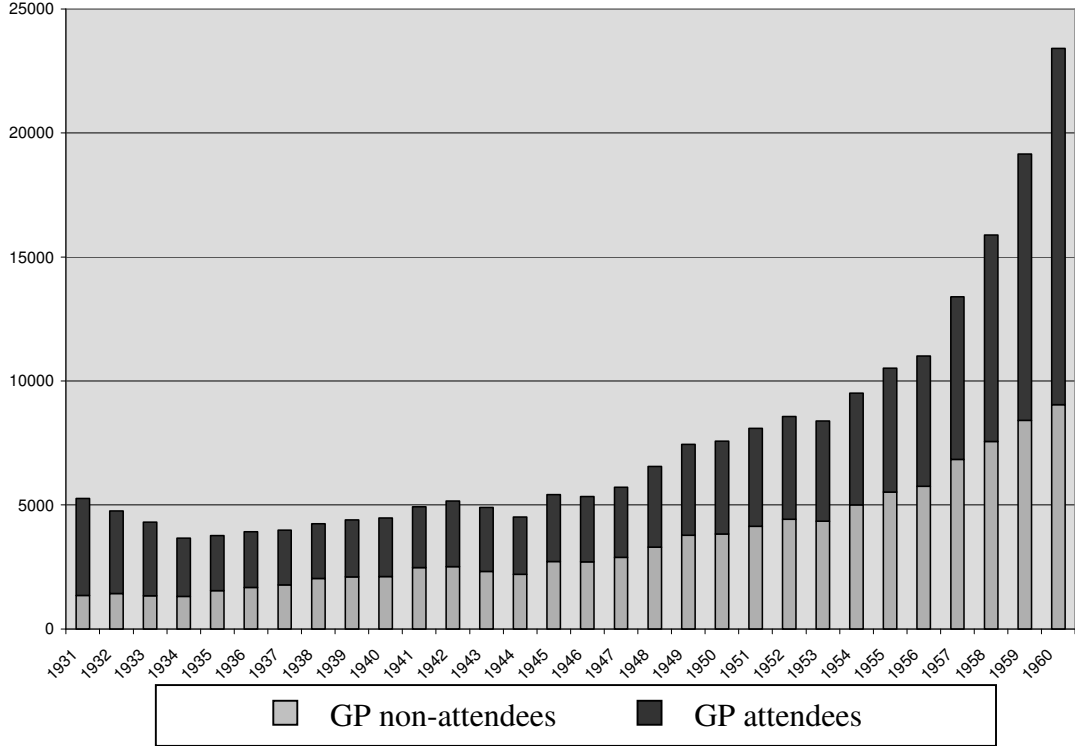


**Figure 5.** Interval of repeated PSA testing in LPCEDP.

At the end of 2010 46.7% of screening group have not participated in LPCEDP. 101043 of these men or 22.2% of screening group have not been to GP in 2006-2010.



79.4% of GP non-attendees in screening groups were younger than 65 years in the end of 2010 (Figure 6).



**Figure 6.** Number of LPCEDP non-attendees according to the birth date.

Logistic regression model was fitted to evaluate the likelihood of participation in LPCEDP according to the age group. Assumption was made that mortality was the same in LPCEDP attendees and non-attendees. Application of NLP procedure of SAS software showed that this assumption is not deteriorating the significance of results. The likelihood to be tested in LPCEDP at least once is significantly higher in men older than 60 years in comparison to 55-59 years aged group (Table 3). 70-74 years men have the highest likelihood of 0.6189 (CI95% 0.6150-0.6227; p<0.0001) to be tested in LPCEDP. Results of 50-54 years and over 75 years groups should be regarded with caution as significant number of men in these groups could use LPCEDP for shorter time.

**Table 3.** Likelihood to be tested in LPCEDP according to the age group (CI95%, p<0.0001)

Age group (years; end of 2010)	Likelihood to be tested in LPCEDP (95%CI)
50-54	0.3370 (0.3344; 0.3396)
55-59	0.5227 (0.5196; 0.5259)
60-64	0.5748 (0.5714; 0.5782)
65-69	0.6115 (0.6079; 0.6151)
70-74	0.6189 (0.6150; 0.6227)
75 or more	0.4567 (0.4522; 0.4612)

### Prostate cancer incidence

All cases of prostate cancer diagnosed in men after participation in LEPCDP are considered as a disease detected in informed patient. All other cases are considered as detected outside the LPCEDP.

Overall sensitivity of LPCEDP in cancer detection was fluctuating 1.9-2.7%. Sensitivity of LPCEDP in men undergoing first PSA testing was stable – 1.9% (with exception of 2.1% in 2007). Sensitivity of cancer detection in repeated testing was slightly higher, but did not show any clear pattern: 3.9% in 2007, 2.4 % in 2008, 2.8% in 2009.

After introduction of LPCEDP incidence of prostate cancer has dramatically increased in 50-74 years aged men from 1281 case in 2005 to 3001 case in 2007 and is declining since then.

In 2006-2009 11454 new cases of prostate cancer were detected in study group, contributing 80% to total prostate cancer incidence in Lithuania: stage I – 89 cases (0.8%), II – 6883 (60.1%), III – 2921 (25.5%), IV – 414 (3.6%), clinical stage unknown in 1147 cases (10.0%).

In 2009 proportion of new prostate cancer cases in screening group detected through LPCEDP reached 78%. In 2006-2009 58% of screening detected cases were found after first and 29% after second PSA test in LPCEDP.

Proportion of stage II tumours is slightly higher in first round of LPCEDP in comparison to non-attendees and is increasing in later rounds of PSA testing (Table 4). Number of clinical stage III cases is rapidly decreasing in second and further rounds of screening. Half of stage IV tumours in study group were detected outside the LPCEDP and such disease is very uncommon after 2 or more PSA tests in LPCEDP.

**Table 4.** Incidence of prostate cancer in study group: distribution by clinical stage and round of screening (2006-2009).

LPCEDP (rounds)	Clinical stage, Number of cases (%)					All
	I	II	III	IV	Unknown	
0	24(0.8)	1676(53.9)	860(27.7)	218(7.0)	330(10.6)	3108
1	26(0.5)	2832(58.5)	1357(28.1)	143(3.0)	479(9.9)	4837
2	25(1.0)	1602(66.1)	512(21.1)	45(1.9)	240(9.9)	2424
3	11(1.2)	639(69.5)	153(16.6)	6(0.7)	110(12.0)	919
4	2(1.2)	111(66.9)	30(18.1)	2(1.2)	21(12.7)	166

Distribution of prostate cancer incidence each year according to the clinical stage and participation in LPCEDP is shown in Table 5. Absolute numbers of prostate cancer cases in age groups are provided in Table 6.

**Table 5.** Incidence of prostate cancer among 50-74 years aged men: distribution by clinical stage and participation in LPCEDP (2006-2009).

