

# Vedelbiopsia kasutamine vähi varajases diagnostikas: arengud, võimalused ja väljakutsed

Jüri Teras<sup>1, 2, 3, 4</sup>, Andrus Mägi<sup>1, 2, 5</sup>, Roland Martin Teras<sup>2, 6</sup>

Vedelbiopsia on kiiresti arenev tehnoloogia, mis võimaldab vähi avastamist verest tuvastatavate biomarkeritega, nagu ringlev kasvaja-DNA (ctDNA), ringlevad kasvajakarud (*circulating tumor cells*, CTC) ja eksosomaalsed RNA- ja valgumolekulid. Erinevalt traditsioonilistest invasiivsetest biopsiatest on vedelbiopsia mitteinvasiivne, hõlpsalt korratav ja sobib vähi dünaamiliseks jälgimiseks. Ülevaates on käsitletud vedelbiopsia bioloogilist alust, tehnoloogilisi lähenemisi ja kliinilisi rakendusi vähi varajases diagnoosimises. Viimaste aastate uuringud näitavad, et mitme vähi varajase avastamise (*multi-cancer early detection* (MCED)) testid, mis kasutavad ctDNA metülatsioonimustreid või CTC-klastreid, võimaldavad avastada vähki enne sümptomite ilmnemist, pakkudes uut paradigmat täppisonkoloogias. Kuigi tundlikkus varajastes staadiumides on veel piiratud, viitavad prospektiivsed uuringud, et vedelbiopsia saab tulevikus oluliseks osaks vähi sõeluuringutes, ennetusmeditsiinis, aga ka süsteemravi juhtimises.

Vähk on endiselt üks peamisi surmapõhjusteid maailmas, moodustades ligikaudu 10 miljonit surmajuhtumit aastas (1). Edukas ravi sõltub suuresti haiguse varajases avastamisest – kasvaja tuvastamisel varajases staadiumis on viie aasta elulemus sageli üle 90%, hilises staadiumis aga alla 20% (2). Seetõttu on viimastel aastatel vähi diagnostikas tähelepanu keskendunud meetoditele, mis võimaldaksid kasvaja tuvastada enne kliiniliste sümptomite ilmnemist.

Traditsiooniline diagnostika – biopsiamaterjali histoloogiline uurimine ja piltiagnostika – on küll täpne, kuid sageli invasiivne, kallid ja piiratud dünaamilise informatsiooniga. Lisaks võivad sümptomid ilmnedas alles haiguse hilises staadiumis, mil tegemist on juba kaugelearenenud protsessiga (3).

## TÄPPISONKOOLOGIA MUUDAB VARAJASE VÄHITUVASTUSE PARADIGMAT KESKMISE RISKIGA INIMESTEL

Täppisonkoloogia on viimase kümnendi jooksul oluliselt muutnud arusaama vähi bioloogiast, tuues fookusesse kasvaja geneetilise ja molekulaarse heterogeensuse. Traditsioonilised varajase vähituvastuse strateegiad on valdavalt põhinenud demograafilistel riskiteguritel nagu vanus

ja sugu ning üksikutel elustiilnäitajatel, mis on osutunud ebapiisavaks just vähipatsientidest enamiku moodustavate keskmise riskiga isikute puhul – patsientidel, kellel pole tuvastatud tugevat perekondlikku või geneetilist eelsoodumust vähkkasvajate tekkeks. Viimased edusammud järgmise põlvkonna sekveneerimistehnoloogiates on andnud uusi teadmisi vähi genoomi, epigenoomi, transkriptoomi, metabooloomi ja proteoomi kohta. Need avastused on viinud uute biomarkerite tuvastamiseni ja diagnostikameetodite arendamiseni ning võivad põhjalikult muuta vähi varajase avastamise valdkonda (4–10).

Uue põlvkonna varajase vähituvastuse testid – millest paljud on endiselt väljatöötamisel ja uuringufaasis – on suunatud mitmesugustele biomarkeritele, nagu DNA metülatsioonimustrid, DNA fragmentatsioon, RNA järjestused, valgud ja muud molekulid (6, 7, 10, 11). Samal ajal on andmeteareng võimaldanud luua keerukaid masinõppealgoritme, mis parandavad biomarkerite tundlikkust ja spetsiifilisust. Võib öelda, et täppis-vähisõeluuringute ajastu on lõpuks kätte jõudmas (3, 6, 7).

Alates esimesest vähi varajase avastamise testist – George Papanicolaou väljatöötatud Pap-testist 1928. aastal – on vähi sõeluuring hõlmanud sümptomiteta populatsioonide

Eesti Arst 2026;  
105(6–7):307–314

Saabunud toimetusse:  
04.01.2026  
Avaldamiseks vastu võetud:  
25.02.2026  
Avaldatud internetis:  
22.06.2026

<sup>1</sup> Vähiuuringute Teaduskeskus,  
<sup>2</sup> Confido Tervisekeskus,  
<sup>3</sup> Tallinna Tehnikaülikool,  
<sup>4</sup> Põhja-Eesti Regionaalhaigla,  
<sup>5</sup> Tartu Ülikooli Kliinikum,  
<sup>6</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla

Kirjavahetajaautor:  
Jüri Teras  
jyrite@gmail.com

Võtmesõnad:  
vedelbiopsia, tsirkuleerivad vähirakud

rutiinset testimist, et tuvastada haigus varakult, kui see on veel hästi ravitav.

