

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# Kopsuvähi sõeluuring Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH48

Tartu Ülikool  
2020

## **Raporti on koostanud:**

Hanna Maria Kariis, Tervise Arengu Instituudi analüütik

Tanel Laisaar, TÜ Kliinikumi torakaalkirurgia vanemarst-õppejõud

Janika Alloja, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Kariis HM, Laisaar T, Alloja J, Kiivet RA. Kopsuvähi sõeluuring Eestis. TTH48. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Kopsuvähi sõeluuring Eestis:

ISBN 978-9985-4-1248-0 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1249-7 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raporti koostamist toetas Tervise Arengu Instituut.

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted</b> .....	<b>2</b>
<b>Kokkuvõte</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Metoodika</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Kopsuvähk</b> .....	<b>10</b>
3.1. Kopsuvähi epidemioloogia .....	10
3.2. Kopsuvähi tüübid ja kulg .....	15
3.3. Kopsuvähi ravimeetodid .....	17
3.4. Kopsuvähi varase diagnostika võimalused .....	19
3.5. Kokkuvõtteks .....	21
<b>4. Kopsuvähi sõeluuringute korraldus ja efektiivsus</b> .....	<b>22</b>
4.1. NLST kliiniline uuring .....	22
4.2. NELSONi kliiniline uuring .....	23
4.3. Kliiniliste uuringute NLST ja NELSONi võrdlus .....	24
4.4. Kopsuvähi sõeluuringud USAs, Inglismaal ja Kanadas .....	27
<b>5. Rahvusvaheliste ravijuhendite seisukohad</b> .....	<b>31</b>
5.1. Kopsuvähi sõeluuringu tervisekasud ja mõju suremusele.....	31
5.2. Kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm .....	32
5.3. Diagnostika ja jälgimine .....	34
5.4. Sõeluuringuga seotud terviseriskid.....	35
5.5. Kokkuvõtte tervisekasudest ja -riskidest .....	37
<b>6. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus</b> .....	<b>38</b>
6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika .....	38
6.2. Kulutõhususe analüüside tulemused.....	39
6.3. Kokkuvõtte sõeluuringu kulutõhususest.....	43
<b>7. Kopsuvähi sõeluuringu kavand</b> .....	<b>44</b>
<b>8. Järeldused ja soovitused</b> .....	<b>50</b>
<b>Kasutatud kirjandus</b> .....	<b>53</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne</b> .....	<b>63</b>
<b>Lisa 2. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse teadusuuringud</b> .....	<b>65</b>
<b>Lisa 3. Kopsuvähi riski hindamise instrument PLCOm2012</b> .....	<b>67</b>
<b>Lisa 4. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe analüüside tunnuste kirjeldus</b> ...	<b>70</b>
<b>Lisa 5. Riskipõhise sõeluuringu eelarve prognoos</b> .....	<b>74</b>
<b>Summary</b> .....	<b>76</b>

## Lühendid ja mõisted

- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.
- LYG** – ingl *life year gained; life year saved*, LYS; sekkumise tulemusena ära hoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta.
- MDKT** – madaladoosiline kompuutertomograafiline uuring.
- NELSON** – holl *Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*; Hollandis ja Belgias aastatel 2004–2012 tehtud randomeeritud kopsuvähi skriiningu kliiniline uuring.
- NLST** – ingl *The National Lung Screening Trial*; USAs aastatel 2002–2007 tehtud randomeeritud kopsuvähi skriiningu kliiniline uuring.
- PLCO<sub>M2012</sub>** – ingl *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*; eesnäärme, kopsu, kolorektaal- ja munasarjavähi sõeluuringu efektiivsuse hindamise uuringu andmete põhjal 2012. aastal välja töötatud kopsuvähi riskihindamise mudel.
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
- TTH** – ingl *health technology assessment*, HTA; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, kus võetakse süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teave tervisetehnoloogia kasutamisega seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste teemade kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks.
- USPSTF** – ingl *The United States Preventive Services Task Force*; USA valitsuse juures asuv sõltumatu ekspertkogu, mis annab tõendus põhiseid soovitusi ennetavate tegevuste kohta.

<b>Hõlmatus (osalemismäär)</b>	– ingl <i>uptake (participation) rate</i> ; skriinitud inimeste arv (proportsioon) kindla aja jooksul peale sõeluuringusse kutsumist kõikide sõeluuringule kutsutud inimeste arvust.
<b>Positiivne prognoosiväärtus</b>	– ingl <i>positive predictive value</i> ; tõenäosus, et diagnostilise uuringuga positiivse tulemuse saanud uuritaval objektil on uuritav omadus. Sõltub testi tundlikkusest, spetsiifilisusest ja uuritava omaduse levimusest.
<b>Spetsiifilisus</b>	– ingl <i>specificity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel ei ole uuritavat omadust, annab diagnostiline test negatiivse tulemuse (st testiga ei tuvastata seda omadust).
<b>Sõeluuring, skriining</b>	– sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute uurimine eesmärgiga kindlaks teha need isikud, kellel võib esineda uuritav haigus.
<b>Tundlikkus</b>	– ingl <i>sensitivity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval objektil, kellel on uuritav omadus, annab diagnostiline test positiivse tulemuse (st test tuvastab omaduse olemasolu).
<b>Valepositiivne tulemus</b>	– ingl <i>false positive result</i> ; uuringul liigitub haigeks inimene, kellel tegelikult haigust ei ole.
<b>Ülediagnoosimine</b>	– ingl <i>overdiagnosis</i> ; sõeluuringul diagnoositud kasvaja, mis ei oleks isiku eluajal tema tervisele ohtlikuks muutunud.
<b>Üleravimine</b>	– ingl <i>overtreatment</i> ; ravitakse kasvaja, mis isiku eluajal tema tervisele ohtlikuks ei oleks muutunud.

## Kokkuvõte

Kopsuvähk on meestel kõige sagedamini diagnoositav ja naistel kolmas kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja maailmas. Eestis on aastatel 2007–2017 diagnoositud keskmiselt 807 uut kopsuvähi juhtu aastas. Valdav osa kopsuvähi esmasjuhtudest on diagnoosimise hetkel kaugelearenenud ja/või metastaseerunud ning nende haigete viie aasta elulemus on väga väike (1–5%). Seevastu I staadiumi kopsuvähi viie aasta suhteline elulemus on Eestis 55%, mistõttu kopsuvähi varane diagnostika aitaks vähendada suremust.

Kopsuvähi risk on suitsetajatel palju suurem kui mittedsuitsetajatel ning risk suureneb paralleelselt suitsetamise kestuse ja intensiivsusega. Suitsetajatele tehtud regulaarsed rindkere röntgenülesvõtted ja/või rögaanalüüs ei ole teadusuuringutes vähendanud kopsuvähist tingitud suremust ehk need meetodid ei ole sõeluuringuks sobilikud.

Analüüsi eesmärk on hinnata madaladoosilise rindkere kompuutertomograafilise (MDKT) uuringu kasutegurit kopsuvähi varaseks avastamiseks enne haigustunuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning sõeluuringu rakendamise võimalusi ja kulusid Eestis.

Teaduskirjandus MDKT kasutamise efektiivsuse kohta kopsuvähi sõeluuringutes näitab, et sõeluuringu käigus leitakse rohkem kopsuvähi juhte võrreldes tavapraktikaga. Kaugelearenenud kopsuvähke leitakse mitu korda vähem võrreldes sõeluuringu puudumisega ja erinevus tavapraktikaga on I ja II staadiumi kasvu arvel.

Kahes suures randomeeritud sõeluuringus vähenes MDKT uuringurühmas suremus kopsuvähki 20% võrra ja ühes uuringutest vähenes ka üldsuresus. Teised teadusuuringud on väiksema isikute arvuga ja pole suremuse vähenemist näidanud.

Teadaolevalt ei ole praegu ühtegi üleriiklikku kopsuvähi sõeluuringut algatatud, kuid kopsuvähi sõeluuringu programme on alustatud USA ja Kanada eri osariikides ning mõnes Suurbritannia linnas. Katseprojekte on paljudes riikides üle maailma. Sõeluuringu probleemiks on osutunud sihtrühma vähene osalemismäär, mis võib olla seotud suitsetajate sättumusega riske eitada.

Teaduskirjanduses kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta on täiendkulu tõhususe määr (ICER) 1070 – 157 980 eurot võidetud QALY kohta ja 12 490 – 567 280 eurot võidetud eluaasta kohta. Enamikus kulutõhususe analüüsides (20 uuringus 24-st) oli ICER vähem kui 40 000 eurot ühe tervisetulemi ühiku kohta, seega võib kopsuvähi sõeluuring optimaalse strateegia korral olla kulutõhus ka Eestis.

Kuigi MDKT uuring ise on võrdlemisi ohutu, põhjustavad terviseriski (ülediagnoosimine ja üleravimine) ebakindlad esmase MDKT uuringu tulemused. Sõeluuringust tulenevaid invasiivseid protseduure on vaja teha kuni 15 iga 1000 sõeluuringus osaleja kohta ja sellest tulenevad tüsistused (sh pneumotooraks) vähendavad sõeluuringu üldist kasutegurit.

Kopsuvähi sõeluuringu potentsiaalne sihtrühm – igapäevased suitsetajad ja hiljuti suitsetamisest loobunud vanuses 55–74 eluaastat – on Eestis ligikaudu 130 000 isikut ning nende kõigi iga-aastane kutsumine sõeluuringusse ei pruugi olla Eesti tervishoiusüsteemile jõukohane.

Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks ehk esmaste valepositiivsete tulemuste ja terviseriskide vähendamiseks ning kulude kokkuhoiuks on vaja sihtrühma riskipõhiselt kitsendada. Sõeluuringu MDKT uuringule on otstarbekas kutsuda ainult suure kopsuvähi haigestumisriskiga isikud ja selleks on otstarbekas kasutada riskihindamise mudelit  $PLCO_{M2012}$ , mis arvestab peale suitsetamise ja vanuse teiste riskidega.

$PLCO_{M2012}$  mudelit on ravijuhendites soovitanud kasutada juhtivad erialaseltsid ja see mudel on kasutusel peaaegu kõigis käimasolevates kopsuvähi sõeluuringu projektides. Kuna selle mudeli kasutegur ja kasutatavus Eesti tervishoiusüsteemis ei ole teada, on kopsuvähi sõeluuringu korralduse ja efektiivsuse hindamiseks vajalik korraldada katseprojekt.

Raportis esitatakse sõeluuringu katseprojekti kavand ja eelarve prognoos 10% sihtrühma kaasamise korral. Katseprojekti tulemuste võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad usaldusväärsed sisendid tegeliku tervisevõidu ja kulutõhususe hindamiseks Eesti tingimustes.

Katseprojekti eesmärk on hinnata kopsuvähi sõeluuringu teostatavust: sihtrühma valmisolekut sõeluuringus osaleda, sõeluuringu logistikaplaani, riskihindamise mudeli võimekust identifitseerida suure riskiga isikuid, MDKT leiu hindamise protokollid ning sõeluuringu ja jätku-uuringute tegelikke kulusid. Katseprojektis kutsutakse ühe aasta jooksul ühekordsele läbivaatusele 10% suitsetajatest ja suitsetamisest loobujatest vanuses 55–74 eluaastat. Katseprojekti tulemuste ja teadusuuringute alusel on riikliku programmi tarvis vaja kokku leppida kordusuuringute rütm eri vanuses ja eri riskiskooriga isikutele.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Valdav osa kopsuvähist on diagnoosimise hetkel kaugelearenenud faasis ja metastaseerunud ning nende haigete viie aasta elulemus on väga väike (5%). Seevastu I staadiumi kopsuvähi elulemus on üle kümne korra parem, mistõttu kopsuvähi varane diagnostika võib vähendada suremust.

Analüüsi eesmärk on hinnata kompuutertomograafilise rindkereuuringu kasutegurit kopsuvähi varaseks avastamiseks enne haigustunnuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning sõeluuringu rakendamise võimalusi ja kulutõhusust Eestis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused, millele esitatakse vastused, on järgmised:

1. Milline on tõendus kliinilistest uuringutest kompuutertomograafilise uuringu tervisekasude ja terviseriskide kohta kopsuvähi sõeluuringus, sh milline on sõeluuringu sihtrühm?
2. Milline on kompuutertomograafilise uuringu rakendamise kasutegur neis riikides ja piirkondades, kus seda on kasutatud kopsuvähi sõeluuringus?
3. Milline on tõendus kompuutertomograafilise uuringu kulutõhususe kohta sõeluuringus?
4. Milline on Eesti jaoks optimaalne kopsuvähi sõeluuringu korraldus?
5. Milline on kompuutertomograafilisel uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis?
6. Milline on kompuutertomograafilisel uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu maksumus Eestis viie aasta perspektiivis?

Raporti kolmandas peatükis kirjeldatakse lühidalt kopsuvähi epidemioloogiat ja varase avastamise võimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal kompuutertomograafilise uuringu efektiivsust ning kulutõhusust kopsuvähi sõeluuringutes. Viimastes peatükkides kirjeldatakse kopsuvähi sõeluuringu võimalikku ülesehitust ja kulutõhusust Eestis ning esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.



## 2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervise- poliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles sünteesitakse süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse alus on raporti lähteülesanne (vt lisa 1).

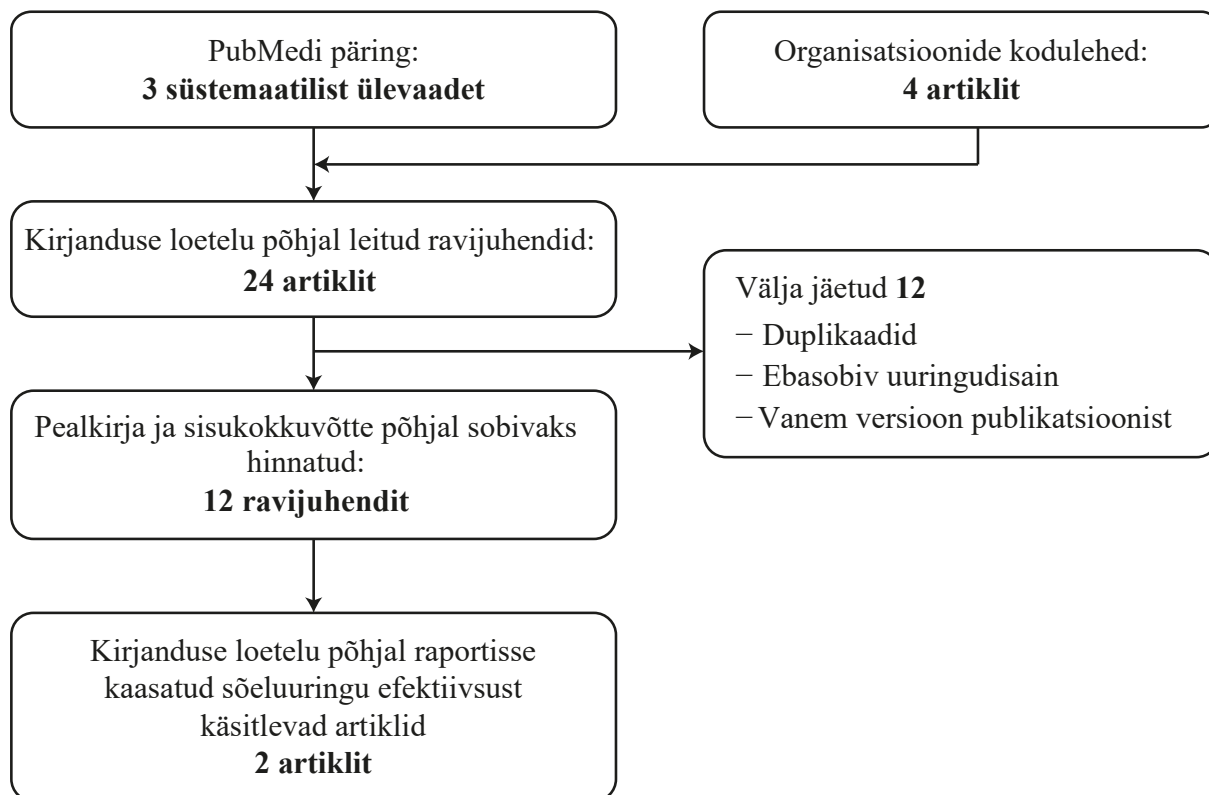
### Tõendusmaterjal ja teadusartiklid sõeluuringu efektiivsuse kohta

Siinse raporti tarvis otsiti alustuseks kopsuvähi sõeluuringu kasusid ja kahjusid hinnanud erialaseltside juhendeid andmebaasist PubMed. Esmalt leiti kolm süs- teemset ülevaadet erialaseltside avaldatud kopsuvähi sõeluuringu ravijuhenditest. Nende artiklite kirjandusloetelude põhjal leiti 22 erialaseltside juhendit. Pärast duplikaatide eemaldamist vaadati läbi 11 ravijuhendit, millest sisu põhjal kaasati raportisse 9. Lisaks otsiti ravijuhendeid organisatsioonide kodulehtedelt, kust leiti 4 juhendit, millest raportisse kaasati 3. Kokku kaasati raportisse 12 ravijuhendit.

Kopsuvähi sõeluuringu ravijuhendite kirjanduse loetelus viidati sõeluuringu efek- tiivsuse asjus NLST ja NELSONi uuringule. Need on seni korraldatud kopsuvähi sõeluuringu randomeeritud teadusuuringutest suurima valimiga (> 15 000 isikut) ja pika jälgimisperioodiga (mediaan > 6,5 aastat). Mõlema võtmeuuringu lühikokku- võte on esitatud raporti neljandas peatükis. Artiklite valimise protsessi kirjeldab joonis 1.

### Kulutõhususe uuringute otsingu metoodika

Siinse raporti tarvis otsiti novembris 2020 PubMedi andmebaasist kopsuvähi sõel- uuringu kulutõhusust käsitlevaid artikleid. Otsing sisaldas märksõnu uuritava tervisetehnoloogia ja uuringu liigi kohta: (((lung\*[tw] OR pulmon\*[tw]) AND (cancer\*[tw] OR neopla\*[tw] OR tumo?r\*[tw] OR carcinoma\*[tw])) OR "Lung Neoplasms"[Mesh]) AND ((LDCT[tw] OR CT[tw] OR CAT[tw] OR tomogra\*[tw] OR "Tomography"[Mesh]) AND (screen\*[tw] OR "Mass Screening"[Mesh] )) AND ((cost[tw] AND (effect\*[tw] OR utility[tw] OR benefit\*[tw])) OR (economic[tw] AND (analy\*[tw] or model\*[tw])) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh])). Otsing andis tulemuseks 395 viidet.



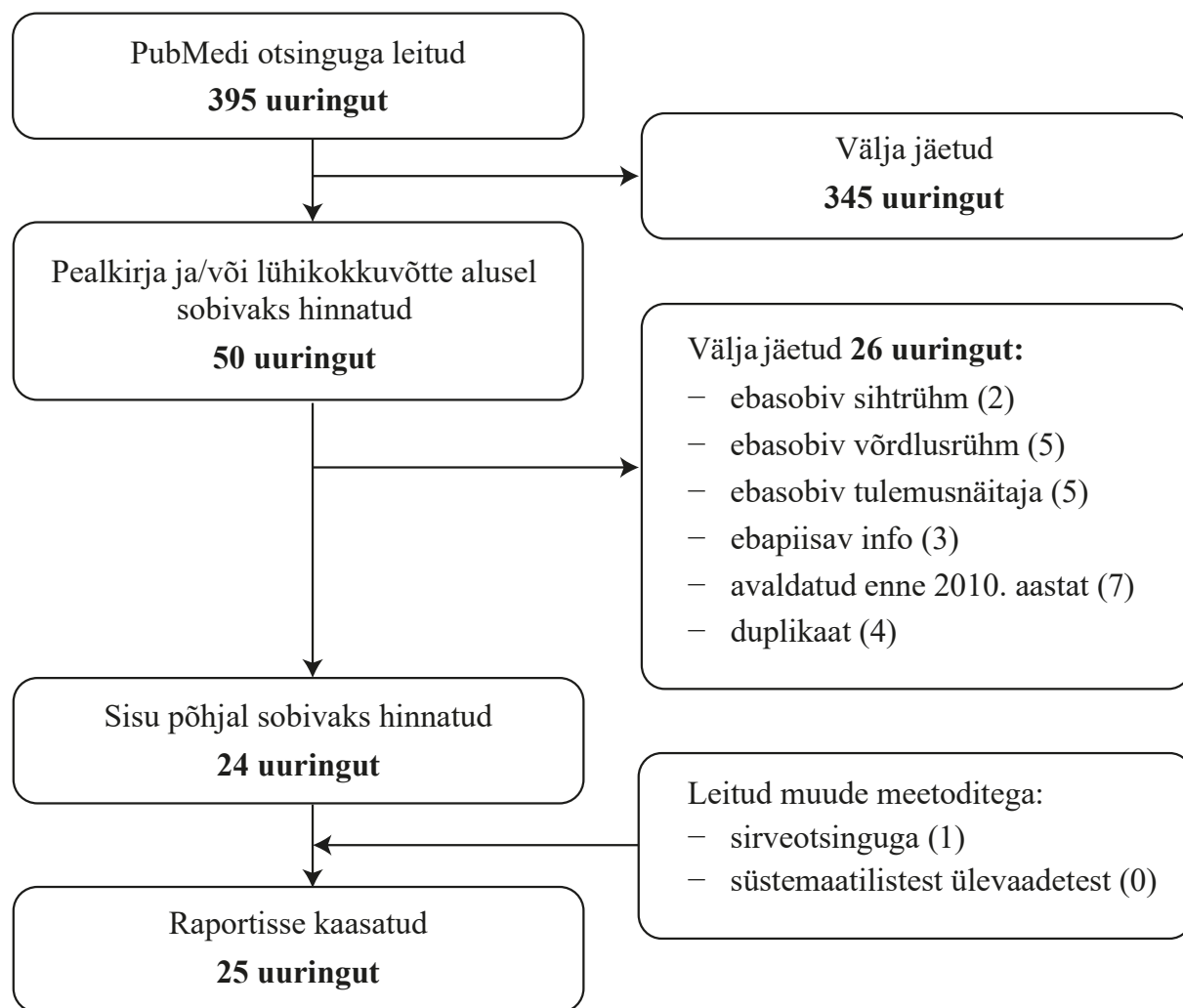
**Joonis 1.** Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust käsitlevate artiklite selekteerimine

Kulutõhususe ülevaatesse kaasamise kriteeriumid olid järgmised:

- uuringu sihtrühm: üldrahvastik, keda võidi kitsendada soo, vanuse, suitsetamise või kopsuvähi riski alusel;
- uuritav sekkumine: kopsuvähi sõeluuring MDKT abil;
- uuritav sekkumine: kopsuvähi sõeluuringu puudumine või sõeluuringu teine strateegia;
- tervisetulem: kvaliteetsed eluaastad (ingl *quality-adjusted life years*, QALY) või eluaastad (ingl *life years*, LY);
- analüüsi tulem: täiendkulu tõhususe määr (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER);
- uuringu kättesaadavus: täistekst või lühikokkuvõte, eeldusel, et esitatud on piisav informatsioon populatsiooni, sekkumiste ja tulemuste kohta.