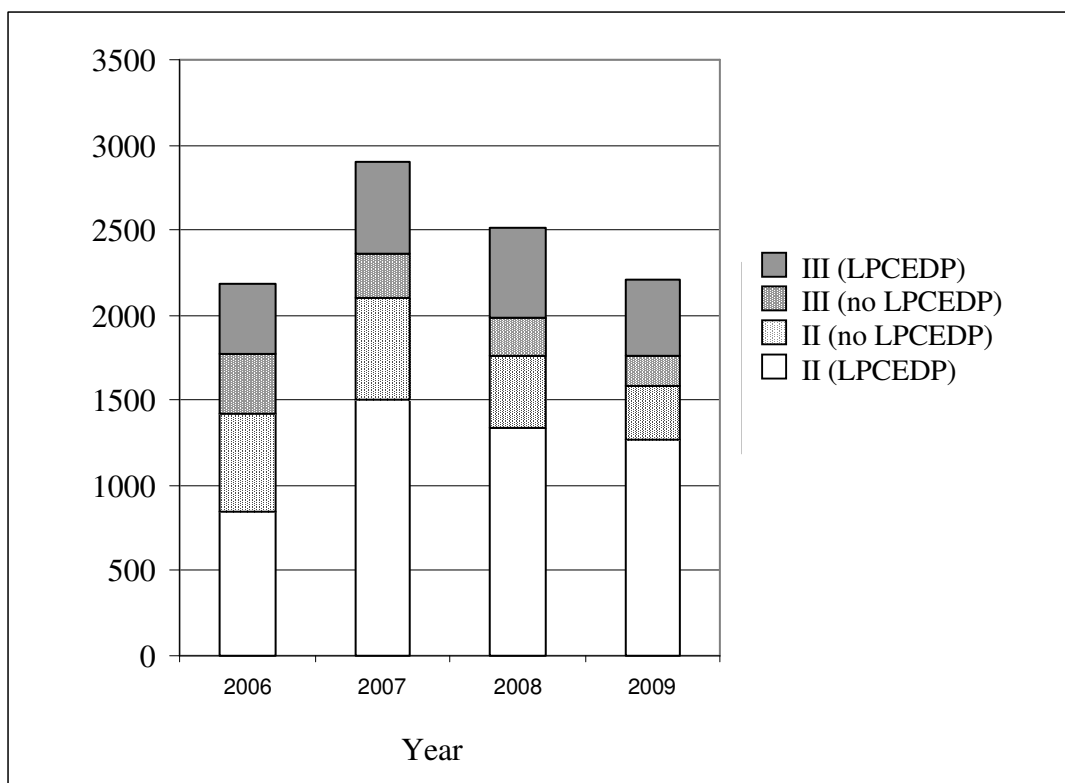
Year	LPCEDP	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
		Number(%)	Number(%)	Number(%)	Number(%)
2006	All	36	1381	719	101
	Attendees	17 (47)	824 (60)	398 (55)	37 (37)
	Non-attendees	19 (53)	557 (40)	321 (45)	64 (63)
2007	All	29	1978	731	94
	Attendees	25 (86)	1446 (73)	517 (71)	47 (50)
	Non-attendees	4 (14)	532 (27)	214 (29)	47 (50)
2008	All	4	1630	665	95
	Attendees	3 (75)	1275 (78)	489 (74)	53 (56)
	Non-attendees	1 (25)	355 (22)	176 (26)	42 (44)
2009	All	13	1455	537	89
	Attendees	10 (77)	1187 (82)	415 (77)	47 (53)
	Non-attendees	3 (23)	268 (18)	122 (23)	42 (47)

**Table 6.** Incidence of prostate cancer (by stage) according to the age at the time of diagnosis (2006-2009).

Age group	Attendees of LPCEDP				Non-attendees of LPCEDP			
	2006	2007	2008	2009	2006	2007	2008	2009
Stage I								
50-54	2	0	0	1	2	1	0	0
55-59	2	4	0	2	2	0	0	1
60-64	4	7	0	1	3	0	0	0
65-69	3	7	2	3	8	2	1	2
70-74	6	7	1	3	4	1	0	0
Stage II								
50-54	41	113	109	119	28	37	33	33
55-59	121	200	221	200	56	80	64	53
60-64	171	304	266	254	108	106	71	53
65-69	266	425	383	335	173	149	112	68
70-74	225	404	296	279	192	160	75	61
Stage III								
50-54	12	26	30	32	5	6	7	7
55-59	46	71	56	48	29	23	26	17
60-64	78	104	95	82	62	48	39	20
65-69	128	140	157	132	88	60	63	26
70-74	134	176	151	121	137	77	41	52
Stage IV								
50-54	3	5	6	5	7	5	5	4
55-59	8	8	7	7	9	7	6	2
60-64	5	10	14	12	11	9	4	12
65-69	14	17	15	11	16	14	13	8
70-74	7	7	11	12	21	12	14	16

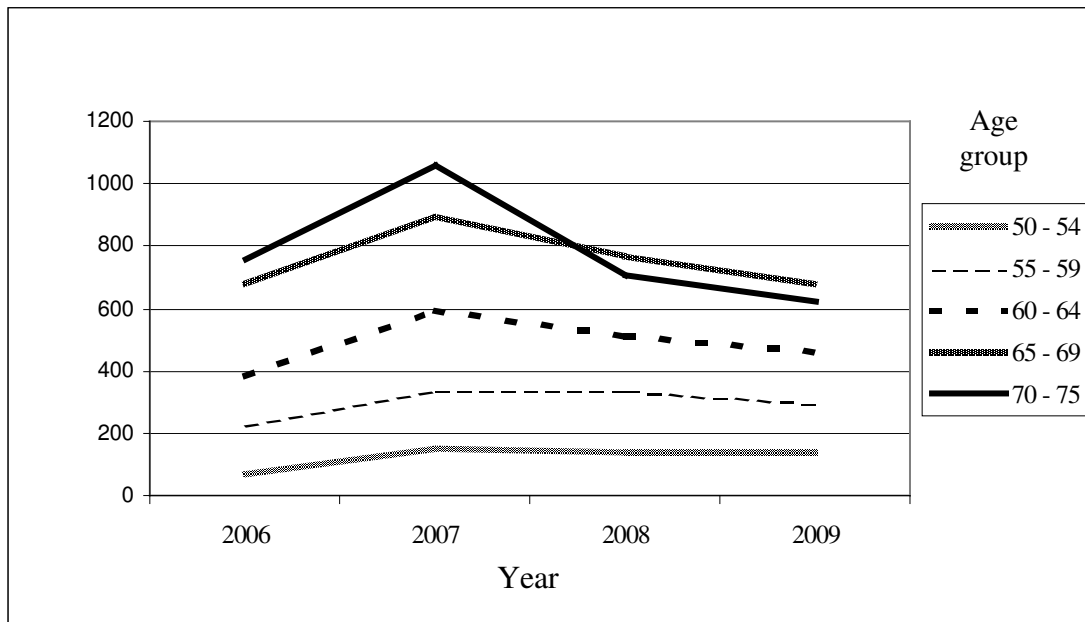
Incidence of clinical stage I prostate cancer is not affected by LPCEDP as only incidental carcinoma was attributed to this group in Lithuanian Cancer Registry.

Stage II disease detected though LPCEDP most heavily affected the overall incidence of prostate cancer in the study group (Figure 7) and accounted for 43% of the overall prostate cancer incidence in study group in 2006-2009.