Vähi sõeluuringutel on olnud aga ka omad probleemikohad. Esiteks on need suures osas piirdunud rinna-, jämesoole-, emakakaela-, kopsu- ja eesnäärmevähiga, mis moodustavad ligikaudu poole kogu vähihaigestumusest ja vaid 43% kõigist vähisurmadest (3). Seega on umbes 600 000 iga-aastasest vähisurma juhust Ameerika Ühendriikides 57% põhjustatud vähkidest, mille jaoks praegu sõeluuringuid ei ole (3).

Teine probleem seisneb selles, et isegi nende vähkide puhul, mille sõeluuringud on olemas, diagnoositakse Ameerika Ühendriikides vaid umbes 14% juhtudest soovitud sõeluuringutest tulenevalt (3). Enamik vähke avastatakse alles pärast sümptomite ilmnemist või juhuslikult muude meditsiiniliste protseduuride käigus. Vähi sõeluuringute madal tõhusus tuleneb peamiselt ebapiisavast ja ebaühtlasest sõeluuringusoovituste järgimisest ning väiksemal määral ka olemasolevate testide ebatäiuslikkusest ja intervallvähi tekkest (4).

Selle tagajärjel avastatakse enamik vähke USAs hilises staadiumis, mil neid on palju raskem ravida. Isegi nende vähitüüpide puhul, mille jaoks sõeluuring on saadaval, on hilises staadiumis diagnoositud juhtumite osakaal vahemikus 21,9% (eesnäärmevähk) kuni 65,5% (kopsuvähk) (3).

Viimase viiekümne aasta jooksul on vähktõve esinemissagedus ka Eestis enam kui kahekordistunud, sest rahvastik vananeb, diagnostikameetodid on paranenud ja käitumuslikud riskitegurid levivad laialt (12). Levinumate vähivormide esinemissagedus on kasvanud, välja arvatud meeste kopsuvähk, mille esinemissagedus on alates 1996. aastast vähenenud tänu tõhusale tubakapoliitikale. Prognooside kohaselt ulatub kõigi vähijuhtumite aastane arv 2030. aastaks 11 000 uue juhuni (13).

Vähktõve üldine esinemissagedus Eestis on suurem kui Euroopa Liidu (EL) keskmine, kuigi eraldivõetult on naiste seas esinemissagedus veidi madalam. Vähktõvest põhjustatud suremus on Eestis samuti suurem kui ELi keskmine, viimase kümnendi jooksul on see siiski aeglaselt vähenenud, eriti meeste seas (12).

Vajadus täiustatud varajase avastamise meetodite järele on toonud kaasa uue teadusmeetodi – täppis-vähisõeluuringu (ingl *precision cancer screening*). Selle

eesmärk on tuvastada vähk enne sümptomite ilmnemist, kasutades verepõhiseid biomarkereid, mis peegeldavad kasvaja geneetilisi ja epigeneetilisi muutusi (3, 6, 7, 10, 11). Selliseid teste tuntakse mitme vähi varajase avastamise testidena (*multi-cancer early detection* (MCED)). Need võimaldavad ühe vereproovi abil hinnata kümnete vähitüüpide riski samaaegselt (3).

Traditsiooniliste sõeluuringute, nagu mammograafia, koloskoopia ja Pap-testi kõrval pakuvad MCED-testid uut paradigmat: need ei otsi spetsiifilist vähitüüpi, vaid kasvaja olemasolu biomolekulaarseid jälgi vereringes (3, 10).

## UUED BIOMARKERITE KLASSID JA TEHNOLOOGIAD

Uued tehnoloogiad keskenduvad erinevatele biomarkeritele, sealhulgas

- ringlev kasvaja-DNA (*circulating tumor DNA*, ctDNA) ja selle metülatsooni-mustrid, mis võivad näidata kasvaja päritolukude (6, 7, 10);
- DNA fragmentatsiooni profiilid, mis erinevad tervetel ja kasvajakulistel kudedel (6, 7, 10);
- RNA ja mikro-RNA sekvensid, mis peegeldavad aktiivseid geeniekspressioonimustreid (6, 7, 13, 14);
- valgupõhised ja metaboolsed biomarkerid, mis näitavad ainevahetuse ümberkorraldusi vähi korral (6, 7);
- ringlevad kasvajakarakud (*circulating tumor cells*, CTC) ja nende klastrid, mida uuritakse mikrofluidika ja immuunmagnetiliste platvormide abil (11, 16–27).

Vedelbiopsia võimaldab lisaks ravivastuse jälgimisele ja minimaalse jääkhaiguse (MRD) tuvastamisele ka vähki varakult diagnoosida – see tähendab vähktõve signaalide avastamist enne nähtava kasvaja kujunemist. Ülevaates käsitletakse vedelbiopsia peamisi tehnoloogilisi lähenemisi ja nende rakendamist vähi varajases diagnoosimises, kasutades allikmaterjalidena viimase kümnendi olulisemaid uuringuid (4–11).

## TEOREETILINE TAUST: VEDELBIOPSIA BIOLOOGILINE ALUS

### Ringlev kasvajaga seotud DNA (ctDNA)

ctDNA on vähi genoomset materjali sisaldav vaba DNA fragment, mis vabaneb kasvajakarudest apoptoosi, nekroosi või aktiivse

sekretsiooni teel. Selle kogus veres korreleerub kasvaja suuruse ja proliferatsiooni aktiivsusega. Erinevalt tervete rakkude vabast DNAST sisaldab ctDNA spetsiifilisi somaatilisi mutatsioone, epigeneetilisi muutusi ja metülatsioonimustreid, mis võimaldavad tuvastada kasvaja olemasolu ja tüüpi (6, 7, 10).

