

**Tartu Ülikool**

**Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut**

**KOPSUVÄHI KIRURGILISE RAVI MUUTUSED**

**EESTIS AASTATEL 2000–2015**

**Magistritöö rahvatervishoius**

**Liina Lelebina**

**Juhendajad: Kaja-Triin Laisaar, MD, MPH, PhD, Tartu Ülikool,**

**peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut,**

**epidemioloogia teadur**

**Tanel Laisaar, MD, PhD, Tartu Ülikool, kopsukliinik,**

**dotsent / SA Tartu Ülikooli Kliinikum, kopsukliinik,**

**vanemarst-õppejõud torakaalkirurgia erialal**

**Tartu 2018**

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 29.05.2018 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Rain Jõgi, MD, PhD, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, kopsukliinik, kliiniku juhataja

Kaitsmine: 13.06.2018

# SISUKORD

KASUTATUD LÜHENDID .....	5
LÜHIKOKKUVÕTE .....	6
1. SISSEJUHATUS .....	7
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	8
2.1. Kopsuvähi haigestumus ja elulemus.....	8
2.2. Kopsuvähi peamised riskitegurid .....	9
2.3. Kopsuvähi morfoloogiline jaotus .....	10
2.4. Kopsuvähi TNM-klassifikatsioon .....	10
2.5. Kopsuvähi diagnostika .....	12
2.5.1. Piltiagnostika .....	12
2.5.2. Morfoloogiline diagnostika .....	13
2.5.3. Kopsuvähi sõeluuringud.....	14
2.6. Kopsuvähi ravi.....	15
2.6.1. Kirurgiline ravi .....	15
2.6.2. Keemiaravi.....	16
2.6.3. Kiiritusravi.....	17
2.6.4. Märklauravi, immuunravi.....	17
3. EESMÄRGID.....	19
4. MATERJAL JA METOODIKA.....	20
4.1. Uuritavad .....	20
4.2. Andmeallikad ja -töötlus .....	20
4.3. Töös kasutatud tunnused .....	21
4.4. Töö eetilised ja andmekaitse aspektid .....	23
4.5. Andmeanalüüs .....	23
5. TULEMUSED.....	24
5.1. Muutused kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolises ja vanuselises koosseisus.....	24

5.2. Muutused kasvaja morfoloogias ja levikus ning kirurgilises ravis kasutatud juurdepääsutes ja operatsioonimahus .....	26
6. ARUTELU .....	33
7. JÄRELDUSED .....	36
8. KASUTATUD KIRJANDUS .....	37
SUMMARY .....	40
TÄNUAVALDUS .....	42
ELULUGU .....	43

## KASUTATUD LÜHENDID

<sup>18</sup> F-FDG	fluorodeoksüglükoos (ingl <i>fludeoxyglucose</i> )
IARC	Rahvusvaheline Vähiuurimise keskus (ingl <i>International Agency for Research on Cancer</i> )
cVATS	kahe või enama nahalõikega videotorakoskoopia (ingl <i>conventional VATS</i> )
NLST	suuremahuline randomiseeritud kopsuvähi sõeluuring (ingl <i>The National Lung Screening Trial</i> )
NSCLC	mitteväikerakuline kopsuvähk (ingl <i>non-small cell lung cancer</i> )
KT	kompuutertomograafia
MRT	magnetresonantstomograafia
PET	positronemissioontomograafia
PERH	Põhja-Eesti Regionaalhaigla
SCLC	väikerakuline kopsuvähk (ingl <i>small cell lung cancer</i> )
TKI	türosiinkinaasi inhibiitor (ingl <i>tyrosine kinase inhibitor</i> )
UH	ultraheli
uVATS	ühe nahalõikega videotorakoskoopia (ingl <i>uniportal VATS</i> )
VATS	videotorakoskoopia (ingl <i>video-assisted thoracoscopic surgery</i> )

## LÜHIKOKKUVÕTE

Kopsuvähk on üks peamiseid surmapõhjuseid, mis on põhjustatud pahaloomulise kasvaja poolt. Eestis haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700–800 inimest ning meestel esineb kopsuvähki ligi kaks korda rohkem kui naistel.

Käesolevas magistritöös uuriti muutusi kopsuvähi kirurgilises ravis Eestis aastatel 2000–2015. Töö eesmärgiks oli kirjeldada kõigi kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolist ja vanuselist koosseisu, kasvaja morfoloogilist tüüpi ja levikut ning kirurgilises ravis kasutatud juurdepääsuteed ja operatsioonimahtu. Võrrelda kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolist ja vanuselist ning vähi morfoloogilist jaotust kõigi samal perioodil kopsuvähki haigestunud patsientidega ning analüüsida eelnimetatud tunnuste vahelisi seoseid. Uuringusse kaasati Põhja-Eesti Regionaalhaiglast ja Tartu Ülikooli Kliinikumist kokku 2075 patsienti (1582 meest ja 493 naist). Kirjeldavas analüüsis kasutati sagedustabeleid. Erinevuste hindamiseks kasutati hii-ruut testi.

Kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas on naiste osakaal tõusnud 18%-lt 31%-le. Vähenenud on nooremate (kuni 59-aastaste) patsientide osakaal ning 80-aastaste ja vanemate patsientide osakaal on võrreldes uuringuperioodi algusega neljakordistunud. Adenokartsinoom on tõusnud kõige sagedasemaks kopsuvähi vormiks, vahetades kohad uuringuperioodi alguses kõige enam levinud lamerakulise vähiga. Uuringuperioodi lõpuks viiakse üha enam kirurgilisi operatsioone läbi minimaalinvasiivselt – nende osakaal on 2015. aastaks kasvanud 56%-le. Hinnates kõigi kopsuvähki haigestunud patsientide soolisi ja vanuselisi muutusi Eestis aastatel 2000–2015, on näha, et naiste osakaal on suurenenud ning vanuseline koosseis on aja jooksul muutunud. Enam kui kahekordistunud on kõige vanemasse vanuserühma (80 või enam aastat) kuuluvate kopsuvähi patsientide arv ja osakaal. Näha on adenokartsinoomi juhtude arvu ja osakaalu tõusu ning lamerakulise vähi juhtude arvu ja osakaalu langust.

Kokkuvõtteks saab öelda, et kirurgiliselt ravitud patsientide osakaal on aastatega tõusnud. Üha enam ravitakse kirurgiliselt vanemaid patsiente ning operatsioone viiakse läbi minimaalinvasiivselt. Märkimisväärselt on suurenenud naiste osakaal ning üha enam ravitakse kirurgiliselt väiksemamõõdulisi kasvajaid ning adenokartsinoomi. Kõige olulisemalt on muutunud kirurgilises ravis juurdepääsutee – kui uuringuperioodi alguses kasutati juurdepääsuteena torakatoomiat pea kõigi kirurgiliselt ravitud patsientide puhul, siis uuringuperioodi lõpuks oli torakatoomia asendunud järk-järgult VATSiga.

# 1. SISSEJUHATUS

Eestis haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700–800 inimest. Surmapõhjuseks on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades rohkem surmasid kui järgnevad kolm sagedasemat vähipaiget rinnavähk, jämesoolevähk ning eesnäärmevähk kokku (1, 2). Kopsuvähi vanusele standarditud 5-aasta suhteline elulemus (täiskasvanutel) on Eestis 11,7%, Euroopas keskmiselt 13,0% (3).

Kopsuvähk on ülemaailmselt üks sagedasematest ja halvema prognoosiga vähipaikmetest. 2008. aastal diagnoositi kogu maailmas hinnanguliselt 1,6 miljonit uut kopsuvähijuhtu ja 1,38 miljonit inimest suri kopsuvähi tõttu; sealhulgas suri Euroopas 376 000 inimest (4). Aastaks 2012 oli rahvusvahelise GLOBOCAN andmebaasi andmetel kasvanud kopsuvähi esmasjuhtude arv maailmas 1,8 miljonini, moodustades 12,9% kõigist vähijuhtudest antud aastal (5). Mõnedes lääneriikides nagu Suurbritannia, Soome ja USA, kus tubakaepideemia jõudis haripunkti 20. sajandil, on kopsuvähi esmashaigestumus hakanud meeste seas aeglaselt langema ning naiste seas stabiliseeruma (4).

2008. aasta andmetel esineb maailmas kopsuvähki meestel keskmiselt kaks korda sagedamini kui naistel (1,1 miljonit juhtu meeste vs. 0,5 miljonit juhtu naiste seas), kuid riigiti on haigestumises olulisi erinevusi (4). Suurim on kopsuvähi esmashaigestumus Kesk-, Ida- ja Lõuna-Euroopas, Põhja-Ameerikas ja Ida-Aasias (4).

Aastal 2008 Euroopas diagnoositud kopsuvähi juhtude vanuseline jaotus oli järgmine: umbes 6% haigestunutest olid alla 50-aastased, 20% olid 50–59-aastased, 29% olid 60–69-aastased ja 44% olid 70-aastased ja vanemad (4).

Kopsuvähi epidemioloogias, diagnostikas ja ravis on viimastel aastakümnetel toimunud palju muutusi, näiteks on paranenud kopsuvähi varane diagnostika, sellest tulenevalt on suurenenud kirurgilise ravi osatähtsus. Adenokartsinoom on tõusnud kõige sagedasemaks kopsuvähivormiks nii meestel kui naistel. Kirurgilise ravi invasiivsus on vähenenud, mis tagab patsientide kiirema taastumise operatsioonist.

Viimaste aastakümnete jooksul toimunud muutusi kopsuvähi kirurgilises ravis on seni Euroopas ja kogu maailmas vähe uuritud, Eestis ei ole selleteemalisi uuringuid läbi viidud.

Magistritöö tulemusena saadavad andmed annavad hea ülevaate kopsuvähi kirurgilise ravi kohta Eestis tervikuna. Uuringu peamiseks tugevusteks on see, et hõlmatud on kõik Eestis kirurgiliselt ravitud kopsuvähiga patsiendid ja pikk analüüsiperiood.

## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Kopsuvähi haigestumus ja elulemus

Paljudes riikides on kopsuvähk meestel tõusnud sageduselt teisele kohale prostata vähi järel. Kõrgem esmahaigestumus Euroopa Liidus meeste seas on Ungaris (109,5 juhtu 100 000 mehe kohta), Poolas (104,5 juhtu 100 000 mehe kohta) ja Eestis (91,5 juhtu 100 000 mehe kohta), naiste seas aga Taanis (49,5 juhtu 100 000 naise kohta), Ungaris (39,8 juhtu 100 000 naise kohta) ja Suurbritannias (38,7 juhtu 100 000 naise kohta) (5). Taanis läbiviidud uuring näitas, et aastatel 1980–2012 on uute kopsuvähi juhtude aasta keskmine jäänud stabiilseks meeste seas, kuid naiste seas on see suurenenud 711 juhult 2193 juhule (6).

Kopsuvähi esinemissagedus kogu maailmas on naistel üldiselt madalam kui meestel, samas on kopsuvähk naistel sageduselt neljas vähivorm ja teine vähisurma põhjus (4). Kopsuvähi poolt põhjustatud surmajuhtude tõusu naiste seas seostatakse eelkõige kahe teguri, suitsetamise ja rahvastiku vananemisega (7).