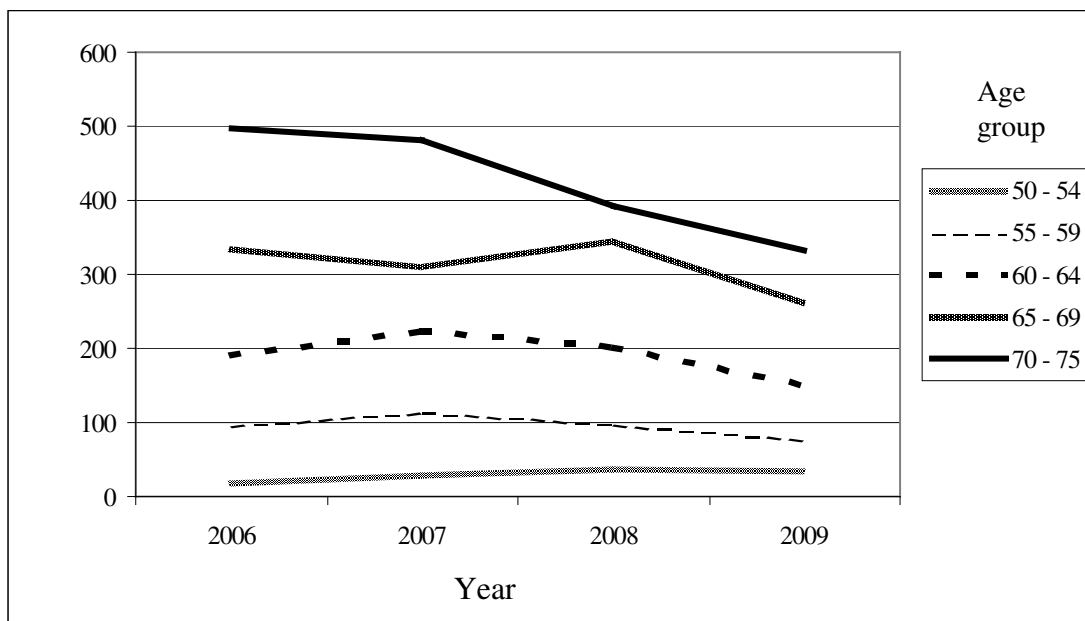


**Figure 7.** Stage II and III prostate cancer cases in the study group: distribution by participation in LPCEDP (2006-2009).

Standardised prostate cancer incidence rates per 100000 men in Lithuanian population were analysed in groups according to the age at the time of diagnosis. Changes in stage II and III incidence rates were most evident. In age group 70-75 years the highest stage II prostate cancer incidence rate was observed in 2007 with fast decrease in later years (Figure 8). Stage II prostate cancer incidence rates are showing moderate decline in men aged 55-69 years since 2007. Incidence rate of stage II prostate cancer in 50-54 years aged men is the lowest in study populations and remains stable in recent years. Stage III prostate cancer incidence rates were declining in men aged 55-75 years with more evident change in older groups (Figure9). Stage III prostate cancer is rather uncommon in 50-54 years aged men but incidence rates are stable and stand for prevalence of potentially lethal disease which can not be eradicated by PSA testing in men over 50 years of age.

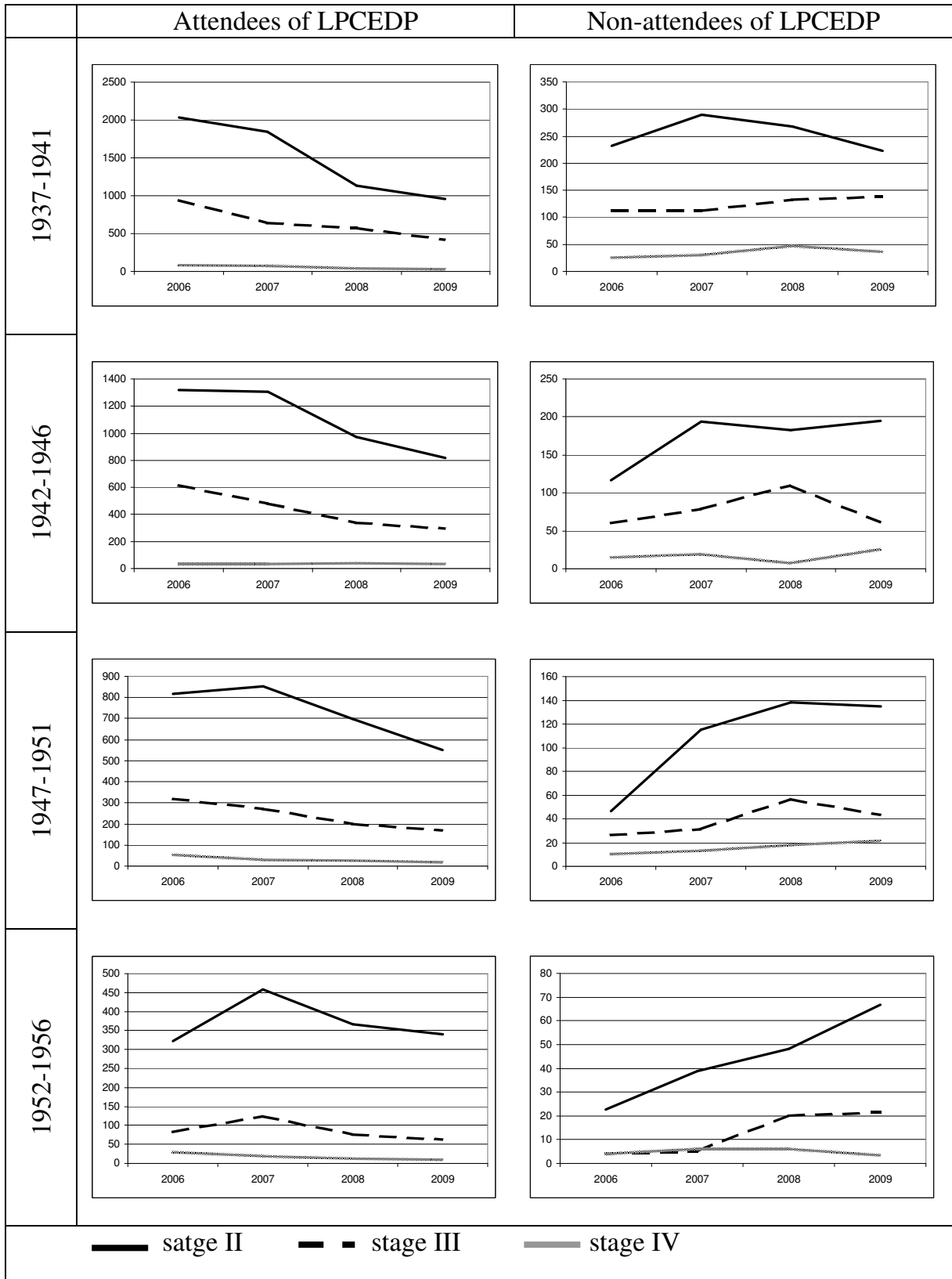


**Figure 8.** Stage II prostate cancer incidence rates according to age groups (2006-2009).



**Figure 9.** Stage III prostate cancer incidence rates according to age groups (2006-2009).

In addition prostate cancer incidence rates were analysed in groups according to the date of birth. Results of this analysis in men aged 55-69 years (beginning of 2006) are provided in Figure 10.



**Figure 10.** Incidence rates of stage II-IV prostate cancer according to years of birth (2006-2009)

Prostate cancer incidence rates were declining rapidly among attendees of LPCEDP. This decrease is only moderately influenced by the increasing penetration of LPCEDP in study group. One should note that incidence rates remain several times higher among attendees of LPCEDP in comparison to non-attendees even after 4 years since the start of early detection program. In 2006-2009 incidence rate of stage II prostate cancer dropped by half in attendees of LPCEDP born 1937-1942 (from 2036 to 952) and the similar trends are observed in other age groups.

If LPCEDP has an effect on prostate cancer morbidity it might be detectable comparing the detection rate of early stage prostate cancer (clinical stage I –II) among attendees and non-attendees.

Logistic regression model was fitted to evaluate influence of LPCEDP PSA testing and age to the detection of early stage prostate cancer. Participation in LPCEDP increased chances to detect prostate cancer in early stage OR 1.392 (CI95% 1.270-1.524). One-year delay to check PSA lowered chances to detect prostate cancer in early stage OR 0.971 (CI95% 0.964-0.977;  $p < 0.001$ ). One should note that chances to detect prostate cancer are much lower if men join LPCEDP late in their lives. Chances to detect early stage prostate cancer in 50-years old man attending LPCEDP were 3.2:1 in comparison to 1.8:1 ratio in 75 years old man.