Mitmed uuringud on näidanud, et ctDNA on tuvastatav isegi enne, kui kasvaja muutub radioloogiliselt nähtavaks. Ameerika kliinilise onkoloogia seltsi (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2020. aasta raportis näidati, et rinnavähi ja kolorektaalvähi patsientidel ilmnes ctDNA taseme tõus keskmiselt 6–12 kuud enne pildidiagnostilist retsidiivi (8, 9).

### Ringlevad kasvjarakud (CTC) ja kasvajaga seotud rakud (C-TAC)

CTCd ehk ringlevad kasvjarakud on kasvjarakkude fragmendid või terved rakud, mis on eraldunud primaarsest kasvajast või metastaasist ja pääsenud vereringesse. Nende tuvastamine annab reaajas infot kasvaja bioloogilise käitumise ja invasioonipotentsiaali kohta. Kui varem peeti CTCsid primaarse kasvaja n-ö kõrvalproduktideks, siis nüüdseks on mõistetud nende olulisust ka metastaatilises protsessis (11). Need rakud võivad rännata teistesse elunditesse ja moodustada uusi kasvajaid (metastaase) või jääda lühiajaliselt vereringesse ja hävineda immuunsüsteemi abil. CTCd on seega vaheaste metastaasi tekkes ning nende olemasolu veres on märgiks kasvaja süsteemsest levikust.

C-TAC-d (*circulating tumor-associated cells*, ringlevad kasvajaga seotud rakud) ei ole ainult klassikalised CTCd, vaid on osa laiemast kontseptsioonist, mis hõlmab erinevaid rakutüüpe, mis võivad olla seotud kasvajaga või selle mikrokeskkonnaga. C-TAC-d hõlmavad ka kasvaja mikrokeskkonna rakke (nt fibroblastid, makrofaagid, immuunrakud), mis aitavad kasvajal püsida ja levida (5).

### Ringlevate kasvjarakkude klastrid

CTC-klastrid on rakkude kogumid, mis liiguvad koos läbi vereringe ning millel on suurem metastaatiline potentsiaal kui üksikutel CTCdel (10). CTC-klastrid eralduvad tavaliselt epiteel-mesenhümaalse ülemineku ajal, kui kasvjarakud kaotavad adhesioonivõime ja tungivad veresoontesse.

Erinevalt üksikutest CTCdest säilitavad klastrid rakk-rakuühendused (nt *E-cadherin*, plakoglobiin), mis võimaldavad neil ellu jääda vereringe mehaanilises ja immunoloogilises keskkonnas. See annab neile märkimisväärse eelise: klastrid on 50–100 korda suurema metastaseerumisvõimega kui üksikud CTCd (14). Nad taluvad paremini apoptoosi ja oksüdatiivset stressi. Neil on tugevam geeniekspressiooni profiil, mis soodustab invasiivsust ja uute veresoonte teket ehk angiogeneesi (14, 26).

### Ringlev kasvaja RNA, eksosoomid ja muud biomarkerid

Peale DNA ja rakkude on olulised ka ekstratsellulaarsed vesiikulid (nt eksosoomid), mis sisaldavad RNAd ja valke. Need annavad informatsiooni kasvjarakkude aktiivsuse kohta ning võivad täiendada ctDNA-analüüsi.

Mitmekomponentne vedelbiopsia, mis ühendab ctDNA, CTCd ja eksosomaalsete markerite analüüsi, on tulevikus lubav strateegia vähi varajase avastamise täpsuse suurendamiseks (7).

## MEETODID JA KASUTUS

### Rakuvaba DNA (*cell-free DNA*, cfDNA)

Enamik rakuvabast DNAST veres (üle 90%) pärineb normaalsetest rakkudest – eeskätt leukotsüütidest ja endoteelirakkudest. Kasvajaspetsiifiline ctDNA moodustab sageli vaid 0,01–1% kogu cfDNAST, eriti varajase vähi korral. Seetõttu on signaali-müra suhe väga madal, mistõttu suureneb vale-negatiivsete tulemuste risk. Väga väikese ringleva kasvaja-DNA (ctDNA) hulga tõttu vajab määramine äärmiselt tundlikke sekveneerimisplatvorme (nt ddPCR, *ultra-deep* NGS), mis on kallid, keerukad ja võivad anda valepositiivseid tulemusi juhuslike mutatsioonide tõttu (nn *clonal hematopoiesis of indeterminate potential* – CHIP). Lisaks võib proovide käsitlemine (nt sobimatute verekatsetite kasutamine või viivitus plasma eraldamisel) viia kontaminatsioonini leukotsüütide genoomse DNAGA. Kuna cfDNA on segu paljude erinevate rakkude fragmentidest, võib üksikute mutatsioonide info n-ö lahjeneda ja kasvaja alatüüpide eristamine muutub raskeks. Lisaks ei ole võimalik teada, millisest kasvajapaikmest konkreetne DNA fragment pärines.

cfDNA ekstraktsiooniks kasutatakse silikageelipõhiseid või magnethelmestel

põhinevaid kommertskitte, näiteks Qiagen QIAamp Circating Nucleic Acid Kit, MagMAX Cell-Free DNA Isolation Kit, NucleoSnap cfDNA. cfDNA fragmendid on lühikesed (umbes 160–180 bp), sest need pärinevad nukleosoomide vahelt. Fragmentatsiooni muster annab vihje cfDNA päritolule: kas rakusurmast (apoptoosist) või kasvajast. Isolatsiooni tulemus on väga puhas DNA, mis sobib analüüsimiseks selliste meetoditega nagu polümeraasi ahelreaktsioon (PCR), sekveneerimine jt. **PCRI-põhised meetodid nagu qPCR (kvantitatiivne PCR)** tuvastavad konkreetseid mutatsioone (nt EGFR T790M kopsuvähis). Teine tuntumatest PCRI-põhistest meetoditest on **ddPCR (droplet digital PCR)**, mis on väga tundlik, suudab avastada üht mutantset alleeli 10 000 normaalse hulgas.

NGSil (järgmise põlvkonna sekveneerimisel) põhinevad meetodid hõlmavad mitut lähenemist, mis on ka kommertsiaalselt kättesaadavad: *targeted gene panel*'id (nt Oncomine, Guardant360, FoundationOne Liquid); *whole-exome sequencing* (WES) ja *whole-genome sequencing* (WGS); ning metülatsoonipõhine sekveneerimine, mida kasutatakse MCEd-testides, näiteks Galleri, TruCheck cfDNA-variant ja CancerSEEK (3, 6, 7, 10, 18).

### cfDNA kliinilised rakendused tänapäeval

1. **Varajane vähi avastamine (MCEd-testid)** – tuvastatakse ctDNA metülatsoonimustrid ja fragmentatsiooniprofiilid (3, 10).
2. **Ravi jälgimine** – ctDNA taseme langus näitab ravivastust, tõus aga retsidiivi (6–9).
3. **Resistentsuse tuvastamine** – molekulaarsed muutused (nt EGFR mutatsioonid) annavad infot sihtmärkravi kohandamise kohta (6, 7).
4. **Minimaalne jääkvähk (MRD)** – ctDNA tuvastamine pärast ravi võib viidata vähi varajasele taastekele (8, 9).

### ctDNA diagnostika probleemid

ctDNA tundlikkus varajase vähi (I ja II staadiumi) tuvastamisel on madal (~ 20–40%), sest ctDNA eluiga plasmas on lühike – ctDNA laguneb juba kuni 2 tunni jooksul. Vähiskriining on seetõttu väga ajakriitiline. ctDNA lagunemise kiirus sõltub veres olevate tsirkuleerivate ensüümide olemasolust (nt DNase I), kuid

oleneb ka vähistaadiumist, kuivõrd ctDNA hulk ja tuvastatavus suureneb kasvaja hilisemates staadiumites (28). ctDNA hulk veres on korrelatsioonis tuumori suurusega, vähistaadiumi ning kaudselt ka kasvajapaikmega (15, 28). NGSil baseeruvad vähi sõeluuringud on lisaks ka ressursi- ja kapitalimahukad ning on küsitav, kas need üldse kunagi populatsioonipõhiseks sõeluuringuks sellisel kujul saavad.

ctDNA täidab täiendavat nišši küll juba diagnoositud vähi puhul (ajakohane info mutatsioonide kohta ning ravi jälgimine) (6, 7).

### Ringlevad kasvajakud (CTC) ja klastrid

CTCd ja nende klastrid on äärmiselt haruldased – sageli leidub vaid 1–10 CTCd 10 miljoni valgevereraku kohta. Seetõttu on nende määramine keeruline ja nõuab väga tundlikke ning spetsiifilisi meetodeid, mis suudavad eristada neid väheseid rakke suurest vererakkude hulgast (11, 16, 25–27). Metastaseerunud vähkide puhul võib CTCde hulk olla kordades kõrgem (29).

CTCde ja CTC-klastrite määramine toimub tavaliselt kolmes etapis: eraldamine (*isolation/enrichment*) – kasvajakude eraldamine vereproovist; tuvastamine ja märgistamine (*identification*) – kasvajakude tuvastamine markerite põhjal ja lõpuks kvantifitseerimine ja analüüs (*enumeration & characterization*) – rakkude loendamine ja nende molekulaarse profiili hindamine (11, 16, 25–27).

Peamised praegu kasutatavad meetodid CTCde ja nende klastrite määramiseks on markeripõhised eraldamised ehk immunoloogiline lähenemine, kus kasutatakse antikehi, mis tunnevad ära spetsiifilisi kasvajakude pinnamarkereid (nt EpCAM, tsütokeratiinid), ning füüsikaline eraldamine, mis on markerist sõltumatu ning põhineb CTCde suurusel, tihedusel, jäikusel või dielektrilistel omadustel (16, 25–27).

Immuunmagnetilisest eraldamisest on saanud üks peamisi meetodeid ringlevate kasvajakude eraldamiseks, kasutades antigeeni-antikeha spetsiifilisust, et suurendada CTCde püüdmisprotsessi täpsust (25, 27). See meetod kasutab antikehadega kaetud magnetosakesi, mis seonduvad spetsiifiliste markeritega CTCde pinnal, võimaldades nende eraldamist teistest vererakkudest.