Teaduskirjanduse põhjal võib elulemuse erinevusi riikides seostada muuhulgas erinevustega tervishoiuteenuste ressursside jaotuses – kopsuvähi elulemus on parem riikides, kus on suuremad tervishoidu suunatud ressursid (8). Samas näitavad riikidevahelised elulemuse erinevused, et see ei ole ainuke tegur, mis mõjutab kopsuvähi ravitulemusi riikides, kus tehakse sarnaseid kulutusi tervishoiule. Vähielulemus on seotud ka patsientide sotsiaalmajandusliku olukorra, üldise tervisliku seisundi, eluviisi jm teguritega. Nimetatud tegureist tulenevad erinevused diagnostika- ja ravimeetodites, mis omakorda otseselt või kaudselt vähktõve ravitulemusi mõjutavad (8).

Lisaks eelmainitule mõjutavad vähihaigete elulemust kasvaja kliinilised ja patoloogilised tunnused (nt vähi staadium diagnoosimisel), diagnostiliste ja sõeluuringute kasutamine, ravi kvaliteet ja juurdepääs kvaliteetsele ravile (8). Hiljutised rahvastikupõhised uuringud on kinnitanud kaasuvate haiguste mõju kopsuvähi elulemusele, eriti eakatel patsientidel, kellel esineb mitteväikerakuline kopsuvähk (9).

## 2.2. Kopsuvähi peamised riskitegurid

Kopsuvähi peamine riskitegur on suitsetamine. Võrreldes mittesuitsetajaga on suitsetajal keskmiselt 20 korda suurem risk haigestuda kopsuvähki. Riski mõjutab nii suitsetamise kestus kui ka sigarettide arv, mis päevas suitsetatakse (10, 11).

Tubakakasutamise levimuse erinevus peegeldub meeste ja naiste vahelises erinevas kopsuvähi haigestumuses. Naised hakkasid intensiivsemalt suitsetama hiljem ja vanemas eas kui mehed, kuid olid ka aeglasemad suitsetamisest loobumisel, sealhulgas nooremad naised (12).

Paljudes lääneriikides (USA, Suurbritannia, Kanada, Austraalia, Prantsusmaa, Soome, Poola), kus tubakaepideemia jõudis haripunkti 20. sajandi teises pooles, on kopsuvähi esinemissagedus meeste seas jõudnud haripunkti või pöördunud langusele. Vaatamata esinemissageduse suhtelisele vähenemisele, on nendes riikides meestel kopsuvähi surmajuhtude absoluutarv jätkuvalt tõusnud, välja arvatud USA, kus kopsuvähi surmajuhtude arv väheneb. See kasv tuleneb demograafilistest muutustest, peamiselt rahvastiku vananemisest (7).

Teiseks oluliseks kopsuvähi riskiteguriks on õhusaaste, sealjuures nii saastunud välisõhk (tööstuspiirkonnad, suurlinnad) kui ka siseruumide õhusaaste (halva ventilatsiooni tingimustes söögivalmistamisel tekkivad põlemisproduktid). Viimast peetakse just mittesuitsetajatel naistel kopsuvähi esinemissageduse tõusu üheks põhjuseks (13). Õhusaaste madalamate tasemete mõjusid pikema aja jooksul on raskem mõõta, eriti pikaajalist ja kumuleeruvat mõju kopsuvähi tekkeriskile (11). Kopsuvähi risk võib olla seotud ka töökeskkonnaga. Mõned töökeskkonnas olevad ained on tõestatud kantserogeense toimega. Rahvusvaheline Vähiuurimise keskus (IARC) on tuvastanud kantserogeenidena arseeni, asbesti, berülliumi, kaadmiumi, klorometüüleetrid, kroomi, nikli, radooni, ränidioksiidi ja vinüülkloriidi (14, 15).

Uuringud on näidanud kopsuvähi sageduse tõusu suguvõsas. Geneetiline komponent on kopsuvähi tekkes ja arengus seotud tõusnud vastuvõtlikkusega kopsuvähi riskitegurite suhtes. Seda nii koos sigarettide suitsetamisega, mis suurendab vastuvõtlikkust haigusele kui ka ilma (13). Geenimutatsioonidel on oluline seos ka patsiendi ravivastusega (11). Cassidy ja kolleegid on rõhutanud oluliselt suurenenud kopsuvähi riski inimestel, kellel on perekonnas varasemalt esinenud varajase algusega kopsuvähki (16).

### **2.3. Kopsuvähi morfoloogiline jaotus**

Alates 2015. aastast on kasutusel uus kopsuvähi morfoloogiline klassifikatsioon (17). Võrreldes varasemaga on kopsuvähi diagnoosimisel suurem roll immunohistokeemilistel uuringutel ja molekulaardiagnostikal. Täielikult on uuendatud adenokartsinoomi klassifikatsiooni, eraldi on klassifitseeritud neuroendokriinsed kasvaja jne (17). Igapäevatoos kasutatakse siiski pikka aega kasutusel olnud tava jagada kopsuvähk kahte suurde rühma: mitteväikerakuline kopsuvähk (ingl *non-small cell lung cancer* - NSCLC), kuhu kuuluvad lamerakuline kartsinoom, adenokartsinoom, suurearakuline kopsuvähk ja teised harvaesinevad alavormid ning väikerakuline kopsuvähk (ingl *small cell lung cancer* - SCLC) (18). NSCLC moodustab umbes 85% kõikidest kopsuvähkidest (19).

### **2.4. Kopsuvähi TNM-klassifikatsioon**

Ülemaailmselt kasutatav kasvaja TNM-klassifikatsioon iseloomustab kasvaja anatoomilist ulatust ja levikut ning selle alusel määratud staadium võimaldab hinnata haiguse prognoosi ja langetada raviotsuseid (20). Alates 1. jaanuarist 2017 on kasutusel TNM-klassifikatsiooni 8. versioon. Antud uuring on läbi viidud perioodil, mil kasutati kahte erinevat TNM-klassifikatsiooni versiooni – aastatel 2002–2009 kehtis klassifikatsiooni 6. versioon ja aastatel 2010–2016 7. versioon (21).

Kasvajate kirjeldus koosneb kolmest komponendist: T – primaarne kasvaja, N – lümfisõlmede haaratus ja M – kaugmetastaasid. Iga T, N ja M komponent on jagatud mitmesse kategooriasse (nt T1, T2...), tulenevalt kasvaja algkolde suurusest ja invasioonist naaberstruktuuridesse, samuti lümfogeensete ja hematogeensete kaugmetastaaside olemasolust ja ulatusest.

**Tabel 1.** Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7. versiooni muudatused võrreldes 6. versiooniga. Nooled näitavad muutuste suunda (22).

TNM 6. versioon	TNM 7. versioon				
	n	N0	N1	N2	N3
T1 (kasvaja suurim mõõde ≤ 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (kasvaja suurim mõõde > 2 cm, kuid ≤ 3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (kasvaja suurim mõõde > 3 cm, kuid ≤ 5 cm)	T2a	IB	IIA↓	IIIA	IIIB
T2 (kasvaja suurim mõõde > 5, kuid ≤ 7 cm)	T2b	IIA↑	IIB IIIA	IIIA	IIIB
T2 (kasvaja suurim mõõde > 7 cm)	T3	IIB↑	↑	IIIA	IIIB
T3 pleura invasioon	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 metastaas primaartuumoriga samas sagaras	T3	IIB↓	↓ IIIA	↓	IIIB
T4 invasioon	T4	IIIA↓	↓	IIIB	IIIB
M1 samapoolne primaartuumori metastaas erineva(te)s sagari(te)s	T4	IIIA↓	↓	IIIB↓	↓
T4 maliigne pleura/perikardi efusioon	M1a	IV↑	IV↑	IV↑	IV↑
M1 kontralateraalse kopsu metastaas(id)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 ekstratorakaalne metastaas	M1b	IV	IV	IV	IV

TNM-klassifikatsiooni T-komponent iseloomustab kasvaja algkolde suurust ja levikut naaberstruktuuridesse (20). Klassifikatsiooni 7. versioon erineb 6. versioonist T-komponendi määratlemise osas (tabel 1). Täpsemalt on kirjeldatud kasvaja algkolde suurus. Seitsmendas versioonis jagati varasemad T1 ja T2 kasvajakasvajakaks kaheks, vastavalt T1a ja T1b ning T2a ja T2b. Suurima diameetriga ehk > 7 cm T2 kasvajakasvajakaks reklassifitseeriti kui T3 kasvajakasvajakaks ning metastaasidega samas sagaras T4 kasvajakasvajakaks reklassifitseeriti kui T3 kasvajakasvajakaks. Samuti reklassifitseeriti T4 kasvajakasvajakaks M1-metastaasidega kasvajakasvajakaks, mis asuvad sama kopsu teises sagaras ning T4 pleura ja perikardi efusioon reklassifitseeriti M1a kasvajakasvajakaks (22). TNM-klassifikatsiooni uuendamise tulemusena muutus ka kopsuvähi jaotamine staadiumitesse. Hetkel kasutusel olev TNM-klassifikatsiooni 8. versioon on muutunud veelgi detailsemaks just kasvaja suuruse kirjeldamisel (20).

TNM-klassifikatsiooni N-komponent iseloomustab kasvaja levikut regionaalsetesse lümfisõlmedesse (20), kasutusel on kateegooriad N0–N3. N0 kateegooria tähendab, et vähk lümfisõlmedesse levinud ei ole, N1 näitab kopsus asuvate lümfisõlmede haaratust ja N2 ning N3 vähi levikut keskseinandi eri tasandi lümfisõlmedesse. Viimase 20 aasta jooksul on mitmed uuringud hinnanud N-komponendi mõju kopsuvähi prognoosile. Prognoosi täpsemaks

hindamiseks on vaja arvestada lümfogeensete metastaaside levikut konkreetsete anatoomiliste piirkondade ja haaratud lümfisõlmede arvu järgi (23).

TNM-klassifikatsiooni M-komponent näitab kaugmetastaaside olemasolu või puudumist. Kategorias M0 kaugmetastaase ei ole ja M1 näitab kaugmetastaaside olemasolu, kusjuures uuendusena TNM 8. versioonis jaguneb M1 tulenevalt metastaaside arvust ja haaratud organite arvust M1a–M1c (20). T, N ja M komponendi kombinatsiooni alusel määratakse kasvaja staadium (24).

Prefiks TNMi ees täpsustab klassifitseerimise konteksti. Kliiniline staadium (c) määratakse kogu olemasolevat diagnostilist informatsiooni arvestades enne kirurgilist ravi. Patoloogiline staadium (p) määratakse pärast kirurgilist ravi (või harva katkestatud kirurgilise operatsiooni) koos kõigi kliiniliste uuringute andmetega. Üldjuhul kasutatakse kliinilist või patoloogilist staadiumi kõigi TNM-i komponentide kohta ühtsena. C- ja p-prefiksi rakendamine üksikutele T, N ja M komponentidele võib olla segadusttekitav (24).

## **2.5. Kopsuvähi diagnostika**

### **2.5.1. Piltidiagnostika**

Kopsuvähi piltidiagnostika peamiseks uuringuteks tänapäeval on rindkere röntgenülesvõte, kompuutertomograafiline (KT) uuring ja kombineeritud kompuuterpositronemissioontomograafiline uuring (PET-KT). Uuringute teostamise põhjuseks võivad olla patsiendil tekkinud haigusele viitavad sümptomid, kuid kopsuvähk võidakse diagnoosida ka juhuslikult teiste haiguste uuringute või profülaktilisel näidustusel läbiviidud röntgenuuringu või KT uuringu käigus (25).