For more precise evaluation logistic regression model was applied to separate age groups according to the age at the time of diagnosis. Analysis revealed that participation in LPCEDP increases chances of the detection of prostate cancer in early stage in all age groups except in men aged 50-54 years (Table 7). Comparing men in the same age group one year delay significantly lowered chances to detect prostate cancer in early stage only among 65-69 years aged men.

**Table 7.** Influence of participation in LPCEDP and age on the detection of prostate cancer in early stage in separate age groups (2006-2009) ( $p < 0.001$ , except \*  $p = 0.002$ )

Age	Participation in LPCEDP OR, 95%CI	1 year delay of diagnosis OR, 95%CI
50-54	1.133 (0.764 – 1.679)	1.006 (0.890 – 1.136)
55-59	1.412 (1.087 – 1.833)	0.960 (0.880 – 1.047)
60-64	1.512 (1.228 – 1.863)	0.946 (0.883 – 1.013)
65-69	1.313 (1.104 – 1.560)	0.918 (0.867 – 0.971)*
70-75	1.435 (1.230 – 1.674)	0.982 (0.939 – 1.027)



## **CONCLUSIONS**

1. The created study database integrating data of LPCEDP services and incidence of prostate cancer permits in-depth analysis of the effectiveness of early detection measures.
2. Penetration of LPCEDP in 50-75 years aged men was growing annually from 19% in 2006 up to 53.3% at the end of 2010.
3. After introduction of LPCEDP prostate cancer incidence among 50-74 years aged men increased by 134%, from 1281 case in 2005 up to 3001 case in 2007.
4. Analysis of penetration of LPCEDP after 5 years revealed the highest level in 65-75 years aged men exceeding 60% and the lowest in 50-54 years group of 35%.
5. LPCEDP increased detection of stage II prostate cancer in 50-74 years aged men: growth was the highest in 65-74 years group (2613 cases detected though LPCEDP in 2006-2009), other age groups demonstrated moderate increase.
6. Incidence of stage III prostate cancer in Lithuania most evidently decrease since 2008 in 65-74 years aged men (331 case detected in 2009 is corresponding to 19.7% annual decrease), and have stabilised in other age groups.
7. LPCEDP has led to the decrease in prostate cancer morbidity, which may translate into the decrease of prostate cancer mortality.

## **PRACTICAL RECOMMENDATIONS**

1. The database created during this study should be renewed at least once a year on the basis of the agreement for continuous collaboration between Lithuanian cancer registry and Lithuanian Health Insurance Fund and could be used for the further analysis of LPCEDP effectiveness.
2. Application of additional means of information might be reasonable in order to increase penetration of LPCEDP among 50-60 years aged men.
3. Growing numbers of localized prostate cancer cases are prompting to incorporate the active surveillance of prostate cancer into the disease treatment methodology with corresponding financial cover.

## **LIST OF PUBLICATIONS**

### **Publications on the topic of dissertation**

1. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas. Lithuanian prostate cancer early diagnosis program (LPCEDP) 2006-2010: trend in services. Health Sciences. 2011, vol. 21, nr. 2, p. 43-47.
2. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Smailytė Giedrė, Levulienė Rūta. Changes in prostate cancer incidence in 50–75-year-old men in Lithuania 2006–2009: effect of early diagnosis program. Acta Medica Lituanica. 2011, vol. 18, nr. 2, p. 47-52.

### **Presentations on the topic of dissertation in international congresses with abstracts in journals with ISI index**

1. Adomaitis Robertas, Jankevicius Feliksas. Lithuania Prostate Cancer Early Diagnosis Program 2006-2010: Trends in Services. 31st Congress of Societe Internationale d'Urologie[abstracts], 16-20 October, 2011, Berlin. Urology 78 (Supplement 3A), p. S 294-5.
2. Adomaitis Robertas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas, Kurtinaitis Juozas, Jankevičius Feliksas. Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP): stage migration after two years. European urology meetings: abstracts EAU 2nd North Eastern European meeting, 12-13 September, 2008, Vilnius. ISSN 1872-7174. 2008, vol. 3, iss. 8, p. 34.
3. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas. First report from Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP). 5th Baltic urological conference: [abstracts], June 1, 2007 Tallinn. Tallinn, 2007.
4. Jankevičius Feliksas, Adomaitis Robertas, Jievaltas Mindaugas, Ulys Albertas, Kurtinaitis Juozas. The launch of the Lithuanian early prostate cancer detection program (EPCDP). European urology supplements. Annual EAU congress, Berlin, 21-24 March 2007. ISSN 1569-9056. 2007, vol. 6, iss. 2, p. 606.

## **Publications in journals with ISI index**

Janavičius Ramūnas, Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Griškevičius Laimonas. Extremely low risk of pheochromocytomas in complete VHL gene deletion cases. Human mutation. ISSN 1059-7794. 2009, vol. 30, no. 9,p. 1368-1369.

## **Publications in peer reviewed journals**

1. Adomaitienė Irina, Jablonskienė Jolita, Adomaitis Robertas, Dementavičienė Jūratė. Importance of intravenous urography in prostate cancer patient before radical prostatectomy. Theory and practice in medicine. 2009, vol. 15, nr. 3,p. 224-228.
2. Ulys Albertas, Adomaitis Robertas, Trakymas Mantas, Kaubrienė Edita, Ambrozaitis Ramūnas, Jankevičius Feliksas. Radio frequency ablation of small renal masses: effective, safe, cost-effective. Lithuanian Surgery. 2005, vol. 3, nr. 4,p. 324-328.

## **Presentations in international congresses with abstracts in journals with ISI index**

1. Černiauskienė Aušra, Rimas Audrius, Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas. Treatment of male stress urinary incontinence after prostatic surgery using a minimal invasive device: ARGUS(R) adjustable sling. European urology supplements: abstracts of EAU 4th North Eastern European Meeting (NEEM), EAU 6th South Eastern European Meeting (SEEM), and EAU 10th Central European Meeting (CEM). ISSN 1569-9056. 2010, vol. 9, iss. 6 :), p. 550.
2. Adomaitis Robertas, Žalimas Algis, Jankevičius Feliksas. Comparison of two simple algorithms avoiding unnecessary prostate biopsy in PSA based prostate cancer detection. European urology supplements: abstracts EAU 3rd North Eastern European meeting. ISSN 1569-9056. 2009, vol. 8, iss. 8,p. 576.
3. Černiauskienė Aušra, Jankevičius Feliksas, Adomaitis Robertas. The botulinum toxin (Dysport®) therapy for non-neurogenic overactive bladder dysfunction: first

experience. European urology meetings: abstracts EAU 2nd North Eastern European meeting, 12-13 September, 2008, Vilnius. ISSN 1872-7174. 2008, vol. 3, iss. 8, p. 54.

### **Other publications**

1. Adomaitis Robertas. Treatment of erectile dysfunction in primary care practice. Internistas: Urology supplement. ISSN 1822-9425. 2008, nr. 1,p. 23-25.
2. Adomaitis Robertas. 5-alfa reductase inhibitors in treatment of benign prostatic hyperplasia. Internistas: Urology supplement. ISSN 1822-9425. 2008, nr. 1,p. 14-15.
3. Adomaitis Robertas, Jankevičius Feliksas, Early diagnosis of prostate cancer. Internistas: Oncology supplement. ISSN 1648-3839. 2007, nr. 1,p. 34-35.

