

Eesti Onkoloogide Selts
Eesti Kopsuarstide Selts
Eesti Torakaalkirurgide Selts

Kopsuvähk

EESTI ARST

Eesti Arst 2010; 89(Lisa2)

EESTI ARST

Ilmub alates 1922. aastast | 89. aastakäik/vol 89 | 2010;89(Lisa2):1–96 | Lisa2 | november 2010

KOPSUVÄHK

| | |
|---|-----------|
| Saatesõna A. Altraja, T. Laisaar, J. Jaal | 3 |
| Viimaste aastakümnete suundumused kopsuvähi epidemioloogias J. Jaal, M. Mägi | 5 |
| Suitsetamise roll kopsuvähi tekkes ja edasises haiguskulus A. Kullamaa, J. Jaal | 12 |
| Kopsuvähi sümptomatoloogia ja diagnostika alused A. Altraja, V. Makke, R. Roosipuu | 18 |
| Kopsuvähi lümfogeensete metastaaside diagnoosimise võimalused T. Laisaar, S. Marran, T. Vanakesa | 32 |
| Kopsuvähi TMN-klassifikatsiooni 7. väljaanne I. Almre, T. Vanakesa | 43 |
| Kopsuvähi kirurgiline ravi T. Vanakesa | 48 |
| Minimaalinvasiivse ravi võimalused kopsuvähi korral T. Laisaar | 59 |
| Lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravi J. Jaal, M. Kase | 68 |
| Metastaatilise kopsuvähi ravi J. Jaal | 79 |
| Kopsuvähist tingitud aju- ja luumetastaasid ning pleuraefusioon M. Kase, T. Laisaar, J. Jaal | 88 |

ERINUMBRI TOIMETAJAD: JANA JAAL, TANEL LAISAAR, ALAN ALTRAJA

ABSTRACTS IN ENGLISH

| | |
|---|----|
| Current trends in the epidemiology of lung cancer J. Jaal, M. Mägi | 11 |
| Role of smoking in development and course of lung cancer A. Kullamaa, J. Jaal | 17 |
| Symptomatology of lung cancer and fundamentals of the diagnostics A. Altraja, V. Makke, R. Roosipuu | 31 |
| Diagnostic options of mediastinal lymph node metastases of lung cancer T. Laisaar, S. Marran, T. Vanakesa | 41 |
| The new 7 th edition of the TNM classification of lung cancer I. Almre, T. Vanakesa | 47 |
| Surgery for lung cancer T. Vanakesa | 58 |
| Minimally invasive management options for primary lung cancer T. Laisaar | 67 |
| Treatment of locoregionally advanced lung cancer J. Jaal, M. Kase | 77 |
| Treatment of metastatic lung cancer J. Jaal | 87 |
| Brain metastases, bone metastases and pleural effusion in lung cancer patients M. Kase, T. Laisaar, J. Jaal | 96 |

TOIMETUSKOLLEGIUM (EDITORIAL BOARD)

| | |
|---|--|
| Toomas Asser, MD, PhD, Tartu | Tiit Mathiesen, MD, PhD, Stockholm, Rootsi |
| Jaan Eha, MD, PhD, Tartu | Amos Pasternack, MD, PhD, Tampere, Soome |
| Heli Grünberg, MD, PhD, Tartu | Ants Peetsalu, MD, PhD, Tartu |
| Ruth Kalda, MD, PhD, Tartu | Urmas Siigur, MD, PhD, Tartu |
| Andres Kork, MD, PhD, Tallinn | Raivo Uibo, MD, PhD, Tartu |
| Margus Lember, MD, PhD, Tartu | Anneli Uusküla, MD, PhD, Tartu |
| Rein Lepnurm, PhD, Saskatoon, Kanada | Eero Vasar, MD, PhD, Tartu |
| Ilo-Elmar Leppik, MD, PhD, Minneapolis, USA | Vallo Volke, MD, PhD, Tartu |
| Irja Lutsar, MD, PhD, Tartu | Robert A. Weber, MD, PhD, Temple, USA |
| Helmi L. Lütsep, MD, PhD, Portland, USA | |

TOIMETUS (EDITORIAL)

Andres Soosaar, peatoimetaja (*Editor in Chief*), MD, PhD
Väino Sinisalu, teadustoimetaja (*Scientific Editor*), MD, PhD
Urve Pirso, keeleteoimetaja (*Linguistic Editor*)
Ester Jaigma, keeleteoimetaja (*Linguistic Editor*)
Ele Ainsoo, sekretär (*Secretary*)

Tellimusi on võimalik vormistada ajakirja toimetuses (telefonil 742 7825)
või Internetis www.eestiarst.ee

Toimetuse aadress: Pepleri 32, 51010 Tartu

Kontakt: eestiarst@eestiarst.ee; telefon/faks 742 7825, 516 4584

VÄLJAANDJA (PUBLISHER)

OÜ Celsius Healthcare

Siim Nahkur, vastutav väljaandja (*Responsible Publisher*), siim@celsius.ee

Reklaami tellimine reklaam@celsius.ee

Väljaandja aadress: Olevimägi 16, 10123 Tallinn

Saatesõna

ERINUMBRI TOIMETAJAD

**Alan Altraja¹, Tanel Laisaar²,
Jana Jaal³** – ¹Eesti Kopsuarstide Selts,
²Eesti Torakaalkirurgide Selts,
³Eesti Onkoloogide Selts

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest nii Euroopas, Põhja-Ameerikas kui ka Eestis. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest vaieldamatult esikohal, põhjustades rohkem vähisurmasid kui rinnavähk, jämesoolevähk ning eesnäärmevähk kokku. Eestis haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700 inimest ning sureb Eesti tervisestatistika- ja terviseuuringute andmebaasi andmetel sama haiguse tõttu peaaegu niisama palju mehi ja naisi. Eesti Vähiliit koostöös Sotsiaalministeeriumi ja Tervise Arengu Instituudiga korraldas selle aasta oktoobris rahvusvahelise vähinädala, mis oli suunatud kopsuvähiennetusele ning suitsetamise kui ühe suurima vähi riskiteguri vastu võitlemisele. Kahjuks on pea veerand Eesti täiskasvanud elanikkonnast suitsetajad ning suureks probleemiks on suitsetamise alustamine juba varases noorukieas.

Käesolev Eesti Arsti erinumber „Kopsuvähk“ on valminud Eesti Kopsuarstide Seltsi, Eesti Torakaalkirurgide Seltsi ning Eesti Onkoloogide Seltsi koostöös. Erinumbri eesmärgiks on anda Eesti arstkonnale ülevaade tänapäevastest seisukohtadest kopsuvähi ennetamisel, diagnostikas ja ravis. Artiklites leiavad käsitlemist kopsuvähi epidemiologia ning suitsetamise roll kopsuvähi tekkes ja kulus, samuti kopsuvähi sümptoma-

tologia ja diagnoosimise alused ning kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaanne. Pilt-diagnostika üheks olulisemaks uuenduseks on positronemissioontomograafia kasutuselevõtt kopsuvähi diagnostikas. Kopsuvähi mediastinaalsete lümfogeensete metastaaside diagnostika osas tutvustatakse uut ning mediastinoskoopiaga võrreldes vähem invasiivset uurimismeetodit – endobronhiaalset ultraheliga juhitud transbronhiaalset nõelaspiratsiooni. Eraldi on käsitletud kõiki tänapäevaseid kopsuvähi raviviise: kirurgilist ravi, kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioone ning metastaatilise kopsuvähi medikamentooset ravi. Viimastel aastatel on toimunud olulisi muutusi kõikides nimetatud kopsuvähi raviviisides. Kirurgiline ravi liigub järjest enam minimaalinvasiivsuse suunas, säilitades samas operatsiooni radikaalsuse. Tähtis roll koos kasvaja algkolde eemaldamisega on mediastinaalsel lümfadenektoomial, mis paljuski määrab haiguse edasise prognoosi. Lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravis kasutatakse üha enam samaaegseid kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioone ning medikamentoosne kasvajakvastane ravi tervikuna on muutunud patsiendipõhisemaks ja seeläbi ka tõhusamaks.

Käesolev Eesti Arsti erinumber püüab anda kopsuvähist tervikliku ülevaate, sobides seetõttu ka Tartu Ülikooli arstiteaduskonna üliõpilastele õppevahendiks.

Täname kõiki sponsoreid, kes erinumbri väljaandmist toetasid, ja soovime head lugemist!

jana.jaal@kliinikum.ee

Viimaste aastakümnete suundumused kopsuvähi epidemioloogias

Jana Jaal¹, Margit Mägi² – ¹TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, ²Tervise Arengu Instituut, Eesti Vähiregister

Võtmesõnad: kopsuvähk, epidemioloogia, Eesti

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähkidest nii Euroopas, Ameerikas kui ka Eestis. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades rohkem surmasid kui rinna-, jämesoole- ning eesnäärmevähk kokku. Viimastel aastakümnetel on kopsuvähihaigestumuses märgatud mitmeid trende. Haigestumus meeste seas väheneb, kuid naiste seas see sageneb. Võrreldes varasemate perioodidega on suurenenud adenokartsinoomi osakaal teiste kopsuvähivormide seas. Kuigi suitsetamine on olulisimaks kopsuvähi riskiteguriks, on haigete seas märgatud mittesuitsetajate osakaalu kasvu. Kirjeldatud on uute riskitegurite lisandumist, sh hormoonasendusravi menopausi sümptomite leevendamiseks ning inimese papilloomiviirust. Lisaks esinevad soolised erinevused kopsuvähi ravitulemustes ning elulemuses, andes eelise naissoole. Loodetavasti annavad põhjalikumad teadmised epidemioloogiast meile võimaluse haigestumust vähendada, sest teadaolevatest riskiteguritest hoidumine on parimaks vahendiks kopsuvähi ennetamisel.

Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest vähkidest nii Euroopa Liidus kui ka terves maailmas. Oma esinemissageduselt jääb Euroopa meestel ja naistel esinev kopsuvähk rinnavähi (13,5% esmasjuhtudest) ning kolorektaalvähi (12,9%) järel kolmandale kohale (12,1%) (1). Ameerika Ühendriikides on kopsuvähk samuti sageduselt kolmas (12,5%), kuid esikohal on eesnäärmevähk (16,7%) ning teisel kohal rinnavähk (15,3%) (2). Eestis jääb kopsuvähk esmasjuhtude arvu poolest eesnäärmevähi (12,2% juhtudest), nahavähi (v.a melanoom; 11,8%) ning käär- ja pärasoolevähi (10,9%) järel neljandale kohale (9,9%) (3).

Haigestumus kopsuvähki on sagedasem meestel. Rahvusvahelise Vähiuurimise Keskuse (IARC) andmebaasi Globocan 2008. a andmetel on vanuse järgi standarditud kopsuvähi haigestumuskordajad (maailma standardrahvastik) 100 000 mehe või naise kohta Euroopas meestel 48,6 ja naistel 12,4 ning USAs vastavalt 49,5 ja 36,2 (4). Eesti vastavad näitajad aga olid 2006. aastal 53,1 haigusjuhtu 100 000 mehe ja 9,9 haigusjuhtu 100 000 naise kohta (3).

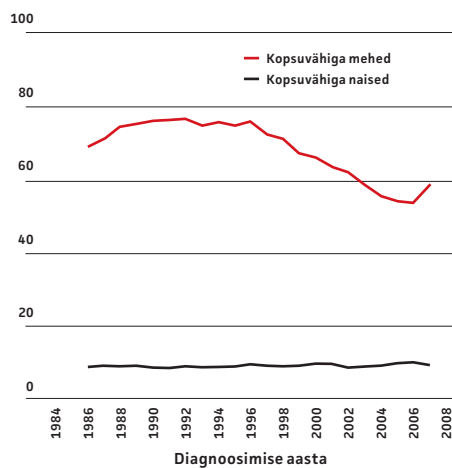
Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades 19,7% kõikidest 2006. aastal ELis aset leidunud vähisurmatest (1). Sarnaselt Euroopaga on kopsuvähk surma põhjusena esikohal USAs, tappes rohkem inimesi, kui rinnavähk, jämesoolevähk ning eesnäärmevähk kokku (2). Kopsuvähihaigestumuses on viimaste aastakümnete jooksul toimunud mitmeid muutusi, mida on käsitletud lähemat allpool.

KOPSUVÄHIHAIGESTUMUS VÄHENEB MEESTEL, KUID SUURENEB NAISTE SEAS

Alates eelmise sajandi seitsmekümnendatest on kopsuvähi esinemissageduses toimunud märkimisväärsed muutusi. Kopsuvähk sagesis meestel Taanis, Soomes, Saksamaal, Itaalias, Hollandis, Šveitsis ja Inglismaal kuni kaheksakümnendateni ning enamikus Lõuna- ja Ida-Euroopa maades kuni hiliste kaheksakümnendate ja üheksakümnendateni (5). Pärast haigestumise stabiilse taseme saavutamist eelmise sajandi kaheksakümnendatel või üheksakümnendatel aastatel on enamikus Euroopa riikides meeste kopsuvähi esinemissagedus vähenenud. Sarnast trendi on märgata ka USA meeste puhul. Heledanahalistel USA meestel suurenes kopsuvähi esinemissagedus kuni kaheksakümnendate alguseni (68 haigusjuhtu 100 000 mehe kohta) (6) ja tumedanahalistel meestel kuni kaheksakümnendate lõpuni (92 haigusjuhtu 100 000 mehe kohta), seejärel aga on haigestumus olnud pideva kahanemistendentsiga (6).

Kuigi kopsuvähi esinemissagedus naistel jääb märkimisväärselt alla esinemissagedusele meestel, ei ole naiste kopsuvähihaigestumus paljudes riikides seni stabiilseks muutunud. Vastupidi, viimastel aastakümnetel on märgatud pidevat naiste kopsuvähihaigestumuse kasvu nii enamikus Euroopa riikides (5) kui ka USA (1973–77: 20 haigusjuhtu 100 000 naise kohta; 1988–92: 34,7 / 100 000; 2008: 36,2 / 100 000) (4, 6). Eesti meeste ja naiste haigestumuskordajad on graafiliselt esitatud joonisel 1. Nagu jooniselt näha, on ka Eesti meeste kopsuvähi haigestumuskordajad suurenenud kuni üheksakümnendate alguseni (1991. aastal 76,2 / 100 000). Alates üheksakümnendate teisest poolest on meeste kopsuvähi esinemissagedus sarnaselt teiste Euroopa riikidega olnud vähenemistendentsiga (2006. aastal 53,1 / 100 000). Võrreldes 2006. aastaga on 2007. aasta meeste haigestumuskordaja aga pisut suurenenud (58,2 / 100 000). Vastupidi Euroopa ja USA

naistele on Eesti naiste kopsuvähi haigestumuskordajad pika perioodi vältel püsinud suures osas stabiilsena, jäädes ajaperioodil 1986–2007 vahemikku 8,0–9,3 / 100 000 naise kohta. Viimaseid haigestumussuunade ja ajatrende Eestis (alates 2000. aastast) tuleb aga tõlgendada ettevaatusega, sest käesoleval kümnendil puuduvad vähiregistri andmebaasis arstlike surmatõendite alusel registreeritud vähijuhud (3).



Joonis 1. Kopsuvähi standarditud haigestumuskordajad Eestis aastatel 1986–2007.

ADENOKARTSINOOMI OSAKAAL SUURENEB

Janssen-Heijnen kaasautoritega on kirjanduse (6) ning Euroopa vähihaigestumuse ja -suremuse andmebaasi EURO CIM (5) toel uurinud viimastel aastakümnetel aset leidnud muutusi kopsuvähi histoloogiliste vormide esinemises. Analüüsis tuuakse välja, et adenokartsinoomi osakaal on nende hulgas muutunud aja jooksul järjest suuremaks. Euroopa ning Austraalia meestel on kõige sagedasemaks kopsuvähi histoloogiliseks vormiks lamerakuline vähk, kuid Põhja-Ameerika meestel on esikohale kerkinud adenokartsinoom. Naiste puhul on sagedamini esinevaks kopsuvähivormiks tõusnud samuti adenokartsinoom ja seda nii Euroopas, Austraalias kui ka Põhja-Ameerikas. Kõige suuremat adenokartsinoomi

noomi esinemise kasvu on täheldatud just Ameerika naistel (7). Adenokartsinoom moodustab naistel ligikaudu kolmandiku kõikidest kopsuvähkidest, kuid meestel seevastu ainult 15–25% (5).

Eesti Vähiregistri andmetel on morfoloogiliselt kinnitatud (histoloogiline ja/või tsütoloogiline uuring) kopsuvähijuhtude osakaal Eestis ligikaudu 80%. Kopsuvähi erinevate histoloogiliste vormide jaotus meestel ja naistel ajaperioodil 2003–2007 on esitatud joonisel 2. Kõige sagedasemaks kopsuvähi histoloogiliseks vormiks Eestis meestel on lamerakuline vähk, moodustades nimetatud ajaperioodil 39% kõikidest esmasjuhtudest. Sellele järgnevad väikerakuline kopsuvähk (16%), adenokartsinoom (12%) ning suurakuline vähk (6%). Kõige sagedasemaks histoloogiliseks kopsuvähivormiks Eesti naistel on sarnaselt muu maailmaga adenokartsinoom, mis moodustas 29% kõikidest aastatel 2003–2007 diagnoositud kopsuvähi esmasjuhtudest. Adenokartsinoomile järgnes naistel lamerakuline kopsuvähk (18%), väikerakuline (15%) ning suurakuline (8%) kopsuvähk.

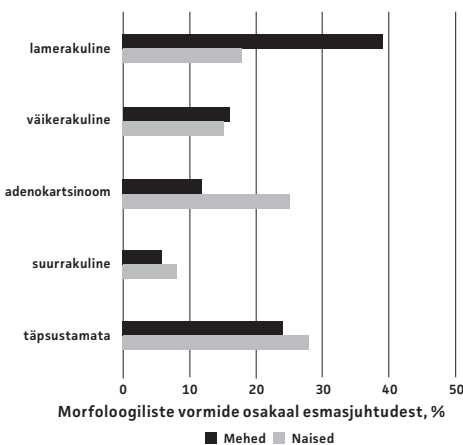
Mõlema soo puhul on täpsustamata morfoloogiaga juhtude osakaal suhteliselt suur (meestel 24% ja naistel 28% kõiki-

dest kopsuvähi esmasjuhtudest). Kuna ravivalikuid tuleb kopsuvähi puhul teha kasvaja histoloogilisest vormist lähtudes, võib täpsustamata morfoloogiaga juhtudel kannatada ravi kvaliteet.

SUITSETAJATE OSAKAAL KOPSUVÄHIHAIGETE SEAS VÄHENEB

Suitsetamine on meestel ja naistel esineva kopsuvähi põhiliseks riskiteguriks (8). Sarnaselt aktiivse suitsetamisega on riskiteguriks ka passiivne suitsetamine (9). Seetõttu on viimastel aastakümnetel pööratud suurt tähelepanu nii suitsetamisest loobumise nõustamisele kui ka võimaluste leidmisele vähendada suitsu kahjulikku toimet selle passiivsel sissehingamisel. Nii näiteks on suitsuvaba poliitika, mis keelab suitsetamise avalikes kohtades, toonud erinevates Euroopa riikides kaasa suitsetajate arvu vähenemise. Braverman kaastöötajatega näitas, et võrreldes eelneva perioodiga vähenes Norras 4 kuud kestnud suitsuvaba poliitika tulemusel suitsetajate hulk 3,6% ning töökohal suitsetajate hulk 6,2% (10). Aastakümnete jooksul (1970–2005) on suitsetajate hulk vähenenud ka USA meeste ja naiste hulgas (1970 suitsetajaid mehi 45%, naised 32%; 2005 vastavalt 25% ja 20%) (11). Tänuvärselt on see viinud kopsuvähi esinemissageduse ja suremuse vähenemiseni, kuid sellele vaatamata püsib kopsuvähk surma põhjusena esikohal nii Euroopas kui ka USAs.

Viimastel aastatel on märgatud trendi, et kopsuvähi esinemissagedus suureneb mittesuitsetajate seas (12). Enamasti esineb mittesuitsetajatel kasvaja histoloogilise vormina adenokartsinoom ning enamasti on mittesuitsetajatest kopsuvähihaiged naised. Hinnanguliselt moodustavad tänapäeval mittesuitsetajad mehed ligikaudu 10% ning mittesuitsetajad naised ligikaudu 20% kõikidest oma soo kopsuvähijuhtudest (13). Kopsuvähi esinemissageduse kasv just mittesuitsetajate hulgas viitab kaudu ka võimalikele muutustele kopsuvähi riskitegurites.



Joonis 2. Kopsuvähi histoloogiliste vormide jaotus Eestis meestel ja naistel ajaperioodil 2003–2007. Eesti Vähiregistri andmed.

SOOLISED ERINEVUSED KOPSUVÄHI RAVITULEMUSTES NING ELULEMUSES

Suured vaatlus- ja väiksemad populatsiooniuringud on järjekindlalt näidanud, et kopsuvähki haigestunud naiste elulemus on parem (19). Cerfolio ja kaastöötajad näitasid üle tuhande patsiendi hõlmanud prospektiivses uuringus, et nii I, II kui ka III staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi puhul oli naiste elulemus võrreldes meestega suurem: 5 aasta elulemus oli I staadiumis naistel 69% vs 64% meestel ($p = 0,034$); II staadiumis 60% vs 50% ($p = 0,042$) ning III staadiumis 46% vs 37% ($p = 0,024$) (20). Samuti näidati, et neoadjuvantse keemiaravi järel oli naiste ravivastus oluliselt parem võrreldes meestega ($p = 0,025$). Ka metastaseerunud, IV staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi puhul on dokumenteeritud naiste pikemat elulemust (21–23), mis omakorda räägib paremast ravivastusest.

Sarnane seaduspärasus kehtib ka väikerakulise kopsuvähi kohta. Wheatley-Price kaastöötajatega näitas 1707 patsienti hõlmanud uuringus, et naiste elulemuse mediaan oli 10,2 kuud vs 9,6 kuud meestel (24). Aasta ja 3 aasta elulemus oli naistel 42% ja 11% võrrelduna 37% ja 7%-ga meestel.

Põhjused, mis tagavad naistel esineva kopsuvähi parema ravivastuse ja seeläbi pikema elulemuse, ei ole teada. Arvatakse, et seda võiksid tingida soolised erinevused kasvaja bioloogilistes, hormonaalsetes ja molekulaarsetes tegurites, kuid kompleksseid uuringuid sellel teemal tehtud ei ole.

KOPSUVÄHI VARAJANE AVASTAMINE JA SÕELUURINGUD

Kopsuvähi ravitulemused on selges sõltuvuses haiguse staadiumist: mida varajases staadiumis haigus avastatakse, seda parem on ravitulemus. Seetõttu on viimastel aastakümnetel pööratud hulgaliselt tähelepanu suitsetamisest loobumise soovitamise kõrval ka kopsuvähi varajasele avastamisele ning sõeluuringutele. Sõeluuringute eesmärgiks on avastada kopsu-

vähk staadiumis, kus patsiendil endal ei esine ühtegi märgatavat haigustunnust. Varajase avastamisega ning adekvaatse raviga oleks võimalik rakendada suuremal hulgal patsientidest tervistavat ravi, oluliselt parandada kopsuvähihaigete prognoosi ning vähendada suremust. Skriininguks kasutatav diagnostiline meetod peaks võimaldama uurida suuri populatsioone, olema patsiendile ohutu ning tervishoiusüsteemile kulutõhus (25).

Varajasemad sõeluuringud, kus on kasutatud perioodilisi röntgeniülesvõtteid kopsudest ning röga tsütoloogilist uuringut, ei ole osutunud efektiivseks (26). Uuematest diagnostikameetoditest on rohkem katsetatud rindkere madaladoosilist spiraalset kompuutertomograafilist (KT) uuringut. Madaladoosilise KT-uuringu puhul on võimalik kopsu uurida kiirelt, sellel on tavaröntgeniga võrreldes suurem tundlikkus ning lisaks annab see tavalise KT-uuringuga võrreldes väiksema kiirguskoormuse (27). Madaladoosilise KT-uuringu kiirguskoormus on võrdne 10 tavaröntgeni kiirguskoormusega, kuid annab ainult 1/10 tavalise KT-uuringu kiirguskoormusest (28).

Henschke ja kaastöötajate avaldatud ning 31 567 inimest hõlmanud uuringus avastati madaladoosilise KT-uuringuga kopsuvähk 484 isikul (29). Avastatud kopsuvähijuhitudest 85% olid I staadiumis ning patsientide 10 aasta elulemus selles grupis, keda ka opereeriti, oli nii suur kui 92%. Seetõttu väideti uuringu kokkuvõttes, et KT-sõeluuringuga on võimalik avastada kopsuvähki, mis on tervistavalt ravitav. Vastupidi eelnevale uuringule ei soovita Jett ja Midthun KT-uuringut rutiinseks kopsuvähi sõeluuringuks, tuues põhjustena välja uuringu suure maksumuse ja kiirguskoormuse ning suure hulga valepositiivsete tulemuste tekitamise (30). Viimane viib omakorda healoomuliste muutuste agressiivse üleravini ning sellest tingitud tüsistuste tekkeni. Kuna kirjanduses kohtab vastakaid arvamusi, ei soovitata praegu madaladoosilisel KT-uuringul

baseeruvad sõeluuringut standardmeetodiks. Loodetavasti annavad lõpliku vastuse arvukad käimasolevad uuringud, kus madaladoosilise KT-uuringu kõrval testitakse sõeluuringute korraldamiseks ka PET-uuringut ja fluorestsents-bronhoskoopiat ning püütakse leida võimalikke verest määratavaid biomarkereid.

Kokkuvõtteks võib öelda, et kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest nii Euroopas, Põhja-Ameerikas kui ka Eestis. Surma põhjusena on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest vaieldamatult esikohal terves maailmas,

põhjustades rohkem vähisurmasid kui rinnavähk, jämesoolevähk ning esnäärmevähk kokku. Seetõttu on äärmiselt oluline pöörata tähelepanu kopsuvähi epidemioloogiale, muutunud trendidele ning riskiteguritele. Teadaolevatest riskiteguritest hoidumine on parim vahend haiguse ennetamiseks. Loodetavasti leitakse käimasolevate suuremahuliste uuringute tulemusel ka sobivaim ja kulutõhus diagnostiline meetod kopsuvähi varajaseks avastamiseks, sest ainult algstaadiumis avastatud kopsuvähk on tervistavalt ravitav.

jana.jaal@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581–92.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106–30.
3. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635–40.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; Jun 17 [Epub ahead of print].
5. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003;41:245–58.
6. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001;31:123–37.
7. Travis WD, Lubin J, Ries L, et al. United States lung carcinoma incidence trends: declining for most histologic types among males, increasing among females. *Cancer* 1996;77:2464–70.
8. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:649–56.
9. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: a pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer* 2004;109:125–31.
10. Braverman MT, Aaro LE, Hetland J. Changes in smoking among restaurant and bar employees following Norway's comprehensive smoking ban. *Health Prom Int* 2008;23:5–15.
11. Eggleston BL, Meireles SI, Flieder DB, et al. Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Semin Oncol* 2009;36:506–15.
12. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007;25:472–8.
13. Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol* 2009;21:99–104.
14. Johnson D, Blot W, Carbone D, et al. Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. In: *Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. Abeloffs Clinical Oncology*, 4 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008:1307–66.
15. Marquez-Garban DC, Chen HW, Goodglick L, et al. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non-small cell lung cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:194–205.
16. Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol*;28:1540–6.
17. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243–51.
18. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:13–8.
19. Fu JB, Kau TY, Severson RK, et al. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127:768–77.
20. Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006;130:1796–802.
21. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
22. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24.
23. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
24. Wheatley-Price P, Ma C, Ashcroft LF, et al. The strength of female sex as a prognostic factor in small-cell lung cancer: a pooled analysis of chemotherapy trials from the Manchester Lung Group and Medical Research Council Clinical Trials Unit. *Ann Oncol*;21:232–7.
25. Obuchowski NA, Graham RJ, Baker ME, et al. Ten criteria for effective screening: their application to multislice CT screening for pulmonary and colorectal cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1357–62.
26. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984;86:44–53.
27. Mulshine JL, Sullivan DC. Clinical practice. Lung cancer screening. *N Engl J Med* 2005;352:2714–20.
28. Berrington de Gonzalez A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345–51.
29. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
30. Jett JR, Midhun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. *Oncologist* 2008;13:439–44.

SUMMARY

Current trends in the epidemiology of lung cancer

Key words: lung cancer, epidemiology, Estonia

Lung cancer is one of the most frequent types of cancer in Europe and North America as well as in Estonia. Lung cancer is the leading cause of death from cancer in the whole world and it is responsible for more deaths than breast, colorectal and prostate cancer combined. Several trends have been noted over the past decades. The incidence of lung cancer is decreasing in men while it is increasing in women. Compared to earlier decades, the proportion of adenocarcinomas among all forms of lung cancer has risen. Although smoking

is the strongest risk factor for lung cancer, the proportion of non-smokers among patients has increased. New risk factors for lung cancer have emerged, e.g. hormonal replacement therapy for menopausal women and human papilloma virus. Additionally, there are gender differences in the treatment outcome and survival of lung cancer, showing female advantage. Better knowledge of the epidemiology of lung cancer and avoidance of known risk factors will hopefully offer novel possibilities to reduce the incidence of this disease.

Suitsetamise roll kopsuvähi tekkes ja edasises haiguskulus

Anneli Kullamaa¹, Jana Jaal² –
¹TÜ Kliinikumi kopsukliinik, ²TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, riskitegurid, suitsetamine

Kopsuvähk on üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid. Igal aastal haigestub maailmas kopsuvähki ligikaudu 1 miljon inimest, sh 750 000 meest ja 250 000 naist. Kopsuvähk on ka peamine kasvajatest tingitud surmapõhjus. Kopsuvähi tekke põhiliseks riskiteguriks on suitsetamine. Eestis suitsetas 2008. aastal igapäevaselt tööealistest inimestest veerand, sealhulgas naisi kaks korda vähem kui mehi (vastavalt 17,1% ja 38,6%). Võrreldes mitesuitsetajatega on suitsetajatel risk haigestuda kopsuvähki 20 korda suurem. Riski suurust mõjutavad nii suitsetamise kestus (aastates) kui ka päevas suitsetatud sigarettide arv. Seega on kopsuvähk suuresti ennetatav haigus. Suitsetamise lõpetamine isegi pärast kopsuvähi diagnoosimist varases haiguse staadiumis parandab märkimisväärselt elulemust.

Kopsuvähk on maailmas esikohal vähiga seonduvate surmade seas. Kui veel 20. sajandi alguses oli kopsuvähk suhteliselt harva esinev haigus, vähem kui 5 juhtu 100 000 inimese kohta (1), siis alates 1930. aastatest on kopsuvähki haigestumus arenenud riikides järsult suurenenud, jõudes sajandi keskpaigaks peamiseks vähiga seon-

duvate surmade põhjuseks meestel (2). Arengumaades oli täheldatav kopsuvähi haigestumuse tõus eelmise sajandi viimastel kümnenditel: 1999. aasta andmetel oli neis riikides 14,1 kopsuvähijuhtu 100 000 mehe kohta (jätkuva kasvutendentsiga), arenenud riikides 71,4 juhtu 100 000 mehe kohta (kahanemistendentsiga). Naiste seas olid vastavad näitajad 5,1 ja 21,2 juhtu 100 000 kohta (3) Arengumaade statistika kitsaskohaks on epidemioloogiliste uuringute vähesus ning ka arstiabi halb kättesaadavus erinevates piirkondades, mistõttu võib osa kopsuvähijuhtusid jääda diagnoosimata ja/või registreerimata.

SUITSETAMINE KUI KOPSUVÄHI PEAMINE RISKITEGUR

Esimesed publitseeritud uuringud, mis kinnitasid, et sigarettide suitsetamine on kopsuvähi peamine riskitegur, pärinevad 1950. aastatest (4, 5). Sigarettide suitsetamine on vaieldamatult kopsuvähi tekke peamiseks riskiteguriks, seda ligemale 90%-l juhtudest nii USAs kui ka teistes riikides, kus elanikkonnal on sarnane suitsetamise harjumus. Kopsuvähi haigestumuse geograafilised erinevused on tingitud suitsetamise levimuse erinevustest piirkonniti. Euroopas on ca 90% meeste uutest kopsuvähijuhtudest seotud suitsetamisega, Lõuna-Euroopas on naistel vastav näitaja 30%, Põhja-Euroopas 73% (6). Kopsuvähi haigestumus peegeldab suitsetamise levimust 20 aastat varasemal perioodil (7). Niisiis on kopsuvähk muutunud 20. sajandi lõpus üheks peamiseks kasvaja

seks, mida on täiesti võimalik ennetada ja seega omakorda vähendada enneaegset suremust.

Sigaretide suitsetamine suurendab riski haigestuda kopsuvähki või südame-vere-soonkonna haigustesse kuni 20 korda (8). Riski suurus suitsetajatel haigestuda kopsuvähki sõltub nii päevas suitsetatud sigarettide arvust kui ka suitsetamise staažist aastates, kusjuures neist viimane on kopsuvähi tekkeriskis isegi suurema tähtsusega. Dolli ja Peto poolt 1978. a Briti arstide seas korraldatud uuringust selgus, et kolmekordistades ööpäevast sigarettide arvu, kolmekordistus risk haigestuda kopsuvähki, ning kolmekordistades suitsetamise kestust, suurenes risk 100 korda (5). See fakt on väga alarmeeriv, arvestades suitsetamise varast algust ja levimuse trende tänapäeva koolinoorte seas nii Euroopas kui ka Põhja-Ameerikas. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel suitsetab maailmas keskmiselt iga kolmas üle 15 aasta vanune inimene. Allaste ja kaasautorite 2008. a publitseeritud andmete (9) alusel alustatakse Eestis nii poiste kui ka tüdrukute hulgas regulaarset suitsetamist ja alkoholi tarvitamist peamiselt 14aastaselt. 10% poistest on juba 12aastaselt olnud regulaarsed suitsetajad, s.t nad on viimase 30 päeva jooksul suitsetanud vähemalt 1 sigareti päevas. Mida varasemas eas alustatakse suitsetamist, seda suurem on hilisemas eas nii suitsetatud sigarettide arv päevas kui ka staaž aastates, samuti kasvab eksponentsiaalselt risk haigestuda varasemas eas kopsuvähki (10). Sigarid ja piibutubakas on samuti kopsuvähi riskiteguriks, kuid nende osatähtsus on väiksem, tulenevalt suitsetamise tehnilistest erinevustest (suitsetamise sagedus, inhalatsiooni sügavus, tõrva kogus) (11). Viimastel aastatel üha enam populaarsust võitnud põsktubaka ja vesipiibu tarbimisega ei saa praegu kindlalt seostada ühegi kopsuvähi histoloogilise alatüübi teket, küll aga põhjustab nende toodete tarbimine nikotiinisõltuvust, millele omakorda võib järgneda igapäevane sigarettide suitsetamine.

Kopsuvähihaigestumus on suurenenud eelmise sajandi teisest poolest, kuigi teadaolevalt on inimesed tubakat suitsetanud juba sajandeid. Üks sagenenud haigestumise peamisi põhjuseid peitub kindlasti sigarettide tööstuslikus masstootmises, kerges kättesaadavuses, suhteliselt odavas hinnas. Just eelmise sajandisse jäävad reklaamikaupaniad olid oma olemuselt agressiivsed, julgustades inimesi tubakatooteid tarbima, ning alustati eeskätt naistele disainitud sigarettide valmistamist jne. Lisaks on 1950. aastatest toimunud muutused sigarettide koostises: üleminek filtrita sigarettidelt filtriga sigarettidele; 1960. aastate keskpaigast on filtritele lisatud ventilatsioonivahendid, mis lahjendavad sigaretisuitsu õhuga; tootmises on mentooliga sigaretid jne. Kõiki neid muutusi on propageeritud suitsetajate tervisele oluliselt väiksema ohuna. Tegelikult saab suitsetaja kergelt sigaretilftri avausi ise sõrmedega sulgeda, mis omakorda suurendab sigaretisuitsu kontsentratsiooni sissehingatavas õhus. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et mentooliga sigarettide tarbijate seas pole risk haigestuda kopsuvähki suurem kui mittementooliga sigarettide suitsetajate hulgas, kuigi mentool soodustab sügavamalt suitsu sissehingamist ja stimuleerib külmaretseptoreid hingamisteedes, mis omakorda vähendab sigaretisuitsu ärritavat toimet hingamisteede limaskestale (12). Mentooliga sigarettidega ei seostata ühegi kopsuvähi spetsiifilise histoloogilise alatüübi teket (13).

Tuntuim ühend sigarettide koostises on nikotiin, mis on võimas sõltuvust tekitav aine. Nikotiin ei kuulu otseselt kartsinogeenide hulka, küll aga võib ta kartsinogeenidele kopsudes kaudselt kaasa aidata, indutseerides rakkude proliferatsiooni, stimuleerides angiogeneesi ja aidates kaasa kasvajakude mittehävimisele vähi kemoteraapia ajal (14). Nikotiini toime on vahendatud nikotiintundlike atsetülkoliini retseptorite kaudu (14). Lisaks nikotiinile on sigaretisuitsust isoleeritud ca 4000 keemilist ühendit (lämmastikuühendid,

metallid (nikkel, kaadmium), poolmetallid (arsen), radioaktiivsed ühendid (poloonium), benseen jt), mis toimivad inimorganismis kas otseste või kaudsete kartsinogeenidena. Tõrvaks nimetatakse sigaretisuitsu kondenseerunud jääki, mis deponeerub sigaretilfiltril sigaretisuitsu osiste kogumina. Tõrv on erinevate keemiliste ühendite segu, mis omakorda on vähi põhjustajateks ja/või soodustajateks (15). Tulenevalt Euroopa Liidus kehtivatest nõuetest on küll vähendatud sigarettides sisalduva tõrva kogust, kuid erinevate uuringute andmetel puudub sellel oluline positiivne efekt suitsetaja tervisele (16). Tuginedes 2004. a USA peakirurgi aruandele (17), võib kokkuvõtvalt öelda, et kuigi viimase 50 aasta jooksul on muudetud sigarettide tootmist, mis on oluliselt vähendanud sigarettide koostises oleva nikotiini ja tõrva sisaldust, ei ole need meetmed kahanendanud kopsuvähki haigestumise riski suitsetajate seas.

PASSIIVNE SUITSETAMINE KUI KOPSUVÄHI RISKITEGUR

Passiivse suitsetamise all mõistetakse mitesuitsetava inimese pikemaegset viibimist keskkonnas, kus suitsetatakse. 1981. aastal publitseerisid Hirayama ja Trichopoulos uuringud, milles näidati, et mitesuitsetavatel naistel, kes on abielus suitsetajast mehega, on 2–4 korda suurem risk haigestuda kopsuvähki kui suitsuvabas keskkonnas elavatel naistel (18). Hilisemad uuringud on kinnitanud, et ligemale 25% kopsuvähijuhitudest mitesuitsetajatel on seotud passiivse suitsetamisega (19).

SUITSETAMISEST LOOBUMISE MÕJU KOPSUVÄHI EDASISELE KULULE

Suitsetamisest loobumisel on alati positiivne mõju kopsuvähi haigestumuse vähenemisele (sh staažikatel suitsetajatel) kõigi peamiste kopsuvähi histoloogiliste tüüpide osas, kuid iseäranis väikerakulise ja lamerakulise kopsuvähi puhul (20). Kümme aastat pärast suitsetamisest loobumist väheneb kopsuvähi risk jätkuvalt suitsetajatega võrreldes poole

võrra. Mida pikem on periood suitsetamisest loobumise järel, seda enam väheneb kopsuvähi risk, kuid olles suitsuvaba ka 40 aastat, on endisel suitsetajal ikkagi suurem risk haigestuda kopsuvähki mitesuitsetajaga võrreldes (20).

Viimastel aastatel on avaldatud rohkelt andmeid selle kohta, et suitsetamine mitte ainult ei soodusta haiguse teket, vaid mõjutab oluliselt ka kopsuvähi prognoosi, sest tubakasuitsus sisalduvad kartsinogeenid toimivad nii vähi esilekutsujana kui ka haiguse kiirendajana (7). Suitsetamisest loobumine vähendab kasvaja progresseerumise tõenäosust, väiksem on selle mõju suremusele südame-hingamisteede haiguste tõttu. Paraku on suitsetamisest loobumise protsess raske ja ebamugav, mistõttu otsustavad paljud patsiendid ka kopsuvähi diagnoosimise järel suitsetamist jätkata.

Ajakirjas British Medical Journal publitseeritud 10 uuringut hõlmava kokkuvõtva artikli tulemuste valguses väidetakse, et inimestel, kes jätkavad varajases staadiumis kopsuvähi diagnoosimise järel suitsetamist, on suurem risk haiguse retsidiiv- või uue esmastuumori tekkeks ja nende seas on suurem ka üldine suremus (21). Väikerakulise vähi lokaalse vormi puhul registreeriti oluliselt rohkem uue esmastuumori juhte 7 a jooksul pärast kopsuvähi diagnoosimist. Kokkuvõttes mõjutab kopsuvähi varajases staadiumis suitsetamisest loobumine oluliselt suremust.

Mitmed kliinilised uuringud on kinnitanud suitsetajatest mitteväikerakulise kopsuvähi haigete seas lühemat elulemust. Nii näiteks on Bryant ja kaastöötajad 730 patsienti hõlmanud retrospektiivses uuringus hinnanud suitsetajate ja mitesuitsetajate 5 aasta elulemust sõltuvalt haiguse staadiumist (22). Suitsetajate 5 aasta elulemus I staadiumis oli 62% versus 75% mitesuitsetajatel ($p = 0,02$), II staadiumis 46% versus 53% ning III staadiumis 36% versus 41%. Samuti näidati, et 5 aasta elulemus oli oluliselt lühem nendel kopsuvähiaigetel, kes olid suitsetanud rohkem

kui 20 nn pakkaastat (1 pakkaasta puhul suitsetatakse 1 pakk sigarete päevas 1 aasta jooksul või näiteks pool pakki päevas kahe aasta jooksul). Ka levinud ning metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi haigete puhul kehtib sama seaduspärasus. Janjigian ja kaastöötajad näitasid 2010 patsienti hõlmanud prospektiivses uuringus, et IIIB ja IV staadiumi puhul oli elulemuse mediaan suitsetajatel 11,3 kuud ning mitesuitsetajatel 17,8 kuud ($p < 0,001$) (3). Kopsuvähihaigetel, kes olid suitsetanud > 15 pakkaastat, oli elulemuse mediaaniks 10,8 kuud, ning nendel, kes olid suitsetanud kuni 15 pakkaastat, 14,6 kuud ($p = 0,03$). Uuringus kinnitati ka suitsetatud pakkaastate ning elulemuse negatiivset korrelatsiooni ($p < 0,001$).

Sarnaselt on suitsetajate lühemat elulemust dokumenteeritud väikerakulise kopsuvähi puhul. Wolfi ja kaastöötajate avaldatud 766 väikerakulise kopsuvähi lokaalse ja levinud vormiga patsienti hõlmanud uuringus näidati, et suitsetajate elulemuse mediaan oli 9,9 kuud võrreldes 13,6 kuuga mitesuitsetajatel (23).

Täpsed põhjused, miks suitsetajatel on elulemus lühem, ei ole teada. Sellegipoolest arvatakse, et tubakasuitsus sisalduvatel kartsinogeenidel on lisaks kasvaja teket soodustavale toimele ka haiguse progressiooni soodustav toime. Samuti võib suitsetamine vähendada kasutuses olevate ravimeetodite efektiivsust. Lisaks on suitsetajatel sagedamini kirjeldatud uute suitsetamisest tingitud kasvajate teket, mis omakorda muudab kasvavastase ravi veelgi keerulisemaks (24). Eeltoodut arvestades võib väita, et suitsetamisest loobumine ei ole tähtis ainult kopsuvähi ennetamisel, vaid on äärmiselt oluliseks sammuks ka kopsuvähi ravis patsientide elulemuse parandamisel.

SUITSETAMISEST LOOBUMINE JA SELLE MÕJU HAIGUSE OPERATSIONIJÄRGSELE KULULE

Suitsetamisest loobumisel vahetus preoperatiivses perioodis (2–8 nädalat) pole seni tõestatud olulist positiivset mõju postope-

ratiivsete respiratoorsete komplikatsioonide vältimisel (21). On publitseeritud ka uurinuid, kus on näidatud vastupidist tulemust, paradoksaalset komplikatsioonide suurenemist, vahetult (mõned nädalad) operatsioonieelses perioodis suitsetamisest loobujate seas. Samas on mitmed uuringud kinnitanud, et jätkuv suitsetamine on postoperatiivsete komplikatsioonide üheks peamiseks riskiteguriks, nende suhteline risk suureneb suitsetajatel 4,3 korda (21). R. Barrera ja kaasautorite uuringus (25) hinnati jätkuva suitsetamise ja suitsetamisest loobumise mõju torakotoomiajärgsele postoperatiivsele kulule 300 patsiendi seas. Uuritavas rühmas oli 21% mitesuitsetajaid, 62% patsientidest olid lõpetanud suitsetamise rohkem kui 2 kuud enne operatsiooni, hiljutisi loobujaid (vähem kui 2 kuud tagasi) oli 13% ning jätkuvalt suitsetajaid 4%. Respiratoorsete komplikatsioonide hulk alarühmades kokku oli vastavalt 8%, 19%, 23% ja 23%. Märkimisväärne oli erinevus jätkuvalt suitsetajate ja mitesuitsetavate patsientide vahel, küll aga puudus erinevus suitsetajate alarühmades. Postoperatiivses perioodis pneumoonia tekke risk oli mitesuitsetajate grupis 3% ja suitsetajatel 11% ($p < 0,05$). Suitsetajate seas oli tüsistuste tekke riskiteguriteks madal kopsude difusioonivõime (D_LCO) ja suitsetamise staaž üle 60 pakkaasta. Ka operatsiooni järel haiglas viibitud päevade arv oli suurim jätkuvalt suitsetavatel patsientidel, väikseim mitesuitsetajatel (vastavalt 9 ja 6 päeva). Uuritavate rühmas oli 3 surmajuhtu, kõik suitsetajad. Uuringu kokkuvõtteks võib öelda, et vahetult enne operatsiooni suitsetamisest loobujate seas ei suurenenud respiratoorsete komplikatsioonide hulk, kuid märkimisväärsed erinevused olid suitsetajate ja mitesuitsetajate seas (25).