Kui võimalikud CTCd on eraldatud, tehakse nende immuunsütotokeemiline ja morfoloogiline analüüs, et kinnitada, et need tõepoolest pärinevad kasvajakarakudest. Rakud määratakse mikroskoobi või automaatse pildianalüüsisüsteemi abil (fluorestsents- või konfokaalmikroskoopia) (11, 16).

CTC-klastrite puhul kasutatakse peamiselt mikrofluidika seadmeid ja mikroskoopiat, sest klastrid on suuremad ja vajavad õrnemat käsitlust, et mitte laguneda (16, 26).

CTCde ja klastrite tuvastust saab täiendada pöördtranskriptsiooni PCRiga (RT-PCR) ja kvantitatiivse PCRiga (qPCR), mis otsib kasvajaspetsiifiliste geenide transkripte (nt MUC1, HER2, KRAS, TP53); järgmise põlvkonna sekveneerimisega (NGS), mis tuvastab mutatsioonid ja metülatsioonimustrid; ning RNA sekveneerimise ja proteoomikaga, mis annavad teavet geeniekspressiooni ja valguprofiilide kohta (6, 7, 11).

Ringleva vaba DNA ja ringlevate kasvajakarakude võrdlus on toodud tabelis 1.

Mikrofluidikal põhineva CTCde isoleerimise potentsiaalsed kliinilised rakendused on väga laiaulatuslikud. Need platvormid võivad parandada vähidiagnostikat, anda teavet kasvaja evolutsiooni kohta ning aidata jälgida ravivastust (16, 25–27). Kuna tehnoloogia areneb pidevalt, eeldatakse, et mikrofluidikaseadmed saavad üha enam osaks kliinilisest praktikast, pakkudes reaajas mitteinvasiivset „akent“ patsiendi kasvaja bioloogia mõistmiseks (15). Descampsi jt (2022) ja Aghaamoo jt (2023)

tööd on head näited mikrofluidikatehnoloogiate kiirest arengust CTCde isoleerimisel, näidates, kuidas need platvormid pakuvad paremat tundlikkust ja spetsiifilisust, et tuvastada need raskesti tabatavad rakud, mis on olulised varajase vähidiagnostika ja jälgimise seisukohalt (16, 17).

CTCde kliinilised rakendused on järgmised:

1. Prognoos – haiguse agressiivsuse ja elulemuse hindamine (19–24).
2. Ravivastuse jälgimine, ravi efektiivsuse ja resistentsuse hindamine – CTCde arvu muutus ravi käigus peegeldab ravivastust kiiremini kui radioloogilised uuringud (19–24).
3. Minimaalse jääkvähi (MRD) tuvastamine varajase retsidiveerumise hindamiseks (19–24).
4. Molekulaarne profileerimine, mis võimaldab suunata märklaudravi (EGFR, HER2 jne) (6, 7, 11, 19–24).
5. Varajane vähi avastamine, mis võimaldab tuvastada vähki enne kliiniliste sümptomite ilmnemist (11, 18).
6. Metastaseerumise hindamine uute ravi-meetodite arendamiseks (11, 14, 26).

## VÄHI VARAJANE AVASTAMINE VEDELBIOPSIAST

Varajase vähi avastamiseks on vedelbiopsia suurim potentsiaal just asümptomaatiliste patsientide sõeluuringutes. Paljud tänapäeva platvormid kasutavad tehisintellekti ja masinõppe algoritme, et analüüsida suurtes kogustes genoomseid ja epigenoomseid

**Tabel 1.** Ringleva vaba DNA ja ringlevate kasvajakarakude diagnostiline võrdlus

Omadus	cfDNA/ctDNA	CTCd/CTC-klastrid
Allikas	DNA fragmendid vereringes	Terved kasvajakarakud või klastrid
Bioloogiline info	Piiratud (ainult geneetiline)	Täielik (DNA, RNA, valgud, morfoloogia)
Tundlikkus vähi varases staadiumis	Madal	Kõrgem (eriti C-TAC-de/C-ETAC-de kontseptsioonis)
Spetsiifilisus	Mõõdukas (võib seguneda mittevähi cfDNA-ga)	Väga kõrge (raku markerite kombinatsioon)
Proovi stabiilsus	Väga tundlik lagunemise suhtes	Rakud püsivad, võimalik värskest uurida
Võimalus kultiveerida ja testida ravitundlikkust	Ei	Jah
Peamised piirangud	Madal signaal, kõrge tehniline tundlikkus, kallis sekveneerimine	Madal CTCde arv, keerukas eraldus vajab eriseadmeid

cfDNA – ringlev vaba DNA; ctDNA – ringlev kasvaja-DNA; CTCd – ringlevad kasvajakarakud; CTC-klastrid – ringlevad kasvajakarakude klastrid; C-TAC-d – ringlevad kasvajaga seotud rakud; C-ETAC-d – ringlevad kasvajakarakude klastrid.

andmeid ning tuvastada vähispetsiifilisi mustreid (3, 6, 7, 10, 11). Näiteks Grail Galleri test kasutab cfDNA metülatsioonimustreid ja on suutnud tuvastada üle 50 vähitüübi spetsiifilisusega üle 99%. Teadusuuringutes on Galleri näidanud kasvavat tundlikkust koos vähi staadiumiga – 16% I staadiumis kuni 90% IV staadiumis (2, 9). Samas on endiselt keeruline tuvastada mõningaid vähitüüpe, näiteks eesnäärme- ja kilpnäärmevähki (3).