### **BRIEF INFORMATION ABOUT THE AUTHOR**

Robertas Adomaitis was born on May 4, 1976 in Vilnius Lithuania. After finishing Vilnius 34th Secondary school he studied at the Vilnius University Faculty of Medicine. He obtained the Diploma of Medical Doctor in 2000. He started his residence in general surgery after one-year internship. Since 2003 he continued his residence in the field of urology. As part of residence in urology he held a post of clinical observer at the Oxford Radcliff Hospitals Department of Urology for 9 months in 2004. Since the end of urology training in 2006 Robertas Adomaitis is holding the license of urologist. He is staff urologist at Vilnius university Hospital Santariskiu klinikos Center of Urology since 2007. Robertas Adomaitis prepared the doctoral dissertations at the Vilnius University faculty of medicine from 2007 until 2011. The main field of his scientific interest was early detection measures in management of prostate cancer burden. Robertas Adomaitis is an active member of Lithuanian Urological Association since 2004. He is a member of European Urological Association. Robertas Adomaitis with co-authors has published five scientific papers in Lithuanian and International peer reviewed journals. Robertas Adomaitis is married and has one son. He enjoys orienteering and multisport together with his wife then has a free time.

## REZIUMĖ

### Santrumpos

PSA	Prostatos specifinis antigenas
LPLVADP	Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos programa
BPG	Bendrosios praktikos gydytojas
ERSPC	Europos prostatos vėžio patikros atsitiktinių imčių tyrimas
PLCO	Prostatos, plaučių, storosios žarnos ir kiaušidžių vėžio patikros tyrimas

### Įvadas

Priešinės liaukos (prostatos) vėžys nuo 2003 metų yra pati dažniausia vyrų onkologinė liga Lietuvoje. Ši liga taip pat jau daugelį metų užima antrąją vietą Lietuvos vyrų mirčių nuo onkologinių ligų statistikoje (daugiau kaip 500 mirčių kasmet). Prostatos vėžio atveju sveikatos sutrikimus sukelia tik vietiškai išplitusi liga ar dauginės metastazės kauluose ir kituose organuose. Visiškai išgydyti prostatos vėžį ir pagerinti pacientų išgyvenamumą, sumažinti ligos sukeltų komplikacijų dažnį galima tik nustačius ir išgydžius ligą, kuri dar neišplitusi už prostatos ribų.

Prostatos vėžys dažniausiai aptinkamas vyrams, perkopusiems 50-ies metų amžiaus ribą. Dažniausiai liga vystosi lėtai ir iki pirmųjų simptomų gali praeiti 10–15 metų. Šie prostatos vėžio natūralios eigos bruožai yra esminiai planuojant naviko ankstyvos diagnostikos priemones ir vertinant jų veiksmingumą.

Sergamumo prostatos vėžiu didėjimas siejamas su PSA tyrimo paplitimu klinikinėje praktikoje. Prostatos vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumo rodiklių gerėjimą, ekspertų nuomone, lemia ne tik tobulėjančios prostatos vėžio gydymo metodikos, bet ir diagnozės nustatymas ir ligos gydymas jaunesnio amžiaus vyrams nei anksčiau. PSA tyrimas, kad ir turi trūkumų, yra vienintelis, kuris šiuo metu gali būti taikomas didelės apimties prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos programose.

Vėlyvų stadijų prostatos vėžys Lietuvoje iki 2006 metų sudarydavo daugiau nei pusę naujai registruojamų atvejų. 2006 metais Lietuvoje buvo pradėta įgyvendinti Lietuvos priešinės liaukos vėžio ankstyvos diagnostikos finansavimo programa (toliau –

LPLVADP). Šios tęstinės programos priemonės apmokamos iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšų. LPLVADP siekiama pagerinti ankstyvųjų priešinės liaukos vėžio stadijų diagnostiką, taikyti radikalius šios ligos gydymo metodus, siekiant pailginti pacientų išgyvenamumą, sumažinti jų neįgalumą ir mirtingumą nuo šios ligos. Pagal programą pas BPG atvykę 50–75 metų vyrai informuojami apie prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos galimybes, atlikus PSA tyrimą identifikuojami asmenys, kuriems įtariamas prostatos vėžys.

2009 metais buvo paskelbti dviejų didelių prostatos vėžio diagnostikai skirtų atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai (ERSPC ir PLCO). Europos prostatos vėžio patikros atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad organizuota atrankinė patikra naudojant PSA testą gali 20 % sumažinti mirštamumą nuo šios ligos. Visgi diskusijos dėl organizuotos PSA patikros taikymo dar nesibaigė, nes tam, kad būtų išvengta vieno mirties nuo prostatos vėžio atvejo, reikia patikrinti apie 1400 vyrų ir radikaliai gydyti 48 vyrus. Priemonės, kurios leistų sumažinti ankstyvai prostatos vėžio patikrai būdingą santykinai didelį nereikalingų diagnozių ir gydymo atvejų skaičių, vis dar nepatvirtintos.

Europos urologų asociacijos 2011 metų gairėse PSA tyrimą siūloma atlikti tik gerai informuotam vyrui, kuris to tyrimo pageidauja. LPLVADP yra sumanyta ir vykdoma kaip informuoto paciento ištyrimas. Ši programa yra viena iš nedaugelio pasaulyje, kurią vykdant stengiamasi ne tik nustatyti prostatos vėžio atvejus populiacijoje, bet ir išvengti diagnostinių veiksnių, didinančių kliniškai nereikšmingo prostatos vėžio atvejų skaičių bei verčiančių imtis bereikalingo gydymo. Lietuvoje pasirinkta pacientų tiesioginio konsultavimo taktika. Tikimasi, kad pokalbis su bendros praktikos gydytoju bus pakankamai veiksminga priemonė atrinkti pacientus PSA tyrimui ir tolesniems diagnostiniams veiksniams.

LPLVADP duomenų analizė gali padėti įvertinti tiesioginio gydytojo bendravimo su pacientu poveikį PSA patikra grindžiamos prostatos vėžio diagnostikos programos rezultatams. Tikėtina, kad PSA patikra dar ne vienus metus išliks svarbia prostatos vėžio ankstyvosios diagnostikos priemone. Mirtingumo mažėjimą skelbiančių tyrimų rezultatai gali paskatinti kitų šalių sveikatos priežiūros organizatorius naudoti PSA tyrimą organizuotai patikrai. Lietuvos ankstyvoji patirtis gali tapti vertingu informacijos šaltiniu kuriant efektyvesnes prostatos vėžio užleistumo ir mirtingumo nuo šios ligos mažinimo priemones.

## **Tyrimo tikslas**

Įvertinti LPLVADP poveikį sergamumui ankstyvos stadijos prostatos vėžiu pagal skirtingas amžiaus grupes ir efektyvumą mažinant prostatos vėžio užleistumą Lietuvoje.

## **Tyrimo uždaviniai**

1. Sukurti duomenų bazę leidžiančią išanalizuoti organizuotos patikros (LPLVADP) ryšį su sergamumu skirtingų klinikinių stadijų prostatos vėžiu Lietuvoje.
2. Išanalizuoti LPLVADP patikros paslaugos teikimo tendencijas ir skvarbą įvairaus amžiaus vyrų grupėse.
3. Išanalizuoti LPLVADP poveikį 50–75 metų vyrų sergamumo prostatos vėžiu struktūrai pagal stadijas.

## **Darbo naujumas**

Atsitiktinių imčių klinikinių prostatos vėžio patikros tyrimų, naudojančių PSA testą, rezultatai leidžia tikėtis ligos užleistumo ir mirtingumo mažėjimo. Šių tyrimų duomenys dar nereiškia, kad PSA patikra realioje populiacijoje turės tokį patį poveikį. Poveikis ligos užleistumui ir mirtingumui priklauso nuo bendrosios patikros skvarbos. Hiperdiagnostikos ir nereikalingo gydymo mastai yra tiesiogiai susiję su vyresnio amžiaus vyrų patikros intensyvumu. Tirolio (Austrija) srities patirtis rodo, kad siūlant PSA patikrą per masinės informacijos priemones, įmanoma patikrinti apie 80 %, bet nereikalingo gydymo mastai šiuo atveju yra ne mažesni nei 20 % visų radikalčiai gydytų pacientų.