Peamiseks uuringuks, mille alusel määratakse kopsuvähi levik ja kliiniline staadium on KT. Kõrvuti kopsuvähi põhikolde kuvamisega on olulisel kohal lümfogeensete ja hematogeensete metastaaside tuvastamine, sest levinud kopsuvähiga patsientidele ei rakendata üldjuhul kirurgilist ravi. Metastaatilisi lümfisõlmi diagnoositakse peamiselt KT pildidel visualiseeritavate lümfisõlmede suuruse alusel. Lümfisõlme lühikese telje diameeter 1 cm või rohkem on metastaatilise diagnoosimise aluseks. Lümfisõlme ebanormaalne kuju või infiltratiivne kasv tõstavad metastaatilise haaratuse kahtlust (26).

Diagnoosi täpsustamiseks tehakse vajadusel PET-KT. KT ja PET on komplementaarsed (27), KT annab üksikasjaliku anatoomilise kujutise ja PET tulemused näitavad haiguskolde metaboolset aktiivsust. PET uuringul süstitakse patsiendile radioaktiivset märkainet fluorodeoksüglükoosi ( $^{18}\text{F}$ -FDG), mis koguneb metaboolselt aktiivsetesse kudedesse ja võimaldab seeläbi tuvastada kasvajakoldeid. Kopsuvähi PET-KT diagnostiline õigsus ja

tundlikkus on vastavalt 79% ja 64% võrreldes 60% ja 32%, kui kasutatakse staadiumi määramisel vaid KT uuringut (28).

Magnetresonantstomograafiat (MRT) kasutatakse kopsuvähi diagnostikas erandjuhtudel, näiteks rindkere tipuosa kasvajate lokaalse leviku hindamiseks õlapõimikusse (lad *plexus brachialis*). MRT võib kasutada ka kesknärvisüsteemi ning maksa ja neerupealiste kuvamiseks (25).

Kopsuvähi piltiagnostika on viimase paarikümne aasta jooksul teinud läbi olulise arengu – KT uuring on muutunud standardiks, asendades rindkere röntgenuuringu. Üha enam kasutatakse diagnostikas ka PET-KT uuringut.

### **2.5.2. Morfoloogiline diagnostika**

Kopsuvähi morfoloogilise diagnoosi kinnitamine on võimalik algkolde või metastaasi(de) tsütoloogilise või histoloogilise uuringu abil. Kõige sagedasemaks algkolde uuringuks on tänapäeval bronhoskoopia, mis sobib eelkõige tsentraalse kopsuvähi diagnoosi kinnitamiseks.

Bronhoskoopia pärineb 18. sajandi lõpust, kus trahheobronhiaalpuu uurimiseks kasutati jäika bronhoskoopi. Tänapäeval on kasutusel fiiberoptiline videobronhoskoopia, mis võimaldab mitte ainuüksi kopsuvähi diagnoosimist ja staadiumi määramist, vaid võimaldab ka terapeutilist sekkumist. Bronhoskoopiat kasutatakse hingamisteede läbitavuse taastamiseks eelkõige tsentraalse kasvaja korral ehk juhtudel, kui kasvaja on sulgenud suuremad hingamisteed (nt trahhea, bronhid). Tavabronhoskoopia nägemisulatusest kaugemal asuvatele perifeersetele kopsukolletele võimaldavad juurdepääsu KT juhitud navigatsioonimeetodid (29).

Perifeersete kopsukasvajate morfoloogilises diagnostikas on oluline ja üha kasvav roll transtorakaalsel peennõelabiopsial, mida teostatakse KT või ultraheli (UH) kontrolli all. Spetsiifilise kemoterapia ja uute märklaudravimite kasutuselevõtmine eeldavad kasvaja histopatoloogiliste alatüüpide täpsemat diagnoosimist ja seavad kõrgendatud nõudmised kopsubiopsiat läbiviivatele radioloogidele ja biopsia tehnikatele (30).

KT ja PET uuringu alusel diagnoositud lümfisõlmede haaratuse korral on sageli vajalik lümfisõlmede biopsia täpseks patoloogilise staadiumi ja sellest tuleneva ravi määramiseks (26). Uuringutest on kasutusel endobronhiaalne ultrahelibronhoskoopia, mediastinoskoopia ja harvadel juhtudel ka videotorakoskoopia (VATS).

Ultrahelibronhoskoopia on uudne diagnostikameetod, mis sarnaselt mediastinoskoopiale võimaldab mediastiinumi lümfisõlmede morfoloogilist diagnostikat, kuid selle meetodi kasutamine on vähem invasiivne. Lümfisõlmedest võetakse koeproov peennõela abil bronhoskoobiga integreeritud ultrahelianduri kontrolli all (31).

Mediastinoskoopia viiakse läbi üldanesteesias operatsioonitoa tingimustes. Enamus patsiente lubatakse koju samal päeval (32). Mediastinoskoopiat võib läbi viia samas etapis kopsuvähi kirurgilise operatsiooniga, kasutades operatsiooniaegset morfoloogilist kiiruuringut. Selline ravitaktika on otstarbekas, kuna välditakse kaht eraldi üldanesteesiat ja patsiendi kopsuvähi diagnoosi kinnitamine ja ravi toimuvad ühe haiglasviibimise ajal. Mediastinoskoopia tüsistuste arv ja suremus on madalad, vastavalt 2% ja 0,08% (33).

VATS on piiratud mediastiinumi ühe poole hindamisega. Operatsioon nõuab üldanesteesiat ja patsiendi hospitaliseerimist. VATS-il ei ole teadaolevat suremust mediastiinumi lümfisõlmede morfoloogia määramisel, kui see omab tüsistuste määra 0–9% (komplikatsioonid ilmneseid ühes uuringus 12 patsiendil 669-st patsiendist). VATS on eelistatud uuringuks aordialustest ja kopsuvärati lümfisõlmedest biopsia võtmiseks patsientidel, kellel on vasaku kopsu ülasagara pahaloomuline kasvaja. VATS tundlikkus on hinnanguliselt 75% ja spetsiifilisus 100%. Valenegatiivsuse määr on madal – 7 % (33).

### **2.5.3. Kopsuvähi sõeluuringud**

Kopsuvähi kiire kulg ja heterogeenne olemus on takistuseks selle vähi suremuse vähendamiseks võimalikult varase diagnostika ehk sõeluuringute abil. Madala doosiga KT kasutuselevõtt on muutnud kopsuvähi sõeluuringute maastikku ning uuringud on näidanud, et madala doosiga KT võimaldab tuvastada kõrge riskiga populatsioonis varase staadiumi kopsuvähki (34). Eeltoodust tulenevalt suureneb tõenäoliselt pärast sõeluuringu juurutamist varases staadiumis kirurgiliselt ravitavate NSCLC haigete arv. Seoses elanikkonna vananemise ja mitmete kaasuvate haigustega vanemaelistel tuleb arvestada, et kirurgilise raviga kaasneb tüsistuste ja suremuse kõrgem risk (35).

Madala doosiga KT efektiivsus kopsuvähi suremuse vähendamisel on tõestatud hiljutises suuremahulises randomiseeritud kopsuvähi sõeluuringus (NLST). Uuringus oli sõeluuringute järgimise määr üle 90%. Positiivse tulemusega sõeluuringute tase kõigis kolmes uuringuvoorus oli madala doosiga KT rühmas 24,2% ja röntgenograafia rühmas 6,9%. Suure probleemina kopsuvähi sõeluuringu jaoks ilmnese, et positiivse tulemusega uuringutest oli valepositiivseid KT rühmas 96,4% ja röntgenograafia rühmas 94,5%. Madala doosiga KT rühmas oli kopsuvähi esinemissagedus 654 juhtu 100 000 inimese kohta aastas kohta võrreldes 572 juhuga röntgenograafia rühmas. Peamise uuringutulemusena leiti, et kopsuvähi suremus KT rühmas oli 20% madalam võrreldes röntgenograafia rühmaga (34).

Kopsuvähi sõeluuring on hetkel oluliseks uurimisvaldkonnaks, mitmed suuremahulised uuringud on käimas erinevates Euroopa riikides.

## 2.6. Kopsuvähi ravi

Kopsuvähi ravis on kasutusel erinevad ravimeetodid – kirurgiline ravi, keemiaravi, kiiritusravi, märklaudravi ja immuunravi. Ravimeetodi valik sõltub vähi tüübist ja levikust, samuti patsiendi seisundist ja juba varem kasutatud ravimeetoditest. Iga ravimeetodit on võimalik kasutada kas eraldi või kombineerituna.

### 2.6.1. Kirurgiline ravi

Kirurgiline ravi on kopsuvähi korral esmavaliku ravimeetodiks, kuid tulenevalt kasvaja levikust on see rakendatav vaid umbes 30%-l NSCLC patsientidel. Üldjuhul on need I ja II staadiumi kopsuvähiga patsiendid (36).

Kopsuvähi korral kasutatakse standardina anotoomilist kopsureseksiooni, milleks on segmentektoomia, lobektoomia või pulmonektoomia, neist viimane on seotud suurima arvu postoperatiivsete tüsistuste ja kõrgeima suremusega. Operatsioonimahu valikul lähtutakse kasvaja suuruselt ja lokaliseerimisest ning patsiendi kopsufunktsioonist ja operatsiooniriskist. Lobektoomia on endiselt varajases staadiumis NSCLC kirurgilise ravi korral standardiks, seda muuhulgas pärast randomiseeritud kontrollitud kopsuvähi uuringut, milles võrreldi lobektoomia ja anotoomilise segmentektoomia tulemuslikkust I staadiumi NSCLC ravis ning milles väiksemamahulise meetodi ehk segmentektoomia eeliseid tõestada ei suudetud (37).

Mansettlobektoomiat kasutati esmakordselt teadaolevalt 1959. aastal, et vältida pulmonektoomiat halva kopsufunktsiooniga patsientidel (38). Mansettmeetodi korral tehakse koos kopsusagara eemaldamisega ka bronhi reseksioon ning reanastomoos allesjääva kopsusagara bronhi ning peabronhi vahel. Tänapäeval on mansettlobektoomia kujunenud valikmeetodiks tsentraalsete kasvajate korral, kui tavaline lobektoomia ei ole võimalik.

Kaasajal on üha enam ka kopsuvähi kirurgias kasutusel minimaalinvasiivsed operatsioonid. 1990-ndatel hakati lobektoomia läbiviimiseks kasutama videotorakoskoopilist kirurgiat (VATS), jagunedes cVATS (ingl *conventional VATS*) mille korral rindkereõõnde juurdepääsuks tehakse kaks või enam nahalõiget ja uVATS (ingl *uniportal VATS*) mille korral tehakse üks nahalõige. Kogemuse kasvades laienes VATS lobekotoomia kasutamine ka varajases staadiumis (I ja II staadium) NSCLC patsientidele. VATS lähenemisviisil on mitmeid eeliseid võrreldes torakotoomiaga: vähem postoperatiivseid tüsistusi, lühem taastumisaeg ja haiglasviibimise kestvus, parem kosmeetiline tulemus, vähem haavavalu ja madalam postoperatiivne suremus. Torakotoomia on avatud operatsioon, mille puhul kasutatakse kopsudele ligipääsemiseks roietevahelist lõiget (39). VATS lähenemisviisi algusaastatel väitsid kriitikud, et minimaalinvasiivne operatsioon ei pruugi tagada samaväärset onkoloogilist

ravitulemust. VATS kiire leviku ja mitmete ilmsete eeliste tõttu ei ole kahjuks läbi viidud suuri randomiseeritud uuringuid selles vallas (40).