Zhou ja kaasautorid on 2006. a avaldanud uuringu kopsuvähi diagnoosimise eelse suitsetamisest loobumise mõjust elulemusele varajases staadiumis kopsuvähi korral (26). Uuringus hinnati seoseid suitsetamisest loobumise ja üldise elulemuse ning

vähiretsiidiivivaba perioodi vahel varajases staadiumis mitteväikerakulise kopsuvähi patsientide seas. Keskmine jälgimise aeg oli 57 kuud. Registreeriti 285 surmajuhtu ja 191 kasvaja retsiidiivi. Jätkuvalt suitsetajate 5 aasta üldine elulemus oli 50%, 1–8 a enne kopsuvähi diagnoosimist suitsetamisest loobunud 54%; 9–17 a enne kopsuvähi diagnoosimist suitsetamisest loobunud 59%, rohkem kui 17 a enne kopsuvähi diagnoosimist suitsetamisest loobunud 58%. Mittesuitsetajatel oli 5 aasta üldine elulemus 76%. Seega parandab suitsetamisest loobumine elulemust varases staadiumis mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel. Mida pikem on suitsuvaba periood, seda parem on elulemus. Lisaks väheneb uue kopsuvähi tekkerisk.

Tubakatoodete tarbimine (eeskätt sigarettide suitsetamine, aga ka passiivne suitsetamine) on otseselt seotud kopsu, suuõõne, kõri, kõhunäärme, maksa, neeru, kusejuha, kusepõie ja emakakaela vähi ning müeloidse leukeemia tekkeriskiga. Suitsetamise laialdane levik ühiskonnas on alates 1950. aasta-

test haigestumust kopsuvähki märgatavalt suurendanud (7). Suitsetamise staaž ja päevas suitsetatud sigarettide arv (väiksema osatähtsusega) on haiguse peamised põhjused tegurid. Seega on tegemist haigusega, mis on ennetatav. Igasugune tegevus, mis ennetab suitsetamisega alustamist just noorte hulgas või toetab suitsetamisest loobumist, on sammuks edasi, et vähendada vähi tekkeriski. See hõlmab nii tubakakontrolli sotsiaalset (nt sigarettide aktsiis, suitsuvaba töökeskkond) kui ka individuaalset poolt (nt suitsetamisest loobumine). Kui sigarettide suitsetamist õnnestuks märkimisväärselt vähendada, võiksime aastakümnete pärast kõneleda kopsuvähist kui harva esinevast haigusest, nii nagu on seda teinud 1912. a Adler. Suitsetamisest loobumisel on positiivne mõju nii vähi tekkeriski vähenemisele, elulemusele haiguse diagnoosimise järel kui ka ravi tulemuslikkusele ning komplikatsioonide vähenemisele. Seega ei ole mitte kunagi liiga hilja suitsetamisest loobuda!

anneli.kullamaa@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Gordon T, Crittenden M. Cancer mortality trends in the United States, 1930 – 1955. *Natl Cancer Inst Monogr* 1961;6:131–350.
- ACS. Cancer facts and figures. Atlanta: American Cancer Society; 1999.
- Pisani P, Parkin DM, Bray F. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18–29.
- Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: a study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1950;143:329–336.
- Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Br Med J* 1954;1(4877):1451–1455.
- Bray F, Sakila R, Ferlay J. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99–166.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S–49S.
- The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90–8416.
- Allaste AA (toim.) Koolinoored ja uimastid: 15–16-aastaste õpilaste legaalsete ja illegaalsete narkootikumide tarvitamine Eestis. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2008.
- Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and life-long non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32:303–13.
- Smoking and tobacco control monograph 9. Cigars: Health Effects and Trends. Bethesda: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1998, publication 98-4302.
- Sidney S, Tekawa IS, Friedman GD. Mentholated cigarette use and lung cancer. *Arch Intern Med* 1995;155:727–32.
- Yang CP, Gallagher RP, Weiss NS. Differences in incidence rates of cancers of the respiratory tract by anatomic subsite and histologic type: an etiologic implication. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1828–31.
- Martinez-Garcia E, Irigoyen M, Gonzales-Moreno O. Repetitive nicotine exposure leads to a more malignant and metastasis-prone phenotype of SCLC: A molecular insight into the importance of quitting smoking during treatment. *Tox Sci* 2010;116:467–76.
- The health consequences of smoking: the changing cigarette; a report of the Surgeon General. Washington: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services; 1981.
- Stratton K, Shetty P, Wallace R. Clearing the smoke: assessing the science base for tobacco harm reduction. Washington: National Academy Press; 2001.
- The health consequences of involuntary smoking: a report of the Surgeon General. Washington: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1986; publication 87–8398.

18. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, et al. Lung cancer and passive smoking *Int J Cancer*. 1981 Jan 15;27:1–4.
19. National Research Council. *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Committee on Passive Smoking*. Washington: National Academy Press; 1986.
20. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120:1577–83.
21. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer. *BMJ* 2010;340:b5569.
22. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest* 2007;132:185–92.
23. Wolf M, Holle R, Hans K, et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC): the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer* 1991;63:986–92.
24. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. *Ann Intern Med* 1993;119:383–90.
25. Barrera R, Shi W, Amar D. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. *Chest* 2005;127:1977–83.
26. Zhou W, Heist RS, Liu G, Park. Smoking cessation before diagnosis and survival in early stage non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2006;53:375–80.

SUMMARY

Role of smoking in development and course of lung cancer

Key words: lung cancer, risk factors, smoking

Lung cancer is a very common form of cancer among the male and female populations; each year approximately 1 million lung cancer cases are diagnosed worldwide. Lung cancer is also the most common cause of cancer death throughout the world. It is well documented that cigarette smoking is the primary cause of lung cancer, making lung cancer a largely preventable disease. In the Estonian adult population, one quarter are smokers, predominantly male (38.6%) versus female (17.1%). Cigarette

smoking causes approximately 90% of lung cancer cases in the United States and other countries where cigarette smoking habits are similar. Compared with never-smokers, smokers have approximately 20 times higher lung cancer risk. The risk of lung cancer among cigarette smokers increases with the duration of smoking and the number of cigarettes smoked per day. Smoking cessation after the diagnosis of early stage lung cancer improves the prognostic outcome.

Kopsuvähi sümptomatoloogia ja diagnostika alused

Alan Altraja¹, Vahur Makke²,
Retlav Roosipuu³ – ¹TÜ kopsukliinik,
²TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus,
³TÜ Kliinikumi patoloogiateenistus

Võtmesõnad: kopsuvähk, sümptomid, metastaasid, paraneoplastilised sündroomid, diagnostika, radioloogiline diagnostika, bronhoskoopia, histoloogiline klassifikatsioon

Kopsuvähi sümptomid on tingitud kasvaja üldisest mõjust, primaartuumorist, intratorakaalsest levikust, sekundaarsetest muutustest, kaugmetastaasidest ja paraneoplastilistest sündroomidest. Haiguse tunnused on mittedetsiifilised: juhtivaks sümptomiks on köha, kuid esinevad ka hingeldus, rindkerevalu, veriköha, kaalulangus, palavik ja nõrkus.

Kopsuvähi diagnostika põhiaspektid on kasvaja kindlakstegemine koos morfoloogilise diagnoosi ja kasvajarakkude detailse patobioloogilise iseloomustusega, haiguse staadiumi määramine ning ravivõimaluste kindlakstegemine patsiendi ravikõlblikkuse kriteeriumide alusel. Radioloogiline uurimine teenib kogu kopsuvähi diagnostikat selle kõikides etappides alates selle avastamisest kuni haiguse staadiumi hindamise ja morfoloogilise diagnoosini. Fiiberbronhoskoopia koos tangbiopsia ja krüobiopsiaga on juhtiv morfoloogilise diagnoosi meetod tsentraalse kopsuvähi korral. Valikmeetodiks

perifeerse kasvaja puhul on piltidiagnostilise kontrolli all tehtud transtorakaalne jämenõelbiopsia, mis tagab meetodi 90–99% tundlikkuse.

KOPSUVÄHI SÜMPTOMID

Kopsude ehituslikud iseärasused loovad keskkonna, milles primaartuumor võib ulatuslikult kasvada ja levida, avaldamata seejuures mingitki tajutavat toimet eluliste funktsioonidele ning mõjutamata retseptoreid, millest haiguse olemasolust teavitavad signaalid võiksid lähtuda. Vaatamata ebasoodsale olukorrale kopsuvähi avastamise aspektist sümptomite alusel on kopsuvähi esmase diagnoosimise hetkel asümptomaatilisi patsiente kõigest 6–13% (1–3). Samas on täiesti asümptomaatiliste patsientide 5 aasta elulemus parem võrreldes nende haigetega, kellel on haiguse avastamise ajal sellele viitavad tunnused olemas (vastavalt 18% ja 12%) (2).

Kopsuvähi sümptomid ja haigustunnused võivad olla tingitud järgmistest asjaoludest:

- kasvaja üldine toime organismile (nn üld- ehk konstitutsionaalsed sümptomid);
- primaartuumori vahetu füüsikaline ja bioloogiline mõju;
- kasvaja intratorakaalne levik, sh hingamisteede obstruktsioon ja suurenenud lümfisõlmed; samuti sekundaarsed muutused kasvajakoes ning selle läheduses;
- kaugmetastaasid;
- paraneoplastilised sündroomid.

Tabel 1. Kopsuvähi korral esineda võivad sümptomid ja haigustunnused ning nende esinemissageduste vahemikud (viidete 11, 55–58 alusel modifitseeritud)

| Sümptom või tunnus | Esinemis-sagedus (%) |
|--|----------------------|
| Respiratoorsed sümptomid | |
| Köha | 8–75 |
| Hingeldus/hingamisraskus | 3–60 |
| Rindkerevalu | 20–49 |
| Veriköha | 6–35 |
| Vilistav või stridorosne hingamine | 0–2 |
| Kopsuvälised ja üldsümptomid | |
| Kaalulangus | 0–68 |
| Luuvalu | 6–25 |
| Trummipulksõrmed | 0–20 |
| Palavik | 0–20 |
| Nõrkus | 0–10 |
| Ülemise õõnesveeni kompressioonisündroom | 0–4 |
| Neelamistakistus või -häire | 0–2 |

Lihtsamalt võib kopsuvähi sümptomeid jagada kopsu- ehk respiratoorseteks sümptomiteks ja üldsümptomiteks (vt tabel 1). Kõiki kopsuvähijuhte arvesse võttes on kõige sagedasemaks sümptomiks köha; muudest respiratoorsetest sümptomitest esineb sagedamini hingeldust, hingamisraskust, rindkerevalu ja veriköha (1, 4, 5). Kõik kopsuvähi sümptomid on diagnoosi silmas pidades väga mittespetsiifilised, neist enamikku seotakse praktikas kallutatult beniigsete diagnoosidega, nende esinemise tõenäosus kõigub suures vahemikus ja neist enamikku tuleb ette vaid väiksel osal kopsuvähihaigetest (vt tabel 1). Kopsuvähi äratundmist soodustab mitme respiratoorse ja üldsümptomi koosesinemine (1, 4).

ÜLDSÜMPTOMID

Üldsümptomite hulka kuuluvad isutus (anoreksia), kaalulangus, kurtumus (kahheksia), ebaselge palavik, nõrkus ning suitsetajatel täheldatav seletamatu suitsetamissoovi kadumine. Isutuse, kaalulanguse ja nõrkuse ilmumine halvendab võrreldes nende puudumisega haiguse prognoosi kõikide kopsuvähistaadiumide korral (2, 6–8). Üldsümptomite tekkemehhanismid on kompleksed, hõlmates kasvajarakkudest

ning sellega piirnevatest reaktiivsetest kudedest pärinevate mediaatorite, samuti kasvaja ainevahetus- ja laguproduktide „ülevoolu” süsteemsesse vereringesse ning nende sekundaarset toimet keha erinevate piirkondade kudedes.

PRIMAARTUUMORIST TINGITUD SÜMPTOMID (9)

Bronhogeense kasvajana alumistes juhtehingamisteedes paiknedes tingib kopsuvähk köha, toimides primaarselt või ümbritseva põletikureaktsiooni vahendusel kõharetseptoritesse juhtehingamisteede epiteelis. Samasugune kasvaja lokaliseerimine võib põhjustada ventilatsioonitakistust ning seeläbi postobstruktiivset pneumooniat (obstruktiiv-atelektaatilist pneumoniiti). Levides regionaalsetesse lümfisõlmedesse, tekitab kasvaja viimaste suurenemist koos survega bronhide kõharetseptoritele. Düspnoe tekib suurenenud limaproductsioonist hingamisteedes ja hingamistakistusest. Kasvaja asetsemine suurema kaliibriga bronhis võib tekitada hingamisraskust või ühepoolselt mõlemas hingamisfaasis kuuldavaid vilesid-kiuneid ehk intrapulmonaalset striidorit. Rindkere düskomfort on verbaalselt halvasti määratletav, see on pigem valusegune vaevus, mida esineb esmaselt kopsuvähiga pöördujatel küllaltki sageli. Rindkerevalu on enamasti tingitud tuumori kasvust parietaalsele pleurale. See on tuim, pideva iseloomuga, halvasti lokaliseeritav ega ole seotud hingamisliigutuste või kehaasendi muutusega ning vajab tihti eristamist stenokardilistest vaevustest. Veriköha on küllaltki sage, kuid esineb pigem verekiududena väljakõhitavates sekreetides ja on harva massiivne. Tüüpiliselt kirjeldavad patsiendid vere eritumist mitmel järjestikusel päeval. Kuna kopsuvähist põhjustatud veriköhaga kaasnevad peaaegu alati iseloomulikud muutused rindkere röntgenogrammil, viitab veriköha kaugelearenenud haigusele. Patsientidest, kellel oli veriköha koos normaalse või iseloomulikkude leidu mittenäitava rindkere-röntgenogrammiga, selgus 5%-l põhjusena kopsuvähk (10).

Arvestades eeltoodut, tekitab verikõha üle 40aastastel endistel või jätkavatel suitsetajatel äärmiselt suure kopsuvähikahtluse isegi juhul, kui nende rindkere röntgenogrammil puuduvad vastavad muutused. Õnneks on verikõha korral patsiendi viivitus arsti poole pöördumiseni teiste kopsuvähisümptomite ilmsikstulekuga võrreldes oluliselt lühem (4).

KASVAJA INTRATORAKAALSEST LEVIKUST PÕHJUSTATUD SÜMPTOMID

Lokaalselt või regionaalselt levinud kopsuvähk põhjustab sümptomeid, mis on tingitud närvisüsteemi komponentide (*n. laryngeus recurrens*, õlapõimik, sümpaatiline piiriväät), rindkereseina ja pleura, kardiovaskulaarsete struktuuride (ülemine õõnesveen, perikard, süda) ja vistseraalsete struktuuride (nt söögitoru) haaratusest.

N. laryngeus recurrens'i halvatus esineb 2–18%-l kopsuvähiga patsientidest. Anatoomilistel põhjustel esineb seda enam vasaku kopsu kasvajat korral, nimelt kulgeb vasakpoolne närv destsendeeruvalt ümber aordikaare, mille läheduses on nii tsentraalsed hingamisteed kui ka regionaalsed lümfisõlmed. Lisaks viitele kasvaja vastavast levikust halvendab *n. laryngeus recurrens*'i halvatus ekspektoreerimise võimet ning suurendab aspiratsiooniriski. Diafragma-närvi kahjustus võib kliiniliselt avalduda hingamispuudulikkuses või selle süvenemises olemasoleva kopsuhaiguse foonil ning on tavaliselt rindkereülesvõttel äratuntav hemidiafragma elevatsioonina. Õlapõimikut kahjustab klassikaliselt Pancoasti ehk *sulcus superior*'i kasvaja, mis kopsu ülasinga tipusegmentidest dorsaalsele levides haarab 8. tservikaalse ja 1.–2. torakaalse närvijuure. Haiguse sellise leviku tagajärjeks on valu, nahatemperatuuri muutused ja skeletilihaste atroofia vastavas innervatsioonipiirkonnas. Horneri sündroom (triaadi kuuluvad unilateraalne mioos ühes ipsilateraalse ptoosi ja higistamise puudumisega näol) tekib sümpaatilise piiriväadi ja *ganglion stellatum*'i kahjustuse korral.

Kasvaja levik rindkereseina põhjustab valu, mida tunneb oma haiguse vältel 50% kopsuvähipatsientidest. Lisaks tuimale, püsivale ja halvasti lokaliseeritavale rindkerevalule võib esineda retrosternaalset valu, mis on tingitud kopsuvärati ja keskeinandi lümfisõlmede suurenemisest. Kui rindkerevalu on siiski terav ja hästi lokaliseeritav, võib see viidata näiteks roidemetastaasile. Viimasel juhul tunneb palpatsioonil pigem hellust või valulikkust, reaalselt pehmekeelset lisamassi leiab harva.

Pleura haaratus tuleb ette 8–15%-l kopsuvähijuhtudest. Klassikalist pleuriitilist rindkerevalu, kus valu oleks pindmine ja seotud hingamisliigutuste/kehaasendi muutustega, kas ei esine või see tekib üksnes lühikeseks ajaks haiguse algaasis ning kaob kohe, kui pleuraõõnde hakkab kogunema vedelik. Pleuraefusioon, mille kliiniliseks väljenduseks on surve-, raskus- või pingetunne vastaval rindkerepoolel ja düspnoe tingituna ventilatsioonitakistusest vedelikekspansiooni tõttu, võib olla nii maligne (kasvajakke sisaldav eksudaat on tingitud kasvaja ekspansioonist pleurale) või nn paramaligne (üldjuhul eksudaat ei sisalda kasvajakke ja on tingitud kasvajast põhjustatud lümfiteede obstruktsioonist tekkinud pleuravedeliku dreanažitakistusest; mõnikord võib lisanduda ka transudatsioon atelektaasist või hüpoproteineemiast).

Ülemise õõnesveeni kompressioonisündroomi põhjustest moodustab kopsuvähk 46–75%, neist kõige sagedamini omakorda väikerakuline kopsuvähk (11–13). Ülemise õõnesveeni kompressioonisündroomi tekke aluseks on kas primaartuumori levik keskeinandisse või parempoolsete paratrahheaalsete lümfisõlmede metastaatilise suurenemine. Iseloomulik on näo, silmalaugude, ülakeha, kaela ja käsivarte turse, nahaaluste veenide dilatatsioon samas piirkonnas; samuti peavalu, pearinglus, uimasus, nägemishäired, kõha ja neelamishäired (13, 14). Düsfaagiat esineb lisaks ülemise õõnesveeni kompressioonisündroomile ka trahhea bifurkatsiooni ehk kariini-

aluste lümfisõlmede suurenemisel, mil tekib surve söögitoru keskmisele kolmandikule. Traheea primaarse kasvaja läbikasv söögitorusse, eriti koos uurise moodustumisega, on siiski harv neelamistakistuse või -häire põhjus.

Kõige sagedasemaks kardiaalse kahjustuse variandiks on primaarse kopsuvähiga patsientidel lümfogeensel teel tekkiv perikardi haaratus, mis põhjustab perikardi efusiooni ja supraventrikulaarseid arütmiaid (15).

Kaugmetastaasidega seotud sümptomid esinevad esmasel pöördumisel ligikaudu kolmandikul patsientidest (9). Peamised kaugmetastaaside märklaud-elundid kopsuvähi korral on kopsud, luud, maks, neerupealised, kõhupiirkonna lümfisõlmed, peaaaju, seljaaju, nahk ja perifeersed lümfisõlmed. Kõige sagedamini annab kopsuvähk luumetastaase lülisambasse ja suurte toruluude proksimaalsetesse osadesse, kuid metastaasid võivad põhimõtteliselt levida kõikidesse luudesse. Luumetastaaside sagedasimaks sümptomiks on luuvalu, mida esmaspöördumisel esineb 25%-l kõikidest kopsuvähipatsientidest (9). Roidemetastaaside korral esineb ka nn pleuriitilise rindkerevalu tüüpi valu. Maksa-metastaasid on sagedased ning seotud halva prognoosiga, ent nihkeid maksafunktsiooni näitajates põhjustavad nad üksnes suure arvu või suurte mõõtmete korral. Sümptomiteks võivad olla nõrkus ja kaalukaotus, surve korral sapiteedele ka mehaaniline ikterus. Metastaase neerupealistes ja kõhu-aordi ümbruse lümfisõlmedes on kirjeldatud kõige enam väikerakulise kopsuvähi korral, ent neid esineb ka muude vähivormide puhul, kokku 25–35%-l patsientidest, kuid neerupealiste funktsioonihäireid nad tavajuhul ei põhjusta. Peaajumetastaase leidub esmaspöördumisel ca 10%-l, kopsuvähi haiguskulu peale kokku aga 25–40%-l patsientidest, kellel nad põhjustavad peavalu, kuid ka iiveldus, oksendamise, neuroloogilised koldeleiuud, krambid, nägemishäired,

segasusseisundid ja isiksusemuutused on päris tavalised. Ajumetastaase täheldatakse rohkem väikerakulise kopsuvähi ja adenokartsinoomi korral, seevastu lame-rakuline kartsinoom annab ajumetastaase harvem. Seljaajumetastaasid esinevad peamiselt neil, kellel leidub ka peaaajumetastaase. Kopsuvähk on primaarkasvajaks 70%-l sümptomaatiliste ajumetastaasidega patsientidest. Perifeersetest lümfisõlmedest on enim kopsuvähist tabatud supraklavikulaarsed lümfisõlmed. Kogu kopsuvähi haiguskulu vältel leiab palpeeritavaid muutusi seal 15–25%-l patsientidest ning nad on sobivaks kasvaja esmase morfoloogilise diagnoosi allikaks (16). Vere laboratoorsetest analüüsides viitavad kaugmetastaaside olemasolule aneemia ja seerumi aluselise fosfataasi, mõnikord ka maksaensüümide aktiivsuse tõus. Kaugmetastaasidest tingitud sümptomite esinemine koos selliste üldsümptomitega nagu isutus, kaalulangus ja nõrkus on eriti halva prognoosi näitajaks (2, 6–8). Kokkuvõtlikult, mida enam on patsiendil kliinilised sümptomid väljendunud, seda suurem on ekstratorakaalsete metastaaside esinemise tõenäosus ning seda põhjendatum on patsiendi põhjalik uurimine nende suhtes (17).

PARANEOPLASTILISED SÜNDROOMID

Paraneoplastilised sündroomid on maliigsete haigustega seonduvad kliinilised fenomenid, mis ei tulene otseselt primaarkasvaja või tema metastaaside füüsikalisest toimest või intoksikatsioonist (18–20). Paraneoplastilised sündroomid võivad tekkida kopsuvähi kõige erinevates staadiumites: nad võivad olla nii haiguse esimeseks kliiniliseks tunnuseks kui ka kujuneda alles haiguse hilisfaasis. Paraneoplastiliste sündroomide spekter on ulatuslik (vt tabel 2) ning nende teket põhjustavad kasvajakud bioaktiivsete ainete (peamiselt hormoonide või põletikumediaatorite) ektoopilise produktsiooniga või kasvaja antigeenide vastaste antikehade ristreaktiivsusega märklaudkudede või -elundite antigeenide vastu.

Tabel 2. Kopsuvähi korral võimalikud paraneoplastilised sündroomid (viidete 2, 59 alusel modifitseeritud)

Endokriinsed sündroomid

Cushingi sündroom (AKTH hüpersekretsioon)
 Antidiureetilise hormooni ebakohase produktsiooni sündroom (SIADH)
 Mittemetastaatiline hüperkaltseemia
 Günekomastia
 Hüperkaltsitoneemia
 LH ja FSH suurenenud sekretsioon
 Hüpopglükeemia
 Hüpertüreoos
 Kartsinoidsündroom
 Hüperkaltseemia, hüpofosfateemia

Neuroloogilised sündroomid

Alaäge sensoorne neuropaatia
Mononeuritis multiplex
 Intestinaalne pseudoobstruktsioon
 Lamberti-Eatoni müasteeniline sündroom (LEMS)
 Entsefalomüeliit, limbiline entsefaliit
 Pahaloomulisest kasvajast tingitud retinopaatia
 Väikeaju degeneratsioon
 Nekrotiseeriv müelopaatia

Skeletisündroomid

Hüpertroofiline osteoartropaatia (HOA)
 Trummipulksõrmed

Renaalsed sündroomid

Glomerulonefriit
 Nefrootiline sündroom

Metaboolsed sündroomid

Laktaatsidoos
 Hüpourikeemia

Süsteemsed sündroomid

Isutus (anoreksia) ja kurtumus (kahheksia)
 Palavik

Kollageen-vaskulaarsed sündroomid

Dermatomüosiit
 Polümüosiit
 Vaskuliit
 Süsteemne erütematoosne luupus

Nahasündroomid

Omandatud *hypertrichosis lanuginosa* (AHL)
Erythema gyratum repens (EGR)
 Multiformne erüteem
 Tüloos (peopesade ja jalataldade hüperkeratoos)
 Erütroderma
 Eksfoliatiivne dermatiit
Acanthosis nigricans
 Sweeti sündroom (äge febriline neutrofiilne dermatoos)
 Pruritus ja urtikaaria

Hematoloogilised sündroomid

Aneemia
 Leukotsütoos ja eosinofilia
 Leukemoidsed reaktsioonid (leukoerütroblastoos)
 Trombotsütoos
 Trombotsütopeeniline purpur

Koagulopaatilised sündroomid

Tromboflebiit, sh Trousseau' sündroom (migreeruv venoosne tromboflebiit)
 Mittebakteriaalne trombootiline endokardiit
 arteriaalse embooliaga
 Dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon (DIK)

FSH – folliikuleid stimuleeriv hormoon; LH – luteiniseeriv hormoon

Hüperkaltseemiat avastatakse 2–6%-l kopsuvähipatsientidest esmaspöörumisel ja tuvastatakse kokku 8–12%-l haigetest kogu haiguskuul vältel. Sagedamini on selle põhjuseks lamerakuline kopsuvähk ning kaasvateks sümptomiteks kõhnumine, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, polüuuria, janu, dehüdratsioon, närvilisus ja segasus. Hüperkaltseemia tekkemehhanismiks on paratüreoidhormoonisarnase proteiini (PTH-rP) produktsioon kasvajakudede (21). PTH-rP seerumitase korreleerub negatiivselt elumuse ja positiivselt luumetastaaside tõenäosusega (22). Antidiureetilise hormooni (ADH) ebakohase produktsiooni sündroomi (SIADH) koos kõrge ADH seerumikontsentratsiooniga, hüponatreemia, madala seerumi osmolaarsusega ja ühes samaaegse normaalse neerude, neerupearliste ja kilpnäärme funktsiooniga leitakse 30–70%-l kopsuvähihaigetest (21), ent olulisi kliinilisi sümptomeid (krambid, desorientatsioon, kooma) esineb vaid 1–5%-l patsientidest (23–25). Eriti iseloomulik on hüponatreemia väikerakulisele kopsuvähile ning selle tekkemehhanismidena tulevad arvesse ADH ektoopiline produktsioon kasvajakudedes (25) ja perifeersetes baroretseptorite stimulatsioonist tingitud hormooni suurenenud vabastamine hüpotalamusest (26). Cushingi sündroom tekib adrenokortikotroopse hormooni (AKTH) ektoopilise produktsiooni tulemusel ja eriti iseloomulik on see väikerakulisele kopsuvähile. Kuigi AKTH seerumikontsentratsiooni suurenemist leitakse kuni 50%-l kopsuvähijuhtudest (21), on selle kliinilisi sümptomeid (nõrkus, lihaste kõhetumine, uimasus, segasus, psühhoosid, tursed, täiskuunägu, hüpokaleemiline alkalooos, hüperglükeemia) vaid 1–5%-l väikerakulise kopsuvähiga patsientidest (27, 28).

Neuroloogilised paraneoplastilised sündroomid esinevad peaaegu eranditult väikerakulise kopsuvähi korral ja ilmnevad 4–5%-l juhtudest (18–20). Nende puhul pannakse diagnoos sündroomi muude võimalike põhjuste (metastaasid, tserebrospinaalsed vaskulaarsed haigused, elektro-

lüütide düsbalanss, infektsioonid ja ravimite kõrvaltoimed) välistamisel. Neuroloogiliste sündroomide väljendumine ei korreleeru kopsukasvaja suuruse või massiga, sageli avastatakse neid piirdunud haigussega patsientidel. Tekkemehhanismideks on peaaegu eranditult autoimmuunreaktsioonid ning põhjuseks valdavalt neuronite tuumavastased I tüüpi antikehad (anti-Hu antikehad), mida leitakse vereplasmas 20%-l väikerakulise kopsuvähiga patsientidest (29, 30).

Hüpertroofiline osteoartropaatia (HOA), mis iseloomustub sümmeetrilise hüppe-, põlve-, randme- või küünarliigeste artropaatia ja luumembraalse proliferatiivse põletikuga pikkades toruluudes ning annab sümmeetrilise liigesevalu ja trummipulksõrmed sidekoe vohamisest sõrmede ja varvaste küünemaatriksi all, võib tekkida kõikide kopsuvähi histoloogiliste vormide puhul, kuid sagedamini lamerakulise vähi ja adenokartsinoomi korral. Tekkepõhjuks on arvatavalt ülemäärane vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori (VEGF) ektoopiline süntees kasvajakudedes (31). Trummipulksõrmi esineb HOAst tunduvalt sagedamini, mitteväikerakulise kopsuvähi korral vastavalt 35% ja < 5%-l juhtudest (32) ning väikerakulise kopsuvähi korral vastavalt 4%-l ja 1%-l juhtudest (32, 33).

Tromboosikalduvust seostatakse ennekõike kopsu adenokartsinoomi esinemisega. Haigetel võib esineda korduvaid tromboose, kusjuures varfariin ei tarvitse tavapäraselt toimida. Aneemia on kopsuvähi kui põhihaiguse luuüdiinfiltratsiooni või tsütostaatikumraviga kaasnev tavaline leid.

KOPSUVÄHI DIAGNOSTIKA ALUSED

Haiguse diagnoosimise käik seab lisaks kopsuvähi kindlakstegemisele endale eesmärgiks selgitada välja olulised ravi-väljavaated määravad asjaolud, sh kasvaja histoloogilise tüübi koos kasvajakudede detailsema iseloomustusega (diferentseerumisaste, erinevate biomarkerite ekspresioon jm); kasvaja staadiumi, tuginedes

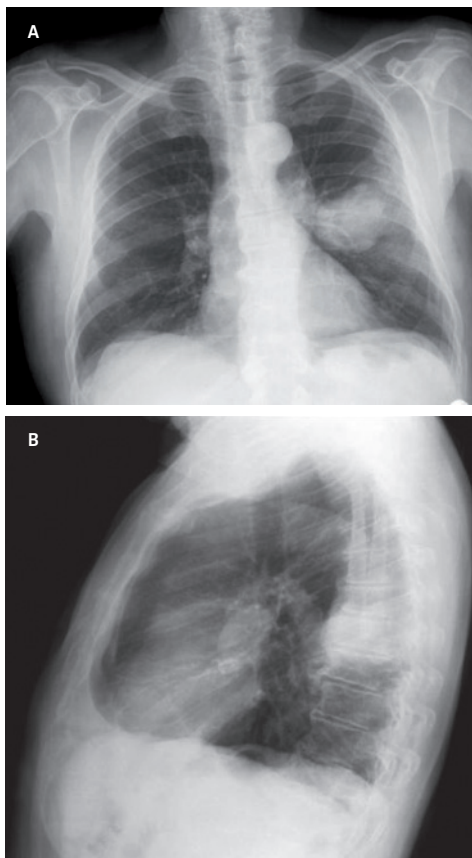
primaartuumori suurusele ja levikule, kaugmetastaaside olemasolule ja paiknemisele; ning patsiendi üldise kliinilise ja funktsionaalse seisundi. Kliinilise haiguspildi selgitamisega paralleelselt on kopsuvähi kindlakstegemisel esiplaanil radioloogilised uuringud.

KOPSUVÄHI DIAGNOSTILINE KUVAMINE

Radioloogi ülesanne kopsuvähi diagnostikas on vastata kindlatele küsimustele (vt tabel 3), milleks praegune radioloogia pakub erinevaid võimalusi. Rindkere ülesvõte (kopsupilt) on hea kättesaadavuse tõttu laialt kasutusel (moodustab ca 35% kõikidest pildidiagnostilistest protseduuridest) (34). Kuigi see võimaldab tavajuhul vastata vaid esimesele püstitatud küsimustest, on just rindkere ülesvõte edasise uurimise käivitajaks. Enamasti on tegemist rohkem või vähem iseloomulike muutustega, mille alusel saab välistada muud diagnoosid ning kahtlustada nii perifeerse kui ka tsentraalse kopsukasvaja olemasolu (34, 35), sealhulgas nii mittespetsiifiliste üldsümptomitega kui ka respiratoorsete sümptomitega patsientidel. Asümptomaatilistel juhtudel võib rindkere ülesvõtte leid olla esimeseks viiteks kopsuvähile üldse. Olulised on radioloogi kogemused ja uuringu ülesehitus: otsesunaalne ülesvõtte üksinda ei ole piisav, vaja läheb ka külgprojektsioonis tehtud ülesvõtet, mida sageli kahjuks ei tehta. Rind-

Tabel 3. Kopsuvähi diagnostikas esitatavad küsimused, millele radioloogilised uuringud peavad andma vastuse

1. Kas on üldse tegemist kasvajalise haigusega?
2. Milline on protsessi täpne lokaliseerimine?
3. Milline on ümbritseva kopsukoe seisund?
4. Kas perifeerse protsessi korral esineb rindkereseina haaratust?
5. Kas tsentraalse protsessi korral esineb selle seotust keskeinandi struktuuridega?
6. Milline on kasvaja sisestruktuur ja vaskularisatsioon?
7. Kas tegemist on primaarkasvaja või metastaasi(de)ga?
8. Kas ja millistes elundites on kaugmetastaase?

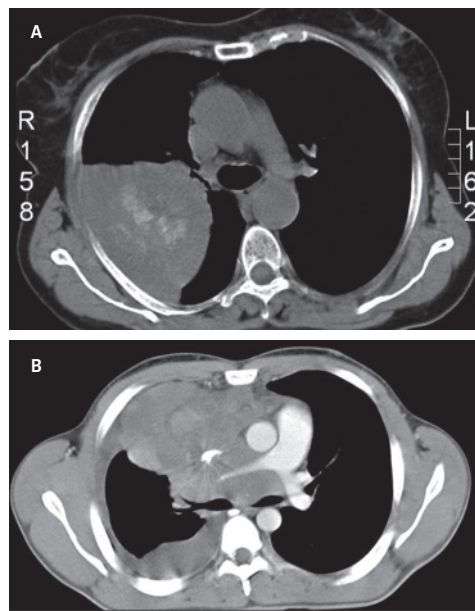


Joonis 1. Rindkere röntgeniülesvõte. A. Otseuunas ülesvõttel nähtav vasakus kopsus tsentraalne lisamass. B. Vasakpoolne külgülesvõte joonisel 1A uuritud patsiendist.

kere ülesvõte ei võimalda üldjuhul hinnata keskseinandi struktuuride seisundit, ent annab piisava info, et kahtlustada lümfisõlmede suurenemist või tsentraalse lisamassi olemasolu (vt joonis 1A ja B).

Kompuutertomograafia (KT) on tõusnud kopsuhaiguste pildidiagnostikas praeguseks nn kuldstandardiks. KT võimaldab vastata peaaegu kõigile tabelis 3 seatud küsimustele. Ühe uuringuga saab hinnata nii primaarkasvajast ennast (suurus, täpsem paiknemine) (vt joonis 2A) kui ka keskseinandi struktuuride, rindkereseina ning kopsukoe seisundit. Samuti on KT sobilik kaugmetastaaside otsinguks (ennekõike kõhupiirkonnas, vaagna- ja skeletis) ning on aluseks kasvaja staadiumi määramisel.

KT natiivuurinaga saab vastunäidustuste puudumise korral kombineerida veenisisesesse kontrastainega kontrasteerimist, mis annab tavauuringuga võrreldes oluliselt rohkem infot ning on kasvaja haiguse diagnostikas vältimatult vajalik (35). KT-uuring kontrastainega võib anda esmase vihje kasvaja koelisele päritolule (vt joonis 2B) või histoloogilisele tüübile: massiivne lümfadenopaatia ja kasvaja esinemine tsentraalselt hilaarse konglomeraadina või keskseinandi invasiooniga toetab väikerakulise kopsuvähi kahtlust (36, 37). Arusaadavalt ei ole KT näol tegemist absoluutse ja ülimusliku meetodiga. Sageli on KTga raske hinnata keskseinandi suurte veresoonte seina haaratust kasvajast (nii selle olemasolu kui ka ulatust), mitte alati ei saa üheselt hinnata keskseinandi lümfisõlmede seisundit kopsuvähi metastaseerumise seisukohast. Vahel ei õnnestu selgitada bronhi-seina malligse haaratuse ning terve koe piiri, raskused tekivad tagumise keskseinandi

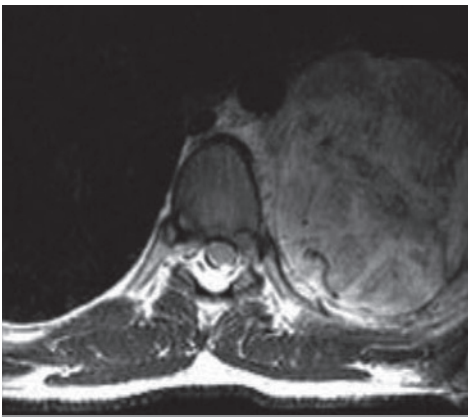


Joonis 2. Rindkere kompuutertomograafia (KT). A. KT-natiivuurin. Paremas kopsus nähtav tsentraalse verdumisega perifeerne neoplasma. B. KT-uuring kontrastainega. Malligse lümfoomiga patsiendil on nähtav massiivne keskseinandi lümfisõlmede suurenemine ja parempoolne pleuraefusioon.

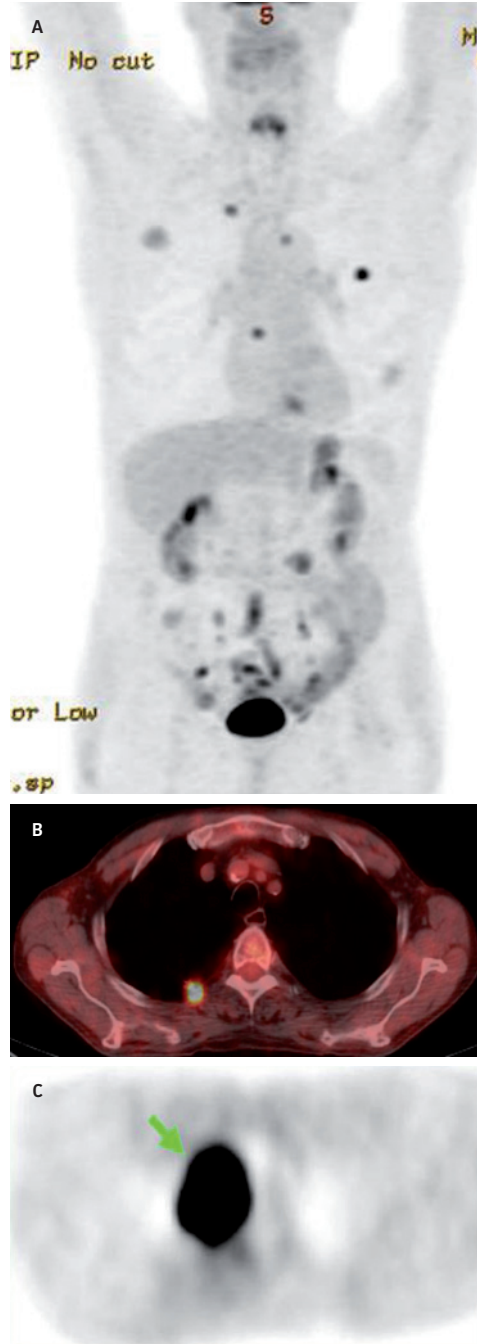
protsesside korral kopsuveenide seina haaratuse määramisega. Eriliseks komistuskiviks on väikesed, alla 5 mm läbimõõduga kolded kopsukoos. Küsimusele, kas tegemist on metastaasidega või mitte, pole sageli üheselt vastata aitavaid kõrvalmuutusi ning määravaks osutub radioloogi kogemus.

MAGNETRESONANTSTOMOGRAAFIA (MRT)

Praegu rutiinkasutuses olevad MRT-skännerid ei sobi õhku sisaldavate struktuuride uurimiseks (38), kuid on keskseisundi protsesside, sealhulgas tsentraalsete veresoonte seina haaratuse hindamisel peendiagnostiliseks vahendiks, kuna toovad hästi välja pehmekoe- lisi ja vaskulaarseid struktuure (vt joonis 3). Ka siin on kasutusel kontrastuuring kombinertult natiivuurinuga. Väga informatiivne on MRT ka rindkereseinas lokaliseeruvate protsesside hindamisel. Tsentraalseid hingamisteid haarava protsessi korral annab MRT KTga võrreldes oluliselt täpsema info selle levikuulatuse kohta, järelikult ka radikaalse kirurgilise ravi võimalikkuse kohta (35, 38). Siiski ei asenda MRT KT-uuringut, kuna MRT puuduseks on hingamisliigutustest tingitud ebatäpsused kasvaja massi ja lümfisõlmede mõõtmete hindamisel (39). Kõige suuremaks probleemiks aga on, johtuvalt seadme chitusest, uuringu halb talutavus klaustrofoobiliste patsientide seas.



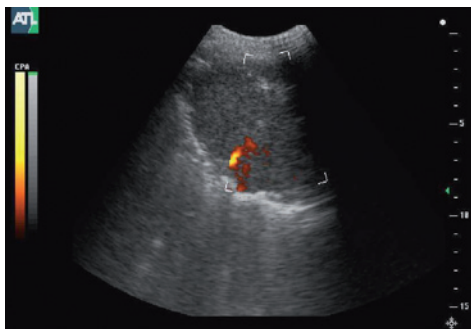
Joonis 3. Rindkere magnetresonantstomograafia. Vasaku kopsu alasagara perifeerne neoplasma, T₂ ehk *spin-spin* relaksatsiooniaja suhtes täsakaalustatud kujutis.



Joonis 4. Positronemissioontomograafiline uuring 2-desoksü-fluoro-D-glükoosiga (FDG-PET). A. Kopsuvähiga patsiendi kogu keha FDG-PET uuringul on nähtavad hulgimetastaasid. B. PET ja KT fusioonkujutis. Perifeerne metastaas paremas kopsus. C. FDG-PET uuringul on noolega tähistatud neoplasma parema kopsu tipuosas.

POSITRONEMISSIONTOMOGRAAFIA (PET)

PET on uus ja eelnimetatutest põhimõtteliselt erinev uuringumeetod, mille tulemiks ei ole varjukujutis (nagu tavaülesvõttel) ega röntgenkiirte neelduvuse ruumilisel erinevusel põhinev kujutis (nagu KT), vaid metabolismi peegeldamine rakutasandil (olemuselt isotoopdiagnostiline uuring). Märkaineks kasutatakse 2-desoksü-fluorod-glükoosi (FDG), mis sisaldab radioaktiivse fluori isotoopi ^{18}F poolestusajaga 110 min (38). PET on väga usaldusväärne meetod pahaloomuliste muutuste tuvastamisel ning kogu keha uuringuna on ta suurepärase vahend kaugmetastaaaside otsinguks (vt joonis 4A). Praegu on FDG-PET täpsem meetod keskseinandi lümfisõlmede maliigse haaratuse ning väikeste (≤ 1 cm) kopsukollete pahaloomulise hindamiseks (vt joonis 4B ja C): väikekollete puhul on meetodi sensitiivsus 96%, spetsiifilisus 88% ja täpsus 94% (35, 38). Nüüdisajal on loodud seadmed, kus on kombineeritud PET ning KT-skanner, mille abil saadakse nii spetsiifilist metabolismi kajastav kui ka anatoomilisi struktuure edastav diagnostiline kujutis. Nimetatud kahe kombinatsiooni nimetatakse fusioonkujutiseks (vt joonis 4B). Sellele vaatamata ei ole PET kopsuvähi esmaseks uuringuks, vaid olemasoleva leiutäpsustamiseks. Meetodi peamised puudused on kõrge hind, raskused FDG kättesaadavusega ning esialgu veel seadmete vähene levik ja seeläbi piiratud kättesaadavus.



Joonis 5. Sonograafia. Perifeerne kopsukasvaja sonograafilisel uuringul.

Sonograafia on laialt kasutatav ja teadaolevalt kahjutu diagnostikameetod, kuna see ei ole seotud ioniseeriva kiirgusega. Paraku saab rindkere puhul uurida vaid nn perifeerseid protsesse (vt joonis 5). Kui haigusliku muutuse ja anduri vahele jääb aereeritud kopsukude, ei ole paraku võimalik diagnostilist kujutist saada. Sonograafial on võimalik hinnata nii lisamoodustise sisestruktuuri kui ka selle vaskulariseeritust. Samuti on võimalik sel puhul kiiresti üle minna biopsiale. Sonograafia on hea meetod ja laialdaselt kasutusel kasvaja metastaaaside otsingul (ennekõike kõhuõõnelundites ja perifeersetes lümfisõlmedes).

Niisamuti nagu teiste haiguste pildidagnostikas kehtib ka kopsuvähi korral lihtne põhimõte, et iga aparaat on vaid nii hea kui selle kasutaja. Lisaks tuleb arvestada uuringute kiirguskoormust, mistõttu ioniseeriva kiirgusega seotud uuringuid tuleb teha nii palju kui vajalik ja nii vähe kui võimalik. Rindkere ülesvõttega võrreldes annab KT-uuring 50 kuni 500 korda suurema kiirguskoormuse. Inimese efektiivne kiirgusdoos peaks 5 aasta jooksul jääma 100 mSv piiridesse (keskmiselt 20 mSv aastas). Ühekordne rindkere KT-uuring natiivis ning veenisisesse kontrasteerimisega annab keskmiselt kiirguskoormuseks juba 30–40 mSv (40). Seega peab iga ioniseerival kiirgusel põhinev uuring peab olema tõesti hoolikalt põhjendatud.