Šis mokslinis darbas yra pirmas nacionaliniu mastu atliekamos PSA tyrimu pagrįstos patikros programos poveikio sergamumui vertinimas. Darbe analizuojamas organizuotos patikros skvarbos populiacijoje aspektas ir iki šiol detaliam nenagrinėtos BPG teikiamos paslaugos galimybės mažinant skirtingo amžiaus vyrų prostatos vėžio užleistumą.

Šio mokslinio darbo rezultatai pirmiausia gali būti naudojami didinant nacionalinės programos efektyvumą. Pateiktas BPG teikiamos PSA patikros paslaugos galimybių

vertinimas skirtingo amžiaus vyrų grupėse padės atsakyti į randomizuotų tyrimų iškeltą klausimą – kaip būtų galima suderinti PSA tyrimu paremtos patikros naudą ir neigiamą poveikį.

### **Ginamieji teiginiai**

1. LPLVADP patikros skvarba 50–75 metų vyrų populiacijoje nevienoda skirtingose amžiaus grupėse.
2. Bendrosios praktikos gydytojo teikiama informavimo ir PSA patikros paslauga mažina prostatos vėžio užleistumą.

### **Tyrimo medžiaga ir metodai**

Į tyrimo duomenų bazę įtraukti visų asmenų, turėjusių galimybę pasinaudoti LPLVADP nuo 2006 sausio 1 d. iki 2010 m. gruodžio 31 d., duomenys.

LPLVADP informavimo ir PSA patikros paslauga 50–75 metų amžiaus vyrams buvo teikiama vieną kartą per kalendorinius metus.

Suformavus užklausą iš Lietuvos valstybinės ligonių kasos prie Lietuvos sveikatos apsaugos ministerijos centrinės duomenų bazės „Sveidra“ gauti duomenys apie visus duomenų bazėje registruotus 1931 m. ir vėliau gimusius 2006 m. sausio 1 d. gyvus vyrus, kuriems nuo 2006 m. sausio 1 d. iki 2010 m. gruodžio 31 d. sukako 50–75 metai. Kiekvieno asmens duomenų eilutę sudarė: asmens gimimo data, asmens mirties data, BPG paslaugų (kodas1) skaičius (kiekvienais kalendoriniais metais), LPLVADP paslaugų (kodai 2034–2043) skaičius (kiekvienais kalendoriniais metais).

Suformavus užklausą iš Lietuvos vėžio registro duomenų bazės gauti duomenys apie visus duomenų bazėje registruotus 1931 m. ir vėliau gimusius vyrus, kuriems iki 2009 m. gruodžio 31 d. sukako 50–75 metai. Kiekvieno asmens duomenų eilutę sudarė: diagnozės nustatymo data, naviko klinikinė stadija (I, II, III, IV).

Tiriamosios ir patikros grupės vyrų amžinė struktūra apibūdinta absoliučiuoju vyrų skaičiumi amžiaus grupėje ir grupės asmenų amžiaus mediana. LPLVADP patikros skvarba išreikšta kaip pasitikrinusiųjų asmenų dalis (procentais) iš gyvų asmenų laikotarpio pabaigoje. Prostatos vėžio atvejų pasiskirstymas pagal stadijas analizuotas



visoje tiriamojoje grupėje, pasitikrinusiųjų pagal LPLVADP grupėje ir nedalyvavusiųjų LPLVADP grupėje. Sergamumo rodikliai (R) kiekvienais metais apskaičiuoti atitinkamos grupės 100 000 vyrų. Ryšiai tarp LPLVADP, vyro amžiaus ir klinikinės prostatos vėžio stadijos analizuoti pasitelkiant logistinės regresijos metodą.

## **Rezultatai**

Tyrimo duomenų bazė sukurta sujungus Lietuvos vėžio registro ir Valstybinės ligonių kasos duomenų bazėse surinktą informaciją pagal asmens kodą, kuris baigus sujungimo procedūrą pašalintas.

2006 m. sausio 1 dieną identifiukuoti 522662 buvę gyvi ne vyresni nei 75 metų vyrai, kuriems iki 2010 m. gruodžio 31 dieną būtų sukakę 50 ar daugiau metų. Toliau ši vyrų grupė bus vadinama tiriamąja grupe. Tiriamosios grupės vyrų amžiaus mediana 2006 m. sausio 1 dieną buvo 57 metai. 2010 m. gruodžio 31 dieną šioje grupėje buvo 454754 vyrai. 2006–2010 m. mirė 67908 tiriamosios grupės vyrų. Bendras mirtingumas sudarė 13 %.

2006–2010 m. 50–75 metų amžiaus vyrų grupė keitėsi: visa grupė išaugo 5,8%, 50-54 metų amžiaus vyrų grupė padidėjo 19,5%.

2006–2010 m. pagal LPLVADP informavimo paslauga ir PSA tyrimas bent vieną kartą buvo suteikta 244699 vyrams. Vienam patikrintam vyrui vidutiniškai teko 1,65 PSA patikros paslaugos. Kumuliacinė PSA patikros pagal LPLVADP skvarba tarp išgyvenusiuju iki 2010 m. pabaigos tiriamosios grupės asmenų – 49,7 %.

2006-2010 m. LPLVADP santykinai intensyviausiai tikrinosi 60-64 metų vyrai, o nuo 2008 m. kiekvienais metais patikrinama nemažiau nei penktadalis šio amžiaus vyrų. Tik nuo 2008 m. didžiausias LPLVADP PSA testų skaičius (apie 40 tūkstančių per metus) tenka 50-59 metų vyrams, kurie sudaro gausiausią LPLVADP patikros grupės dalį.

Kiekvienais metais pirmą kartą PSA pasitikrinančių vyrų skaičius mažėjo nuo 77 307 2006 m. iki 28590 2010 m. 50-54 metų amžiaus grupėje kiekvienai metais pirmą kartą patikrinamas panašus skaičius vyrų -12-14 tūkstančių. Intensyvi vyresnių nei 55 metai vyrų patikra ankstesniais metais lėmė kasmet mažėjantį pirmą kartą tikrinamų vyrų skaičių šioje grupėje.

Bendra LPLVADP skvarba 2010 m. pabaigoje patikros grupėje siekė 53,3%. Šis rodiklis vyresnio amžiaus vyrų tarpe patikros grupėje visais metais buvo didesnis: 65-69 metų ir 70-75 metų grupėse 2010 m. pabaigoje nedaug viršijo 60 %, 50-54 metų grupėje vos siekė 35 %. Pagal LPLVADP per 51-uosius savo gyvenimo metus pasitikrina tik kas dešimtas Lietuvos vyras (vidutiniškai 11,3%).

Pradėta vykdyti 2006 m. LPLVADP visiškai įsibėgėjo kitais metais. Per 2008 metus buvo patikrinta daugiausia - net 100 755 vyrų, t. y 24 % visos patikros grupės. Pakartotinai tikrinamiems vyrams 2008 m. teko daugiau nei pusė visų LPLVADP PSA testų – 52,1%, 2009 ir 2010 m. apie 56 %. Kasmetiniai PSA testai sudarė 55,1% visų pakartotinių tyrimų (daugiausia PSA taip tikrinti 65-69 metų vyrai). Kas dvejus metus PSA visose amžiaus grupėse tikrinosi panaši vyrų dalis, o po trejų metų atlikti tyrimai sudarė tik 10,7 % pakartotinių PSA testų, atliktų pagal LPLVADP.