Whitsoni ja kollegide poolt avaldatud kirjanduse süstemaatiline ülevaade näitas VATS ja torakotoomia kaudu teostatud lobektoomia võrdluses, et varajases staadiumis NSCLC korral on VATS juurdepääsul mitmeid eeliseid. VATS haigetel oli lühem postoperatiivse pleuradrenaaži ja haiglasviibimise kestvus ning parem elulemus 4 aastat pärast operatsiooni (41).

Chen ja kolleegide poolt 2013. aastal avaldatud metaanalüüsi eesmärgiks oli uurida kas varajases staadiumis kopsuvähiga patsientidel tagab VATS lobektoomia samaväärse või parema ravitulemuse võrreldes avatud lobektoomiaga. Analüüsis kasutati 20 uuringut, millesse oli kaasatud kokku 3457 I staadiumis NSCLC patsienti. Metaanalüüs näitas, et VATS lobektoomia eeliseks avatud lobektoomiaga võrreldes on väiksem intraoperatiivne verekaotus, lühem postoperatiivse pleuradrenaaži ja haiglasviibimise aeg, väiksem komplikatsioonide esinemissagedus ja parem 5-aasta elulemus. Arvestades nimetatud eeliseid usuvad autorid, et VATS lobektoomia võib kujuneda uueks standardiks varases staadiumis NSCLC kirurgilises ravis (42).

### **2.6.2. Keemiaravi**

1995. aastal avaldatud metaanalüüs näitas keemiaravi eeliseid võrreldes parima toetava raviga (ilma keemiaravita) kaugelearenenud NSCLC patsientidel (43). Aastal 2008 avaldatud uuendatud metaanalüüs, milles hinnati kolmanda põlvkonna tsütostaatilisi ravimeid (gemtsitabiin, vinorelbiin ja paklitakseel) sisaldavaid uuemaid platinapõhiseid ravimiskeeme, näitas täiendavat keemiaravi kasu (suremuse vähenemine 23%, üheaastase elulemuse kasv 9% ja keskmise elulemuse pikenemine 1,5 kuud) (41). Tulemused näitasid keemiaravil sarnast positiivset mõju kõigis patsientide alarühmades, olenemata kasvaja histoloogiast, patsiendi vanusest ja üldseisundist ning kasutuselevõetud uutest ravimitest. Platinapõhised ravimiskeemid on seetõttu kaugelearenenud NSCLC patsientide ravis kuldstandardiks (44).

Viimaste aastate jooksul on tehtud edusamme levinud NSCLC süsteemse ravi individualiseerimisel. Standardset kemoterapiat kohandatakse vastavalt kasvaja histoloogiale, näiteks pemetrekseid on efektiivne peamiselt neil patsientidel, kellel on mitte-lamerakuline kopsuvähk (44).

Erinevalt NSCLC-st avastatakse SCLC enamasti juba kaugele-arenenuna ehk hilises staadiumis, mil kirurgiline ravi enam võimalik ei ole. Nii on SCLC peamiseks ravimeetodiks keemiaravi, milles viimastel aastakümnetel olulisi muutusi toimunud ei ole.

### 2.6.3. Kiiritusravi

Rohkem kui 50%-l patsientidest avastatakse kopsuvähi diagnoosimise ajal kaugmetastaase. Umbes 20%-l patsientidest metastaasid puuduvad – need haiged on vastunäidustuste puudumisel kirurgilise ravi kandidaadid. Ülejäänud 30%-l esindavad vahepealset rühma, kellel kasvaja on metastaseerunud regionaalsetesse lümfisõlmedesse või ei ole kirurgiline ravi rakendatav algkolde lokaalse leviku tõttu. Need patsiendid on kõige sobivamad kiiritusravi kandidaadid. Selliseid kopsuvähiga patsiente nimetatakse ka “lokaalselt levinud kopsuvähiga” haigeteks. Nendel patsientidel on sageli kasutusel ka kombineeritud ravi – kiiritusravi kombinatsioonis keemiaraviga. Siiski on selles rühmas pikaajaline elulemus madal – 5-aasta elulemus jääb vahemikku 5–25% (45).

Kiiritusravis on viimasel ajal toimunud palju arenguid, eriti kopsuvähi korral. Standardseks päevaseks ravidoosiks kopsuvähi kiiritusravis on 2 Gy, ravikuuri kogudoosina kasutatakse kuni 60 Gy. Suurim ravidoos kindlustab parima lühiajalise elulemuse (45).

Kiiritusravi kasutatakse sageli kombinatsioonis keemiaraviga. Keemiaravi võib kasutada pärast kiiritusravi lõppu, kuid paremaid tulemusi on saadud samaaegse keemia- ja kiiritusraviga. Uuringutes on näidatud, et samaaegne keemiaravi on ohutu koos kiiritusega doosides kuni 74 Gy (45).

Kiiritusravi doosi paremaks fokuseerimiseks kasvajakoele ja säästmaks lähedalasuvaid kiiritustundlikke organeid ja kudesid (kops, söögitoru, seljaaju jt) kasutatakse tänapäeval erinevaid ravi planeerimise tehnikaid, mis võimaldavad suurendada kasvajakoe kiiritusdoosi, samaaegselt vähendades ümbritsevatele kudedele langevat kiiritusdoosi. Kõrvuti kiiritusravi kolmedimensionaalse planeerimisega on kasutusel ka nn neljadimensionaalne planeerimine, mis arvestab ka hingamise käigus kopsu ja sellega koos kasvaja liikumisega (46).

### 2.6.4. Märklauravi, immuunravi

Juhtmutatsiooniga spetsiifilised onkogeenid, nagu näiteks epidermaalse kasvufaktori retseptor (EGFR) võivad olla seotud mitte-väikerakulise kopsuvähi tekkega. Selliste onkogeenide ja nende juhtmutatsioonide kindlaksmääramine kasvajas võimaldab sihtmärgistatud ravimite kasutamist (47). Sellise personaliseeritud ravi juurutamine on muutnud oluliselt kopsuvähi ravistrateegiat. Näiteks erlotiniib, mis on inimese epidermaalse kasvufaktori 1. tüüpi retseptori türosiinkinaasi inhibiitor (TKI), pidurdab kasvajarakkude proliferatsiooni ja põhjustab rakkude hävimist. Kliiniline raviefekt on parem võrreldes traditsioonilise keemiaraviga (47, 48).

Inimese immuunsüsteem mängib kasvaja arengus olulist rolli. Kasvajarakud on võimelised genereerima inhibeerivaid signaale, mis toob kaasa immuunrakkude funktsiooni

häirimise ja rakusurma. Immuunravi korral blokeerivad antikehad kasvaja mikrokeskkonnas nii immuunrakkude kui ka kasvajarakkude pinnal olevaid inhibeerivaid retseptoreid ehk immuunkontrollpunkte, suunates inimese enda immuunsüsteemi kasvajarakke hävitama (49, 50).

Eeltoodud kirjanduse ülevaatest ilmneb, et kopsuvähi haigestumuses, diagnostikas ja kasutatavates ravimeetodites on toimunud olulisi muutusi. Käesolev magistr töö keskendub kirurgiliselt ravitud kopsuvähiga patsientidele. Kuigi ka Eesti kliinilises praktikas on täheldatud muutusi nii ravitavate patsientide, vähivormide kui kasutatavate operatsioonimeetodite osas, ei ole neid seni analüüsitud.

### **3. EESMÄRGID**

Uurimistöö eesmärk oli kirjeldada muutusi kopsuvähi kirurgilises ravis Eestis aastatel 2000–2015.

Uuringu alaeesmärgid:

1. kirjeldada kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolist ja vanuselist koosseisu, kasvaja morfoloogilist tüüpi ja levikut ning kirurgilises ravis kasutatud juurdepääsuteed ja operatsioonimahtu;
2. võrrelda kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolist ja vanuselist ning vähi morfoloogilist jaotust kõigi samal perioodil kopsuvähki haigestunud patsientidega ning analüüsida eelnimetatud tunnuste vahelisi seoseid.

## 4. MATERJAL JA METOODIKA

### 4.1. Uuritavad

Uuringus võeti vaatluse alla perioodil 01.01.2000–31.12.2015 Eestis kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud ja kõik kopsuvähi diagnoosi saanud patsiendid.

### 4.2. Andmeallikad ja -töötlus

Magistritööks kasutati Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla haiguslugudest ja Eesti Vähiregistrist kogutud andmeid.

Haiguslugudest koguti kirurgiliselt ravitud kopsuvähi haigete kohta järgmiseid andmeid:

- patsiendi nimi, isikukood, vanus, sugu;
- haigusloo number, operatsiooni kuupäev, haiglast väljakirjutamise päev;
- kasvaja levik TNM-klassifikatsiooni kohaselt, staadium, kehapool, algkolde läbimõõt ja morfoloogiline vorm (adenokartsinoom, lamerakuline, suurerakuline vähk, väikerakuline vähk, kartsinoid või muu);
- operatsioonimaht ja juurdepääsutee;
- korduv operatsioon, surm haiglas viibimise ajal.

Vähiregistrist koguti kõigi kopsuvähi (diagnoosikood rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon - RHK-10 järgi C34) esmasjuhtude kohta järgmised andmed:

- patsiendi nimi, isikukood, vanus, sugu;
- kopsuvähi diagnoosimise kuupäev;
- kasvaja levik TNM-klassifikatsiooni kohaselt, staadium, kehapool, algkolde diameeter, morfoloogiline vorm;
- kirurgilise ravi teostanud tervishoiuasutus, kirurgilise ravi kuupäev ja operatsiooni nimetus;
- lisaks kirurgilisele ravile kopsuvähi muu ravi (keemiaravi, kiiritusravi ja muu) ning selle teostanud tervishoiuasutus;
- surma kuupäev.

Uuringuandmete andmebaasi koostasid ja erinevate andmeallikate andmepäringud valmistasid ette dr T. Laisaar ja K.-T. Laisaar. Haiguslugudest kogusid Tartu Ülikooli Kliinikumis andmed dr B. Sarana ja dr T. Laisaar ning Põhja-Eesti Regionaalhaiglas dr I. Almre ja magistrant L.

Lelebina. Uuringuandmed linkis dr. T. Laisaar. Andmed puhastasid dr T. Laisaar ja L. Lelebina ning andmeanalüüsi teostas L. Lelebina.

### 4.3. Töös kasutatud tunnused

Töös kasutati kopsuvähi kirurgilises ravis toimunud muutuste hindamiseks järgmisi tunnuseid: kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsiendi sugu ja vanus; kopsuvähi algkolde kehapool, läbimõõt, morfoloogiline vorm ning vähi levik TNM-klassifikatsiooni järgi; operatsiooni juurdepääsutee ja operatsioonimaht ning operatsiooni teostamise aeg.

Kuigi kopsuvähi levikut kirjeldavad eelkõige TNM-klassifikatsioon ja selle põhjal määratud staadium, ei ole staadiumi tunnust antud töös kasutatud, kuna aastal 2011 toimus üleminek TNM-klassifikatsiooni 6. versioonilt 7. versioonile, mille käigus muutus peamiselt kasvaja algkolde (T-komponendi) kirjeldamine (tabel 1). T-komponendi asemel on vaadatud kasvaja läbimõõtu kui peamist T-komponenti määratlevat tunnust. Lisaks kirjeldavad selles töös kasvaja levikut tabelis 5 esitatud TNM-klassifikatsiooni N- ja M-komponent, mis on klassifikatsiooni mõlemas versioonis sarnased.

