

Käes on aeg alustada Eestis kopsuvähi sõeluuringuga

Tanel Laisaar – TÜ Kliinikumi kopsukliinik, TÜ kliinilise meditsiini instituudi kopsukliinik

Kasvajate sõeluuringu peaeesmärk on vähendada kasvajatest tingitud suremust. Kopsuvähk on teadaolevalt üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid, ning mis veelgi olulisem, kõige sagedasem vähisurma põhjus (1). Seetõttu on kopsuvähi sõeluuringu temaatika olnud juba aastakümneid oluline uurimisvaldkond.

Kõigepealt tekib küsimus, milline diagnostiline võtte on sobiv kopsuvähi sõeluuringuks. Esimestes uuringutes kasutati rindkere röntgeniülesvõtet ja röga tsütoloogilist uuringut, kuid uurimismeetodite vähese tundlikkuse tõttu ei osutunud need kopsuvähi suremuse vähendamisel efektiivseks. Esimeses suuremahulises juhuslikustatud uuringus (*National Lung Cancer Screening Trial* – NLST), mis korraldati Ameerika Ühendriikides ning millega tõestati kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus, kasutati madaladoosilist kompuutertomograafilist (KT) uuringut (2). Uuringusse kaasati 53 454 kopsuvähi tekke suhtes suurema riskiga inimest: praegused või endised suitsetajad (loobunud vähem kui 15 aastat tagasi), kelle suitsetamisstaaž oli vähemalt 30 pakkaastat ja vanus 55–74 aastat. Peamise tulemusena leiti, et KT-uuringu kasutamisel võrrelduna rindkere röntgeniülesvõtetega vähenes kopsuvähist tingitud suremus 20% ja üldine suremus 7% (2).

Uuringu NLST tulemused avaldati 2011. aastal, seejärel andsid väga mitmed suure erialaorganisatsioonid Ameerika Ühendriikides soovitus võtta kasutusele kopsuvähi sõeluuring. Kopsuvähi sõeluuringu eest tasub Ameerika Ühendriikides ravikindlustus (Medicare), kuid uuringuga hõlmatus on jäänud võrdlemisi väheseks (3). Euroopa erialaorganisatsioonidest andsid soovitus kopsuvähi sõeluuringutega alustada Euroopa Kopsuarstide Selts (*European Respiratory Society*) ja Euroopa Radioloogia Selts (*European Society of Radiology*) juba 2015. aastal (4), samuti on soovitus kopsuvähi

sõeluuringu juurutamiseks andnud Euroopa Liit (5). Siiski ei ole Euroopas kopsuvähi sõeluuringut üleriigiliste programmidenä rakendatud, kuna siiani olid avaldamata Euroopa suurima kopsuvähi-sõeluuringu (*Dutch-Belgian Lung Cancer Screening Trial* – NELSON) tulemused (6).

Uuring NELSON

NELSONi esimesed tulemused esitati küll juba kopsuvähi maailmakongressil 2018. aastal Torontos, kuid avaldati lõplikult alles selle aasta jaanuaris (7). Uuringusse kaasati 15 792 praegust või endist suitsetajat (loobunud kuni 10 aastat tagasi) vanuses 50–74 aastat (13 195 meest, 2594 naist, 3 juhul sugu teadmata). Suitsetamise staaž määrati nii suitsetamise kestust kui ka intensiivsust arvestades (üle 10 sigareti päevas enam kui 30 aasta jooksul või üle 15 sigareti päevas enam kui 25 aasta jooksul). Uuringus osalemist välistavateks kriteeriumiteks peeti halba üldist tervislikku seisundit, mis takistas üle kahe korruse trepist tõusmist, kehakaalu 140 kg või rohkem, varasemat kopsuvähki (vähem kui 5 aastat tagasi või kauem, kuid endiselt ravi käimas), praegust või varasemat neeruvähki, rinnavähki või melanoomi ja rindkere KT-uuringut, mis tehtud vähem kui aasta tagasi (7).

Uuritavad juhuslikustati kahte rühma. Kontrollrühmale kopsuvähi sõeluuringuid ei rakendatud, uuringurühmale tehti KT-uuringud pikeneva uuringutevahelise intervalliga: uuringusse kaasamisel ning 1, 3 ja 5,5 aastat pärast seda. Jälgimisperiood kestis kokku 10 aastat.

Sõeluuringu käigus avastatud haiguskohtede hindamisel arvestati kolde ehitust (soliidne, osaliselt soliidne, mittesoliidne; kaltsifikaatide või rasvkoe esinemine koldes), kolde diameetrit (lühim, pikim, keskmine) ja mahtu. Olulise erinevusena uuringust NLST jälgiti ümarkollete dünaa-



Tanel Laisaar

mika hindamisel üldjuhul haiguskolde mahu, mitte diameetri muutust (viimast kasutati subpleuraalsete ja mittediagnostiliste kollete puhul). Eelnimetatud tunnuste alusel jaotati haiguskoled nelja kategooriasse ning kasvudünaamika alusel kolme kategooriasse. Tulenevalt leiust oli ette nähtud kas uuritavate edasine protokollkohane jälgimine, korduv KT-uuring lühema ajavahe- miku järel või suunamine erialaspetsialisti konsultatsioonile morfoloogilise diagnoosi täpsustamiseks (8).