Edasine kopsuvähi diagnostiline

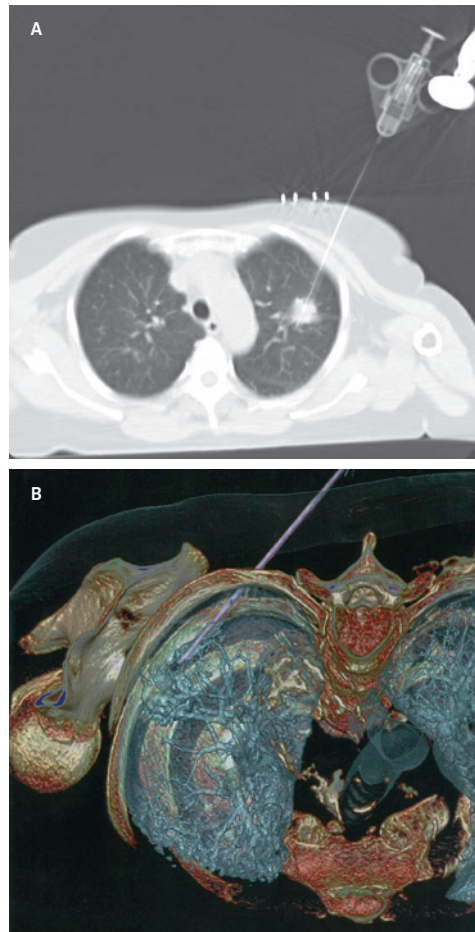
käsitlus on suunatud kasvaja ja selle leviku morfoloogilisele diagnoosimisele eesmärgiga teha kindlaks kasvaja patohistoloogilised detailid, staadium ja patsiendi sobivus erinevate raviviiside rakendamise, eeskätt kirurgilise ravi aspektist. Seejuures taotleatakse iga ettevõetava testi või protseduuri piires maksimaalset diagnostilist tulemit ning raviperspektiivi seisukohast mittevajalike testide ja protseduuride vältimist.

Patsientidel, kellel kliinilis-radioloogiliselt on tsentraalse kopsukasvaja kahtlus, on näidustatud bronhoskoopia koos abimee-

totidega. Nähtavast lesioonist tangbiopsia (soovituslikult vähemalt 3 biopstaati) tundlikkus on 74% (41); loputus- ja haritsütoloogia tundlikkused on väiksemad (vastavalt 48% ja 59%), ent neid meetodeid saab kombineerida tangbiopsiaga. Transbronhiaalne nõelaspirtsioon (TBNA) limaskestaaluse või peribronhiaalse kasvaja puhul suurendab samuti bronhoskoopia väärtust (42). Fiiberbronhoskoopia (FB) käigus krüosondiga võetav krüobiopsia materjal tagab uuringu parima histoloogilise kvaliteedi ja annab 100% lähedale ulatuva tundlikkuse (43). FB-l saab hinnata veel kasvaja kaugust trahhea bifurkatsioonist jm selle leviku aspekte. Üldjuhul võetakse FB ette ka perifeerse kopsukasvaja korral, kus kasvaja ei ole leitav subsegmendi bronhideni ulatuval vaatlusel. Sellistel juhtudel annavad parima diagnostilise tundlikkuse (57%) transbronhiaalsed biopsiad (TBB) ehk nn kaugbiopsiad; samas segmentaarse bronhiloputuse ja bronhoalveolaarse lavaaži (BAL) tundlikkus on 43%. Kui kombineerida TBNA, mille diagnostiline tundlikkus kasvab vastavalt võetavate biopsiatükkide arvule 45%-lt (1 tükk) 70%-ni (6 tükki) (44), bronhiloputuse ja BALiga, võib FB tundlikkus perifeerse kopsuvähi diagnoosimisel küündida 78%-ni (41). FB diagnostiline tundlikkus oleneb siiski perifeerse kasvajakolde suurusest: alla 2 cm ja üle 2 cm kasvaja diameetri korral on meetodi tundlikkus vastavalt 34% ja 63% (41). Tundlikkust suurendab FB koos endobronhiaalse ultraheli (EBUS) juhitud nõelbiopsiaga (EBUS-NA). Sel puhul kaob diagnostilise tundlikkuse sõltuvus perifeerse kasvaja läbimõõdust kuni 3 cm (69–77%) ning ulatub 92%-ni üle 3 cm läbimõõduga kasvajate korral (45). Seepärast soovitatakse EBUS-NA-d ka < 2 cm läbimõõduga perifeersetel kasvajate diagnostikas (41).

Perifeerse kasvaja korral on transthorakaalne jämenõelbiopsia (*core needle biopsy*, CNB) või peennõelaspirtsioon (*fine-needle aspiration*, FNA), mida tehakse pildidiagnostilise seadme kontrolli all, üldjuhul FBst

tundlikumad. Põhimõtteliselt ei leidu rindkeres kohta, kuhu poleks biopsianõelaga võimalik pääseda. Kui kasvaja on kontaktis rindkereseinaga nii, et vahele ei jää õhku sisaldavat kude, on CNB võimalik teha ka sonograafiliselt, ent valdaval osal juhtudest tuleb seda teha siiski KT-uuringu abil. Vaadates staatilist KT-kujutist, tundub protseduuri teostamine enamasti lihtsana. Paraku aga on tegemist elusa inimesega tema hirmude, muude puuduste ja segavate teguritega ning sageli on kahjustuste risk suurem eeldatavast kliinilisest kasust. Biopsianõelaga on vaja liikuda orienteeru-



Joonis 6. Jämenõelbiopsia (CNB) kompuutertomograafilise kontrolli all. A. Perifeerse neoplasma transthorakaalne CNB. B. Kopsukasvaja CNB kompuutertomograafiline 3D-kujutis reaalgas.

valt 5 mm paksuses ruumis (kihis), vahel kuni 20 cm sügavusele (vt joonis 6A). Iga väikseimgi patsiendi liigutus häirib oluliselt protseduuri, suurendades tüsistuste riski ja vähendades sihtkoha tabamise täpsust. Biopsia vajaduse üle otsustab raviarst, kuid selle teostatavuse üle saab otsustada üksnes selle tegelik läbiviija. KT kasutamine biopsia juhtimiseks on muutnud protseduuri oluliselt täpsemaks ja kontrollitavamaks, uuemad skannerid võimaldavad saada isegi reaalaaja 3mõõtmelise (3D) kujutise (vt joonis 6B). CNB vastunäidustused ja tüsistused on toodud tabelis 4. CNB tagab morfoloogilise diagnoosi kuni 99% tõenäosuse (41) ja 96% täpsusega (FNA täpsus 77% (46)). Ei transtorakaalne CNB ega FNA ei sobi kopsuvähi diagnoosi välis-
tamiseks.

Tabel 4. Transtorakaalne jämenõelbiopsia (CNB) vastunäidustused ja tüsistused (viite 60 alusel modifitseeritud)

CNB vastunäidustused

Muutunud rindkere anatoomia
Olemasolev kopsuhaigus, mis muudab tüsistused eluohtlikuks
Kontrollimatu kõha
Mehaaniline ventilatsioon
Patsiendil üks toimiv kops või sellega võrdsustuv situatsioon
Kahtlus veresoonte haiguse suhtes
Putriidne kopsuabstsess
Hüdatiidtsüst
Pulmonaalhüpertensioon
Bulloosne kopsuhaigus
Koagulopaatiaid, trombotsüüte < 50 × 10⁹/l, muud hemorraagilised diateesid

CNB tüsistused

Õhkrind (10–37%)
Verikõha (10–25%)
Kopsuparenhüümi verejooks
Õhkemboolia
Nahaalune õhkemfüseem

Kopsuvähikahtlusega patsientidel, kellel on radioloogiliselt ulatuslik keskseinandi infiltratsioon, soovitatakse diagnostikaks valida konkreetsele patsiendile kõige sobilikum ja turvalisem meetod: kas FB koos TBNAga, EBUS-NA, söögitorukaudse ultraheliga juhitud nõelbiopsia (EUS-NA), CNB, FNA või mediastinoskoopia (MESK) (41). Kui haiguse sellise levikuga patsientidel

kirjeldatud poolinvasiivsed või invasiivsed protseduurid kujutavad endast liigset riski, on soovitatav uurida röga tsütoloogiliselt. Viimane meetod on siiski väga suurtes piirides kõikuva diagnostilise tundlikkusega (42–97%), mis sõltub kasvaja lokalisatsioonist ja võetavate proovide arvust, kuid jääb üldjuhul 68–86% piiresse (vastavalt 1–3 proovi korral) (47). Rõgaproovi positiivsus kasvajarakkude suhtes on tõenäolisem verikõha, väikse FEV₁, suurte (> 2,4 cm läbimõõdus) ja tsentraalselt paiknevate tuumorite puhul (48).

Kopsuvähikahtlusega patsientidel, kellele leitakse üksik kaugmetastaasina trakteeritav muutus, on soovitatav võtta sellest materjal morfoloogilise diagnoosi saamiseks (biopsia või nõelbiopsia). Kui kaugmetastaasideks sobivad koldeid on mitmeid ning nendest morfoloogilise materjali saamine keerukas, on soovitatav rakendada konkreetsele patsiendile kõige sobilikumat ja turvalisemat primaarsele kopsukasvajale suunatud meetodit (FB koos TBNAga, EBUS-NA, EUS-NA, CNB või FNA) (41).

Kui kliinilis-radioloogiliselt esineb põhjendatud alus kahtlustada ennekõike väikerakulist kopsuvähki, tuleks diagnoos kinnitada konkreetse patsiendi ja tema seisundi aspektist lihtsaima meetodiga, kas röga tsütoloogia, pleuraõõne punktsiooni (torakotsenteesi), CNB või FNA, bronhoskoopia koos abimeetoditega (tangbiopsiad, TBNA, EBUS-NA) või EUS-NAga (41).

Kopsuvähikahtlusega patsientidel, kellel on pleuraefusiooni kliinilis-radioloogilised tunnused, tuleb teha diagnostiline torakotsentees koos pleuravedeliku tsütoloogilise ja histoloogilise analüüsiga. Kui morfoloogilised testid pleuravedelikust on negatiivsed vähemalt kahe torakotsenteesi materjalist, on olukorras, kus pleuraefusiooni põhjuse kindlakstegemine on kliiniliselt jätkuvalt oluline, järgmise uuringuna näidustatud (video)torakoskoopia (41).

Negatiivse morfoloogilise tulemuse saamisel mis tahes esialgse sellele suunatud uuringuga on kasvaja kliinilis-radioloo-

lise kahtluse püsimise korral põhimõtteliselt näidustatud edasised uuringud, näiteks annab PET koos kompuutertomograafiaga paljudel juhtudel diagnoosimiseks ja staadiumi määramiseks vajalikku lisateavet. Ent kaaluda tuleb uuringute oodatavat tulemuslikkust ja invasiivsust patsiendi üldise kliinilise seisundi ja raviväljavaadete suhtes ning analüüsida, kui palju ühe või teise uuringu tulemused tegelikkuses raviotsuseid muudavad.

Skeleti stsintigraafiat luumetastaaside diagnostikaks tehakse vastavate sümptomite või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemise korral. Ka peaju KT- või MRI-uuringut tehakse üksnes kesknärvisüsteemi metastaaside kliinilise kahtluse korral. Küll kuuluvad kopsuvähiga patsiendi rutiinuuringute juurde lisaks tavalistele vereanalüüsidele kopsufunktsiooni uuringud (forsseeritud voolu-mahu spiromeetria ja kopsude difusioonivõime määramine *transfer*-testi abil kasvaja opereeritavuse hindamiseks ning kaasuvate, enamasti obstruktiivsete kopsuhaiguste diagnoosimiseks). Kui on patsient onkopsüüfiliseks raviks sobiv, selgitatakse veel tema kardiaalne seisund, samuti hinnatakse tema maksimaalset hapnikutarbimist, koormustaluvust (10 m süstikkäimise test) ja ravigärgset kopsufunktsiooni (49).

Primaarse kopsukartsinoomi diferentsiaaldiagnostikas tulevad arvesse tuberkuloos ja muud põletikulised kopsuhaigused, teiste kasvajate metastaasid, lümfoomid, sarkoidoos, granuloomid, teatud pneumokonioosid, ümaratelektas ja healoomulised kopsukasvajad.

KOPSUVÄHI PATOLOOGIA

Kopsus on enam levinud maliigsed kasvajakud just epiteeliaalsed kasvajakud ehk vähid (vt tabel 5) (50, 51). Lamerakuline ehk skvamöösne kartsinoom pärineb bronhi metaplastilisest lamerakulisest epiteelist. Rakkude vahel on tüüpilised intertsellulaarsed sillakesed ja võib esineda sarvestumist. Nimeetatud tunnused varieeruvad vastavalt

kasvaja diferentseerumisastmele, väljendunud on nad kõrgelt diferentseerunud vähkides ja vaid fokaalselt madalalt diferentseerunud juhtudel. Skvamöössetel vähkidel eristatakse kasvumustri ja rakkude morfoloogia alusel papillaarset, heledarakulist, väikerakulist ja basalooidset varianti (50, 51). Immunohistokeemiliselt on lamerakuline vähk positiivne tsütokeratiin (CK) 5/6 suhtes 90%-l juhtudest; aga CK7 ja vimentiin (mesenhümaalsete kudede üldine marker) on positiivsed 20%-l selle kasvaja juhtudest (52–54).

Väikerakuline kartsinoom koosneb väikestest, vähese tsütoplasma, hüperkromse tuuma ja granulaarse tuumakromatiiniga rakkudest. Rakud võivad olla ümarad, ovaalsed või käevjad. Mitootiline aktiivsus on suur ja kasvaja nekroos on tavaliselt laialdane. Rakud võivad asetada pesadena, väätidena või moodustada rosetjaid struktuure. Kuna kasvaja on tekkinud neuroendokriinsetest rakkudest, on immunohistokeemiliselt enamikul juhtudest positiivsed vastavad markerid: CD56, kromogranin (20%-l juhtudest) ja sünaptofüsiin (80%-l juhtudest). Mesenhümaalsete kudede marker vimentiin ja CK7 on positiivsed 10%-l juhtudest. 10% väikerakulistest kartsinoomidest on negatiivsed kõikide neuroendokriinsete markerite suhtes, kuid kilpnäärme transkriptsioonifaktor 1 (TTF-1) on positiivne kuni 90%-l juhtudest (52–54).

Tabel 5. Kopsude pahaloumulised kasvajakud WHO histoloogilise klassifikatsiooni alusel (viidete 50, 51 alusel modifitseeritud)

Enam levinud (osakaal kopsu pahaloumulistest kasvajatest > 5%)

Lamerakuline ehk skvamöösne kartsinoom
Väikerakuline kartsinoom
Adenokartsinoom
Suurrakuline kartsinoom

Harvem esinevad

Adenoskvamöösne kartsinoom
Sarkomatoidne kartsinoom
Bronhinäärmete kartsinoomid
Mesenhümaalsed pahaloumulised kasvajakud ehk sarkoomid
Maliigsed lümfoproliferatiivsed tuumorid
Idurakulised kasvajakud
Intrapulmonaalsed tümoomid
Melanoomid

Adenokartsinoom on näarmelise diferentseeringuga vähk, kasvumustri alusel eristatakse atsinaarseid, papillaarseid, bronhioloalveolaarseid ja soliidseid kasvaja- ning nende segavariante (50, 51). 80% adenokartsinoomidest koosnevadki mitmest erinevast kasvumustrist, ka diferentseerumisaste on nendes kasvajates piirkonniti tavaliselt väga varieeruv (50, 51). Adenokartsinoomid võivad produtsierida lima (soliidse kasvuga alaliik ja osa bronhioloalveolaarsetest vähkidest), lima esiletoomiseks kasutatakse PAS-värvingut. Immunohistokeemiliselt on adenokartsinoom CK7-positiivne kõikidel juhtudel ja TTF1-positiivne 45%-l juhtudest, valdavalt enam diferentseerunud vähkides (52–54).

Suurrakuline kartsinoom on mittediferentseerunud mitteväikerakuline kopsuvähk, millel puuduvad nii väikerakulise

kartsinoomi, skvamoose kartsinoomi kui ka adenokartsinoomi tunnused. Varasem nimetus suurrakulise kartsinoomil oli anaplastne kartsinoom. Suurrakulise kartsinoomi alatüübid on neuroendokriinne, kombineeritud neuroendokriinne, basaaloidne, lümfoepiteeliomi sarnane, heledarakuline ja vöötlihaskoelise (rabdoide) fenotüübiga vähk (50, 51). Suurrakuline kartsinoom on väga vähe diferentseerunud ning kasvajakarude kuju varieerub vastavalt alatüübile. Üldjuhul on rakud suured, polügonaalised ja pleomorfsed, moodustavad pesasid ja väete. Immunohistokeemilised reaktsioonid varieeruvad olenevalt alatüübist, keskmiselt on CK7 positiivne 50%-l, CK5/6 20%-l, vimentiin 45%-l ja TTF1 15%-l selle kasvaja juhtudest (52–54).

alan.altraja@ut.ee

KIRJANDUS

- Buccheri G, Ferrigno D. Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J* 2004;24:898–904.
- Carbone P, Frost J, Feinstein A. Lung cancer: perspectives and prospects. *Ann Intern Med* 1970;73:1003–24.
- Koyi H, Hillerdal G, Branden E. A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997–1999: gender, symptoms, type, stage, and smoking habits. *Lung Cancer* 2002;36:9–14.
- Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, et al. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax* 2005;60:314–9.
- Hamilton W, Peters TJ, Round A, et al. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax* 2005;60:1059–65.
- Feinstein AR. Symptomatic patterns, biologic behavior, and prognosis in cancer of the lung. Practical application of boolean algebra and clinical taxonomy. *Ann Intern Med* 1964;61:27–43.
- Feinstein AR. Symptoms as an index of biological behaviour and prognosis in human cancer. *Nature* 1966;209:241–5.
- Feinstein AR, Wells CK. A clinical-severity staging system for patients with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:1–33.
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):149S–60S.
- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest* 1997;111:877–84.
- Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest* 1974;65:299–306.
- Van Houtte P, De Jager R, Lustman-Marechal J, et al. Prognostic value of the superior vena cava syndrome as the presenting sign of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Eur J Cancer* 1980;16:1447–50.
- Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome. The myth - the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 Pt 1):1114–8.
- Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena caval syndrome. *J Clin Oncol* 1984;2:961–9.
- Onuigbo WI. The spread of lung cancer to the heart, pericardium and great vessels. *Jpn Heart J* 1974;15:234–8.
- Rohwedder JJ, Handley JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. *Chest* 1990;98:1393–6.
- Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225–30.
- McClelland MT. Paraneoplastic syndromes related to lung cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14:357–64.
- Patel AM, Davila DG, Peters SG. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:278–87.
- Peloso LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85:838–54.
- Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:313–20.
- Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, et al. Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. *Cancer* 2002;95:1706–13.
- Bliss DP, Jr., Battey JF, Linnoila RI, et al. Expression of the atrial natriuretic factor gene in small cell lung cancer tumors and tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:305–10.
- Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, et al. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease stage, response rate, survival, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983;67:971–6.
- Moses AM, Scheinman SJ. Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:489–506.
- Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1669–78.
- Hansen M, Bork E. Peptide hormones in patients with lung cancer. *Recent Results Cancer Res* 1985;99:180–6.

28. Odell WD, Wolfson AR, Bachelot I, et al. Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med* 1979;66:631–8.
29. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543–54.
30. Martinu T, Clay AS. A 50-year-old woman with bilateral vocal cord paralysis and hilar mass. *Chest* 2005;128:1028–31.
31. Olan F, Portela M, Navarro C, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol* 2004;31:614–6.
32. Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. Digital clubbing and lung cancer. *Chest* 1998;114:1535–7.
33. Stenseth JH, Clagett OT, Woolner LB. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis Chest* 1967;52:62–8.
34. Gurney J. *Diagnostic Imaging: Chest*. 1st ed: Amirsys; 2006.
35. Naidich D, Webb W, Miller N, et al. *Computed Tomography and Magnetic Resonance of the Thorax*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
36. Forster BB, Muller NL, Miller RR, et al. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation. *Radiology* 1989;170:441–5.
37. Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW, Jr., et al. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:265–8.
38. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002;19:722–42.
39. Patz EF, Jr., Goodman PC, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1627–33.
40. Reynolds S. The downside of diagnostic imaging. *NCI Cancer Bulletin* 2010;7(2).
41. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):131S–48S.
42. Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest* 1985;88:49–51.
43. Marran S, Almre I, Tamvere T, et al. Cryotechnology-based bronchial biopsies provide high efficiency in diagnosing lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(Suppl1):A5169.
44. Popovich J, Jr., Kvale PA, Eichenhorn MS, et al. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:521–3.
45. Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically. *Chest* 2004;126:959–65.
46. Gong Y, Sneige N, Guo M, et al. Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions: a retrospective comparison of diagnostic accuracy. *Am J Clin Pathol* 2006;125:438–44.
47. Bocking A, Biesterfeld S, Chatelain R, et al. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum. Sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Acta Cytol* 1992;36:37–47.
48. Risse EK, van't Hof MA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987;31:159–65.
49. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17–41.
50. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059–68.
51. Travis W, Brambilla E, Müller-Hermelink H, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC Press; 2004.
52. Leslie K, Wick M. *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach*. London: Churchill Livingstone; 2005.
53. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002.
54. Cagle P, Allen T, Kerr K. *Transbronchial and Endobronchial Biopsies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
55. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320–32.
56. Cromartie RS 3rd, Parker EF, May JE, et al. Carcinoma of the lung: a clinical review. *Ann Thorac Surg* 1980;30:30–5.
57. Grippi MA. Clinical aspects of lung cancer. *Semin Roentgenol* 1990;25:12–24.
58. Karsell PR, McDougall JC. Diagnostic tests for lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:288–96.
59. Scagliotti G. Symptoms, signs and staging of lung cancer. *Eur Respir Mon* 2001;17:86–119.
60. Lechtzin N. Transthoracic needle biopsy. Saadaval <http://mymerck.com/mmpe/sec05/ch047/ch047.html> 2009.

SUMMARY

Symptomatology of lung cancer and fundamentals of the diagnostics

Key words: lung cancer, symptoms, metastasis, paraneoplastic syndromes, diagnosis, radiology, bronchoscopy, histologic classification

The symptoms of lung cancer are caused by the systemic effects of the neoplasm, as well as by the tumor itself, its spread and secondary changes, distant metastases, and paraneoplastic syndromes. The symptoms are nonspecific, cough being the leading symptom, but dyspnea, chest pain, hemoptysis, weight loss, fever, and weakness can also be present.

The diagnostic work-up consists of the diagnosis of primary tumor using morphology and pathobiological characterization of the tumor cells, staging, and allocation to treatment according to the patient's treatability criteria. Diagnostic imaging assists the diagnostic work-up in its all aspects, from the initial diagnosis through staging to morphological diagnosis. Fiberoptic bronchoscopy with attendant procedures (forceps biopsy, cryobiopsy) is indicated to obtain morphology when a central cancer is suspected, whereas imaging-guided core needle biopsy is the method of choice to access peripheral lung cancer, resulting in a diagnostic sensitivity of 90–99%.

Kopsuvähi lümfogeensete metastaaside diagnoosimise võimalused

Tanel Laisaar¹, Sirje Marran²,
Tõnu Vanakesa³ – ¹TÜ Kliinikumi
kopsukliinik, ²PERHi diagnostikakliinik,
³PERHi kirurgiakliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, lümfogeensed metastaasid, morfoloogiline diagnostika, bronhoskoopia, mediastinoskoopia, torakoskoopia

Kopsuvähi staadiumi usaldusväärne diagnostika haigusprotsessi radioloogilise kuvamise ja morfoloogilise tõestusega võimaldab kopsuvähahaigetele parima tõendus põhise ravi määramise ning prognoosi hindamise. Mitteinvasiivsed diagnostikameetodid nagu kompuutertomograafia, magnetresonantstomograafia ja positronemisioontomograafia ei võimalda sageli haiguse lõpliku diagnoosi panekut, kuid annavad väärtuslikku infot invasiivse diagnostikameetodi valikul ja kasutamisel. Kopsuvähist haaratud regionaalsete lümfisõlmede morfoloogilises diagnostikas on kasutusel endoskoopilised ja kirurgilised meetodid. Mediastinoskoopia ja teised väheinvasiivsed kirurgilised meetodid on tänapäeval asendumas endoskoopiliste meetoditega, sh endobronhiaalse ja endoösofageaalse lümfisõlmede ultraheli-nõelaspiratsiooniga. Endoskoopiliste ultraheliuuringute tulemuste efektiivsus kopsuvähi esimeses diagnostikas on võrreldav kirurgiliste meetoditega, kuid tüsistuste tekkimise risk

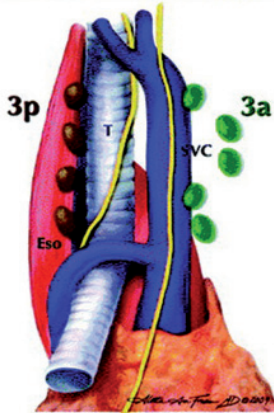
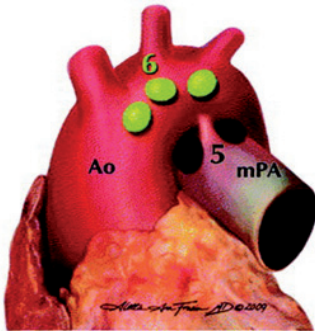
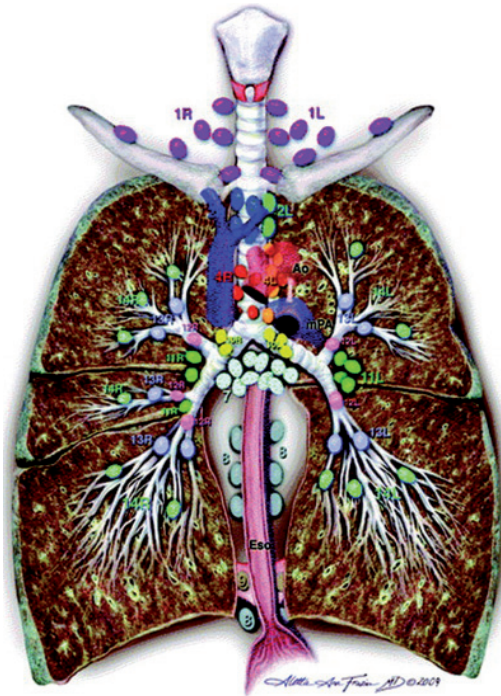
on seejuures väike. Samuti võimaldab kopsuvähi ravieelne keskseinandi lümfisõlmede diagnostika endoskoopilise ultraheliga kasutada kõige tulemuslikumat meetodit, mediastinoskoopiat, korduval mediastinaalsete lümfisõlmede seisundi hindamisel pärast neoadjuvantset keemiaravi. Nüüdisaegse videomediastinoskoopia abil on võimalik lisaks haiguse diagnoosimisele teostada ka mediastinaalset lümfadenektoomiat.

Vaatamata viimaste aastakümnete edusammudele kopsuvähi kompleksses ravis on haigestumus kopsuvähki endiselt peamiseks vähisurma põhjuseks. Haiguse täpse staadiumi määramine on haiguse optimaalse raviplaani koostamise ning kulu prognoosimise aluseks. Seejuures on parimate võimalike ravitulemuste saavutamiseks äärmiselt oluline just keskseinandi lümfisõlmede kasvajalise haaratuse täpne diagnostika.

Kopsuvähi lümfogeense leviku hindamiseks kasutatakse TNM-klassifikatsiooni N-komponenti, mida on lähemalt käsitletud käesoleva ajakirjanumbri kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni tutvustavas artiklis. Täpsemaks kasvaja leviku kirjeldamiseks jaotatakse keskseinandi lümfisõlmed 14 regiooni (vt joonis 1).

Kopsuvähi regionaalsete lümfisõlmede hindamiseks kasutatavad diagnostikameetodid jagatakse tänapäeval kolme rühma:

1. Mitteinvasiivse diagnostika võimalusteks keskseinandi protsesside

**Supraklavikulaarne tsoon**

1. Alumised kaela, supraklavikulaarsed ja jugulum'i lümfisõlmed

ÜLEMISE MEDIASTINUM'I LÜMFISÕLMED**Ülemine tsoon**

- 2R. Ülemised paratracheaalsed (parempoolsed)
 2L. Ülemised paratracheaalsed (vasakpoolsed)
 3a. Prevaskulaarsed
 3p. Retrotracheaalsed
 4R. Alumised paratracheaalsed (parempoolsed)
 4L. Alumised paratracheaalsed (vasakpoolsed)

AORDI LÜMFISÕLMED**Aortopulmonaalne tsoon**

5. Subaortaalsed
 6. Paraaortaalsed (üleneva aordi ja n. phrenicus'e) lümfisõlmed

ALUMISE MEDIASTINUM'I LÜMFISÕLMED**Trahhea bifurkatsiooni alune tsoon**

7. Trahhea bifurkatsiooni alused

Alumine tsoon

8. Paraösofageaalsed (trahhea bifurkatsioonist allpool)
 9. Kopsuligamendi lümfisõlmed

N1 LÜMFISÕLMED**Kopsuvärati ja interlobaarne tsoon**

10. Kopsuvärati lümfisõlmed
 11. Interlobaarsed

Perifeerne tsoon

12. Lobaarsed
 13. Segmentaarsed
 14. Subsegmentaarsed

Joonis 1. Rahvusvahelise Kopsuvähiuuringute Assotsiatsiooni (IASLC) mediastinaalsete lümfisõlmede kaart.

uurimisel on vastava sihtpiirkonna kuvamine erinevate radioloogiliste meetoditega:

- 1.1. kompuutertomograafia (KT),
 - 1.2. magnetresonantstomograafia (MRT),
 - 1.3. positronemissioontomograafia (PET, PET/KT).
2. Väheinvasiivste meetodite hulka arvatakse
- 2.1. endoskoopilised meetodid:
 - 2.1.1. transbronhiaalne nõelaspiratsioon (TBNA – *transbronchial needle aspiration*),
 - 2.1.2. endobronhiaalne ultraheliga juhitud transbronhiaalne nõelaspiratsioon (EBUS-TBNA – *endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration*),
 - 2.1.3. transösofageaalne ultraheliuuring (EUS – *endoesophageal ultrasound*) ja transösofageaalne ultraheliga juhitud peennõelaspiratsioon (EUS-FNA – *endoesophageal ultrasound guided fine needle aspiration*);
 - 2.2. kirurgilised meetodid:
 - 2.2.1. mediastinoskoopia (MESK),
 - 2.2.2. videomediastinoskoopiline lümfadenektomia (VAMLA – *video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy*),
 - 2.2.3. transtservikaalne laiendatud mediastinaalne lümfadenektomia (TEMLA – *transcervical extended mediastinal lymphadenectomy*),
 - 2.2.4. eesmine mediastinotoomia,
 - 2.2.5. videotorakoskoopia (VATS – *video-assisted thoracoscopic surgery*).
3. Invasiivsete meetodite hulka kuulub
- 3.1. torakotoomia (torakotoomiat tänapäeval lümfisõlmede diagnostikas peaaegu ei kasutata, mistõttu meetod siin pikemat kajastamist ei leia).

Radioloogilised uuringud võimaldavad erineva tõenäosusega diagnoosida kopsuvähi lümfogeenset levikut. Nende meetodite suurimaks puuduseks on võimetus kinnitada haigusprotsessi morfoloogiliselt, kuid see on otsustava tähtsusega tõendus põhiste raviotsuste langetamisel. Siiski lähtutakse just KT- ja PET/KT-leiust edasise invasiivse diagnostika planeerimisel. Keskseinandi lümfisõlmede patoloogilise suurenemise korral (suurim mõõde ≥ 1 cm) on koeproovide võtmine obligatoorseks toiminguks haigusprotsessi leviku korrektsel diagnoosimisel (1). Haiguse ravieelse staadiumi usaldusväärne diagnostika haigusprotsessi radioloogilise kuvamise ja morfoloogilise tõestusega võimaldab kopsuvähiga haigetele parima tulemuslikkusega tõendus põhise ravi määramise ja prognoosi hindamise (2).

Viimasel aastakümnel on kopsuvähi leviku määramisel kasutusele võetud uued väheinvasiivsed diagnostilised meetodid. Väheinvasiivne diagnostika on pulmonoloogilises igapäevapraktikas muutunud valdavaks ning selle osaks on ka kopsuvähi diagnostika.

EBUS JA EBUS-TBNA

Endobronhiaalne ultraheliuuring (EBUS) on uus väheinvasiivne endoskoopiline meetod, mis võimaldab hinnata visuaalse ultrahelikujutise abil tsentraalsete hingamisteede valendikuväliseid anatoomilisi struktuure ja ka perifeerseid kopsuparenhüümis lokaliseeruvaid bronhiaalpuuga kontaktis olevaid haiguskoldeid (3). EBUS on murranguliseks muutuseks hingamisteede endoskoopias, ühendades traditsioonilist fiiberoptilist videobronhoskoopiat ja ultraheliga kuvamise tehnoloogiat. Nimeetatud uurimismeetodite samaaegsel kasutamisel laienevad oluliselt hingamisteede haiguslike muutuste uurimise võimalused. EBUS on hingamisteede haiguste diagnostikas kasutusel nii radiaalse meetodina eelkõige perifeersete lesioonide diagnostikas kui ka lineaarse tehnoloogiana just

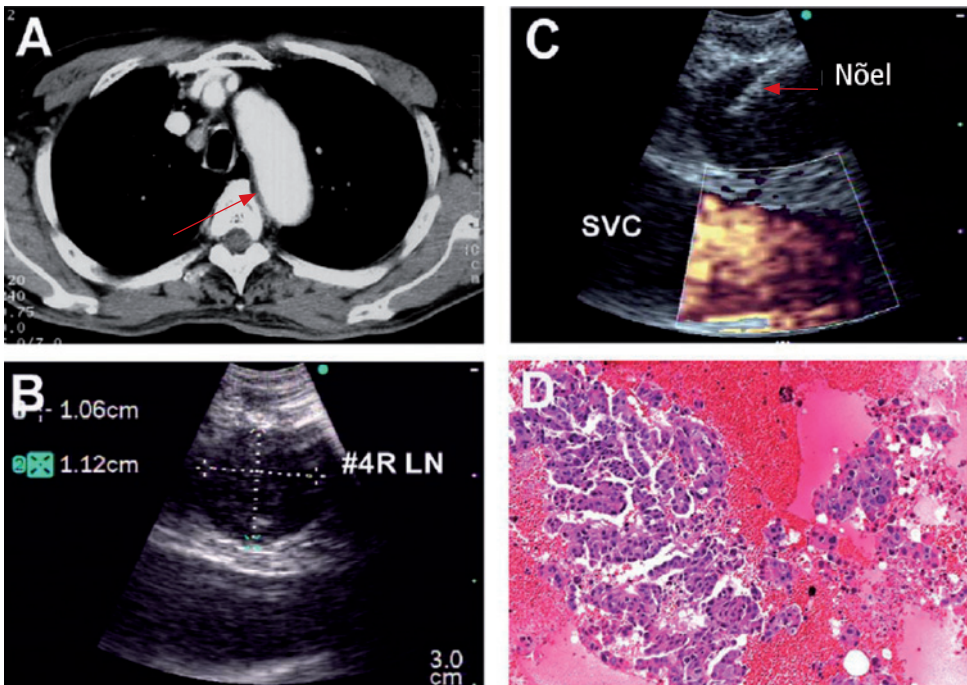
tsentraalsete hingamisteede ümbruses lokaliseeruvate lümfisõlmede diagnostikas (vt joonis 1, regioonid 2– 4, 7, 10 ja 11).

Võrreldes mediastinoskoopiaga on endoskoopilise ultraheli meetod väheinvasiivsem ja võimaldab hinnata lümfisõlmi kõigis tsentraalsete hingamisteedega piirnevates lümfisõlmede regioonides, sealhulgas ka kopsuvärati piirkonnas (N1-regioon). Endobronhiaalse ultrahelikuvamisega juhitud transbronhiaalne nõelaspiratsioon (EBUS-TBNA) on endobronhiaalse ultraheli uuringu täiendus, mis võimaldab samaaegset koematerjali võtmist nimetatud regioonide lümfisõlmedest. EBUS-TBNA kasutamise eelduseks on eelnevalt teostatud KT rindkerest.

EBUS ja EBUS-TBNA tehakse tavaliselt teadvusel patsiendile, kasutades lokaalanesteesiat ja sedatsiooni. Arvestades endoskoopiliste ultraheliprotseduuride kestust ja selleks vajalikku mõõdukat sedatsiooni,

saab teostada enamikul juhtudest protseduuri ambulatoorselt. Alternatiiviks on kasutada üldanesteesiat, mis mõnede autorite hinnangul võimaldab põhjalikumat ja haigele mugavamat uurimist (4). EBUS-TBNA teostamiseks kasutatakse läbi ultrahelibronhoskoobi viidavat spetsiaalset nõela (vt joonis 2). Materjalist, mis aspiratsioonil saadakse, valmistatakse tsütoloogilised äigepreparaadid, samuti sisestatakse osa aspireeritud uurimismaterjalist fiksaatorisse, et moodustada rakukämp, millest valmistatakse rutiinset koetötlust kasutades parafiintsütoplokid. Tsütoplokimeetodi eeliseks on histoloogiliste seerialõikude valmistamise ja lisauurimismetodite, sh histokeemiliste ja immunohistokeemiliste lisavärvingute ning molekulaarsete uurimismetodite kasutamise võimalus.

EBUS-TBNA võimaldab teostada intratorakaalsete N1–3 regiooni lümfisõlmede esmast morfoloogilist diagnostikat, määrata

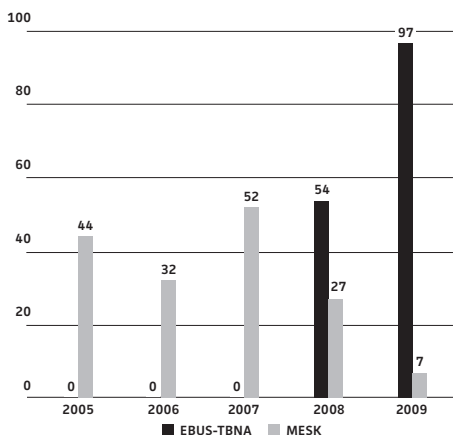


Joonis 2. 78 a meespatsient parema kopsu alasagara perifeerse kopsuvähiga. KT-l on näha suurenenud lümfisõlm paremal trahheobronhiaalnurgas (A). Endobronhiaalse ultraheli abil on see lümfisõlm hästi visualiseeritav (B). EBUS-TBNA abil võetakse materjali lümfisõlmest. Nähtav on nõel lümfisõlmes, lümfisõlme all on Doppleri ultrahelimeetodiga visualiseeritud verevool ülemises õnesveenis (C). Histoloogiliselt oli tegemist adenokartsinoomiga (D).

kopsuvähi staadiumit ja hinnata ravivastust neoadjuvantse kemo- või radiokemoterapia kasutamise järel (vt joonis 2). Hiljutistes metaanalüüsidest on saadud EBUS-TBNA sensitiivsuseks 88–93% (5–7). Probleemiks on aga võrdlemisi suur (kuni 24%) vale-negatiivsete uuringute hulk (7).

EBUS-TBNA tulemuslikkust mõjutavad lümfisõlme suurused, endoskopiisti kogemus ja lümfisõlme punktsioonide arv. Suuremate lümfisõlmede korral on meetodi tundlikkus parem. Siiski on Herth kaasautoritega näidanud, et EBUS-TBNA tundlikkus võib kogunenud endoskopiistide teostatud protseduuridel ulatuda isegi 90%-ni ka ainult 5–10 mm diameetriga PET/KT-uuringu negatiivse leiuga lümfisõlmede diagnostikas (8). Mitmed uuringud on veenvalt näidanud punktsioonide arvu seost tulemuslikkusega, soovitatav on ühte lümfisõlme punkteerida 3 korda. EBUS-TBNA sensitiivsus 1-, 2- ja 3kordsel lümfisõlme punktsioonil on vastavalt 70%, 84% ja 95% (9).

Arvestades EBUS-TBNA suhteliselt väikest negatiivset ennustavat väärtust maliigsete lümfisõlmede diagnostikas, on negatiivse EBUS-TBNA korral näidustatud diagnoosi kinnitamine mediastinoskoopial (7, 10).



Joonis 3. Mediastinoskoopiate (MESK) arvu muutus Põhja-Eesti Regionaalhaiglas aastate kaupa pärast endobronhiaalse ultraheliga juhitud transbronhiaalse nõelaspirtsiooni (EBUS-TBNA) kasutuselevõttu 2008. aastal (11).

EBUS-TBNA on patsiendile ohutu protseduur. Rahvusvahelises erialakirjanduses puuduvad andmed protseduurist põhjustatud surmajuhtumite kohta. On kirjeldatud keskeinandi tsüstide infitseerumist, mis ongi EBUS-TBNA ainsaks suhteliseks vastunäidustuseks.

Eestis on EBUS-TBNA kasutusel Põhja-Eesti Regionaalhaiglas alates 2008. aastast. EBUS-TBNA teostati ambulatoorse protseduurina 14 kuu jooksul 148 patsiendile vanuses 29,6–91,5 aastat. Punkteeriti N1–N3 regiooni lümfisõlmi diameetriga 0,5–5,5 cm. Pärast EBUS-TBNA kasutuselevõtmist vähenes mediastinoskoopiate arv selles haiglas ca 5 korda (vt joonis 3) (11).

Kokkuvõtteks on ultraheliendoskoopia olulisemateks eelisteks minimaalne tüsistuste arv, vähenenud statsionaarsete ravi-juhtude arv (seoses protseduuri teostatavusega ambulatoorselt), väiksemad ravikulud võrreldes invasiivsemate diagnostikameetoditega ning rakendatavus juhtudel, kui invasiivsem meetod ei ole võimalik tingituna uuritava lümfisõlme regiooni keerukusest või selle suurenenud riskist.

EUS-FNA

Transsofageaalne ultraheliga juhitud peen-nõelaspirtsioon (EUS-FNA) võimaldab teostada tagumise keskeinandi paraösofageaalsete lümfisõlmede diagnostikat, mis ei ole võimalik endobronhiaalse ultraheliuuringu ega mediastinoskoopia abil. Ligipäasetavad on lümfisõlmede regioonid 2L, 4L, 5, 7, 8, 9 (12). EUSi läbiviimiseks kasutatakse spetsiaalset ultraheligastrorokooopi. Protseduuri teostab väljaõppinud gastrokopiist ambulatoorse uuringuna, kasutades sedatsiooni ja lokaalanesteesiat. Söögitoruga külgnevaid lümfisõlmi on võimalik endoskoopilise ultraheli kontrolli all punkteerida ja saadud materjali uurida sarnaselt EBUS-TBNA-l võetud materjaliga. EUS-FNA võimaldab punkteerida ka kopsuvähi korral esineda võivat vasaku neerupealise metastaasi, mis võimaldab kinnitada diagnoosi morfoloogiliselt (13).

Siiski ei võimalda EUS-FNA kopsuvähi diagnostikas tähtsate paratrahheaalsete, eesmise keskseinandi ja kopsuvärati piirkonna lümfisõlmede head visualiseerimist, seetõttu on kopsuvähi esimese diagnostikas eelistatud meetodiks EBUS-TBNA (14). EUS-FNA jääb aga väärtuslikuks endoskoopiliseks lisavõimaluseks kopsuvähi paraösofageaalsete lümfogeensete metastaaside diagnostikas.

Hiljutises EUS-FNA metaanalüüsis on enamiku uuringute sensitiivsus 87–100% ja spetsiifilisus 97–100% (12). Väiksem oli EUS-FNA sensitiivsus vaid neis uuringutes, kuhu olid haaratud patsiendid, kelle mediastinaalsed lümfisõlmed KT-uuringu alusel olid normaalse suurusega (< 1 cm) (12).

Uuringu sensitiivsus sõltub ka metastaatiliste lümfisõlmede esinemusest uuritavate patsientide hulgas. Talebian kaasautoritega sai 152 kopsuvähikahtlusega operaabelse patsiendi uurimisel EUSi diagnostiliseks sensitiivsusel lümfogeensete metastaaside diagnostikas 74%; negatiivne ennustav väärtus ja diagnostiline täpsus olid vastavalt 73% ja 85% (13). Analüüsidest patsiente, kel esinesid metastaasid vaid neis lümfisõlmedes, mis on endoösofageaalsel ultraheliuuringul nähtavad, saadi veelgi paremad tulemused (13).

Komplikatsioonide arv EUS-FNA korral on väike, jäädes 0,8% piiridesse. Vaid üksikutes uuringutes on kirjeldatud protseduurijärgset palavikku, kurgu valuikkust ja iiveldust ning oksendamist (12).

TBNA

Transbronhiaalne nõelaspirtsioon (TBNA) on bronhoskoopiline meetodika keskseinandi tuumorite ja lümfisõlmede morfoloogilise diagnoosi kinnitamiseks. Lümfisõlmede lokaliseerimisel ja punkteerimisel lähtutakse rindkere eelnevalt teostatud KT leiust, kuid erinevalt EBUS-TBNAst puudub siin võimalus lümfisõlmede samaaegselt visualiseerimiseks. Tulenevalt eeltoodust on just väiksemate lümfisõlmede korral tõenäosus lümfisõlme tabamiseks ja diagnoosi saamiseks väiksem (15).

TBNA tulemuste metaanalüüsidest on näidatud uuringu sensitiivsusel 39–76% (16, 17). TBNA diagnostilist täpsust on võimalik suurendada, muutes protseduuri standardseks, suurendades protseduuri käigus punkteeritavate lümfisõlmede arvu ja ühe lümfisõlme punktsioonide arvu. Optimaalseks peetakse vähemalt kolme punktsioonikorda ühe lümfisõlme kohta (15). Punktsioonide arvu vähendamine on võimalik, kasutades kohest tsütoloogilist uuringut protseduuri ajal. Patomorfoloogilise analüüsi kättesaadavus bronhoskoopia ajal ei ole aga enamikus haiglates võimalik (18).

TBNA sensitiivsus on sõltuvalt mediastinaalsete lümfogeensete metastaaside esinemusest. Metastaatiliste lümfisõlmedega patsientide suure arvu korral uuritavate hulgas tõuseb ka sensitiivsus (16, 19). Ühe hiljutise uuringu kohaselt oli kogemustega bronhoskopisti teostatud standarditud TBNA diagnostiline väärtus isegi kuni 82%. Määrava tähtsusega on punkteeritavate lümfisõlmede suurus, alla 2 cm diameetriga lümfisõlmede korral on uuringu diagnostiliseks väärtuseks vaid 25% (15). Just neil juhtudel on EBUS-TBNA kindlasti vajalik lümfisõlmede visualiseerimiseks. TBNA eeliseks jääb aga protseduuri lihtsus ja teostatavus rutiinse bronhoskoopia käigus, mis võimaldab paljudel juhtudel kinnitada morfoloogilist diagnoosi ilma järgnevate lisauuringuteta. TBNA korral täheldatakse komplikatsioone keskmiselt 0,3%-l protseduuridest. Sagedamini on kirjeldatud pneumotooraksit, pneumomediastiinomit ja verejooksu (16).