**Vähi diagnoosi aeg** – kopsuvähi diagnoosimise kuupäev vähiregistrile esitatud vähiteatisel. Töös on diagnoosi aeg esitatud aasta täpsusega.

**Sugu** – mees/naine. Andmete aluseks oli tervishoiutöötaja poolt haiguslukku soo kohta tehtud märged ning Eesti Vähiregistrisse esitatud andmepäringule vastusena saadud soo andmed.

**Vanus** – patsiendi vanus operatsiooni ajal. Algandmestik hõlmab 10–89-aastaseid isikuid. Esialgu jagati uuritavad 10-aastastesse vanuserühmadesse, kuid nooremates vanuserühmades oli uuritavate arv väga väike ning käesoleva töö andmeanalüüsiks jagati isikud vanuserühmadesse järgnevalt: vanus kuni 49, 50–59, 60–69, 70–79 ja 80 või enam aastat.

**Vähi algkolde kehapool** – vastavalt kolde paiknemisele vasak/parem/bilateraalne.

**Vähi algkolde läbimõõt** – käesolevas töös jagati algkolded kopsuvähi TNM-klassifikatsioonis kasutatava T-komponendi jaotusega haakuvalt järgmistesse kategooriatesse:  $\leq 3$  cm, 3,1–5 cm, 5,1–7 cm ning  $> 7$  cm.

**TNM-klassifikatsiooni N-komponent** – käesolevas töös jagatud kolme kategooriasse: N0, N1 ja N2–3. N2 ja N3 levikuga vähijuhud on kokku võetud seetõttu, et üldiselt sellise leviku korral kirurgilist ravi ei rakendata ning selliseid juhte oli kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas vähe.

**TNM-klassifikatsiooni M-komponent** – jagatud vastavalt TNM-klassifikatsioonile kahte kategooriasse: M0 ja M1.

**Vähi morfoloogiline vorm** jagati järgmistesse kategooriatesse: adenokartsinoom lamerakuline vähk, suurerakuline vähk, väikerakuline vähk, kartsinoid ning muu, millega võeti kokku ülejäänud harvem esinevad vähivormid.

**Juurdepääsutee** – operatsioonil kasutatud lõplik juurdepääsutee. Algandmestik sisaldas nelja erinevat juurdepääsutee varianti (torakatoomia, sternotoomia, cVATS ja uVATS). cVATS (ingl *conventional VATS*) korral tehakse kaks või enam nahalõiget, uVATS (ingl *uniportal VATS*) korral üks nahalõige. Käesolevas töös jagati juurdepääsutee tunnus kahte kategooriasse – nn avatud operatsioonide juurdepääsuteed (torakotoomia ja sternotoomia) ning minimaalinvasiivsete operatsioonide juurdepääsuteed (cVATS ja uVATS). Lõplik juurdepääsutee tähendas seda, et operatsiooni käigus võidi vajadusel minimaalinvasiivselt operatsioonimeetodilt minna üle avatud meetodile.

**Operatsioonimaht** tähistas kirurgilises ravis kasutatud kopsureseksiooni ulatust: algandmetes oli eraldi välja toodud proovitorakatoomia, atüüpiline reseksioon, segmentektoomia (sh lingulektoomia), lobektoomia, bilobektoomia, pulmonektoomia, mansettsegmentektoomia, mansettlobektoomia, mansettbilobektoomia ja mansettpulmonektoomia.

Käesolevas töös vaadati operatsioonimahtu kahest vaatenurgast. Esmalt jagati operatsioonimahud vastavalt kopsureseksiooni ulatusele järgmiselt:

- segmentektoomia (segmentektoomia ja mansettsegmentektoomia),
- lobektoomia (lobektoomia, mansettlobektoomia ja lobektoomia koos atüüpilise reseksiooniga),
- bilolobektoomia (biolobektoomia ja mansettbilobektoomia),
- pulmonektoomia (pulmonektoomia ja mansettpulmonektoomia)

ning muutmata jäid algsed kategooriad bronhi reseksioon, atüüpiline reseksioon ja proovitorakotoomia.

Seejärel kategoriseeriti operatsioonimahud vastavalt operatsioonitehnikale järgmiselt:

- anatoomilised reseksioonid (segmentektoomia, lobektoomia, lobektoomia koos atüüpilise reseksiooniga, bilobektoomia ja pulmonektoomia),
- mansettreseksioonid (bronhi reseksioon, mansettsegmentektoomia, -lobektoomia, -bilobektoomia ja -pulmonektoomia),
- atüüpilised reseksioonid.

**Operatsiooni aeg** – mille aluseks oli esimese operatsiooni kuupäev. Töös esitati operatsiooni aeg aasta täpsusega.

Uuringuperiood algas 2000. aastaga, sest varasema perioodi kohta ei olnud ühes kahest haiglast (PERHis) andmed kopsuvähi kirurgilise ravi kohta kättesaadavad. Uuringuperiood

lõppes 2015. aastaga, mis oli käesoleva töö tegemise ajal viimane aasta, mille kohta oli Vähiregistrist võimalik saada andmeid kopsuvähki haigestunute kohta. Käesolevas töös jagati kogu uuringuperiood neljaks võrdseks ajaperioodiks – vastavalt 2000–2003, 2004–2007, 2008–2011 ja 2012–2015.

#### **4.4. Töö eetilised ja andmekaitse aspektid**

Käesoleva töö aluseks oleva kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide isikustatud andmetel põhineva teadusprojekti läbiviimiseks taotleti Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee kooskõlastus (protokoll nr. 271/T-10, 19.06.2017) ning Andmekaitse Inspektsiooni luba uuritavate (andmesubjektide) nõusolekuta isikuandmete töötlemiseks (otsus nr. 2.2-/17/36, 05.09.2017). Töö autor osales eetikakomiteele esitatud taotluse koostamisel ning andmete kogumisel ühe uuringuhaigla (PERH) haiguslugudest. Uuringuandmete kogumiseks uuritavatega ühendust ei võetud. Andmete analüüsiks viidi kõigist andmeallikaist pärinevad andmed isikustamata kujule.

#### **4.5. Andmeanalüüs**

Uuritud patsientide, neil esinenud kopsuvähi ning kopsuvähi raviks tehtud operatsioonide kirjeldamiseks kasutati sagedustabeleid 4-aastaste perioodide kaupa kogu uurimisperioodi vältel. Uurimisperioodi jooksul toimunud muutuste (trendi) olulisust hinnati hii-ruut trenditesti abil. Seejärel võrreldi kirurgiliselt ravitud kopsuvähijuhte (haiglaandmete põhjal) kõigi samas ajavahemikus ravitud kopsuvähijuhtudega (Vähiregistri andmete põhjal) soo, vanuse ja kasvaja morfoloogilise vormi alusel. Statistiliselt oluliseks loeti olulisusetõenäosust  $p < 0,05$ .

Andmete analüüsiks kasutati statistikatarkara STATA (versioon 14.2), R 3.3.2 - The R Foundation of Statistical Computing ja tabelarvutustarkvara Microsoft Excel 2016.

## 5. TULEMUSED

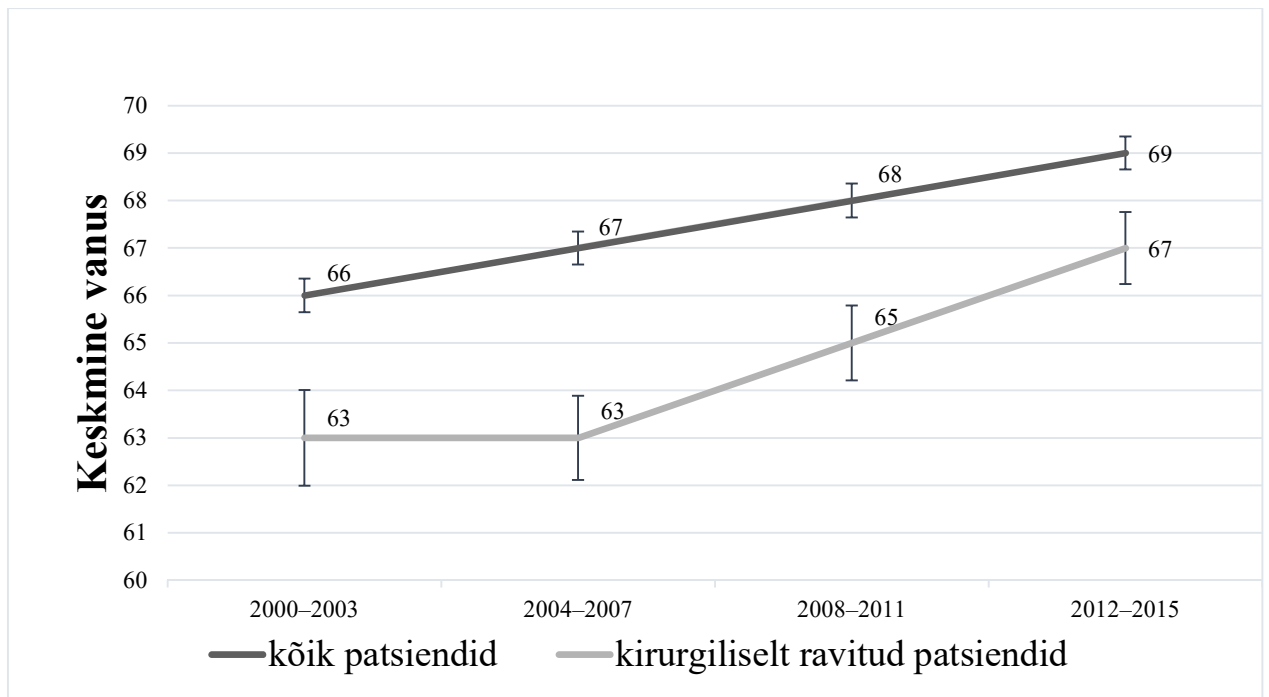
### 5.1. Muutused kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide soolises ja vanuselises koosseisus

Aastail 2000–2015 raviti Eestis kirurgiliselt 2075 kopsuvähiga patsienti (tabel 2). Võrreldes uuringuperioodi algusega (2000–2003) oli uuringuperioodi lõpuks (2012–2015) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide arv suurenenud 60% võrra. Kõigist opereerituist olid 1582 mehed ja 493 naised, kusjuures naiste osakaal uuringuperioodi jooksul suurenes. Kui aastatel 2000–2003 moodustasid kõigist kirurgiliselt ravitud patsientidest naised 18%, siis aastatel 2012–2015 oli naiste osakaal tõusnud juba 31%-ni.

Aastatega on vähenenud nooremate (kuni 59-aastaste) patsientide osakaal. Vanematest vanuserühmadest on kõige enam tõusnud (neljakordistunud) 80-aastaste ja vanemate patsientide osakaal. Uuringuperioodi vältel on kõigi kopsuvähiga patsientide kui ka kirurgiliselt ravitud patsientide keskmine vanus olnud kasvutrendiga (joonis 1).