Teised testid, nagu CancerSEEK ja Guardant LUNAR-2, kombineerivad ctDNA analüüsi valguga ja mutatsioonimarkeritega, et parandada tuvastamise täpsust. CancerSEEK on näidanud 70–98% tundlikkust vähkide puhul, mille jaoks puuduvad sõeluuringud (nt maksa-, pankrease- ja söögitoruvähk), samas kui Guardant LUNAR-2 on saavutanud 83% tundlikkuse ja 90% spetsiifilisuse jämesoolvähi puhul (3). Hiinas välja töötatud test PanSeer suutis tuvastada vähi kuni neli aastat enne kliiniliste sümptomite ilmnemist – see näitab selle tehnoloogia potentsiaali prekliinilises faasis (3).

Lisaks DNA- ja valgupõhistele lähenevatele on arenemas ka CTC-põhised testid, nagu TruCheck, mis analüüsivad ringlevaid

kasvajarakkude klastreid (C-ETAC). Need testid suudavad avastada kuni 70 erinevat kasvajat, näidates 92% tundlikkust ja 99,9% spetsiifilisust (11, 18). CTCde analüüsil on oluline eelis: see põhineb tervetel kasvajakududel, mitte nende fragmenteerunud DNA-l, mistõttu võib see avastada haiguse veelgi varem – enne kui rakud lagunevad ja DNA verre lekib (11, 18).

Vedelbiopsia tugevus seisneb selle minimaalses invasiivsuses, lihtsas korratavuses ja reaajas jälgimise võimaluses. Seda saab kasutada vähi varajase avastamise kõrval ka ravi efektiivsuse hindamiseks, resistentsuse tuvastamiseks, jääkvähi (MRD) jälgimiseks ja haiguse taastekke ennustamiseks. CTC- ja ctDNA-dünaamika võimaldab ravi mõju hinnata sageli varem, kui radioloogilised uuringud (nt kompuuter- või magnetresonantstomograafia), pakkudes arstile võimalust ravi reaajas kohandada (6–9, 11, 19–24).

Samas ei ole tehnoloogia veel täiuslik. Peamised väljakutsed on seotud madalama tundlikkusega varajastes staadiumites, bioloogilise mitmekesisuse ja valepositiivsete tulemuste riskiga, mis nõuab täiendavat diagnostikat. Samuti on vajalikud suured

**Tabel 2.** Vähi varajase avastamise testid

Test (tootja)	Proovi tüüp	Peamine biomarker/ tehnoloogia	Tundlikkus (%)	Spetsiifilisus (%)	FDA kliiniline staatus	Peamised allikad
Epi proColon® (Epigenomics AG)	Veri	Metüleeritud SEPT9 (mSEPT9) DNA	48–72	80–92	FDA heaks kiitnud (2016); CMS katvusest keeldus (2021)	Church TR jt, J Clin Oncol 2014; Potter NT jt, Clin Colorectal Cancer 2014
Epi proColon 2.0	Veri	Täiustatud mSEPT9 metülatsioonitest	–	–	Uuringutes	Epigenomics AG pressiteated 2024
Guardant LUNAR-2 (ECLIPSE)	Veri	cfDNA (genoomne + epigenoomne analüüs)	83 (CRC) / 13 (adenoom)	90	FDA PMA taotlus esitatud (2023)	Weiss JM jt, Clin Gastroenterol Hepatol 2024; NCT04136002
Freenome PREEMPT CRC	Veri	Multioomika (cfDNA + valgud + metaboliidid + ML)	–	–	Uuringus (35 000 osalejat, NCT04369053)	Freenome'i pressiteade 2023
TriNetra™ (Datar Cancer Genetics)	Veri	CTCd/C-ETAC-de rakukooslused, mikrofluidika + immuunsütotokeemia	~ 92	99,9	FDA Breakthrough Device (2023–2024)	Akolkar D jt, Int J Cancer 2020
Trucheck intelli™ (Datar Cancer Genetics)	Veri	CTCd/C-ETAC-de rakukooslused, mikrofluidika + immuunsütotokeemia	~ 88	96,3	FDA Breakthrough Device (2023–2024) CE-märgis	Gaya A jt, Cancer cytopathology 2021
Galleri (Grail Inc, Illumina)	Veri	cfDNA, metüleerimismuster	32–93	99,6	CLIA-certified labtest	Nabavizadeh N jt, ESMO 2025 Trinectra

SEPT9 – SEPT9 geen; cfDNA – ringlev vaba DNA; ML – masinõpe; CTCd – ringlevad kasvajakud; C-ETAC-d – ringlevad kasvajakude klastrid; FDA – US Food and Drug Administration; CMS – Centers for Medicare & Medicaid Services; PMA – premarket approval ehk turustamiseelne heakskiit.

rahvastikupõhised uuringud, et hinnata, kas vedelbiopsiapõhine sõeluuring reaalselt vähendab vähisuremust. Regulaatiivne raamistik, näiteks Centers for Medicare & Medicaid Services'i (CMS) ja US Food and Drug Administration'i (FDA) kriteeriumid nõuavad kindlaid tundlikkuse ( $\geq 74\%$ ) ja spetsiifilisuse ( $\geq 90\%$ ) piirmäärasid enne, kui testid saavad ametliku sõeluuringu staatuse (3). Ning loomulikult on oluline ka testide hind. Praegu kommertsiaalselt pakutavad testid on suhteliselt kallid, kuivõrd testide läbiviimine on keerukas ja aeganõudev (3, 6, 7, 11).

Ülevaade vähi varajase avastamise testidest on esitatud tabelis 2.

### Vedelbiopsial põhineva diagnostika kasutamine praegu

Vedelbiopsiat kasutatakse laialdaselt kliinilises praktikas eelkõige ravivalikute suunamiseks patsientidel, kellel on juba diagnoositud vähk, eriti kui traditsiooniline koeproovi võtmine ei ole võimalik või osutub ebaadekvaatseks. Sellisel juhul võib CRCde ja cfDNA testimine tuvastada sihtmärkmutsatioone, mis juhvivad täpsemat ravi valikut. Sellised testid on rutiinselt kättesaadavad ka Eestis.

NCCNi (National Comprehensive Cancer Network) ja ESMO (European Society for Medical Oncology) ravijuhendites ei ole veel vedelbiopsial määratavad CTCd või cfDNA nimetatud varajase sõeluuringu tööriistadeks, kuid osaliselt põhineb see ka asjaolul, et testid on endiselt suhteliselt kallid ning mitte kõigile kättesaadavad, suurendades sellega meditsiinilist ebavõrdsust (30). Samas on vedelbiopsia kui ravi juhtimise tööriist ESMO soovitatud meetodite nimistus (31). Mitmed Hiina ravijuhendid kinnitavad vedelbiopsial CTCde kasutamise võimalikkust ja vajalikkust ka vähi varajases diagnostikas (31). Mitmes arenenud riigis on vedelbiopsial põhinev vähidiagnostika kindlustusseltside rahastusmudelitega siiski kaetud ning seega patsientidele rutiinselt kättesaadav (33).

Lähitulevikus on ilmselt oodata, et vedelbiopsia saab oluliseks osaks meie igapäevast täppis- ja ennetusmeditsiini. Nagu eespool mainitud, siis on ka juba praegu mitmed CTCde ja cfDNA määramise testid kommertsiaalselt patsientidele kättesaadavad (3, 6, 7, 11, 19). Lisaks viiakse näiteks Ühendkuningriigis praegu läbi seni suurimat

mitme vähi varajase avastamise testi (MCED-testide) uuringut, milleks on National Health Service'i (NHS) Galleri uuring.

Selle uuringu eesmärk on hinnata, kas Graili Galleri test suudab vähendada hilises staadiumis vähi diagnooside arvu. Tegu on prospektiivse juhuslikustatud kontrolluuringuga, millesse kutsuti osalema 1,5 miljonit inimest (3). Uuringusse kaasati Inglismaalt lõpuks 140 000 sümptomiteta vabatahtlikku, kes olid uuringu alguses 50–77 aasta vanused ning kellel ei olnud viimase kolme aasta jooksul diagnoositud vähki. Uuringu peamine eesmärk on näidata statistiliselt olulist vähenemist III ja IV staadiumi vähi diagnoosimise sageduses sekkumiserühmas võrreldes kontrollrühmaga ajavahemikul 3–4 aastat pärast juhuslikustamist (3).

### KOKKUVÕTE

Vedelbiopsia pakub revolutsioonilist võimalust muuta vähi avastamise paradigmat, liikudes invasiivsetelt ja piiratud sõeluuringutelt universaalse, kiire ja täpse varajase diagnostika suunas. Erinevalt traditsioonilistest sõeluuringutest võimaldab vedelbiopsia ühel ajal tuvastada mitut vähitüüpi ning sobib sagedaseks kordustestimiseks. Uued multioomika- ja tehisintellektipõhised testid, nagu Galleri, CancerSEEK ja TruCheck, on näidanud kõrget spetsiifilisust ja võimet vähendada hilisdiagnooside arvu (3, 10, 11, 18). Vedelbiopsia võib oluliselt täiendada olemasolevaid sõeluuringuprogramme, muutes vähi avastamise täpsemaks, varasemaks ja patsiendisõbralikumaks (3, 6, 7, 11). Kuigi CTCde ja cfDNA määramisel põhinevad vähitestid on Eestis juba kättesaadavad, läheb meie meditsiinirahastuse tingimustes vedelbiopsial põhinevate skriininguprogrammidega liitumiseni tõenäoliselt veel veidi aega.

### SUMMARY

#### Use of Liquid Biopsy in Early Cancer Diagnosis: Developments, Opportunities, and Challenges

Jüri Teras<sup>1,2,3,4</sup>, Andrus Mägi<sup>1,2,5</sup>, Roland Martin Teras<sup>2,6</sup>

Liquid biopsy represents a rapidly evolving approach to cancer detection through circulating biomarkers such as circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells

<sup>1</sup> Tallinn Cancer Research Centre,

<sup>2</sup> Confido Medical Centre,

<sup>3</sup> Tallinn University of Technology,

<sup>4</sup> North Estonia Medical Centre Foundation,

<sup>5</sup> Tartu University Clinic,

<sup>6</sup> Ida-Tallinn Central Hospital

Correspondence to: Jüri Teras  
jyrite@gmail.com

Keywords: liquid biopsy, circulating tumor cells

(CTCs), and exosomal RNA and proteins. Unlike traditional invasive biopsies, liquid biopsy offers a non-invasive and repeatable method suitable for real-time monitoring of tumor dynamics. This review outlines the biological basis, technical methodologies, and clinical applications of liquid biopsy in early cancer detection. Recent advances in multi-cancer early detection (MCED) assays, which analyze cfDNA methylation or CTC clusters, demonstrate potential for identifying malignancy before clinical symptoms appear, marking a paradigm shift in precision oncology. Although early-stage sensitivity remains a limitation, ongoing trials suggest that liquid biopsy will become an integral part of cancer screening, preventive medicine but also in the management of systemic therapy.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. World Health Organization. Cancer. Key facts. Geneva: WHO; 2023.
2. National Cancer Institute, Cancer statistics, <https://seer.cancer.gov/statistics/>.
3. Guerra CE, Sharma PV, Castillo BS. Multi-cancer early detection: the new frontier in cancer early detection. *Annu Rev Med* 2024;75:67–81.
4. Akolkar DB, Patil D, Fulmali P, et al. Development and validation of a multigene variant profiling assay to guide targeted and immunotherapy selection in solid tumors. *PLoS One* 2021;16:e0246048.
5. Srinivasan S, Patil D, Fulmali P, et al. Real-time non-invasive chemoresistance profiling of circulating tumor-associated cells in breast cancers to determine resistance towards mitotic inhibitors. *Eur J Cancer* 2020;138:73–84.
6. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Cancers (Basel)* 2022;14:3341.
7. Pantel K, Alix-Panabières C. Towards a comprehensive liquid biopsy. *Int J Cancer* 2022;150:298–310.
8. American Society of Clinical Oncology. Circulating tumor DNA and MRD in early breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15\_suppl):3544.
9. American Society of Clinical Oncology. ctDNA detection preceding radiologic recurrence in solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):3047.
10. (MDPI) Epigenetic ctDNA markers for early cancer detection. *Cancers (Basel)*. 2024;16:1400.
11. Allen TA. The role of circulating tumor cells as a liquid biopsy for cancer: advances, biology, technical challenges, and clinical relevance. *Cancers (Basel)*. 2024;16:217.
12. Zimmermann MA, Innos K, Paapsi K, Veerus P, Baburin A, Mägi M. Cancer in Estonia: incidence 2022, survival 2018–2022 and HPV related cancers 1998–2022. Tallinn: National Institute for Health Developments; 2025.

13. OECD (2023). EU Country Cancer Profile: Estonia 2023 [https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/02/eu-country-cancer-profile-estonia-2023\\_b38a083f/8434f41c-en.pdf](https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/02/eu-country-cancer-profile-estonia-2023_b38a083f/8434f41c-en.pdf).
14. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell* 2014;158:1110–22.
15. Kustanovich A, Schwartz R, Peretz T, Grinshpun A. Life and death of circulating cell-free DNA. *Cancer Biol Ther* 2019;20:1057–67.
16. Descamps L, Le Roy D, Deman AL. Microfluidic-based technologies for CTC isolation: a review of 10 years of intense efforts towards liquid biopsy. *Int J Mol Sci* 2022;23:1981.
17. Aghaamoo M, Cardenas-Benitez B, Lee AP. A high-throughput microfluidic cell sorter using a three-dimensional coupled hydrodynamic-dielectrophoretic pre-focusing module. *Micromachines* 2023;14:1813.
18. Akolkar DB, Patil D, Fulmali P, et al. Analytical and clinical validation of the TruCheck platform for diagnostic triaging of symptomatic cases suspected of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(3\_suppl).
19. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781–91.
20. Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, et al. Prognostic relevance of circulating tumor cells in early breast cancer: results from the German SUCCESS trial. *Lancet Oncol* 2014;15:701–8.
21. Zhang L, Riethdorf S, Wu G, et al. The prognostic value of circulating tumor cells in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:179–89.
22. Hofman V, Ilie M, Long E, et al. Circulating tumor cell detection using the CellSearch system in patients with locally advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: correlation with tumor response and survival. *Ann Oncol* 2011;22:1913–9.
23. Cohen SJ, Punt CJA, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3213–21.
24. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302–9.
25. Chen H, Li Y, Zhang Z, Wang S. Immunomagnetic separation of circulating tumor cells with microfluidic chips and their clinical applications. *Biomicrofluidics* 2020;14:041502.
26. Sarioglu AF, Aceto N, Kojic N, et al. A microfluidic device for label-free, physical capture of circulating tumor cell clusters. *Nat Methods* 2015;12:685–91.
27. Wu CH, Huang YY, Chen P, et al. Versatile immunomagnetic nanocarrier platform for capturing cancer cells. *ACS Nano* 2013;7:8816–23.
28. Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Translat Med* 2014;6:224ra24.
29. Vasseur A, Kiavue N, Bidard FC, Pierga JY, Cabel L. Clinical utility of circulating tumor cells: an update; *Mol Oncol* 2020;15:1647–66.
30. Febbo PG, Allo M, Alme EB, et al; Recommendations for the equitable and widespread implementation of liquid biopsy for cancer care. *JCO Precis Oncol* 2024;8:e2300382.
31. Pasqual J, Attard G, Bidard FC, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022;8:750–68.
32. Gastric Cancer Group, Oncology Branch, Chinese Medical Association, et al. Chinese expert consensus on the application of circulating tumor cell detection in the diagnosis and treatment of gastrointestinal neoplasms (2023 edition). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2023;26:1001–7.
33. Delveinsight.com: Liquid biopsy in cancer diagnostics- market insight, competitive landscape and market forecast-2032. <https://www.delveinsight.com/report-store/liquid-biopsy-in-cancer-diagnostics-market>.