MEDIASTINOSKOOPIA

Mediastinoskoopia juurutas esimest korda Eric Carlens juba 1959. aastal (20) ning see on jäänud siiani kuldstandardiks keskseinandi lümfisõlmede morfoloogilises diagnostikas (21, 22). Mediastinoskoopia, nüüd enamasti videomediastinoskoopia, teostatakse intubatsioonarkoosis operatsioonitoa tingimustes. Tavaliselt viibib patsient

pärast operatsiooni haiglas ühe ööpäeva. Mõnesentimeetrise nahalõike kaudu kaelal sisestatakse pretrahheaalsesse ruumi mediastinoskoop, mille kontrolli all on võimalik võtta biopsiaid või eemaldada täielikult lümfisõlmi histoloogilise diagnoosi saamiseks keskseinandi lümfisõlmede regioonidest 2L, 2R, 4R, 4L, 7 (21). Laiendatud mediastinoskoopia võimaldab ligipääsu ka regiooni 5 ja 6, kuid on tehnilise keerukuse tõttu kasutusel vaid vähestes rindkerekirurgia keskustes (23).

Mediastinoskoopia tulemuslikkus N2–N3 lümfogeensete metastaaside diagnoosimisel sõltub võetud biopsiate arvust ehk saadud koematerjali hulgast (24). Rahvusvaheliste ravijuhendite järgi soovitatakse võtta biopsiaid vähemalt 3–5 erinevast lümfisõlmede regioonist (7, 10). Mediastinoskoopia sensitiivsus on paljude uuringute kokkuvõttes 78% ja valenegatiivsete uurin-gute arv 11% (7).

Videomediastinoskoopia kasutuselevõtt võimaldab võrreldes tavalise mediastinoskoopiaga täielikumat keskseinandi dissektsiooni, mistõttu on mediastinoskoopia sensitiivsus veelgi paranenud, ulatudes keskmiselt 90%-ni (7). Ühes hiljutises uuringus, kuhu oli haaratud 500 kopsuvähi-ga patsienti, kellele teostati kas tavaline või videomediastinoskoopia, saadi uuringu sensitiivsuseks vastavalt 92,2% ja 95% (25). Tähelepanuväärselt suur oli ka nii tavalise kui ka videomediastinoskoopia negatiivne ennustav väärtus, vastavalt 95,7 ja 98,6% ning diagnostiline täpsus vastavalt 97,2 ja 98,9% (25). Erinevused ei olnud statistiliselt olulised, kuid selge trend oli videomediastinoskoopia kasuks, iseäranis just trahhea bifurkatsiooni aluste lümfisõlmede diagnostikas. Nimetatud anatoomiliselt komplitseeritud regioonis tulevad eriti hästi esile videotehnika eelised, mis tagavad kirurgile parema ülevaate operatsiooniväljast.

Mediastinoskoopiaga kaasnevate tüsistuste arv on väike: keskmiselt 2%. Postoperatiivne suremus on 0,08% (7)

VAMLA

Kasutades videomediastinoskoopi, on võimalik bioptaatide võtmise asemel eemaldada täielikult kõik mediastinoskoopial kättesaadavate regioonide lümfisõlmed (26). Mediastinoskoopiline lümfadenektoomia (VAMLA), mida esimest korda kirjeldas saksa rindkerekirurg Martin Hürtgen, sarnaneb torakotoomial teostatava lümfadenektoomiaga. Lähtudes regiooni anatoomilistest piiridest (trahhea, peabronhid, ülemine õõnesveen, *v. azygos*, kopsuarter, söögitoru, *n. laryngeus recurrens sinister*), eemaldatakse mediastinaalne koestik koos lümfisõlmedega. Selline mediastinoskoopiline lümfadenektoomia suurendab omakorda mediastinoskoopia diagnostilist täpsust (26, 27). Kui kirurg on eemaldanud VAMLA käigus kõik planeeritud lümfisõlmede regioonid, saavutatakse uuringu sensitiivsuseks 93,75% ja valenegatiivsete tulemustega uuringute osakaal on vaid 0,9% (26). Hürtgen kaasautoritega on näidanud, et VAMLA korral eemaldatud lümfisõlmede arv ja kaal on võrdne torakotoomia kaudu teostatud lümfadenektoomial saavutatuga (26). Seega loob VAMLA hea võimaluse teha patsiendile järgnev kopsuvähi radikaalne operatsioon (lobektoomia) torakoskoopiliselt, kuna eelnevalt on eemaldatud kõik mediastinaalsed lümfisõlmed (27).

Keskmine operatsioonikestus VAMLA puhul on 54,1 minutit, varieerudes 40–175 minutini (27). VAMLA korral esineb tüsistusi pärast piisava kogemuse omandamist vaid 2,6%-l, neist sagedasim vasakpoolse *n. laryngeus recurrens*'i parees. Kirjeldatud on ka *v. azygos*'e vigastust ja mediastiniiti (26).

TEMLA

Transtservikaalne laiendatud mediastinaalne lümfadenektoomia (TEMLA) on võrdlemisi uus kirurgiline meetodika mediastinaalsete lümfisõlmede eemaldamiseks. Selle töötas välja Poola kirurg Marcin Zielinski 2004. aastal (28). TEMLA peamiseks kasutusalaaks on kopsuvähi lümfogeen-

sete metastaaside preoperatiivne diagnostika. Operatsioon tehakse üldanesteesia 5–8 cm pikkuse nahalõike kaudu kaelal. Parema nähtavuse saavutamiseks kasutatakse spetsiaalset rinnaku retraktorit. Operatsioon on osalt avatud ja osaliselt teostatav videomediastinoskoobi ja videotorakoskoobi abil, mis sisestatakse sama kaelahaava kaudu. Operatsioonil saab eemaldada kõik mediastinaalsed lümfisõlmede regioonid, v.a kopsuligamendi ja vasakpoolsed distaalsed paratracheaalsed lümfisõlmed (28).

Tulenevalt TEMLA käigus teostatavast ulatuslikust lümfadenektoomiast on metoodika eeliseks selle suur sensitiivsus (94,1%) kopsuvähi N2–3 malligsete lümfisõlmede diagnostikas (29). Samuti on negatiivne ennustav väärtus suur – 97,2% –, positiivne ennustav väärtus on arusaadavalt 100%. M. Zielinski hinnangu kohaselt on võimalik pärast piisava kogemuse omandamist saada veelgi paremaid tulemusi.

TEMLA on kasutatav ka keskseinandi lümfisõlmede korduvaks diagnostikaks pärast neoadjuvantset keemiaravi. Tulemused on sarnased eeltooduga ja ületavad selgelt teiste invasiivsete metoodikate diagnostilisi väärtusi (30). TEMLA ei ole siiski leidnud siiani paljudes rindkerekirurgia keskustes kuigi laialdast kasutamist ning selle põhjuseks on ilmselt eelkõige operatsiooni tehniline keerukus. Keskmine operatsiooniaeg on 161 minutit, varieerudes vahemikus 80–330 minutit. Sagedasemad tüsistused selle operatsiooni korral on vasaku *n. laryngeus recurrens*'i transitoorne või permanentne paresis, pleuraefusioon või pneumotooraks (29).

TEISED MEDIASTINAALSETE LÜMFISÕLMEDE DIAGNOSTIKAMEETODID

Eesmine mediastinotoomia ja videotorakoskoopia (VATS) on harvemini kasutatavad meetodid *mediastinum*'i lümfisõlmede morfoloogilise diagnoosi saamiseks. Eesmise mediastinotoomia korral teostakse vasakule parasternaalsele väike nahalõige, mille

kaudu on võimalik võtta bioptaate eesmise keskseinandi ja aordikaare piirkonda jäävatest lümfisõlmedest (regioonid 5 ja 6). Nimetatud lümfisõlmedesse metastaseerub eelkõige vasaku kopsu ülasingara vähk, mille korral tavaline mediastinoskoopia on diagnostikaks ebapiisav (7).

VATS võimaldab võtta lümfisõlmede biopsiaid kõigist keskseinandi regioonidest, kuid miinuseks on protseduuri unilateraalsus: ühepoolse torakoskoopia korral on võimalik võtta bioptaate vaid samapoolsetest mediastinaalsetest lümfisõlmedest. VATSi eeliseks on aga võimalus hinnata ka kasvaja algkolde levikut keskseinandisse (T4?) ning pleura metastaaside olemasolu (7).

ERINEVATE DIAGNOSTIKAMEETODITE KOMBINATSIOONID

Eespool esitatud mediastinaalsete lümfisõlmede erinevate diagnostikameetodite peamiseks puuduseks on asjaolu, et ükski uuring eraldiseisvana ei võimalda hinnata kõiki keskseinandi lümfisõlmede regioone. Suurenenud mediastinaalsete lümfisõlmede korral, kui on vajalik vaid kasvaja N2 või N3 leviku kinnitamine, piisab diagnoosiks sageli ühest uuringust. Uuringu valikul tuleb lähtuda eelkõige suurenenud lümfisõlmede lokaliseerimisest, samuti raviasutuse võimalustest, arstide kogemusest ning uuringute kättesaadavusest. Kopsuvähi diagnostika rutiinuuringu hulka kuuluv bronhoskoopia võimaldab sama uuringu käigus läbi viia TBNA, mis on kättesaadavaim ja odavam võimalus kopsuvähi mediastinaalse leviku kinnitamiseks (19). Esmase uuringuna on soovitatud kasutada ka EUS-FNAd juhtudel, kui suurenenud on periösofageaalsed lümfisõlmed (13).

Kopsuvähi preoperatiivses diagnostikas on aga suure tähtsusega minimeerida valenegatiivsed tulemused. Üheks võimaluseks saada ülevaade kogu keskseinandist on mediastinoskoopia ja EUS-FNA kombinatsioon. Sel juhul on saavutatud uuringu sensitiivsus 92%, negatiivseks ennustavaks väärtuseks 85% ja diagnostiliseks täpsuseks 95% (13).

Väheinvasiivsete endoskoopiliste meetodite parimaks kombinatsiooniks on EBUS-TBNA ühes EUS-FNAGA. Sellise kombineeritud uuringu sensitiivsus on 93–96% ja negatiivne ennustav väärtus 95–97% (30, 31). Protseduuri on võimalik lihtsustada, kui EBUSi ja EUSi teostab sama endoskoopist ühe uuringu käigus, kasutades sama endoskoopi. Just ultraheli-bronhoskoobi abil on võimalik edukalt visualiseerida ja punkteerida lümfisõlmi nii transbronhiaalselt kui ka transösofageaalselt (32). Väheinvasiivsed endoskoopilised meetodid ei asenda praegu siiski täielikult minimaalinvasiivset kirurgilist diagnostikat. Ravijuhendite järgi vajavad mediastinoskoopial täpsustamist EBUS-TBNA-l või EUS-FNA-l saadud negatiivsed tsütoloogilised tulemused (7, 10).

Eraldi probleem on keskeinandi lümfisõlmede korduv hindamine, mis tuleb sagedamini arvesse kopsuvähi IIIA (N2) staadiumiga patsientidel, kes on saanud operatsioonieelset keemiaravi. Korduv mediastinoskoopia on kogemustega kirurgi poolt teostatav, kuid uuringu sensitiivsus on väiksem ja valenegatiivsete uuringute arv suurem võrreldes esmase mediastinoskoopiaga (4, 19). Seetõttu on võimalik lümfisõlmede korduvaks hindamiseks kasutada EBUS-TBNA-d, mille sensitiivsus on samuti pärast keemiaravi väiksem, kuid võrreldav siiski remediastinoskoopiaga (4). Herth ja kaasautorid on leidnud neoadjuvantse ravi

järel EBUS-TBNA negatiivseks ennustata-vaks väärtuseks vaid 20% (8). Seetõttu on optimaalne ilmselt esmases diagnostikas kasutada endoskoopilisi diagnostikameetodeid ning jätta mediastinoskoopia operatsioonieelse keemiaravi järgseks lümfisõlmede diagnostikaks (10).

KOKKUVÕTTEKS

Keskeinandi lümfisõlmede hindamine on tähtis etapp kopsuvähi ravieelses diagnostikas, mis on viimase ajal muutumas järjest vähem invasiivseks. Hiljuti juurutatud EBUS-TBNA ja EUS-FNA on minimaalinvasiivsed, tundlikud ja spetsiifilised meetodid, mille käigus tüsistusi peaaegu ei esine. Endoskoopilised ultraheliuuringud on kiiresti leidnud olulise koha kopsuvähi haiguse staadiumi hindamisel. Mediastinoskoopia kui kuldne standard mediastinaalsete lümfisõlmede metastaatilisuse hindamisel on jäänud arvestatavaks meetodiks ka pärast EBUS-TBNA ja EUS-FNA kasutuselevõttu. Nüüdisaegne videomediastinoskoopia võimaldab lisaks lümfisõlmedest biopsiate võtmisele teha ka mediastinaalset lümfadenektoomiat. Erinevate meetodite kombineerimisel on võimalik saada täielik ülevaade kogu keskeinandist ning vajaduse korral teostada korduvaid uuringuid kopsuvähi neoadjuvantse ravi järel ravivastuse hindamiseks.

tanel.laisaar@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Shioe AD, Yim AP. Lung cancer staging. *J Surg Res* 2004;117:92–106.
- Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379–92.
- Anantham D, Koh MS, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Resp Med* 2009;103:1406–14.
- Groth SS, Andrade RS. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20:274–8.
- Adams K, Shah PL, Edmonds L, et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757–62.
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389–96.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202S–20S.
- Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncology* 2008;26:3346–50.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122–8.
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:1–8.

11. Marran S, Vanakesa T, Almre I, et al. EBUS-TBNA changed trends to proceed mediastinal and hilar lymphadenopathies. *Am J Resp and Critical Care Med* 2010;181(Suppl):A5162.
12. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Chest* 2007;131:539–48.
13. Talebian M, von Bartheld MB, Braun J, et al. EUS-FNA in the preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69:60–5.
14. Herth FJ, Eberhardt R. Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS). *Eur Radiol* 2007;17:1806–12.
15. Phua GC, Rhee KJ, Koh M, et al. A strategy to improve the yield of transbronchial needle aspiration. *Surg Endosc* 2010;24:2105–9.
16. Holty J, Kushner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:949–55.
17. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):157S–66S.
18. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, et al. Utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirates. *Respiration* 2005;72:182–8.
19. Medford ARL, Agrawal S, Free CM, et al. A prospective study of conventional transbronchial needle aspiration: performance and cost utility. *Respiration* 2010;79:482–9.
20. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343–52.
21. De Leyn P, Lerut T. Cervical mediastinoscopy. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*; doi:10.1510/mmcts.2004.000158.
22. Shrager JB. Mediastinoscopy: still the gold standard. *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2084–9.
23. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, et al. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:673–8.
24. Nelson E, Pape C, Jørgensen OD, et al. Mediastinal staging for lung cancer: the influence of biopsy volume. *Eur J Cardioth Surg* 2010;37:26–9.
25. Anraku M, Miyata R, Compeau C, Shargall Y. Video-assisted mediastinoscopy compared with conventional mediastinoscopy: are we doing better? *Ann Thorac Surg* 2010;89:1577–81.
26. Witte B, Wolf M, Hürtgen M, Toomes H. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1817–21.
27. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – a method for systematic mediastinal lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:192–5.
28. Zielinski M, Kuzdzal J, Nabia ek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery*. Saadavl <http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/2006/1009/mmcts.2005.001693>.
29. Zielinski M. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy: results of staging in two hundred fifty-six patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:370–2.
30. Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. Non-small-cell lung cancer restaging with transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Eur J Cardioth Surg* 2010;37:776–81.
31. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540–6.
32. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined endoesophageal – endobronchial ultrasound-guided, fine-needle aspiratation of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*; doi:10.1378/chest.09-2149.

SUMMARY

Diagnostic options of mediastinal lymph node metastases of lung cancer

Key words: lung cancer, lymph node metastases, morphological diagnosis, bronchoscopy, mediastinoscopy, thoracoscopy

Accurate staging of lung cancer provides necessary information about the extent of the disease, guides the multidisciplinary management plan and allows to estimate the prognosis. Clinical staging of lung cancer can be performed with different degrees of certainty. Non-invasive staging methods, such as chest computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) or positron emission tomography (PET), are often insufficient for establishment

of definite diagnosis but can help select the most appropriate procedure for tissue sampling of intrathoracic lymph nodes. Surgical techniques (mainly cervical mediastinoscopy) have been recognized as the golden standard for evaluation of mediastinal lymphadenopathy. Recently, new minimally invasive endoscopic techniques have emerged as potential alternatives for evaluation of nodal involvement. Nowadays endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine

needle aspiration (EBUS-TBNA) and endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) can provide complete staging of the mediastinum in patients with lung cancer. Staging of the mediastinum with endoscopic ultrasound techniques has proved to be safe and highly effective. The EBUS-TBNA and

EUS-FNA are suggested as initial methods to be used in diagnostic algorithms for lung cancer staging, leaving mediastinal restaging after neoadjuvant treatment to mediastinoscopy. Recently introduced videomediastinoscopy allows to perform, besides lymph node biopsies, also complete mediastinal lymphadenectomy.

Kopsuvähi TMN-klassifikatsiooni 7. väljaanne

Ingemar Almre, Tõnu Vanakesa –
PERHi kardiotorakaalkirurgia keskus

Võtmesõnad: kopsuvähk,
TNM-klassifikatsioon

Tänapäeval on kopsuvähk üheks sagedamini diagnoositud pahaloomuliseks kasvajakaks maailmas. Kopsuvähi prognoosi hindamiseks ja leviku määramiseks on alates 1970. aastate algusest kasutatud TNM-klassifikatsiooni. Selle varasemate versioonide puudusteks olid analüüsitud patsientide väike arv ja aegunud teadmised kopsuvähi prognostiliste tegurite tähendusest. Seetõttu alustati Rahvusvahelise Kopsuvähiuuringute Assotsiatsiooni (IASLC) eestvõttel 1999. a uue andmebaasi loomist ning selle andmete analüüsi põhjal valmis uus, kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaanne. Kopsuvähi uuendatud TNM-klassifikatsioonis on kasvaja staadium oluliselt täpsemas korrelatsioonis haiguse prognoosiga. Uus klassifikatsioon toob selgemini välja kasvaja suuruse kui sõltumatu prognostilise teguri, mis on aluseks adjuvantravi määramisele. Lisaks mõjutavad kopsuvähi staadiumite klassifikatsiooni muutused raviotsuseid samapoolse kopsu metastaaside puhul ja võimaldavad täpsemalt haiguse kulgu prognoosida maliigse pleura- ja perikardivedeliku esinemisel. Põhja-Eesti Regionaalhaigla alustas kopsuvähi

registreerimist uue klassifikatsiooni alusel alates 1. jaanuarist 2010 ning 1. maist 2010 ühines sellega Tartu Ülikooli Kliinikum. Hiljemalt 1. jaanuarist 2011 peaks uue klassifikatsiooni järgi olema kirjeldatud kõik kopsuvähijuhud Eestis ning vastavalt täidetud ka Eesti Vähiregistrisse saadetud teatised.

Kopsuvähi prognoosi määravad peamiselt primaarse kasvaja levik, regionaalsete lümfisõlmede metastaaside ja kaugmetastaaside puudumine või olemasolu ning nende ulatus. Möödunud sajandi keskpaigast on vähipaikmete leviku anatoomilise ulatuse hindamiseks kasutusel rahvusvaheline TNM-klassifikatsioon, mis on võimaldanud määrata kopsuvähi staadiumit ja hinnata haiguse prognoosi alates 1970. aastate algusest (1).

Lisaks võimalikult täpsetele viidetele prognoosi suhtes on aastakümnete vältel olnud Rahvusvahelise Vähitõrje Liidu (UICC, *International Union Against Cancer*) ja Ameerika vähi-ühendkomitee (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*) tunnustatud kasvajate TNM-klassifitseerimise eesmärkideks õige ravi planeerimine, ravitulemuste hindamine ja võrdlemise võimalused erinevates raviasutustes (2). Kasvajate TNM-klassifikatsioon iseloomustab kasvaja algkollet (T-komponent), kasvaja leviku ulatust lümfisõlmedesse (N-komponent) ja kaugmetastaaside olemasolu (M-komponent). Eristama peab kasvaja kliinilist TNM-staatust (*clinical TNM*, cTNM),

mille määramise aluseks on eelkõige radiooloogilised uuringud morfoloogiliselt kinnitatud TNMist (*pathological* TNM, pTNM), mis määratakse tavaliselt pärast kirurgilist ravi.

UUE TNM-KLASSIFIKATSIOONI EESMÄRK

Eelmiste, kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 5. ja 6. väljaande infobaas põhines vaid 5319 opereeritud patsiendi kliiniliste andmete töötlusel. Neid patsiente oli ravitud aastatel 1975–1988 ühes Põhja-Ameerika vähi-keskuses (MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas). See infobaas aga ei vastanud enam paljude asutuste muutunud teadmistele haiguse TNM-komponentide prognoosist ega esindanud objektiivselt erinevat ravi saanud haigete rühmasid (3, 4). Seetõttu alustati 1998. aastal Rahvusvahelise Kopsuvähiuuringute Assotsiatsiooni (IASLC) eestvõttel ja farmaatsiafirma Eli Lilly toetusel uue andmebaasi loomist, et viia prognoos täpsemalt vastavusse haiguse staadiumiga (5).

Uue andmebaasi eesmärk oli kaasata rohkem patsiente erinevate riikide raviasutustest, registreerides nii mitteväikerakulise kui ka väikerakulise kopsuvähi juhte

ning koguda andmeid komplekselt ravitud haigete kohta. Selleks saadi informatsiooni 100 869 kopsuvähipatsiendi kohta, keda raviti aastatel 1990–2000. Lõpliku infobaasi suuruseks kujunes 81 015 patsienti, kelle kliiniliste andmete analüüsi põhjal tehti ettepanek modifitseerida kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 6. väljaannet.

MUUDATUSED KLASSIFIKATSIOONI T-KOMPONENDI OSAS

Muudatused T-komponendi osas põhinevad uues klassifikatsioonis 5 aasta elulemuse näitajate võrdleval analüüsil, lähtudes kasvaja suurusest (vt tabel 1). Selgus, et statistiliselt olulised elulemuse näitajate erinevused tekkisid juba kopsu pahaloomuliste pT1N0M0-kasvajate korral, mis on oma läbimõõdult väiksemad kui 2 cm ja suurusega 2 kuni 3 cm, olles vastavalt 77% ja 71%. Analüüsides pT2N0M0-kasvajaid, avastati erinevused elulemuses tuumori läbimõõdu 3–5 cm, 5–7 cm ja > 7 cm korral; elulemus oli vastavalt 58%, 49% ja 35%. Sarnast kasvaja suurusest tulenevat elulemuse erinevust täheldati ka juhtudel, kui võrreldi mittekirurgiliselt ravitud ja lümfisõlmede haaratusega patsientide

Tabel 1. Kopsuvähi rahvusvahelise TNM-klassifikatsiooni 7. väljaande T-komponendi kirjeldus

| | |
|-----|--|
| Tx | Primaarset kasvajat ei saa hinnata või kasvaja on tõestatud tsütoloogiliselt röga või bronhiloputusmaterjali uurimisel, kuid ei ole visualiseeritud radioloogiliselt või bronhoskoopiliselt. |
| T0 | Primaarset kasvajat ei leita. |
| Tis | <i>Carcinoma in situ</i> . |
| T1 | Kasvaja suurim mõõde ≤ 3 cm ümbritsetuna kopsukoe või vistseraalse pleura poolt ilma bronhoskoopial nähtava invasioonita sagara bronhist proksimaalsemale. |
| T1a | Kasvaja suurim mõõde ≤ 2 cm. |
| T1b | Kasvaja suurim mõõde > 2 kuni 3 cm. |
| T2 | Kasvajad suurusega < 3–7 cm või kasvajad alljärgnevate tunnustega: <ul style="list-style-type: none"> • kasvaja ulatub ulatub peabronhini, kuid jääb > 2 cm trahhea bifurkatsioonist distaalsemale või • kasvaja põhjustab ateleктаasi või obstruktiivse pneumoniidi, mis levib kopsuväratini, kuid ei põhjusta kogu kopsu ateleктаasi. |
| T2a | Kasvaja suurim mõõde > 3 kuni 5 cm. |
| T2b | Kasvaja suurim mõõde > 5 kuni 7 cm. |
| T3 | Kasvaja suurim mõõde > 7 cm või kasvaja, mis <ul style="list-style-type: none"> • põhjustab invasiooni järgmistesse struktuuridesse: rindkeresein, parietaalne ja mediastinaalne pleura, perikard, diafragma, <i>n. phrenicus</i> või • ulatub peabronhis proksimaalsemale kui 2 cm trahhea bifurkatsioonist, kuid ei tungi trahhea bifurkatsioonini või • põhjustab kogu kopsu ateleктаasi või obstruktiivse pneumoniidi või • on andnud metastaasi(d) samasse kopsusagarasse. |
| T4 | Igasuguse suurusega kasvaja, mis põhjustab invasiooni järgmistesse struktuuridesse: keskseinand, süda, suured veresooned, söögitoru, lüliskeha, <i>n. laryngeus recurrens sin.</i> , trahhea bifurkatsioon või kasvaja metastaasi(de)ga kopsus alkoldega samal poolel, kuid teises sagaras. |

andmeid. Samuti leiti, et elulemuse näitajates > 7 cm diameetriga T2-kasvajatel ja T3-kasvajatel erinevused puuduvad.

pT3-kasvajate ja primaartuumoriga sama sagara metastaasi(de)ga pT4-kasvajate statistiline võrdlus näitas sarnast 5 aasta elulemust, vastavalt 31% ja 28%. Samuti ei leitud erinevusi elulemuse näitajates pT4 ja metastaasi(de)ga primaartuumoriga samas kopsus, kuid erinevates sagarates paiknevate pM1-kasvajate vahel. Samas täheldati, et pleuraalse ja perikardi efusiooniga pT4-kasvajate prognoos oli pea võrdne kaugmetastaasidega haigete elulemusega.

Eeltoodud kliinilist infot arvestades otsustati teha uues, kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. versioonis alljärgnevad muudatused:

- jaotada T1-kasvajad kaheks:
 - T1a – kasvaja suurima diameetriga ≤ 2 cm,
 - T1b – kasvaja suurima diameetriga 2–3 cm;
- jaotada T2-kasvajad kaheks:
 - T2a – kasvaja suurima diameetriga > 3–5 cm;
 - T2b – kasvaja suurima diameetriga 5–7 cm;
- reklassifitseerida T2-kasvajad suurima diameetriga > 7 cm kui T3;

- reklassifitseerida T4-kasvajad metastaasi(de)ga samas sagaras kui T3;
- reklassifitseerida kasvaja M1-metastaasi(de)ga sama poole kopsu teises sagaras kui T4;
- reklassifitseerida T4 pleura ja perikardi efusioon kui M1a.

KLASSIFIKATSIOONI N-KOMPONENT

Võrreldes klassifikatsiooni eelmise versiooniga N-komponendi osas põhimõttelisi muudatusi pole tehtud (vt tabel 2).

MUUDATUSED KLASSIFIKATSIOONI M-KOMPONENDI OSAS

Patsientide 5 aasta elulemuse võrdlemisel selgus, et esineb väike, kuid statistiliselt oluline erinevus intratorakaalsete ja ekstratorakaalsete metastaasidega patsientide vahel. Sellest tulenevalt on uues klassifikatsioonis otsustatud teha M1-klassifikatsioonis järgmised muudatused:

- jaotada M1-kategooria kaheks:
 - M1a – maligne pleura/perikardi efusioon, metastaasid vastaspoolses kopsus;
 - M1b – kaugmetastaasid mujal organismis (vt tabel 3)

MUUDATUSED KOPSUVÄHI STAADIUMITES

Kopsuvähi ülalkirjeldatud TNM-komponentidest lähtudes jaotatakse kasvajakasvaja I–IV

Tabel 2. Kopsuvähi rahvusvahelise TNM-klassifikatsiooni 7. väljaande N-komponendi kirjeldus

| | |
|----|--|
| Nx | Regionaalsete lümfisõlmi ei saa hinnata. |
| N0 | Regionaalsetes lümfisõlmedes metastaase ei ole. |
| N1 | Metastaasid samapoolsetes peribronhiaalsetes ja/või samapoolsetes kopsuvähi lümfisõlmedes, kaasa arvatud primaarse kasvaja otsene levik lümfisõlmedesse. |
| N2 | Metastaasid samapoolsetes mediastinaalsetes ja/või trahhea bifurkatsiooni alustes lümfisõlmedes. |
| N3 | Metastaasid vastaspoole mediastinaalsetes või kopsuvähi lümfisõlmedes; metastaasid sama- või vastaspoolsetes skaleense(te)s või supraklavikulaarse(te)s lümfisõlmedes. |

Tabel 3. Kopsuvähi rahvusvahelise TNM-klassifikatsiooni 7. väljaande M-komponendi kirjeldus

| | |
|-----|---|
| Mx | Kaugmetastaasi ei ole võimalik hinnata. |
| M0 | Kaugmetastaase ei ole. |
| M1a | Kasvaja metastaasi(de)ga vastaspoolses kopsus, pleural või maligne pleura/perikardi efusioon. |
| M1b | Ekstratorakaalsed kaugmetastaasid. |

staadiumisse, sealjuures I, II ja III staadium jaotatakse omakorda kaheks, A ja B alafaasiks. Kasvaja suuruse ja metastaaside modifikatsioonide tõttu on jälgitavad muutused ka erinevate staadiumite 5 aasta elulemuse näitajates. Seetõttu on tehtud uues klassifikatsioonis kokku 17 muudatust, mis on ära toodud koos staadiumite reklassifitseerimisega tabelis 4.

TNM-klassifikatsiooni järgi kuuluvad I staadiumi ilma metastaasideta kasvajakasvajad suurima läbimõõduga kuni 5 cm (IA staadium kuni 3 cm ja IB staadium 3–5 cm). IIA staadiumi kuuluvad ilma lümfogeensete metastaasideta kasvajakasvajad suurusega 5–7 cm või intrapulmonaalsete lümfisõlmede haaratusega ≤ 5 cm läbimõõduga kasvajakasvajad. IIB staadiumi kuuluvad metastaasideta kasvajakasvajad, mille diameeter on üle 7 cm, samuti algkoldega sama sagara metastaasi(de)ga kasvajakasvajad; parietalse pleura haaratusega metastaasideta kasvajakasvajad või intrapulmonaalsete lümfisõlmede haaratusega kasvajakasvajad diameetriga 5–7 cm. III staadiumi moodustab kõige heterogeensem haigete rühm. IIIA staadiumi kuuluvad kõik T1–T3 kasvajakasvajad samapoolsete mediastinaalsete lümfisõlmede haaratusega (N2 lümfisõlmed) või T3 ja T4 kasvajakasvajad, mille puhul on täheldatav ainult intrapulmonaalsete lümfisõlmede

haaratus. IIIB staadiumi kuuluvad haiged, kellel olenemata kasvaja suurusest esinevad lümfisõlmede metastaasid kontralateraalset keskseinandis või kaelal olevates lümfisõlmedes. Lisaks kuuluvad IIIB staadiumi T4 kasvajakasvajad mediastinaalsete lümfisõlmede haaratuse või metastaasi(de)ga sama kopsu teises sagaras. IV staadiumi kasvaja on haigetel, kellel olenemata kasvaja suurusest ja lümfisõlmede haaratusest esineb kas maliigne pleura/perikardi efusioon ja/või kaugmetastaasid.

VÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni uuendamise käigus koguti andmeid ka väikerakulise kopsuvähiga patsientide kohta. Statistiliselt usaldusväärset infot saadi 12 620 haigusjuhtumi kohta. Sarnaselt mitteväikerakulise kopsuvähiga võeti hindamise kriteeriumite aluseks 5 aasta elulemus, lähtudes TNM-klassifikatsioonist. Analüüsi tulemusena soovitati sarnaselt mitteväikerakulise kopsuvähiga võtta TNM-klassifikatsioon aluseks ravialgoritmide rakendamisel kliinilises praktikas.

KOPSUVÄHI TNM-KLASSIFIKATSIOONI

TULEVIK

Esimest korda TNM-klassifikatsioonide süsteemi ajaloos hakkab kopsuvähi haigus-

Tabel 4. Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaande muudatused staadiumite osas võrreldes eelmise väljaandega. Muudatused on esile toodud paksus kirjas ning nooled näitavad, millises suunas on muudatused toimunud

| TNMi 6. versioon (vana) | TNMi 7. versioon | N0 | N1 | N2 | N3 |
|---|------------------|-------|-------|-------|-------|
| T1 (≤ 2 cm) | T1a | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T1 (> 2 –3 cm) | T1b | IA | IIA | IIIA | IIIB |
| T2 (≤ 5 cm) | T2a | IB | IIA↓ | IIIA | IIIB |
| T2 (> 5 –7 cm) | T2b | IIA↑ | IIB | IIIA | IIIB |
| T2 (> 7 cm) | T3 | IIB↑ | IIIA↑ | IIIA | IIIB |
| T3 pleura invasioon | T3 | IIB | IIIA | IIIA | IIIB |
| T4 metastaas primaartuumoriga samas sagaras | T3 | IIB↓ | IIIA↓ | IIIA↓ | IIIB |
| T4 invasioon | T4 | IIIA↓ | IIIA↓ | IIIB | IIIB |
| M1 samapoolne primaartuumori metastaas erineva(te)s sagara(te)s | T4 | IIIA↓ | IIIA↓ | IIIB↓ | IIIB↓ |
| T4 maliigne pleura/perikardi efusioon | M1a | IV↑ | IV↑ | IV↑ | IV↑ |
| M1 kontralateraalsete kopsu metastaas(id) | M1a | IV | IV | IV | IV |
| M1 ekstratorakaalne metastaas | M1b | IV | IV | IV | IV |

juhtumite andmebaas tulevikus tuginema prospektiivsetele andmetele. Alates 2009. aastast on alustatud andmete kogumist väljaande 8. versiooni koostamiseks, milles on planeeritud kajastada ka teiste harva diagnoositavate rindkereõõne-elundite pahaloomuliste kasvajate (pleura, harknäärme ja neuroendokriinsete kasvajate) TNM-süsteemil põhinevat anatoomilist ja kliinilist levikut (6).

KOKKUVÕTTEKS

Muutused kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaandes mõjutavad olulisel määral kliinilisi raviotsuseid diagnostika ja raviga tegelevate erialaspetsialistide igapäevases töös. Modifitseeritud TNM-klassifikatsioonis on kasvaja staadium oluliselt paremas korrelatsioonis haiguse prognoosiga. Uus klassifikatsioon toob kõige selgemini välja kasvaja suuruse kui sõltumatu

prognostilise teguri, mis on aluseks adjuvantravi määramisele. Lisaks mõjutavad staadiumite klassifikatsiooni muutused raviotsuseid sama poole kopsu metastaaside puhul ning võimaldavad täpsemat haiguse kulgu prognoosida maliigse pleura- ja perikardivedeliku olemasolu diagnoosimisel.

Eesti regionaalhaiglate kliinilises praktikas on kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaanne kasutusele võetud 2010. aasta algul: Põhja-Eesti Regionaalhaigla alustas kopsuvähi registreerimist uue klassifikatsiooni alusel alates 1. jaanuarist 2010, Tartu Ülikooli Kliinikum 1. maist 2010. Hiljemalt 1. jaanuarist 2011 peaks uue klassifikatsiooni järgi olema kirjeldatud kõik kopsuvähijuhud Eestis ning vastavalt täidetud ka Eesti Vähiregistrisse saadetud teatised.

tonu.vanakesa@regionaalhaigla.ee

KIRJANDUS

1. International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors. 2nd ed. Geneva; 1974.
2. Pahaloomuliste kasvajate TNM klassifikatsioon. 4. väljaanne. Tallinn: Tervishoiu Ministeerium; 1990.
3. Mountain CF. Revisions of the international system for lung cancer. Chest 1997;111:1710–7.
4. Sobin LH, Wittekind C, eds. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. New York; Wiley Liss: 2002.
5. Rami-Porta R, Crowley J, Goldstraw P. The revised TNM staging system for Lung Cancer. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2009;15:4–9.
6. Giroux DJ, Rami-Porta R, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: data elements for the prospective project. Journal of Thoracic Oncology 2009;4:679–683.

SUMMARY

The new 7th edition of the TNM classification of lung cancer

Key words: lung cancer, TNM classification

Nowadays primary lung cancer is one of the most common cancers worldwide. To characterize the extent and prognosis of the disease, the TNM classification has been used for almost 40 years. Earlier editions of the classification were based on relatively few patient data and did not reflect the current knowledge of the prognosis of lung cancer. Therefore, the International Association of the Study of Lung Cancer started to create a large database in 1998. Based on these

data, the new 7th edition of lung cancer TNM classification was issued. The new classification reflects better the prognostic relevance of tumour size, additional metastatic nodules in the lobe of the primary tumour and in another ipsilateral lobe as well as pleural/pericardial dissemination of the disease.

Estonian tertiary hospitals have introduced registration of lung cancer patients according to the proposed new TNM classification since the beginning of 2010.

Kopsuvähi kirurgiline ravi

Tõnu Vanakesa – PERHi
kardiorakaalkirurgia keskus

Võtmesõnad: kopsuvähi kirurgiline ravi, näidustused ja võimalused, kopsuvähi ravi kompleksne käsitlus

**Kopsuvähk on pahaloomulistest kasvaja-
tatest üks kõige halvema prognoosiga
haigus, kuna enam kui pooled esmas-
juhtudest avastatakse kaugelearenenud
staadiumites. Kopsuvähi kirurgiline
ravi on osutunud kõige tõhusamaks
ravimeetodiks haigete õige valiku
korral operatsiooniks. Parima ravi-
tulemuse tagavad kopsuvähi kirur-
gilise ravi näidustuste teaduspõhiste
kriteeriumite ja onkoloogilise kirurgia
põhiprintsiipide järgimine, võttes
arvesse patsiendi hingamissüsteemi
seisundit ja kaasuvaid haigusi operat-
siooni planeerimisel. Tänapäeval on
paranenud kopsuvähihaigete elulemus
mitme onkoloogilise raviviisi kombi-
neerimisel, mille üheks osaks on kirur-
giline ravi. Parima tulemuse tagab
onkoloogilise ravitaktika multidistsip-
linaarne arutelu kopsuvähi ravi erine-
vatel etappidel.**

Kopsuvähk on suureks tervishoiuprobleemiks üle maailma suure haigestumuse ja suremuse tõttu. Kopsuvähile omaste spetsiifiliste sümptomite ja kulutõhusa skriiningu puudumise tõttu võib ravi eesmärgiks olla tervistumine vähem kui 30%-l esmaselt avastatud juhtudest. Kõige tõhusamaks

ravimeetodiks on osutunud kirurgiline ravi intratorakaalse levikuga piirdunud mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel ja varajastes staadiumites diagnoositud väikerakulise kopsuvähiga haigetel (1, 2).

Viimase viie aastakümne jooksul on toimunud kopsuvähi diagnostikas ja ravis märkimisväärsed muutused, mis on positiivselt mõjutanud kopsuvähi elulemuse kaugtulemusi kirurgilise ravi järel. Kirurgilise raviga on mitteväikerakulise kopsuvähi haigete 5 aasta elulemus paranenud 20%-lt 1960. aastatel 55%-ni tänapäeval (3, 4). Kirurgilise ravi efektiivsuse suurenemine ei ole olnud seotud mitte niivõrd kirurgilise tehnika arenguga kui nüüdisaegse radiooloogilise diagnostika (iseäranis PETi ehk positronemissioontomograafia) ja minimaalinvasiivsete endoskoopiliste (iseäranis EBUSi (endobronhiaalne ultraheliuuring, ingl *endobronchial ultrasound*) ja EUSi (transösofageaalne ultraheliuuring, ingl *endoesophageal ultrasound*) ning kirurgiliste diagnostikameetodite (mediastinoskoopia) järjepideva kasutamisega patsientide valikul operatsiooniks. Raveelsete diagnostikameetodite täiustumine kasvaja leviku hindamiseks on vähendanud proovitorakotoomiate arvu 20–25%-lt 3–5%-ni kopsuvähi operatsioonide üldarvust (5). Postoperatiivne suremus torakaalkirurgia kompetentsuskeskustes on kopsuvähiga opereeritud patsientidel vähenenud 1–2%-ni (3, 5).

Kopsuvähi kirurgilise ravi näidustuste hindamisel peab arvestama kasvaja eemaldatavust, prognoositavat kaugtulemust võrreldes teiste ravimeetoditega ja kopsude

funktsionaalseid näitajaid radikaalse operatsiooni teostamiseks ning hindama sellega kaasnevaid riske, võttes arvesse tähtsamate elundkondade kaasuvaid haigusi.

Järgnevalt on käsitletud detailsemalt primaarse kopsuvähi onkoloogilise kirurgia põhiprintsiipe; operatiivse ravi näidustusi, lähtudes kasvaja levikust, patsiendi füsioloogilisest seisundist ja tänapäevase kompleksse ravi tulemustest; samuti kasvajapuhust kopsu resektsiooni optimaalset ulatust.

KOPSUVÄHI ONKOLOOGILISE KIRURGIA PÕHIMÕTTED

Kopsuvähi operatsiooni peamiseks eesmärgiks on selle T (kasvaja algkoll) ja N (lümfisõlm) komponendi (vt artiklit „Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. väljaanne” käesolevas numbris) lõplik diagnostika, kasvaja radikaalne eemaldamine koos ipsilateraalsete intratorakaalsete lümfisõlmede süstemaatilise dissektsiooniga ja laiendatud resektsiooni puhul kudede (rindkeresein, lülisammas, magistraalveresooneid, diafragma, perikard) rekonstruktsioon (6).

Kopsuvähi operatsiooni käigus on väga oluline järgida onkoloogilise kirurgia üldtunnustatud põhimõtteid, milleks on kasvaja ja lümfisõlmede kirurgiline dissektsioon kasvajakude disseminatsiooni vältides, kopsuvähi algkolde ja kopsuvähi lümfisõlmede (N1) resektsioon ühe plokina ning ipsilateraalsete intratorakaalsete lümfisõlmede eemaldamine (7). Kõige täpsemalt on defineeritud radikaalse kopsuvähi kirurgilise ravi kriteeriumid IASLC (Rahvusvaheline Kopsuvähiuuringute Assotsiatsioon) konsensusdokumendis (8). Sarnaselt teiste vähipaikmete kirurgilise ravi põhimõtetega võib kopsuvähi kirurgilist ravi pidada radikaalseks, kui operatsiooni käigus kasvajaga ühes plokis eemaldatud piirnevate kudede ja bronhi resektsiooni tasapind ei sisaldada mikroskoopiliselt diagnoositavat kasvajakude (rahvusvahelise TNM-klassifikatsiooni alusel R0-resektsioon) (9)

lõplikul histoloogilisel uuringul ning intratorakaalsed lümfisõlmed on eemaldatud IASLC konsensuse minimaalseid nõudeid järgides. Juba algselt kopsuvähi palliatiivse planeeritud kirurgiline ravi on õigustatud vaid väga harvadel juhtudel. Palliatiivne kopsuresektsioon on näidustatud kopsuvähi põhjustatud tüsistuste korral nendel patsientidel, kellel verejooksu-, infektsiooni- või valussündroomiga tüsistunud haiguse kulgu ei ole võimalik mõjutada teiste ravimeetoditega. Üldiste seisukohtade kohaselt peab igal juhul vältima palliatiivsel eesmärgil teostatavaid mahaõõndatud operatsioone, eelkõige pulmonektoomiat, millega kaasneb postoperatiivsete tüsistuste suur risk (10).

Mõnevõrra erinev on kopsuvähi prognoos nendel juhtudel, kui mikroskoopilisel uuringul on kasvaja diagnoositav kirurgilise resektsiooni piiril. Collaud ja kaasautorid ei ole leidnud kasvaja pindmisema epiteliaalse ja peribronhiaalse leviku korral bronhiseina resektsiooni tasapinnas selle mõju 5 aasta elulemusele kopsuvähi I ja II staadiumiga opereeritud haigetel (11). Küll on aga enamik uurijaid näidanud, et kasvaja mikroskoopiline ulatumine submukooselt ja lümfisõlmede kaudu bronhi resektsiooni piirini on halva prognoosiga (12, 13). Adjuvantsel kiiritusravil võib olla efekt paikse retsidiivi riski vähendamisel, kuid üldist elulemust see oluliselt ei mõjuta. Pikaajalise elulemuse prognoos on bronhi mikroskoopilise jääktuumori korral kõige halvem kopsuvähi adenokartsinoomi morfoloogilise vormi korral (14).

Teine oluline kopsuvähi radikaalse operatsiooni kriteerium on regionaalsete lümfisõlmede eemaldamise ulatus. Intratorakaalsed lümfisõlmed on klassifitseeritud anatoomilise lokaliseerimise järgi IASLC kaardi alusel (vt joonis 1 artiklis „Kopsuvähi lümfogeensete metastaaside diagnostika võimalused”) (15). IASLC definitsioon lümfadenektoomia radikaalsuse kohta soovib kopsuvähi operatsiooni käigus kõikide kopsuvähi ja vähemalt

kolmes kopsusagarale spetsiifilises keskseinandi lümfibasseinis olevate lümfisõlmede kirurgilist eemaldamist. Lisatingimusteks on nõue, et koepreparaat peab sisaldama vähemalt 3 lümfisõlme kopsuväratist (N1-regioon) ja 3 lümfisõlme keskseinandi erinevatest piirkondadest (N2-regioon), kusjuures üks viimastest peab olema eemaldatud trahhea bifurkatsiooni alusest piirkonnast. Radikaalse kirurgilise ravi teostamise tingimused on täielikult täidetud, kui kõige kaugem eemaldatud lümfisõlm ei sisalda vähikude ja ekstrakapsulaarse kasvuga metastaatilised lümfisõlmed on kopsu primaartuumori resektaadis.