**Tabel 2.** Kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide vanuseline ja sooline jaotus (N, %) Eestis aastatel 2000–2015

<b>Vanus</b>	<b>2000–2003</b>		<b>2004–2007</b>		<b>2008–2011</b>		<b>2012–2015</b>		<b>Kokku</b>	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
kuni 49	41	10	35	8	32	6	25	4	133	6
50 kuni 59	95	24	115	25	129	22	92	14	431	21
60 kuni 69	150	38	183	39	222	39	255	40	810	39
70 kuni 79	105	26	121	26	166	29	212	33	604	29
≥ 80	7	2	12	3	26	5	52	8	97	5
<b>Sugu</b>										
mees	325	82	369	79	451	78	437	69	1582	76
naine	73	18	97	21	124	22	199	31	493	24
<b>Kokku</b>	398	100	466	100	575	100	636	100	2075	100



**Joonis 1.** Kõigi kopsuvähi diagnoosi saanud ja kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide keskmise vanuse trendid ja usaldusintervallid Eestis aastail 2000–2015.

## 5.2. Muutused kasvaja morfoloogias ja levikus ning kirurgilises ravis kasutatud juurdepääsutees ja operatsioonimahus

Uuringuperioodil opereeriti sagedamini parempoolset kopsuvähki. Kahel korral raviti kirurgiliselt sama hospitaliseerimise jooksul kahepoolset kopsuvähki (tabel 3). Aastate jooksul olulist muutust ei ole toimunud.

**Tabel 3.** Kasvaja algkolde lokaliseerimise jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Kehapool	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
bilat*	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0,05
parem	230	58	261	56	295	51	365	57	1151	55,47
vasak	168	42	205	44	279	49	271	43	923	44,48
<b>Kokku</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>466</b>	<b>100</b>	<b>575</b>	<b>100</b>	<b>636</b>	<b>100</b>	<b>2075</b>	<b>100</b>

\*sama hospitaliseerimise jooksul opereeritud kahepoolset kopsuvähki

Kui uuringuperioodi alguses kasutati juurdepääsuteena torakatoomiat või sternotoomiat pea kõigi kirurgiliselt ravitud patsientide puhul, siis uuringuperioodi lõpuks üksnes pooltel juhtudel, asendudes järk-järgult VATSiga (tabel 4).

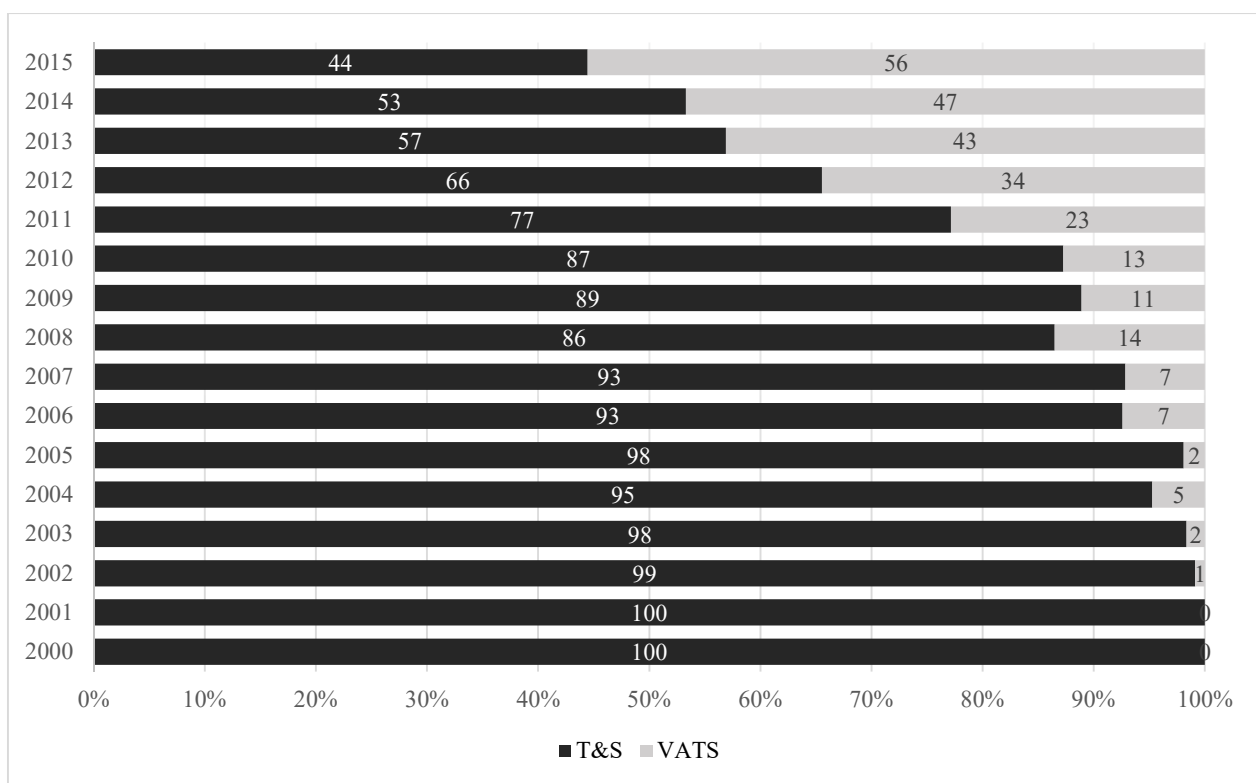
**Tabel 4.** Juurdepääsutee jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Juurdepääs	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
T&S*	395	99	441	95	489	85	349	55	1674	81
VATS**	3	1	25	5	86	15	287	45	401	19
<b>Kokku</b>	<b>398</b>	<b>100</b>	<b>466</b>	<b>100</b>	<b>575</b>	<b>100</b>	<b>636</b>	<b>100</b>	<b>2075</b>	<b>100</b>

\* torakatoomia või sternotoomia

\*\* cVATS või uVATS

Joonisel 2 on kirjeldatud kirurgiliselt ravitud patsientidel kasutatud juurdepääsuteed aastate kaupa. Kuigi mõned atüüpilised resektsioonid olid juba enne uuringuperioodi algust tehtud VATS meetodiga, siis 2000. ja 2001. aastal ühtegi sellist operatsiooni ei toimunud. Tartus tehti kopsuvähi tõttu esimene VATS lobektoomia 2006. aastal ja Tallinnas aastal 2010. Viimase viie aasta jooksul on toimunud kiire VATS juurdepääsutee osakaalu tõus ning 2015. aastal ületas VATSide arv esmakordselt torakotoomiate arvu.



**Joonis 2.** Kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide jaotus juurdepääsutee järgi Eestis aastatel 2000–2015.

TNM-klassifikatsiooni N- ja M-komponendi jaotuses uuringuperioodil olulisi muutusi ei toimunud (tabel 5). Info puudus N-komponendi puhul 26 patsiendil ja M-komponendi puhul 32 patsiendil. Uuringuperioodi jooksul kirurgiliselt ravitud 2075 patsiendist puudus info kasvaja diameetri kohta 42 patsiendil. Alates 2000. aastast on selgelt näha väiksemamõõduliste ( $\leq 3$  cm) kasvajate osakaalu tõusu. Poole võrra on vähenenud üle 7 cm kasvajate osakaal, kuigi nende kasvajate absoluutarv on jäänud samaks. Teistes läbimõõdu kategooriates olulisi muutusi toimunud ei ole (tabel 6).

**Tabel 5.** TNM-klassifikatsiooni N- ja M-komponendi jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Tunnus	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Tunnus N</b>										
N0	253	67	329	71	376	66	486	76	1444	70
N1	55	14	53	12	101	18	81	13	290	14
N2–3	72	19	79	17	95	17	69	11	315	15
Kokku	380	100	461	100	572	100	636	100	2049	100
<b>Tunnus M</b>										
M0	352	95	449	97	547	95	619	97	1967	96
M1	19	5	14	3	26	5	17	3	76	4
Kokku	371	100	463	100	573	100	636	100	2043	100

**Tabel 6.** Kasvaja algkolde läbimõõdu jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Kasvaja dm	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
≤ 3 cm	147	39	190	42	276	49	337	53	950	47
3,1 kuni 5 cm	123	32	153	34	188	33	182	29	646	32
5,1 kuni 7 cm	63	17	68	15	73	13	75	12	279	14
> 7 cm	46	12	42	9	30	5	40	6	158	8
Kokku	379	100	453	100	567	100	634	100	2033	100

Uuringuperioodi jooksul on lobektoomiate arv rohkem kui kahekordistunud ja nende osakaal on tõusnud 53%-lt 76%-ni. Samas on pulmonektoomiate arv vähenenud poole võrra. Samuti on vähenenud ka proovitorakotoomiate arv, mis viimasel ajaperioodil moodustasid vaid 1% (tabel 7). Kahekordistunud on ka mansettreseksioonide osakaal, mis on tõusnud 4%-lt 8%-ni.

**Tabel 7.** Operatsioonimahtude jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Opimaht (1)	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
bronhi reseksioon	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
atüüpiline reseksioon	19	5	29	6	47	8	45	7	140	7
segmentektoomia	6	2	12	3	22	4	18	3	58	3
lobektoomia	210	53	303	65	368	64	482	76	1363	66
bilobektoomia	28	7	40	9	49	9	27	4	144	7
pulmonektoomia	112	28	72	15	79	14	54	8	317	15
proovitorakotoomia	22	6	10	2	10	2	9	1	51	2
Kokku	398	100	466	100	575	100	636	100	2075	100
<b>Opimaht (2)</b>										
atüüpiline reseksioon	19	5	29	6	47	8	45	7	140	7
anatoomilise kopsureseksioonid	340	85	392	84	454	79	530	83	1716	83
mansettreseksioonid	17	4	35	8	64	11	52	8	168	8
proovitorakotoomia	22	6	10	2	10	2	9	1	51	2
Kokku	398	100	466	100	575	100	636	100	2075	100

Kogu uuringuperioodi vältel kokku esines kirurgiliselt ravitud kopsuvähijuhtude seas kõige rohkem lamerakulist kopsuvähki (50% opereeritustest). Samas on aastate lõikes märkimisväärselt suurenenud nii adenokartsinoomide arv kui osakaal – 23%-lt koguni 43%-le (tabel 8). Lamerakulise kartsinoomi tõttu opereeritud patsientide arv on püsinud stabiilsena, kuid osakaal opereeritute hulgas on langenud.

**Tabel 8.** Kasvaja morfoloogiliste vormide jaotus (N, %) kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientidel Eestis aastatel 2000–2015

Morfoloogiline vorm	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
lamerakuline vähk	243	61	250	54	295	51	251	40	1039	50
adenokartsinoom	92	23	149	32	192	33	272	43	705	34
suurerakuline vähk	20	5	24	5	35	6	26	4	105	5
väikerakuline vähk	11	3	13	3	9	2	22	3	55	3
kartsinoid	23	6	17	4	16	3	32	5	88	4
muu	8	2	13	3	28	5	32	5	81	4
Kokku	397	100	466	100	575	100	635	100	2073	100

Kui kopsuvähi patsientide arv Eestis ei ole uuringuperioodi jooksul oluliselt muutunud – aastas diagnoositakse ja ravitakse kopsuvähi tõttu 700–800 patsienti, siis kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitute arv on uuringuperioodi algusega võrreldes tänaseks suurenenud üle 1,5 korra.

Hinnates kopsuvähi patsientide soolisi muutusi Eestis alates 2000. aastast, on näha, et naiste osakaal on suurenenud nii kõigi kopsuvähki haigestunud patsientide kui kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide seas (tabel 9). Märkatavam on muutus eelkõige viimastel aastatel (2012–2015 võrreldes 2008–2011).