Uuringu NELSON tulemusi hinnati eelkõige meestel, kuna naised moodustasid vaid väikse osa uuritavatest. Kokku tehti meessoost uuritavatele 22 600 KT-uuringut, neist 9,2%-l juhtudest tehti korduv uuring enne lõpliku hinnangu andmist haigus- kolde dünaamika selgitamiseks. Positiiv- seks hinnati 467 KT-uuringut (2,1%), neist 264 osutusid valepositiivseks. Kopsuvähk diagnoositi seega sõeluuringuga 203 juhul (positiivseks peetud uuringute positiivne ennustav väärtus 43,5%). Lisaks diagnoositi uuritavate rühmas 141 kopsuvähi juhtu väljaspool sõeluuringu protokollit, kokku seega 344 kopsuvähi juhtu (7).

Kontrollrühmas diagnoositi 304 kopsuvähi juhtu. Olulise erinevusena olid sõeluuringuga avastatud kopsuvähid sagedamini I staa- diumis (58,6%) võrrelduna kontrollrühmas või uuritavate rühmas väljaspool sõeluuringut diagnoositud kopsuvähkidega (vastavalt 13,5% ja 14,2%). Kümme aastat kestnud jälgimisperioodi jooksu suri kopsuvähi tõttu uuritavate rühmas 156 ja kontrollrühmas 206 meest – suremus sõeluuringu rühmas oli 24% väiksem (suremuskordajate suhe 0,76 (95% usaldusvahemik 0,61–0,94); $p = 0,01$) (7).

Kuna uuritavate hulgas oli naisi vaid 16,4%, on järelduste tegemine naiste kohta raskendatud. Siiski leiti, et kopsuvähist tingitud suremuse vähenemine sõeluuringu rühmas võrreldes kontrollrühmaga oli isegi suurem kui meestel (suremuskordajate suhe 0,67 (95% usaldusvahemik 0,38–1,14)) ning see kinnitab ka varasemates uuringutes täheldatud trendi, et naistel võib kopsuvähi sõeluuring osutada isegi efektiivsemaks kui meestel (7).

Kuidas leida kopsuvähi sõeluuringu õige sihtrühm?

Kahe eeltoodud kopsuvähi sõeluuringu kaasamise kriteeriumid erinesid mõnevõrra nii vanuse kui ka suitsetamise määra poolest.

Seetõttu vastasid vaid 50% uuringusse NELSON kaasatud patsientidest uuringu NLST kaasamise kriteeriumitele (7). Ühe hiljutise Tartu Ülikooli Kliinikumis korraldatud uuringu kohaselt ei vastanud 56% kirurgilisel ravitud kopsuvähi patsientidest NLSTsse kaasamise kriteeriumitele, seega oleks jäänud üle poolte patsientidest sõeluuringuga hõlmamata (9). Riskirühma täpsemaks kindlakstegemiseks tuleks mõnede erialaselt- side soovitude kohaselt lisaks vanusele ja suitsetamisele arvestada ka teiste kopsuvähi riskiteguritega, nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, varasem suitsetamisega seotud kasvaja, sh kopsuvähk, kokkupuude radooni vm kahjuliku ainega jms. Samuti ei ole uuri- jatel konsensust vanusepiiride suhtes (4).

Üheks võimaluseks kopsuvähi suure- nenud riski määramisel on kasutada riski hindamise mudelit, mis võtaks arvesse nii patsiendi soo, vanuse kui ka enam levinud kopsuvähi riskitegurid. Selliseid mudeleid on välja töötatud mitmeid ning ühte neist, PLCO_{M2012}, on soovitanud oma ravijuhendis kasutada ka Ameerika Ühend- riikide Riiklik Kõikehõlmav Vähivõrgustik (*National Comprehensive Cancer Network*) (10). Riskimudelite kasutamise paremust on näidatud mitmetes retrospektiivsetes uuringutes, samuti on PLCO_{M2012} mudel kasutusel mitmes käimasolevas kopsuvähi sõeluuringu projektis (11,12).

Kokkuvõtteks on nüüdseks kogunenud piisavalt teaduslikku tõendusmaterjali kopsuvähi sõeluuringu kasutuselevõtuks. Euroopa Kopsuarstide Seltsi ja Euroopa Radioloogia Seltsi selle aasta veebruaris avaldatud seisukohas on kokku lepitud konkreetsete sammud, mis on vaja astuda, et käivitada Euroopa Liidu liikmesriikide ja kohalikel tasanditel kopsuvähi sõeluuringu projektid (13). Oluline on protsessi standar- diseeritus, kvaliteedikontroll ja sõeluuringu osapoolte, sh patsientide igakülgne kaasa- mine otsustusprotsessidesse.