Intratorakaalsete lümfisõlmede eemaldamist võibki pidada tänapäeval kopsuvähi kirurgilise ravi kõige olulisemaks komponendiks. 1988. aastal näitas Naruke kaasautoritega 1654 mitteväikerakulise kopsuvähiga opereeritud haigusjuhtumi analüüsi põhjal, et keskseinandi lümfadenektoomia teostamisel paranes 5 aasta elulemus, mis ulatus 15,9%-ni võrreldes 6,7%-ga patsientidel, kellel lümfisõlmi ei eemaldatud (16). Nimetatud retrospektiivne analüüs on mõjutanud hilisemad uuringud, mis keskenduvad peamiselt keskseinandi lümfisõlmede eemaldamise optimaalse ulatuse selgitamisele elulemuse perspektiivi ja kompleksse ravi aspekte hinnates. Vaidlusi on tekitanud süsteemse lümfadenektoomia (SND, *systemic nodal dissection*) vajadus võrreldes üksikute keskseinandi lümfisõlmede eemaldamisega (MLS, *mediastinal lymph node sampling*) kopsuvähi kirurgilise ravi käigus. Kirjanduse andmetel on mitmed metaanalüüsid näidanud kopsuvähi tõttu opereeritud patsientidel haigusest tingitud surmariski statistiliselt olulist vähenemist ja haigusevaba perioodi pikenedamist SNDga, kuid see ei ole kajastunud pikaajalise elulemuse näitajates kasvaja kõigi staadiumite puhul (17, 18). Kuigi juhuslikustatud uuringud ei ole patsientide elulemuse pikenedamist erinevatel põhjustel demonstreerinud, ei saa alahinnata süsteemaatilise lümfadenek-

toomia kliinilist tähtsust. Gaer ja Goldstraw on näidanud, et isegi kogenud kirurgi makroskoopilisel leiul põhinev hinnang ei ole piisav lümfisõlme metastaatilise olemuse hindamiseks (19). Uuring tõi esile ligikaudu 20%-l juhtudest valediagnoosi püstitamise, mis võib kaasa tuua mitteradikaalse resektsiooni teostamise. Massard ja kaasautorid kinnitavad kõikide keskseinandi lümfisõlmede süsteemaatilise eemaldamise tähtsust kopsuvähi operatsioonil (20). Kõigist SNDga eemaldatud keskseinandi lümfisõlmede metastaasidega (N2) patsientidest olid siirded MLSiga diagnoositavad vaid 52%-l juhtudest (kontrollitud SNDga), mis andnuks tulemuseks mitte-radikaalse operatsiooni teostamise pooltel opereeritud patsientidest. Lisaks diagnoositi bronhopulmonaalsete lümfisõlmede regiooni (N1) mittelevinud, kuid keskseinandis diagnoositud lümfogeen-seid metastaase 35%-l opereeritud haigetest. Keskseinandi lümfisõlmede süsteemaatilise eemaldamise tähtsust on veelgi rohkem esile toonud patsientide elulemuse pikendava adjuvantse tsütostaatilise ravi uuringute tulemused (21, 22). Korrektselt teostatud intraoperatiivne lümfadenektoomia on aluseks lõplikule kopsuvähi leviku diagnoosimisele, mis võimaldab multidistsiplinaarsel meeskonnal kaaluda patsiendile teaduslikult põhjendatud ja individuaalselt sobivate ravimeetodite kasutamist kopsuvähi operatsiooni järel.

Lähemal ajal on oodata lõplikke tulemusi III faasi juhuslikustatud kliinilise uuringu ACOSOG-Z0030 kohta, millesse oli kaasatud 1100 patsienti ning mille peamine eesmärk oli võrrelda kahe erineva lümfisõlmede eemaldamise strateegia mõju mitteväikerakulise kopsuvähi I ja II staadiumiga haigete 5 aasta elulemusele. Uuringu vaheanalüüsi andmete põhjal võib ümber lükata väite SNDst põhjustatud tüsistuste suure riski kohta, mille oluliste aspektidena on välja toodud operatsiooni aja pikenedamine vaid 15 minutit ja postoperatiivset

pleuravedeliku koguse suurenemine 120 ml võrra ning tüsistuste võrdse esinemissageduse MLSiga (23).

KOPSUVÄHI KIRURGILISE RAVI NÄIDUSTUSED KASVAJA INTRATORAKAALNE LEVIK

Kopsuvähi algkolde ja lümfisõlmede radikaalse eemaldamise ehk R0-resektiooni võimalikkuse kriteerium ei ole ainus määrav tegur kasvaja operatiivse ravi näidustuste hindamisel. Kirurgilise ravi näidustused on kindlas seoses kopsuvähi leviku staadiumiga rahvusvahelise TNM-klassifikatsiooni alusel. Tänapäevaste seisukohtade järgi ei ole kirurgilise ravi määramisel kopsuvähi I ja II staadiumi diagnoosimise korral tähtsust kasvaja morfoloogilisel ehitusel (2, 24). Seetõttu on väga oluline, et kõiki kasvaja piirdunud levikuga patsiente käsitletakse kliinilise diagnostika protsessis kui potentsiaalseid kirurgilise ravi kandidaate. Väikerakulise kopsuvähi patsientide osakaal opereeritavate patsientide hulgas on siiski väike, kuna vaid ca 5% kõigist nimetatud kasvaja morfoloogilise vormi esmajuhtudest on diagnoositavad haiguse varajastes staadiumites (24). Mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel võib operatsiooni kombineerimisel keemia- ja kiiritusraviga oodata tervenemist ka kasvaja IIIA ning selekteeritud juhtudel isegi IIIB staadiumi korral.

Kõigis rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhendites on kirurgiline ravi mitteväikerakulise kopsuvähi esimeseks ravivalikuks kasvaja leviku T1–3, N0–1 diagnoosimisel (25–27). Kõige tõenäolisem on võimalus saavutada tervistumine operatsiooniga T1 ja T2 kasvaja korral, kui lümfisõlmedes metastaasid puuduvad (N0): 5 aasta elulemus on vastavalt 75–85% ja 55–68% (7, 10). Kopsuväri piirkonna lümfisõlmede (N1) metastaaside lisandumisel on pikaajalise elulemuse näitajad alla 50%. Vaatamata sellele on operatsioon II staadiumi kasvaja korral aga parim esmavalik võrreldes teiste ravimeetoditega. Mõned varasemad uuringud on näidanud elulemuse paranemist postoperatiivse keemiaravi määrami-

sega IB staadiumiga patsientidel (28), kuid haigete pikemaajaline jälgimine seda arvamust ei toeta (29, 30). Ravijuhendite kohaselt on aga kõigil II staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi juhtudel näidustatud postoperatiivne keemiaravi, mis pikendab statistiliselt oluliselt pikaajalise elulemuse näitajaid kirurgiliselt ravitud T2b–T3 ja N1 levikuga patsientidel. Operatsioonieelne neoadjuvantne ravistrateegia ei ole leidnud rakendust mitteväikerakulise kopsuvähi I ja II staadiumiga patsientidel. Mitmed III faasi juhuslikustatud uuringud on näidanud sarnaseid üldise elulemuse kõveraid kirurgilise ravi määramisel pärast neoadjuvantset keemiaravi võrreldes ainult kirurgiliselt ravitud patsientidega (31, 32). Neoadjuvantse keemiaravi määramine on aktsepteeritud esmavalik vaid nendel haigusjuhtudel, kui radikaalse operatsiooni teostamiseks on võimalik vähendada kasvaja mõõtmeid väiksema ulatusega kopsuresektiooni (pulmonektomia vs lobektomia) läbiviimise tagamiseks.

Mitteväikerakulise kopsuvähi T3 ja N0–1 levikuga haigete ravitaktika võib erineda sõltuvalt kasvaja invasiooni paikmest. Rindkereseina, vahelihase, keskseinnandi pehmete kudede haaratuse ja kasvaja proksimaalse leviku korral peabronhile on esmaseks valikraviks operatsioon. Erandiks on kopsutipu piirkonna ehk nn Pancoasti tuumorid, mille parimad ravitulemused on saadud kombineeritud raviga. Rusch ja kaasautorid näitasid 110 kaasatud patsientidega SWOG (Southwest Oncology Group) uuringul 9416, et kirurgilise ravi eelne radiokemoteraapia võimaldab teha radikaalse resektiooni kuni 85%-l opereeritud patsientidest, kelle 5 aasta elulemus ulatub 54%-ni (33). Samuti näitas kaugtulemuste analüüs kasvaja roiete (T3) ja lülisamba või rangluualuste magistraalveresoonte invasiooniga (T4) patsientidel kombineeritud ravi võrdset efektiivsust. Samal ajal on radiokemoteraapiaga täieliku ravivasutuse saanud haigete elulemus märkimisväärselt parem võrreldes nendega, kellel

jääb püsima minimaalne residuaaltuumor operatsiooni eel.

Mitteväikerakulise kopsuvähi IIIA staadium on kasvaja kõige heterogeensem alajaotus. Prognoosi ja kirurgilise ravi näidustuste seisukohalt võib patsiente, kelle kasvaja staadiumi määrab keskseinandi lümfisõlmede haaratus (N2), rühmitada kirurgilise ravi radikaalsuse kriteeriumite ja elulemuse prognoosi kohaselt järgmiselt:

A. Keskseinandi lümfisõlmed on kirurgiliselt eemaldatavad ja

- kliiniliselt mittetuvastatavad: minimaalne levik – üksik metastaas leitud operatsiooni käigus;
- kliiniliselt tuvastatavad: radioloogiliselt (PET) või morfoloogiliselt tõestatud metastaas enne operatsiooni.

B. Keskseinandi lümfisõlmed ei ole ulatusliku lokaalse leviku tõttu radikaalselt eemaldatavad.

Mitteväikerakulise kopsuvähi III staadiumi nüüdisaegne ravi on kompleksne. Kliiniliselt negatiivsete, kuid operatsioonil esmaselt leitud minimaalse metastaatilise levikuga keskseinandi lümfisõlmedega patsientide 5 aasta elulemus on suhteliselt hea, ulatudes kuni 35%-ni (34). Kliinilised uuringud on näidanud, et postoperatiivne keemiaravi aitab nende patsientide rühma pikaajalist elulemust märkimisväärselt pikendada võrreldes ainult kirurgiliselt ravitud patsientidega (21, 22). LACE metanalüüsi kohaselt, mis on kokkuvõtte kõigist adjuvantse keemiaravi III faasi mahukamatest uuringutest, paraneb 5 aasta elulemus postoperatiivse keemiaraviga keskmiselt 5,4% võrreldes üksnes kirurgilise ravi teostamisega (35).

Oluliselt erinev on haiguse prognoos keskseinandi lümfisõlmede metastaaside diagnoosimisel enne planeeritavat operatsiooni, mistõttu esmane kirurgiline ravi sellel patsientide rühmal ei ole õigustatud. Operatsiooni järel saavutatav 5–10% tervenemine on võrdne keemia- ja kiiritusravi näitajatega, kuid sellega kaasneb ka oluliselt rohkem tüsistusi. Rosell ja Roth kaas-

autoritega näitasid esimesena, et preoperatiivne keemiaravi pikendab statistiliselt oluliselt kliiniliselt metastaatiliste keskseinandi lümfisõlmedega patsientide elulemuse mediaani ja pikaajalist elulemust (36, 37). Elulemuse näitajate paranemise trendi preoperatiivse keemiaraviga kinnitavad ka tulemused teistes kliinilistes uuringutes N2-regiooni metastaasidega patsientide alamrühmasid analüüsides (38, 39). Vaatamata kombineeritud ravi teaduslikult tõestatud efektiivsusele võrreldes kirurgilise raviga, ei ole kõigil juhtudel operatsiooni teostamine IIIA staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel pärast neoadjuvantravi otstarbekas. Kirurgiline ravi ei ole näidustatud neoadjuvantse ravi efektiivsuse puudumisel ja suuremahulise kopsu-reseksiooni vajaduse korral. Albain ja van Meerbeec kaasautoritega on toonud esile statistiliselt oluliselt parema elulemuse nendel opereeritud patsientidel, kellel oli võimalik vältida kopsu eemaldamist (40, 41). Eriti halb on ravi kaugtulemus pärast parempoolset pulmonektoomiat, millega on kaasnud ca 10% suremus juba vahetult postoperatiivses perioodis tüsistuste tõttu (41). Teine tähtis prognostiline tegur on kasvaja taandarengu ulatus keskseinandi lümfisõlmedes pärast preoperatiivset ravi. Mitmed II ja III faasi kliinilised uuringud on kinnitanud elulemuse näitajate paranemist metastaatiliste lümfisõlmede osalise või täieliku ravivastuse korral (41–43). Eespool refereeritud van Meerbeeci ja kaasautorite III faasi uuringu kohaselt terveneb 29% patsientidest, kellel on saavutatav lümfisõlmede metastaaside täielik ravivastus, võrreldes 7%-ga patsientidest, kel metastaasid pärast neoadjuvantset ravi püsivad.

Kopsutuumori reseksioon ühes plokis koos naaberelunditega on andnud häid ravitulemusi kasvaja invasiooni korral ülemisse õõnesveeni, aorti ja magistraalarteritesse, südame vasakusse kotta ning piirdunud lülisambasse või ülekasvul trahheale, mida klassifitseeritakse T4-komponendi alusel

IIIB staadiumina. Nimetatud kasvaja levikuga patsientide 5 aasta elulemus võib ulatuda 30–40%-ni pärast äärmiselt põhjalikku valikut operatsiooniks (44). Kirurgilise ravi teostamise eeldusteks on metastaaside puudumine keskeisnandi lümfisõlmedes ja preoperatiivse onkoloogilise ravi rakendamine. Operatsioon ei ole efektiivne kasvaja levikul söögitorule, südame vatsakestele ning pleura ja perikardi malliigse efusiooni korral.

PATSIENDI HINGAMISSÜSTEEMI SEISUND JA KAASUVAD HAIGUSED

Kirurgilise ravi võimalikkus on otseses sõltuvuses patsiendi hingamissüsteemi seisundist ja kaasuvatest haigustest, millest sõltuvad parima ravistrateegia kasutamise võimalused. Kopsuvähi kirurgilise raviga kaasnevate tüsistuste riski suurendavad peamised tegurid on planeeritava kopsuparenhüümi resektsiooni ulatus, kaasuvad kardiopulmonaalsed haigused, kaalu langus üle 10% ja patsiendi vanus üle 70 eluaasta. Väga tähtsaks peetakse toraakaalkirurgi aktiivset osalemist vahetult operatsiooni teostamisega seotud riskide hindamisel (45). Kirurg, kellele jääb lõpliku otsuse tegemine operatiivse ravi rakendamise kohta, peab olema veendunud, et pärast kopsu resektsiooni säiliks patsiendil rahuldav elukvaliteet ilma raske hingamispuudulikkuse nähtude ilmnenemiseta. Tänapäevasem teaduspõhine Euroopa riikides kasutusel olev algoritm kardiopulmonaalse reservi hindamiseks kopsuvähi patsientidel enne kopsuoperatsiooni on välja töötatud ERSi (Euroopa Kopsuarstide Selts) ja ESTSi (Euroopa Torakaalkirurgide Selts) koostöös 2009. aastal (46). Kõigil kirurgilise ravi kandidaatidel on vaja teha spirograafia ja soovitatavalt ka kopsude CO difusioonivõime ($D_L CO$) mõõtmine. Nimetatud diagnostikajuhendis on rõhutatud, et kõik patsiendid, kelle forsseeritud ekspiratoorse sekundimahu FEV_1 või $D_L CO$ näitajad on alla 80% eeldatavast normist, peaks läbima kardiopulmonaalse koormustesti. Koormus-

testi eesmärk on mõõta organismi maksimaalse hapnikutarbimise võimet (VO_{2max}). Kopsuvähi opereeritavuse kriteeriumid sellisel puhul on järgmised:

- $VO_{2max} > 20$ ml/kg/min või $> 75\%$ eeldatavast normi väärtusest – pulmonektoomia teostamine on võimalik;
- VO_{2max} 10–20 ml/kg/min või 40–75% eeldatavast normi väärtusest – (bi)lobektoomia võimalik, kuid soovitatav on kalkuleerida eeldatav postoperatiivne FEV_1 (ppo FEV_1). Kui ppo $FEV_1 < 30\%$ eeldatavast normi väärtusest, siis kaasneb planeeritud kopsuresektsiooniga väga suur risk;
- $VO_{2max} < 10$ ml/kg/min – operatsioon ülisuure riskiga.

Kardiopulmonaalse testi teostamise võimaluse puudumise korral aitab resektsiooni ulatust planeerida spirograafial mõõdetud FEV_1 : pulmonektoomia on võimalik, kui FEV_1 on $> 2,5$ l; lobektoomia korral $> 1,75$ l ja segmentektoomia korral $> 1,5$ l. Kopsude funktsioon võib olla kahjustatud kasvajast või selle tüsistusena tekkinud atelektaasist, mistõttu kasulikku informatsiooni kopsude postoperatiivse funktsiooni kohta annab ppo FEV_1 arvutamine. Üldjuhul ei tohiks olla ppo FEV_1 väiksem kui 1 l (47). Kõige täpsemini on operatsioonijärgne kopsumaht on diagnoositav selektiivse ventilatsiooni-perfusiooni stsintigraafia abil, mis näitab täpsemalt kopsude funktsiooni jaotust erinevate piirkondade kaupa. Kopsuvähiga patsiendi hingamisfunktsiooni hindamisel ei tohi kõrvale jätta ka lihtsamaid meetodeid, millest näiteks trepist käimise test on ennast tõestanud informatiivsena operatsiooni riskide hindamisel.

Kopsuvähi operatsiooniks ettevalmistamisel on olulisel kohal suitsetamisest loobumine. Suitsetamise lõpetamine vähemalt 2 nädalat enne planeeritavat operatsiooni võimaldab vähendada bronhide limaskestast põletikulist reaktsiooni, mis omakorda vähendab sekreeidi produktsiooni ja kergendab selle väljutamist postoperatiivselt. Suitsetamisest loobumine on samuti

näidanud kardiovaskulaarhaiguste isheemiliste tüsistuste riski vähenemist (48).

KOPSUVÄHI KIRURGILISE RAVI ULATUS: PIIRITLETUD JA LAIENDATUD RESEKTSIOONID

Kopsuvähi kirurgilise ravi ulatuse alusel jaotatakse operatsioonid piiritletud ja laiendatud resektsioonideks (vt tabel 1). Kopsuvähi kirurgilise ravi käigus kasuta-

Tabel 1. Kopsuvähi piiritletud ja laiendatud resektsioonid

| Piiritletud resektsioon (PR) | Laiendatud resektsioon |
|------------------------------|---------------------------------------|
| kopsu atüüpiline resektsioon | PR + roided ja rindkeresein |
| segmentektoomia | PR + lülisammas |
| lobektoomia | PR + diafragma, perikard |
| bilobektoomia | PR + magistraalveresooneid |
| mansett-lobektoomia | PR + südame vasak koda |
| pulmonektoomia | PR + trahhea (mansett-pulmonektoomia) |

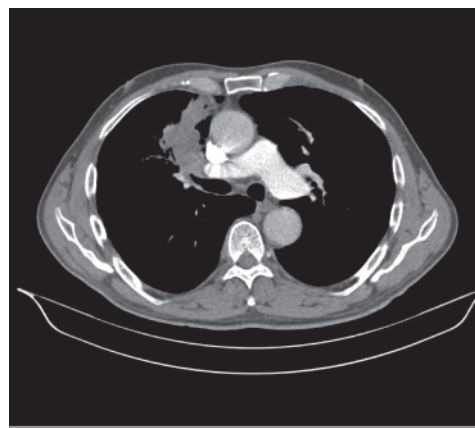
tavate piiritletud resektsioonimeetodite eelistused on viimaste aastakümnete vältel muutunud vähem invasiivseks. Pulmonektoomiat, mida on peetud kõige radikaalsemaks operatsiooniks kopsuvähi korral, on hakatud järjest sagedamini asendama väiksema mahuga resektsioonidega.

Tänapäeval on kopsuvähi kirurgilise ravi kuldne standard kopsu anatoomiline resektsioon koos regionaalsete lümfisõlmede eemaldamisega (8). Kõige enam teostatav anatoomilise kopsuresektsiooni meetod on lobektoomia, kuid sõltuvalt patsiendi kopsude funktsionaalsest reservist on endiselt näidustatud pulmonektoomia nendel juhtudel, kui väiksem operatsiooni maht ei taga kirurgilise ravi radikaalsust. Kuigi segmentektoomial või atüüpilisel resektsioonil on eelised perifeerse lokalisatsiooniga kopsuvähi korral kopsu mahuga suhteliselt väikese kaotuse ja tüsistuste väiksema riski tõttu, suureneb nende meetodite korral kasvaja paikse taastekke risk ja vähenevad elulemuse näitajad lobektoomiaga võrreldes. Ishida ja kaasautorid näitasid mitteväikerakulise kopsuvähi lümfogeense leviku bioloogiliselt agressiivset kulgu,

leides lümfisõlmede metastaase intrapulmonaalselt ja kopsuväris (N1) 1–2 cm tuumoriga patsientidel 17%-l ning 2 cm suurema tuumoriga patsientidel 38%-l juhtudest (49). Seetõttu on arusaadav, miks Ginsberg ja kaasautorid näitasid III faasi juhuslikustatud valikul põhinevas uuringus, milles võrreldi lobektoomia ja atüüpilise resektsiooni ravitulemusi mitteväikerakulise kopsuvähi IA staadiumiga (T1N0) patsientidel, et kopsusagara eemaldamine vähendab kasvaja retsidiivi tekkimise riski 75% ja üldist surmariski 30% (50).

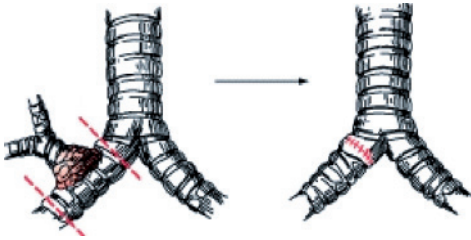
Lobektoomiast väiksema mahuga kopsuresektsioonide tähtsust ei saa siiski alahinnata. Tüsistuste suure riskiga patsiendid, kelle seas on eelkõige eakamad haiged, võivad terveneda lobektoomiast väiksema ulatusega operatsiooni tulemusena kuni 70%-l juhtudest. (51). Bronhoalveolaarse adenokartsinoomi ühe radioloogilise varian-diga (mattklaasi tüüpi varjustusega, ingl *ground glass opacity*, GCO) patsientidel on alla 2 cm tuumorite diagnoosimisel saavutatud kopsu atüüpilise resektsiooniga 5 aasta elulemuse näitajaks isegi kuni 100% (52).

Paljudel kirurgilise ravi juhtudel võivad R0-resektsiooni tagamiseks vajaliku pulmonektoomia alternatiiviks olla bronho-



Joonis 1. Kontrastainega kompuutertomograafia ülesvõttel parema kopsu ülasinga mitteväikerakuline vähk, mis ulatub tsentraalselt ülasinga bronhi suistikuni. Onkoloogiliselt radikaalse operatsiooni tagab parema kopsu ülasinga mansett-lobektoomia.

plastilised operatsioonid, mille kirurgilis-tehnilise teostamise võimalust peaks iga kopsuvähki opereeriv kirurg arvestama operatsiooni käigus (vt joonis 1). Nn mansettlobektomia on kasvajast infiltreeritud tsentraalse bronhi segmendi ringjas eemaldamine koos kopsusagaraga, mille järel bronhiaalpuu intaktsus taastatakse ots otsaga anastomoosi rajamisega (vt joonis 2). Mansettlobektomia meetodiga säilita-



Joonis 2. Parema kopsu ülasingara mansettlobektomia põhimõte.

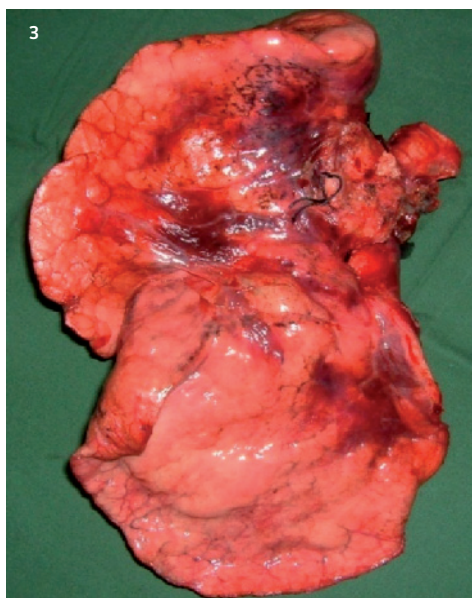
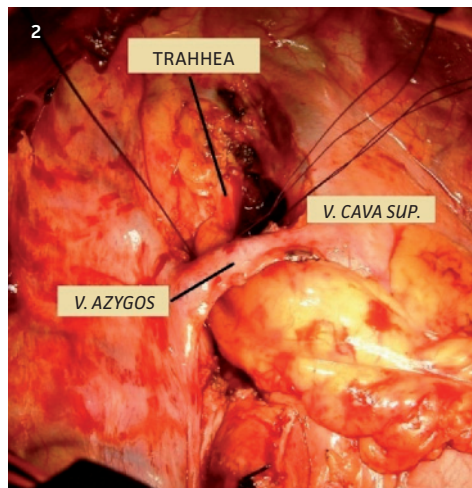
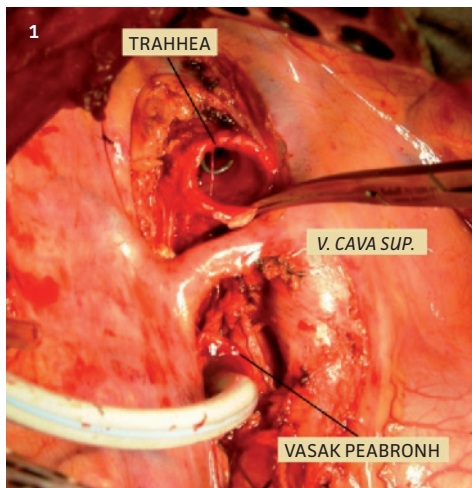
1. Kasvaja infiltreerib parema kopsu ülasingara bronhi suistikku; pea- ja vahebronhi tsirkulaarne reseksioon koos ülasingara eemaldamisega.
2. Anastomoos parema kopsu pea- ja vahebronhi vahel kesk- ja alasingara säilitamisega.

takse kasvavava kopsuparenhüüm, mis võimaldab kaaluda kirurgilise ravi määramist kaasuvatest haigustest kahjustatud kasina kopsufunktsiooniga patsientidel ja säilitada pikemas perspektiivis kõigil patsientidel rahuldavat elukvaliteeti, vältides pulmonektoomiast põhjustatud võimalikke tüsistusi. Kopsumahtu säilitavate bronhoplastiliste operatsioonide võrdlus pulmonektoomiaga ei ole toonud esile kasvaja taastekke riski suurenemist ega erinevusi pikaajalise elulemuse näitajates (53). Kopsumahtu säilitavate operatsioonide hulka kuuluvad ka angioplastilised operatsioonid kopsuarteri segmendi reseksiooni ja selle terviklikkuse taastamisega ning samaaegsed kombineeritud bronhi- ja arterireseksioonid, mille näidustused ja teostamise otstarbekus ei erine bronhoplastilistest operatsioonidest (54).

Kopsuvähi laiendatud reseksioonideks on pulmonektoomia trahhea mansettreseksiooniga ja erineva mahuga kopsureseksioonid koos naaberelundite ja kudede

eemaldamisega ühes plokis (vt joonis 3). Kliinilises praktikas tulevad kõige sagedamini ette rindkereseina, keskeinandi pehmete kudede ja perikardi reseksiooni vajadusega laiendatud operatsioonid, mille ravi kaugtulemused on keskeinandi lümfisõlmede metastaaside puudumise korral suhteliselt head: 5 aasta elulemus on võimalik saavutada ligikaudu 50%-l patsientidest (55). Harvem on kirurgiline ravi võimalik lülisamba, ülemise õõnesveeni, intratorakaalsete magistraalveresoonte ja südame vasaku koja invasiooni korral kopsu primaartuumori poolt, kuna nendel juhtudel on diagnoosimise ajaks kasvaja enamasti ulatuslikult levinud keskeinandi lümfisõlmedesse. Kopsuvähi laiendatud reseksioonide lahutamatu osa on rindkereseina, lülisamba, vahelihase ja perikardi rekonstruktsioonid ning angioplastika, mis nõuab torakaalkirurgilt häid teadmisi ja oskusi nimetatud meetodite rakendamise võimaluste kohta operatsiooni käigus.

Standardne juurdepääsutee kopsuvähi operatsioonil on torakotomia. Traumaatiline posterolateraalne torakotomia on asendunud lihaseid säilitavate meetodiga, mis nüüdisaegseid anestezioloogia ja intensiivravi võimalusi kasutades on minimeerinud kirurgilisest löikest põhjustatud tüsistuste esinemist (56). Oluliseks arengutulemuseks on olnud ka torakoskoopilise VATS (videotorakoskoopia, ingl *video assisted thoracic surgery*) lobektomia meetodi kasutusele võtmine ja robotkirurgia võimaluste testimine kopsuvähi kirurgilises ravis. Tänapäeval on VATS lobektomia kopsuvähi I staadiumi ravis võrdväärseks alternatiiviks avatud kirurgilise meetodiga eeldusel, et operatsiooni käigus järgitakse kõiki kopsu anatoomilise reseksiooni ja intratorakaalsete lümfisõlmede eemaldamise onkoloogilisi printsiipe (27). Gopaldas kaasautoritega on näidanud Ameerika Ühendriikide patsientide riikliku andmebaasi analüüsi tulemuste põhjal, et VATS lobektomiael on siiski veel suhteliselt väike osakaal (5,6%) kõigi kopsuvähi tõttu tehtud lobektomia



Joonis 3. Mansettpulmonektoomia mitteväikerakulise kopsuvähi tõttu Põhja-Eesti Regionaalhaigla rindkerekirurgia osakonna praktikast.

1. Parem kops koos trahhea alumise segmendiga eemaldatud; kopsu ventilatsioon toimub trahhea ja vasaku peabronhi anastomoosi rajamise ajaks torakotoomiahaava kaudu vasakusse peabronhi paigaldatud intubatsioonitoru teel.
2. Vaskulariseeritud rasvkoe lapiga kaetud trahhea ja vasaku peabronhi anastomoos *v. azygos*'e taga.
3. Operatsiooni käigus eemaldatud parem kops koos kahe trahhea kõhrerõnga segmendiga.

seas (57). Eraldi tuuakse samas uuringus välja ka statistika 13 619 haigusjuhtumi operatsiooniaegsete tüsistuste kohta, mida esineb 1,6 korda enam VATS lobektoomia

korral võrreldes avatud lobektoomiaga. Et saada laiemat konsensust kirurgilise valikmeetodi kohta kopsuvähi varajaste staadiumite kirurgilises ravis, vajavad VATS lobektoomia meetodi eelised tugevamat statistilist tõendus põhisust prospektiivsetes III faasi juhuslikustatud uuringutes ravi onkoloogilise efektiivsuse kaugtulemuste kohta (58).

Kirurgiline ravi on osutunud efektiivseks kopsuvähi ravimeetodiks, kui patsientide valik operatsiooniks toimub teaduspõhiste objektiivsete kriteeriumite alusel, nii et igal juhul arvestatakse kasvaja leviku ulatust, morfoloogiat ja planeeritavat kopsuresektiooni meetodit, lähtudes patsiendi hingamissüsteemi seisundist ning kaasuvatest haigustest. Onkoloogiliste printsiipide järgimine operatsiooni teostamisel on olulise tähtsusega heade kaugtulemuste saavutamiseks. Nüüdisaegsed teadmised mitme onkoloogilise raviviisi kombineerimise tulemuste kohta näitavad multidistsiplinaarse arutelu tähtsust ravi eri etappidel. Kuna kirurgilise ravi kandidaatide arv on piiratud kopsuvähi üldise halva prognoosi tõttu, siis vaid meeskonnatöö võimaldab leida kõigile potentsiaalselt opereeritavatele haigetele kõige sobivama ravistrateegia.

tonu.vanakesa@regionaalhaigla.ee

KIRJANDUS

1. Wright GM. When in doubt should we cut it out? The role of surgery in non-small cell lung cancer. *Thorax* 2007;62:190–1.
2. Lim E, Belcher E, Yap YK, et al. The role of surgery in the treatment of limited disease small cell lung cancer: time to reevaluate. *J Thorac Oncol* 2008;3:1267–71.
3. Pearson FG. Non-small cell lung cancer: role of surgery for Stages I-III. *Chest* 1999;116:500–3.
4. Shields TW, LoCicero J, Reed EC, et al. *General Thoracic Surgery* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010
5. Bach B, Cramer LD, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001;345:181–8.
6. Shields TW, LoCicero J, Ponn BR, et al. *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
7. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al. *Lung cancer: principles and practice*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2005:373–86.
8. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25–33.
9. Sobin LH, Witterkind CH. *UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors*. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
10. Hara N, Ohta M, Tanaka K, et al. Assessment the role of surgery for stage III bronchogenic carcinoma. *J Surg Oncol* 1984;25:153–8.
11. Collaud S, Bongiovanni, M Pache JC, et al. Survival according to the site of bronchial microscopic residual disease after lung cancer resection for non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 2009;137:622–6.
12. Massard G, Doddoli C, Gasser B, et al. Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardiothor* 2000;17:557–65.
13. Snijder RJ, Brutel de la Rivière A, Elbers HJ, et al. Survival in resected stage I lung cancer with residual tumor at the bronchial resection margin. *Ann Thor Surg* 1998;65:212–6.
14. Fernandes E, Castro PL, Astudillo J, et al. Bronchial stump infiltration after lung cancer surgery. Retrospective study of a series of 2994 patients. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2009;9:182–6.
15. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. A Proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thor Onc* 2009;4:568–77.
16. Naruke, Suemasu K, Ishikawa S, et al. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymphnode metastasis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:603–10.
17. Wu Y-L, Huang ZF, Wang SY, et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002;36:1–6.
18. Misthos P, Sepsas E, Kokotsakis J, et al. Prognosis of stage pIIIA non small cell lung cancer after mediastinal lymph node dissection or sampling. *J BUON* 2009;14:45–9.
19. Gaer JA, Goldstraw PG. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus. *Eur J Cardiothor Surg* 1990;4:207–10.
20. Massard G, Ducrocq X, Kochetkova EA, et al. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:164–7.
21. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2589–97.
22. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2006;7:719–27.
23. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1013–9.
24. Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer* 2010;116:1350–7.
25. Alberts WM. Diagnosis and management of lung cancer executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:S1–S19.
26. Grino L, et al. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(S5):103–15.
27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. V.2.2010. Saadaval www.nccn.org.
28. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB non-small-cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23(S):17–20.
29. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008;26:5043–51.
30. Douillard JY. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer: it does not always fade with time. *J Clin Oncol* 2010;28:3–5.
31. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, et al. Surgery With or Without Preoperative Paclitaxel and Carboplatin in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an Intergroup, Randomized, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010; [Epub ahead of print]
32. Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3138–45.
33. Rusch Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small cell lung cancer carcinomas: long term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313–8
34. Casali C, Stefani A, Natali P, et al. Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:33–8.
35. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–9.
36. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7–14.
37. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1–6.
38. Garrido P, González-Larriba JL, Insa A. Long-term survival associated with complete resection after induction chemotherapy in stage IIIA (N2) and IIIB (T4N0-1) non small-cell lung cancer patients: the Spanish Lung Cancer Group Trial 9901 *J Clin Oncol* 2007;25(30):4736–42.
39. Girard N, Mornex F, Douillard JY, et al. Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer* 2010;69:86–93.

40. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
41. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA–N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442–50.
42. Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Tötsch M, et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. *Br J Cancer* 2006;94:1099–106.
43. Bueno R, Richards WG, Swanson SJ, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1826–31.
44. Stupp R, Mayer M, Kann R, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009;10:785–93.
45. Pass HI, et al. *Lung Cancer: principles and practice*. 2th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2000.p.649–93.
46. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. The European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons clinical guidelines for evaluating fitness for radical treatment (surgery and chemoradiotherapy) in patients with lung cancer. *Eur J Cardiothor Surg* 2009;36:181–4.
47. Maassen W, Greschuchna D, Kaiser D, et al. Recommendations on diagnosis, staging, and surgical therapy of lung cancer. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988;36:295–306.
48. Reilly JJ Jr. Benefits of aggressive perioperative management in patients undergoing thoracotomy. *Chest* 1995;107:312–5.
49. Ishida T, Yano T, Maeda K, et al. Strategy for lymphadenopathy in lung cancer 3cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg* 1990;50:708–13
50. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1, N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–22.
51. Wisnivesky JP, Henschke CI, Swanson S, et al. Limited resection for the treatment of patients with stage IA lung cancer. *Ann Surg* 2010;251:550–4.
52. Koike T, Togashi K, Shirato T, et al. Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1106–11.
53. Park JS, Yang HC, Kim HK, et al. Sleeve lobectomy as an alternative procedure to pneumonectomy for non-small cell lung cancer *J Thorac Oncol* 2010;5:517–20.
54. Vogt-Moykopf I, Fritz T, Meyer G, et al. Bronchoplastic and angioplastic operation in bronchial carcinoma: long term results of a retrospective analysis from 1973 to 1983. *Int Surg* 1986;71:211–20.
55. Grunenwald D. Non-small cell lung cancer: the limits of surgical resection. *Rev Mal Respir* 2007;24:211–5.
56. Baker NH. Muscle sparing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1988;46:369–72.
57. Gopaldas RR, Bakaeen FG, Dao TK, et al. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1563–70.
58. Scott WJ, Allen MS, Darling G, et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:976–81.

SUMMARY

Surgery for lung cancer

Key words: Lung cancer surgery, indications and feasibility, multimodality treatment of lung cancer

Lung cancer has a poor prognosis because the diagnosis is made in the advanced stages of the disease in more than half of the patients. Complete surgical resection is the best potentially curative therapy for properly selected patients, provided that operative risk is tolerable. Every patient with locoregional non-small cell lung cancer and limited small cell lung cancer should be approached as a potential

candidate for lung resection. Evidence based indications for lung cancer surgery, principles of surgical oncologic therapy and the role of multimodality treatment are discussed. Nowadays the multidisciplinary approach with integration of surgery into combined treatment modalities, based on the individual characteristics of lung cancer patients, results in improved long-term survival.

Minimaalinvasiivse ravi võimalused kopsuvähi korral

Tanel Laisaar – TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, kirurgiline ravi, minimaalinvasiivne kirurgia, torakoskoopia, lobektoomia

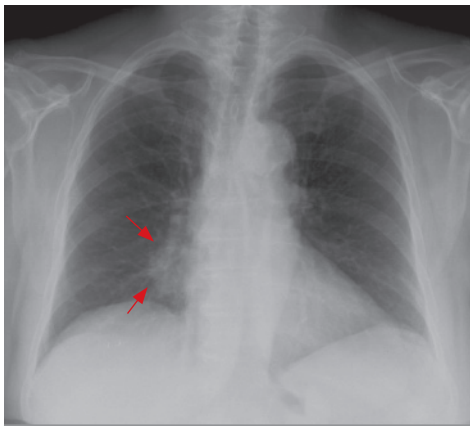
Nüüdisaegne kirurgia areneb pidevalt minimaalinvasiivsuse suunas, erandiks ei ole ka kopsuvähi kirurgiline ravi. Peamiseks operatsioonimeetodiks kopsuvähi korral on lobektoomia koos lümfadenektoomiaga, mida on võimalik teostada videotorakoskoopiliselt. Paljudes uuringutes on tõestatud torakoskoopilise lobektoomia ohutus ning näidatud sarnaseid ravi kaugtulemusi võrreldes torakotoomia kaudu tehtud lobektoomiaga. Torakoskoopilise lobektoomia eelisteks on tulevalt lühikesest operatsioonihaavast parem kosmeetiline tulemus, väiksem postoperatiivsete komplikatsioonide arv, vähem valu, lühem haiglaravi kestus ja patsientide parem ravisoostumus adjuvantse keemiaraviga.

Torakoskoopilist juurdepääsuteed on kasutatud ka väiksema mahuga anatoomiliste kopsuresektsoonide (segmentektoomia) või suurema mahuga operatsioonide (mansettlobektoomia, pulmonektoomia) tegemiseks. Arengusuunaks tulevikus võib saada robotkirurgia laialdasem kasutuselevõtt, mis siiski eeldab tehnoloogia edasist täiustumist.

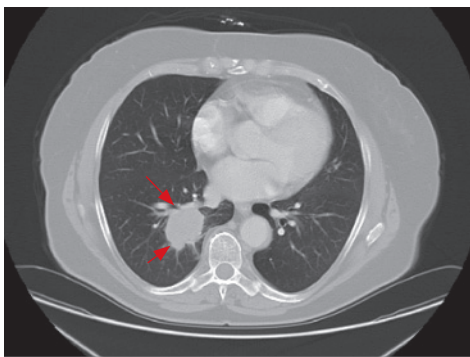
Kopsuvähi nüüdisaegse kompleksravi üheks põhilüliliks on kirurgiline ravi, mida paraku

saab rakendada vaid 16–20%-l juhtudest (1). Enamik kopsuvähijuhtudest diagnoositakse haiguse ulatusliku levikuga staadiumis, mistõttu kirurgiline ravi võimalik ei ole. Kirurgilise ravi mahuks on kõige sagedamini lobektoomia, harvem pulmonektoomia või väikeste perifeersetes kasvajates ning patsiendi oluliselt halvenenud kopsufunktsiooni korral ka segmentektoomia või atüüpiline kopsuresektsoon. Operatsiooni soovitatavaks osaks on ka mediastinaalne lümfadenektoomia (2).

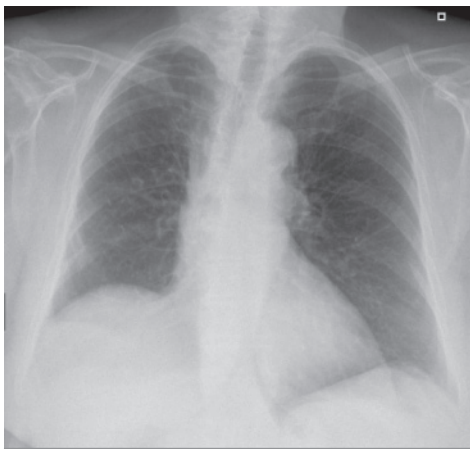
Aegade jooksul on kirurgia arenenud järjest väiksema invasiivsuse suunas ning erandiks ei ole siinkohal ka kopsuvähi kirurgiline ravi. Aastakümneid rindkerekirurgias domineeriva juurdepääsuteena kasutusel olnud posterolateraalne torakotoomia on asendunud vähem traumaatilise anterolateralse või aksillaarse torakotoomiaga. Siiski võib mõnedel juhtudel ka see juurdepääsutee rindkereõõnde osutada traumaatiliseks kui sooritatav operatsioon ise. 1990. aastate alguses kasutusele võetud videotorakoskoopiline kirurgia vähendas kardinaalselt rindkerekirurgia invasiivsust. Esimesed publikatsioonid torakoskoopiliselt tehtud lobektoomiatest, sh kopsuvähi tõttu, ilmusid 1992.–1993. aastal (3, 4). Nüüdisajal teostatakse Ameerika Torakaalkirurgia Seltsi (STS) üldtorakaalkirurgia andmebaasi alusel kuni 32% lobektoomiatest torakoskoopiliselt (5). Üleminek torakoskoopilisele lobektoomiale peab olema kindlasti järkjärguline, alustades lihtsamatest juhtudest, kuid juba mõne aasta möödudes on võimalik teostada umbes pooled lobektoo-



Joonis 1a. Kopsuvähiga patsiendi preoperatiivne röntgeniülesvõte rindkerest. Nooltega on märgitud kasvajast tingitud varjustus paremal alasagaras parakardiaalsel.



Joonis 1b. Kompuutertomograafia ülesvõte sama patsiendi rindkerest.



Joonis 1c. Sama patsiendi postoperatiivne röntgeniülesvõte rindkerest. Teostatud on torakoskoopiliselt parem alumine lobektoomia koos lümfadenektoomiaga.

miad torakoskoopiliselt (6), sarnane on ka artikli autori teostatud torakoskoopiliste lobektoomiate osakaal Tartu Ülikooli Kliinikumis (7). Ameerika Kopsuarstide Seltsi (ACCP) hiljuti publitseeritud ravijuhendi kohaselt (8) on kogemustega keskuses torakoskoopiline lobektoomia aktsepteeritavaks alternatiiviks torakotoomiale I staadiumi kopsuvähi ravis (vt joonis 1a–1c).

TORAKOSKOOPILISE KOPSURESEKTSIOONI METOODIKA

Torakoskoopiliselt on võimalik teha erineva mahuga kopsureseksioone. Tehniliselt lihtsaim on nn atüüpiline kopsureseksioon, mida kasutatakse eelkõige healoomuliste kasvajate eemaldamiseks, aga ka kopsu-metastaaside ning mõnede väikeste perifeersete kopsuvähkide korral, kui patsiendi kopsufunktsioon ei võimalda lobektoomiat. Standardiks kopsuvähi kirurgilises ravis on nüüdisajal siiski lobektoomia, millele ka käesolevas artiklis edaspidi põhiliselt keskendutud on.

Torakoskoopilise lobektoomia tegemiseks on vajalik üldanesteesia ja trahheobronhiaalpuu selektiivne intubatsioon kahevalendikulise intubatsioonitoruga, mis võimaldab operatsiooni ajal kasutada ühe kopsu ventilatsiooni. Patsient on tavaliselt



Joonis 2. Foto vahetult pärast torakoskoopilist lobektoomiat. Musta markeriga on märgitud vajaduse korral tehtava torakotoomia lõige, selle joonele jääb 5 cm pikkune intrakutaanse õmblusega suletud operatsioonihaav. Pleuradreen on sisestatud rindkereõõnde troakaarihaavast, mille kaudu oli operatsiooni ajal pleuraõõnde viidud videoskoop.

operatsioonilaua küliliasendis. Juurdepääsuteena kasutatakse üht umbes 5–6 cm pikkust nahalõiget IV või V roidevahemiku projektsioonis anterioorselt ja üht-kaht kuni 10 mm nahalõiget, mille kaudu viiakse pleuraõõnde kaamera ja vajaduse korral lisainstrumente (vt joonis 2). Kaamerana kasutatakse 10 mm diameetri ja 30kraadise vaatenurgaga videoskoopi. Põhiliselt viiakse operatsioon läbi 5 cm lõike kaudu roidelaiendajat kasutamata ja täielikult videoskoobi kontrolli all. Just roiete laiendamise vältimine tagab postoperatiivselt väiksema valu. Operatsiooni põhietapp toimub sarnaselt avatud lobektoomia: prepareeritakse välja eemaldatava kopsusagara veen ja arterid ning need õmmeldakse spetsiaalse õmblusaparaadi abil. Sarnaselt vabastatakse sagara bronh selle alguskohas ja õmmeldakse samuti õmblusaparaadiga. Interloobiumid formeeritakse vajaduse järgi kas samuti õmblusaparaadi abil või läbitakse teravalt diatermokoagulatsiooni kasutades. Järgnevalt teostatakse mediastinaalne lümfadenektoomia. Operatsioonipreparaat eemaldatakse rindkereõõnest kotti pakituna (9–11). Kogemustega rindkerekirurgil on vajalik üleminek torakoskoopiliselt operatsioonilt torakotoomiale 2,5–6,4%-l juhtudest (9, 12, 13), põhjuseks tavaliselt kasvaja ulatuslikum levik, operatsiooni tehniline keerukus või intraoperatiivne verejooks.