Samuti on aja jooksul muutunud patsientide vanuseline koosseis. Enam kui kahekordistunud on kõige vanemasse vanuserühma (80 või enam aastat) kuuluvate kopsuvähi patsientide arv ja osakaal. Samas kirurgiliselt ravitute hulgas on vanima vanuserühma osakaal võrreldes uuringuperioodi algusega koguni neljakordistunud – 2%-lt 8%-le. Nooremate (kuni 59-aastaste) patsientide osakaal on alates 2000. aastast vähenenud nii kõigi kui ka kirurgiliselt ravitud kopsuvähi patsientide seas (tabel 9).

Vähi morfoloogilise vormi osas on uuringuperioodil nii kõigi kopsuvähi patsientide kui ka kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide seas näha adenokartsinoomi juhtude arvu ja osakaalu tõus ning lamerakulise vähi juhtude arvu ja osakaalu langus. Samas kopsuvähi morfoloogiline vorm on Vähiregistri andmetes täpsustamata ligi kolmandikul kõigist patsientidest.

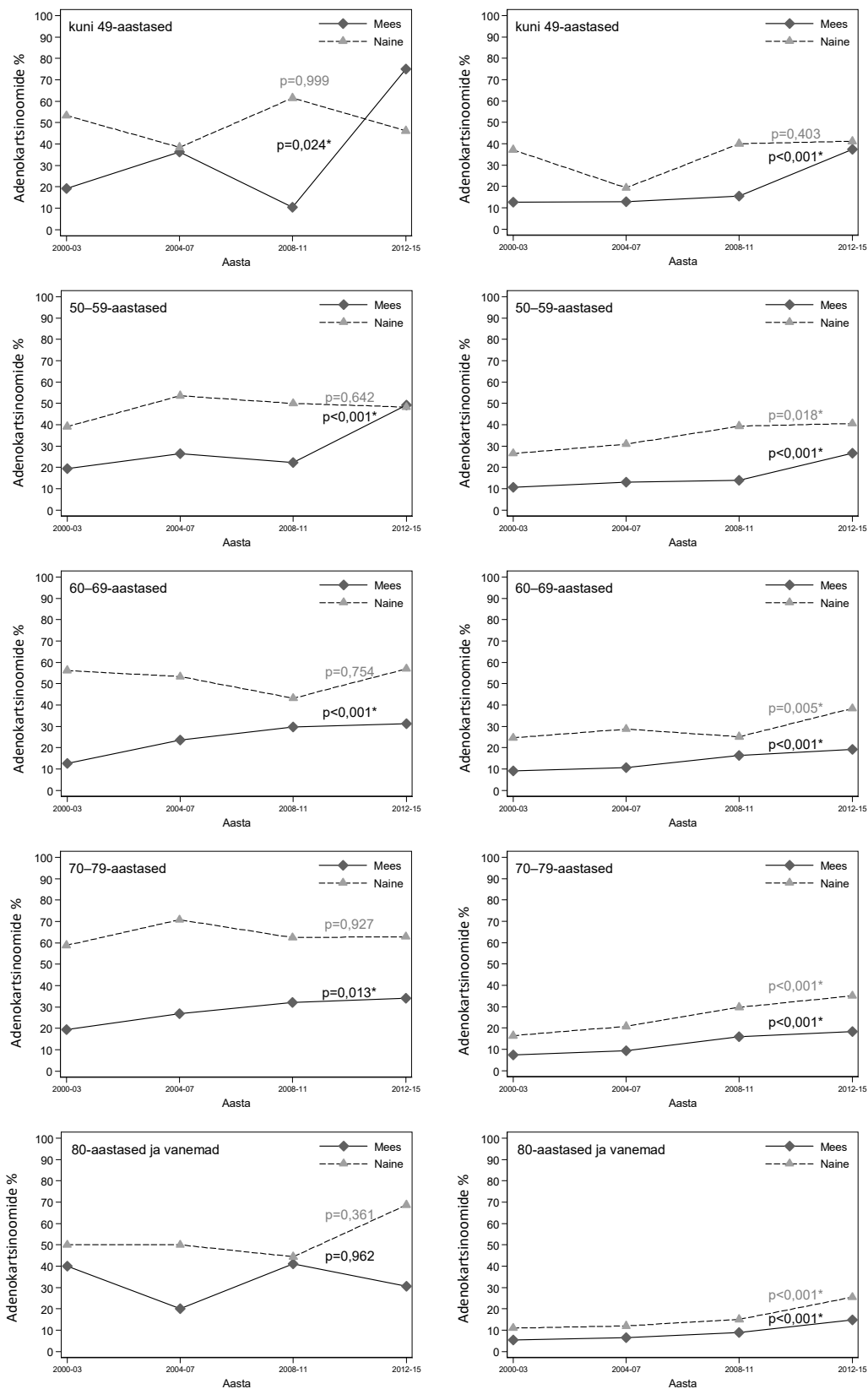
Uuringuperioodi jooksul üks suurimaid muutusi on toimunud adenokartsinoomi osakaalus. Joonisel 3 on kirjeldatud adenokartsinoomi osakaalu muutusi meestel ja naistel erinevates vanuserühmades uuringuperioodi vältel ning seda nii kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitute seas (vasakpoolne veerg) kui kõigi kopsuvähi diagnoosi saanute seas (parempoolne veerg). Statistiliselt oluline muutus on toimunud kirurgiliselt ravitud meeste kõikides vanuserühmades v.a 80-aastased ja vanemad. Samas kõigi kopsuvähiga patsientide seas on

statistiliselt oluline muutus toimunud kõigis vanuserühmades nii meestel kui naistel, v.a kuni 49-aastaste naiste seas. Statistiliselt oluline erinevus  $p$ -väärtustel tähistatud tärniga.

**Tabel 9.** Kõigi kopsuvähi juhtude (Vähiregistri andmetel) ja kirurgiliselt ravitud patsientide (haiglaandmetel) jaotus (N, %) soo, vanuse ja kasvaja morfoloogilise vormi alusel Eestis aastatel 2000–2015

	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		Kokku	
	Kõik	Kirurg. ravitud*	Kõik	Kirurg. ravitud*	Kõik	Kirurg. ravitud*	Kõik	Kirurg. ravitud*	Kõik	Kirurg. ravitud*
<b>Sugu</b>										
mees (%)	2447 (80)	325 (82)	2427 (79)	369 (79)	2348 (77)	451 (78)	2400 (73)	437 (69)	9622 (77)	1582 (76)
naine (%)	595 (20)	73 (18)	659 (21)	97 (21)	701 (23)	124 (22)	906 (27)	199 (31)	2861 (23)	493 (24)
<b>Vanus</b>										
Keskmine	66	63	67	63	68	65	69	67	68	65
(min–max)	(21–102)	(21–86)	(22–94)	(22–86)	(17–97)	(17–86)	(26–96)	(10–89)	(17–102)	(10–89)
< 49 (%)	169 (6)	41 (10)	117 (4)	35 (8)	101 (3)	32 (6)	93 (3)	25 (4)	480 (4)	133 (6)
50–59 (%)	548 (18)	95 (24)	548 (18)	115 (25)	488 (16)	129 (22)	440 (13)	92 (14)	2024 (16)	431 (21)
60–69 (%)	1044 (34)	150 (38)	1062 (34)	183 (39)	978 (32)	222 (39)	1099 (33)	255 (49)	4183 (34)	810 (39)
70–79 (%)	1067 (35)	105 (26)	1031 (33)	121 (26)	1053 (35)	166 (29)	1135 (34)	212 (33)	4286 (34)	604 (29)
80+ (%)	214 (7)	7 (2)	328 (11)	12 (3)	429 (14)	26 (5)	539 (16)	52 (8)	1510 (12)	97 (5)
<b>Morfoloogiline vorm</b>										
lamerakuline (%)	992 (33)	243 (61)	963 (31)	250 (54)	888 (29)	295 (51)	879 (27)	251 (40)	3722 (30)	1039 (50)
adenokartsinoom (%)	337 (11)	92 (23)	402 (13)	149 (32)	538 (18)	192 (33)	791 (24)	272 (43)	2068 (17)	705 (34)
suurerakuline (%)	69 (2)	20 (5)	117 (4)	24 (5)	102 (3)	35 (6)	71 (2)	26 (4)	359 (3)	105 (5)
väikerakk (%)	481 (16)	11 (3)	440 (14)	13 (3)	377 (12)	9 (2)	425 (13)	22 (3)	1723 (14)	55 (3)
kartsinoid (%)	23 (1)	23 (6)	23 (1)	17 (4)	22 (1)	16 (3)	42 (1)	32 (5)	110 (1)	88 (4)
muu (%)	80 (3)	8 (2)	75 (2)	13 (3)	105 (3)	28 (5)	105 (3)	32 (5)	365 (3)	81 (4)
täpsustamata (%)	1060 (35)	1 (0)	1066 (35)	0 (0)	1017 (33)	0 (0)	993 (30)	1 (0)	4136 (33)	2 (0)
<b>Kokku</b>	<b>3042</b>	<b>398</b>	<b>3086</b>	<b>466</b>	<b>3049</b>	<b>575</b>	<b>3306</b>	<b>636</b>	<b>12483</b>	<b>2075</b>

\* Kirurgiliselt ravitud patsiendid



**Joonis 3.** Adenokartsinoomi esinemine kirurgiliselt ravitud patsientide (vasakpoolne veerg) ja kõigi kopsuvähijuhtude (parempoolne veerg) seas Eestis aastatel 2000–2015.

## 6. ARUTELU

Uurimistöö raames analüüsiti kopsuvähi kirurgilise ravi trende Eestis ajavahemikul 2000–2015.

Kirurgiliselt ravitud patsientide keskmine vanus on kogu uuringuperioodi jooksul olnud tõusutrendiga. Sama trendi on näha ka Vähiregistri andmetest kõikide kopsuvähiga patsientide keskmise vanuse kohta. Sarnasele tulemusele on jõudnud ka Aareleid kaasuurijatega (51). Kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas on keskmise vanuse tõus kiirem, mille põhjuseks on ühelt poolt kopsuvähki haigestumise tõus vanemaealiste hulgas aga teiselt poolt ka üha vanemate patsientide aktsepteerimine kirurgiliseks raviks. Kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas on märkimisväärselt tõusnud just üle 70-aastaste patsientide osakaal; üle 80-aastaste osakaal on isegi neljakordistunud.

Uuringuperioodi jooksul on tõusnud nii kirurgiliselt ravitud meeste kui naiste arv, sealjuures on naiste arvu tõus olnud märkimisväärselt kiirem, mistõttu on tõusnud ka naiste osakaal kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas. Siiski on kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas endiselt rohkem mehi kui naisi. Nagu ka antud uuringu tulemustest näha on täheldatud enamikus Euroopa riikides kopsuvähki haigestumise suurenemist naiste seas, välja arvatud Ühendkuningriikides, kus viimase kolme aastakümne jooksul on haigestumus kopsuvähki noorte naiste seas langustrendiga (52). Uuringud on näidanud, et mõned Põhja-Euroopa riigid on suutnud märkimisväärselt vähendada nii meeste kui naiste suitsetamist, mis on nendes riikides vähendanud kopsuvähi haigestumust mõne aastakümne jooksul (52, 53). Paljud teised suure sissetulekuga riigid on samuti täheldanud meeste suitsetamise esinemissageduse märkimisväärset vähenemist, kuid naiste suitsetamine on viimasel ajal vähenenud tagasihoidlikult (54). Sellest tulenevalt on riikides toimunud meeste kopsuvähki haigestumuses märkimisväärne vähenemine, kuid naiste osakaal on endiselt suurenenud (55), mida on samuti näha antud uuringu kirurgiliselt ravitud patsientide seas, kus meeste osakaal väheneb ning naiste osakaal suureneb.