Iš viso LPLVADP paslaugomis nesinaudojo 277 963 tiriamosios grupės asmenys (53,2 % tiriamosios grupės). Patikros grupėje 2010 m. pabaigoje buvo 210 249 vyrai, kurie nebuvo pasitikrinę PSA pagal programą (46,7 % patikros grupės). Lietuvoje 2010 m. pabaigoje gyveno 101 043 50–75 metų amžiaus vyrai, kurie 2006–2010 m. nė karto nesilankė pas BPG ir todėl LPLVADP paslaugomis nesinaudojo. Ši vyrų grupė 2010 m. pabaigoje sudarė 22,2 % visų patikros grupės vyrų. 2010 m. pabaigoje 80 273, arba net 79,4 %, pas BPG nesilankiusių patikros grupės vyrų buvo 65 metų ar jaunesni.

Vyrų naudojimas LPLVADP siūloma informavimo ir PSA patikros paslauga buvo įvertintas naudojant logistinės regresijos modelis. 50–54 metų ir 75 metų ir vyresnių amžiaus grupių rezultatams turėjo įtakos trumpesnis vyrų dalyvavimas programoje, todėl šių grupių tikimybių įverčiai čia nepateikiami. Kadangi 13 % tiriamosios grupės vyrų mirė, tai koreguota tikimybė – vidutiniam tiriamosios grupės asmenų skaičiui 2006–2010 m. laikotarpiu – pakankamai itiksliai atspindi tikimybę pasitikrinti pagal LPLVADP. Dėl didelės imties visi skaičiavimai buvo statistiškai patikimi,  $p < 0,0001$ .

Koreguota tikimybė pasitikrinti pagal LPLVADP didėja vyresnio amžiaus vyrų grupėse, pasikliautiniai intervalai nesukloja: 55–59 metų – 0,5227 (PI95% 0,5196–0,5259), 60–64 metų – 0,5748 (PI95% 0,5714–0,5782), 65–69 metų – 0,6115 (PI95% 0,6079–0,6151), 70–74 metų – 0,6189 (PI95% 0,6150–0,6227).

Šiame tyrime visi prostatos vėžio atvejai, kai informavimo paslauga suteikta ne vėliau nei diagnozės nustatymo metais, laikomi nustatytais pagal LPLVADP.

Bendras LPLVADP jautrumas, 2006–2010 m. neturėjo aiškių tendencijų ir svyravo tarp 1,9 % ir 2,7 %. Atskirai analizuojant prostatos vėžio atvejus nustatytus pirmą kartą pasitikrinusiems pagal LPLVADP vyrams, programos jautrumas praktiškai nekinta ir yra 1,9 % (tik 2007 m. buvo 2,1 %). Pakartotinai pagal LPLVADP tikrinamiems asmenims programos jautrumas buvo didesnis: 2007 m.–3,9 %, 2008 m. – 2,4 %, 2009 m.– 2,8 %.

Pradėjus įgyvendinti LPLVADP, sergamumas prostatos vėžiu 50-74 metų vyrų grupėje gerokai išaugo, palyginti su 2005 metų lygiu (1281 atvejis), ir savo viršūnę –3001 atvejis per metus – pasiekė 2007 m. (134% augimas) ir nuo tada palaipsniui mažėja. Iš viso per ketverius metus tiriamojoje grupėje nustatyti 11 454 prostatos vėžio atvejai: I stadija 89 (0,8 %), II – 6883 (60,1 %), III – 2921 (25,5 %), IV – 414 (3,6 %), stadija nepatikslinka – 1147 (10,0 %). Patikros grupėje nustatyti prostatos vėžio atvejai sudarė 80 % bendro sergamumo prostatos vėžiu Lietuvoje. Patikros grupėje naujai nustatytų prostatos vėžio atvejų dalis, tenkanti pagal LPLVADP informuotų pacientų grupei, išaugo nuo 54,6 % 2006 m. iki 78 % 2009 m..

Dauguma prostatos vėžio atvejų 2006–2009 m. laikotarpiu LPLVADP pasinaudojusiems vyrams buvo nustatyti po pirmo (58 %) arba antro (29 %) programinio PSA testo.

II stadijos atvejų daugiausia nustatyta pagal LPLVADP pirmąjį (2832 atvejai) arba antrąjį (1602 atvejai) kartą patikrintiems vyrams. III stadijos atvejai sudaro panašų procentą ne pagal programą tikrintųjų (27,7 %) ir pirmąjį kartą pagal LPLVADP patikrintųjų (28,1 %) vyrų grupėse, tačiau antrajame ir vėlesniuose ratuose III stadijos atvejų aptinkama gerokai mažiau (16,6–21,1 %). Daugiau nei pusė IV stadijos atvejų nustatyti ne pagal LPLVADP (218 atvejų), o profilaktiškai keletą kartų patikrintųjų vyrų grupėje aptinkami tik pavieniai metastatinio prostatos vėžio atvejai. Vyrams, kuriems prostatos vėžys nustatytas po antrojo ar trečiojo PSA pasitikrinimo pagal LPLVADP II stadijos liga sudaro virš 66 % visų atvejų. Pakartotinai pagal LPLVADP tikrinant rasti 2352 II stadijos prostatos vėžio atvejai, iš kurių 45,5 % teko 65–74 metų vyrų grupei. Pagal LPLVADP patikrintiems vyrams diagnozuotas II stadijos prostatos vėžys sudarė 43 % viso sergamumo tiriamojoje grupėje 2006–2009 m., arba net 48 % visų atvejų, kai nustatyta vėžio klinikinė stadija.

Bendro sergamumo rodikliai (100 000 vyrų Lietuvos populiacijoje) skirstant vyrus pagal amžių diagnozės nustatymo metu labiausiai kito II ir III stadijų navikų grupėje. Ypač išsiskyrė 70–75 metų grupės sergamumo II stadijos prostatos vėžiu dinamika: po

staigaus rodiklio pakilimo iki 1061,8 2007 m., vėliau šis rodiklis jau mažesnis nei 65-69 metų grupės: 2008 m. atitinkamai 705,9 ir 773,1, 2009 m. – 620,5 ir 677,1. Sergamumo II stadijos navikais rodiklis palengva mažėja nuo 2007 m. ir jaunesnėse amžiasu grupėse (amžiaus grupė ir rodiklis 2007 m., 2008 m., 2009 m.): 60–64 metų – 594,6; 514,0; 462,1; 55–59 metų – 335,5; 335,2; 293,2. 50–54 metų vyrams prostatos vėžys aptinkamas retai, o sergamumo rodiklis beveik nekinta: 2008 m. 143,4, 2009 m. 141,7. Nuo 2008 metų sergamumo III stadijos prostatos vėžiu rodikliai mažėja daugelyje amžiaus grupių, nors vyreniems vyrams ši tendencija yra ryškiausia: 70–75 metų 2008 m. 392,9, 2009 m. 331,9; 65–69 metų atitinkamai 345,1 ir 261,6. 50-54 m. grupėje sergamumo III stadijos prostatos vėžiu rodiklis stabilizavosi ir 2009 m. buvo 36,1.

Sergamumo rodikliai analizuoti vyrus suskirsčius pagal gimimo metus į grupes, kurias apima 55–69 metų amžiaus diapazoną (skaičiuojant LPLVADP paradžioje, t. y. 2006 m.): gimę 1937–1941, 1942–1946, 1947–1951, 1952–1956 metais. Vyrų, pasitikrinusių pagal LPLVADP, sergamumas prostatos vėžiu rodiklis mažėjo visose amžiaus grupėse. Didžiausi kitimai būdingi 1937–1941 metais gimusiems LPLVADP dalyviams. Šioje grupėje sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodiklis per ketverius metus sumažėjo per pusę – nuo 2036,2 iki 952,4. Šioje amžiaus grupėje bendras sergamumas II stadijos (neatsižvelgiant į dalyvavimą LPLVADP) yra daug mažesnis (2009 m. – 391,2), nes nesinaudojusių LPLVADP vyrų sergamumo II stadijos prostatos vėžiu rodiklis kelis kartus mažesnis, nei LPLVADP dalyvių: didžiausias 2007 m. 289,2, o mažiausias 2009 m. – 223,1. Profilaktiškai nesitikrinantiems šio amžiaus vyrams ankstyvo prostatos vėžio atvejai aptinkami retai, pavyzdžiui 2009 m. tik 61 atvejis, o bent kartą LPLVADP pasinaudojusiems vyrams tais pačiais metais aptikti 324 atvejai.