Välja jäeti uuringud, kus vaatluse all oli haigustunnuse alusel kitsendatud populatsioon, kopsuvähi sõeluuringut MDKTga võrreldi teise radioloogilise meetodiga tehtud sõeluuringuga või sõeluuringu ja teise programmi (nt suitsetamisest loobumine) kombinatsiooniga. Sobivaid uuringuid otsiti ka otsingu käigus leitud süstemaatilistest ülevaadetest [1–3] ja interneti sirveotsinguga.

PubMedi otsinguga leitud 395 uuringust jäeti pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal kõrvale 345, ülejäänud 50 uuringu sobivuse hindamiseks tutvuti täistekstiga. Kuna otsinguga leiti palju hiljuti avaldatud kulutõhususe uuringuid, otsustati jätta ülevaatest kõrvale ka enne 2010. aastat avaldatud uuringud, mil veel ei olnud avaldatud NELSONi ja NLST uuringu tulemused. Kaasamiskriteeriumitele (sh artikli avaldamise aasta) vastas 24 uuringut. Süstemaatilistest uuringutest ei leitud uusi uuringuid. Interneti sirveotsinguga leiti 1 sobiv uuring. Kokku kaasati ülevaatesse 25 uuringut. Artiklite valimise protsessi kirjeldab joonis 2.



**Joonis 2.** Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusust käsitlevate artiklite selekteerimine

Kaasatud uuringutest koguti infot uuringu riigi, sihtrühma, sõeluuringu strateegia(te), analüüsimeetodite (modelleerimismeetod, analüüsi- ja ajaperspektiiv, diskonteerimismäär) ja tulemusnäitajate (ICER, tervisetulemi ühik, kulude arvestamise aasta ja ühik) kohta. Uuringutes toodud ICER konverteeriti võrreldavuse eesmärgil 2020. aasta eurodesse, kasutades tarbijahinnaindeksit [4] ja Euroopa Keskpanga päevakursse [5].

### 3. Kopsuvähk

Kopsuvähk on meestel kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja ja naistel kolmas kõige sagedamini diagnoositav vähktõbi maailmas [6]. Kopsuvähk on meestel vähktõbedest suurim surmapõhjustaja ja naistel teine suurim surmapõhjustaja maailmas. Kopsuvähist tingitud surmade arv maailmas oli 2018. aastal 1,8 miljonit, moodustades 18% kõigist vähisurmadest [6]. Aastatel 2014–2019 on kopsuvähi surmade arv Euroopa Liidus meestel vähenenud 9,2% ja naistel kasvanud 4,4% [7].

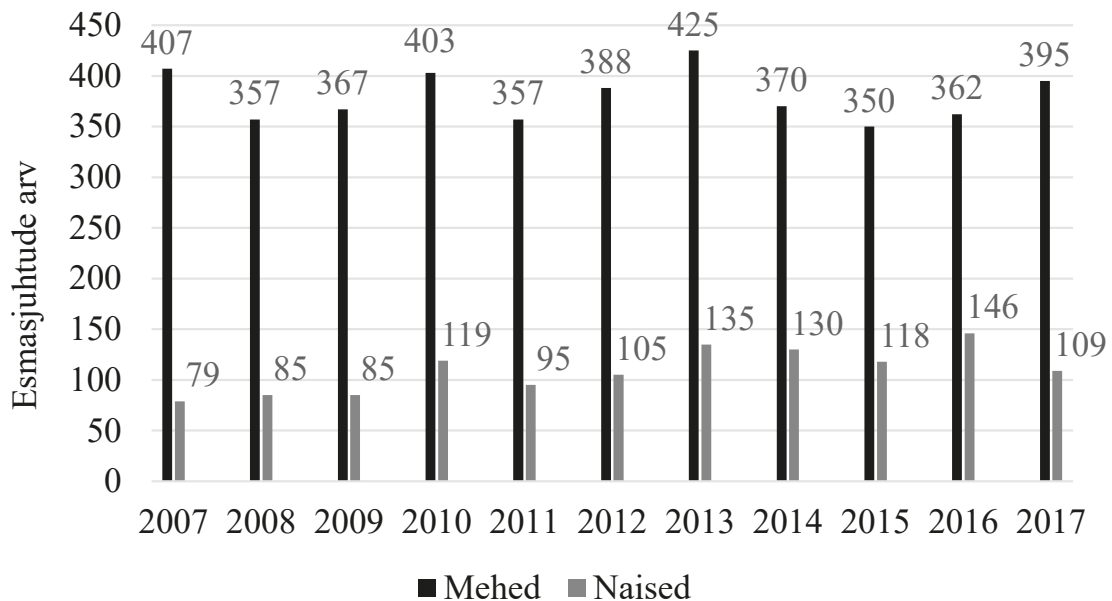
Suitsetamine on endiselt kopsuvähki haigestumise peamine riskifaktor ja muutused kopsuvähi histoloogiliste vormide esinemissageduses peegeldavad muutusi suitsetamise levikus eelnevatel aastakümnetel. Kopsuvähi risk suureneb suitsetamise intensiivsuse kui kestusega. Suitsetamisest loobumine vähendab kopsuvähi haigestumise tõenäosust, kuid risk ei kao kohe [8].

#### 3.1. Kopsuvähi epidemioloogia

Euroopa Vähi Infosüsteemi andmetel oli 2020. aastal meeste vanusestandarditud kopsuvähi haigestumuskordaja Euroopas 97,2 juhtu 100 000 mehe kohta. Eestis on see näitaja suurem – 117,3 juhtu 100 000 mehe kohta. Eesti naiste hulgas on kopsuvähi haigestumuskordaja väiksem kui Euroopas, vastavalt 27,7 juhtu ja 43,9 juhtu 100 000 naise kohta [9].

Eestis on kopsuvähk (RHK-10 diagnoosid C33–C34) üks sagedamini esinevatest pahaloomulistest kasvajatest. Aastatel 2007–2017 on TAI Vähiregistri andmetel diagnoositud keskmiselt 807 uut kopsuvähi juhtu aastas [10].

Eesti 55–74-aastaste naiste haigestumine kopsukasvajatesse on ajavahemikus 2007–2017 suurenenud: aastatel 2007–2009 haigestus keskmiselt 83 naist aastas ja aastatel 2015–2017 ligi 1,5 korda rohkem (keskmiselt 124 haigusjuhtu) (joonis 3) [10].



**Joonis 3.** 55–74-aastaste meeste ja naiste kopsu-, bronhi- ja hingetoru kasvajat (C33–C34) esmasjuhud aastatel 2007–2017 Eestis TAI tervisestatistika andmebaasi andmetel

55–74-aastaste meeste haigestumine kopsukasvajatesse Eestis ei ole ajavahemikus 2007–2017 märkimisväärselt muutunud [10]. Aastatel 2007–2009 haigestus keskmiselt 377 meest aastas ja aastatel 2015–2017 keskmiselt 369 meest (joonis 3).

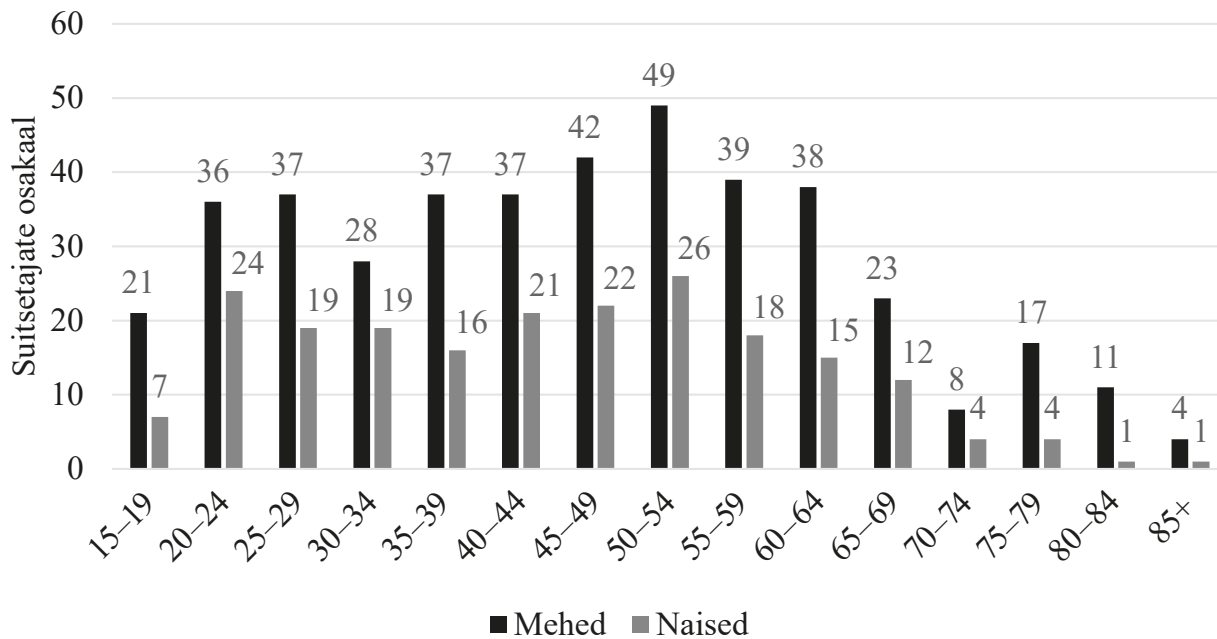
Haigusjuhtude kasv võib olla vähemalt osaliselt tingitud vanemaalaste arvu kasvust Eesti rahvastikus.

## Suitsetamise levimus Eestis

Tubaka suitsetamine on peamine kopsuvähi riskiteguritest ja põhjustab 80% juhtudest [11].

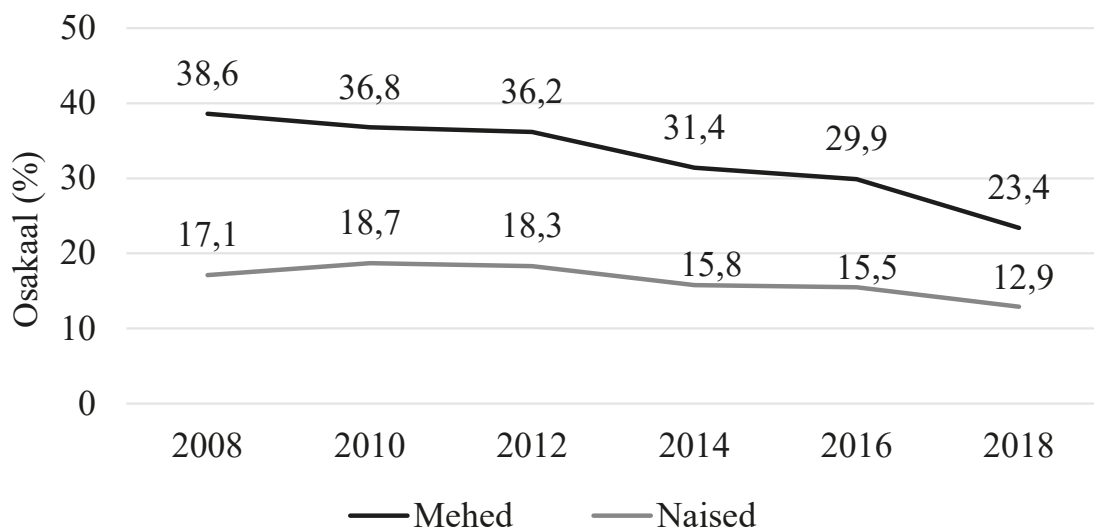
Eesti Terviseuuringu andmetel suitsetas Eestis 2014. aastal iga päev 23,7% 15–85-aastastest elanikest, sh meestest 33,3% ja naistest 15,5% [12].

Suitsetamise levimus erineb vanuserühmiti (joonis 4). Nii meeste kui ka naiste seas oli igapäevase suitsetamise levimus kõige suurem 50–54-aastaste hulgas (49% meestest ja 26% naistest) [12]. Igapäevane suitsetamine on levinud juba 20-aastaste seas – suitsetab kolmandik meestest ja veerand naistest.



**Joonis 4.** Igapäevaste suitsetajate osakaal Eesti meeste ja naiste seas vanuserühmiti 2014. aastal [11]

Suitsetamise levimus Eestis on kahanemas. Meeste hulgas on suitsetamise vähenemine järsem ja naiste hulgas on märgata ainult mõningast suitsetamise langust (joonis 5) [13,14]. Igapäevasuitsetajate osakaal on aastatel 2008–2018 vähenenud meestel 15,2% ja naistel 4,2% [14]. Tööealisest rahvastikust (16–64 aastat) suitsetas 2018. aastal 17,2%, sealhulgas 23,4% meestest ja 12,9% naistest [14].



**Joonis 5.** Igapäevaste suitsetajate osakaal Eesti meeste ja naiste seas vahemikus 2008–2018 [14]

Kopsuvähi risk suureneb nii suitsetamise intensiivsuse kui ka kestusega ning seda mõõdetakse pakk-aastates. Üks pakk-aasta on võrdne 20 sigareti suitsetamisega päevas ühe aasta vältel. 20 pakk-aastat suitsetamist suurendab märkimisväärselt kopsuvähki haigestumise riski. 20 pakk-aasta suitsetamise korral on kopsuvähi haigestumise šansside suhe (*odds ratio*, OR) meestel 2,6 (95% CI 2,3–3,0) ja naistel 2,8 (2,0–3,9) [8]. Enam kui 20 pakk-aastat suitsetanud meeste risk kopsuvähki haigestuda on 3,9 (3,3–4,6) ja naistel 4,0 (2,5–6,5) [8].

Kopsuvähi haigestumuse tõenäosus väheneb suitsetamisest loobudes, kuid see väheneb pika aja jooksul. Isikutel, kes on varem vähemalt 21 pakk-aastat suitsetanud, on võrreldes mittesuitsetajatega ligi neli korda suurem risk kopsuvähki haigestuda, isegi kui nad on suitsetamisest loobunud 25 aastat tagasi (riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 3,85 (95% CI = 1,80–8,26)) [15]. 1–5, 5–9, 10–14 ja 15–24 aastat tagasi suitsetamisest loobumise korral on kopsuvähi haigestumuse HR vastavalt 12,12 (95% CI = 6,94–21,17), 11,77 (95% CI = 6,78–20,45), 7,81 (95% CI = 3,98–15,33) ja 5,88 (95% CI = 3,19–10,83) [15].

Sellegipoolest väheneb suitsetamisest loobudes kopsuvähi haigestumise risk märkimisväärselt võrreldes suitsetamisega. Isikutel, kes on varem pikaajaliselt suitsetanud, kuid on 1–5 aastat tagasi suitsetamisest loobunud, on 39,1% väiksem kopsuvähi haigestumise risk võrreldes igapäevaste suitsetajatega [15].

## Suitsetajate arv Eestis vanuserühmas 50–74 aastat

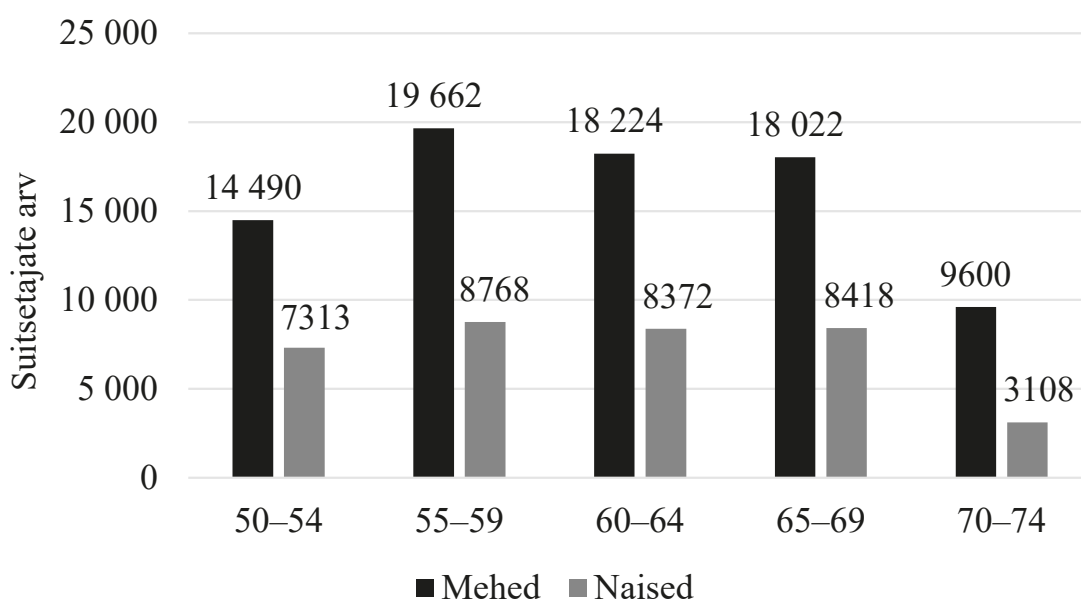
Kopsuvähi sõeluuring on üldiselt suunatud kitsamale vanuserühmale ja seetõttu on suitsetajate arvu hindamisel keskendunud 50–74-aastastele isikutele. Suitsetajate ja suitsetajatest loobujate arvu hindamiseks kasutati Eesti Terviseuuringu 2014 (ETU14) [12] ja Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringu 2018 (ETTKU18) [14] andmeid.

ETU14 ja ETTKU18 uuringu meetodiliste erinevuste tõttu on uuringutes käsitletud eri vanuserühmi (vastavalt 15–85 aastat ja 16–64 aastat), mistõttu on suitsetajate osakaalu hindamisel kasutatud 50–64-aastaste puhul ETTKU18 osakaale ja vanemate (65–74) vanuserühmade korral ETU14 osakaale.

Suitsetajate osakaalud nendes uuringutes ekstrapoleeriti Eesti rahvastikule meeste ja naiste arvu järgi antud vanuserühmas Statistikaameti andmebaasi tabelist RV021 [16]. 2019. aasta suitsetamiskäitumine on prognoositud ETTKU18 ja ETU14 andmetel, tuginedes eeldusele, et aastal 2019 ei ole suitsetamise levimus muutunud võrreldes vastava uuringu andmetega.

Eestis suitsetas ETU14 andmetel 50–74-aastastest meestest üle 20 aasta iga päev 55% ja 21% naistest [12]. 2019. aastal oli hinnangute kohaselt 52 376 sellist meest vanuses 50–64 aastat, kes olid üle 20 aasta iga päev suitsetanud (joonis 6) [14,16], ning vanuses 65–74 aastat 27 622 meest [12,16]. Kokku oli 2019. aastal Eestis umbes 79 998 (50%) 50–74-aastast meest, kes olid suitsetanud üle 20 aasta.

Samadel andmetel ja eeldustel oli Eestis 2019. aastal 24 453 50–64-aastast naist, kes olid üle 20 aasta iga päev suitsetanud (joonis 6) [14,16], ning 11 526 suitsetajat 65–74-aastaste naiste seas (14%) [12,16]. Kokku oli 2019. aastal Eestis hinnangute kohaselt 35 979 (16%) 50–74-aastast naist, kes olid suitsetanud üle 20 aasta.



**Joonis 6.** Üle 20 aasta suitsetanud 50–74-aastaste meeste ja naiste arv 2019. aastal

### Eestis suitsetamisest loobujate arv vanuserühmas 50–74 aastat

ETTKU18 põhjal oli 50–74-aastaste vanuserühmas viimase 15 aasta jooksul suitsetamisest loobunud 16,4% meestest ja 10,1% naistest [14]. 2019. aastal oli Eestis hinnangute kohaselt 28 544 meest ja 21 977 naist, kes olid viimase 15 aasta jooksul suitsetamisest loobunud (tabel 1).



**Tabel 1.** Hinnanguline pikaajaliste suitsetajate ja suitsetamisest loobunud isikute arv 2019. aastal eri vanuserühmades

Vanuserühm	Mehed		Naised	
	Suitsetajate arv	Suitsetamisest loobunud isikute arv	Suitsetajate arv	Suitsetamisest loobunud isikute arv
50–74 aastat	79 998	28 544	35 979	21 977
55–74 aastat	65 508	20 589	28 666	17 674

## 3.2. Kopsuvähi tüübid ja kulg

### Kopsuvähi etioloogia

Nagu ka teiste pahaloomuliste kasvajate puhul ei ole kopsuvähi täpne tekkemehhanism teada, kuid haigestumise risk on seotud paljude keskkonnast ning elustiilist tulenevate mõjuritega [17]. Riski haigestuda kopsuvähki suurendavad järgmised tegurid:

- suitsetamine suurendab riski kuni 20 korda;
- passiivne suitsetamine suurendab riski 20–30%;
- pikaajaline kokkupuude õhusaaste, asbesti, radooni ja polütsükliiliste aromaatsete süsivesikutega;
- siseruumide õhusaaste (kütmisel, toidu valmistamisel);
- kiirgusekspositsioon enne 40. eluaastat.

Pahaloomulised kopsukasvajad on peamiselt vähid ehk kartsinoomid, st epiteelirakkudest lähtuvad pahaloomulised kasvajad. Histoloogiliselt jaotatakse kopsuvähk mitteväikerakuliseks ja väikerakuliseks kartsinoomiks. Mitteväikerakuline on levinuim kopsuvähi vorm maailmas, moodustades 85% kõikidest kopsuvähi juhtudest [11]. Selle kopsuvähi hulka kuuluvad adenokartsinoom, lamerakuline kartsinoom, suurrakuline kartsinoom ja teised harvem esinevad alavormid. Väikerakuline kartsinoom moodustab 15% kõigist kopsuvähi juhtudest ning on agressiivsema haiguskuluga kui mitteväikerakuline kopsuvähk – väikerakulise kartsinoomi rakud jagunevad ja metastaseeruvad võrreldes mitteväikerakulisega kiiremini [11].

## Kopsuvähi staadiumid

Kopsuvähk jaotatakse staadiumitesse I–IV sõltuvalt haiguse algkolde suuruselt ja invasioonist naaberstruktuuridesse, kasvaja levikust lümfisõlmedesse ja teistesse organitesse. Staadiumi määramise alus on TNM-klassifikatsioon [18]. Lihtsustatult seisneb staadiumite erinevus järgnevas:

- I staadiumis on kasvaja läbimõõt kuni 5 cm ja see ei ole levinud kopsust väljapoole ega lümfisõlmedesse;
- II staadiumis on kasvaja läbimõõt kuni 7 cm või on kasvaja levinud rindkereseina või kasvajalähedastesse kopsusisestesse lümfisõlmedesse;
- III staadiumis esinevad siirded (metastaasid) sama- või vastaspoolsetes keskseinandi või rangluupealsetes lümfisõlmedes või kasvaja tungib keskseinandisse, südamesse, suurtesse veresoontesse, hingetorusse, söögitorusse;
- IV staadiumis esinevad kaugmetastaasid.

Alates 2017. aastast kasutusel oleva TNM-klassifikatsiooni kaheksanda versiooni kohaselt jagunevad kõik staadiumid omakorda alarühmadeks (A ja B); I A staadium kasvaja suuruse järgi omakorda veel kolmeks alarühmaks (IA1–IA3).

Sageli ei põhjusta kopsuvähk haigestumisel patsiendile kaebusi, mistõttu 70% kopsuvähkidest avastatakse, kui kasvaja on juba levinud lümfogeenselt ja/või hematogeenselt teistesse organitesse. Kopsukasvajate hematogeensed metastaasid levivad kõige sagedamini kopsu, kopsukelmele, peaajju, luudesse, maksa ja neerupealistesse. Eestis diagnoositakse kopsuvähk IV staadiumis 44% meestel ja 46% naistel ning I staadiumis diagnoositakse kopsuvähk ainult 12% meestel ja 16% naistel (vt tabel 2).

**Tabel 2.** Kopsuvähi (C33-C34) esmasjuhud leviku järgi Eestis 2010.–2016. aastal [19]

Sugu	I staadium (%)	II staadium (%)	III staadium (%)	IV staadium (%)	Täpsustamata (%)
Mehed	12	8	22	44	13
Naised	16	6	18	46	13

## Kopsuvähi kulg ja elulemus

Prognoos elule on kopsuvähi korral halb: üldine viie aasta elulemus kopsuvähi korral on enamikus riikides 10–20% [20]. Eestis on kopsuvähi suhteline viie aasta

elulemus viimasel aastakümnel paranenud 4% võrra ning oli aastatel 2012–2016 meestel 13% ja naistel 18% [21,22].

Kopsuvähi elulemus sõltub kasvaja levikust. Viie aasta suhteline elulemus lokaalselt levinud kopsukasvaja puhul on 55%, naaberorganitesse või regionaalsetesse lümfisõlmedesse levinud kasvaja elulemus on 17% ja metastaatilise kasvaja elulemus on 1% [23]. Eestis on lokaalse kopsuvähi elulemus viimasel aastakümnel paranenud 20 protsendipunkti võrra – viie aasta suhteline elulemus (*relative survival ratio*, RSR) meestel 30%-lt 50%-ni ja naistel 38%-lt 69%-ni [19], mis on seletatav kirurgilise ravi laiema kasutuse ning paranenud tulemustega.

### 3.3. Kopsuvähi ravimeetodid

Kopsuvähi peamised lokaalsed ravimeetodid on kirurgiline ja kiiritusravi, levinud kasvajat korral kasutatakse süsteemravi (keemiaravi, märklaudravi, immuunravi). Ravimeetodi valik sõltub haiguse kliinilisest staadiumist, kasvaja histoloogilisest tüübist ja molekulaarsest diagnostikast, haige üldseisundist ja kaasuvatest haigustest (eelkõige südame-, veresoonkonna- ja hingamiseldite haigused) ning varem kasutatud ravimeetoditest.

Lokaalse kopsuvähi kirurgiliselt ravitud patsientide osakaal Eestis on viimasel aastakümnetel suurenenud 36% võrra [19].

#### **Kopsuvähi ravi üldpõhimõtted:**

I–II staadiumi ravis kasutatakse esmavalikuna kirurgilist ravi ja alates IB staadiumist lisaks kirurgiale postoperatiivset keemiaravi. Kui kirurgiline ravi on vastunäidustatud, on kasutusel radikaalne kiiritusravi või radiokemoteraapia.

III staadiumis kasutatakse kombineeritud ravi, kus võimalusel haiget opereeritakse ning sellele võib eelneeda või järgneda keemiaravi. Mitte-opereeritavate kasvajat või operatsiooni välistavate kaasuvate haiguste korral võib rakendada kiiritusravi koos eelneva keemiaraviga või ilma selleta.

IV staadiumi raviks kasutatakse valdavalt süsteemravi (palliativne keemiaravi, märklaudravi, immuunravi ja nende kombinatsioonid). Lokaalset ravi võidakse kasutada eesmärgiga leevendada haige vaevusi.

Sõltuvalt kopsuvähi staadiumist 20–70% radikaalselt opereeritud haigetel kasvaja retsidiveerub. Sel juhul kasutatakse enamasti palliatiivset keemiaravi.

## **Kirurgiline ravi**

Kirurgilises ravis eemaldatakse kasvaja koos seda ümbritseva terve kopsukoega ja regionaalsete lümfisõlmedega. Standardina kasutatakse kasvaja eemaldamiseks anatoomilist kopsureseksiooni, st lobektoomiat, harvem pulmonektoomiat või segmentektoomiat, madala kopsufunktsiooni korral vanemaealistel patsientidel ka atüüpilist kopsureseksiooni.

Kirurgiline ravi varajases staadiumis on efektiivseim kopsuvähi ravimeetod. Viie aasta elulemus 1 cm suuruse perifeerse tuumori korral on pärast kirurgilist ravi kuni 100% ning 2 cm suuruse tuumori korral 80% [24]. Praktikas saab kirurgilist ravi rakendada vaid 16–20%-l juhtudest [25], sest enamik kopsuvähijuhtudest diagnoositakse kauglearenenud staadiumis, mil kirurgiline ravi ei ole enam võimalik.

## **Keemiaravi**

Keemiaravis kasutatakse tsütotoksilisi ravimeid, et hävitada vähirakke ja aeglustada nende paljunemist. Keemiaravi eesmärk võib olla vähendada kasvaja mõõtmeid enne kirurgilist või kiiritusravi, vähendada vähirakkude levikut teistesse organitesse, leevendada haigussümptomeid või hoida kasvajat kontrolli all, kui teisi ravimeetodeid ei ole võimalik rakendada.

Raviskeemi valik sõltub kopsuvähi histoloogilisest vormist. Mitteväikerakulise ja väikerakulise vähi ravis kasutatakse sageli esimese rea ravis kombinatsioonravi, kus platinapõhist ravimit (tsiplatiin või karboplatiin) kombineeritakse teiste ravimitega (nt pemetrekseed, gemtsitabiin, dotsetakseel, paklitakseel, etoposiid või vinorelbiin).

Keskmine elulemus keemiaraviga on seitse kuud ning keemiaravi võimaldab kasvaja progressiooni edasi lükata kuni kuus kuud [26]. Ühe aasta elulemus on 29,8% ja kahe aasta elulemus 9,7% [26].

## **Kiiritusravi**

Kiiritusravi on kasvajavastane ravi ioniseeriva kiirgusega, mis võib olla väliskiiritusravi või lähikiiritusravi. Kiiritusravi võib kasutada radikaalse ravi, palliatiivse ravi ning pre- või postoperatiivse ravina. Kiiritusravi kombineeritakse keemiaraviga

III staadiumi kopsuvähi ravis, kuid sellegipoolest on elulemus väike – viie aasta elulemus on 5–25% [27].

## **Sihtmärkravi**

Osa mitteväikerakk-kopsuvähi juhtudest on kasvajakoes spetsiifiliste muutustega, mille kindlakstegemise korral on võimalik kasutada sihtmärkravimeid. EGFR-mutatsiooniga kopsuvähiga patsientidele soovitatakse esimese rea raviks türosiinkinaasi inhibiitoreid afatiniibi, erlotiniibi või gefitiniibi ning ALK geeni translokatsiooni puhul soovitatakse esimese rea raviks krisotiniibi [28].

## **Immuunravi**

Viimastel aastatel on kiiresti arenev valdkond kasvajate, sh kopsuvähkide ravis immuunravi, mis on võrreldes traditsioonilise keemiaraviga märkimisväärselt pikendanud patsientide progressioonivaba ja üldelulemust [29]. Kui esimestes uuringutes on immuunravi kasutatud peamiselt IV staadiumi kopsuvähi ravis, siis praegu on käimas uuringud immuunravi kombineerimise võimalustest keemiaravi ja kirurgilise raviga ka varases staadiumis kopsuvähi puhul.

## **3.4. Kopsuvähi varase diagnostika võimalused**

Kuna enamik kopsuvähkidest avastatakse siis, kui kasvaja on juba levinud teistesse organitesse, on ravitulemused ja prognoos kesised. Aastakümneid on püütud leida uurimismeetodit, mis osutaks kopsuvähile võimalikult vara ja enne haigustunnuste ilmnemist.

Kopsuvähi varajaseks diagnoosimiseks on uuritud röntgenülesvõtte ja röga tsütoloogilise uuringu sobilikkust. Röntgenülesvõtte rindkerest oli aastakümneid esmane diagnostika meetod, mis võimaldab leida kasvajakahtlaseid haiguskoldeid kopsus ning viidata kopsuvähile. Röga tsütoloogilise uuringu käigus otsitakse rögast vähirakke. Kahjuks ei ole kumbki meetod randomeeritud kontrollitud uuringutes näidanud kopsuvähist tingitud suremuse vähenemist riskirühmas [30,31].

## **Kompuutertomograafiline uuring**

Kompuutertomograafilist (KT) uuringut peetakse kopsuvähi radioloogilises diagnostikas kuldstandardiks. KT uuringu käigus saadakse ristlõikelised kujutised mistahes

kehapiirkonnast. KT alusel on võimalik kasvajat detailselt kirjeldada, see näitab kasvaja paiknemist ja invasiooni teistesse organitesse [32]. Rindkere KT uuringu kiirgusdoos on suurem kui röntgenülesvõttel – 7 mSv. Sel tasemel kiirguskoormus on sõeluuringu jaoks liiga suur, sest kopsuvähi kahtluse korral on vajalik teha veel KT uuringuid, mis suurendavad kumulatiivset kiirgusdoosi uuritavale.

Madaladoosiline kompuutertomograafiline (MDKT) uuringu kiirgusdoos on väiksem – 1,5–2 mSv, kusjuures MDKT ja KT piltide kvaliteet on sarnane [33]. MDKT efektiivsus kopsuvähi suuremuse vähendamisel on tõendatud suurtes randomeeritud kontrollitud kopsuvähi sõeluuringutes [34,35], mida käsitletakse järgmistes peatükkides. MDKT puudujääk on suur valepositiivsete tulemuste arv, sest leitakse ka kopsu koldeid, mis ei ole pahaloomulised, kuid mille eristamine pahaloomulistest ei ole vaid ühekordse KT uuringu abil võimalik.

Välja on töötatud ka ultramadaloosiline KT uuring, mille kiirgusdoos on sarnane röntgenuuringuga – 0,05–0,2 mSv. Selle uuringu sensitiivsus 5 mm soliidse haiguskolde leidmisel oli 81,0% ja standarddoosis KT uuringu sensitiivsus 89,3% [36]. Spetsiifilisus oli mõlemal uuringul 99,8% [36].

## **Kopsuvähi biomarkerid**

Peale KT uuringute on varajases diagnostikas kopsuvähi avastamiseks tehtud katseid leida biomarkereid. Suurimat edu on saavutanud antikehade ja mikro-RNA analüüsil baseeruvad biomarkeri testid, mis on valideeritud kliinilistes uuringutes.

EarlyCDT-Lung (Oncimmune) on tehnoloogia, mis mõõdab seitsme autoantikeha (p53, NYESO-1, CAGE, GBU4-5, HuD, MAGE A4 ja SOX2) esinemist vereproovis, kasutades selleks immunoensüümmeetodit (ELISA) [37]. See test on valideeritud suurtes uuringutes, nii varajases kui ka hilises staadiumis olevate mitteväikerakuliste ja väikerakuliste kopsuvähkide peal [38,39]. Testi kahe aasta sensitiivsus oli 52,2% I–II staadiumi kopsuvähkidel ja spetsiifilisus 90,3% [38]. See test on välja töötatud Suurbritannias ja kasutusel USAs.

Ka mikro-RNA (miRNA) avaldumise profileerimine vereproovist on meetod kopsuvähi varajaseks avastamiseks. Test baseerub 34 miRNA määramisel seerumist [40]. Test suutis identifitseerida varajases staadiumis mitteväikerakk-kopsuvähki asümptomaatiliste inimeste seas 80% juhtudest. Testi sensitiivsus oli 71% ja spetsiifilisus 90%.

Praegu on biomarkerid suuresti teadusuuringute tasandil ning laialdaselt ei ole neid kliiniliselt kasutusele võetud. Biomarkerite eesmärk ei ole asendada MDKT uuringut, vaid vähendada kopsuvähi kahtluse korral täiendavate MDKT uuringute arvu ning seeläbi vähendada kiirgusdoosi ja valepositiivsete tulemuste arvu.

### **3.5. Kokkuvõtteks**

Kopsuvähi peamine riskitegur on suitsetamine ja risk kasvab nii suitsetamise intensiivsuse kui ka kestusega. Suitsetamisest loobudes väheneb kopsuvähi risk, kuid võrreldes mittesuitsetajatega on kopsuvähi risk märkimisväärselt suurem ka 25 aastat pärast loobumist.

Suitsetamine on Eestis levinud, kuid viimastel aastakümnetel on suitsetajate osakaal vähenenud. Hinnangute kohaselt oli Eestis 2019. aastal vanuses 55–74 aastat 65 508 (50%) meest ja 28 666 (16%) naist, kes olid suitsetanud üle 20 aasta. Viimase 15 aasta jooksul oli suitsetamisest loobunud hinnanguliselt 20 589 meest ja 17 674 naist vanuses 55–74 aastat.

Kopsuvähk on Eestis levinud ning sageli ei põhjusta see haigele kaebusi, mistõttu avastatakse kopsuvähk üldiselt hilises staadiumis. Levinud kopsuvähi elulemus on väga väike, kaugsiiretega kopsuvähi keskmine viie aasta elulemus on Eestis vaid 1%.

Kopsuvähi piltdiagnostikas on praegu kuldstandardiks KT uuring, mis võimaldab anda hinnangu kasvaja algkolde suurusele ja invasioonile ning lümfoogeensele ja hematogeensele levikule. KT uuringu alusel määratakse kasvaja staadium ja TNM-klassifikatsioon.

Kopsuvähi raviks kasutatakse eri meetodeid, neist efektiivseim on kirurgiline ravi, mida saab aga rakendada vaid kasvaja varajase avastamise korral. Kirurgilise sekkumisega on võimalik patsientide elulemust märgatavalt pikendada.

## 4. Kopsuvähi sõeluuringute korraldus ja efektiivsus

Lähteülesande kohaselt kirjeldatakse siin peatükis kopsuvähi uuringuid, kus esmane diagnoosimeetod on madala doosiga kompuutertomograafia (MDKT). Tõendus selle diagnoosimeetodi efektiivsuse kohta sõeluuringu kontekstis tugineb kahele randomeeritud uuringule NLST ja NELSON, mis on piisava statistilise võimsusega [34,35,41,42].

Neid uuringuid tutvustatakse lähemalt, sest neil põhinevad nii rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide soovitusel kui ka eri riikides alustatud piirkondlikud sõeluuringud.

### 4.1. NLST kliiniline uuring

Ameerika Ühendriikides korraldati suure kopsuvähi riskiga isikutele aastatel 2002–2007 randomeeritud kliiniline uuring The National Lung Screening Trial (NLST), milles osales 33 sõeluuringukeskust [34,41]. Uuringus võrreldi rindkere MDKT ja röntgenuuringu efektiivsust kopsuvähist tingitud suremuse vähendamisel kolme uuringuvooruga jooksul, mida tehti üheaastase intervalliga.

Uuritavad kutsuti sõeluuringus osalema teavitustmaterjalidega varustatud masspostituste kaudu. Lisaks suurendati teadlikkust sõeluuringu kohta teavitustega massimeedias, plakatitega meditsiinasutustes ja soovitusel arstidelt. Sõeluuringus osalemisest huvitatud kontakteerusid ise sõeluuringukeskustega, kes selekteerisid uuringusse kaasamise kriteeriumitele vastavad inimesed.

Uuringusse kaasati 53 454 sellist meest ja naist (59% mehi ja 41% naisi) vanuses 55–74 aastat, kes olid suitsetanud vähemalt 30 pakk-aastat või olid suitsetamisest loobunud vähem kui 15 aastat tagasi. Uuringurühma (MDKT uuring) randomeeriti 26 722 inimest, kellest kolmes uuringuvooruses osales 95%. Kontrollrühma (rindkere röntgenülesvõte) randomeeriti 26 732 inimest, kellest uuringus osales 93%. Kaasatud isikute jälgimisaja mediaan oli 6,5 aastat.

MDKT rühmas mõõdeti haiguskolde läbimõõtu ning positiivseks (ehk kasvajakahetlaseks) tulemuseks loeti enam kui 4 mm läbimõõduga kaltsifikaatideta haiguskolle ja lisamass kopsus.

MDKT rühmas leiti 1483 kopsuvähki ja uuringu käigus tehti 860 kopsuvähi operatsiooni (4,7% positiivse leiuga MDKT uuringutest) ning kontrollrühmas leiti vastavalt 1218 kopsuvähki ja tehti 292 operatsiooni.



Sõeluuring vähendas 6,5-aastase jälgimisaja jooksul kopsuvähist tingitud suremust 20% (95% CI 6,8–26,7;  $p = 0,004$ ) võrreldes kontrollrühmaga. Kopsuvähist tingitud suremuskordajad olid uuringu- ja kontrollrühmas vastavalt 2,47 ja 3,09 surma 1000 inimese kohta aastas. Sõeluuring vähendas üldsuremust 6,7% (95% CI 1,2–13,6;  $p = 0,02$ ) võrreldes kontrollrühmaga.

Kopsuvähki haigestumus oli uuringurühmas 6,45 ja kontrollrühmas 5,72 juhtu 1000 inimese kohta aastas. Kumulatiivne kopsuvähi tuvastusmäär MDKT rühmas läbi kolme uuringuvooruga oli 2,4%.

Kolme uuringuvooruga jooksul diagnoositi MDKT rühmas rohkem kopsuvähke I staadiumis võrreldes kontrollrühmaga (52% vs. 31%) ja vähem kopsuvähke IV staadiumis võrreldes kontrollrühmaga (19% vs. 35%).

## 4.2. NELSONi kliiniline uuring

Hollandis ja Belgias korraldati aastatel 2004–2012 randomeeritud kopsuvähi sõeluuring Nederlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON) [42,43]. Uuringus hinnati sõeluuringu efektiivsust kopsuvähist tingitud suremuse vähenemisel, kasutades nelja MDKT uuringut pikeneva uuringutevahelise intervalliga (uuringusse kaasamisel, 1, 3, ja 5,5 aasta järel). Kontrollrühmas olid isikud, kes regulaarselt MDKT uuringut ei läbinud.

Uuringusse kutsuti 50–75-aastased isikud, kasutades masspostitust küsimustikuga tervise, suitsetamise, vähiajaloo ning elustiili kohta. Küsitluse tagasiside põhjal hinnati vastanute kopsuvähi surmariski ning suure riskiga isikutele saadeti teine küsimustik sõeluuringu informatsiooniga ja teavitatud nõusolekuvormiga [44].

Kokku kaasati sõeluuringusse 15 822 sellist meest ja naist vanuses 50–74, kes olid suitsetanud 15 sigaretti päevas 25 aastat, 10 sigaretti päevas 30 aastat või kes olid suitsetamisest loobunud vähem kui 10 aastat tagasi. Uuringurühma randomeeriti 7915 inimest (83% mehed ja 17% naised), kellele määrati MDKT uuringud ja kellest 87,4% osales neljas uuringuvooruga. Kontrollrühmal MDKT uuringut ei teostatud ( $n = 7907$ , 84% mehed, 16% naised). Kaasatud isikute jälgimisaja mediaan oli 10 aastat.

Kontrollrühma randomeeritud osalejate kopsuvähki haigestumine tuvastati riiklike vähiregistrite kaudu Hollandis ja Belgias ning kopsuvähist tingitud surmasid kontrolliti surmaregistritest. Kõikide identifitseeritud kopsuvähi juhtude puhul kinnitasid

kopsuvähi diagnoosi patoloogide paneel või kliinilised eksperdid, kui tsütoloogia või histoloogia materjali polnud saadaval. Seejärel analüüsis surmapõhjust sõltumatu pimendatud kliiniline ekspertkomitee [45].

NELSONi sõeluuringus hinnati MDKT abil haiguskolde mahtu, läbimõõtu ja mahu kahekordistumise aega, kasutades selleks poolautomaatset tarkvara. Positiivseks loeti 500 mm<sup>3</sup> mahuga soliidne või osaliselt soliidne haiguskolle, 10 mm või suurema diameetriga subpleuraalne haiguskolle ja kolle, mille mahu kahekordistumisaeg oli vähem kui 400 päeva. Uuringu nelja voo käigus leiti 433 kopsuvähki uuringurühmas ja 304 kontrollrühmas.

Sõeluuring vähendas kümneaastase jälgimisaja jooksul kopsuvähist tingitud meeste suremust 24% statistiliselt olulisel määral (haigusspetsiifiline suremuskordaja 0,76 (95% CI 0,62–0,94;  $p = 0,01$ ). Kopsuvähi suremuskordaja oli uuringurühmas 2,50 ja kontrollrühmas 3,30 surma 1000 inimese kohta aastas. Naiste haigusspetsiifiline suremuskordaja oli MDKT rühmas 0,67 (95% CI 0,38–1,14), mis oli võrreldes meestega isegi veelgi väiksem, kuid naissoost uuritavate väikese arvu tõttu ei erinenud näitaja statistiliselt kontrollrühmast. Üldsuresus ei erinenud märgatavalt uuringu- ja kontrollrühma vahel.

Kopsuvähi haigestumus oli uuringurühmas suurem kui kontrollrühmas, vastavalt 5,58 ja 4,91 juhtu 1000 inimese kohta. Nelja uuringuvoo abil diagnoositi uuringurühmas rohkem kopsuvähke I staadiumis võrreldes kontrollrühmaga (58,6% vs. 13,5%) ja vähem kopsuvähke IV staadiumis võrreldes kontrollrühmaga (9,4% vs. 45,7%).

Kumulatiivne kopsuvähi tuvastusmäär neljas MDKT uuringuvorus oli 3,2%. Keskmiselt 2,1% MDKT uuringutest andis positiivse tulemuse, millest 59,4% olid valepositiivsed. Lisaks leiti, et kaugelearenenud kasvaja diagnoosimine ei erinenud tuntavalt ühe- ja kaheaastase uuringuintervalli korral ( $p = 0,09$ ). Samas 2,5-aastase uuringuintervalli korral diagnoositi rohkem IIIB/IV staadiumi kasvajaid võrreldes üheaastase intervalliga (17,3% vs. 6,8%,  $p = 0,02$ ) [46].

### **4.3. Kliiniliste uuringute NLST ja NELSONi võrdlus**

Nende kahe sõeluuringu tulemused on mõnevõrra erinevad, mis tuleneb osaliselt erinevustest ülesehituses.

## Kaasamiseetodid ja uuringurühmade tunnused

NLST sõeluuringusse olid võrreldes NELSONiga kaasatud mõnevõrra vanemad inimesed, kes olid suitsetanud kauem ja rohkem või loobunud kauem aega tagasi.

NLST ja NELSONi uuringus oli meeste osakaal uuringurühmas vastavalt 59% ja 83%. Suure meeste osakaalu tõttu uuringurühmas iseloomustavad NELSONi tulemused eelkõige sõeluuringu kasutegurit meestel.

Uuritavaid kaasati eri meetoditega. NLST tarvis saadeti masspostitusena kopsuvähi sõeluuringu teavitusmaterjalid 55–74-aastastele meestele ja naistele kodusele postiaadressile ning sõeluuringus osalemisest huvitatud kontakteerusid ise sõeluuringukeskustega, kus selekteeriti uuringusse sobivad isikud. Seega osalesid NLST uuringus ainult need isikud, kel endil oli huvi sõeluuringus osaleda, mis võib põhjustada n-ö terve vabatahtliku efekti (*healthy volunteer bias*), sest valim ei ole esinduslik üldrahvastikule.

NELSONis saadeti 50–75-aastastele inimestele küsimustik tervise, suitsetamise, vähianamneesi ning elustiili kohta. Küsitluse vastuste põhjal selekteeriti uuringukriteeriumitele vastavad isikud ning neile saadeti kutse sõeluuringus osalemiseks.