Teadaolevalt on parema kopsu vähk sagedasem kui vasaku kopsu vähk (56). Sellest tulenevalt on rohkem ka parema kopsu vähiga patsiente kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas. Uuringuperioodi jooksul olulisi muutusi ei ole toimunud.

Üha enam arenevate ja uute diagnostiliste meetodite kasutuselevõtuga suudetakse kopsuvähki diagnoosida sagedamini varases staadiumis, mida näitab ka väikeste kopsukasvajate ( $\leq 3$  cm) arvu ja osakaalu tõus uuringuperioodi vältel. Seega on kirurgiliselt ravitud patsientide arvu kasv toimunud peamiselt väikeste kopsukasvajatega patsientide arvelt.

Uuringuperioodi 16 aasta jooksul on adenokartsinoomi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide osakaal tõusnud ning vahetanud koha lamerakulise kopsuvähiga. Kui

uuringuperioodi alguses raviti enam lamerakulist kopsuvähki siis uuringuperioodi lõpuks on kõige enam kirurgiliselt ravitud kopsuvähk adenokartsinoom. Muutus on toimunud adenokartsinoomiga patsientide arvu olulise tõusu tõttu, samas kui lamerakulise vähiga patsientide arv on püsinud läbi aastate stabiilsena. Sarnased trendid on täheldatavad ka Vähiregistri andmetel kõigi Eestis diagnoositud kopsuvähkide osas. Täpsemat võrdlust takistab asjaolu, et Vähiregistri andmetes puudub vähi morfoloogiline vorm 30% juhtudest. Kirurgiliselt ravitud adenokartsinoomiga patsientide arvu tõus on toimunud peamiselt meeste arvelt (joonis 3). Varasemad uuringud on samuti näidanud kopsuvähiga patsientide hulgas adenokartsinoomi sagenemist (57, 58).

Käesoleva uurimistöö tulemustest selgub, et üks olulisemaid muutusi kopsuvähi kirurgilises ravis on toimunud operatsioonil kasutatud juurdepääsutee valikus. Alates 2011. aastast on VATS operatsioonide arv kiires kasvutrendis ja vastavalt sellele on torakotoomiate arv vähenenud. Peamiseks põhjuseks on asjaolu, et kasutusele on võetud VATS lobektoomia meetodika, mis on minimaalinvasiivne operatsioon. Kuna VATS lobektoomia kasutamisel on mitmeid eeliseid võrreldes torakotoomiaga on VATS lobektoomia kujunenud uueks standardiks varajases staadiumis kopsuvähi kirurgilises ravis. Nimelt on uuringud näidanud, et VATS lobektoomia eelisteks on vähem postoperatiivseid tüsistusi, väiksem intraoperatiivne verekaotus, vähem haavavalu, lühem taastumisaeg ja haiglasviibimise kestvus, parem kosmeetiline tulemus, madalam postoperatiivne suremus ning parem 5-aasta elulemus (40–42)

Kõige sagedasemaks kopsuresektsooni mahuks kopsuvähi korral on uuritavate hulgas olnud lobektoomia, mida loetakse ka standardiks kopsuvähi kirurgilises ravis (36). Uuringuperioodi jooksul on lobektoomiate arv ja osakaal märkimisväärselt tõusnud. Vastavalt on vähenenud pulmonektoomiate arv, mis uuringu viimastel aastatel moodustas vaid 8% kõigist operatsioonidest. Peamiseks põhjuseks on juba eelpool mainitud varases staadiumis diagnoositud kopsuvähkide osakaalu tõus, mis võimaldab väiksemamahuliste operatsioonide läbiviimist. Sarnast trendi on kirjeldatud ka varasemates kopsuvähi kirurgilise ravi uuringutes (38). Pulmonektoomiate arvu vähenemise teiseks põhjuseks on mansettlobektoomiate kasutuselevõtt – nende operatsioonide arv on uuritavate hulgas samuti kasvanud. Mansettlobektoomia on eelistatud väiksema arvu tüsistuste tõttu, tagades sarnase või parema postoperatiivse elulemuse kopsuvähi korral (38).

Stabiilselt madal on püsinud mitteamatoomiliste kopsuresektsoonide osakaal (atüüpiline resektsoon), moodustades läbi aastate alla 10% kõigist kopsuresektsoonidest. Tegemist on enamasti halva kopsufunktsiooniga ja vanemate patsientidega, kellel anatoomiline kopsuresektsoon on seotud kõrge operatsiooniriskiga. Siiski ka sellistel patsientidel tuleks eelistada segmentektoomiat atüüpilisele kopsuresektsoonile (36).

Kompuutertomograafia kasutuselevõtt ja laialdasem kättesaadavus on võimaldanud paremat preoperatiivset diagnostikat, mistõttu proovitorakotoomiate arv on pärast uuringu esimest ajaperioodi oluliselt langenud, moodustades viimasel ajaperioodil vaid 1% kopsuvähi operatsioonidest.

Käesolev magistritöö oli esimene uuring, kus analüüsiti kõiki Eestis kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsiente. Uuringu peamiseks tugevuseks on pikk uurimisperiod ja laialdane hõlmatus (uuringusse kaasati kõik 16 aasta jooksul kirurgiliselt ravitud kopsuvähiga patsiendid Eestis). Uuringu nõrkuseks võib pidada retrospektiivset disaini, mistõttu tuli piirduda haigla igapäevatoos kogutud andmetega, mille dokumenteerimine haiguslugudes oli eelduslikult hea. Kogutud andmed on võrdlemisi täielikud, informatsioon kasvaja morfoloogilise vormi kohta puudus kahel patsiendil ja kasvaja läbimõõdu andmed 42 patsiendil.

## 7. JÄRELDUSED

Töö andis põhjaliku ülevaate aastatel 2000–2015 kirurgilise ravi muutustest Eestis. Töö tulemuste põhjal võib teha järgmised järeldused:

1. Kirurgiliselt ravitud patsientide arv suurenes uuringuperioodi jooksul 60% võrra. Kuigi naised oli kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas vähem kui mehi, suurenes nende osakaal aastate jooksul oluliselt. Vanuseliselt vähenesid kirurgiliselt ravitud patsientide arv alla 50-aastaste ning suurenesid 70-aastaste ja vanemate patsientide arv ja osakaal. Esikohale tõusid adenokartsinoomid, suurenes väiksemamõõduliste kasvujate osakaal. Kui uuringuperioodi alguses oli juurdepääsuteeks valdavalt torakotomia, siis perioodi lõpuks kasutati enam kui pooltel juhtudel minimaalinvasiivset torakoskoopilist juurdepääsuteed (VATS). Märkimisväärselt tõusid lobektomiade ning vähenesid pulmonektoomiade arv ja osakaal.
2. Tööst selgub, et aastail 2000–2015 suurenes naiste osakaal nii kõigi kopsuvähki haigestunute kui kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide seas. Samuti muutus patsientide vanuseline koosseis aja jooksul mõlemas rühmas. Kõige märkimisväärsem oli 80-aastaste ja vanemate patsientide arvu ja osakaalu tõus. Morfoloogilise vormi osas oli uuringuperioodil näha adenokartsinoomi juhtude arvu ja osakaalu tõusu ning vastavalt lamerakulise vähi juhtude arvu ja osakaalu langus nii kõigi kopsuvähki haigestunute kui kopsuvähi tõttu kirurgiliselt ravitud patsientide seas. Vaadeldes eraldi mehi ja naisi, selgus, et kirurgiliselt ravitud patsientide hulgas oli oluline adenokartsinoomide osakaalu tõus täheldatav vaid meeste seas.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Jaal J, Mägi M. Viimaste aastakümnete suundumused kopsuvähi epidemioloogias. *Eesti Arst* 2010;89:5–11.
2. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas.
3. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EUROCORE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2242–53.
4. European Respiratory Society. European Lung white book. Lung cancer 2014;224–237.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):359–86.
6. Kristiansen C, Schytte T, Hansen KH, et al. Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Trends in lung cancer in elderly in Denmark, 1980–2012. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:46–51.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, et al. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med* 2016;4(8):150.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15(suppl 1):23–34.
9. Deleuran T, Sogaard M, Nørgaard M, et al. Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000–2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013;5(suppl 1):31.
10. Kullamaa A, Jaal J. Suitsetamise roll kopsuvähi tekkes ja edasises haiguskulus. *Eesti Arst* 2010;89(2):12–17.
11. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay R, et al. Lung Cancer: epidemiology, etiology and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32:1–61.
12. Jemal A, Ma J, Rosenberg PS, et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern States. *J Clin Oncol* 2012 ;30(22):2739–44.
13. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, et al. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Resp J* 2016;48:889–902.
14. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: Summary and next steps. *Med del Lav* 2006;97(2):313–321.
15. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48(6):419–431.
16. Cassidy A, Myles JP, van Tongeren M, et al. The LLP risk model: an individual risk prediction model for lung cancer. *Br J Cancer* 2008;98(2):270–276.
17. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1243–60.
18. Non-small Cell Lung Cancer, Version 8.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version.2017;(1):249–60.
19. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83(5):584–94.
20. Laisaar T. Torakaalkirurgia-Onkoloogia: Kopsuvähi uus TNM-klassifikatsioon (8. versioon). *Eesti Arst* 2017;96(1):36–9.
21. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y, et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 2012;4(4):128–34.
22. Almre I, Vanakesa T. Kopsuvähi TNM-klassifikatsiooni 7.väljaanne. *Eesti Arst* 2010;89(1):43–7.

23. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project : Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2(7):603–12.
24. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151(1):193–203.
25. Ravenel JG. Evidence-based imaging in lung cancer: a systematic review. *J Thorac Imaging* 2012;27(5):315–24.
26. Walker CM, Chung JH, Abbott GF, et al. Mediastinal Lymph Node Staging: From Noninvasive to Surgical. *AJR* 2012:54–64.
27. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann. Saudi Med* 2011;31:3–13.
28. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT. *N Engl J Med* 2009;361(1):32–9.
29. Lee P, Colt HG. Bronchoscopy in lung cancer: Appraisal of current technology and for the future. *J Thorac Oncol* 2010;5(8):1290–300.
30. Khankan AA, Al-Muaikeel M. Image-guided percutaneous transthoracic biopsy in lung cancer - Emphasis on CT-guided technique. *J Infect Public Health* 2012;5(suppl 1):22–30.
31. Almeida FA. Bronchoscopy and endobronchial ultrasound for diagnosis and staging of lung cancer. *Cleve Clin J Med* 2012;79(suppl 1):11–6.
32. Cybulsky IJ, Bennett WF. Mediastinoscopy as a routine outpatient procedure. *Ann Thorac Surg* 1994;58(1):176–8.
33. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(suppl 3):202–220.
34. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409.
35. Janssen-Heijnen MLG, Maas HAAM, Houterman S, et al. Comorbidity in older surgical cancer patients: Influence on patient care and outcome. *Eur J Cancer* 2007;43(15):2179–93.
36. McDonald F, Waele M De, Hendriks LEL, et al. Management of stage I and II nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2017;49(1):1–16.
37. Fan J, Wang L, Jiang G-N, et al. Sublobectomy Versus Lobectomy for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer, A Meta-Analysis of Published Studies. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):661–8.
38. Pages PB, Mordant P, