



**Tervise
Arengu
Instituut**



**TARTU
ÜLIKOOL**

Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuring

**Tanel Laisaar, Kaja-Triin Laisaar,
Piret Viiklepp**

Tallinn 2022

Sõeluuringu ja selle teostatavuse uuringu põhjendus ja eesmärk

Kopsuvähk on meestel kõige sagedamini diagnoositav ja naistel kolmas kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja maailmas. Eestis diagnoositi 2018. aastal 875 uut kopsuvähi juhtu. Valdav osa kopsuvähi esmasjuhtudest on diagnoosimise hetkel kauglearenenud staadiumis ning nende haigete viie aasta elulemus on väga väike (1–5%), seevastu varases staadiumis kopsuvähi elulemus on oluliselt suurem.

Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust on näidatud kahes suures randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus madaladoosilise kompuutertomograafilise uuringu (MDKT) rühmas vähenes suremus kopsuvähki 20–25% võrra ja ühes uuringuist ka üldsuresus [1,2]. Sõeluuringut soovivad paljud rahvusvahelised erialaorganisatsioonid oma ravijuhendites [3–13] ning 2017. aastal kutsus ka spetsiaalselt loodud Euroopa Liidu ekspertgrupp üles kaaluma sõeluuringu läbiviimist Euroopa riikides [14], Eestis toetab sõeluuringu läbiviimist tervisetehnoloogiate hindamise raport nr 48 „Kopsuvähi sõeluuring Eestis“ [15]. Käesoleval ajal on kopsuvähi sõeluuringuprogrammid käivitatud Ameerika Ühendriikide ja Kanada erinevates osariikides/provintsidest ning Inglismaa erinevates piirkondades. Mitmetes Euroopa riikides on läbi viidud kopsuvähi sõeluuringu kliinilisi uuringuid, on käimas pilootprogrammid ning ettevalmistused kopsuvähi sõeluuringu rakendamiseks.

Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuringu peaeesmärgiks oli hinnata kopsuvähi sõeluuringu teostatavust Eestis kolme perearstinimistu patsientide põhjal, et saada sisend kopsuvähi sõeluuringu pilootprojekti läbiviimiseks ning üleriikliku sõeluuringuga alustamiseks.

Teostatavuse uuringu osapooled

Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuring viidi läbi Tartu linnas. Kaasati kolm perearstikeskust (OÜ Ränilinna Perearstikeskus – kaasuurija Anneli Rätsep; OÜ Perearstid Takker ja Sarapuu – kaasuurija Urmas Takker; Puusepa Tervisekeskus – kaasuurija Tarvo Kiudma) ning TÜK kopsukliinik (juhtiv uurija Tanel Laisaar), TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut (kaasuurija Kaja-Triin Laisaar) ning Tervise Arengu Instituut (kaasuurija Piret Viiklepp). Igast perearstikeskusest osales uuringus üks perearstinimistu.

Teostatavuse uuringu protokoll koostati 2021. aasta algul TÜ Kliinikumi kopsukliiniku ja TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi ja Tervise Arengu Instituudi (TAI) koostöös. Uuringu läbiviimise on heaks kiitnud TÜ inimuuringute eetikakomitee. Uuringut rahastas TAI.

Teostatavuse uuringu sihtrühma kirjeldus

Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuringu sihtrühma määratlemisel arvestati seni teistes riikides läbi viidud sõeluuringuprojektide ning rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide soovitustega. Teostatavuse uuringusse kaasati patsiendid vanuses 55–74 aastat, kes vastasid vähemalt ühele kahest kriteeriumist:

- (1) praegune suitsetaja või endine suitsetaja (inimene, kes on lõpetanud suitsetamise vähem kui 15 aastat tagasi), kes on suitsetanud kokku vähemalt 20 pakk-aastat;

(2) inimesed, kelle risk haigestuda kopsuvähki on vastavalt $PLCO_{m2012noRace}$ riskihindamise mudelile üle 1,5%.