Eestis on vaja alustada konsensuse saavutamisest sõeluuringusse kaasamise kriteeriumite ja uuringu korraldamise meetodika suhtes. Eeskjuu saab võtta näiteks Põhjamaades käivitatud sõeluuringu projektist (14).

KIRJANDUS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups,

- 1990 to 2017. A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2019;5:1749–68.
2. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
 3. Jemal A, Fedewa SA. Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States – 2010 to 2015. *JAMA Oncology* 2017;3:1278–80.
 4. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, et al. On behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Respiratory Society (ERS). ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2015;46:28–39.
 5. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18:e754–66.
 6. Paci E. The narrow path to organized LDCT lung cancer screening programs in Europe. *J Thorac Dis* 2018;10:4556–64.
 7. De Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med* 2020;382:503–13.
 8. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54:177–84.
 9. Laisaar T, Sarana B, Benno I, Laisaar KT. Surgically treated lung cancer patients: do they all smoke and would they all have been detected with lung cancer screening? *ERJ Open Res* 2018;4:00001–2018.
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening. Version 1.2020 – May 14, 2019.
 11. Tammemägi MC, Schmidt H, Martel S, et al; PanCan Study Team. Participant selection for lung cancer screening by risk modelling (the Pan-Canadian Early Detection of Lung Cancer [PanCan] study): a single-arm, prospective study. *Lancet Oncol* 2017;18:1523–31.
 12. Lim KP, Marshall H, Tammemägi M, et al. Protocol and Rationale for the International Lung Screening Trial (ILST). *Annals of the American Thoracic Society* 2020, doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-1020C.
 13. Kauczor H-U, Baird A-M, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Respir J* 2020;55:1900506.
 14. Pedersen JH, Sørensen JB, Saghir Z, et al. Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. *Acta Oncol* 2017;56:1249–57.

Ööpäevas tehtud sammude seos suremusega

Uurimusi füüsilise aktiivsuse mõjust vanemaealiste ja krooniliste haigustega inimeste tervisele on ohtralt. Samas on rahvastikupõhiseid uuringuid selle kohta, kuidas ja millises matus mõjutab füüsiline aktiivsus keskeas inimeste tervist ja suremust, üsna vähe.

USA uurijad hindasid riikliku tervise ja toitumise uuringu NHNES käigus üle 40aastaste isikute üldsuse ja suremust südame-veresoonkonnahaigustesse ja pahaloomulistesse kasvajatesse seoses füüsilise aktiivsusega. Uuringust NHNES osavõtjate seast moodustati 4840-isikuline rühm, mis demograafiliste ja tervise näitajate poolest peegeldas USA keskealise rahvastiku koosseisu.

Nendest 54% olid naised ja 36% olid rasvunud. Vaatlusaluste füüsilist aktiivsust hinnati aktseleeromeetriga ööpäevas tehtud sammude ja kõnni kiiruse (keskmine sammude arv minutis) alusel. Seitse päeva kestnud mõõtmiste põhjal selgitati vaatlusaluste liikumisharjumused. Vaatlusaluste suremuse näitajad fikseeriti järgnenud 10 aasta jooksul.

Suremust hinnati surmade arvu järgi 1000 inimaasta kohta. Ööpäevas tehtud sammude arvu ja üldsuse seosed olid järgmised: kuni 4000 sammu ööpäevas tegi 13,3% vaatlusalustest, nende suremuse näitaja 1000 inimaasta kohta oli 76,7; 4000–7999 sammu teinutel (35,7% isikutest) oli vastav näitaja 21,4; neil, kes tegid 8000–12 000 sammu (31,9%), oli suremuse näitaja 6,9 ja 19%-l vaatlusalustest, kes tegid

üle 12 000 sammu ööpäevas, oli see 4,8. Võrreldes kuni 4000 sammu teinutega oli ööpäevas 8000 sammu kõndinute suremus oluliselt väiksem (riskitiheduste suhe (HR) 0,449; 95% usaldusvahemik (uv) 0,44–0,55) ning nii ka 12 000 sammu teinutel (HR 0,35; 95% uv 0,28–0,45). Sarnane oli ka liikumisaktiivsuse seos suremusega südame-veresoonkonnahaigustesse ning pahaloomulistesse kasvajatesse. Kõnni kiiruse ning suremuse vahel seost ei ilmnud.

Uuring kinnitab, et harjumus enam jalgsi liikuda edendab tervist ning pikendab täiskasvanutel elu. Määrav on ööpäevas tehtud sammude hulk, mitte kõnni kiirus.

REFEREERITUD

Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, et al. Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA* 2020;323:1151–60.