TORAKOSKOOPILISE LOBEKTOOMIA OHUTUS

Minimaalinvasiivse kirurgia kasutuselevõtt suuremahuliste kopsuresektioonide läbiviimisel tõstas kohe küsimuse operatsioonimeetodi ohutusest. Tavapäraselt hea juurdepääsu tingimustes kopsuvärvati suurte veresoonte avastamine ja ligeerimine tuleb läbi viia vaid videokaamera kontrolli all, seega puudub verejooksu korral selle manuaalse kontrollimise võimalus. Operatsiooni tegemine nõuab seetõttu väga head kirurgilist tehnikat, samuti spetsiaalset instrumentariumi ja aparatuuri. Kirjanduses on avaldatud üksikud juhud, kus veresoonte õmbluseks kasutatava õmblusapa-

raadi rikke tõttu on tekkinud eluohtlik verejooks (14, 15), siiski on praegused õmblusaparaadid vägagi usaldusväärsed ning sellised juhtumid väga haruldased. Muudel põhjustel tekkinud ulatusliku verejooksu esinemissagedus, mis vajab sulgemiseks torakotoomiat, jääb vahemikku 0,6–1,1% (9). Seega on kogenud kirurgi puhul verejooksu oht väga väike. Tavapärase intraoperatiivne verekaotus on mitmete võrdlevate uuringute alusel torakoskoopilise operatsiooni korral oluliselt väiksem kui torakotoomia kaudu teostatud lobektoomia puhul (16, 17).

Torakoskoopilise lobektoomia nagu iga teisegi keeruka operatsiooni omandamine nõuab teatud vilumust ja kogemuste omandamist. Ühe hiljutise uuringu alusel on vajalik teostada 30–60 operatsiooni, seejärel saavutatakse märkimisväärne operatsioonikestuse vähenemine keskmiselt 214 ± 62 minutilt 148 ± 32 minutini; samuti väheneb intraoperatiivne verekaotus (18).

TORAKOSKOOPILISE LOBEKTOOMIA EELISED

Torakoskoopilisel kirurgial laiemalt on võrreldes avatud rindkerekirurgiaga mitmeid ilmseid eeliseid. Samu eeliseid on näidatud ka torakoskoopilise lobektoomia korral võrrelduna torakotoomia kaudu teostatud lobektoomiaga.

Üheks oluliseks postoperatiivseks probleemiks torakaalkirurgias on valu. Postoperatiivne valu on mitmete uuringute alusel vähem väljendunud torakoskoopilise lobektoomia järel võrreldes torakotoomiaga nii esimestel postoperatiivsetel päevadel (19, 20) kui ka 3 nädalat pärast operatsiooni (17). Samuti on torakoskoopilise juurdepääsutee korral väiksem valuvaigistite tarve ja lühem epiduraalkateetri kasutamise kestus postoperatiivseks valutustamiseks (16, 20).

Mitmetes uuringutes on avatud lobektoomiaga võrdlemisel näidatud märgatavalt paremaid torakoskoopilise lobektoomia lähitulemusi: komplikatsioonide arv on väiksem ja haigete haiglasviibimise kestus lühem (20). Postoperatiivne suremus

haiglas on mõlema meetodi puhul sarnane. Siiski puuduvad suured juhuslikustatud uuringud, mistõttu saab järeldusi teha vaid ühe haigla võrdlevate uuringute alusel või erinevates torakoskoopilist ja avatud lobektoomiat kirjeldavates artiklites esitatud tulemuste võrdlemisel.

Torakoskoopilise lobektoomia korral jääb erinevate uuringute andmetel tüsistuste esinemine vahemikku 9,1–30% (9, 12, 22, 23), postoperatiivne suremus on 0,8–2% (9, 11, 12, 22, 23). Sagedasemateks tüsistusteks on postoperatiivne õhuleke, kodade virvendusarütmia, pneumoonia ja atelektaas. Kõigi nimetatud tüsistuste esinemissagedus on torakoskoopilise lobektoomia korral väiksem võrreldes avatud lobektoomiaga (12). Lisaks on lühem postoperatiivse pleuradreenaazi ja haiglasviibimise kestus (12). Sarnast trendi oleme täheldanud ka TÜ Kliinikumis opereeritud patsientidel, kelle keskmine haiglasviibimine pärast torakoskoopilist lobektoomiat on 6 päeva ning pärast torakotoomiat 8 päeva (7).

Vaieldamatult on torakoskoopilise lobektoomia üheks suureks eeliseks operatsiooni kosmeetiline tulemus. Suure torakotoomia-armi ja pleuradreenihaavaarmide asemel jääb rindkerele 2–3 lühikest operatsiooniarmit. Torakoskoopilise operatsiooni kosmeetilise tulemusega on rahul 96,5% opereeritustest (24). Parem on ka postoperatiivne elukvaliteet ning kiirem on tagasipöördumine endise kehalise aktiivsuse juurde, torakoskoopilise lobektoomia järel kulub selleks keskmiselt $2,5 \pm 1,7$ kuud võrreldes $7,8 \pm 8,6$ kuuga ($p = 0,03$) torakotoomia järel (16). Huvitava faktina on leitud, et 3 kuud pärast torakoskoopilist lobektoomiat on patsientide kopsufunktsiooni halvenemine väiksem kui pärast posterolateraalse torakotoomia kaudu teostatud lobektoomiat, samas kui operatsiooni maht oli mõlemal juhul sarnane. Keskmine FEV_1 ja VC vähenemine torakoskoopilise lobektoomia järel on 15%, kuid torakotoomia järel vastavalt 29% ja 23% (10).

Kopsuvähi ravi on sageli kompleksne. Kirurgilisele ravile eelneb või järgneb keemia- ja/või kiiritusravi. Postoperatiivse ehk adjuvantse keemiaravi läbiviimise üheks probleemiks on tihti patsientide halb ravi-soostumus. Siinkohal on märkimisväärne, et torakoskoopilise lobektoomia järel soostuvad patsiendid postoperatiivse keemiaraviga oluliselt paremini (25). Võrrelduna avatud lobektoomiaga on torakoskoopilise lobektoomia järel vajalik harvem keemiaravi doosi alandada (26% *versus* 49%; $p = 0,02$) või planeeritud ravikorda edasi lükata (18% *versus* 58%; $p < 0,001$) ning kokkuvõttes saavutatakse ilmselt ka paremad ravi kaugtulemused.

Ameerika Ühendriikides korraldatud uuringu alusel on torakoskoopilise lobektoomia keskmine maksumus 10 120 dollarit, mis on tunduvalt odavam kui avatud lobektoomia, mille keskmine hind on 11 998 dollarit (26). Rahalise kokkuhoiu üheks peamiseks põhjuseks on lühenenud haiglaravi kestus. Juhul kui kõik Ameerika Ühendriikides kopsuvähi tõttu tehtud lobektoomiad oleks torakoskoopilised, annaks see rahalise kokkuhoiu 100 miljonit dollarit aastas (26). Sarnase tulemuseni on jõutud ka ühes Ühendkuningriigis tehtud uuringus (27). Arusaadavalt on meditsiini rahastamise alused riigiti erinevad, mistõttu ei ole need andmed üheselt Eestile ülekan-tavad, seesugune analüüs oleks aga vägagi huvipakkuv.

TORAKOSKOOPILISE OPERATSIOONI RADIKAALSUS KOPSUVÄHI KORRAL

Nüüdisajal on laialdaselt aktsepteeritud põhimõte, et kopsuvähi korral teostatava operatsiooni maht ei tohi sõltuda juurdepääsuteest ehk teisisõnu torakoskoopiline operatsioon peab olema sarnane torakotoomia kaudu sooritatud operatsiooniga (9). Kopsuvähi korral seega tavapäraselt anatoomiline kopsuresektioon (enamasti lobektoomia) koos lümfadenektoomiaga. Kui anatoomilise lobektoomia teostatavus torakoskoopiliselt on veenvalt näidatud, siis

just lümfadenektoomia puhul on skeptikud kahelnud, kas torakoskoopiliselt on võimalik teha samaväärset lümfadenektoomiat kui torakotoomia kaudu. Mitmetes uuringutes on siiski näidatud, et torakoskoopial eemaldatud lümfisõlmede ja lümfisõlme regioonide arv on sarnane avatud operatsioonil eemaldatud lümfisõlmedega (20, 28, 29). Seega ei jää torakoskoopiliselt tehtud lümfadenektoomia maht alla torakotoomiast teostatud lümfadenektoomiale.

Kopsuvähi ravi olulisimaks tulemuseks on kindlasti patsientide elulemus. Siinkohal ei jää torakoskoopiline lobektoomia alla torakotoomia teel teostatud lobektoomiale (13, 21, 23, 28, 29), kohati on näidatud isegi paremaid resultate (10). Kaseda kaasautoritega on viiekümne I staadiumi patsiendi 5 aasta elulemuseks saanud 97%, mis ületab tunduvalt tavapärasest kopsuvähi postoperatiivset elulemust (10). Siiski ei ole tegemist juhuslikustatud uurin-guga ning see võib uuringutulemust mõju-tada.

Hiljutises metaanalüüsis on näidatud, et torakoskoopilise lobektoomia järgsete lokaalsete retsidiivide tekkesagedus on sarnane avatud operatsiooni retsidiivide

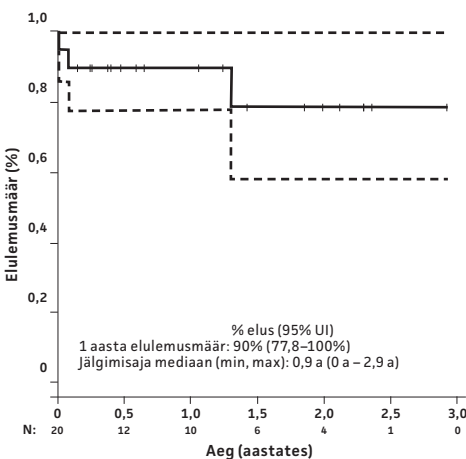
sagedusega, samas kui kaugmetastaaside esinemissagedus postoperatiivselt jääb väiksemaks (30). Samuti on torakoskoopilise lobektoomia korral parem 5 aasta elulemus ($p = 0,04$) (30).

Esialgne kogemus TÜ Kliinikumis näitab sarnaselt eeltooduga, et patsientide postoperatiivne elulemus on sarnane torakotoomia teel opereeritud patsientide elule-musega (vt joonis 3).

Üheks võimalikuks parema elulemuse seletuseks torakoskoopilise lobektoomia korral on operatsiooni väiksem invasiivsus ja traumaatilisus. Sellega seoses on leitud, et torakoskoopilise lobektoomia järel on ägeda faasi tsütokiinide (IL-6, IL-8, IL-10) ja mediaatorite (CRV jt) produktsioon väiksem võrreldes torakotoomiaga (31, 32), mistõttu saab vähem häiritud organismi immuunsüsteem ja säilib paremini kasvajakavastane võitlusvõime (33). Samuti on torakoskoopilise lobektoomia järel vähem häiritud tsellulaarne immuunsus, mis omakorda võib mängida olulist rolli vähenenud retsidiiviohus (34).

LAIENDATUD TORAKOSKOOPILISED KOPSURESEKTSIOONID

Kopsuvähi puhul tehtavatest resektsioonidest moodustab lobektoomia küll üle 50%, kuid paljudel juhtudel on vajalik ka suuremahulisem operatsioon, kas lobektoomia bronhi mansettresektsiooniga või pulmonektoomia, samuti laiendatud resektsioonid (rindkereseina, perikardi, suurte veresoonte või diafragma resektsioon). Nimetatud juhtudel on siiani torakotoomia jäänud valdavaks juurdepääsuteeks. Siiski on üksikjuhtudel ka pulmonektoomia teostatav torakoskoopiliselt (35–37). Hiljutises võrdlevas uuringus on torakoskoopilise pulmonektoomia eelistena toodud välja väiksem intraoperatiivne verekaotus ja lühem haiglasviibimise kestus (38). Postoperatiivsete komplikatsioonide ja elule-muse osas erinevus puudub. Siiski täheldati just torakoskoopilise operatsiooni korral postoperatiivse südamearütmia tekke suure-



Joonis 3. TÜ Kliinikumis kopsuvähi tõttu teostatud torakoskoopilise lobektoomia järgne elulemus esimesel 20 patsiendil. Katkendliku joonega on tähistatud 90% usaldusintervall.

nenud tendentsi, mida seletati suhteliselt sageli kasutatud intraperikardiaalse vere-soonteõmblusega. Võrreldes torakoskoopilise lobektoomiaga on torakoskoopilise pulmonektoomia korral ka suhteliselt sageli vajalik üleminek avatud operatsioonile (kuni 25%-l juhtudest), kuid kogemuse suurenedes konversioonide osakaal siiski väheneb (38).

Pulmonektoomia vältimiseks on tsentraalsete kasvajatete korral, kui võimalik, näidustatud lobektoomia koos bronhi mansettreseksiooniga. Operatsiooni muudab tehniliselt keerukaks vajadus teha käsitsi bronhi ots otsaga anastomoos. Nüüdseks on ilmunud ka esimesed publikatsioonid bronhi mansettreseksiooniga lobektoomia teostatavusest torakoskoopiliselt (39, 40).

TORAKOSKOOPILINE SEGMENTEKTOOMIA

Segmentektoomia või atüüpiline kopsureseksioon kopsuvähi korral on seotud eelkõige suurenenud riskiga lokaalseks retsiidiiviks ja sellest tulenevalt ka madalamaks elulemuseks postoperatiivselt (41). Siiski on segmentektoomiat ja ka atüüpilist kopsureseksiooni kasutatud eelkõige vanema-ealistel ja oluliselt halvenenud kopsufunktsiooniga patsientidel. Mitmete väiksemate mittejuhuslikustatud uuringute alusel on saavutatud ka sarnaseid ravitulemusi lobektoomiaga, eriti just kasvajatete puhul, mille diameeter on alla 2 cm (42–44).

Segmentektoomia on teostatav ka torakoskoopiliselt ning üksikute uuringute alusel on valitud patsientidel saavutatud sarnaseid ravi lähi- ning kaugtulemusi võrreldes torakoskoopilise lobektoomiaga (45). Torakoskoopiline segmentektoomia võrdluses avatud segmentektoomiaga põhjustab vähem postoperatiivseid komplikatsioone ning nõuab lühemat postoperatiivset haiglaravi, samas kui operatsiooni kaugtulemustena on retsiidiivide sagedus ja elulemus sarnased (46–48).

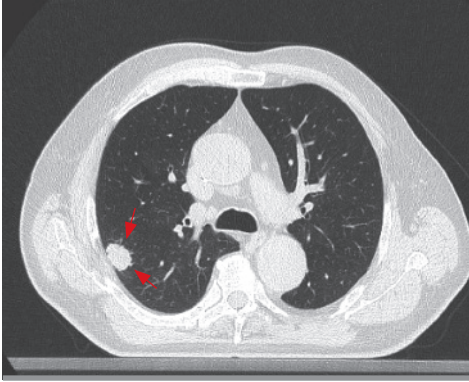
ROBOTKIRURGIA

Minimaalinvasiivse kirurgia üheks oluliseks arenguks on viimastel aastatel robot-

kirurgia kasutuselevõtt. Rindkerekirurgias on enim kasutatud da Vinci robotit erinevate operatsioonide tegemiseks (49), siiski ei ole robotkirurgia just kalli hinna tõttu väga laialdaselt levinud. Minimaalinvasiivse lobektoomia korral on roboti kasutamise eelisteks eelkõige parem ja stabiilsem operatsioonivälja visualisatsioon tulenevalt ühe robotkäe poolt fikseeritud kolmemõtmelise optika kasutamisest ning paremini juhitud instrumentid, mille kasutamine on efektiivne just suurte veresoonte preparaerimise ajal (50, 51). Samas puudub roboti korral taktiilne tundlikkus, oluliseks miinuseks on ka see, et puuduvad spetsiaalsed instrumentid, mis oleks loodud just lobektoomia tarvis (49). Veresoonte õmbluseks tuleb kasutada tavapärase torakoskoopilise kirurgia õmblusaparaate, mistõttu operatsiooni peaks nimetama pigem robot- ja torakoskoopilise kirurgia kombinatsiooniks. Selline mitme meetodi kombinatsioon pikendab aga operatsiooniaega ega anna tegelikkuses märkimisväärseid eeliseid võrreldes torakoskoopilise lobektoomiaga (51). Robotkirurgia abil on siiski võimalik eemaldada kõiki kopsusagaraid ning teostada lümfadenektoomiat, saavutades torakoskoopilise lobektoomiaga sarnaseid lähitulemusi (50, 51). Üheks võimalikuks roboti kasutusalaiks tulevikus võib olla bronhi mansettreseksiooniga lobektoomiate teostamine. Robotkäe abil on bronhi anastomoosi hõlpsam teha kui tavapärase torakoskoopilise operatsiooniga (52). Robotkirurgia laialdasem kasutuselevõtt eeldab siiski robotite edasist arengut.

TORAKOSKOPIA ROLL KOPSUVÄHI DIAGNOSTIKAS

Videotorakoskoopiat on soovitatud kasutada ka rutiinselt kõigi kopsuvähioperatsioonide esimese etapina, sh juhtudel, kui kasvaja eemaldamiseks on plaanis torakotoomia (33). 7–8,3%-l juhtudest on kliiniliselt operaabelseks hinnatud kasvaja puhul leitud torakoskoopial kas pleura metastaasid või kasvaja invasioon, mis välistab radikaalse operatsiooni.



Joonis 4. Preoperatiivne rindkere KT parema kopsu ülasingara ümarvarjuga patsiendist. Tegemist on I staadiumi kopsuvähiga, mille eemaldamiseks on teostatud torakoskoopiline lobektomia koos lümfadenektoomiaga.

Neil juhtudel on torakoskoopia vältinud patsiendile asjatut torakotoomiat (53, 54). Siiski ei ole just mediastinaalse invasiooni hindamine torakoskoopial lihtne, mistõttu see praktika ei ole leidnud väga laia kasutamist.

Videotorakoskoopial on üksikutele juhtudel ka roll kasvaja morfoloogilise diagnoosi saamisel, kui vähem invasiivsed uurimismeetodid (bronhoskoopia, endobronhiaalne ultraheli biopsiaga, transtoraalne biopsia ultraheli või kompuutertomograafia kontrolli all, mediastinoskoopia) ei ole andnud oodatud resultaati või ei ole kasutatavad.

Kindel roll on videotorakoskoopilisel kopsuresektioonil nn ümarkolde diagnostikas (vt joonis 4). Eelneva diagnostika läbinud ja kirurgiliselt eemaldatud ümarkoldest osutub ligemale 50% pahaloomuliseks (55, 56). Neist enamik on omakorda primaarsed kopsuvähid. Sarnaseid tulemusi oleme saanud ka TÜ Kliinikumis opereeritud patsiente analüüsid (57). Operatsiooniaegse histoloogilise kiiruuringu abil püstitatud diagnoos võimaldab neil juhtudel

kohe jätkata kopsuvähi radikaalse operatsiooniga, s.t teostada torakoskoopiline lobektomia koos lümfadenektoomiaga.

Kopsuvähi üheks levinumaks metastaseerumise lokalisatsiooniks on parietaalne pleura. Pleura kartsinomaatoos põhjustab sageli vedeliku kogunemist rindkereõnde. Kartsinomaatoosse pleuriidi diagnoosi kinnitamine võib negatiivse pleuravedeliku tsütoloogilise analüüsi korral vajada diagnostilist torakoskoopiat. Kartsinomaatoosi visuaalse leiu korral torakoskoopial kinnitatakse diagnoos parietaalse pleura biopsiaga. Sama operatsiooni ajal on võimalik teostada ka pleurodees, millest on lähemalt juttu käesoleva ajakirjanumbri kopsuvähist tingitud pleura efusiooni käsitlevas artiklis.

KOKKUVÕTTEKS

Torakoskoopilisel kirurgial on oluline ja üha kasvav roll kopsuvähi diagnostikas ning radikaalses ja palliatiivses ravis. Viimase aastakümne suurimaks eduks on just torakoskoopilise lobektomia laialdasem kasutuselevõtt varase kopsuvähi ravis. Torakoskoopilise lobektomia eelisteks võrreldes avatud operatsiooniga on nõrgem postoperatiivne valu, lühem haiglaravi kestus, kiirem taastumine operatsioonist, paremini säilinud kopsufunktsioon ja vähem postoperatiivseid komplikatsioone. Nimetatud eelised on saavutatud, säilitades operatsiooni onkoloogilise radikaalsuse ning võimaldades patsientide paremat soostumust adjuvantraviks, mis omakorda võib olla seletuseks kohati isegi parematele ravi kaugtulemustele võrreldes torakotoomia teel teostatud lobektomiaga. Tulenevalt eeltoodust on torakoskoopilist lobektomiat pakutud ka juba nüüdisaegseks kuldstandardiks varase kopsuvähi ravis (58).

tanel.laisaar@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, et al. Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. *Eur Resp J* 2002;19:1087–92.
2. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:787–92.
3. Lewis RJ, Sisler GE, Caccavale RJ. Imaged thoracic lobectomy: Should it be done? *Ann Thorac Surg* 1992;54:80–3.
4. Roviario G, Rebuffat C, Varoli F, et al. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc Endosc* 1992;2:244–7.
5. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, et al. Data from the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:247–54.
6. Seder CW, Hanna K, Lucia V, et al. The safe transition from open to thoracoscopic lobectomy: a 5-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009;88:216–26.
7. Kullamaa A, K. Tarlap, T. Laisaar. VATS lobectomy – increasing role in general thoracic and cancer surgery. *Lung Cancer* 2009; 64(Suppl 1):S47–8.
8. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II. ACCP Evidence-based guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132: S234–42.
9. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted Thoracic Surgery Lobectomy: Experience With 1100 Cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421–6.
10. Kaseda S, Aoki T, Hangai N, et al. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1644–6.
11. Kim K, Kim HK, Park JS, et al. Video-Assisted thoracic surgery lobectomy: single institutional experience with 704 cases. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:S2118–22.
12. Villamizar NR, Darrabie MD, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:419–25.
13. Yamamoto K, Ohsumi A, Kojima F, et al. Long-term survival after video-assisted thoracic surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;89:353–9.
14. Yim APC, Ho JKS. Malfunctioning of vascular staple cutter during thoracoscopic lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1252.
15. Craig SR, Walker WS. Potential complications of vascular stapling in thoracoscopic pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 1995;59:736–7.
16. Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, et al. Long-term benefits for the quality of life after video-assisted thoracoscopic lobectomy in patients with lung cancer. *Surg Laparosc Endosc* 1999; 9: 403–10.
17. Demmy TL, Curtis JJ. Minimally invasive lobectomy directed toward frail and high-risk patients: a case-control study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:194–200.
18. Zhao H, Bu L, Yang F, Li J, et al. Video-Assisted thoracoscopic surgery lobectomy for lung cancer: the learning curve. *World J Surg* 2010;34:2368–72.
19. Nagahiro I, Andou A, Aoe M, et al. Pulmonary function, postoperative pain, and serum cytokine level after lobectomy: A comparison of VATS and conventional procedure. *Ann Thorac Surg* 2001;72:362–5.
20. Nomori H, Horio H, Naruke T, et al. What is the advantage of a thoracoscopic lobectomy over a limited thoracotomy procedure for lung cancer surgery? *Ann Thorac Surg* 2001;72:879–84.
21. Flores RM, Park BJ, Dycoco J, et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:11–8.
22. Rueth NM, Andrade RS. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2107–11.
23. Yang X, Wang S, Qu J. Video-assisted thoracic surgery (VATS) compares favorably with thoracotomy for the Treatment of Lung Cancer: a five-year outcome comparison. *World J Surg* 2009;33:1857–61.
24. Stammberger U, Steinacher C, Hillinger S, et al. Early and long-term complaints following video-assisted thoracoscopic surgery: evaluation in 173 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:7–11.
25. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245–9.
26. Burfeind Jr. WR, Jaik NP, Villamizar N, et al. A cost-minimization analysis of lobectomy: thoracoscopic versus posterolateral thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:827–32.
27. Casali G, Walker WS. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: can we afford it? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:423–8.
28. Watanabe A, Koyanagi T, Ohsawa H, et al. Systematic node dissection by VATS is not inferior to that through an open thoracotomy: A comparative clinicopathologic retrospective study. *Surgery* 2005;138:510–7.
29. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted Thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg* 2000;24:27–31.
30. Yan Td, Black D, Bannon PG, McCaughan C. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: 2553–62.
31. Yim APC, Wan S, Lee TW, et al. VATS lobectomy reduces cytokine production more than conventional open lobectomy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:161–5.
32. Craig SR, Leaver HA, Yap PL, et al. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001;20:455–63.
33. Yim APC. VATS major pulmonary resection revisited – controversies, techniques, and results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:615–23.
34. Ng CSH, Wan IYP, Yim APC. Impact of video-assisted thoracoscopic major lung resection on immune function. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:426–32.
35. Roviario G, Varoli F, Rebuffat C, et al. Major pulmonary resections: pneumonectomies and lobectomies. *Ann Thorac Surg* 1993;56:779–83.
36. Craig SR, Walker WS. Initial experience of video assisted thoracoscopic pneumonectomy. *Thorax* 1995;50:392–5.
37. Conlan AA, Sandor A. Total thoracoscopic pneumonectomy: Indications and technical considerations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:2083–5.
38. Nwogu CE, Yendamuri S, Demmy TL. Does thoracoscopic pneumonectomy for lung cancer affect survival? *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2102–6.
39. Santambrogio L, Cioffi U, deSimone M, et al. Video-assisted sleeve lobectomy for mucoepidermoid carcinoma of the left lower lobar bronchus: a case report. *Chest* 2002;121:635–6.
40. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ. Video-assisted thoracic surgery sleeve-lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg* 2008;85:S729–32.
41. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1, N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60:615–23.
42. Okada M, Koike T, Higashiyama M, et al. Radical sublobar resection for small-sized nonsmall cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132: 769–75.
43. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:926–33.
44. Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1662–8.

45. Shapiro M, Weiser TS, Wisnivesky JP, et al. Thoracoscopic segmentectomy compares favorably with thoracoscopic lobectomy for small stage I lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1388–93.
46. Leshnower BG, Miller DL, Fernandez FG, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy: a safe and effective procedure. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1571–6.
47. Schuchert MJ, Pettiford BL, Pennathur A, et al. Anatomic segmentectomy for stage I non-small-cell lung cancer: Comparison of video-assisted thoracic surgery versus open approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1318–25.
48. Atkins BZ, Harpole DH Jr, Mangum JH, et al. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg* 2007;84:110–3.
49. Bodner J, Wykypiel H, Wetscher G, et al. First experiences with the da Vinci operating robot in thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:844–51.
50. Gharagozloo F, Margolis M, Tempesta B, et al. Robot-assisted lobectomy for early-stage lung cancer: report of 100 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2009;88:380–4.
51. Park BJ, Flores RM, Rusch VW. Robotic assistance for video-assisted thoracic surgical lobectomy: Technique and initial results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:54–9.
52. Ishikawa N, Sun YS, Nifong LW, et al. Thoracoscopic robot-assisted bronchoplasty. *Surg Endosc* 2006;20:1782–3.
53. Sonett JR, Krasna MJ. Thoracoscopic staging for intrathoracic malignancy. In: Yim APC, Hazelrigg SR, Izzat MB, et al, eds. *Minimal access cardiothoracic surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:183–93.
54. Roviato G, Varoli F, Rebuffat C, et al. Videothoracoscopic staging and treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;59:971–4.
55. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, et al. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983;51:534–537.
56. Jimenez MF. The Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:562–5.
57. Laisaar T, Vooder T. Results of VATS wedge resection for solitary pulmonary nodule – 117 consecutive cases. *Eur Respir J* 2004;24:S48:39.
58. Hartwig MG, D'Amico TA. Thoracoscopic lobectomy: the gold standard for early-stage lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2010;89:S2098–101.

SUMMARY

Minimally invasive management options for primary lung cancer

Key words: lung cancer, surgical treatment, minimally invasive surgery, thoracoscopy, lobectomy

During the last decade, surgery, including lung cancer resection, has evolved towards minimal invasiveness. For resection of lung cancer, lobectomy with mediastinal lymphadenectomy is most commonly performed. Nowadays the operation can be safely done by video-assisted thoracoscopy with long term results comparable to those of the operation performed through thoracotomy. However, thoracoscopic approach has several advantages for patients, like less postoperative complications, less pain, shorter duration of postoperative stay,

better pulmonary function, better cosmetic result and better ability to tolerate adjuvant chemotherapy.

Video-assisted thoracoscopic approach has also been used to perform lesser lung resections (segmentectomy) or more extensive pulmonary resections (sleeve-lobectomy, pneumonectomy). In the future, robotic surgery might become utilised in lung cancer management. However, significant technological advancements are needed to make it more suitable for lobectomy.

Lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravi

Jana Jaal¹, Marju Kase² – ¹TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, ²PERHi onkoloogia- ja hematoloogiakliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, kiiritusravi, keemiaravi, radiokemoteraapia

Diagnoosimise ajal on ligikaudu kolmandikul kopsuvähipatsientidest haigus metastaseerunud regionaalse-tesse keskseinandi lümfisõlmedesse. Sellise levikuga mitteväikerakulist ja väikerakulist kopsuvähki peetakse inoperaabelseks ning seetõttu on nendel haigetel aastakümnete jooksul kasutatud kiiritus- ja keemiaravi ning nende kombinatsioone. Kui algselt oli kasutusel põhiliselt monoterapia (kiiritusravi mitteväikerakulise ning keemiaravi väikerakulise kopsuvähi ravis), siis aja jooksul on lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravi muutunud järjest kombineeritumaks. Tänapäeval kasutatakse mõlema kopsuvähi vormi puhul põhilise ning standardse ravimeetodina samaaegset kiiritus- ja keemiaravi (radiokemoteraapiat) koos sellele järgneva keemiaraviga. Ajumetastaaside tekkeriski vähendamiseks on remissiooni saavutanud väikerakulise kopsuvähi patsientidel radiokemoteraapia järel näidustatud ka peaaegu profülaktiline kiiritusravi.

Ligikaudu kolmandik mitteväikerakulisest ja väikerakulisest kopsuvähist on diagnoosimise ajal lokaalselt ja regionaalselt levinud (1, 2).

Lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakuliseks kopsuvähiks peetakse haigust, mis TNM-klassifikatsiooni põhjal kuulub IIIA ja IIIB staadiumisse (T1–4; N2–3; M0). Üldjuhul esinevad sellel haigete rühmal lümfisõlmede metastaasid keskseinandis. Lokaalselt ja regionaalselt levinud väikerakuliseks kopsuvähiks peetakse haigust, mis piirdub ühe rindkerepoolega ning mille puhul ei esine kaugmetastaase (ingl *limited stage small cell lung cancer*).

Sõltumata morfoloogilisest tüübist peetakse lokaalselt ja lümfisõlmedesse levinud kopsuvähki inoperaabelseks. Seetõttu on neil haigetel enamasti kasutatud kiiritus- ja keemiaravi. Käesoleva ülevaateartikli **eesmärgiks** on tutvustada laiemale arstkonnale viimastel aastakümnetel kasutatud raviviise, nendes toimunud muutusi ning värskemaid seisukohti lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravis.

MITTEVÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

Lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravis on toimunud viimastel aastakümnetel märkimisväärseid muutusi. Kuni kaheksakümnendateni oli selle grupi haigetel põhiliseks ravimeetodiks ainult kiiritusravi. Käskikäes kiiritusravi seadmete võimsa tehnilise arenguga (lineaarkiirendid) ning uute ja efektiivsemate keemiaravimite väljatöötamisega on ravi muutunud järjest intensiivsemaks ning kombineeritumaks.

Esimesed vihjed ravistrateegia muutmiseks tulid üheksakümnendate algusest, kui avaldati kliiniliste uuringute

tulemused, mis kinnitasid, et keemiaravi ja kiiritusravi järjestikuse kasutamisel on võimalik lokaalselt levinud kopsuvähi ravitulemust oluliselt parandada. Nii näitasid Dillman ja kaastöötajad, et haigete grupis, kes said enne standardset kiiritusravi keemiaravi tsisplatiini ja vinblastiiniga, oli elulemuse mediaan 13,8 kuud võrreldes 9,7 kuuga selles haigete rühmas, kes said ainult kiiritusravi ($p = 0,0066$) (3). Sarnaselt näitasid keemiaravi ja kiiritusravi järjestikuse kombineerimise efektiivsust Sause ja kaastöötajad: haigete grupis, kes said enne standardset kiiritusravi keemiaravi tsisplatiini ja vinblastiiniga, oli elulemuse mediaan 13,8 kuud võrreldes 11,4 kuuga kiiritusravi grupis ($p = 0,03$) (4).

Järgmised muutused lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravis toimusid üheksakümnendate lõpus, kui Furuse ja kaastöötajad avaldasid juhuslikustatud uuringu, mis võrdles järjestikust keemia- ja kiiritusravi samaaegse kiiritus- ja keemiaraviga (radiokemoterapiaga) (5). Uuringus näidati kahe ravimeetodi samaaegse kombineerimise paremust: patsientide elulemuse mediaan oli samaaegsel kombineerimisel 16,5 kuud ja järjestikuse kombineerimisel 13,3 kuud ($p = 0,039$). Ravi efektiivsust seostati haiguse lokaalse kontrolli märkimisväärselt pikema ajaga: 30 kuud võrrelduna 11 kuuga. Sarnaselt eelneva uuringuga näitasid Zatloukal ja kaastöötajad, et samaaegse kiiritus- ja keemiaravi kombineerimisega on võimalik kopsuvähihaigete elulemust märkimisväärselt pikendada (elulemuse mediaan 16,6 kuud *versus* 12,9 kuud, $p = 0,023$) (2).

Alates uuest aastatuhandest on lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravi muutunud veelgi kombineeritumaks. Selle põhjuseks on asjaolu, et vaatamata samaaegse kiiritus- ja keemiaravi intensiivsele kasvavavastasele toimele, tekivad lokaalsed retsidiivid ligikaudu kolmandikul haigetest (1) ning kaugmetastaasid ligikaudu pooltel haigetest (5). Lokaalset ja süsteemset kontrolli haiguse

üle on seetõttu püütud veelgi suurendada samaaegsele kiiritus- ja keemiaravile järgneva adjuvantse keemiaravi lisamisega. Sellist ravitaktikat on testitud mitmes II faasi kliinilises uuringus. Albain ja kaastöötajad näitasid, et standardsele radiokemoterapiale (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 61 Gy) järgneva kahe tsisplatiini ja etoposiidi sisaldava keemiaravikuuri lisamisega saavutati elulemuse mediaaniks 15 kuud ning 3 ja 5 aasta elulemuseks 17% ja 15% (6). Gandara ja kaastöötajad kasutasid adjuvantse keemiaravis uemat preparaati – dotsetakseeli (7). Uuringus näidati, et samaaegse kiiritus- ja keemiaravi grupis (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 61 Gy) oli elulemuse mediaan 15 kuud ning patsientide grupis, kes said lisaks veel 3 keemiaravikuuri dotsetakseeliga, 26 kuud. 3 aasta elulemuse näitajad olid samuti märkimisväärselt erinevad: radiokemoterapia grupis 17% ning radiokemoterapia ja adjuvantse keemiaravi rühmas 37%. Sarnaselt on kahe keemiaravikuuri lisamise tõhusust radiokemoterapia järel kinnitanud II faasi uuringus ka Belani ja kaastöötajad (8). Uuringus kasutati nii kiiritusraviga (63 Gy) samaaegset kui ka järgnevat keemiaravi paklitakseeli ja karboplatiiniga ning saavutati elumuse mediaaniks 16,3 kuud. Loodetavasti annavad täpsema ülevaate efektiivseimatest kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioonidest ning adjuvantset kasutatavatest keemiaravimitest käimasolevad III faasi kliinilised uuringud.

Lisaks radiokemoterapiale ning adjuvantsele keemiaravile on püütud lokaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravitulemust parandada operatiivse ravi integreerimisega ravikompleksi. Rusch ja kaastöötajad viisid läbi uuringu, kus *sulcus superior*'i mitteväikerakulise kopsuvähiga patsiendile rakendati esmalt samaaegset kiiritus- ja keemiaravi (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 45 Gy) (9). Kui eelneva radiokemoterapiaga saavutati hea raviefekt, siis viidi läbi ka operatiivne ravi. Lisaks said kõik haiged 2 adjuvantset

keemiaravikuuri. Uuringus näidati, et samaaegse kiiritus- ja keemiaraviga saavutati täielik ravivastus ning minimaalne mikroskoopiline haigus ligikaudu 56%-l opereeritud patsientidest. Kogu haigete grupis oli 5 aasta elulemus 44% ning 54% nendel patsientidel, keda lisaks preoperatiivsele radiokemoterapiale õnnestus radikaalselt opereerida. Albain ja kaastöötajad võrdlesid suures III faasi uuringus lokaalselt levinud kopsuvähi haigete gruppi, kellel pärast preoperatiivset radiokemoterapiat (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 45 Gy) tehti operatsioon, haigete rühmaga, kes said vaid radiokemoterapiat (tsisplatiin + etoposiid + kiiritusravi 61 Gy) (10). Lisaks said mõlema rühma haiged 2 adjuvantset keemiaravikuuri samade preparaatidega. Kuigi elulemus mediaanis (23,6 vs 22,2 kuud) ning 5 aasta elulemuses (27% vs 20%) märkimisväärset erinevust ei esinenud, näitas alarühma analüüs, et kolme ravimeetodi kombinatsioon (keemiaravi + kiiritusravi + operatiivne ravi) pikendab märkimisväärselt elulemust nendel patsientidel, kellel operatiivne ravi oli väiksema mahuga. Haigete rühmas, kus operatiivne ravi piirdus lobektoomiaga, oli 5 aasta elulemus 36% ning 18% rühmas, kus teostati pulmonektoomia.

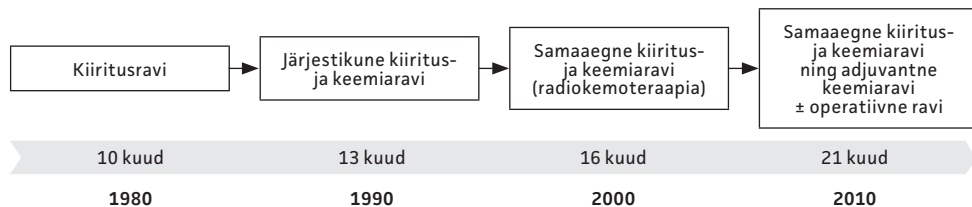
Ülaltoodud arvestades soovitatakse tänapäeval lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravi alustada samaaegse kiiritus- ja keemiaraviga ning teha raviefekti hindavad uuringud pärast 45 Gy kiirgusdoosi saavutamist. Patsientidele, kellel õnnestub teha lobektoomia, võib ühe ravivalikuna pakkuda opera-

tiivset ravi koos sellele järgneva adjuvantse keemiaraviga. Patsientidel, kellel väiksema mahuga operatsiooni teha ei ole võimalik või kes operatiivsest ravist keelduvad, tuleb radiokemoterapiaga kohe jätkata kiirgusdoosini 61–63 Gy. Kindlasti tuleb radiokemoterapia järel rakendada ka adjuvantset keemiaravi. Lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa on ülevaatlikult näidatud joonisel 1.

VÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

Sarnaselt mitteväikerakulise kopsuvähi ja ka väikerakulise kopsuvähi ravis viimaste aastakümnete jooksul toimunud olulisi muutusi.

Ligikaudu nelja aastakümne jooksul on väikerakulise kopsuvähi ravis kasutatud põhiliselt keemiaravi. Kui algselt kasutati keemiaravis monoterapiat (11, 12), siis seitsmekümnendatel avaldatud kliiniliste uuringute põhjal näidati selgelt polükemoterapia paremust ning enim kasutatud keemiaravi skeemideks said tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja vinkristiini (CAV) ning tsüklofosfamidi, doksorubitsiini ja etoposiidi (CAE) kombinatsioonid (13). Alates eelmise sajandi kaheksakümnendate aastate lõpust hakati väikerakulise kopsuvähi ravis kasutama tõhusamat etoposiidi ja tsisplatiini kombinatsiooni (EP) (14). Viimast kombinatsiooni peetakse tänapäeval n-õ parimaks ja odavaimaks tehinguks onkoloogias, sest tänase päevani ei ole väikerakulise kopsuvähi ravis üksi teine proovitud keemiaravi kombinatsioon paremust näidanud (15).



Joonis 1. Lokaalselt ja regionaalselt levinud mitteväikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete jooksul.

Noolel on näidatud elulemuse mediaanid sõltuvalt kasutatud ravimeetodist (mediaanide keskmised väärtused artiklis kajastatud uuringute põhjal).

Vaatamata fakte, et väikerakulist kopsuvähki peetakse üheks kõige keemiaravitundlikumaks vähivormiks, on keemiaraviga saavutatav efekt suhteliselt lühiaegne. Seetõttu on püütud arvukates analüüsides ning metaanalüüsides leida uusi võimalusi ravitulemuste parandamiseks. Jänne ja kaastöötajad tegid näiteks ulatusliku analüüsi, et hinnata lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi ravitulemusi patsientidel, kes Põhja-Ameerikas olid aastatel 1972–1992 hõlmatud suurtesse III faasi kliinilistesse uuringutesse (13). Analüüsi tulemusena selgus, et ajaperioodil 1972–1981 oli haigete elulemuse mediaaniks 12,0 kuud ning ajaperioodil 1982–1992 oli see 17,0 kuud ($p < 0,001$). Analüüsitud 26 uuringust näitasid ainult 5 uuringut elulemuse märkimisväärset pikendamist eksperimentaalses grupis võrrelduna kontrollrühmaga. Tähelepanek, et keemiaravi muutmine üksi elulemust ei parandanud. Küll aga said eelnimetatud 5 uuringus patsiendid ka rindkere kiiritusravi, mida peeti lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi haigetel põhiliseks elulemust pikendanud teguriks.

1990. aastatel ja ka uuel aastatuhandel on lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi puhul väga agaralt uuritud just kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioone. Üheksakümnendate alguses avaldatud metaanalüüs näitasid selgelt, et võrreldes keemiaraviga üksi, annab kombineeritud ravi (keemiaravi + kiiritusravi) märkimisväärselt parema tulemuse. Warde'i ja Payne'i teostatud ning 11 juhuslikustatud uuringut hõlmanud metaanalüüs kinnitas, et kiiritusravi lisamisega raviskeemi paranes haiguse lokaalne kontroll 25,3% ning 2 aasta elulemus pikenes 5,4% (16). Sarnaselt näitasid Arriagada ja kaastöötajad 13 juhuslikustatud kliinilist uuringut hõlmanud metaanalüüsis, et kiiritus- ja keemiaravi kombineerimisel vähenes suremus 14% ning 3 aasta elulemus paranes 5,4% (17). Kuigi metaanalüüs näitasid selgelt, et kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi on tõhusam kui keemiaravi üksi, jäid paljud raviaspektid siiski lahti-

seks. Põhjuseks asjaolu, et analüüsitud uuringutes rakendati nii järjestikust kui ka samaaegset kiiritus- ja keemiaravi, kasutati erinevaid kiiritusravi doose ja fraktsioneerimisskeeme ning erinevaid keemiaravi preparaate.

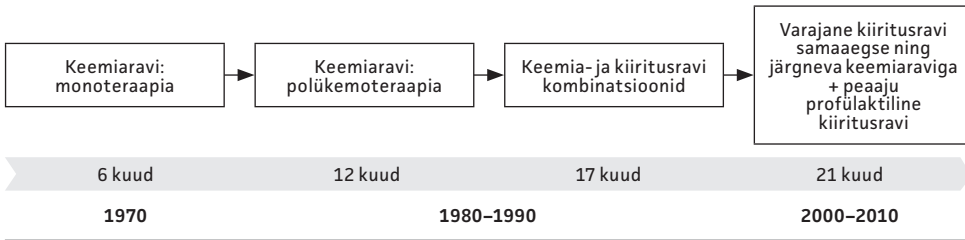
Fried ja kaastöötajad on 2004. aastal avaldatud metaanalüüsis püüdnud vastata küsimusele, millal on lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi puhul õige aeg lisada raviskeemi kiiritusravi (18). Uuriti n-ö varajase ja hilise kiiritusravi lisamist ning nii platiinapreparaate (tsisplatiin, karboplatiin) sisaldavaid kui ka mittesisaldavaid ravikombinatsioone. Varajast kiiritusravi defineeriti kui kiiritusravi, mis algas enne 3. keemiaravikuuri ning keemiaravi algusest arvestatuna enne 9. nädalat. Kahe aasta elulemuse suhteline risk näitas varajase kiiritusravi paremust (RR (ingl *risk ratio*) = 1,17; $p = 0,03$). Efekt sõltus selgelt ka kasutatud keemiaravist: varajast kiiritusravi ja platiinapreparaatidel baseeruvat keemiaravi saanud patsientidel oli nii 2 kui ka 3 aasta elulemus märkimisväärselt pikem (vastavalt RR = 1,30; $p = 0,002$ ja RR = 1,35; $p = 0,01$), samal ajal kui platiinapreparaate mittesisaldavat keemiaravi saanutel varajane kiiritusravi elulemust ei pikendanud. Varajane kiiritusravi oli efektiivsem ka sellistel haigetel, kes said hüperfraktsioneeritud kiiritusravi (2 aasta elulemuse RR = 1,44; $p = 0,001$; 3 aasta elulemus: RR = 1,39; $p = 0,04$). Sarnaste tulemusteni jõudis 2007. aastal oma metaanalüüsis ka Pijs-Johannesma kaastöötajatega (19). Analüüsiti 7 juhuslikustatud uuringut ning varajaseks kiiritusraviks peeti ravi, mis algas 30 päeva jooksul arvestatuna keemiaravi alguspäevast. Ka see metaanalüüs näitas, et kiiritusravi pikendas elulemust siis, kui sellega alustati varakult, s.t 30 päeva jooksul, ning samal ajal jätkati platiinapreparaate sisaldava keemiaraviga (2 aasta elulemuse HR (ingl *hazard ratio*) = 0,73; $p = 0,01$; 5 aasta elulemuse HR = 0,65; $p = 0,02$). Efekt elulemusele oli veelgi suurem, kui kiiritusravi kestus oli lühem kui 30 päeva.

Kiiritusravi teostatakse väikeste osade kaupa ehk fraktsioneeritult. Väikerakulise kopsuvähi standardse ehk konventsionaalse fraktsioneeringu puhul teostatakse üks kiiritusraviseanss päevas (esmaspäevast reedeni, ravi kestus 6–7 nädalat). Tavaliselt on sellise kiiritusravi puhul ühekordne kiirgusdoos 2,0 Gy ning kogudoos 60–70 Gy. Hüperfraktsioneeritud kiiritusravi puhul rakendatakse päevas kaks kiiritusravi fraktsiooni (esmaspäevast reedeni), kusjuures kahe kiiritusravi seansi vaheline periood peab olema vähemalt 6 tundi. Hüperfraktsioneeritud kiiritusravi puhul on ühekordseks kiirgusdoosiks 1,5 Gy, päevadoosiks 3,0 Gy (ühel päeval kaks 1,5 Gy fraktsiooni) ning kogudoosiks 45 Gy. Seetõttu kestab hüperfraktsioneeritud kiiritusravi konventsionaalse kiiritusraviga võrreldes oluliselt lühemat aega (3 nädalat). Mitmed eespool mainitud metaanalüüsid on näidanud, et hüperfraktsioneeritud kiiritusravi (mis tagab ka kiiritusravi lühema kestuse) on tõhusam kui standardne konventsionaalne kiiritusravi. Tegelikult ei ole praegu teada, milline fraktsioneeringu skeem on tõhusam, sest uuringutes, kus hüperfraktsioneeritud kiiritusravi võrreldi konventsionaalsega, oli viimase puhul kasutatud väiksemaid ning ebaefektiivseid kiirgusdoose (45 Gy) (20). Viimaste aastate jooksul avaldatud kliinilised uuringud, kus konventsionaalses kiiritusravis on kasutatud suuremaid doose (60–70 Gy), on siiski kaudselt näidanud hüperfraktsioneeritud kiiritusraviga sarnast efektiivsust (21, 22). Lõpliku vastuse ühe või teise fraktsioneerimisskeemi paremuse suhtes annaks otsene võrdlus juhuslikustatud uuringus. Siiani sellist uuringut kahjuks korraldatud ei ole.

Ligikaudu 50–67%–l lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi patsientidest tekivad aja jooksul ajumetastaasid ning ligikaudu kolmandikul haigetest on need ainsaks metastaatiliseks paikmeks terves organismis. Seetõttu on juba pikka aega uuritud, kas peaaegu profülaktiline kiiritusravi vähendab riski ajumetastaaside

tekkeks. Kuigi sellist profülaktilist kiiritusravi on püütud kasutada juba alates seitsmekümnendatest aastatest, ei leidnud see pikka aega üksmeelset rakendust (13, 23). Ehkki oli andmeid, et peaaegu profülaktiline kiiritusravi pikendab väikerakulise kopsuvähi haigete elulemust, arvati, et see põhjustab ka tõsiseid hiliseid kõrvalnähte ning kutsub patsientidel esile neurokognitiivseid häireid. Murrangu töi Auperini ja kaastöötajate poolt 1999. aastal avaldatud ning seitset juhuslikustatud uuringut hõlmanud metaanalüüs (24). Analüüsis võrreldi lokaalselt levinud väikerakulise kopsuvähiga haigete elulemust ilma või koos peaaegu profülaktilise kiiritusraviga. Autorid näitasid selgelt, et profülaktiline kiiritusravi vähendas suremusriski (RR = 0,73; p = 0,01) ning suurendas 3 aasta elulemust 5,4% (15,3% vs 20,7%). Profülaktiline aju kiiritusravi pikendas ka haigusvaba elulemust (RR = 0,75; p < 0,001) ning vähendas oluliselt ajumetastaaside tekkeriski (RR = 0,46; p < 0,001). Lisaks on hilisemad uuringud näidanud, et peaaegu profülaktilisele kiiritusravile ei järgne märkimisväärseid neurokognitiivseid häireid ning ravist saadav kasu on oluliselt suurem kui sellega kaasnevad riskid (2). Seetõttu soovitatakse tänapäeval kõikidele väikerakulise kopsuvähiga patsientidele, kes on eelneva raviga saavutanud haiguse stabilisatsiooni, ka peaaegu profülaktilist kiiritusravi. Et veelgi vähendada kõrvaltoimete riske, ei tohiks peaaegu profülaktilist kiiritusravi teha samaaegse keemiaraviga ning enamasti kasutatakse ühekordse fraktsioonidoosina 2,5 Gy ja kogudoosina 25 Gy (25).

Eeltoodut arvestades peetakse tänapäeval lokaalselt ja regionaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi standardseks ravimeetodiks kiiritus- ja keemiaravi kombinatsiooni, kusjuures kiiritusraviga soovitatakse alustada esimese või teise keemiaravikuuriga samal ajal. Kiiritusravis võib kasutada nii hüperfraktsioneeritud (1,5 Gy, 2 x päevas, kogudoos 45 Gy) kui ka konventsionaalselt fraktsioneeritud skeeme (2,0 Gy, 1 x päevas,



Joonis 2. Lokaalselt ja regionaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa.

Noolel on näidatud elulemuse mediaanid sõltuvalt kasutatud ravimeetodist (mediaanide keskmised väärtused artiklis kajastatud uuringute põhjal).

kogudoos 60–70 Gy). Keemiaravi ordi-neeritakse kokku 4–6 kuuri ning see peaks sisaldama platiinapreparaate (soovitavalt tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsiooni). Kõikidele haigetele, kes eelneva raviga saavutavad haiguse stabilisatsiooni, peaks rakendama ka profülaktilist aju kiiritusravi. Ülevaatlikult on lokaalselt ja regionaalselt levinud väikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa esitatud joonisel 2.

RADIOKEMOTERAAPIA JA ADJUVANTSE KEEMIAARAVI LÄBIVIIMINE

Sõltumata sellest, kas tegemist on lokaalselt levinud mitteväikerakulise või väikerakulise kopsuvähiga, läbivad kiiritusravi vajavad haiged sarnased etapid.

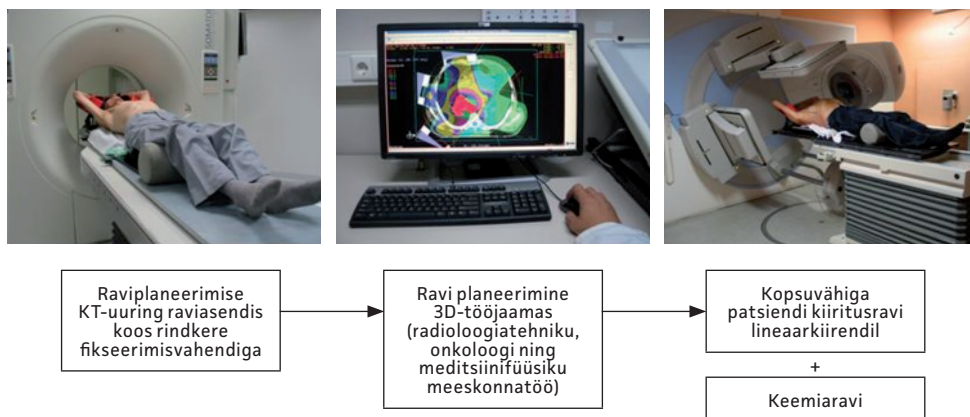
Kiiritusravi läbiviimiseks teostatakse esmalt raviplaneerimise kompuutertomograafiline uuring (KT). Uuring viiakse

läbi ravisendis ning selleks kasutatakse spetsiaalset rindkere fikseerimisvahendit. Viimane on vajalik täpseks kiiritusravi plaani koostamiseks ning selleks, et patsient oleks igal kiiritusravi seansil ühes ja samas asendis. Raviplaneerimise KT-uuringu pildid sisestatakse seejärel kolmemõõtmelisse (3D) raviplaneerimise tööjaama, kus nendega töötavad mitme eriala spetsialistid. Esmalt kontureerib radioloogia- tehnik igal KT-lõigul kiiritatavasse piirkonda jäävad ning haigusest mittehaaratud normaalsed koed ja elundid (keha väliskontuur, seljaaju, mõlemad kopsud, süda, söögitoru). Normaalseste kudede ja elundite kontureerimine on vajalik selleks, et hiljem saaks hinnata neile osaks saavat kiirguskoormust. Kui normaalsed koed on kontureeritud, märgib onkoloog igale KT-lõigule vajaliku kiiritatava piirkonna ehk teisisõnu määrab kiiritusravi sihtmahud. Kiiritata-

Tabel 1. Lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravis enim kasutatavad ravikombinatsioonid

| Mitteväikerakuline kopsuvähk | Ravi kestus |
|--|-------------------------|
| Samaaegne kiiritus- ja keemiaravi: | |
| • kiiritusravi (61 Gy) + (tsisplatiin + etoposiid) (6) | 6 nädalat |
| • kiiritusravi (63 Gy) + (paklitakseel + karboplatiin) (8) | 7 nädalat |
| Samaaegne kiiritus- ja keemiaravi ning adjuvantne keemiaravi: | |
| • kiiritusravi (61 Gy) + (tsisplatiin + etoposiid) + 2 kuuri adjuvantset keemiaravi samade preparaatidega (6) | 16 nädalat |
| • kiiritusravi (61 Gy) + (tsisplatiin + etoposiid) + 3 kuuri adjuvantset keemiaravi dotsetakseeliga (7) | 19 nädalat |
| • kiiritusravi (63 Gy) + (paklitakseel + karboplatiin) + 2 kuuri adjuvantset keemiaravi paklitakseeli ja karboplatiiniga (8) | 17 nädalat |
| Väikerakuline kopsuvähk | |
| Keemiaravi: tsisplatiin + etoposiid, kokku 4–6 kuuri (20) | 12 nädalat (4 kuuri) |
| Kiiritusravi*: 1,5 Gy, 2 x päevas kogudoosini 45 Gy (20) või 2,0 Gy päevas kogudoosini 60–70 Gy (21, 22). | 18 nädalat (6 kuuri) |

* Kiiritusravi algab kas esimese või teise keemiaravikuuriga samal ajal.



Joonis 3. Lihtsustatud skeem radiokemoterapia etappidest. Pildil TÜ Kliinikumi lineaarkiirendi Elekta Synergy.

vakts piirkonnaks on primaarne kopsukasvaja koos mediastinaalsete lümfisõlmede metastaasidega. Kui onkoloog on sihtmahu ning kiirgusdoosid (ühikordne, kogudoos) määranud, tegeleb KT-lõikudega edasi spetsiaalse väljaõppe saanud meditsiinifüüsik. Tema ülesandeks on leida kiirgusväljade konfiguratsioon selliselt, et arsti määratud kiiritatav piirkond saaks vähemalt 95% määratud kiirgusdoosist. Samal ajal peab füüsik raviplaan koostamisel arvestama normaalsete kudede ning elundite lubatud kiirguskoormuste rahvusvaheliselt kokku lepitud piirangutega. Piirangud on vajalikud, et ravist tingitud kõrvaltoimete risk oleks väiksem. Alles siis, kui plaan on valmis ning onkoloog on selle heaks kiitnud, saab patsiendi kiiritusraviga alustada.

Nii lokaalselt levinud mitteväikerakulise kui ka väikerakulise kopsuvähi patsiendid saavad kiiritusraviga samal ajal keemiaravi. Keemiaravi manustatakse kiiritusravi ajal kas üks kord nädalas (8) või saavad patsiendid ühe keemiaravikuuri kiiritusravi alguses ja teise lõpus (6, 7, 20). Adjuvantsete keemiaravikuuridega alustatakse 4 nädala möödumisel kiiritusravi lõpust (enamasti kasutatakse ühepäevaseid keemiaravikuure, mida korratakse iga 3–4 nädala järel). Ülevaatlikult on enim kasutatavad kiirgusdoosid ning keemiaravimid esitatud tabelis 1.

Nagu tabelist nähtub, võivad erinevad kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioonid kesta 6 nädalast kuni 19 nädalani.

Ülevaatlikult ja lihtsustatult on radio-kemoterapia etapid kujutatud joonisel 3.

RAVIST TINGITUD KÕRVALTOIMED

Lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravis kasutatakse põhiliselt kiiritus- ja keemiaravi kombinatsioone. Seetõttu tekitavad patsiendil kõrvaltoimeid mõlemad raviviisid. Keemiaravi põhjustab süsteemse toime tõttu kõrvaltoimeid kogu organismis, kiiritusravi kui lokaalne ravimeetod kiiritatavas piirkonnas. Kahe ravimeetodi samaaegsel kasutamisel võivad kõrvaltoimete profiilid ka kattuda. Keemiaravimite kõrvaltoimeid käsitletakse käesoleva erinumbri artiklis „Metastaatilise kopsuvähi ravi”.

Rindkere kiiritusravist tingitud kõrvaltoimetest esineb kopsuvähihaigetel kõige sagedamini ösofagiiti ning pneumoniiti. Põhjuseks asjaolu, et kiiritatavasse piirkonda on haaratud ka tuumorit ja regionaalseid metastaase ümbritsevad normaalsed koed ja elundid. Kuigi kopsuvähi ravis kasutatav samaaegne kiiritus- ja keemiaravi on efektiivsem kui järjestikune ravi, on ösofagiidi esinemissagedus kahe ravimeetodi samaaegsel kombineerimisel märkimisväärselt suurem (2, 27). Samuti on

uringud näidanud, et kui söögitoru kiirguskoormus ületab 34 Gy, siis on ösofagiidi tekke tõenäosus 100% (28). Seetõttu püütakse raviplaneerimisel arvestada sellega, et söögitoru kiirgusdoos jääks alla 34 Gy. Ösofagiidi sümptomid tekivad üldjuhul 2–3 nädala jooksul ravi algusest arvestatuna, kestavad ravi lõpuni ning leevenduvad ja taanduvad 2–3 nädala jooksul pärast kiiritusravi lõppu (27). Enamasti kurdavad patsiendid ösofagiidi esinemise korral düsfaagia, odünofaagia ja rinnakualuse valu üle. Kiiritusravist tingitud ösofagiidi raviks kasutatakse valuvaigisteid, lokaalselt mõjuvaid anesteetikume, prootonpumba inhibiitoreid (omeprasool) ning antatsiide (nt sukralfaat, almageel) (1). Harva võib ägedale ösofagiidile järgneda hilistüsistusena söögitoru stenoos, striktuur või trahhea ja söögitoru vahelise fistuli teke (27).

Kiiritusravist tingitud ägedat pneumoniiti esineb ligikaudu 4–20%-l ravi saanud patsientidest (29). Sarnaselt kiiritusravist tingitud ösofagiidiga võib väita, et samaaegne kiiritus- ja keemiaravi on järjestikusest ravist küll efektiivsem, kuid suurendab pneumoniidi esinemissagedust (30). Kõige rohkem mõjutab ägeda pneumoniidi teket siiski kiiritusravi maht ja kasutatud kiirgusdoos. Mida suurem on kiiritatud kopsukoe maht ja kiirgusdoos, seda rohkem esineb ravist tingitud pneumoniiti. Kiiritusravi planeerimisel sellega ka arvestatakse, sest eelnevate uuringute põhjal on teada, et nii keskmine kopsude doos üle 20 Gy kui ka juhud, kus V20 on $\geq 40\%$ (40% kopsudest saab ≥ 20 Gy), on seotud suurema pneumoniiti tekitava toimega (1). Tavaliselt tekivad pneumoniidi nähud 8–16 nädala jooksul pärast ravi, kui aga kiiritusraviga samal ajal kasutatakse ka keemiaravi, võib äge pneumoniit tekkida kiiritusravi ajal või vahetult pärast seda. Üldjuhul paraneb äge pneumoniit mõne kuu jooksul, kuid see võib olla eelkäijaks hilisemale kopsufibroosile (30). Pneumoniidi sümptomitest esineb patsientidel kõige sagedamini erineva raskusast-

mega düspnoed ja kõha, harvem pleuriitilist valu ja palavikku. Ägedat pneumoniiti iseloomustab interstitsiaalne kopsukoe põletik koos alveolaarse eksudaadiga, mis võib radioloogiliselt ilmestuda insterstitsiaalse infiltraadi, nodulaarsete struktuuride ning isegi pleura efusioonina (30). Ägeda pneumoniidi raviks kasutatakse suures doosis kortikosteroidide, alustades prednisolooniga 30–60 mg päevas või deksametasooniga 16–20 mg päevas (29). Kui tegemist on kiiritusravist tingitud pneumoniidiga, peaksid sümptomid leevenduma 24–48 tunni jooksul. Sellist kiiret ravivastust peetakse kiiritusravist tingitud pneumoniidi puhul diagnostiliseks. Glükokortikoidide annust tuleb järk-järgult vähendada, jälgides samal ajal patsiendi seisundit. Kui doosi alandamisel sümptomid taastuvad, tuleb annust taas suurendada ning proovida seda uuesti vähendada mõne aja möödudes.

Kokkuvõttes võib öelda, et lokaalselt ja regionaalselt levinud kopsuvähi ravis on aja vältel toimunud olulisi muutusi. Nii mitteväikerakulise kui ka väikerakulise kopsuvähi ravi on aastakümnete jooksul muutunud järjest kombineeritumaks. Tänapäeval kasutatakse mõlema kopsuvähi vormi puhul põhilise ning standardse ravimeetodina samaaegset kiiritus- ja keemiaravi (radiokeemoterapiat) koos sellele järgneva adjuvantse keemiaraviga. Võimaluse korral võib mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidel radiokemoterapia järel kaaluda ka operatiivset ravi (lobektomia). Ajumetastaaside tekkeriski vähendamiseks peaksid väikerakulise kopsuvähi haiged, kellel eelneva kiiritus- ja keemiaraviga on saavutatud haiguse remissioon, saama ka peaaegu profülaktilist kiiritusravi.

Autoritel puudub huvide konflikt artiklis kajastatud teemadega seoses.

jana.jaal@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Chang J, Bradley J, Govindan R, et al. Lung. In: Halperin E, Perez C, Brady L, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Johnson D, Blot W, Carbone D, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1307–66.
3. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323:940–5.
4. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:198–205.
5. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692–99.
6. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3454–60.
7. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003;21:2004–10.
8. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multimodality protocol. *J Clin Oncol* 2005;23:5883–91.
9. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313–8.
10. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379–86.
11. Green RA, Humphrey E, Close H, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46:516–25.
12. Dombrowsky P, Hansen HH, Sorensen PG, et al. Vincristine (NSC-67574) in the treatment of small-cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 1976;60:239–42.
13. Janne PA, Freidlin B, Saxman S, et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer* 2002;95:1528–38.
14. Feld R, Evans WK, Coy P, et al. Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 1987;5:1401–9.
15. Murray N, Turrisi AT 3rd. A review of first-line treatment for small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1:270–8.
16. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992;10:890–5.
17. Arriagada R, Pignon JP, Ihde DC, et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2,140 patients. *Anticancer Res* 1994;14:333–5.
18. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837–45.
19. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Vansteenkiste J, et al. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:461–73.
20. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med* 1999;340:265–71.
21. Miller KL, Marks LB, Sibley GS, et al. Routine use of approximately 60 Gy once-daily thoracic irradiation for patients with limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:355–9.
22. Bogart JA, Herndon JE 2nd, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:460–68.
23. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:183–90.
24. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.
25. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467–74.
26. Freter CE, Perry MC. Systemic therapy. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. pp. 449–83.
27. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiation Oncol* 2009;9:1:282–7.
28. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337–41.
29. Constine L, Milano M, Friedman D, et al. Late effects of cancer treatment on normal tissues. In: Halperin E, Perez C, Brady L, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 320–55.
30. Machtay M. Pulmonary complications of anticancer treatment. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 969–81.

SUMMARY

Treatment of locoregionally advanced lung cancer

Key words: lung cancer, radiotherapy, chemotherapy, radiochemotherapy

Approximately one third of lung cancer patients are diagnosed with the cancer that has spread to mediastinal lymph nodes. Usually, these patients with locoregionally advanced non-small or small cell lung cancer are not candidates for surgery. Therefore, radiotherapy, chemotherapy and combinations of these two treatment modalities have been widely used. Decades ago, only monotherapy was implemented in lung cancer (radiotherapy for non-small cell lung cancer and chemotherapy for small

cell lung cancer). In the course of time, however, treatment of both lung cancer types has become more and more combined. Nowadays mainly concomitant radiotherapy and chemotherapy (radiochemotherapy) as well as subsequent chemotherapy are used for these patients. To reduce the incidence of brain metastases, prophylactic cranial irradiation is additionally recommended to small cell lung cancer patients who have attained remission after initial radiochemotherapy.

Metastaatilise kopsuvähi ravi

Jana Jaal – TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, metastaasid, keemiaravi, märklaudravi, EGFRi mutatsioonid

Kopsuvähihaigetel tekivad lisaks algkoldele tihti metastaasid teistes elundites. Kõige sagedamini on siirded avastatavad luudes, ajus, neerupealistes, maksas ning teises kopsus. Metastaseerunud kopsuvähi ravi alustatakse 1. valiku medikamentoosete raviskeemidega (kokku 4–6 kuuri). Kui haigus ei ole eelneva raviga progresseerunud, võib mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel järgnevalt kasutusele võtta säilitusravi. Kui haigus progresseerub 1. valiku või säilitusravi järel, tuleb nii mitteväikerakulise kui ka väikerakulise kopsuvähi puhul ravi alustada 2. valiku preparaatidega. Järjest enam vajab mitteväikerakulise kopsuvähiga haige individuaalseid ravivalikuid, sest erinevaid histoloogilisi vorme ning kasvajakoe geneetilisi muutusi, nt epidermaalse kasvufaktori retseptori mutatsioone,

arvestades on võimalik patsiendile valida just temale enim sobiv ning toimiv raviskeem. Metastaatilise väikerakulise kopsuvähi ravi ei ole paraku viimase kolmekümne aasta jooksul edasi arenenud ning loodetavasti leitakse tulevikus uusi suundi ka selle vähivormi raviks.

Metastaatilise ehk IV staadiumi kopsuvähi puhul esinevad lisaks algkoldele metastaasid keha teistes osades. Kuigi siirded võivad tekkida ükskõik millistes elundites, metastaseerub kopsuvähk kõige sagedamini luudesse, ajju, neerupealistesse ja maksa (1). Kasvaja metastaseerumise eelistatud sihtelundid olenevad ka kopsuvähi histoloogilisest tüübist (vt tabel 1) (2). Nii näiteks levivad luudesse ja ajju eeskätt adenokartsinoom ning väikerakuline kopsuvähk. Maksa ja neerupealise metastaase annab võrreldes teiste vormidega sagedamini väikerakuline kopsuvähk. Lamerakuline kopsuvähk ja adenokartsinoom metastaseeruvad sagedamini teise kopsu.

Kuna metastaatilise haiguse puhul on organismis kasvajakoldeid rohkem kui

Tabel 1. Enam levinud metastaatilised paikmed kopsuvähi erinevate histoloogiliste vormide kaupa

| Metastaasi paige | Mitteväikerakuline kopsuvähk | | Väikerakuline kopsuvähk (%) |
|------------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | lamerakuline (%) | adenokartsinoom (%) | |
| Luud | 21 | 39 | 37 |
| Aju | 15 | 37 | 40 |
| Neerupealis | 19 | 28 | 42 |
| Maks | 21 | 45 | 62 |
| Teine kops | 10 | 12 | 5 |

üks, ei kasutata sellises staadiumis pahaloomulise kasvaja ravis üldjuhul lokaalseid ravimeetodeid (operatiivne ravi, kiiritusravi). Sellistele patsientidele ordineeritakse medikamentooset ravi (keemiaravi, märklaudravi), sest ainult süsteemselt toimiv vähiravim saab mõju avaldada kõikidele organismis esinevatele kasvajakolletele.

Nii metastaatilise mitteväikerakulise kui ka väikerakulise kopsuvähi medikamentooses ravis kasutatakse sarnaseid põhimõtteid. Enne medikamentoosse ravi määramist tuleb alati hinnata patsiendi üldseisundit, nt ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skaala alusel, ja kaasuvaid haigusi ning ravi sobivuse korral selgitada kasvajakollete asukoht, arv ning suurus. Enamasti kasutatakse ravieelse seisundi jäädvustamiseks kompuutertomograafilist uuringut (KT). Ravieelse staatuse fikseerimine on oluline hilisemaks raviefekti hindamiseks. Ravi alustatakse kõikide kopsuvähivormide puhul 1. valiku raviskeemidega, mille efektiivsust on kinnitatud suurtes juhuslikustatud kliinilistes uuringutes. Üldjuhul teostatakse kolme- kuni neljanädalaste vahedega 2–3 ravikuuri ning seejärel hinnatakse ravi tulemuslikkust. Kui ravieelse seisundiga võrreldes sedastatakse kasvajakollete arvu ja mõõtmete vähenemine ning juurde ei ole tekkinud uusi kasvajakoldeid, siis on ravidünaamika positiivne ning ordineeritud raviga võib jätkata. Tavaliselt rakendatakse 1. valiku ravis kokku 4–6 ravikuuri. Pärast ettenähtud ravikuuride tegemist jäetakse patsiendid jälgimisele. Erandiks on siinkohal mitteväikerakuline kopsuvähk, mille puhul kasutatakse pärast 1. valiku ravi ka säilitusravi. Kui ravi ajal

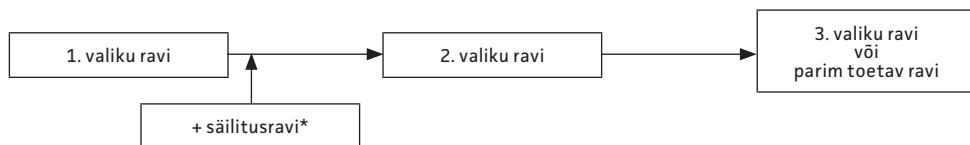
teostatud raviefekti hindaval või järelkontrolliks teostatud radioloogilisel uuringul on näha haiguse süvenemine (kasvajakollete suurenemine ning uute kollete teke), tuleb ravis kasutusele võtta 2. valiku raviskeemid. Sarnaselt 1. valiku raviga tuleb ka 2. valiku ravi puhul jälgida raviefekti. Kui ravidünaamikat hindaval uuringul on jällegi sedastatav progressioon, siis tuleb näidustuse olemasolu korral rakendada 3. valiku ravi või jätta haige parimale toetavale ravile ehk sümptomaatilisele ravile. Sümptomaatilise ravi ajal aktiivset kasvajakollete ravi (medikamentooset ravi, kiiritusravi) enam ei tehta, vaid püütakse ainult leevendada patsiendil esinevaid sümptomeid (nt valu, depressioon).

Metastaatilise kopsuvähi medikamentoosse ravi etapid on ülevaatlikult kujutatud joonisel 1.

Kuigi metastaatilise kopsuvähi medikamentoosse ravi põhimõtted on sarnased, kasutatakse erinevate kopsuvähi histoloogiliste vormide puhul erinevaid ravimeid ja skeeme, millest tuleb lähemalt juttu allpool.

MITTEVÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK ESIMISE VALIKU RAVI

Keemiaravi hakati metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähi raviks kasutama alates 20. sajandi seitsmekümnendatest aastatest. Enne selle kasutusele võtmist oli metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähi elulemuse mediaaniks 4–5 kuud (3). Kuigi seitsmekümnendatel ja kaheksakümnendatel korraldati hulgaliselt erinevaid keemiaravimeid ja nende kombinatsioonide testitud kliinilisi uuringuid, peab tõdema, et valdav osa nendest uurin-



Joonis 1. Metastaatilise kopsuvähi medikamentoosse ravi põhimõtted.

*Säilitusravi on kasutusel mitteväikerakulise kopsuvähiga haigetel pärast 1. valiku ravi ning seda teostatakse pidevalt kuni haiguse progressioonini.

gutest ei näidanud keemiaravi efektiivsust võrreldes parima toetava raviga (3). Enamasti kritiseeriti tehtud uuringuid seetõttu, et ravis kasutati ebaefektiivseid ja hulgaliselt kõrvaltoimeid tekitavaid keemiaravimeid, ning ka seetõttu, et uuringute ülesehitus ja kaasatud patsientide arv ei olnud adekvaatne. Esimene metaanalüüs, mis kinnitas palliatiivse keemiaravi rolli mitteväikerakulise kopsuvähi ravis, avaldati alles 1995. aastal (4). Selles analüüsis hinnati ravitulemusi 52 juhuslikustatud uuringu põhjal ning näidati, et just tsisplatiini sisaldav keemiaravi vähendas mitteväikerakulise kopsuvähi suremusrisi 27% ja pikendas elulemuse mediaani 1,5 kuu võrra ning suurendas 1 aasta elulemuse 10%. Selle uuringu avaldamisest alates hakati mitteväikerakulise kopsuvähi ravis kasutama enamasti tsisplatiinil baseeruvat keemiaravi. Kui algselt kasutati vanu tsisplatiinikombinatsioone koos etoposiidide või vinka alkaloididega, siis alates 1990. aastate lõpust hakati platinapreparaate (tsisplatiin, karboplatiin) kombineerima uuemate ja ka vähem toksiliste preparaatidega nagu gemtsitabiin, vinorelbiin, paklitakseel ning

dotsetakseel. Suur osa erinevaid platinapreparaate sisaldavaid raviskeemide võrdlusi avaldati aga alles uue aastatuhande alguses. Ülevahtlikult on metastaatilise kopsuvähi III faasi kliinilistes uuringutes kasutatud erinevad 1. valiku keemiaraviskeemid ning nendega saavutatavad ravitulemused näidatud tabelis 2.

Nagu tabelist nähtub, jääb mitteväikerakulise kopsuvähi haigetel platinapreparaate sisaldava keemiaraviga saavutatav elulemus 7,4 kuni 11,3 kuu vahele. Kuna nimetatud uuringutesse oli haaratud erinev arv patsiente (159–406) ning III staadiumiga ehk parema elulemusega haigete (11–35%) osakaal uuringutes erines, siis ei peeta üht või teist raviskeemi efektiivsuse mõttes oluliselt paremaks ega halvemaks. Samuti ei ole päris selge, kas platinapreparaate sisaldavas kombinatsioonis on tõhusam tsisplatiin või karboplatiin, sest avaldatud uuringutes on näidatud nii tsisplatiini paremust (8, 11) kui ka võrdväärsust karboplatiiniga (7). Kõrvaltoimete poolest on keemiaravi kombinatsioonid siiski erinevad. Näiteks on nelja platinapreparaati sisaldava ning sarnase efektiivsusega ravikombinatsiooni võrdluses näidatud, et kõrvaltoimete tõttu tuli enneaegselt ravi katkestada 27%-l haigetest, kes said tsisplatiini ja gemtsitabiini, ning 15%-l haigetest, kes said tsisplatiini ja paklitakseeli (7). Kõige vähem kõrvaltoimeid tekitas keemiaravi paklitakseeli ja karboplatiiniga. Ravi efektiivsus sõltub selgelt ka patsiendi üldseisundist: heas üldseisundis patsientidel (ECOG skoor = 0) on elulemuse mediaaniks dokumenteeritud 10,8 kuud, rahuldavas üldseisundis patsientidel (ECOG skoor = 1) 7,1 kuud ning halvemas üldseisundis patsientidel (ECOG skoor = 2) 3,9 kuud (7).

Tabel 2. III faasi uuringutes katsetatud mitteväikerakulise kopsuvähi 1. valiku raviskeemid

| Keemiaravi skeemid | Üldine elulemus* (mediaan) |
|----------------------------------|-------------------------------|
| Karboplatiin + paklitakseel (5) | 8,0 kuud |
| Tsisplatiin + vinorelbiin (5) | 8,0 kuud |
| Tsisplatiin + vinorelbiin (6) | 9,5 kuud |
| Tsisplatiin + gemtsitabiin (6) | 9,8 kuud |
| Karboplatiin + paklitakseel (6) | 9,9 kuud |
| Tsisplatiin + paklitakseel (7) | 7,8 kuud |
| Tsisplatiin + gemtsitabiin (7) | 8,1 kuud |
| Tsisplatiin + dotsetakseel (7) | 7,4 kuud |
| Karboplatiin + paklitakseel (7) | 8,1 kuud |
| Karboplatiin + paklitakseel (8) | 8,2 kuud |
| Tsisplatiin + paklitakseel (8) | 9,8 kuud |
| Tsisplatiin + vinorelbiin (9) | 10,1 kuud |
| Tsisplatiin + dotsetakseel (9) | 11,3 kuud |
| Karboplatiin + dotsetakseel (9) | 9,4 kuud |
| Tsisplatiin + paklitakseel (10) | 8,1 kuud |
| Tsisplatiin + gemtsitabiin (10) | 8,8 kuud |
| Paklitakseel + gemtsitabiin (10) | 6,9 kuud |

* Üldist elulemuse arvestati hetkest, kui patsient uuringusse kaasati, ehk 1. valiku esimesest ravikuurist kuni surmani.

ESIMISE VALIKU RAVI EPIDERMAALSE KASVUFAKTORI RETSEPTORI MUTATSIOONI SUHTES POSITIIVSE MITTEVÄIKERAKULISE KOPSUVÄHI KORRAL

Epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR, *epidermal growth factor receptor*)

türosiinkinaasi domeeni muteerumise tagajärjel tekib püsiv retseptori aktivatsioon, mis viib kasvajakude kontrollimatu proliferatsioonini, suurenenud kasvajakoe angiogeneesini ning kasvajakude liikuvuse ja metastaatilise potentsiaali suurenemiseni (12). Kuigi enamik EGFR türosiinkinaasi mutatsioonid tekib eksonites 18–21, moodustavad kaks muutust 85% kõikidest mutatsioonidest: 19. eksoni deletsioon ning 21. eksoni L858R punktmutatsioon (13). Mitteväikerakulise kopsuvähi histoloogiliste vormide hulgas esineb EGFRi mutatsioon kõige sagedamini adenokartsinoomi puhul (14–16).

Viimastel aastatel on kogunenud hulgaliselt tõendus põhiseid viiteid selle kohta, et EGFRi mutatsiooni esinemisel on mitteväikerakulise kopsuvähi 1. valiku ravi EGFR türosiinkinaasi inhibiitoriga tõhusam kui tavapärase keemiaraviga. EGFR türosiinkinaasi inhibiitor on nn märklaudravim, mis on suunatud ühe kindla bioloogilise molekuli mõjutamiseks (*targeted therapy*). Mok kaastöötajatega on juhuslikustatud uuringus näidanud, et EGFRi mutatsiooniga kopsu adenokartsinoomiga patsientidel on progressioonivaba elulemus türosiinkinaasi inhibiitori gefitiniibiga märkimisväärselt pikem võrreldes karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsiooniga (suhteline risk HR 0,48; $p < 0,001$) (14). Sarnaste tulemusteni on jõudnud ka Maemondo kaastöötajatega, näidates samuti EGFRi mutatsiooniga mitteväikerakulise kopsuvähi pikemat progressioonivaba elulemust gefitiniibiga (suhteline risk HR 0,36; $p < 0,001$) (15). Lisaks paklitakseeli ja karboplatiini kombinatsioonile on EGFRi mutatsiooni suhtes positiivse

mitteväikerakulise kopsuvähi ravis näidanud gefitiniibi paremust ka võrdluses tsisplatiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga (16).

Gefitiniib sobib 1. valikuna ainult EGFRi mutatsiooniga mitteväikerakulise kopsuvähi patsientidele, sest ravimi kasutamine mutatsiooni suhtes negatiivsetel patsientidel hoopis halvendab ravivastust. Moki ja kaas-töötajate eelnevalt mainitud uuringus on selgelt näidanud, et EGFRi mutatsioonita patsientidel on progressioonivaba elulemus gefitiniibraviga oluliselt lühem võrreldes tavapärase keemiaraviga (HR 2,85; $p < 0,001$). Kuigi märkimisväärselt üldise elulemuse pikendamist ei ole ükski avaldatud uuring 1. valikuna kasutatava gefitiniibiga näidanud (elulemuse mediaan 30,5 kuud gefitiniibiga *vs* 23,6 kuud keemiaraviga, $p = 0,31$) (15) ning osa uuringute puhul ei ole üldise elulemuse andmed veel avaldamiseks küpsed (14, 16), soovatakse EGFRi mutatsiooniga patsientidel EGFRi türosiinkinaasi inhibiitorit siiski esmaselt kasutada. Selle soovitusel aluseks on gefitiniibi kasutamisega kaasnev pikem aeg haiguse progressioonini ning väiksem kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes standardse keemiaraviga (14, 15). Kuigi vastavate III faasi uuringute tulemused praegu veel puuduvad, on ka teise tuntud EGFRi türosiinkinaasi inhibiitori – erlotiniibi – efektiivsust 1. valikuna EGFRi mutatsiooniga mitteväikerakulise kopsuvähiga patsientidel II faasi uuringutes kinnitatud (17).

SÄILITUSRAVI

Uueks ravisuunaks mitteväikerakulise kopsuvähi ravis on viimase kahe aasta jooksul saanud nn säilitusravi (*mainte-*

Tabel 3. III faasi uuringutes testitud mitteväikerakulise kopsuvähi säilitusravi skeemid

| 1. valiku ravi (4–6 kuuri) | Järgnev säilitusravi | Üldine elulemus* (mediaan) |
|---|-------------------------|----------------------------|
| paklitakseel + karboplatiin + bevatsitsumaab (18) | bevatsitsumaab (jätkuv) | 12,3 kuud |
| tsisplatiin + vinorelbiin + tsetuksimaab (19) | tsetuksimaab (jätkuv) | 11,3 kuud |
| plaatinaapreparaatidel baseeruv keemiaravi (20) | pemetrekseid (vahelduv) | 13,4 kuud** |
| plaatinaapreparaatidel baseeruv keemiaravi (21) | erlotiniib (vahelduv) | 12,0 kuud |

*Üldist elulemust arvestati hetkest, kui patsient uuringusse kaasati ehk 1. valiku esimesest ravikuurist kuni surmani.

**Uuringus hinnati üldist elulemust pärast 4 kuuri 1. valiku keemiaravi.

nance therapy). Säilitusravi puhul jätkatakse 1. valiku 4–6 ravikuuri järel medikamentoosse vähiraviga, kasutades selleks tavaliselt ainult ühte ravimit. Säilitusravi sobib ainult nendele patsientidele, kellel ei ole 1. valiku ravi jooksul haigus progresseerunud. Eristatakse jätkuvat (*continuation*) ning vahelduvat (*switch*) säilitusravi. Esimesel juhul jätkatakse medikamentootset ravi ühe preparaadiga, mis oli kasutusel ka 1. valikuna. Teisel juhul minnakse 1. valiku ravi järel üle täiesti uuele ravimile, mida patsient veel saanud ei ole. Ülevaate võimalikest säilitusravi skeemidest ja raviga saavutatavast elulemusest (III faasi uuringute alusel) annab tabel 3.

Kõikide siiani avaldatud III faasi uuringute puhul pikendas säilitusravi märkimisväärselt mitteväikerakulise kopsuvähi haigete elulemust võrreldes säilitusravi mittekasutamise (18, 19) või platseeboga (20, 21). Uuringute alarühma analüüsid on lisaks näidanud, et selekteeritud haigetel on säilitusraviga saavutatav efekt veelgi suurem. Nii näiteks on pemetrekseedi vahelduvat säilitusravi kasutanud uuringus näidatud, et ravi efektiivsus sõltub mitteväikerakulise kopsuvähi histoloogilisest vormist (20). Nimelt pikendas adenokartsinoomiga haigete alarühmas säilitusravi platseeboga võrreldes üldist elulemust 11,5 kuult kuni 16,8 kuuni ($p = 0,026$), samal ajal kui suurrakulise ning lamerakulise kopsuvähi puhul säilitusravi efektiivne ei olnud. Kui adenokartsinoomi puhul lisada siia juurde veel aeg, mis kulub 1. valiku keemiaraviks (4 x 3 nädalat) ning mida uuringus elulemuse andmete analüüsimisel ei hinnatud, siis võib adenokartsinoomiga patsientide elulemus pemetrekseedi-säilitusraviga kühndida ligikaudu 20 kuuni. EGFRi türosiinkinaasi inhibiitoriga (erlotiniib) tehtud uuringus ei ole aga EGFRi mutatsiooniga haigete alarühmas elulemuse mediaani veel saavutatud (s.t suur hulk patsiente on veel elus) (21). Loodetavasti annab lähitulevik meile selles osas samuti täpsemad vastused.

TEISE JA KOLMANDA VALIKU RAVI

Kui 1. valiku ravi jooksul või selle järel (k.a säilitusravi jooksul) on mitteväikerakulise kopsuvähiga patsiendil haigus progresseerunud (s.t on tekkinud resistentsus eelneva ravi suhtes), tuleb alustada 2. valiku raviga. Alati tuleb ravivaliku tegemisel arvestada eelnevalt saadud ravi ning hinnata patsiendi üldseisundit. Teise valiku ravis kasutatavad ravimid ning nende efektiivsus on näidatud tabelis 4.

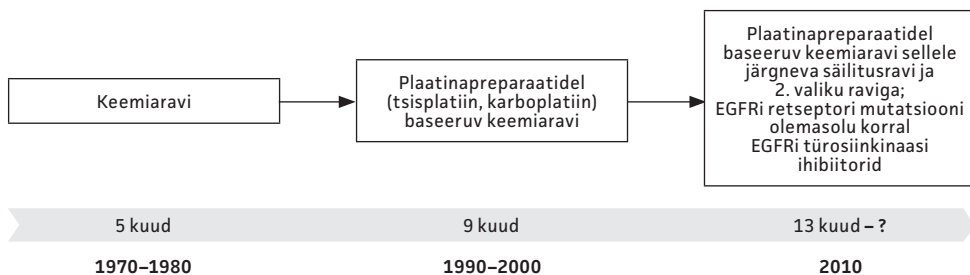
Tabel 4. III faasi uuringutes testitud mitteväikerakulise kopsuvähi 2. valiku raviskeemid

| Medikamentoossed ravimid | Üldine elulemus* (mediaan) |
|--------------------------|----------------------------|
| dotsetakseel (22) | 7,0 kuud |
| dotsetakseel (23) | 7,9 kuud |
| pemetrekseel (23) | 8,3 kuud |
| erlotiniib (24) | 6,7 kuud |

*Üldist elulemust arvestati hetkest, kui patsient uuringusse kaasati ehk 2. valiku esimesest ravikuurist kuni surmani.

Viidatud kliiniliste uuringute puhul on dotsetakseeli kasutamine näidanud märkimisväärselt pikemat patsientide elulemust võrreldes prima toetava raviga (22) ning erlotiniibi kasutamine võrreldes platseeboga (24). Dotsetakseeli ja pemetrekseedi omavahelises võrdluses patsientide elulemuse näitajates vahet ei ole (23). Kuigi efektiivsusest on kõik 2. valikuna kasutatavad ravimid sarnased, on kõrvaltoimete profiil neil siiski erinev. Hematoloogiline toksilisus (neutropeenia, febrilne neutropeenia) on suurem dotsetakseeli kasutamisel, samal ajal kui erlotiniibi kasutamise korral esineb sagedamini kõhulahtisust ning nahalöövet.

Kolmanda valiku ravis on võimalik kasutada erlotiniibi, kui patsient seda varem saanud ei ole. Nimelt on Shepherd ja kaastöötajate avaldatud uuringus näidatud, et erlotiniib pikendab platseeboga võrreldes elulemust ka nendel patsientidel, kelle haigus vaatamata kahele eelnevale ravivalikule on progresseerunud (24). Lisaks näitas nimetatud uuringu alarupi analüüs, et erlotiniibi tõhusus on nii 2. kui ka 3. vali-



Joonis 2. Metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa.

Noolel on näha elulemuse mediaanide ajaline dünaamika sõltuvalt kasutatud ravist (esitatud on mediaanide keskmised väärtused artiklis kajastatud uuringute põhjal).

kuna suurem naistel, mittesuitsetajatel ning adenokartsinoomiga patsientidel.

Ülevaatlilikult on metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa toodud joonisel 2.

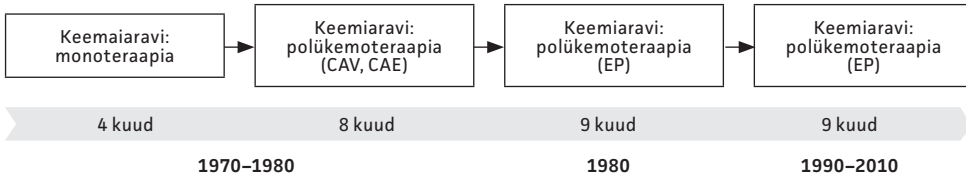
VÄIKERAKULINE KOPSUVÄHK

Metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi puhul on haigus väljunud ühest rindkerepoolest ning esinevad siirded teistes keha piirkondades. Sarnaselt metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähiga kasutatakse ka levinud väikerakulise kopsuvähi puhul süsteemselt toimivat medikamenttooset ravi.

ESIMESSE VALIKU RAVI

Keemiaravi on metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi puhul ordineeritud juba ligikaudu nelja aastakümne jooksul (25). Kui enne keemiaravi kasutuselevõttu ei elanud levinud väikerakulise kopsuvähiga haiged üle 1,5–2 kuu (26), siis vähivastaste ravimite väljatöötamisega osutus võimalikuks selliste haigete elulemuse oluliselt pikendada. Algselt kasutati metastaatilise väikerakulise kopsuvähi ravis monoterapiat ehk ravi ainult ühe preparaadiga. Nii näiteks on Green ja kaastöötajad 1969. aastal avaldatud uuringus näidanud, et kolme kuuri tsüklofosfamidiiga pikenes kopsuvähiga haigete elulemuse mediaan kuni 4 kuuni (27). Patsientide jaoks tähendas see märkimisväärset edusammu, sest võrreldes varasema perioodiga oli raviga võimalik

elulemuse kahekordistada. Hiljem asendus monoterapiat polükemoterapiaga, kus raviskeemides kasutati kahte või enam keemiaravimit. Ka selle ravimuudatusega kahekordistati metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi haigete elulemuse. Varasematel perioodidel (1970. ja 1980. aastatel) kasutati põhiliselt keemiaravi skeeme, mis sisaldasid tsüklofosfamidi ja doksorubiini ning millele lisati juurde kas vinkristiini (CAV) või etoposiid (CAE) (3). Erinevate uuringute põhjal oli selliste raviskeemide kasutamise korral elulemuse mediaaniks 6,7 kuni 10,4 kuud (25). Kaheksakümnendate lõpupoole hakati metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravis kasutama rohkem etoposiid ja tsisplatiini kombinatsiooni (EP) (28). Põhjuse selleks andsid arvukad otsesed võrdlused ja metaanalüüsid, mis kinnitasid, et EP kombinatsioon on pisut efektiivsem ning põhjustab võrreldes varasematel skeemidega vähem kõrvaltoimeid (3). EP skeemi kasutamisel on elulemuse mediaaniks dokumenteeritud 7,3–10,5 kuud (3). Pärast EP skeemi juurutamist ei ole metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravis enam edusamme saavutatud. Efektiivsemateks ei ole osutunud EP skeemi kuuluvate ravimite doosi suurendamine, EP skeemi täiendamine kolmanda vähivastase preparaadiga, EP skeemis ühe või teise preparaadi väljavahetamine ega ka säilitusravi kasutamine pärast 1. valiku keemiaravi (3).



Joonis 3. Metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa.

Noolel on näha elulemuse mediaanide ajaline dünaamika sõltuvalt kasutatud ravist (esitatud on mediaanide keskmised väärtused artiklis kajastatud uuringute põhjal).

TEISE VALIKU RAVI

Vaatamata sellele, et 1. valiku keemiaravi on suurel osal haigetel algselt efektiivne, progresseerub metastaseerunud väikerakuline kopsuvähk varem või hiljem. Ravitoime järgnevale 2. valiku keemiaravile sõltub sellest, milline on patsiendi üldseisund ning kui pikk on aeg eelnevast ravist progressioonini (3). Kui see intervall on lühem kui 3 kuud, siis on eeldatav raviefekt väike, sest enamiku keemiaravi skeemidega saavutatakse ravitoime $\leq 10\%$ -l patsientidest. Kui aeg eelnevast ravist progressioonini on pikem kui 3 kuud, reageerib ravile eeldatavalt kuni 25% patsientidest. Kui esimese valiku ravile on

Tabel 5. Kopsuvähi ravis kasutatavate ravimite kõrvaltoimed

| Preparaat | Sagedamini esinevad kõrvaltoimed |
|--------------|---|
| tsisplatiin | nefrotoksilisus, perifeerne neuropaatia, müelosupressioon, iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhulahtisus, ototoksilisus |
| karboplatiin | müelosupressioon (eeskätt trombotsütopeenia), iiveldus, oksendamine |
| etoposiid | müelosupressioon (eeskätt leukopeenia), iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhulahtisus, alopeetsia |
| paklitakseel | müelosupressioon, alopeetsia, ülitundlikkusreaktsioonid, perifeerne neuropaatia, liigese- ja lihasevalud, iiveldus, oksendamine |
| dotsetakseel | müelosupressioon, alopeetsia, tursed ja vedelikupeetus, perifeerne neuropaatia, mukosiit, kõhulahtisus |
| vinorelbiin | müelosupressioon (eeskätt leukopeenia), iiveldus, oksendamine |
| gemtitsitiin | müelosupressioon, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus |
| pemetrekseel | müelosupressioon, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus |
| erlotiniib | nahalööve, kõhulahtisus, interstitsiaalne kopsuhaigus |
| gefitiin | nahalööve, kõhulahtisus, interstitsiaalne kopsuhaigus |

saadud väga hea raviefekt ning progressioon tekib rohkem kui 6 kuu pärast, võib järgneva keemiaraviks kasutada samu preparaate ja skeeme, mida kasutati esmaselt. Kõikidel teistel juhtudel tuleks siiski kasutada efektiivsust näidanud 2. valiku ravimeid. Teise valiku ravis ei ole väikerakulise kopsuvähi puhul ravimit või skeemi, mis oleks märkimisväärselt teistest parem. Raviks on kõige sagedamini kasutatud topotekaani monoterapiat, sest võrreldes CAV-skeemiga parandab topotekaani suuremal hulgal patsientidest erinevaid sümptomeid (düsnoe, anoreksia, häälekähedus, väsimus jpt) ning annab vähem kõrvaltoimeid (29). Teise valiku ravis on kasutatud ka irinotekaani (3) ja paklitakseeli (30) ning uematest ravimitest amrubitsiini (31). Keskmiselt elavad progresseerunud väikerakulise kopsuvähiga patsiendid järgneva keemiaraviga 4–6 kuud (3).

Nagu eelnevalt mainitud, ei ole väikerakulise kopsuvähi ravis EP-skeemist efektiivsemat raviskeemi leitud. Viimastel aastakümnetel aset leidnud III faasi juhuslikustatud uuringute läbikukkumist tõdesid ka Oze ja kaastöötajad oma 2009. aastal avaldatud ülevaateartiklis. Urijad näitasid, et vaatamata 27 aastat kestnud suuremahulistele uuringutele ei ole metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi haigete elulemust suudetud pikendada (28). Seega jäävad suurimad edusammud metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravis eelmise sajandi kuuekümnendate aastate lõppu, seitsmekümnendate ja kaheksakümnendate algusperioodi. Ülevaatlikult on metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravimeetodite areng aastakümnete kaupa ära toodud joonisel 3.

MEDIKAMENTOOSSE RAVI KÕRVALTOIMED

Kopsuvähi medikamentoosne ravi tekitab süsteemse toime tõttu kõrvaltoimeid kogu organismis. Tabelis 5 on loetletud kopsuvähi raviks kasutatavate ravimite sagedamini esinevad kõrvaltoimed (32).

Medikamentoosset ravist tingitud kõrvaltoimete profülaktikas ja ravis kasutatakse laialdaselt iiveldus- ja oksendamistvastaseid preparaate (tserukaal, garnisetron, ondansetron, aprepitant) (33), kõhulahtisust pärssivaid (loperamiid) (34) ning ülitundlikkust vähendavaid ravimeid (deksametasoon, klemastiin) (32). Vajaduse korral kasutatakse ka erinevaid valuvaigisteid ning teostatakse müelosuppressioonist tingitud aneemia ja trombotsütopeenia kõrvaldamiseks verekomponentide ülekan-deid. EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritest tingitud nahalööbe ja põletiku raviks kasutatakse lokaalseid steroidhormoone sisal-davaid kreeme ning lokaalseid ja süsteemseid antibiootikume (35).

Kokkuvõttes võib öelda, et viimastel aasta-kümnetel on toimunud märkimisväärne areng metastaseerunud mitteväikerakulise kopsuvähi medikamentoossetes ravis. Kasu-tusele on võetud efektiivsed ravimid nii 1. valikuna, uudes säilitusravis kui ka 2. valikuna. Järjest enam vajab mitteväikera-kulise kopsuvähiga haige individuaalseid ravivalikuid, sest erinevaid histoloogilisi vorme ning kasvajakoe geneetilisi muutusi arvestades on võimalik patsiendile valida just temale sobiv ning toimiv raviskeem. Suurimad edusammud metastaseerunud väikerakulise kopsuvähi ravis on aga paraku jäänud 1960.–1980. aastatesse, kuid loode-tavasti ootavad meid selle kopsuvähivormi ravi uued lahendused veel ees.

Autor on saanud toetust multidistsiplinaarsetel onko-loogiakoolitustel osalemiseks ravimifirmadelt Roche, Eli Lilly, Sanofi Aventis ja Astra Zeneca.

jana.jaal@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Chang J, Bradley J, Govindan R, et al. Lung. In: Halperin E, Perez C, Brady L, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Line DH, Deeley TJ. The necropsy findings in carcinoma of the bronchus. *Br J Dis Chest* 1971;65:238–42.
- Johnson D, Blot W, Carbone D, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1307–66.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311:899–909.
- Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210–8.
- Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285–91.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–8.
- Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539–49.
- Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016–24.
- Smit EF, van Meerbeek JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21:3909–17.
- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852–9.
- da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer. *Annu Rev Pathol* 2011;6. [Epub ahead of print].
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*;362:2380–8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–8.
- Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472–8.

18. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–50.
19. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–31.
20. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432–40.
21. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521–9.
22. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
23. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–97.
24. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
25. Chute JP, Chen T, Feigal E, et al. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol* 1999;17:1794–801.
26. Ihde DC. Small cell lung cancer. State-of-the-art therapy 1994. *Chest* 1995;107:243S–8S.
27. Green RA, Humphrey E, Close H, et al. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 1969;46:516–25.
28. Oze I, Hotta K, Kiura K, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One* 2009;4:e7835.
29. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658–67.
30. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347–51.
31. Onoda S, Masuda N, Seto T, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* 2006;24:5448–53.
32. Freter CE, Perry MC. Systemic therapy. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 449–83.
33. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii110–2.
34. Gibson RJ, Stringer AM. Chemotherapy-induced diarrhoea. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:31–5.
35. Lynch TJ, Jr., Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007;12:610–21.

SUMMARY

Treatment of metastatic lung cancer

Key words: lung cancer, metastases, chemotherapy, targeted therapy, EGFR mutations

Lung cancer patients very often have metastases in other organs. Lung cancer metastases can be mostly found in the bones, brain, adrenal glands, liver and other parts of the lung. Treatment of metastatic lung cancer begins with first-line chemotherapy (4–6 courses). Non-small cell lung cancer can be treated further by maintenance therapy. If disease progression is detected after first-line or maintenance therapy, then management of both non-small and small-cell lung cancer should proceed with

second-line chemotherapy. Nowadays, patients with non-small cell lung cancer need more and more personalized treatment choices. Based on the histological subtype and genetic changes in the tumour tissue, more suitable and effective treatment decisions can be made. Treatment of small-cell lung cancer has, in fact, not advanced during the last three decades. Hopefully, in the near future, more effective treatment modalities can also be found for this type of lung cancer.

Kopsuvähist tingitud aju- ja luumetastaasid ning pleuraefusioon

Marju Kase¹, Tanel Laisaar², Jana Jaal³ –
¹PERHi onkoloogia- ja hematoloogiakliinik,
²TÜ Kliinikumi kopsukliinik, ³TÜ Kliinikumi
hematoloogia-onkoloogia kliinik

Võtmesõnad: kopsuvähk, ajumetastaasid, luumetastaasid, maligne pleuraefusioon, pleurodees, ravi

Kopsuvähahaigetel esinevad lisaks algkoldele väga sageli metastaasid teistes keha piirkondades. Tihti on patsiendil metastaasid juba haiguse esmasel diagnoosimisel ning nendest tingitud sümptomid võivad olla põhilisteks haigel esinevaks kaebusteks. Enim põhjustavad kopsuvähahaigel probleeme metastaasid ajus (valu, iiveldus, oksendamise, krambid) ja luudes (valu) ning pleuraefusioon (düspnoe, valu, kõha). Aju ja luumetastaasidega haigetel rakendatakse eelistatult kiiritusravi. Lisaks kasutatakse metastaasidest tingitud ajuturse vähendamiseks glükokortikoide (deksametasooni), vajaduse korral krambi-vastaseid preparaate ning luumetastaaside raviks luuresorptsiooni pidurdavat bisfosfonaati zoledroonhapet. Pleuraefusiooni ravis on ennast õigustanud ka invasiivsem kirurgiline ravimeetod – pleurodees. Eespool nimetatud ravimeetodid leevendavad patsientidel kasvaja metastaasidest tingitud sümptomeid, parandavad elukvaliteeti ning võivad pikendada kopsuvähahaigete elulemust.

Kopsuvähahaigetel esineb lisaks algkoldele väga sageli metastaase teistes keha piirkondades. Ligikaudu 50%-l patsientidest on metastaasid leitavad juba haiguse diagnoosimise ajal (1). Kuigi siirded võivad tekkida ükskõik millistes elundites ja kudedes, metastaseerub kopsuvähk kõige sagedamini luudesse, ajju, neerupealistesse, maksa, kopsu ning pleurale. Tihti on metastaatilistest kolletest tingitud sümptomid põhiliseks patsiendil esinevaks kaebuseks.

Käesolevas artiklis käsitletakse kolme kopsuvähi kliinilist situatsiooni – aju- ja luumetastaase ning pleuraefusiooni –, mille puhul on võimalik kasutada palliatiivset ravi ning seeläbi leevendada patsientidel esinevaid sümptomeid, parandada haigete allesjäänud elupäevade kvaliteeti ning pikendada eluiga.

KOPSUVÄHI AJUMETASTAASIDE RAVI

Ajumetastaase võivad anda kõik organismis esinevad pahaloomulised kasvajakud, kuid kõige sagedamini on ajumetastaasid põhjustajateks melanoom, rinnavähk ja kopsuvähk (2, 3). Ajumetastaasid tekivad umbes 50%-l kopsuvähahaigetest. Nendel kopsuvähahaigetel, kes on elanud diagnoosimise hetkest üle 2 aasta, on ajumetastaaside esinemissageduseks dokumenteeritud isegi 80% (4). Ajumetastaaside teke sõltub ka kopsuvähi histoloogilisest tüübist: sagedamini metastaseerub peaajju väikerakuline kopsuvähk ning adenokartsinoom (5, 6).

Olenevalt kasvajakollete hulgast eristatakse solitaarseid ehk ainukest metastaasi ja üksikut ajumetastaasi. Esimesel juhul esineb

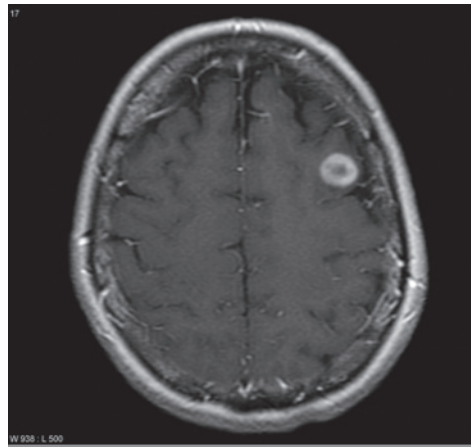
ainult üks metastaas ajukoos ning rohkem metastaseerunud kasvajakoldeid organismis ei leidu. Üksiku ajumetastaasi puhul on küll ajus üks kolle, kuid kasvajakoldeid leidub ka teistes elundites. Paraku peab tõdema, et tüüpilisemaks situatsiooniks kopsuvähihaigetel on olukord, kus kasvajakoldeid ajukoos on hulgi ehk esinevad hulgimetastaasid. Enamasti paiknevad kopsuvähi kesknärvisüsteemi metastaatilised kolded suurajus (80%), harvem väikeajus (10–15%) ja ajutüves (5%) (7). Ajumetastaasidel on ka prognostiline tähendus, sest nende hulka ja suurus on negatiivses korrelatsioonis patsiendi elulemusega, s.t mida rohkem esineb ajukoos metastaase, seda lühem on patsiendi elulemus (8).

Kõige sagedasemaks kaebusteks ajumetastaasidega haigetel on hommikune peavalu (42%) ning iiveldus ja/või oksendamine, mis viitab koos papilliödeemiga intrakraniaalse rõhu tõusule. On leitud, et kui pahaloomulise kasvajaga patsiendil on tekkinud peavalu või selle iseloom on muutunud, siis üle 53%-l juhtudest võiks selle põhjuseks olla just ajumetastaasid (9). Kui peavalu esineb koos kuklakangestuse ning fotofoobiaga, on haigusest haaratud ka ajukelmed. Lisaks peavalule võib patsientidel esineda fokaalset nõrkust (16–40%), vaimse seisundi muutusi (24–31%) ning ataksiat (9–20%) (7). Kuigi sümptomite ootamatu teke ei ole ajumetastaasidele iseloomulik, võib esineda siiski ka sellisel moel algavaid haigusjuhte. Enamasti avalduvad need järsku tekkinud krambihoo-gudena (21%) (5).

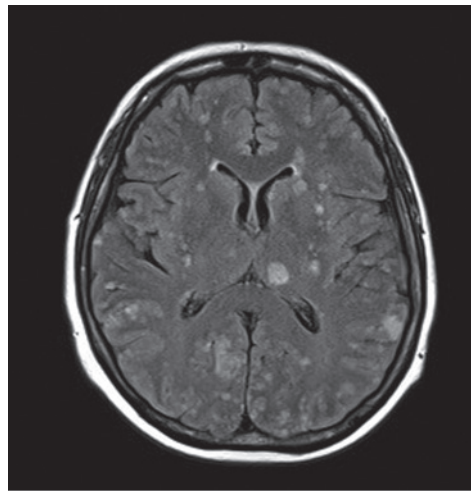
Ajumetastaasid diagnoositakse pärast esmast kopsuvähi diagnoosi keskmiselt 4 kuu möödumisel (5). Mida lühem on ajaintervall kopsuvähi esmase diagnoosi ning ajumetastaaside avastamise vahel, seda lühem on tavaliselt haige elulemus (10). Kõige täpsemalt kinnitab ajumetastaasi morfoloogiline uuring. Paraku pole koeproovi võtmine ajukoost enamasti kuigi lihtne, ning juhul kui radikaalset operatiivset ajumetastaaside eemaldamist ei kavandata, siis üldjuhul ka põhjendamatu.

Ajumetastaaside pildiliseks diagnoosimiseks on enim kasutatud kompuutertomograafilist (KT) või magnetresonantstomograafilist (MRT) uuringut (MRT). Neist on eelistatum siiski MRT (vt joonis 1a ja 1b), sest võrreldes kontrastainega KT-uuringuga on MRT oluliselt sensitiivsem ning võib välja tuua ka need kolded, mida KT-uuringul näha ei ole (7).

Eelnevad uuringud on näidanud, et ilma igasuguse ravita on ajumetastaasidega haigete elulemuse mediaa-



Joonis 1A. Magnetresonantstomograafilisel uuringul nähtav üksik metastaas ajus (T1-tasakaalustatud kujutis).



Joonis 1B. Magnetresonantstomograafilisel uuringul nähtavad hulgimetastaasid ajus (T1-tasakaalustatud kujutis).

niks ligikaudu 1–2 kuud (7). Kortikosteroidide manustamisega on võimalik elulemuse mediaani pikendada 2,5 kuuni ning aju kiiritusraviga 3–6 kuuni (7). Ajumetastaaside raviks on võimalik kasutada kõiki vähiravi meetodeid: operatiivset ravi, kiiritusravi (kogu aju või stereotaktiline kiiritusravi) ning medikamentooset ravi (11). Sobiva raviviisi valimiseks on esmalt oluline hinnata patsiendi vanust, metastaatiliste kollete arvu ning paiknemiskohta nii ajus kui ka organismis tervikuna. Raviviisi valikul arvestatakse alati ka prognostilisi tegureid. Nendest kõige olulisemad on vanus, üldseisund Karnofski indeksi või ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skaala alusel, ajumetastaaside hulk, primaartuumori tüüp ning kasvaja leviku kontrollitavus organismis. RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) on välja töötanud ka klassifikatsiooni, kus ajumetastaasidega haiged jaotatakse 3 prognostilisse rühma (12). Ülevaatlikult on grupid loetletud tabelis 1. Sellest nähtub, et parim ravitulemus saavutatakse siis, kui patsient on noorem, heas üldseisundis, tema primaarne tuumor on kontrolli all ning tal ei esine teisi ekstrakraniaalseid metastaase.

Üldjuhul alustatakse ajumetastaaside ravi medikamentooselt. Kuna metastaatilisi kasvajakoldeid ümbritseb enamasti tugev tursetsoon, siis on võimalik veresoonte läbilaskvuse ja turse vähendamiseks koljusisest rõhku alandada ning patsiendi seisundit seeläbi oluliselt parandada. Sobivaimateks preparaatideks on kortikosteroidid ning nende manustamisega soovitatakse sümptomitega patsientidel alustada kohe, kui ajumetastaaside

diagnoos on kinnitatud. Valikravimiks peetakse deksametasooni, sest selle mineralokortikoidne efekt on teiste glükokortikoididega (prednisoloon) võrreldes väiksem. Deksametasoonravi alustatakse intravenoosse annusega 10 mg, millele järgneb säilitusdoos 4 mg iga 6 tunni järel, 16 mg ööpäevas (7). Kui patsiendi seisund võimaldab, siis on soovitatav üle minna ravimi suukaudsele manustamisele. Kuni 80%-l haigetest taanduvad ajutursest tingitud sümptomid esimese 48 tunni jooksul. Maksimaalne deksametasoonravi efekt saabub tavaliselt 3–7 päeva jooksul ning pärast seda, kui patsiendi sümptomid on kadunud või ta on saavutanud maksimaalse ravivastuse, tuleb hormooni annust järk-järgult vähendada (4–28 päeva jooksul). Sageli on tarvis medikamentoosse raviga alustada ka siis, kui patsiendil esinevad ajumetastaasidest tingitud krambid. On kirjeldatud, et krambihood esinevad metastaatiliste ajutuumorite korral 30–40%-l haigetest (7). Kõige sagedamini kasutatavateks krambivastasteks ravimiteks on sellisel juhul fenütoiin, karbamasepiin, valproaat ning klonasepaam.

Standardseks ravimeetodiks aju hulgi-metastaaside puhul on kogu aju kiiritusravi. Kiiritusravi efektiivsust on ajumetastaaside korral dokumenteeritud juba alates 1950. aastatest ning vaatamata ravimeetodite arengule püsib see parima ravi-valikuna kuni tänase päevani. Läbi aegade on sellise kiiritusravi puhul kasutatud väga erinevaid fraktsioneerimiskeeme: 10 Gy ühekordse fraktsioonina; 12 Gy 2 fraktsiooniga (2 x 6 Gy); 20 Gy 5 fraktsiooniga

Tabel 1. Aju kiiritusravi saanud patsientide elulemus RPA klassifikatsiooni järgi (12)

| RPA klass | Kliiniline iseloomustus | Elulemuse mediaan |
|-----------|--|-------------------|
| 1 | KPS vähemalt 70 ja vanus alla 65 eluaasta ja primaartuumor kontrolli all ja ekstrakraniaalsed metastaasid puuduvad | 7,1 kuud |
| 2 | KPS vähemalt 70 ja vanus üle 65 eluaasta või primaartuumor pole kontrolli all või ekstrakraniaalsed metastaasid puuduvad | 4,2 kuud |
| 3 | KPS alla 70 | 2,3 kuud |

KPS – Karnofsky indeksi; RPA – korduva ositamise analüüs (*recursive partitioning analysis*)

(5 x 4 Gy); 30 Gy 10 (10 x 3 Gy) või 15 (15 x 2 Gy) fraktsiooniga; 40 Gy 20 fraktsiooniga (20 x 2 Gy) ning 50 Gy 20 fraktsiooniga (20 x 2,5 Gy) (7). Tänapäeval on nendest enim kasutatavateks skeemideks 5 x 4 Gy ning 10 x 3 Gy. Üldiselt jälgitakse reeglit, et mida pikem on eeldatav patsiendi elulemus, seda väiksem peaks olema ühekordne kiiritusravi doos. Põhjuks asjaolu, et väiksemate fraktsioonidoosidega on kiiritusravist tingitud kõrvaltoimete esinemissagedus väiksem. Kõige sagedamini tekitab peaaegu kiiritusravi kõrvaltoimena peavalu, väsimust, iiveldust ja oksendamist, mis aga kõik on vastava toetava raviga hästi ärahoitavad või vähemasti leevendatavad. Kuna kiiritusravi saavasse piirkonda jääb ka juustega kaetud peanahk, võib haigetel esineda ka ravist tingitud naha ärritust ja alopeetsiat (7).

Peaaegu metastaaside ravis kasutatakse ka stereotaktilist kiiritusravi. Seda liiki kiiritusravi saab teha selleks spetsiaalselt kohandatud lineaarkiirenditel või aparaadiga, mida kutsutakse gamma-noaks (7). Stereotaktilise meetodiga on võimalik suuri ühekordseid kiirgusdoose (15–27 Gy) väga täpselt suunata kasvajakoldesse. Stereotaktiline kiiritusravi sobib kõige paremini üksikutele metastaatilistele kolletele, mille mõõtmed ei ületa 2–3 cm. Stereotaktilist kiiritusravi ei kasutata tihti, sest üldjuhul esinevad kopsuvähihaigetel ajus hulgi metastaasid.

Kirurgilist ravi rakendatakse ajumetastaasidega haigetel harvem. Eeskätt kasutatakse seda siis, kui patsient on heas üldseisundis ning ajus esineb ainult üksik metastaas (13). Pärast üksiku kolde operatiivset eemaldamist soovitatakse lisaks rakendada kogu aju kiiritusravi, sest see parandab kasvaja lokaalset kontrolli ning pikendab veelgi patsientide elulemust (14).

Keemiaravi kasutamist ajumetastaaside puhul piirab fakt, et enamik keemiaravimistest ei läbi hematoentsefaalset barjääri ega saa seetõttu ajukoos avaldada piisavat ning efektiivset toimet. Seetõttu on keemiaravi osakaal ajumetastaaside ravis minimaalne.

KOPSUVÄHI LUUMETASTAASIDE RAVI

Luumetastaasid esinevad ligikaudu 30–40%-l kopsuvähihaigetest (15). Tuginedes peamiselt radioloogilisele leiule, liigitatakse luumetastaase osteolüütilisteks, osteoblastseteks ja segatüüpi metastaasideks. Osteolüütiline metastaas tekitab kasvajarakkude poolt vallandatud proteolüütiliste ensüümide toimele aktiivse luuresorptsiooni. Osteoblasteid luumetastaase iseloomustab vastupidine protsess: intensiivistub uue luu formeerimine, mis aga ei ole omaduselt ega kvaliteedilt samaväärne normaalse luukoega. Segatüüpi metastaasides esinevad ühel ajal mõlemad komponendid. Esinemissageduselt kohtab osteolüütilisi ning segatüüpi luumetastaase sagedamini kui osteoblastseid metastaase (16).

Metastaatilise luuhaaratuse puhul on põhiliseks haigetel esinevaks sümptomiks valu (16). Luumetastaaside radioloogiliseks diagnoosimiseks kasutatakse röntgeniülevõtet, luustiku stsintigraafiat, KTd või MRTd. Samuti on luumetastaaside hindamisel olulised mõned laboratoorsed analüüsid, iseäranis vere aluselise fosfaatsi ja kaltsiumi sisaldus, mille väärtused võivad maliigse luuhaaratuse puhul olla suurenenud (16).

Kiiritusravi hakati luumetastaaside raviks empiirilisel kasutama kohe, kui röntgenikiired 1895. a avastati. Kuni tänase päevani peetakse kiiritusravi kõige efektiivsemaks ja kulutõhusamaks luumetastaaside ravimeetodiks. Kiiritusraviga saavutatakse ravivastus ligikaudu 85%-l haigetest, kusjuures täiesti valuvabaks on võimalik muuta ligikaudu pooled luumetastaasidega patsiendid (17). Kiirguse valuvaigistav toime saabub rohkem kui 50%-l patsientidest 1–2 nädala jooksul.

Luumetastaaside kiiritusravi puhul kasutatakse enamasti kahte vastandvälja ning erinevaid fraktsioneerimisskeeme, mida on juhuslikustatud uuringutes ka omavahel võrreldud. Nii näiteks on Amicgetti ja kaasautorid võrrelnud 20 Gy 5 fraktsioonina (5 x 4 Gy) ühekordse kiir-

gusdoosiga 8 Gy (18). Saadud tulemustes ei ilmnenud olulist erinevust valuvaigistavas efektis ja narkootiliste valuvaigistite vajaduse vähenemises. Samuti oli sarnane keskmine valuvaigistava raviefekti kestus, olles vastavalt 4,5 vs 4 kuud. Laialdaselt on luumetastaaside kiiritusravis kasutatud ka järgmised fraktsioneeritud: 24 Gy 6 fraktsioonina (6 x 4 Gy) ning 30 Gy 10 fraktsioonina (10 x 3 Gy) (19). Tervikuna võib nentida, et olenemata mis tahes eeltoodud raviskeemi kasutamisest, on kiiritusraviga saavutatav valuvaigistav efekt ja kestus sarnane. Pikaajalisemat kiiritusravi väiksemate ühekordsete ning suuremate kogudoosidega tänapäeval kasutada ei soovitata, sest ravi efektiivsus ega patsientide elulemus sellega ei parane (19). Juhul kui saavutatud ravieffekt ei ole rahuldav või valusündroom ägeneb, saab samale koldele kiiritusravi teha ka korduvalt. Uuringute andmetel on vajadus korduva kiiritusravi järele sagedamini nendel patsientidel, kes on saanud ühekordselt suure kiirgusdoosi (8 Gy) (20). Samas eelistavad patsiendid ise ühekordseid ravidoose just mugavuse seisukohast (21). Raviskeemi valikul tuleks lähtuda ka patsiendi üldseisundist ning ka eeldatavast elueast. Arvestades kopsuvähiga patsientide suhteliselt lühikest elulemust luumetastaaside diagnoosimise hetkest, tuleks eelistada väiksema fraktsioonide arvuga (1–5) kiiritusravi (16).

Kirurgilist ravi kasutatakse kopsuvähihaigetel esinevate luumetastaaside tõttu harva. Enamasti otsustatakse operatiivse ravi kasuks siis, kui patsiendi eeldatav eluiga on pikem ning tegemist on patoloogilise luumurru või lülisamba metastaasist tingitud seljaaju ägeda kompressioonisündroomiga (16).

Kopsuvähist tingitud luumetastaaside medikamentooses ravis kasutatakse peamiselt bisfosfonaate ning keemiaravi. Bisfosfonaatide tõhusus luumetastaaside ravis on tingitud eelkõige nende ravimite universaalsusest ning luuspetsiifilisest märklauast (16). Bisfosfonaadid on suutelised taastama tasa-

kaalu osteoklastide ja osteblastide talitluse vahel, millest tulenevalt pidurdub luuresorptsioon. Samuti suudavad bisfosfonaadid katkestada spetsiifilise valuahela, mille käivitavad kasvajakarakud luus paiknevate valureseptorite stimulatsiooni kaudu. Seega on bisfosfonaatidel ka valuvaigistav ravieffekt.

Bisfosfonaatide efektiivsust luumetastaaside ravis on kinnitatud eeskätt rinnavähi ning eesnäärmevähi puhul. Lisaks on viimastel aastatel avaldatud uuringud selgelt näidanud, et kopsuvähihaigetel tasub samuti bisfosfonaat zoledroonhape raviskeemi lisada. Nii näiteks on Rosen ja kaastöötajad juhuslikustatud uuringus hinnanud zoledroonhappe toimet 773 luumetastaasidega patsiendil, kellest ligikaudu 50% olid mitteväikerakulise kopsuvähiga (22). Uuringus näidati selgelt, et zoledroonhape (4 mg iga 3 nädala järel) pikendas platseeboga võrreldes aega luustikuga seotud komplikatsioonide (valu, patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, hüperkaltseemia) tekkeni (mediaan 230 vs 163 päeva, $p = 0,023$). Samuti vähendas zoledroonhape nimetatud komplikatsioonide tekkimise suhtelist riski ($HR = 0,732$, $p = 0,017$). Hirsh ja kaastöötajad on hilisemas analüüsis näidanud, et võrreldes platseeboga vähendab zoledroonhape luumetastaasidega kopsuvähihaigete suremusrisiki 43% ($RR = 0,565$; $p = 0,005$) ning pikendab märkimisväärselt nende elulemust ($p = 0,005$) (23). Sarnase tulemuseni on jõudnud ka Zarogoulidis ja kaastöötajad, näidates pikemat elulemust selles kopsuvähihaigete grupis, kes said lisaks keemiaravile ka zoledroonhapat (keemiaravi ja zoledroonhape kombinatsiooni järel elulemuse mediaan 578 päeva; üksnes keemiaravi elulemuse mediaan 384 päeva; $p < 0,001$) (24). Patsiendid taluvad zoledroonhapat üldiselt hästi, kõrvalnähtudest esineb sagedamini luuvalu, iiveldust, oksendamist ning aneemiat (22).

Soovitavad keemiaraviskeemid sõltuvad kasvaja lokalisatsioonist, mistõttu luumetastaaside keemiaraviks kopsuvähiga patsientidel kasutatakse vastavaid kopsuvähi raviskeeme.

MALIIGNE PLEURAEFUSIOON

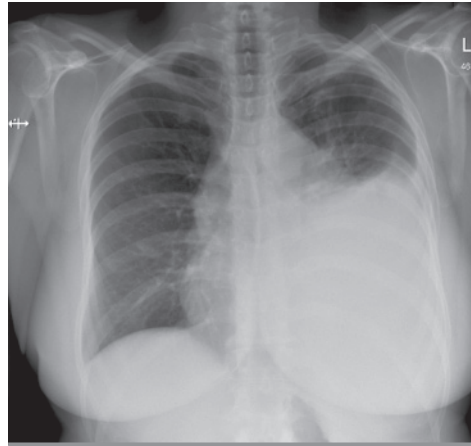
Kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsiendil diagnoositakse pleuraefusiooni võrdlemisi sageli. Sealjuures on kopsuvähk sagedasim maliigse pleuraefusiooni põhjustaja. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb arvestada aga ka teiste ülemäärase pleuravedeliku tekkepõhjustega nagu kopsupõletik, südamepuudulikkus, kasvajast tingitud atelektaas ning keemia- ja kiiritusravi (25–27).

Pleuraefusiooni täpsustav diagnostika algab pleuraõone punktsioonist ning saadud vedeliku biokeemilisest ja tsütoloogilisest analüüsist. Maliigne pleuraefusioon on üldjuhul eksudaat (valgusisaldus > 30 g/l), mille pH võib olla mõõdukalt vähenenud (< 7,3) ning mille leukotsüütide valemis domineerivad lümfotsüüdid (28). Diagnoosi kinnitavaid maliigseid rakke õnnestub isegi korduval pleuravedeliku analüüsimisel tuvastada vaid 60%-l juhtudest (28). Ülejäänud juhtudel on diagnoosi kinnitamiseks näidustatud torakoskoopia. Torakoskoopial on võimalik vaadelda kogu pleuraõont ning kasvaja metastaaside esinemise korral võtta neist biopsiaid nii morfoloogiliseks kui ka immunohistokeemilisteks uuringuteks.

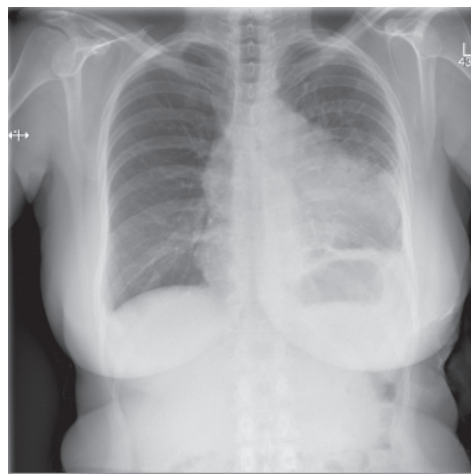
Pleuraefusioon põhjustab haigel düspnoed, sageli ka valu või köha (25) ning halvendab seeläbi patsiendi elukvaliteeti. Maliigse efusiooni raviks on mitmeid võimalusi. Jälgimine on soovitatav vaid asümptomaatilistel juhtudel, kui pleuraefusioon on tagasihoidlik (29). Pleuraõone punktsiooni korral on tõenäosus vedeliku taastekkimiseks väga suur, mistõttu on see ravimeetod soovitatav vaid väga lühikese oodatava elueaga patsientide puhul (29). Korduvad pleurapunktsioonid vedeliku eemaldamiseks võivad tüsistustena kaasa tuua pneumotooraksi või pleuraempüeemi. Püsiv pleuradrenaaž ilma pleurodeesita või pleuroperitoneaalse šundi rajamine tulevad arvesse eelkõige pleuraalse jääkõone korral. Jääkõõs tekib juhtudel, kui pikka aega kestnud pleuraefusiooni tõttu on kops muutunud rigiidseks ega täida pärast vedeliku eemaldamist enam rindkereõnt.

Sellisel juhul ei ole pleurodees võimalik ning vedelik dreenitakse vastavalt kas dreeni külge kinnitatud spetsiaalsesse kotti (30) või šundi kaudu kõhukoopasse (31).

Parimaks ravimeetodiks maliigse pleuraefusiooniga patsiendil on pleurodees. Pleurodeesi eesmärgiks on tekitada liited kopsu ja rindkereseina vahele, et vältida edaspidi vedeliku kogunemist rindkereõnde. Pleurodeesi läbiviimiseks on kasutatud erinevaid keemilisi aineid, näiteks tetratsükliini,



Joonis 2A. Rindkere röntgeniülesvõte patsiendist vasaku kopsu tsentraalse vähi ja ulatusliku kartsinomatoosse fluidotooraksiga.



Joonis 2B. Sama patsiendi rindkere röntgeniülesvõte pärast torakoskoopilist talkpleurodeesi. Vasakul püsib kopsuvähi tingitud varjustus, fluidotooraks ei ole retsiveerunud.

minotsükliini, doksütsükliini, kvinakriini, bleomütsiini, *Corynebacterium parvum*'i ja *Streptococcus pyogenes*'i A-tüübi preparaate, doksorubitsiini (32), joodpovidooni (33), mitoksantroni (34). Parimaid tulemusi on siiski andnud viimasel ajal enim kasutatud asbestivaba meditsiiniline talk (35, 36), mille korral on häid kaugtulemusi saavutatud kuni 92,7%-l patsientidest (26).

Pleurodeesi on võimalik teha eelnimeetatud keemilisi aineid dreeni kaudu pleuraõõnde viies või torakoskoopial operatsiooni ühe etapina. Torakoskoopia eeliseks on võimalus kinnitada kartsinomaatoosse pleuriidi diagnoos nii visuaalselt kui ka biopsiaga, hinnates ühtlasi kasvajalise protsessi ulatust. Ulatusliku pleura kartsinomaatoosi korral on pleurodeesi efektiivsus kahjuks väike (36). Samuti saab torakoskoopial evakueerida pleuraõõnest kogu vedeliku ning lõpuks teha talkpleurodeesi, mis seisneb steriilse talgipulbri pihustamises pleuraõõnde silma kontrolli all. Selliselt tagatakse talgi ühtlane jaotumus kogu rindkere ulatuses. Torakoskoopilise talkpleurodeesi efektiivsus jääb erinevate uuringute andmetel vahemikku 82,1–92,7% (vt joonis 2a ja 2b) (26, 37).

Juhuslikustatud uuringutes on näidatud talkpleurodeesi paremust võrreldes bleomütsiini (38) või doksütsükliiniga (39). Mõnevõrra vastuoluline on pleuraõõne kaudu viidud talgi ja torakoskoopial teostatud talkpleurodeesi efektiivsuse võrdlus. Ühes juhuslikustatud uuringus on saadud sarnased tulemused (40), samas kui loomeksperimentis on selgelt näidatud torakoskoopilise pleurodeesi paremust (41). Samuti on kliinilises praktikas eelistatum torakoskoopiline talkpleurodees võrrelduna teiste pleurodeesimeetoditega (35).

Torakoskoopilise pleurodeesi korral esineb postoperatiivseid tüsistusi Tartu Ülikooli Kliinikumis tehtud analüüsi andmetel 28%-l patsientidest (27). Sarnaselt teiste samalaadsete uuringutega oli ka meie patsientidel sagedasemaks kõrvaltoimeks palavik (35, 37). Tüsistuste hulka

arvati ka ebaefektiivne pleurodees, mida esines 7%-l patsientidest. Harva esinevaks komplikatsiooniks võib olla hingamispuudulikkuse ning ägeda respiratoorse düstresii sündroomi (ARDS) teke (42).

Pleurodeesi meetodina võib kasutada ka torakoskoopilist pleurektoomiat, mis siiski on tehniliselt keerukam ega anna eelist võrrelduna talkpleurodeesiga. Tulenevalt kauglearenenud kasvajast on oodatav eluiga malligse pleuriidiga haigetel lühike. Patsientide pleurodeesi järgseks keskmiseks elulemuseks on erinevate uurin-gute andmetel 3,3–12 kuud (25, 37, 43). TÜ Kliinikumis tehtud uuringu kohaselt oli 101 haige keskmine elulemus 8,4 kuud (27). Elulemus on pikem, kui pleuravedeliku pH > 7,28 (44) ja kui pleurodees osutub efektiivseks (37), samuti kui patsient on heas üldseisundis (43).

Kokkuvõttes võib öelda, et ka metastaseerunud kopsuvähiga haigetel on võimalik rakendada aktiivset kasvajavastast ning sümptomeid leevendavat ravi. Aju- ja luumetastaaside ning pleuraefusiooni ravi-meetodid on ülevaatlikult esitatud tabelis 2. Aju- ja luumetastaasidega kopsuvähihai-getel rakendatakse eelistatult kiiritus-ravi. Lisaks kasutatakse ajumetastaasidest

Tabel 2. Põhilised aju- ja luumetastaaside ning pleuraefusiooni ravi meetodid

| Kliiniline situatsioon | Ravi |
|------------------------|--|
| Ajumetastaasid | <ul style="list-style-type: none"> • Kiiritusravi kogu ajule: 5 x 4 Gy (20 Gy) 10 x 3 Gy (30 Gy) • Glükokortikoidid (deksametasoon) • Vajaduse korral krambivastased preparaadid |
| Luumetastaasid | <ul style="list-style-type: none"> • Kiiritusravi luukoldele: 8 Gy 5 x 4 Gy (20 Gy) 6 x 4 Gy (24 Gy) 10 x 3 Gy (30 Gy) • Zoledronhape |
| Pleuraefusioon | <ul style="list-style-type: none"> • jälgimine • Terapeutiline pleuraõõne punktsioon • Pleuraõõne püsidenaaž • Pleurodees (pleuraõõne kaudu, torakoskoopiline) • Pleuroperitoneaalne šunt |

tingitud turse vähendamiseks glükokortikoide, vajaduse korral krambivastaseid preparaate ning luumetastaaside raviks luuesorptsiooni pidurdavat bisfosfonaati zoledroonhapet. Pleuraefusiooni ravis on ennast õigustanud ka invasiivsem kirurgiline ravimeetod – pleurodees. Pleurodeesi katse on näidustatud ka lühikese oodatava eluea ning võimaliku ebaefektiivse pleuro-

deesi riski korral, kuna tegemist on palliatiivse operatsiooniga, mille eesmärgiks on parandada ka halva prognoosiga patsiendi elukvaliteeti.

Autoritel puudub huvide konflikt artiklis kajastatud teemadega seoses.

jana.jaal@kliinikum.ee

KIRJANDUS

- Johnson D, Blot W, Carbone D, et al. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 1307–66.
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
- Yano T, Yokoyama H, Inoue T, et al. The first site of recurrence after complete resection in non-small-cell carcinoma of the lung. Comparison between pN0 disease and pN2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:680–3.
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664–72.
- Tse V. Brain Metastasis; 2009. Saadaval <http://emedicine.medscape.com>.
- Stenbygaard LE, Sorensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern in adenocarcinoma of the lung. An autopsy study from a cohort of 137 consecutive patients with complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1130–5.
- Sneed P, Kased N, Huang K, et al. Brain metastases and neoplastic meningitis In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. pp. 827–44.
- Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:369–73.
- Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, et al. Headache characteristics and brain metastases prediction in cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:90–5.
- Thomas AJ, Rock JP, Johnson CC, et al. Survival of patients with synchronous brain metastases: an epidemiological study in southeastern Michigan. *J Neurosurg* 2000;93:927–31.
- Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884–98.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745–51.
- Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Non-small cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006;106:1998–2004.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:711–7.
- Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004;2:205–13; discussion 213–4, 216–7, 219–20.
- Coleman R, Holen I. Bone Metastases. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, et al., eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 845–71.
- Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, et al. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:747–60.
- Amichetti M, Orru P, Madeddu A, et al. Comparative evaluation of two hypofractionated radiotherapy regimens for painful bone metastases. *Tumori* 2004;90:91–5.
- Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004;4:71.
- Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423–36.
- Shakespeare TP, Lu JJ, Back MF, et al. Patient preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful bone metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2156–62.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3150–7.
- Hirsh V, Major PP, Lipton A, et al. Zoledronic acid and survival in patients with metastatic bone disease from lung cancer and elevated markers of osteoclast activity. *J Thorac Oncol* 2008;3:228–36.
- Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer* 2009;125:1705–9.
- Martinez-Moragon E, Aparicio J, Rogado MC, et al. Pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized study of tetracycline versus bleomycin. *Eur Respir J* 1997;10:2380–3.
- Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:302–5; discussion 305–6.
- Laisaar T, Palmiste V, Vooder T, et al. Life expectancy of patients with malignant pleural effusion treated with video-assisted thoracoscopic talc pleurodesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:307–10.
- Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 (Suppl 2):ii4–17.
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 (Suppl 2):ii32–40.
- Efthymiou CA, Masudi T, Thorpe JA, et al. Malignant pleural effusion in the presence of trapped lung. Five-

- year experience of PleurX tunnelled catheters. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:961–4.
31. Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:143–6.
 32. Kishi K, Homma S, Sakamoto S, et al. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2004;24:263–6.
 33. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chavez-Garcia C, et al. Iodopovidone pleurodesis for recurrent pleural effusions. *Chest* 2002;122:581–83.
 34. Barbetakis N, Antoniadis T, Tsilikas C. Results of chemical pleurodesis with mitoxantrone in malignant pleural effusion from breast cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:16.
 35. Lee YC, Baumann MH, Maskell NA, et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest* 2003;124:2229–38.
 36. Rodriguez-Panadero F, Segado A, Martin Juan J, et al. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:785–90.
 37. Viallat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest* 1996;110:1387–93.
 38. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1445–9.
 39. Kuzdzal J, Sladek K, Wasowski D, et al. Talc powder vs doxycycline in the control of malignant pleural effusion: a prospective, randomized trial. *Med Sci Monit* 2003;9:PI54–9.
 40. Yim AP, Chan AT, Lee TW, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1655–58.
 41. Colt HG, Russack V, Chiu Y, et al. A comparison of thoracoscopic talc insufflation, slurry, and mechanical abrasion pleurodesis. *Chest* 1997;111:442–8.
 42. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, et al. Thoracoscopy talc poudrage : a 15-year experience. *Chest* 2001;119:801–06.
 43. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000;117:73–8.
 44. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000;117:79–86.

SUMMARY

Brain metastases, bone metastases and pleural effusion in lung cancer patients

Key words: lung cancer, brain metastases, bone metastases, malignant pleural effusion, pleurodesis, treatment

Lung cancer patients very often have metastases in other parts of the body. In a big proportion of these patients, metastases are present already at the time of the first diagnosis. Patients with advanced lung cancer mostly suffer from metastases in the brain (pain, nausea, vomiting, seizures) and bones (pain), as well as from pleural effusion (dyspnea, pain, cough). Brain and bone metastases are treated with radiotherapy. Glycocorticoid hormones (dexamethazone)

are additionally used to reduce metastasis-related brain edema. Bisphosphonates (zoledronic acid) can be administered in patients with bone metastases to reduce bone resorption. Pleural effusion can be treated with more invasive methods such as pleurodesis. All the above treatment modalities ameliorate metastasis-related symptoms, improve quality of life and may lead to prolonged survival of lung cancer patients.