Paralleelselt kasutati kahte kaasamise kriteeriumi selleks, et hinnata riskimudeli kasutamise keerukust tavapraktikas ning seda, kuivõrd kaasatavad patsiendid erinevaid kaasamiskriteeriume kasutades kattuvad.

Teostatavuse uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel:

- (1) puudus ravikindlustus;
- (2) oli viimase 5 aasta jooksul diagnoositud kopsuvähk;
- (3) oli viimase aasta jooksul tehtud rindkere kompuutertomograafiline (KT) uuring;
- (4) üldseisund ei võimaldaks teostada kasvaja ravist ravi.

Uuringu käivitamine ja sihtrühma moodustamine

2021. aasta aprillis osalesid perearstid ja -õed koolitusel, mille käigus tutvustati kopsuvähi sõeluuringu vajalikkust, teostatavuse uuringu protokollid, uuringu läbiviimise logistikat ja andmete sisestamiseks kasutatavat programmi REDCap, mida oli võimalik ka läbi proovida.

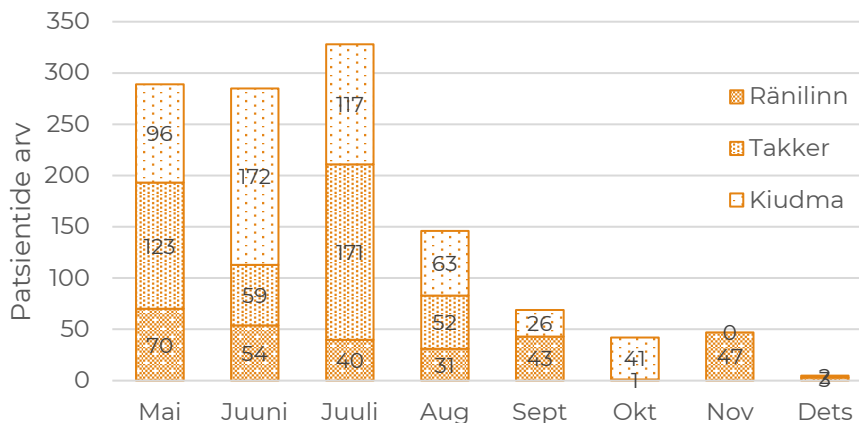
Potentsiaalse kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma nimekirja koostas pereõde koostöös perearstiga nimistusse kuuluvatest 1947.–1966. aastal sündinud patsientidest (patsiendid vanuses 55–74 aastat). Iga patsient sai endale personaalse uuringukoodi.

Teostatavuse uuringu käigus kogutud andmed sisestati perearstikeskuses spetsiaalselt uuringu tarbeks REDCapi tarkvaraga loodud andmebaasi, mis asub Tartu Ülikooli arvutiteaduste instituudi serveris ning millele loodi internetipõhine ligipääs kasutajanime ja salasõnaga.

Patsientide hindamise ja teostatavuse uuringusse kaasamise protsess

Teostatavuse uuringuga alustades oli kolmes perearstinimistus kokku 7035 patsienti (ühes nimistus 2150–2589). **Teostatavuse uuringuga alustamise hetkel kuulus vanuse põhjal sõeluuringu sihtrühma (1947–1966. aastal sündinud patsiendid) 1222 patsienti, uuringu lõpul 1208 (13,3–20% nimistust).** Neist oli mehi 649 (46,3–57,1%) ja naisi 559 (42,9–53,7%) ning **endiseid ja praeguseid suitsetajaid kokku 495** (ühes nimistus 112–200). Patsientide kaasamise käigus sihtrühma suurus kahes nimistus vähenes, kuna osa patsiente liikus teise nimistusse ning mõni patsient suri. Ühes nimistus vanuseline sihtgrupp suurenes, kuna nimistusse võeti uusi patsiente.

Patsientide kaasamisega alustasime 2021. aasta mai alguses ning sihtgrupi kaasamiseks oli planeeritud 8 kuud, mis tähendas seda, et igas kalendrikuus oleks tulnud hinnata ja vajadusel ühendust võtta 15%-ga vanuselisse sihtrühma kuuluvatest patsientidest. **Tegelikult jõuti kogu nimistu läbi vaadata ja sihtrühm välja selgitada kiiremini** (vt. järgnev joonis 1).



Joonis 1. Patsientide kaasamine uuringusse kuude lõikes.

Vanuselisse sihtrühma kuuluvate patsientide suitsetamise staatuse sai kindlaks teha kas perearsti infosüsteemi alusel, telefoni teel või muul põhjusel toimunud visiidi käigus. Mittesuitsetajaid uuringusse ei kaasatud. Patsiendid, kes ei olnud nõus vastama pereõe või -arsti küsimustele oma suitsetamise staatuse kohta või keeldusid uuringus osalemisest, samuti patsiendid, kellel puudus ravikindlustus, oli viimase 5 aasta jooksul diagnoositud kopsuvähk, oli viimase aasta jooksul tehtud rindkere KT uuring ja/või kelle üldseisund ei võimaldanuks teha kasvajakavast ravi (ECOG > 2), jäeti uuringust välja.

Uuringus osalema nõustunud patsientidel täpsustas öde suitsetamise staatuse ning täitis riskihindamise küsimustiku PLCO_{m2012}noRace. Küsimustik sisaldab lisaks suitsetamisele teisi kopsuvähi riskitegureid [vanus, haridus, kehamassiindeks, kaasuvad haigused (KOK, emfüseem, krooniline bronhiit), patsiendil esinenud varasemad pahaloomulised kasvajakad ja perekonnas esinenud kopsuvähk]. Visiidi ajakulu perearstikeskuses oli keskmiselt 9 (vahemik 2–30) minutit patsiendi kohta.

Patsiendid, kelle kopsuvähi riskiskoor oli piirmäärast suurem (> 1,5%) ja/või patsiendid, kes vastasid vanuse ja suitsetamise staatuse alusel uuringusse kaasamise kriteeriumitele, suunati MDKT uuringule TÜK radioloogiakliinikusse – pereõde broneeris patsiendile uuringuks sobiva aja.

Kokkuvõtvalt võib järeldada, et kogu perearstinimistu läbivaatamine ning vanuselise sihtgrupi kaasamine aasta jooksul on teostatav.

Sõeluuringu vanuselise sihtrühma (1208 patsiendi) osalemine sõeluuringus

Vanuselise sihtrühma patsientidest jäi sõeluuringust välja 813 (67,3%). Väljajäämise põhjused olid järgnevad (ühel patsiendil võis olla ka mitu põhjust uuringust väljajäämiseks):

- mittedsuitsetajad (suitsetanud alla 100 sigareti elus): 633 (77,9%)
- uuringus osalemisest keeldunud: 68 (8,4%)
- mitte kätte saadud patsiendid: 56 (6,9%)
- ravikindlustuseta patsiendid: 55 (6,8%)
- viimase aasta jooksul rindkere KT uuringul käinud patsiendid: 23 (2,8%)
- viimase 5 aasta jooksul kopsuvähi diagnoosi saanud patsiendid: 2 (0,2%)
- patsiendid, kelle üldseisund ei võimaldaks kasvaja ravist ravi (ECOG > 2): 3 (0,4%)

Ülejäänud patsiendid (kõik endised ja praegused suitsetajad, kellel puudusid eelpooltoodud väljajäämise kriteeriumid) kutsuti perearstikeskusesse sõeluuringuviisidile, kus nad allkirjastasid informeeritud nõusoleku vormi. Perearstikeskusesse **uuringuviisidile kutsuti kolme nimistu kohta kokku 395 patsienti (keskmiselt 32,9% vanuselisest sihtrühmast; 5,6% kogu nimistust).**

Sõeluuringu kriteeriumidele vastavuse hindamine ja patsientide kaasamine sõeluuringusse

- **Vanuse ja suitsetamise** alusel kaasati sõeluuringusse 198 patsienti (16,4% vanuselisest sihtrühmast; 2,8% perearstinimistust).
- **Riskiskoori** alusel kaasati sõeluuringusse 125 patsienti (10,3% vanuselisest sihtrühmast; 1,8% perearstinimistust)
- Vanuse ja suitsetamise ning riskiskoori alusel kaasatud patsiendid osaliselt kattusid (117 patsienti). **Kokku kuulus vanuse ja suitsetamise, riskiskoori või mõlema alusel sõeluuringusse 206 patsienti** (vt järgnev joonis 2). Need patsiendid kaasati kopsuvähi sõeluuringusse ning suunati KT uuringule.



Joonis 2. Sõeluuringusse vanuse ja suitsetamise, riskiskoori või mõlema alusel kuulujad.

- Sõeluuringusse kaasamise kummalegi kriteeriumile ei vastanud 189 patsienti, neid patsiente KT uuringule ei suunatud.

KT uuringule suunamise logistika

MDKT uuringute läbiviimiseks reserveeriti TÜ Kliinikumi radioloogiakliinikus kolmel päeval nädalas 1 tund kompuutertomograafi kasutusaega, arvestusega kuni 6 uuringut tunnis (ühes nädalas oli 18 MDKT uuringu aega, mis oli teostatavuse uuringu läbiviimiseks piisav). Esmase KT aja broneeris patsiendile pereõde. Kui patsient ei ilmunud kokkulepitud ajal uuringule, helistas teostatavuse uuringu koordinaator patsiendile ja pakkus uuringuks uue aja. Kui patsient ka pärast teistkordset ajabroneerimist KT uuringul ei käinud, loeti patsient teostatavuse uuringust väljalangenuks.

Uuritavate osalemine KT uuringutel (hõlmatus)

KT uuringule suunati kõik kopsuvähi sõeluuringusse kaasamise kriteeriumitele vastanud patsiendid, kokku 206 patsienti (17,1% vanuselisest sihtrühmast; 2,9% perearstinimistute patsientidest)

KT uuringul käis 201 patsienti (97,6% uuringule suunatudest, mis moodustas 16,6% vanuselisest sihtrühmast ja 2,9% perearstinimistute patsientidest):

- pärast esimest kutset käis KT uuringul 192 patsienti (93,2%);
- pärast teist kutset käis KT uuringul 9 patsienti (4,4%).

KT uuringute tulemused

MDKT uuring kirjeldati vastavalt juhendile (Lung-RADS ver 1.1) kahe uuringuradioloogi poolt (teineteisest sõltumatult). Uuringutulemuseks loeti nende konsensuslik otsus. Tulemus võis olla kopsuvähi suhtes negatiivne, ebaselge või positiivne (vähikahtlus). MDKT uuringu tulemusest teavitati patsienti ja perearsti. Kui MDKT uuringu tulemus oli ebaselge, broneeris uuringukoordinaator patsiendile kopsuarsti vastuvõtutaja ning korduva KT uuringu aja vastavalt Lung-RADS skoorile (kas 3 või 6 kuu pärast). Vähikahtluse korral määras kopsuarst patsiendile asjakohased jätku-uuringud.

Kui MDKT uuringul avastati muu patoloogia (nn juhuleid), anti sellest teada nii patsiendile kui ka perearstile, kes tegeles patsiendiga vastavalt tavapraktikale, sh vajadusel suunas patsiendi teise eriala spetsialisti konsultatsioonile. Kui tegemist oli kopsuleiuga, siis suunas uuringukoordinaator patsiendi teostatavuse uuringusse kaasatud kopsuarsti konsultatsioonile.

Kokku tehti teostatavuse uuringu raames 201 MDKT uuringut:

- Positiivse leiuga (Lung-RADS skoor 4B) – 1 patsient
 - opereeriti kopsuvähi raviks TÜ Kopsukliinikus.
- Ebaselge leid ehk kordusuuringutele suunatud: 27 patsienti (13, % MDKT uuringul käinutest):

- uus KT 3 kuu möödudes (Lung-RADS skoor 4A) – 5 patsienti,
- uus KT 6 kuu möödudes (Lung-RADS skoor 3) – 22 patsienti.
- Kaasuva leiuga (üks või mitu juhuleidu) 186 patsienti (92,5 % MDKT uuringul käinutest):
 - koronaarateroskleroos – 120 patsienti (64,5 %),
 - emfüseem – 115 patsienti (57,2 %),
 - muu kasvaja – 2 patsienti (1,0 %),
 - muu leid – 137 patsienti (68,2%).

Kuna eelnimetatud haigustest on emfüseemil kopsuvähiga ühine riskitegur (suitsetamine) ning krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on Eestis aladiagnoositud, analüüsiti emfüseemi diagnoosi saanuid lähemalt. Sõeluuringu MDKT uuringul kirjeldati emfüseemi 115 patsiendil. Neist 20-l oli juba varasemalt KOKi diagnoos. Kopsuarsti vastuvõtul käis neist 95 patsienti ning neist sai esmakordselt KOKi diagnoosi 8 patsienti (7,0% patsientidest, kellel leiti MDKT uuringul emfüseem).

Kokkuvõtteks

Kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuringusse kaasati kolme perearstinimistu 55–74 aasta vanused patsiendid, keda hinnati paralleelselt kahe kopsuvähi sõeluuringu kaasamise kriteeriumi alusel (vanus ja suitsetamise staatus ning kopsuvähi riskiskoor $PLCO_{m2012noRace}$). Kõik suurema riskiga patsiendid suunati MDKT uuringule, mida kirjeldasid teineteisest sõltumatult kaks radioloog, kasutades LungRADS ver 1.1 algoritmi.

Teostatavuse uuringu põhjal võib järeldada, et eelkirjeldatud metoodikaga kopsuvähi sõeluuring on teostatav, kusjuures patsiendid on võimalik kaasata algselt planeeritud oluliselt kiiremini. Uuringu läbiviimist toetas uuringukoordinaator, mis aitas kaasa väga hea hõlmatuse saavutamisele kõigis teostatavuse uuringus osalenud perearstipraktistes.

Teostatavuse uuringust saadi informatsiooni mitmete sõeluuringu sihtrühma patsiente puudutavate tunnuste, patsientide kaasamise logistika ja ajakulu, sõeluuringus osalemise määra ning erinevate KT leidude osakaalu ja kaasuvate juhuleidude kohta.

Kirjandus

1. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
2. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
3. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.060>.

4. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: A systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2012;307:2418–29. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>.
5. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;1–18. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06727-7>.
6. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63:106–17. <https://doi.org/10.3322/caac.21172>.
7. Vansteenkiste J, Crinò L, Doms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462–74. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu089>.
8. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325(10):962–70. doi: 10.1001/jama.2021.1117. PMID: 33687470.
9. Care CTF on PH. Recommendations on screening for lung cancer. *Cmaj* 2016;188:425–32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>.
10. American Lung Association. Guidance on Lung Cancer Screening. 2017.
11. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18:e754–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6).
12. Wood DE, Kazerooni EA, Chair V, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, et al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Lung Cancer Screening Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2019.
13. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. Lung cancer screening white paper. A slippery step forward? *Eur Respir J* 2015;46:1521–2. <https://doi.org/10.1183/13993003.01103-2015>. [21] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines for Patients. Lung cancer screening. 2020.
14. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, Henzler T, Prosch H, Heussel CP, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol* 2017;18:e754–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30861-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30861-6).
15. Kariis HM, Laisaar T, Alloja J, Kiivet R-A. Kopsuvähi sõeluuring Eestis. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH48. TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, 2021.