**Tabel 3.** NLST ja NELSONi sõeluuringu ülesehituse võrdlus

	NLST	NELSON
MDKT uuringurühma suurus	26 722	6583
Kaasatud vanuserühm	55–74 a	50–74 a
Suitsetamise staaž	30 pakk-aastat	15 sigaretti päevas 25 aastat või 10 sigaretti päevas 30 aastat
Suitsetamisest loobumise kestus	vähem kui 15 aastat	vähem kui 10 aastat
MDKT positiivse vastuse kriteerium	kolde läbimõõt 4 mm	kolde maht 500 mm <sup>3</sup> , MKA < 400 päeva, > 10 mm läbimõõt
Uuringuvoorude arv ja intervallid	3 vóoru 1 a vahega ehk 2 aasta jooksul	4 vóoru (0, 1, 3 ja 5,5) 5,5 aasta jooksul

Mõlema uuringu kopsuvähi diagnostiline meetod oli MDKT uuring, kuid uurin-  
gutulemusi tõlgendati erinevalt. NLST uuringus mõõdeti haiguskollete läbimõõ-  
t käsitsi ning NELSONis hinnati haiguskolde mahtu, läbimõõtu ja mahu kahekor-  
distumise aega, kasutades poolautomaatset tarkvara. Mahu kahekordistumise aega  
sai määrata, kui oli olemas eelneva uuringuvoorude tulemus. NLST uuringus loeti

positiivseks MDKT leiuks haiguskolle läbimõõduga 4 mm ja NELSONis kolle mahuga 500 mm<sup>3</sup>.

NLSTs oli kokku kolm uuringuvoorut kahe aasta jooksul ja NELSONis kokku neli voorut 5,5 aasta jooksul. NLST uuringuvoorude intervall oli üks aasta, kuid NELSONis uuringuvoorude intervallid pikenesid ajas, vastavalt üks, kaks ja 2,5 aastat.

## **Positiivse esmase MDKT tulemusega isikute menetlemine ja jälgimine**

MDKT uuringu positiivne prognoosiväärtus NLST sõeluuringus oli 3,6% ja sama näitaja NELSONis 43,5%. Sel erinevusel on metodoloogilised põhjused. Esmalt tuleneb suurem positiivne prognoosiväärtus NELSONis võrreldes NLSTga erinevast MDKT uuringutulemuste kategoriseerimisest. Erinevalt NLST uuringust oli NELSONis „määratlemata“ kategooria inimesi, kellele tehti korduv MDKT uuring kolme kuu pärast, ja selle alusel klassifitseeriti tulemus kas positiivseks või negatiivseks.

NLST uuringus olid 24,2% esmastest MDKT uuringutulemustest positiivsed ning 96,4% kõigist positiivsetest uuringutulemustest valepositiivsed. NELSONis olid esmastest uuringutulemustest 2,1% positiivsed ning 59,4% positiivsetest uuringutulemustest valepositiivsed. Kõigi uuringuvoorude läbimise järel moodustasid valepositiivsed uuringutulemused 23,3% NLST ja 1,2% NELSONi uuritavatest.

Teiseks tuleneb enam kui kümnekordne erinevus MDKT uuringu prognoosiväärtuses ja valepositiivsete tulemuste puhul sellest, et NELSONi uuringus mõõdeti kolde mahtu, aga NLSTs diameetrit. Seetõttu olid NELSONis positiivse uuringutulemuse kriteeriumid märksa rangemad kui NLSTs ja positiivseid tulemusi vähem.

NELSONi uuringus on märgata ka tõeliste positiivsete ja valepositiivsete tulemuste suhte paranemist kolme uuringuvoorut jooksul.

NELSONi uuringus paranes tõeliste positiivsete ja valepositiivsete tulemuste suhe esimeses, teises ja kolmandas voorus vastavalt 0,69, 0,72 ja 0,83 [47], mis tulenes võimalusest kasutada mahu kahekordistumisaja (MKA) mõõtmist. NLST uuringus oli sama näitaja esimeses voorus 0,039, teises 0,025 ja kolmandas 0,055 [47]. Suurem väärtus NLST kolmandas voorus võib tuleneda asjaolust, et siis ei loetud üle 4 mm koldeid enam positiivseks, kui nende suurus ei olnud muutunud uuringuvoorude jooksul.

## Lisauuringud pärast esmast positiivse tulemusega MDKT uuringut

NELSONi uuringul on avaldatud ainult esimese kahe uuringuvoorude lisauuringute andmed, mis raskendab võrdlust NLST ja NELSONi uuringu vahel. Samuti on NELSONi uuringutes kirjeldatud nende inimeste arvu, kellele uuring tehti, mitte uuringute arvu.

Tabelis 4 on esitatud andmed selle kohta, kui palju ja milliseid lisauuringuid oli vaja kasutada, et kinnitada või välistada esmase MDKT uuringus tekkinud kopsukasvaja kahtlust. Nende andmete alusel on raporti autorid arvutanud diagnostiliste lisauuringute suhtarvu 1000 esmase MDKT läbinud isiku kohta. Tuleb rõhutada, et tulemus on illustratiivne ja otsevõrdlus ei ole kohane erinevuste tõttu kahe sõeluuringu meetodikas. Samas iseloomustab see ressursivajaduse suurusjärku, mis on vajalik selleks, et lõplikult kinnitada või välistada sõeluuringus esmase positiivse vastuse saanud isikute kasvaja diagnoosi.

**Tabel 4.** Positiivsete MDKT tulemuste jätku-uuringud NLST ja NELSONi sõeluuringus

	Koguarvud		1000 isiku kohta	
	NLST [34]	NELSON [35]	NLST	NELSON
MDKT uuringurühma suurus	26 722	6583	–	–
Diagnoositud kopsuvähkide arv	1483 ja 1218*	433 ja 304*	56	31
Röntgenülesvõtte rindkerest	2547	90	95	14
Kordus-KT	8807	1713	330	260
PET-uuring	1471	229 [48]	55	349
Tsütoloogia	334	ei ole teada	13	–
Bronhoskoopia	711	247	27	38
Medianoskoopia või torakoskoopia	351	77	13	12
Torakotoomia	509	187	19	28

\* uuringurühmas ja kontrollrühmas diagnoositud vähijuhud.

### 4.4. Kopsuvähi sõeluuringud USAs, Inglismaal ja Kanadas

Teadadaolevalt ei ole praegu ühtegi üleriiklikku ja rahvastikupõhist kopsuvähi sõeluuringut algatatud, kuid kopsuvähi sõeluuringu programme on alustatud USA ja

Kanada eri osariikides ning mõnes Suurbritannia linnas. Austraalias on kopsuvähi sõeluuringu teostatavus hindamisel ning selle tulemustest ja otsusest teavitatakse 2021. aastal [49].

Lisas 2 on loetletud lõppenud ja käimasolevad kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust hindavad teadusuuringud.

## Kanada

Kanada Ontario osariigis alustati sõeluuringuga 2017. aastal suure kopsuvähi haigestumusriskiga isikutele [50] ja viies osariigis (Alberta, British Columbia, Nova Scotia, Ontario ja Yukon) on algatatud sõeluuringu ettevalmistustega [51]. Lisaks on Kanadas käimas kaks randomeeritud kontrollitud teadusuuringut Alberta [52] ja British Columbia [53] osariigis, et hinnata sõeluuringu teostatavust Kanadas (vt lisa 2).

Kanada sõeluuringud erinevad NLST ja NELSONi sõeluuringust ning USPSTF juhustest selle poolest, et seal valitakse sihtrühm kasutades täiendavat riskihindamise mudelit  $PLCO_{M2012}$ , mis võtab peale vanuse ja suitsetamiskäitumise arvesse teisi faktoreid, nagu rass, haridus, kehamassiindeks, anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ja varasem suitsetamisega seotud kasvaja esinemine patsiendil või perekonnas (vt lisa 3) [54].

Ontario sõeluuringus kutsutakse kopsuvähi MDKT uuringusse vähemalt 20 aastat suitsetanud 55–74-aastaseid isikuid, kopsuvähi haigestumusriskiga üle 2% kuue aasta jooksul [55]. Sobiliku sihtrühma leiavad peamiselt perearstid, kes vanuse ja suitsetamiskäitumise alusel suunavad kandidaadi sõeluuringut korraldavas haiglasse. Sõeluuringus osalemisest huvitatutel on võimalik ka otse pöörduda haiglasse, kus uuringut tehakse, kuid osalemiseks on neil siiski vaja saatekirja perearstilt. Sõeluuringu koordinaator teeb juhtuuringut korraldavas haiglas lisariskianalüüsi, et hinnata indiviidi sobilikkust sõeluuringusse.

Ontario kopsuvähi sõeluuringu tulemused avaldatakse 2021. aastal, kuid esmane analüüs näitas, et ajavahemikus juuni–oktoober 2017 osales sõeluuringus 88% sihtrühmast ( $n = 808$ ) [56].

## Inglismaa

Inglismaa esimene kopsuvähi sõeluuringu juhtprogramm Lung Health Check (LHC) sai alguse 2016. aastal Manchesteris. LHCd katab National Health Service tervisekindlustus ja 2019. aastaks oli programm laienenud 14 sõeluuringukeskuse üle Inglismaa [57].

Manchesteris kaasati osalejad kasutades masspostitusi 55–74-aastastele, kes olid registreeritud sõeluuringuga liitunud 14 perearstikeskuses. Sihtrühmale saadeti voldik informatsiooniga sõeluuringust ning kutse broneerida kopsutervise kontrolli (*Lung Health Check*) vastuvõtuaeg elukohajärgses tervisekeskuses [58]. Kutse vastuvõtule saadeti regulaarsetele suitsetajatele ja endistele suitsetajatele. Vastuvõtul hindas kopsutervise öde isikute sobilikkust sõeluuringusse  $PLCO_{M2012}$  riskihindamise mudeli järgi [58].

Isikud, kellel oli kopsuvähi kuue aasta haigestumusrisk suurem kui 1,5%, kutsuti MDKT uuringule ning sõeluuringu kättesaadavuse parandamiseks olid kasutusel ka MDKT bussid. Uuritavad arvati sõeluuringust välja 75- või 76-aastaseks saamisel (olenevalt sellest, kas viimane MDKT oli tehtud üks või kaks aastat tagasi) [59].

MDKT uuringu tulemusest teavitati uuritavat kahe nädala jooksul peale uuringut [60]. Kui MDKT uuringutulemus oli negatiivne (haiguskolle puudus või kolle  $< 80 \text{ mm}^3$  või  $< 5 \text{ mm}$ ), kutsuti isik uuesti MDKT uuringule kahe aasta möödudes [59].

„Määratlemata“ uuringutulemuse korral ( $\geq 80\text{--}300 \text{ mm}^3$  kolle; 6–8 mm kolle; 5–6 mm kolle;  $\geq 300 \text{ mm}^3$  või  $\geq 8 \text{ mm}$  kolle ja  $< 10\%$  pahaloomulisuse risk Brocki mudeli järgi) toimus korduv MDKT kolme kuu möödudes ja edaspidi 12 kuu möödudes. Positiivse uuringutulemuse korral ( $\geq 300 \text{ mm}^3$ ,  $\geq 8 \text{ mm}$  soliidne kolle,  $\geq 10\%$  pahaloomulisuse riskiga Brocki mudeli järgi) suunati uuritav kiirkorras kolme päeva jooksul kopsukliinikusse erialaarsti vastuvõtule [59].

Kutse saadeti 2017. aastal kokku 16 402 isikule, kellest 29% broneeris LHC vastuvõtu aja. Huvi sõeluuringus osalemise vastu oli suurem kui pakutav maksimaalne LHC vastuvõtu aegade arv ( $n = 2827$ ) [57]. LHC vastuvõtul käis 2613 inimest. MDKT uuringus osales 1384 (97%) sõeluuringusse sobivat inimest [57]. Sõeluuringus leiti 65 kopsuvähki – keskmiselt üks vähk iga 23 MDKT uuringu kohta [61].

Kui enne uuringut diagnoositi 11% kopsuvähkidest I staadiumis ja 48% IV staadiumis, siis Manchester Health Checki uuringus diagnoositi 68% kopsuvähkidest I staadiumis ja 11% IV staadiumis [58].

## USA

Alates 2015. aastast katab Medicare'i tervisekindlustus kopsuvähi sõeluuringus üheaastase intervalliga osalemise 55–77-aastastele isikutele, kes on suitsetanud 30 pakk-aastat või loobunud vähem kui 15 aastat tagasi [62].

Alates 2019. aastast katab ka Medicaidi tervisekindlustus kopsuvähi sõeluuringus osalemise 31 osariigis [63]. Sõeluuringusse kaasatakse inimesed USPSTFi kaasamiskriteeriumite (55–80-aastased, suitsetanud vähemalt 30 pakk-aastat või loobunud vähem kui 15 aastat tagasi) või Medicare'i kaasamiskriteeriumite järgi (55–77-aastased, suitsetanud 30 pakk-aastat või loobunud vähem kui 15 aastat tagasi), olenevalt Medicaidi tervisekindlustuse programmist ja osariigist [63].

Aastatel 2010 ja 2015 oli sõeluuringus osalejate arv väike: 2010. aastal osales sõeluuringus hinnangute kohaselt 3,3% ja 2015. aastal 3,9% USPSTF kaasamiskriteeriumitele vastanud inimestest [64].

2015. aastal kvalifitseerus sõeluuringule 6,8 miljonit inimest, kellest MDKT uuringul käis 262 700 (3,9%). Riiklikust terviseküsitlusest selgus, et 50% kaasamiskriteeriumitele vastanud 2167 inimesest ei omanud tervisekindlustust või oli neil Medicaidi tervisekindlustus, mis ei pruugi täielikult katta sõeluuringu kulusid. Ühtlasi tõsteti esile, et suitsetajad ja arstid ei olnud kopsuvähi sõeluuringust väga teadlikud ning MDKT uuringud ei olnud piisavalt kättesaadavad [64].



## 5. Rahvusvaheliste ravijuhendite seisukohad

Siin peatükis esitatakse rahvusvaheliste arstiteaduslike erialaühenduste ja organisatsioonide seisukohad, kas ja kuidas organiseerida kopsuvähi sõeluuringut ning milline on selle tegevuse võimalik kasutegur.

Kopsuvähi varasele avastamisele suunatud sõeluuringute efektiivsuse kohta on tehtud üsna palju teadusuuringuid. Nüüdseks lõppenud ja 2021. aastal jätkuvad uuringud on loetletud lisas 2. Enamikus neist uuringutest kaasati suhteliselt vähe uuritavaid, mistõttu rahvusvahelised erialaorganisatsioonid on kujundanud oma arvamuse kahe suure randomeeritud kliinilise uuringu NLST (ingl The National Lung Screening Trial) ja NELSON (holl Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek) põhjal, mida lähemalt kirjeldatakse peatükis 5.

### 5.1. Kopsuvähi sõeluuringu tervisekasud ja mõju suremusele

Kopsuvähk on suure suremusega haigus, mistõttu ideaalis peab sõeluuring lisaks kopsuvähist tingitud suremusele vähendama üldsuremust või vähemalt seda mitte suurendama. Viidatud olukord tekib, kui sõeluuringu käigus tuleb diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks teha invasiivseid uuringuid ning sellega kaasneb suremusrisk.

NLST uuring näitas 20% kopsuvähist tingitud suremuse langust MDKT uuringurühmas võrreldes röntgenuurinuga [34]. NELSONi uuring näitas 24% langust meeste kopsuvähist tingitud suremuses MDKT uuringurühmas [42].

The United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2014. aasta juhiste jaoks tehtud modelleerimisuurinud näitas, et USPSTF kriteeriumitele vastav sõeluuringu mudel vähendaks 14% kopsuvähist tingitud suremust ja hoiaks ära 521 kopsuvähist tingitud surma 100 000 inimese kohta [65,66]. Kokku võidetaks sõeluuringuga 5375 lisandunud eluaastat (LYG) 100 000 inimese kohta [66].

NLST uuringutulemused näitasid ühtlasi üldsuremuse langust 6,7% võrra MDKT rühmas võrreldes kontrollrühmaga [34]. NELSONi uuring suurt üldsuremuse muutust kümne aasta jooksul ei tuvastanud [42].

Kopsuvähist tingitud suremust saab vähendada, kui kasvaja diagnoositakse varajases staadiumis, mil seda on võimalik kirurgiliselt ravida. USPSTF kriteeriumitele vastanud mudel näitas, et MDKT abil avastati 48,4% kopsuvähke I või II staadiumis võrreldes 37,4%-ga röntgenülesvõtte kasutamisel [66].

## 5.2. Kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm

Paljude erialaseltside soovitatud sihtrühma kaasamise kriteeriumid on sarnased NLST uuringu kriteeriumitega, sest NLST oli esimene suur kopsuvähi sõeluuringu randomeeritud kontrollitud uuring.

Sõeluuringut soovitatakse peaaegu kõigis kaasatud ravijuhendites. Ainult American Academy of Family Physicians (AAFP) [67] arvates ei ole piisavat tõendust, et soovitada MDKT kopsuvähi sõeluuringut suure kopsuvähi haigestumusriskiga inimesele.

Paljud juhendid soovivad MDKT uuringut isikutele, kes on vähemalt 55-aastased, kuid vanuse ülempiir varieerub 74–80 vahel. USPSTF [65,68] ja American Lung Associationi (ALA) [69] ravijuhendid erinevad teistest juhenditest kõrgema vanuse ülempiiri poolest, kaasates kuni 80-aastased isikud. Mõnes juhendis soovitatakse lisariskitegurite esinemisel sõeluuringusse kutsuda alates 50. eluaastast.

Peale vanuse võetakse arvesse suitsetamiskäitumist – sõeluuringusse kutsutakse regulaarsed suitsetajad, kes on suitsetanud vähemalt 20 pakk-aastat, või endised suitsetajad, kes on viimase 15 aasta jooksul loobunud.

Kuna kopsuvähi teke ei sõltu ainult vanusest ja suitsetamiskäitumisest, võetakse National Comprehensive Cancer Networki (NCCN) [62] ja The American Association for Thoracic Surgery (AATS) [70] ravijuhendites sõeluuringusse kaasamisel arvesse ka muid tegureid. NCCN soovib [62] sõeluuringut vähemalt 50-aastastele 20 pakk-aastat suitsetanud inimestele, kopsuvähi kuue aasta haigestumusrisk  $PLCO_{M2012}$  [54] mudeli järgi on vähemalt 1,3%.  $PLCO_{M2012}$  mudelis hinnatakse kopsuvähi riski lisaks vanusele ja suitsetamiskäitumisele teiste riskitegurite (pikaajaline kokkupuude radooni või asbestiga, kopsuvähk anamneesis, kopsuvähi esinemine perekonnas, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, kopsude fibroossed muutused) põhjal (vt lisa 3). Ka AATS [70] soovib sõeluuringut vähemalt 50–79-aastastele igapäevastele suitsetajatele (suitsetanud vähemalt 20 pakk-aastat), kellel on kaasuvate haiguste tõttu viie aasta kumulatiivne kopsuvähi haigestumusrisk  $\geq 5\%$ .

Siiani ei ole Euroopa Liidu tasemel koostatud kopsuvähi sõeluuringu juhendit, kuid 2017. aastal avaldatud Euroopa Liidu ekspertrühma seisukoht toetas sõeluuringu korraldamist, jättes selle kriteeriumid Euroopa Liidu liikmesriikide otsustada [71].

Euroopa radioloogide ja pulmonoloogide erialaseltsid European Society of Radiology ja European Respiratory Society (ESR ja ERS) on soovitanud sõeluuringut

rakendada Euroopas. Nagu ka USPSTFi kriteeriumid soovitatakse ESRis ja ERSis kaasata 55–80-aastaseid 30 pakk-aastat suitsetanud ning viimase 15 aasta jooksul loobunud isikud [72]. Peale USPSTFi kriteeriumite soovitab ESR/ERS kaaluda kopsuvähi riskihindamise mudelite kasutuselevõttu. See võimaldaks kaasata ainult suure kopsuvähi haigestumusriskiga inimesed, mis omakorda vähendaks tervisekahjusid ja kasvataks kulutõhusust [72,73]. Konkreetset riskimudelit ei ole selles dokumendis täpsustatud.

Euroopa Onkoloogide Ühendus European Society of Medical Oncology (ESMO) [74] soovitab MDKT uuringut kopsuvähi sõeluuringuks sarnastel tingimustel teiste juhenditega. ESMO juhendis tõstetakse esile, et praegu on kopsuvähi sõeluuringu mastaapne rakendamine küsitav, sest ühtselt pole selge suure riskiga sihtrühma defineerimine, ajastus, uuringu intervall, KT meetod (2D vs. 3D) ja valepositiivsete tulemuste käitlemine [74].

**Tabel 5.** Soovitused kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma kohta

Ravijuhend	Aasta	Sihtrühm	Soovitus
American Association of Thoracic Surgery (AATS) [70]	2012	a) 55–79 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja; endine suitsetaja b) vähemalt 50-a igapäevane suitsetaja, kumulatiivne kopsuvähi haigestumusrisk $\geq 5\%$	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele. Suitsetamisest loobumise aeg pole oluline.
American College of Chest Physicians (ACCP) / American Society of Clinical Oncology (ASCO) / American Thoracic Society (ATS) [55]	2012	55–74 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele.
American Academy of Family Physicians (AAFP) [67]	2013	–	Ei anna sõeluuringu kohta soovitusi.
American Cancer Society (ACS) [75]	2013	55–74 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele. Tingimusel, et haiglal on piisav ravimaht ja kogemus.
European Society of Medical Oncology (ESMO) [74]	2014	55–74 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Soovitab MDKT uuringut sõeluuringuks, kuid tuleb kaaluda detaile.

Ravijuhend	Aasta	Sihtrühm	Soovitus
US Preventive Services Task Force (USPSTF) [65]	2014, 2020	55–80 a ja $\geq 20$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele.
Canadian Task Force on Periodic Health Care (CTFPHC) [76]	2016	55–74 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Üheaastase intervalliga MDKT uuring kokku kolm järjestikust aastat suure riskiga asümptomaatilistele isikutele.
American Lung Association (ALA) [69]	2017	55–80 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele.
European Union position statement [71]	2017	–	Soovitab.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [77]	2019	a) 55–74 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi b) $\geq 50$ -aastastele 20 pakk-aastat suitsetanud; kopsuvähi haigestumisrisk 1,3% 6 aasta jooksul	Üheaastase intervalliga MDKT uuring suure riskiga isikutele. Haigestumusriski mõõdetakse PLCO <sub>M2012</sub> [41] mudeli järgi.
The European Respiratory Society (ERS)/European Society of Radiology (ERS) [73,78]	2015, 2020	55–80 a ja $\geq 30$ pakk-aastat suitsetanud igapäevane suitsetaja või suitsetamisest loobunud $\leq 15$ aastat tagasi	Soovitab kasutada riskihindamise mudeleid.

ACS esitab lisanõudena, et sõeluuringus peaksid osalema ainult need raviasutused, kus on piisav võimekus eriarstiabiks nii mahtude kui ka kopsuvähi ravi kvaliteedi asjus [75]. Selle soovitus eesmärk on vähendada ebapiisavast kogemusest tulenevate valepositiivsete vahetulemuste tõenäosust.

### 5.3. Diagnostika ja jälgimine

Seniajani puudub konsensus, millise suuruse või mahuga peaks kolle olema, et see klassifitseerida positiivseks leiuks sõeluuringus. Ainsad juhendid, mis on käsitletud MDKT positiivse tulemuste künnisväärtust, on AATS ja NCCN.

AATS 2012. aasta juhend [70] baseerub NLST protokollil. Juhendis soovitatakse isik jälgimisele jätta, kui soliidne või osaliselt soliidne haiguskolle esmasel KT uuringul on diameetriga 4–6 mm ja mittesoliidse kolde korral diameetriga 5–10 mm.

Kuna NLST uuringust ilmnes suur hulk valepositiivseid tulemusi, siis on NCCN 2019. aasta juhendis [77] tõstetud positiivse MDKT künnisväärtuse taset. NCCN juhendis soovitatakse isik jälgimisele jätta, kui soliidne haiguskolle esmasel KT uuringul on 6–7 mm. Osaliselt soliidse haiguskolde korral soovitatakse jälgimist alustada, kui kolle on  $\geq 6$  mm (soliidne komponent  $\leq 5$  mm), ja mattklaastüüpi kolde korral, kui diameeter on  $\geq 20$  mm.

Enamik erialaorganisatsioone soovitavad üheaastase intervalliga MDKT sõeluuringut, kuni uuritav jõuab ülemise vanusepiirini, ei ole suitsetanud vähemalt 15 aastat või kui üldine tervislik seisund ei võimalda sõeluuringuga jätkata. Erandina soovitab CTFPHC kolme üheaastase intervalliga sõeluuringut. CTFPHC sõnul võib pikemalt toimuv sõeluuring küll rohkem vähijuhte avastada, aga rohkemate uurin-gutega kasvab valepositiivsete tulemuste tõenäosus ja jätku-uuringutest tulenevate tüsistuste risk, seega soovitatakse järgida NLST protokollit.

Kõikides juhendites rõhutatakse, et suitsetamisest loobumise nõustamise programm peab olema osa sõeluuringust, sest sõeluuring ei asenda suitsetamisest loobumist. Samuti tõstetakse esile, et otsus sõeluuringus osaleda peab põhinema kaasatud nõus-olekul (ingl *shared decision making*), mille aluseks on diskussioon sõeluuringuga seotud kasudest, riskidest ja tulemuse ebakindlusest.

## 5.4. Sõeluuringuga seotud terviseriskid

Kopsuvähi sõeluuringu terviseriskid on seotud valepositiivsete esmaste uuringu-tulemuste, ülediagnoosimise ja kiirguskoormusega [79].

### Valepositiivsed tulemused

Kopsuvähi sõeluuringus nimetatakse valepositiivseks tulemust, kus esialgne MDKT uuring osutab kopsuvähile, kuid täpsustavate uuringute käigus leitakse, et uuritaval isikul pahaloomulist kasvajat ei esine [72]. Positiivse uuringutulemuse kinnitamine või välistamine suurendab kiirguskoormust, psühholoogilist stressi ja potentsiaalseid lisauuringutest tulenevaid tüsistusi [80].

NLST kolme uuringuvooru läbinud isikutest 24,2%-l andis esmane MDKT positiivse tulemuse ja 96,4% juhtudest olid need valepositiivsed tulemused ehk kopsuvähi jätku-uuringutes ei kinnitatud [34]. Positiivse uuringutulemuse saanud uuritavatest 72,1% vajab lisauuringuid [34,41,80]. Kopsuvähi morfoloogilise diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse bronhoskoopiat ja peennõelbiopsiat, mis on suhteliselt väheinvasiivseid uuringud võrreldes torakotoomia ja torakoskoopiaga (ingl *major invasive*), kuid võivad siiski põhjustada tüsistusi ja surma [80].

NLST 26 722 uuritavast 310 inimesele, kes said valepositiivse diagnoosi, tehti väheinvasiivne uuring (11,9 inimest 1000 uuritava kohta (95% CI 10,70–13,31)) ja 183 inimesele tehti invasiivne protseduur (6,9 inimest 1000 uuritava kohta (95% CI 5,93–7,91)) [81].

NELSONi uuringus osutus kordusuuringu järel valepositiivseteks 59,4% pärast esmast MDKT uuringut kopsuvähi kahtluse saanud juhtudest [75]. NELSONi nelja uuringuvooru jooksul moodustasid valepositiivsed 1,2% kõigist uuritavatest [35,42].

## **Invasiivsete uuringute järgsed tüsistused**

NLST uuringus esines 3,19 uuritaval 1000 kohta suuremaid tüsistusi [81], sealjuures positiivse MDKT uuringutulemuse saanutest 78,14 uuritaval 1000 kohta [34,41]. Valepositiivse tulemuse saanud uuritavatest sai lisauuringute tõttu tüsistuse 2,7% [34,41]. NLST uuringus positiivse MDKT uuringutulemuse järel tehtud täiendavad invasiivsed uuringud põhjustasid 14,88 surma 1000 kopsuvähi patsiendi kohta ning 0,61 surma 1000 NLST sõeluuringus osaleja kohta [81].

Hiljuti valminud rahvusvahelises analüüsis [86] hinnati, et vaja on teha kuni 15 sõeluuringust tulenevat invasiivset protseduuri iga 1000 sõeluuringus osaleja kohta ja sellest tulenevad võimalikud tüsistused vähendavad sõeluuringu üldist kasutegurit.

## **Ülediagnoosimine**

Ülediagnoosimiseks nimetatakse olukorda, kus vähi sõeluuringu käigus leitakse kasvaja, mis ei pruugi inimese allesjäänud eluaja jooksul sümptomaatiliseks muuttuda [82]. Ülediagnoosimine põhjustab üleravimist, mis on sõeluuringu terviserisk [82]. Kopsukasvajatest näiteks adenokartsinoom võib kasvada aeglaselt ning võib seeläbi põhjustada ülediagnoosimist [83].

Ülediagnoosimist NLST uuringus ei raporteeritud, kuid modelleerimisuuring on näidanud, et 6,5-aastase jälgimisperioodi jooksul olid 8,6% leitud kopsuvähkidest ülediagnoositud [84].

NELSONi uuringus olid kümneaastase jälgimisperioodi ajal 19,7% meeste hulgas diagnoositud kopsuvähkidest ülediagnoositud [66].

## Ioniseeriv kiirgus

Ioniseeriv kiirgus on iseseisev vähi tekke riskifaktor ja üks potentsiaalsetest MDKT uuringu tervisemõjudest. Ühe MDKT uuringu radiatsiooniannus on 0,61–1,5 mSv, andes kolme NLST vooru peale kokku kuni 4,5 mSv kiirgust [55].

Täiendavad diagnostilised KT uuringud ja PET-KT uuringud tõstavad radiatsiooni mediaanannust patsiendi kohta kolme aasta jooksul 8 mSv-ni [55]. NLST andmete põhjal on prognoositud, et kopsuvähi sõeluuring võib põhjustada ühe kiirgusest tuleneva vähi 2500 uuritava kohta [55].

## Ärevus

NELSONi sõeluuringus hinnati uuringule kutsutud isikute ärevuse taset enne ja pärast MDKT uuringut, kasutades selleks State-Trait Anxiety Inventory ankeeti [85]. Uuring näitas, et MDKT läbinute ärevustase enne ja pärast uuringut oli sama (MCS –0,20 (95% CI –0,65, 0,25)) [85].

## 5.5. Kokkuvõtte tervisekasudest ja -riskidest

Enamik rahvusvahelisi erialaseltse soovivad kopsuvähi sõeluuringut, kuid sõeluuringuga on seotud palju vastamata küsimusi. Vajalik on defineerida suure kopsuvähi haigestumusriskiga isikud ning kaaluda selleks kopsuvähi tekke riskihindamise mudelite kasutamist. Selgusetu on ka optimaalne sõeluuringu intervall, positiivse leiu definitsioon (haiguskolde maht või diameeter) ja (vale)positiivsete tulemuste käitlemine.

Kopsuvähi sõeluuringuga on seotud nii tervisekasud kui ka -kahjud. Kopsuvähi sõeluuringust tekkinud tervisekasu on kopsuvähist tingitud ja üldsuremuse vähenemine, millele aitab kaasa kopsuvähi varajane diagnoosimine ja ravi. Peamised terviseriskid on valepositiivsed uuringutulemused, ülediagnoosimine ning sellest tingitud üleravimine, invasiivsete uuringute võimalikud tüsistused ja surmarisk.

Rahvusvaheliste erialaseltside vahel valitseb üksmeel, et sõeluuringu korraldamine on vajalik ja otstarbekas, kuid vähem konsensust on sihtrühma, intervalli ja leidude menetlemise kohta.

## 6. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus

Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusust on hinnatud USAs, Austraalias, Kanadas, Iisraelis ja Suurbritannias. Enim on kulutõhususe analüüse avaldatud USA kohta.

### 6.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Süsteemilise otsingu käigus (vt metoodikat ptk-s 2) leiti aastatel 2010–2020 avaldatud 25 kulutõhususe uuringut [3,87–110], milles võrreldi kopsuvähi sõeluuringut selle puudumisega või sõeluuringu strateegiaid omavahel. Uuringute kirjeldus on toodud lisa 4. Analüüse on tehtud riikide kohta üle maailma, enim on uuringuid USA perspektiivist ( $n = 8$ ).

Valdav osa analüüsides keskendub suitsetajatele, kitsendades sihtrühma vanuse, osas uuringutes ka suitsetamise kestuse või intensiivsuse ja vähiriski alusel. Erandiks on üks uuring (Field 2016 [101]), milles keskenduti 50–75-aastastele täiskasvanutele, kelle kaasamist kitsendati vähiriski alusel. Enamasti keskenduvad uuringud alates 50- või 55-aastastele inimestele ja sõeluuringut rakendatakse 74–80 aasta vanuseni. Sõeluuringute intervall varieerub ühekordsest skriinimisest kuni üle kahe aasta skriinimiseni. Valdavalt on analüüsid tehtud rahastaja vaatenurgast, võttes arvesse eluaja kulusid ja tervisetulemeid, vaid kahes uuringus on võetud ühiskonna perspektiiv.

Uuringute metoodika sõltub analüüsi eesmärgist. Uuringutes, kus vaatluse all on üks sõeluuringu strateegia ( $n = 15$ ), mis tüüpiliselt tugineb mõnes kliinilises uuringus kasutatud strateegiale, on rakendatud kohordipõhiseid analüüsimeetodeid (nt Markovi kohortimudel, otsustuspuu). Sellistes analüüsides võetakse aluseks kliinilises uuringus jälgitud tulemusnäitajad, mida ekstrapoleeritakse uuritavale ajahorisondile. Seevastu uuringutes, kus soovitakse omavahel võrrelda erinevaid sõeluuringu strateegiaid (sh intervall, kaasamise kriteeriumid,  $n = 10$ ), on kasutatud mikrosimulatsioonimudelit, mille aluseks on riigi epidemioloogiat järgiv kopsuvähi loomulikku kulgu kirjeldav mudel. See võimaldab riigispetsiifiliselt analüüsida erinevate sõeluuringu strateegiatega kaasnevaid tulemusnäitajaid, sh vähkide arvu ja staadiumjaotust, ülediagnoosimist, valepositiivsust ning vähisurmade arvu. Mõlemal juhul on sõeluuringu kasutegur kopsuvähkide avastamine varasemas staadiumis, mil see võib olla ravitav või võimaldab eluiga pikendada. Kopsuvähi varasema avastamisega võib kaasneda ka kokkuhoid ravikuludes, kui vähiravi on varasemas staadiumis odavam võrreldes hilisemaga.



## 6.2. Kulutõhususe analüüside tulemused

Tabelis 6 on esitatud kopsuvähi sõeluuringuga kaasnev tervisevõit ja täiendkulu tõhususe määr võrreldes sõeluuringu puudumisega, tuginedes 24 uuringu tulemustele. Tervisetulemitest eelistati võimaluse korral QALYt, mille puhul arvestatakse kahe sekkumise võrdlemisel peale eluea veel elukvaliteediga. Näiteks võimaldab QALY paremini arvesse võtta sõeluuringu võimalikku kahju, nagu ülediagnoosimine või valepositiivsed tulemused, mis mõjutavad eelkõige elukvaliteeti.

Sõeluuringuga võideti 0,001–0,08 QALYt ja 0,01–0,087 eluaastat inimese kohta, täiendkulu tõhususe määr varieerus uuringutes vahemikus 1070 – 157 980 eurot võidetud QALY kohta ja 12 490 – 567 280 eurot võidetud eluaasta kohta. Analüüsitav sõeluuringu strateegia või vähemalt üks strateegiatest osutus kulutõhusaks 20 uuringus 24-st (sh 11 uuringus 14-st, kus vaatluse all oli üks sõeluuringu strateegia, ja 9 uuringus 10 uuringust, kus vaatluse all oli rohkem kui üks strateegia), võttes aluseks piirmäär 40 000 eurot võidetud tervisetulemi ühiku kohta [111,112]. Kahes uuringus kolmest, kus ICER oli palju kõrgem 40 000 euro piirmäärast, tehti analüüs ühiskonna perspektiivist, s.o arvesse võeti ka patsientide ja hooldajate aja- ja sõidukulused.

**Tabel 6.** Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus võrreldes sõeluuringu puudumisega

Autor, aasta, viide	Riik	Võit tervise- tulemis, inimese kohta	Täiendkulu tõhususe määr (2020 eurodes)
<i>Tervisetulem QALYdes</i>			
Jaine 2020 [87]	Uus-Meremaa	0,067	30 085
Veronesi 2020[98]	Itaalia	0,080	3592
Criss 2019 [104]	USA	0,002	30 808 – 60 551 <sup>a</sup>
Toumazis 2019 [105]	USA	0,007–0,029	26 999 – 50 963 <sup>a</sup>
Hinde 2018 [106]	Suurbritannia	–	12 160
Hofer 2018 [102]	Saksamaa	0,040	33 004
Kumar 2018 [107]	USA	–	40 270
Snowsill 2018 [3]	Suurbritannia	0,001	34 019 – 48 349 <sup>a</sup>
Wade 2018 [108]	Austraalia	0,007	157 634
Yang 2017 [109]	Taiwan	–	13 389
Field 2016 [101]	Suurbritannia	0,030	10 699
Goffin 2015 [110]	Kanada	–	35 918 – 61 812 <sup>a</sup>

Autor, aasta, viide	Riik	Võit tervise- tulemis, inimese kohta	Täiendkulu tõhususe määr (2020 eurodes)
Black 2014 [88]	USA	0,020	64 006
Shmueli 2013 [89]	Iisrael	0,059	1072
Villanti 2013 [90]	USA	–	19 833
McMahon 2011 [92]	USA	–	102 829 – 157 982 <sup>a</sup>
Cressman 2017 [93]	Kanada	0,032	14 791
<i>Tervisetulem eluaastates</i>			
Du 2020 [94]	Holland	0,049–0,087	17 700 – 32 400 <sup>a</sup>
Tomonaga 2018 [95]	Šveits	0,010–0,038	27 427 – 53 123 <sup>a</sup>
Ten Haaf 2017 [103]	Kanada	0,013–0,032	27 840 – 45 896 <sup>a</sup>
Treskova 2017 [96]	Saksamaa	–	18 413 – 22 937 <sup>a</sup>
Pyenson 2014 [97]	USA	–	12 491
Tabata 2014 [99]	Jaapan	–	34 025 – 567 278 <sup>b</sup>
Pyenson 2012 [100]	USA	–	13 247

Märkus: <sup>a</sup> tulemus sõltub sõeluuringu strateegiast (ainult optimaalsed strateegiad), <sup>b</sup> tulemus sõltub soost ja vanusest, tervisevõit pole esitatud inimese kohta. QALY – kvaliteetsed eluaastad.

Sõeluuringu strateegiaid võrreldi omavahel kuues uuringus, viies uuringus võrreldi erinevaid sõeluuringu strateegiaid sõeluuringu puudumisega (vt tabel 7). Kuna mitme sekkumise võrdlemisel peetakse korrektseks sekkumiste omavahelist võrdlust, mitte võrdlust standarddraviga (ingl *fully incremental analysis*, [113]), keskendutakse järgmisena kuuetele esimesele uuringule ja ülejäänud uuringud esitatakse vaid tabelis. Sõeluuringu strateegiate komponente analüüsitakse eraldiseisvalt, arvestamata nende koosmõjuga. Sõeluuringu strateegiate kulutõhusust hinnati 40 000 euro piirmäära juures.

Sõeluuringu intervalli puhul osutus sagedamini kulutõhusaks kaheaastane intervall (neli uuringut kuuest), aastane intervall oli kulutõhus vaid ühes uuringus kuuest. Teisi sõeluuringu intervalle analüüsiti harvem ja seega olid need ka harvem kulutõhusad.

Sõeluuringu vanusepiiride tulemused varieeruvad. Sagedamini saab kulutõhusaks lugeda strateegiaid, kus sõeluuring algas 55- (kolm uuringut viiest) või 60-aastaselt (viis uuringut viiest), 50-aastaselt skriinimise alustamine on kulutõhus vaid ühe uuringu tulemuste põhjal neljast. Sõeluuringu 75-aastaselt lõpetamine oli kulutõhus neljas uuringus ja 80-aastaselt vaid kahes uuringus viiest. Ühes uuringus analüüsiti ka strateegiaid, kus sõeluuring lõpetatakse 70-aastaselt, ja selle uuringu põhjal on

kulutõhusad just ainult 70-aastaselt skriinimise lõpetamise strateegiad. Hilisem lõpetamise vanus (85 aastat) oli vaatluse all vaid kahes uuringus, kuid kummagi tulemuste põhjal ei osutu sellised strateegiad kulutõhusaks.

Suitsetamisega seotud kaasamise kriteeriume analüüsiti kolmes uuringus. Üldjuhul on kulutõhusad strateegiad, kus kaasatakse intensiivsema suitsetamiskäitumisega inimesi (suitsetanud vähemalt 40 pakk-aastat või 30–35 aastat) ja inimesi, kellel on loobumisest möödunud vähem aega (valdavalt kuni 10 aastat).

Snowsill 2018 [3] uuringus eristati analüüsitavaid sõeluuringu strateegiaid ka riskihindamise instrumendi (LLPv2) lävendi põhjal ja kulutõhusaks saab pidada strateegiat, kus kaasatakse inimesi, kelle kopsuvähi viie aasta risk on vähemalt 3%. Kumar 2018 [107] analüüsis võrreldi NLST-põhist sõeluuringut sõeluuringu puudumisega kümnes riski põhjal eristatud kohordis, kus kopsuvähi riski hinnati retrospektiivsetel andmetel. Selle uuringu põhjal oleks kulutõhus sõeluuringusse kutsuda vaid 2–3 kõrgeimas detiilis olevad inimesed. Kahjuks ei leitud uuringuid, kus hinnatakse sõeluuringule riskihindamise lisamise kulutõhusust võrreldes ilma riskihindamiseta.

**Tabel 7.** Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus võrreldes alternatiivse sõeluuringu strateegiaga

Autor, aasta	Inter- vall <sup>a</sup>	Algus	Lõpp	Suitsetamine <sup>b</sup>	Muu	n	ICER (2020 EUR), kõik optimaalsed strateegiad	Kulutõhusad strateegiad <sup>c</sup>
<i>Strateegiate omavaheline võrdlus</i>								
Du 2020 [94]	A/B	50–60	75–85	≥ 20 p/a		18	17 700 – 1 911 000	B-60-75, B-55-75 ja B-55-80
Toumazis 2019 [105]	A/B	50–65	70–80	≥ 20–40 p/a, ≤ 10–20 a		199	26 999 – 103 991	B-60-70-40-10, B-55-69-40-10, B-55-69-40-15 ja B-50-70-40-10
Tomonaga 2018 [95]	A/B/T	50–60	75–85	≥ 10–40 p/a või ≥ 20–35 a, ≤ 10–20 a		648	31 083 – 126 639	T-60-75-40-10, B-60-75-40-10, B-60-80-40-10, T-60-75-30/35-10, B-60-80-30/35-10 ja B-60-80-30/35-10
Snowsill 2018 [3]	Si/Tr/ A/B	55–60	75–80	–	LLPv2 ≥ 3–5%	48	34 019 – 115 083	S-60-75-3%
Ten Haaf 2017 [103]	A/B	50–60	75–80	≥ 20–40 p/a või 20–35 a, ≤ 10–20 a		576	29 360 – 92 353	A-60-75-40-10, A-55-75-40-10 ja A-55-75-30-10
Goffin 2016 [91]	A/B	55	74	≥ 30 p/a, ≤ 15 a		2	222 188	üleaastane
<i>Strateegiate võrdlus sõeluuringu puudumisega</i>								
Criss 2019 [104]	A	55	74–80	≥ 30 p/a, ≤ 15 a			30 808 – 60 551	lõpetamise vanus 74
Kumar 2018 [107]	A	55	74	≥ 30 p/a, ≤ 15 a	riski- detsiil	2	35 572 – 50 338	2-3 kõrgemat riskidetsiili
Goffin 2015 [110]	A	55	74	≥ 20–40 p/a	voorude arv		35 918 – 61 812	40 p/a piiramata voorude arvuga
Tabata 2014 [99]	A	55	74	–	sugu		34 025 – 567 278	70–74 a mehed
McMahon 2011 [92]	A	50–70	70–74	≥ 20–40 p/a	sugu		102 829 – 157 982	ükski analüüsitud strateegia

Märkus: <sup>a</sup> A iga-aastane, B üleaastane, T üle kahe aasta, Si ühekordne, Tr kolm korda; <sup>b</sup> suitsetamise intensiivsus pakk-aastates, aeg loobumisest aastates; <sup>c</sup> üldjuhul tähistatud: intervall–sõeluuringu algus–sõeluuringu lõpp–suitsetamise intensiivsus (pakk)aastates–aeg loobumisest, v.a Snowsill 2018, kus: intervall–sõeluuringu algus–sõeluuringu lõpp–LLPv2 lävend. n – strateegiate arv.

### 6.3. Kokkuvõtte sõeluuringu kulutõhususest

Aastatel 2010–2020 avaldatud uuringutes, kus analüüsiti kopsuvähi sõeluuringut MDKTga võrreldes sõeluuringu puudumisega, jäi täiendkulu tõhususe määr vahemikku 1070 – 157 980 eurot võidetud QALY kohta ja 12 490 – 567 280 eurot võidetud eluaasta kohta. Kasutades piirmäära 40 000 eurot võidetud tervisetulemi ühiku kohta, oli sõeluuring või vähemalt üks selle strateegia kulutõhus 20 uuringus 24-st. Tulemusi ei saa otseselt võrrelda varasemate süstemaatiliste ülevaadetega kulutõhususe kohta [1–3], kuna neisse kaasati uuringud, milles sõeluuringu efektiivsus põhines hinnangutel või väikesemahulistel kohortuuringutel. Samuti on palju kulutõhususe uuringuid (nt 2017–2020 avaldati kümme artiklit), mis jäid varasematest ülevaadetest välja.

Tuginedes uuringutele, kus omavahel võrreldi kopsuvähi sõeluuringu eri strateegiaid, on Eesti kriteeriumite põhjal kulutõhus pigem pikem kui aastane sõeluuringu intervall, sõeluuringu alustamine 55- või 60-aastaselt, lõpetamine 75-aastaselt ning rangemad kriteeriumid suitsetamiskäitumise kohta (suitsetamise staaž vähemalt 40 pakk-aastat, maksimaalselt 10 aastat suitsetamisest loobumisest).

Kopsuvähi riski hindamise kulutõhususe kohta on vähem infot ja süstemaatilise otsinguga ei leitud ühtegi uuringut, kus oleks analüüsitud  $PLCO_{M2012}$  lisamise kulutõhusust võrreldes ilma riskihindamiseta sõeluuringu või sõeluuringu puudumisega. Ten Haaf jt (2010) uuringus [114] võeti vaatluse alla eri sõeluuringustrateegiate, mh riskihindamist (ka  $PLCO_{M2012}$  abil) sisaldavate strateegiate tulemuslikkus võrreldes ilma riskihindamiseta. Autorid järeldasid, et riskihindamise abil sihtrühma kitsendamine võimaldab palju rohkem vältida kopsuvähi surmasid, kuid võidetud eluaastates oli kasu tagasihoidlikum, sest selekteeritakse pigem vanemaealisi. Uuringus keskenduti siiski ainult tervisetulemitele ja kõrvale jäeti strateegiatega kaasnevad kulud. Kumar 2018 [107] analüüsis näidati siiski, et sõeluuring on seda kulutõhusam, mida suurema kopsuvähiriskiga isikutel seda rakendatakse.

Kulutõhususe analüüside tulemuste üldistamisel tuleb olla ettevaatlik, sest epidemioloogiline olukord, kopsuvähi ravi tulemuslikkus ja ravikulud on riigiti erinevad. Intuitiivselt, mida sagedasem on kopsuvähi levimus ning mida efektiivsem ja odavam on I staadiumi vähi ravi võrreldes hilisema staadiumi vähi raviga, seda kulutõhusam on sõeluuring. Maaailma mastaabis on Eestis kopsuvähki haigestumus pigem suur, eriti võrreldes riikidega, kus seni kulutõhususe analüüsi on tehtud [115]. See lubab arvata, et kopsuvähi sõeluuring, eelkõige optimaalse strateegia korral, võiks olla kulutõhus ka Eestis.

## 7. Kopsuvähi sõeluuringu kavand

Praeguseks ajaks on kogunenud piisavalt tõendusmaterjali kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse kohta [34,41–43], samuti soovivad sõeluuringut paljud rahvusvahelised erialaorganisatsioonid [54,55,65,66,69–73,75–77]. Siiski tuleb enne kopsuvähi sõeluuringu üleriigilist alustamist Eestis korraldada teostatavusuuringud ja piirkondlik katseprojekt, sest ei ole teada, millise ülesehituse ja korraldusega sõeluuring on maksimaalse efektiivsusega ja samas ka reaalselt elluviidav.

Piirkondliku katseprojekti tulemuste võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad usaldusväärsed sisendid tegeliku tervisevõidu, sõeluuringu korralduse ja kulu- tõhususe hindamiseks Eesti tingimustes.

Katseprojekti tulemuste ja rahvusvaheliste teadusuuringute alusel on võimalik kokku leppida lõplik kopsuvähi sõeluuringu korraldus ning kordusuuringute rütm eri vanuses ja erineva riskiskooriga isikutele.

### Katseprojekti eesmärgid

Peamiseks eesmärgiks on hinnata kopsuvähi sõeluuringu teostatavust:

- sihtrühma valmisolekut osaleda sõeluuringu erinevates etappides sõltuvalt vanusest, elukohast ja teistest sotsiaalsetest tunnustest (haridus, emakeel, töötav või pensionär).
- riskihindamise mudeli võimekust identifitseerida suure riskiga isikuid;
- MDKT leiu hindamise protokoll;
- infovahetust sõeluuringu osapoolte vahel;
- kutsutud isikute liikumist ja haigete raviteekonda;
- perearstikeskustes lisanduvat töökoormust ja võimekust sõeluuringus osalemiseks;
- sõeluuringu ja jätku-uuringute tegelikke kulusid.

Kui katseprojekt korraldada esinduslikul ja kõigsel valimil, on võimalik hinnata selle mõju kopsuvähi avastamisele:

- võrrelda katseprojekti käigus tuvastatud kopsuvähkide arvu tavapraktikaga;
- võrrelda katseprojekti käigus tuvastatud kopsuvähkide staadiumite jaotust tavapraktikaga.

Efektiivsuse võrdlemisel kirjeldavad tavapraktikat samal ajavahemikul ülejäänud Eestis leitud kopsuvähi juhud ja andmed eelmiste aastate kohta.

## Sõeluuringust oodatav tervisevõit

Kopsuvähk on üks suurimaid vähihaigestumuse ja -suremuse põhjuseid Eestis [6]. Kuna kopsuvähki haigestudes on sümptomid minimaalsed, avastatakse enamik kopsuvähke ka Eestis kaugelearenenud staadiumis (41%), kus viie aasta elulemus on ainult 1% [19,23].

Sõeluuring võimaldaks kontrollida suurendatud kopsuvähiriskiga isikuid ja avastada kopsuvähk enne haigustunnuste teket. Lokaalses staadiumis avastatud kopsuvähi viie aasta elulemus on 55% [23] ja Eestis on lokaalse kopsuvähi elulemus viimasel aastakümnel paranenud 20% võrra, eeskätt kirurgiliselt ravitud patsientide osakaalu suurenemise tõttu [19].

Eelduste kohaselt on sõeluuringu alustamisega Eestis juba esimese aasta jooksul võimalik sõeluuringus osaleva kohordil tuvastada rohkem kopsuvähki võrreldes tavapraktikaga. Kui NELSONi uuringus oli vaja ühe kopsuvähist tingitud surma ärahoidmiseks skriinida 92–133 isikut uuringuvooruses [71], siis riskimudelit kasutades peaks ühe kopsuvähi leidmiseks skriinima sellest tasemest vähem.

Sõeluuringu abil peaks olema võimalik rohkem kopsuvähke leida varasemas staadiumis. NELSONi uuringus leiti sõeluuringuga 46% võrra rohkem I staadiumi kopsuvähke ning 37% võrra vähem IV staadiumi kopsuvähke võrreldes sõeluuringu puudumisega [41]. Eelduste kohaselt on staadiuminihe Eestis samasugune kui NELSONi uuringus. Staadiuminihe võimaldab varajases staadiumis avastatud kopsuvähke ravida kirurgiliselt ning selle võrra väheneb keemiaravi vajadus kuni veerandi võrra, mis omakorda vähendab ravikulusid.

## Sihtrühma riskipõhine hindamine

Kopsuvähi sõeluuringu potentsiaalne sihtrühm – igapäevased suitsetajad ja hiljuti suitsetamisest loobunud vanuses 55–74 eluaastat – on Eestis ligikaudu 130 000 isikut ning nende kõigi iga-aastane kutsumine sõeluuringusse ei pruugi olla Eesti tervishoiusüsteemile jõukohane.

Nii sõeluuringu efektiivsuse suurendamiseks kui ka kulude kokkuhoiuks on vaja sihtrühma riskipõhiselt kitsendada, kuid riskipõhise lähenemise kohta ei ole maailmas ühtset ja läbiproovitud seisukohta. Seetõttu on vajalik Eestis katsetada, kui hästi töötab tegelikult elus sõeluuringusse kaasamine vanuse ja suitsetamise staatuse (USPSTF kriteeriumid) ning riskiskoori  $PLCO_{M2012}$  alusel.

PLCO<sub>M2012</sub> mudelit on ravijuhendites soovitanud kasutada juhtivad erialaseltsid, sh European Society of Radiology (ESR) ja European Respiratory Society (ERS) [51,52] ning National Comprehensive Cancer Network [57]. Mitmes retrospektiivses uuringus on demonstreeritud selle riskimudeli paremust võrreldes NLST kaasamiskriteeriumitega [115,116], samuti on PLCO<sub>M2012</sub> mudel kasutusel enamikus käimasolevates kopsuvähi sõeluuringu projektides [74,76,77,81,117,118]. Kuna selle mudeli kasutegur ja kasutatavus Eesti tervishoiusüsteemis ei ole teada, on seda vaja teostatavusuuringus ja katseprojektis testida.

## Osapooled

Sõeluuringu teostatavuse ja efektiivsuse hindamiseks on katseprojekt otstarbekas korraldada piirkondlikuna, et saavutada sihtrühma kaetus ja esinduslikkus ning minimeerida kopsuvähi diagnostika väljaspool katseprojekti.

Kui eesmärgiks võtta 10% Eesti elanikest, sobib selleks Tartumaa, kus on piirkondlik kopsuhaiguste ravikeskus ja infrastruktuur (TÜ Kliinikum) sõeluuringus leitud positiivsete esmaste MDKT uuringute tulemuste lahendamiseks ja kopsuvähkide raviks.

Tartumaal on 94 pereearsti nimistut, millest 73 on Tartu linnas ja kaasata tuleks kõik 94 perearstikeskust, et hinnata variatsioone perearstikeskuste võimekuses sõeluuringu erinevate ülesannetega toimetulekuks.

Kolmandaks osapoolteks oleks TAI juures tegutsev Vähi Sõeluuringute Register, mille ülesandeks ei ole antud juhul projektipõhine andmekogumine, vaid osalemine infovahetuseks vajalike digilahenduste väljatöötamisel, et need haakuks tänaste ja tulevaste sõeluuringute vajadustega.

Katseprojekti osapoolteks oleks seega Tartumaa perearstikeskused, kes teostavad sihtrühma riskihindamise; TÜ Kliinikumi kopsukliinik, kus tehakse MDKT jt vajalikud uuringud ning TAI juures asuv Vähi Sõeluuringute Register, mis koon- dab andmed ja hindab sõeluuringu kasutegurit ning TAI projekti planeerimise ja elluviimise koordineerijana.

## Sihtrühma käsitus

1. Kopsuvähi sõeluuringu potentsiaalse sihtrühma moodustab pereõde, kes koostab nimekirja nimistusse kuuluvatest 55–74-aastastest isikutest. Kui perearsti infosüs-



teemi alusel on teada, et isik suitsetas viimase aasta jooksul, kutsutakse ta kindlasti kopsuvähi sõeluuringu visiidile pereõe juurde. Kui infosüsteemi alusel on kindel, et tegu on eluaegse mittesuitsetajaga, siis teda visiidile ei kutsuta. Kõik ülejäänud, kelle suitsetamiskogemus vastab helistamise käigus kriteeriumitele, kutsutakse kopsuvähi sõeluuringu visiidile.

2. Pereõe kopsuvähi sõeluuringu visiidi käigus täidetakse riskihindamise küsimustik PLCO<sub>M2012</sub>. Küsimustiku täitmise tulemusel selgub riskiskoor ning kui see on piirmäärast kõrgem ja/või isik täidab vanuse ja suitsetamise alusel kaasamiskriteeriumid, suunatakse isik MDKT uuringule TÜ Kliinikumi. Visiidi käigus broneeritakse sobiv aeg uuringuks.

*2a. Kopsuvähi risk sõltub eeskätt suitsetamisest, mistõttu kõik sõeluuringul osalejad suunatakse suitsetamisest loobumise nõustamisele. Suitsetamisest loobumise nõustamine on väga oluline, kuid seda ei saa käsitleda osana kopsuvähi sõeluuringust ega selle eelarvest.*

3. Kohe pärast MDKT uuringuaja kokkuleppimist saadab perearst isiku riskiskoori ja teised asjakohased andmed TÜ Kliinikumi kopsuvähi sõeluuringu koordinaatorile ning Vähi Sõeluuringute Registrile.

4. Kliinikumis tehtud MDKT tulemus saadetakse kohe perearstile ja Vähi Sõeluuringute Registrile. Kui MDKT uuringul ilmneb vähikahtlus, kutsub Kliinikumi kopsuvähi sõeluuringu koordinaator isiku kopsuarsti korralduste alusel asjakohastele jätku-uuringutele.

5. Kui MDKT tulemus on negatiivne ehk patoloogiat ei leita, informeerib Kliinikumi kopsuvähi sõeluuringu koordinaator sellest uuringul käinud isikut ja Kliinikum kutsub isiku kordusuuringule riskihinnangu põhjal.

6. Kui MDKT tulemus on ebaselge, informeerib kopsuvähi sõeluuringu koordinaator sellest uuringul käinud isikut ja lepib temaga kokku kordus-MDKT kolme kuu pärast.

7. Kui uuringule kutsutud isik ei ilmunud planeeritud ajal, helistab Kliinikumi kopsuvähi sõeluuringu koordinaator järgmisel päeval ja pakub uue aja uuringuks. Kui isik ei ole ka pärast uue aja broneerimist uuringul käinud, loetakse isik mitteosalenuks ning see teave saadetakse nii perearstile kui ka Vähi Sõeluuringute Registrile.

Kopsuvähi riskipõhise sõeluuringu sihtrühma kuuluvate isikute liikumist ja infovahetust sõeluuringu osapoolte vahel kirjeldab joonis 7.

## Eeltööd katseprojekti käivitamiseks

Siin alajaotuses esitatud kavand on mõeldud katseprojekti planeerimise algatamiseks ja seda tuleb rakendamiseks olulisel määral edasi arendada, sh läbi viia teostatavusanalüüse. Järgnev loetelu ettevalmistustöödest ei ole ammendav.

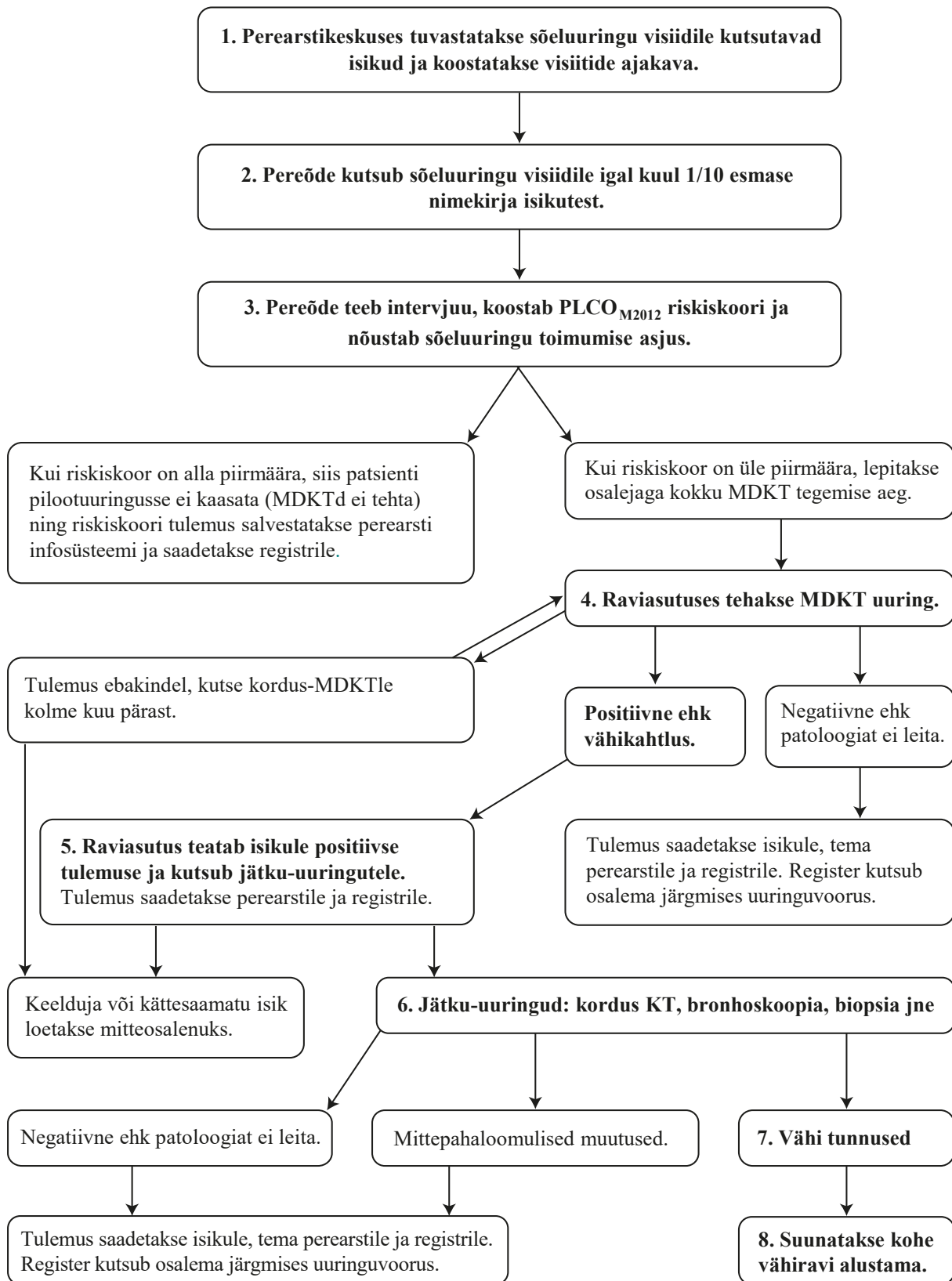
Perearstikeskustes (3-5) tuleks hinnata

- sõeluuringu sihtrühma puudutava info kättesaadavust ning praeguste/endiste suitsetajate arvu;
- sihtrühma tuvastamise võimalikkust ja ressursikulu;
- riskihindamise instrumendi  $PLCO_{M2012}$  kasutatavust ja arusaadavust sihtrühmale;
- sihtrühma valmisolekut minna MDKT uuringule;
- suitsetamisest loobumise nõustamise vajadust sihtrühmas;
- informeeritud nõusoleku sisu ja arusaadavust sihtrühmale.

TÜ Kliinikumis tuleks hinnata:

- MDKT uuringu kättesaadavust, ooteaegu, vajaliku personali hulka;
- MDKT uuringu leiu hindamise protokollid ja selle kasutatavust;
- MDKT uuringu erinevate tulemuste (negatiivne, ebaselge, positiivne) osakaalu ja neist tulenevate jätku-uuringute vajadust, samuti kasvaja staadiume diagnoosimisel;
- MDKT uuringu erinevate juhuleidude esinemissagedust ja koostada nende käsitlemise kava.

Eraldiseisev ülesanne on riskihindamise instrumendi  $PLCO_{M2012}$  valideerimine Eestis ning instrumendiga seotud autoriõiguste ja andmekaitse küsimuste lahendamine.



**Joonis 7.** Kopsuvähi sõeluuringu ülesehitus Eestis.

## 8. Järeldused ja soovitused

Raporti eesmärk oli hinnata madaladoosilise rindkere kompuutertomograafilise (MDKT) uuringu kasutegurit kopsuvähi varaseks avastamiseks enne haigustunuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning sõeluuringu rakendamise võimalusi ja kulusid Eestis.

Järeldused tuginevad teaduskirjandusel, rahvusvaheliste ravijuhendite soovitustel ja seni korraldatud sõeluuringute tulemustel. Teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel esitatakse soovitusena ettepanek alustada ettevalmistustöödega sõeluuringu katseprojekti käivitamiseks.

1. Teaduskirjandus MDKT kasutamise efektiivsuse kohta kopsuvähi sõeluuringutes näitab, et võrreldes tavapraktikaga leitakse sõeluuringu käigus rohkem kopsuvähi juhte. Kaugelearenenud kopsuvähke leitakse mitu korda vähem võrreldes sõeluuringu puudumisega ning erinevus tavapraktikaga on I ja II staadiumi kasvu arvel.

2. Kahes suures randomeeritud teadusuuringus vähenes MDKT uuringurühmas suremus kopsuvähki 20% võrra ja ühes uuringus vähenes ka üldsuresus. Teised teadusuuringud on väiksema kaasatud isikute arvuga ja pole suremuse vähenemist näidanud.

3. MDKT kasutamisel kopsuvähi sõeluuringus võib üheksa aasta perspektiivis ära hoida kuni kuus surma kopsuvähi tõttu 1000 sõeluuringu osaleja kohta (95% CI 2–9) ja pikendada mõne sõeluuringu osaleja eluiga.

4. Teaduskirjanduses kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta on täiendkulu tõhususe määr (ICER) 1070 – 157 980 eurot võidetud QALY kohta ja 12 490 – 567 280 eurot võidetud eluaasta kohta. Enamikus kulutõhususe analüüsides (20 uuringus 24-st) oli ICER vähem kui 40 000 eurot ühe tervisetulemi ühiku kohta, mistõttu võib kopsuvähi sõeluuring optimaalse strateegia korral olla kulutõhus ka Eestis.

5. Teadaolevalt ei ole praegu ühtegi üleriiklikku kopsuvähi sõeluuringut algatatud, kuid kopsuvähi sõeluuringu programme on USA ja Kanada eri osariikides ning mõnes Suurbritannia linnas. Reaalses elus on osutunud probleemiks sihtühma vähenemise osalemismäär, mis võib olla seotud suitsetajate soovimatusega riske tunnistada.

6. Kuigi MDKT uuring ise on võrdlemisi ohutu, põhjustavad terviseriski (ülediagnoosimine ja üleravimine) ebakindlad esmase MDKT uuringu tulemused. Vaja on

teha kuni 15 sõeluuringust tulenevat invasiivset protseduuri iga 1000 sõeluuringus osaleja kohta ja sellest tulenevad võimalikud tüsistused vähendavad sõeluuringu üldist kasutegurit.

7. Esmaste valepositiivsete tulemuste ja terviseriskide vähendamiseks tuleb kaasata sõeluuringusse ainult kopsuvähi suure haigestumisriskiga isikud ja selleks on kasutusel mudel  $PLCO_{M2012}$ , mis arvestab ka teiste riskidega peale suitsetamise ja vanuse.

## Soovitused

Enne kopsuvähi sõeluuringu üleriigilise käivitamise otsustamist Eestis on mõistlik korraldada teostatavusuuringud ja piirkondlik katseprojekt, sest ei ole teada, millise ülesehituse ja korraldusega sõeluuring on maksimaalse efektiivsusega ning ka reaalselt elluviidav.

1. Ettepanek on katseprojekt korraldada Tartumaal, mis moodustab 10% Eesti elanikest. Sõeluuringu käigus peaks olema võimalik tuvastada kopsuvähki rohkem ja varasemas staadiumis võrreldes tavapraktikaga ning riskipõhise käsitluse efektiivsuse hindamiseks võrreldakse Tartumaal leitud vähijuhtude arvu kopsuvähi esmashaigestumisega ülejäänud Eestis, samuti varasemate aastate haigestumisega Tartumaal.

2. Katseprojektis osalevad perearstikeskused, kes teevad esmase valiku sihtrühma isikutest, TÜ Kliinikumi kopsukliinik, kus tehakse vajalikud uuringud, ning TAI juures asuv Vähi Sõeluuringute Register, mis koondab andmed ja hindab sõeluuringu kasutegurit.

3. Sõeluuringu potentsiaalse sihtrühma isikud kutsuvad pereõde kopsuvähi sõeluuringu visiidile, mille käigus täidetakse  $PLCO_{M2012}$  riskihindamise küsimustik.

4. Kui riskiskoor ületab piirmäära, suunatakse isik MDKT uuringule TÜ Kliinikumi ja edasine isiku liikumine sõltub MDKT tulemustest.

5. Riskiskoori ja teised asjakohased andmed saadavad perearst ja TÜ Kliinikum Vähi Sõeluuringute Registrile, mis koondab andmed sõeluuringus osalejate kohta ning võrdleb neid sõeluuringus mitteosalenud rahvastiku kopsuvähi haigestumise näitajatega.

6. Katseprojekti tulemuste võrdlusel ülejäänud Eesti andmetega tekivad usaldusväärsed sisendid tegeliku sõeluuringu sihtrühma suuruse kohta, samuti tervisevõidu hindamiseks ja kulutõhususe arvutamiseks Eesti tingimustes.

7. Katseprojektis kutsutakse ühe aasta jooksul ühekordsele läbivaatusele kõik suitsetajad ja viimase 15 aasta jooksul suitsetamisest loobunud vanuses 55–74 eluaastat. Projekti tulemuste ja teadusuuringute alusel on tarvis kokku leppida kordusuuringute rütm eri vanuses ja eri riskiskooriga isikutele.

## Kasutatud kirjandus

1. Raymakers AJN, Mayo J, Lam S, FitzGerald JM, Whitehurst DGT, Lynd LD. Cost-Effectiveness Analyses of Lung Cancer Screening Strategies Using Low-Dose Computed Tomography: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* 2016;14:409–18. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0226-5>.
2. Puggina A, Broumas A, Ricciardi W, Boccia S. Cost-effectiveness of screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic literature review. *Eur J Public Health* 2016;26:168–75. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv158>.
3. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2018;22:1–276. <https://doi.org/10.3310/hta22690>.
4. Statistikaamet. IA023: TARBIJAHINDADE HARMONEERITUD INDEKS, 2005 = 100(KUUD). Statistika andmebaas 2020. [https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus\\_\\_hinnad/IA023](https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus__hinnad/IA023) (accessed November 13, 2020).
5. Eesti Pank. Euro päevakursid | Eesti Pank n.d. <https://www.eestipank.ee/valuutakursid> (accessed November 13, 2020).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
7. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer 2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz051>.
8. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000;82:227–33.
9. European Cancer Information System. Lung cancer incidence and mortality 2020 2020. [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-AE27\\$4-1\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-7\\$2-All\\$CEstByCancer\\$X0\\_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE27](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AE27$4-1$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-7$2-All$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27) (accessed December 9, 2020).
10. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. 2019. [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/) (accessed August 11, 2020).
11. Inamura K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Front Oncol* 2017;7:193–200. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00193>.
12. Ruuge M, Matsi A, Oja L. Eesti Terviseuuring 2014. Metoodikaülevaade. 2019.
13. Aareleid T, Zimmermann ML, Baburin A, Innos K. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: A nationwide population-based study. *BMC Cancer* 2017;17. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3605-x>.

14. Reile R, Tekkel M, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2018. Tallinn: 2019.
15. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, et al. Lifetime Smoking History and Risk of Lung Cancer: Results From the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1201–7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy041>.
16. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. Statistika andmebaas RV021: Rahvastik – Rahvastikunäitajad ja koosseis. n.d.
17. Jaal J, Mägi M. Viimaste aastakümnete suundumused kopsuvähi epidemioloogias. *Eesti Arst* 2010;89:5–12.
18. Laisaar T. Torakaalkirurgia-onkoloogia: Kopsuvähi uus TNM klassifikatsioon (8. versioon). *Eesti Arst* 2017;96:36–9.
19. Innos K, Oselin K, Laisaar T, Aareleid T. Patterns of survival and surgical treatment in lung cancer patients in Estonia by histologic type and stage, 1996–2016. *Acta Oncol (Madr)* 2019;58:1549–56. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1637539>.
20. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
21. Tervise Arengu Instituut. Ühe ja viie aasta suhteline vähielulemus koos 95% usaldusintervalliga (UI) Eestis 2005–2009. 2009.
22. Tervise Arengu Instituut. Vähielulemus Eestis 2012–2016. 2019.
23. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: 2020.
24. Shi CL, Zhang XY, Han BH, He WZ, Shen J, Chu TQ. A clinicopathological study of resected non-small cell lung cancers 2 cm or less in diameter: A prognostic assessment. *Med Oncol* 2011;28:1441–6. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9632-y>.
25. Mäkitaro R, Pääkko P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. *Eur Respir J* 2002;19:1087–92. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00048302>.
26. Rajappa S, Gundeti S, Talluri MR, Digumarti R. Chemotherapy for advanced lung cancer: A 5-year experience. *Indian J Cancer* 2008;45:20–6. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.40642>.
27. Shi J.-G, Shao H.-J., Jiang F.-E., Huang Y.-D. Role of radiation therapy in lung cancer management – a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3217–22.
28. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *ESMO Guidel Comm* 2018;29:iv192–237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
29. Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEL, Dingemans A-M. Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept. *Front Med* 2020;7:90. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00090>.
30. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ova-



- rian (PLCO) randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc* 2011;306:1865–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>.
31. Marcus P, Bergstrahl E, Fagerstrom R. Lung Cancer Mortality in the Mayo Lung Project: Impact of Extended Follow-up | *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* | Oxford Academic. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1308–16.
  32. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002;19:722–42. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00280002>.
  33. Kubo T, Ohno Y, Takenaka D, Nishino M, Gautam S, Sugimura K, et al. Standard-dose vs. low-dose CT protocols in the evaluation of localized lung lesions: Capability for lesion characterization-iLEAD study. *Eur J Radiol Open* 2016;3:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2016.03.002>.
  34. 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>.
  35. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221–9.
  36. Huber A, Landau J, Ebner L, Bütikofer Y, Leidolt L, Brela B, et al. Performance of ultra-low-dose CT with iterative reconstruction in lung cancer screening: limiting radiation exposure to the equivalent of conventional chest X-ray imaging. *Eur Radiol* 2016;26:3643–52. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4192-3>.
  37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). EarlyCDT-Lung for cancer risk classification of indeterminate pulmonary nodules Medtech innovation briefing. 2020.
  38. Sullivan F, Schembri S. PL02.03 Early Detection of Cancer of the Lung Scotland (ECLS): Trial Results. *J Thorac Oncol* 2019;14:S5. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.056>.
  39. Sozzi G, Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res* 2014;3:139–48. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.06.04>.
  40. Bianchi F, Nicassio F, Marzi M, Belloni E, Dall'Olio V, Bernard L, et al. A serum circulating miRNA diagnostic test to identify asymptomatic high-risk individuals with early stage lung cancer. *EMBO Mol Med* 2011;3:495–503. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100154>.
  41. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med* 2013;369:920–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208962>.
  42. 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>.
  43. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2009;361:1–5.
  44. Van Iersel CA, De Koning HJ, Draisma G, Mali WPTM, Scholten ET, Nackaerts K, et al. Risk-based selection from the general population in a screening trial: Selection crite-

- ria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). *Int J Cancer* 2007;120:868–74. <https://doi.org/10.1002/ijc.22134>.
45. Yousaf-Khan U, Van Der Aalst C, De Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Walter J, et al. Risk stratification based on screening history: The NELSON lung cancer screening study. *Thorax* 2017;72:819–24. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209892>.
  46. Yousaf-Khan U, Van Der Aalst C, De Jong PA, Heuvelmans M, Scholten E, Lammers JW, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: The effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax* 2017;72:48–56. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208655>.
  47. Horeweg N, Van Der Aalst CM, Vliegenthart R, Zhao Y, Xie X, Scholten ET, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: Three rounds of the NELSON trial. *Eur Respir J* 2013;42:1659–67. <https://doi.org/10.1183/09031936.00197712>.
  48. Van't Westeinde SC, De Koning HJ, Thunnissen FB, Oudkerk M, Groen HJM, Lammers J-WJ, et al. The Role of the (18)F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Scan in the Netherlands Leuven Longkanker Screenings Onderzoek Lung Cancer Screening Trial. vol. 6. 2011. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182286d0b>.
  49. Cancer Australia. Lung Cancer Screening enquiry. 2019 n.d. <https://canceraustralia.gov.au/about-us/lung-cancer-screening-enquiry> (accessed June 4, 2020).
  50. Cancer Care Ontario. Lung cancer screening pilot for people at high risk. n.d. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/cancer-continuum/screening/lung-cancer-screening-pilot-people-at-high-risk> (accessed May 4, 2020).
  51. Canadian Partnership Against Cancer. Lung Cancer Screening in Canada: Environmental Scan. 2018.
  52. University of Calgary. Alberta lung cancer screening program. 2015. <https://www.ucalgary.ca/lungscreening/home/lung-cancer-screening-study> (accessed May 4, 2020).
  53. British Columbia Cancer Agency. The British Columbia lung screen trial. 2016. <http://www.bccancer.bc.ca/our-research/participate/lung-health>.
  54. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013;368:728–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal211776>.
  55. 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>.
  56. Evans W, Darling G, Miller B, Cameron E, Yu M, Tammemagi M. OA09.02 Acceptance of Smoking Cessation Services in Cancer Care Ontario's Lung Cancer Screening Pilot for People at High Risk. *J Thorac Oncol* 2018;13:S341. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.282>.
  57. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Implementing lung cancer screening: Baseline results from a community-based “Lung Health Check” pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019;74:405–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211377>.

58. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Atack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, et al. Second round results from the Manchester a “Lung Health Check” community-based targeted lung cancer screening pilot. *Thorax* 2019;74:700–4. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212547>.
59. NHS England. Standard Protocol prepared for the Targeted Lung Health Checks Programme 2019:30.
60. Crosbie P, Balata H, Evison M. Second round results from the Manchester ‘Lung Health Check’ community-based targeted lung cancer screening pilot supplementary. *Thorax* 2019;74:1–4.
61. Manchester University NHS Foundation Trust. MFT launches ‘Lung Health Checks’ to help improve lung cancer survival rates. 2019 n.d. <https://mft.nhs.uk/2019/03/25/lung-health-check-launch/> (accessed May 20, 2020).
62. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Hou L, et al. Lung cancer screening, version 3.2018. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2018;16:412–41. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0020>.
63. American Lung Association. Access to Lung Cancer Screening in Medicaid. 2019.
64. Jemal A, Fedewa SA. Lung cancer screening with low-dose computed tomography in the United States - 2010 to 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1278–81. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6416>.
65. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330–8.
66. De Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, Ten Haaf K, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: A comparative modeling study for the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 2014;160:311–20. <https://doi.org/10.7326/M13-2316>.
67. American Academy of Family Physicians. Clinical Preventive Service Recommendation: lung cancer. 2013 n.d. <https://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/lung-cancer.html> (accessed June 5, 2020).
68. The US Preventive Services Task Force. Draft Recommendation: Lung Cancer: Screening | United States Preventive Services Taskforce 2020. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/lung-cancer-screening-2020#bootstrap-panel--3> (accessed September 26, 2020).
69. American Lung Association. Guidance on Lung Cancer Screening. 2017.
70. 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>.
71. 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).

72. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2015;25:2519–31. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3697-0>.
73. 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>.
74. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms 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>.
75. 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>.
76. Care CTF on PH. Recommendations on screening for lung cancer. *Cmaj* 2016;188:425–32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>.
77. 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.
78. 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>.
79. Kaaks R, Hüsing A, Fortner RT. Selecting high-risk individuals for lung cancer screening; the use of risk prediction models vs. simplified eligibility criteria. *Ann Transl Med* 2017;5:406–406. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.07.14>.
80. van der Aalst CM, ten Haaf K, de Koning HJ. Lung cancer screening: latest developments and unanswered questions. *Lancet Respir Med* 2016;4:749–61. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30200-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30200-4).
81. Usman Ali M, Miller J, Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med (Baltim)* 2016;89:301–14. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.04.015>.
82. Heleno B, Siersma V, Brodersen J. Estimation of Overdiagnosis of Lung Cancer in Low-Dose Computed Tomography Screening: A Secondary Analysis of the Danish Lung Cancer Screening Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:1420–2. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.3056>.
83. Brodersen J, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosis: How cancer screening can turn indolent pathology into illness. *APMIS* 2014;122:683–9. <https://doi.org/10.1111/apm.12278>.
84. Ten Haaf K, De Koning HJ. Overdiagnosis in lung cancer screening: Why modelling is essential. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:1035–9. <https://doi.org/10.1136/jech-2014-204079>.
85. Van Den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, Th Scholten E, Prokop M, De Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102:27–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605459>.

86. European Network for Health Technology Assessment. Rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment LUNG. 2020.
87. Jaine R, Kvizhinadze G, Nair N, Blakely T. Erratum: Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand (Lung Cancer (2018) 124 (233–240), (S0169500218305208), (10.1016/j.lungcan.2018.08.004)). Lung Cancer 2020;144:99–106. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.010>.
88. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med 2014;371:1793–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312547>.
89. Shmueli A, Fraifeld S, Peretz T, Gutfeld O, Gips M, Sosna J, et al. Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: The Israeli experience. Value Heal 2013;16:922–31. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.05.007>.
90. Villanti AC, Jiang Y, Abrams DB, Pyenson BS. A Cost-Utility Analysis of Lung Cancer Screening and the Additional Benefits of Incorporating Smoking Cessation Interventions. PLoS One 2013;8:e71379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071379>.
91. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al. Biennial lung cancer screening in Canada with smoking cessation—outcomes and cost-effectiveness. Lung Cancer 2016;101:98–103. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.013>.
92. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC, et al. Cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer in the United States. J Thorac Oncol 2011;6:1841–8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822e59b3>.
93. Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, Evans WK, Leighl NB, Goffin JR, et al. The Cost-Effectiveness of High-Risk Lung Cancer Screening and Drivers of Program Efficiency. J Thorac Oncol 2017;12:1210–22. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.021>.
94. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: a microsimulation modelling study. Eur J Cancer 2020;135:121–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>.
95. Tomonaga Y, ten Haaf K, Frauenfelder T, Kohler M, Kouyos RD, Shilaih M, et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking—A modelling study. Lung Cancer 2018;121:61–9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.05.008>.
96. Treskova M, Aumann I, Golpon H, Vogel-Claussen J, Welte T, Kuhlmann A. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: A microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. BMC Med 2017;15:162. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0924-3>.
97. Pyenson BS, Henschke CI, Yankelevitz DF, Yip R, Dec E. Offering lung cancer screening to high-risk medicare beneficiaries saves lives and is cost-effective: An actuarial analysis. Am Heal Drug Benefits 2014;7:272–81.

98. Veronesi G, Navone N, Novellis P, Dieci E, Toschi L, Velutti L, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer* 2020;143:73–9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.03.015>.
99. Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M. Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese smokers aged 55 to 74 years old - PubMed. *Hiroshima J Med Sci* 2014;63:13–22.
100. Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, Kahn H, Mulshine JL. An Actuarial Analysis Shows That Offering Lung Cancer Screening As An Insurance Benefit Would Save Lives At Relatively Low Cost. *Health Aff* 2012;31:770–9. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0814>.
101. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Whyne DK, Devaraj A, Brain KE, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: Baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161–70. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207140>.
102. Hofer F, Kauczor HU, Stargardt T. Cost-utility analysis of a potential lung cancer screening program for a high-risk population in Germany: A modelling approach. *Lung Cancer* 2018;124:189–98. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.036>.
103. ten Haaf K, Tammemägi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE, et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLOS Med* 2017;14:e1002225. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002225>.
104. Criss SD, Cao P, Bastani M, ten Haaf K, Chen Y, Sheehan DF, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States. *Ann Intern Med* 2019;171:796–804. <https://doi.org/10.7326/M19-0322>.
105. Toumazis I, Tsai EB, Ayca Erdogan S, Han SS, Wan W, Leung A, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening accounting for the effect of indeterminate findings. *JNCI Cancer Spectr* 2019;3. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz035>.
106. Hinde S, Crilly T, Balata H, Bartlett R, Crilly J, Barber P, et al. The cost-effectiveness of the Manchester ‘lung health checks’, a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer* 2018;126:119–24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.10.029>.
107. Kumar V, Cohen JT, Van Klaveren D, Soeteman DI, Wong JB, Neumann PJ, et al. Risk-targeted lung cancer screening a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2018;168:161–9. <https://doi.org/10.7326/M17-1401>.
108. Wade S, Weber M, Caruana M, Kang YJ, Marshall H, Manser R, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography for High-Risk Smokers in Australia. *J Thorac Oncol* 2018;13:1094–105. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.006>.
109. Yang SC, Lai WW, Lin CC, Su WC, Ku LJ, Hwang JS, et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan. *Lung Cancer* 2017;108:183–91. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.04.001>.

110. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, Fitzgerald NR, Memon S, Wolfson MC, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. *JAMA Oncol* 2015;1:807–13. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2472>.
111. Esperk M. Ravile seati rahaline piir 2017. <https://www.aripaev.ee/uudised/2017/05/30/ravile-seati-rahaline-piir> (accessed November 15, 2020).
112. Esperk M. Önn olla ravitud. 2017 n.d. <https://www.virtuaalkliinik.ee/uudised/2017/10/26/onn-olla-ravitud> (accessed November 15, 2020).
113. NICE. Guide to the methods of technology Guide to the methods of technology appr appraisal 2013 aisal 2013 Process and methods. 2013.
114. Ten Haaf K, Bastani M, Cao P, Jeon J, Toumazis I, Han SS, et al. A Comparative Modeling Analysis of Risk-Based Lung Cancer Screening Strategies. *J Natl Cancer Inst* 2020;112:466–79. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz164>.
115. The Cancer Atlas. Lung Cancer | The Cancer Atlas n.d. <https://canceratlas.cancer.org/the-burden/lung-cancer/> (accessed November 15, 2020).
116. Tammemagi MC, Church TR, Hocking WG, Silvestri GA, Kvale PA, Riley TL, et al. Evaluation of the lung cancer risks at which to screen ever- and never-smokers: screening rules applied to the PLCO and NLST cohorts.[Erratum appears in *PLoS Med*. 2015 Jan;12(1):e1001787; PMID: 25629614]. *PLoS Med / Public Libr Sci* 2014;11:e1001764. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001764>.
117. Tammemagi MC, Schmidt H, Martel S, McWilliams A, Goffin JR, Johnston MR, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30597-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30597-1).
118. University College London. The SUMMIT Study: A Cancer Screening Study - Tabular View - ClinicalTrials.gov 2019. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03934866> (accessed September 17, 2020).
119. Lim KP, Marshall H, Tammemägi M, Brims F, McWilliams A, Stone E, et al. Protocol and rationale for the international lung screening trial. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:503–12. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201902-102OC>.
120. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, Pinsky PF, Kramer BS, Prorok PC, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005;47:9–15. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.06.007>.
121. Infante M, Lutman FR, Cavuto S, Brambilla G, Chiesa G, Passera E, et al. Lung cancer screening with spiral CT. Baseline results of the randomized DANTE trial. *Lung Cancer* 2008;59:355–63. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.08.040>.
122. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, Bach K, Hansen H, Toennesen P, et al. The danish randomized lung cancer ct screening trial- overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol* 2009;4:608–14. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d98f>.

123. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72:825–31. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209825>.
124. Lopes Pegna A, Picozzi G, Mascalchi M, Maria Carozzi F, Carrozzi L, Comin C, et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009;64:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.07.003>.
125. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, Marchianò A, Sverzellati N, Morosi C, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:308–15. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328351e1b6>.
126. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Study design and results of the first screening round. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1475–86. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1228-9>.
127. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T, et al. The UK lung cancer screening trial: A pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess (Rockv)* 2016;20. <https://doi.org/10.3310/hta20400>.
128. ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, Han SS, Kong CY, Plevritis SK, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLOS Med* 2017;14:e1002277. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002277>.
129. Hüsing A, Kaaks R. Risk prediction models versus simplified selection criteria to determine eligibility for lung cancer screening: an analysis of German federal-wide survey and incidence data. *Eur J Epidemiol* 2020;35:899–912. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00657-w>.
130. Narits J. Kopsuvähi riskikalkulaator endistele ja praegustele suitsetajatele 2018. <https://www.virtuaalkliinik.ee/tervisetestid/2018/01/26/kopsuvahi-riski-kalkulaator> (accessed November 9, 2020).



# Lisa 1. Lähteülesanne

## Eesmärk

Hinnata kopsuvähi varase avastamise rakendamisega seotud tervisekasu ja võimalikke tervisekahjusid ning kulutõhusust Eestis.

## Taust

Kopsuvähk on üks levinumaid vähivorme maailmas. Eesti meestel diagnoositi 2016.a 600 kopsuvähi esmasjuhtu ja naistel 265 esmasjuhtu, mis kokku moodustas 10% kõigist vähijuhtudest Eestis. Kopsuvähi avaldumus ja suremus Eestis on üks suuremaid Euroopas.

Valdav osa kopsuvähist on diagnoosimise hetkel kauglearenenud faasis ja metastaseerunud ning nende haigete viie aasta elulemus on väga väike (5%). Seevastu I staadiumi kopsuvähi elulemus on 10 korda parem, mistõttu kopsuvähi varane diagnostika aitab vähendada suremust. Kopsuvähi risk on suitsetajatel oluliselt suurem kui mittesuitsetajatel ja risk suureneb paralleelselt suitsetamise kestuse ja intensiivusega.

Suitsetajate regulaarne rindkere röntgen-ülesvõte ja/või röga-analüüs ei ole teadusuuringutes parandanud kopsuvähi haigete elulemust ehk need meetodid ei ole sõeluuringuks sobilikud.

Regulaarne kompuutertomograafiline rindkereuuring seevastu on suitsetajate populatsioonis näidanud suremuse vähenemist kuni 20%, mistõttu näiteks Ameerika Ühendriikides soovitatakse seda meetodit kasutada suitsetajatel vanuses 55–74, kelle staaž suitsetajana on vähemalt 30 pakk-aastat.

## Teema olulisus

Eestis on lokaalse kopsuvähi elulemus viimasel aastakümnel paranenud 20 protsendipunkti võrra ja eeskätt haigetel, kel on rakendatud kirurgilist ravi.

## Tehnoloogiad

Käesoleva teema kontekstis on hinnatavateks tervisetehnoloogiateks kompuutertomograafiline rindkereuuring.

## Sihtrühm

Praegused ja endised suitsetajad.

## Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on tõendus kliinilistest uuringutest kompuutertomograafilise uuringu tervisekasude ja terviseriskide kohta kopsuvähi sõeluuringus sh milline on sõeluuringu sihtrühm?

*Lahendus:* Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kompuutertomograafilise uuringu tervisekasude ja terviseriskide kohta sihtrühmade lõikes ning tehakse kokkuvõtte uuringutulemustest.

2. Milline on kompuutertomograafilise uuringu rakendamise kasutegur neis riikides ja piirkondades, kus seda on kasutatud kopsuvähi sõeluuringus ?

*Lahendus:* Koostatakse ülevaade kompuutertomograafilise uuringu tervisekasude ja terviseriskide kohta erinevates riikides ning sõeluuringute hõlmatuse kohta, arvestades erinevate korralduslike lahendustega.

3. Milline on tõendus kompuutertomograafilise uuringu kulutõhususe kohta sõeluuringus ?

*Lahendus:* Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kulutõhususe uuringutest ja tehakse kokkuvõtte uuringutulemustest.

4. Milline on kompuutertomograafilisel uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis?

*Lahendus:* Teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel koostatakse Markovi mudel ja hinnatakse sõeluuringu rakendamisest tulenevat võitu kvaliteediga kohandatud eluaastates ning täiendkulu tõhususe määra.

5. Milline on Eesti jaoks optimaalne kopsuvähi sõeluuringu korraldus Eestis?

*Lahendus:* Teaduskirjanduse ülevaadete alusel ja Eesti tervishoiusüsteemi ülesehitust arvestades koostatakse ettepanek kopsuvähi sõeluuringu korralduse kohta.

6. Milline on kompuutertomograafilisel uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu maksumus Eestis?

*Lahendus:* Teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel hinnatakse sõeluuringu rakendamise kulusid ja eelarvemõjusid viie aasta perspektiivis.

## Lisa 2. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse teadusuuringud

Kopsuvähi varasele avastamisele suunatud sõeluuringute kohta on erinevates riikides teostatud suhteliselt palju teadusuuringuid. Tänapäevaks lõppenud uuringud on algusaasta järgi reastatud tabelis L-1 ja jätkuvad uuringud tabelis L-2.