Analizuotjant naujai nustatytų prostatos vėžio atvejų užleistumo (klinikinės stadijos) ryšį su dalyvavimu LPLVADP PSA patikroje panaudotas logistinės regresijos modelis. Ankstyvu prostatos vėžiu laikyti I ir II klinikinių stadijų atvejai, užleisti – III ir IV stadijų atvejai.

Patikrintiems pagal LPLVADP tiriamosios grupės asmenims ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybė padididėjo, ŠS 1,392 (PI95 % 1,270–1524;  $p < 0,001$ ). Amžius diagnozės nustatymo metu taip pat buvo svarbus prognozinius kriterijus, nes vieneriais metais vėliau aptikus prostatos vėžį ankstyvos stadijos diagnozės tikimybė buvo jau mažesnė ŠS 0,971 (PI95 % 0,964–0,977;  $p < 0,001$ ). Didėjant vyro amžiui, net jeigu jis

tikrinosi PSA pagal LPLVADP, šansas, kad bus nustatytas ankstyvas prostatos vėžys smarkiai mažėja nuo santykio 3,2 : 1 penkiasdešimtmečiui iki 1,8 : 1 septyniasdešimt penkerių metų grupėje.

Logistinės regresijos modelis pritaikytas atskirose amžiaus grupėse ir apskaičiuoti šansų santykiai atsižvelgiant į pasitikrinimo būklę ir amžių diagnozės metu. 50–54 metų vyrų grupėje dalyvavimas LPLVADP neturėjo esminės įtakos ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybei, ŠS 1,133 (PI95 % 0,764–1,679). 55–59 metų grupėje dalyvavimas LPLVADP jau padidino ankstyvo prostatos vėžio nustatymo tikimybę, nors skirtumas nuo nesinaudojusiųjų LPLVADP buvo dar nedidelis ŠS 1,412 (PI95 % 1,087–1,833). Vyresniems nei 60 metų vyrams, pasitikrinusiems pagal programą, ankstyvų stadijų prostatos vėžys buvo nustatomas gerokai dažniau nei nesitikrinusiųjų grupėje: 60–64 metų ŠS 1,512 (PI95 % 1,228–1,863), 65–69 metų ŠS 1,313 (PI95 % 1,104–1,560), 70–75 metų ŠS 1,435 (PI95 % 1,230–1,674). Vienerių metų uždelsimas pasitikrinti PSA esminę įtaką turėjo tik 65–69 metų grupėje ŠS 0,918 (PI95 % 0,867–0,971). Šis stebėjimas leidžia manyti, kad Lietuvos populiacijoje 65–69 metų amžiaus tarpsnyje didžioji dalis trečią ar didesnę klinikinę stadiją pasiekiančių prostatos vėžio atvejų pereina iš lokalaus į invazyvaus naviko fazę.

## **Išvados**

1. Sukurta duomenų bazė jungianti LPLVADP paslaugų teikimo ir sergamumo prostatos vėžiu duomenis leidžia detaliai nagrinėti organizuotos patikros efektyvumą.
2. LPLVADP skvarba 50-75 metų vyrų grupėje kasmet didėjo ir nuo 19 % 2006 m. pakilo iki 53,3 % 2010 m. pabaigoje.
3. Pradėjus vykdyti LPLVADP sergamumas prostatos vėžiu 50-74 metų vyrų grupėje išaugo 134 %, nuo 1281 atvejo 2005 metais iki 3001 atvejo 2007 m.
4. Nagrinėjant LPLVADP patikros skvarbą skirtingo amžiaus vyrų grupėse po penkerių metų 65-75 metų vyrų grupėje registruotas didžiausias rodiklis viršijantis 60 %, o mažiausia 35 % skvarba buvo 50-54 metų vyrų grupėje.
5. LPLVADP padidino 50-74 metų vyrų sergamumą II stadijos prostatos vėžiu: augimas buvo ryškiausias 65-74 metų vyrų grupėje (2006–2009 m. pagal

LPLVADP nustatyta 2613 atvejų), jaunesnių vyrų grupėje atvejų skaičius buvo mažesnis ir kito ne taip ryškiai.

6. Sergamumas III stadijos prostatos vėžiu Lietuvoje ryškiausiai mažėja 65-74 metų vyrų grupėje nuo 2008 m. (2009 m. nustatyta 331 atvejis, arba 19,7 % mažiau nei prieš metus), o kitose amžiaus grupėse stabilizavosi.
7. LPLVADP lemia mažėjantį prostatos vėžio užleistumą, o tai leidžia tikėtis, kad mirtingumas nuo šios ligos mažės.

### **Praktinės rekomendacijos**

1. Duomenų bazė, jungianti Lietuvos vėžio registro ir Valstybinės ligonių kasos duomenis, turi būti atnaujinama ne rečiau kaip kartą per metus, sudarius įstaigų tęstinio bendradarbiavimo sutartį, ir gali būti sėkmingai naudojama tolesnei LPLVADP efektyvumo analizei.
2. LPLVADP skvarbą 50–60 metų vyrų grupėje tikslia didinti papildomomis vyrų informavimo priemonėmis, skatinančiomis profilaktiškai apsilankyti pas bendrosios praktikos gydytoją.
3. Didėjant lokalaus prostatos vėžio atvejų skaičiui, būtina aktyvios stebėsenos dėl prostatos vėžio protokolą įtraukti į ligos gydymo metodiką, numatant atitinkamą ambulatorinės paslaugos apmokėjimą.

### **TRUMPA INFORMACIJA APIE AUTORIŲ**

Robertas Adomaitis gimė 1976 m. gegužės 4 dieną Vilniuje Lietuvoje. Baigęs Vilniaus 34-ąją vidurinę mokyklą studijavo Vilniaus universiteto medicinos fakultete. Medicinos gydytojo diplomą įgijęs 2000 m. savo studijas tęsė vienerių metų internatūroje. Medicinos specializacijos studijas Robertas Adomaitis tęsė bendrosios chirurgijos rezidentūroje, o nuo 2003 m. urologijos rezidentūroje. Urologijos rezidentūros metu 2004 m. jis 9 mėnesius stažavosi Oksfordo Radcliff ligoninės urologijos skyriuje. Baigęs rezidentūros studijas 2006 m. Robertas Adomaitis įgijo gydytojo urologo kvalifikaciją. Nuo 2007 m. dirba Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų urologijos centre gydytoju urologu. Daktaro disertaciją Robertas Adomaitis rengė Vilniaus universiteto

medicinos fakultete 2007-2011 m. Svarbiausia jo mokslinio darbo kryptis – prostatos vėžio ankstyvos diagnostikos priemonės ir jų valdymas, mažinant prostatos vėžio užleistumą. Nuo 2004 m. Robertas Adomaitis yra aktyvus Lietuvos urologų draugijos narys, taip pat Europos urologų asociacijos narys. Su bendraautoriais yra paskelbęs penkis mokslinius straipsnius recenzuojamuose tarptautiniuose ir Lietuvos mokslo leidiniuose. Robertas Adomaitis yra vedęs ir augina vieną sūnų. Laisvalaikiu kartu su žmona mielai dalyvauja sportinio orientavimosi ir multisporto varžybose.