**Tabel L-1.** Lõppenud kopsuvähi sõeluuringu teadusuuringud 2020 seisuga

Nimetus	Riik ja kestus	Viide
LSS, Lung screening study	USA, 2000–2001	[120]
DANTE, Detection and screening of early lung cancer by novel imaging technology and molecular essays trial	Itaalia, 2001–2006	[121]
NLST, National lung screening trial	USA, 2002–2007	[34,41]
NELSON, Nederlands Longkanker Screenings Onderzoek	Holland, 2004–2012	[42,43]
DLCST, Danish lung cancer screening trial	Taani, 2004–2006	[122]
ITALUNG, Italian lung cancer screening trial	Itaalia, 2003–2016	[123][124]
MILD, Multi-centric Italian lung detection trial	Itaalia, 2005–2018	[125]
LUSI, German lung cancer screening intervention trial	Saksamaa, 2007–2011	[126]
UKLS, The UK lung cancer screening trial	Suurbritannia 2011–2012	[127][101]

**Tabel L-2.** Käimasolevad kopsuvähi sõeluuringu teadusuuringud 2020 seisuga

Nimetus	Riik ja kestus	Viide
Alberta Screening of Asbestos Exposed Workers	Kanada, 2015–2022	ClinicalTrials.gov identifikaator NCT02385812 <a href="https://www.ucalgary.ca/lungscreening/home/asbestos-exposed-workers-screening-study">https://www.ucalgary.ca/lungscreening/home/asbestos-exposed-workers-screening-study</a>
British Columbia Lung Screen Trial	Kanada, 2016–2021	<a href="http://www.bccancer.bc.ca/our-research/participate/lung-health">http://www.bccancer.bc.ca/our-research/participate/lung-health</a> .
Lung Cancer Screening by Low Dose CT Scan	Prantsusmaa, 2016–2021	ClinicalTrials.gov identifikaator NCT03853967 doi:10.1016/j.clcc.2019.10.014
International Lung Screen Trial	Austraalia, 2017–2023	ClinicalTrials.gov identifikaator NCT02871856 doi: 10.1513/AnnalsATS.201902-102OC

Nimetus	Riik ja kestus	Viide
Alberta Lung Cancer Scree- ning Program	Kanada, 2019–2022	ClinicalTrials.gov identifikaator NCT02431962 <a href="https://www.ucalgary.ca/lungscreening/home/lung-cancer-screening-study">https://www.ucalgary.ca/lungscreening/home/ lung-cancer-screening-study</a> .
The SUMMIT Study	Suurbritania, 2019–2023	ClinicalTrials.gov identifikaator NCT03934866 <a href="https://grail.com/clinical-studies/summit-study/">https://grail.com/clinical-studies/summit-study/</a>

## Lisa 3. Kopsuvähi riski hindamise instrument PLCO<sub>M2012</sub>

PLCO<sub>M2012</sub> mudel [54] on modifitseeritud logistilise regressiooni mudel, mis hindab kopsuvähi haigestumisriski 6 aasta jooksul ja võtab arvesse lisaks vanusele ja suitsetamiskäitumisele ka järgmisi tunnuseid: kopsuvähi esinemine perekonnas, varasem kasvaja diagnoos, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse diagnoos, haridustase, rass ja kehamassiindeks (vt tabel 1 ja 2).

PLCO<sub>M2012</sub> mudel töötati välja 2012. aastal eesnäärme, kopsu, kolorektaal- ja munasarjavähi sõeluuringu efektiivsuse hindamise uuringu (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO)*) kontrollrühma andmete põhjal (n=36 286, 630 kopsuvähi juhtu) [54] ja valideeriti kasutades eksperimentaalrühma andmeid (n=37 332, 678 kopsuvähi juhtu) [128]. PLCO<sub>M2012</sub> mudeli järgi kasvab risk vanusega ja seega kaasatakse rohkem vanemaelisi [129].

PLCO<sub>M2012</sub> mudelit, on soovitanud kasutada *European Society of Radiology (ESR)* ja *European Respiratory Society (ERS)* [72,73] ning *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [77] erialaseltsid. NCCN on soovitanud kasutada mudelit läviväärtusega 1,34–1,51% [77].

2020. aasta seisuga kasutatakse PLCO<sub>M2012</sub> mudelit Kanada sõeluuringu pilootprogrammis Ontarios [50] ning kliinilistes uuringutes Albertas [52] ja Briti Kolumbias [53]. Samuti kasutatakse seda mudelit Suurbritannias *Lung Health Check* pilootprogrammis [71], SUMMIT kliinilises uuringus [118] ning Austraalia ja Kanada vahelises koostöö uuringus *International Lung Screening Trial* [119].

Uuringud on valdavalt kasutanud 1,5% läviväärtust. Erandiks on Ontario pilootuuring [50] ja Suurbritannia SUMMIT uuring [118], kus on kasutatud vastavalt 2% ja 1,3% läviväärtust.

PLCO<sub>M2012</sub> mudeli paremust võrreldes NLST kaasamise kriteeriumitega on näidatud mitmetes retrospektiivsetes uuringutes [116][117].

PLCO uuringus leiti, et kaasates isikuid, kelle kopsuvähi haigestumusrisk oli PLCO<sub>M2012</sub> mudeli järgi 1,51%, kaasati 8,8% vähem inimesi sõeluuringusse, kuid tuvastati 12,4% rohkem kopsuvähke kui NLST kriteeriumite alusel (sensitiivsus vastavalt 80,1% [95% CI 76,8%–83,0%] versus 71,2% [95% CI 67,6%–74,6%], p<0.001) [116].

PLCO<sub>M2012</sub> mudelit kasutades leiti vähem valepositiivseid uuringutulemusi võrreldes NLSTga (spetsiifilisus vastavalt 66.2% [95% CI 65,7%–66,7%] versus 62.7% [95% CI 62,2%–63,1%],  $p < 0.001$ ) [116]. Lisaks on sellel mudelil suurem positiivne prognoosiväärtus (*positive predictive value*) (vastavalt 4,2% [95% CI 3,9%–4,6%] versus 3.4% [95% CI 3,1%–3,7%],  $p < 0.001$ ) [99].

Kaasates uuringusse ainult kõrge riskiga inimesi (PLCO<sub>M2012</sub> läviväärtusega 1,51%) oli vaja uurida 255 inimest, et hoida ära üks kopsuvähist tingitud surm. Kaasates madala riskiga inimesi (läviväärtusega 1,34%) oli vaja uurida 963 inimest, et hoida ära üks kopsuvähist tingitud surm [99].

PanCanadian uuringus, kus hinnati 7044 inimese kopsuvähi haigestumusriski leiti rohkem varajase staadiumi kopsuvähke kasutades PLCO<sub>M2012</sub> mudelit, võrreldes NLST kriteeriumitega (PLCO<sub>M2012</sub>: 133/172 (77%) versus NLST: 593/1040 (57%);  $p < 0.0001$ )[100].

**Tabel L-3.** PLCO<sub>M2012</sub> riskihindamise mudeli tunnused ja valem [54]

	Referents väärtus	Koefitsent
Vanus (aastad)	62	0,0778868
Haridus	4	-0,0812744
1) Põhiharidus		
2) Kesklaridus		
3) Keskeriharidus		
4) Rakenduskõrgharidus		
5) Kolledž		
6) Kõrgharidus		
Kehamassiindeks	27	-0,0274194
KOK, emfüseem, või krooniline bronhiit (0=Ei, 1=Jah)	0	0,3553063
Vähktõbi anamneesis (0=Ei, 1=Jah)	0	0,4589971
Kopsuvähi esinemine perekonnas (0=Ei, 1=Jah)	0	0,587185
Rass	Valge	0
Valge		0,3944778
Mustanahaline		-0,7434744
Hispaania		-0,466585
Aasia		
Suitsetamise staatus	0	0,2597431
0=endine suitsetaja		
1=praegune suitsetaja		
Sigaretide arv päevas	mittelineaarne seos	-1,822606

	Referents väärtus	Koefitsent
Suitsetamise kestus (aastad)	27	0,0317321
Aastad suitsetamisest loobumisest	10	-0,0308572

**Tabel L-4.** PLCO<sub>M2012</sub> mudeli küsimustik endistele ja praegustele suitsetajatele [130]

Järjekorra number	Küsimus	Vastusevariandid
1	Vanus aastates (Sisestage oma vanus täisaastates)	Sisesta vastus
2	Haridus (Valige, millist haridust omate)	A) Põhiharidus B) Keskhariidus C) Keskerihariidus D) Rakenduskõrghariidus E) Kolledž F) Kõrghariidus
3	Kaal (Kilogrammides)	Sisesta vastus
4	Pikkus (Sentimeetrites)	Sisesta vastus
5	Kas peate kopsuhaiguse tõttu (v.a astma) kasutama inhalaatorit?	A) Ei B) Jah
6	Kas teile on pandud vähidiagnoos?	A) Ei B) Jah
7	Kas mõni pereliige on saanud kopsuvähi diagnoosi?	A) Ei B) Jah
8	Kas olete olnud suitsetaja?	A) Endine suitsetaja B) Suitsetan praegu
9	Sigaretide arv päevas (Kui jätsid maha, siis palju suitsetasid enne seda?)	Sisesta vastus
10	Mitu aastat olete suitsetanud?	Sisesta vastus
11	Mitu aastat on möödunud suitsetamisest loobumisest? (0, kui suitsetad)	Sisesta vastus

## Lisa 4. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe analüüside tunnuste kirjeldus

Autor, aasta	Riik	Sihtrühm	Sõeluuringu strateegia(d)	Mudel	Aja-perspektiiv	Diskon-teerimismäär	Analüüsi-perspektiiv
Du 2020 [94]	Holland	Praegused suitsetajad ( $\geq 20$ sigaretti päevas), 50-85 a	Iga-aastane või üleaastane, erinevad kaasamise tingimused (alustamise vanus 50-60, lõpetamise vanus 75-85), n = 18	mikro-simulatsioon	eluaeg	4/1,5% <sup>a</sup>	kindlustus
Jaine 2020 [87]	Uus-Meremaa	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-74 a	Üle-aastane	Markov kohort	eluaeg	3%	tervishoiu-sektor
Veronesi 2020 [98]	Itaalia	Praegused suitsetajad ( $\geq 30$ p/a), 55-79 a	Iga-aastane, 5 vooru	otsustuspuu	5 a	3/-% <sup>a</sup>	maksu-maksja
Criss 2019 [104]	USA	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised (loobunud $\leq 15$ a tagasi) suitsetajad, 55-80 a	Iga-aastane, erinevad kaasamise tingimused (lõpetamise vanus 74 - 80), n = 3	mikro-simulatsioon	45 a	3%	tervishoiu-sektor
Toumazis 2019 [105]	USA	Praegused ja endised suitsetajad	Iga- või üleaastane, erinevad kaasamise tingimused (alustamise vanus 50-65, lõpetamise vanus 70-80, pakk-aastad $\geq 20-40$ , aeg loobumisest $\leq 10-20$ a), n = 199	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	riiklik rahastaja/ kindlustus
Hinde 2018 [106]	Suurbri-tannia	Praegused ja endised suitsetajad, 55-74 a, PLCOm2012 $\geq 1.51\%$	Iga-aastane, 2 vooru	otsustuspuu	-	3,5%	tervishoiu-sektor



Autor, aasta	Riik	Sihtrühm	Sõeluuringu strateegia(d)	Mudel	Aja-perspektiiv	Diskon-teerimis-määr	Analüüsi-perspektiiv
Hofer 2018 [102]	Saksamaa	Praegused ( $\geq 20$ p/a) ja endised suitsetajad ( $\geq 20$ sigaretti päevas), 55-75 a	Iga-aastane	Markov kohort	15 a	-	riiklik rahastaja
Kumar 2018 [107]	USA	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-74 a, analüüs riskipõhistes alarühmades	Iga-aastane, 3 vooru	otsustuspuu	eluaeg	3%	tervishoiu-sektor
Snowsill 2018 [3]	Suurbri-tannia	Praegused ja endised suitsetajad, 55-80 a	Erinevad intervallid (ühikordne, 3 korda, iga-aastane, üle-aastane) ja kaasamise tingimused (alustamise vanus 55-60, lõpetamise vanus 75-80, LLPv2 $\geq 3-5\%$ ), n = 48	mikro-simulatsioon	eluaeg	3,5%	tervishoiu-sektor
Tomonaga 2018 [95]	Šveits	Praegused ja endised suitsetajad, 50-85 a	Iga-aastane, üle-aastane või üle kahe aasta, erinevad kaasamise tingimused (alustamise vanus 50-60, lõpetamise vanus 75-85, suitsetamise kestus 10-40 p/a või 20-35 a, aeg loobumisest 10-20 a), n= 648	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	riiklik tervishoiu-sektor
Wade 2018 [108]	Austraalia	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-74 a	Iga-aastane, 3 vooru	otsustuspuu	10 a	5%	tervishoiu-sektor

Autor, aasta	Riik	Sihtrühm	Sõeluuringu strateegia(d)	Mudel	Aja-perspektiiv	Diskon-teerimis-määr	Analüüsi-perspektiiv
Cressman 2017 [93]	Kanada	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55–74 a, PLCOm2012 $\geq 2\%$	Iga-aastane, 3 vooru	Markov kohort	eluaeg	3%	riiklik rahastaja
Ten Haaf 2017 [103]	Kanada	Praegused ja endised suitsetajad, 50-80 a	Iga-aastane või üleaastane, erinevad kaasamise tingimused (alustamise vanus 50-60, lõpetamise vanus 75-80, suitsetamise kestus 20-40 p/a või 20-35 a), n = 576	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	rahastaja
Treskova 2017 [96]	Saksamaa	Praegused ja endised suitsetajad, 50-80 a	Iga-aastane, 5 vooru, erinevad kaasamise tingimused (4 vanusepiiride ja suitsetamise kestuse kombinatsiooni), erinevad sõeluuringu tulemuste tõlgendamise tingimused, n = 76	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	kindlustus
Yang 2017 [109]	Taiwan	Praegused suitsetajad ( $\geq 30$ p/a), 55-75 a	Iga-aastane, 3 vooru	otsustuspuu	eluaeg	3%	riiklik rahastaja
Field 2016 [101]	Suurbri-tannia	50-75 täiskasvanud, LLPv2 $\geq 5\%$	Ühekordne	otsustuspuu	eluaeg	-	tervishoiu-sektor
Goffin 2016 [91]	Kanada	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55–74 a	Iga-aastane või üle-aastane	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	-
Goffin 2015 [110]	Kanada	Praegused ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-74 a	Iga-aastane, 3 vooru või vanuse ülemise piirini, erinevad kaasamise tingimused (suitsetamise kestus 20-40 p/a)	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	riiklik rahastaja

Autor, aasta	Riik	Sihtrühm	Sõeluuringu strateegia(d)	Mudel	Aja-perspektiiv	Diskon-teerimis-määr	Analüüsi-perspektiiv
Black 2014 [88]	USA	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-74 a	Iga-aastane, 3 vooru	otsustuspuu	eluaeg	3%	ühiskond
Pyenson 2014 [97]	USA	Praegused ( $\geq 30$ p/a) ja endised suitsetajad (loobunud $\leq 15$ a tagasi), 55-80 a	Iga-aastane	kohortmudel	eluaeg	0%	riiklik rahastaja
Tabata 2014 [99]	Jaapan	Suitsetajad, 55-74 a	Iga-aastane	otsustuspuu	-	-	-
Shmueli 2013 [89]	Iisrael	Suitsetajad ( $\geq 10$ p/a), alates 45 a	Ühekordne	otsustuspuu	eluaeg	3%	tervishoiu-sektor
Villanti 2013 [90]	USA	Praegused ja endised suitsetajad ( $\geq 30$ p/a), 50-64 a	Iga-aastane	kohortmudel	15 a	0%	ärikindlus-tus
Pyenson 2012 [100]	USA	Praegused ja endised suitsetajad ( $\geq 30$ p/a), 50-64 a	Iga-aastane	kohortmudel	15 a	0%	ärikindlus-tus
McMahon 2011 [92]	USA	Praegused ja endised suitsetajad ( $\geq 20$ p/a), 50-74 a	Iga-aastane, erinevad kaasamise tingimused (kohort 50-70, suitsetamise kestus $\geq 20$ vs 40 p/a)	mikro-simulatsioon	eluaeg	3%	ühiskond

Märkus: <sup>a</sup> kulud/tervisetulemid, - pole märgitud. *LLPv2* Liverpool Lung Project model v2; *PLCOM2012* Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; p/a pakk-aastad

## Lisa 5. Riskipõhise sõeluuringu eelarve prognoos

Kopsuvähi sõeluuringu piirkondliku katseprojekti eesmärk on ühe aasta jooksul riskihindamisele kutsuda 10% kogu Eesti pikaajalise suitsetamiskogemusega sihtrühmast vanuses 55–74 aastat. Pikaajaline suitsetamiskogemus tähendab, et suitsetamise staaž on vähemalt 20 aastat või loobunud on vähem kui 15 aastat tagasi. Sellise suitsetamiskogemusega inimesi on Eestis hinnangute kohaselt 43% ehk 13 000 inimest Tartumaa 30 000-st selle vanuserühma elanikust (tuginedes ptk-i 3.1 andmetele).

Sellest piirmäärast väiksem sihtrühm ei võimalda hinnata kutsutud isikute osalust sõeluuringu eri etappides sõltuvalt vanusest, elukohast ja teistest olulistest sotsiaalsetest tunnustest (haridus, emakeel, töötav või pensionär).

***NB!** Siin esitatud prognoosid põhinevad eksperthinnangutel, mis omakorda toetuvad teadusuuringute tulemustele ja kopsuarstide ravitöö kogemusele. Piloteerimine võimaldab hinnata, milline on tegelik hõlmatus ja millised on sõeluuringu tegelikud kulud ning kuidas eelarvestada võimaliku üleriikliku programmi algatamise ja käigushoidmise kulusid.*

Eelarve ja töökoormuse arvutamisel on eelduseks, et:

- pereõde juurde sõeluuringu visiidile tuleb 40% 55–74-aastastest isikutest;
- pärast riskiskoori määramist  $PLCO_{M2012}$  abil suunatakse edasi MDKT uuringule 33%, võttes aluseks lävendi 1,5% ja tuginedes teiste riikide retrospektiivsetel andmetel tehtud analüüsidele;
- MDKT uuringu tulemus on positiivne või kahtlane 20% uuritavatest, tuginedes NELSONi uuringu tulemustele [35];
- ühes tunnis saab teha neli MDKT uuringut ja uuringud tehakse kümne kuu jooksul ehk igas kuus on vaja teha 240 uuringut, milleks kulub 60 töötundi. Arvestuslikult vastab sellele 30% ühe KT ja radioloogi aastakoormusest.

**Tabel L-5.** Loodetav hõlmatus ja osalejate koguarv etappide kaupa

Tegevus	Osalusmäär ja arv
Pereõde helistab tema nimistus olevatele suitsetamiskogemusega inimestele vanuses 55–74 a ning kutsub sõeluuringu visiidile pikaajalised suitsetajad ja hiljuti loobujad.	Visiidile tuleb 40% ehk 12 000 inimest.
MDKT uuringule suunatakse, kui $PLCO_{M2012}$ on üle 1,5%.	Edasi suunatakse 46% ehk 5500 inimest.

Tegevus	Osalusmäär ja arv
MDKT uuringule tulevad pooled suunatud isikutest.	MDKTle tuleb 70% ehk 3850 inimest.
MDKT uuringul on positiivne või kahtlane tulemus ja isik suunatakse kopsuarstile.	20% ehk 770 inimest.
Jätku-uuringud MDKT leiu põhjal.	25% ehk 193 inimest.

Projekti kogukulud koosnevad eri etappides tehtud terviseuuringute otsekuludest (vt tabel L-6) ja projekti üldkuludest.

**Tabel L-6.** Sõeluuringu terviseuuringutega seotud kulud etappide kaupa

	Ühikute arv	Kulu (€)	Arvutuse alus
Pereõe tööaeg (h)	6000	132 000	30 min isiku kohta (helistamine + pereõe visiit); pereõe ületunnitöö (kood 3068) tunnitasu 22 €
MDKT esmane uuring	3850	577 500	KT natiivis (kood 7975, 60 €) ja 5x kood 7976 (iga järgmine piirkond, 18 €), kokku 150 €
MDKT kordus	770	115 500	KT natiivis ja 5x, kokku 150 €
Kopsuarsti visiidid	770	31 570	Isiku kohta 2 visiiti; eriarsti esmane ja korduv vastuvõtt (koodid 3002 ja 3004); kokku 41 €
Invasiivsed jätku-uuringud	193	77 200	Erinevad kombinatsioonid esmase leiu järgi; maksumus 400 € isiku kohta
Kokku		933 770	

Projekti üldkuludeks hinnati kokku 110 000 eurot, mis koosneb järgmisest:

- projekti koordineerimise kulud TÜ Kliinikumis 20 000;
- pereõdede koolitus PLCO<sub>M2012</sub> riskiskoori hindamiseks 20 000;
- digilahenduste väljatöötamine infovahetuseks, sh Vähi Sõeluuringute registriga 80 000.

Kopsuvähi sõeluuringu piloteerimise eeldatav kogukulu on suurusjärgus 1,0 mln eurot.

## Screening for lung cancer

### Summary

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death among men globally and one of the top three causes of cancer mortality among women. Only 15% of patients with lung cancer are still alive 5 years after diagnosis, because approximately 70% of patients have advanced disease at the time of diagnosis. However, persons with early lung cancer have lower cancer-related mortality than those with extensive disease, suggesting early detection and treatment of lung cancer might be beneficial. Low-dose computed tomography (LDCT) has been studied for early screening.

**Objective:** The aim of this health technology assessment was to analyse the health benefits and costs of using LDCT in screening of lung cancer, and to estimate the budget impact of the interventions from the perspective of Estonian Health Insurance Fund.

**Methods:** A systematic review of randomized, controlled trials or cohort studies, that evaluated screening or treatment interventions for lung cancer and reported health outcomes was conducted. In parallel, a systematic review of cost-effectiveness studies was conducted about the use of LDCT in screening for lung cancer.

**Results:** The meta-analysis of good-quality trials established that the relative risk of lung cancer mortality was 0.81 (95% CI, 0.72 to 0.91) if LDCT was used in screening for lung cancer in high risk populations. LDCT screening can save approximately 5 out of 1,000 individuals (95% CI 3–8) from dying of lung cancer within approximately 10 years. False-positive screening results lead to invasive procedures that would not have been performed without the screening in at least 1 in 1,000, but at most 15 in 1,000 individuals.

Majority of cost-effectiveness studies on the use of LDCT in screening for lung cancer estimated that the cost was less than 40 000 euros per QALY gained.

Good evidence shows LDCT can significantly reduce mortality from lung cancer. However, there are significant harms associated with screening that must be balanced with the benefits. More efforts to reduce false-positive examinations are of paramount importance and smoking cessation remains the most important approach to reducing lung cancer mortality.

**Conclusions:** Implementation of LDCT-based screening should be considered at a population level. Persons at risk of lung cancer should be evaluated according to personal smoking exposure, family history and other factors, to determine subsequent follow-up. Low-dose computed tomography should be used to determine which persons need biopsy and how any cancers should be treated.

The full report (in Estonian language) is available on the University of Tartu Public Health Library website <http://rahvatervis.ut.ee>

**Citation:** Kariis HM, Laisaar T, Alloja J, Kiivet RA. *Kopsuvähi sõeluuring Eestis*. TTH48. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

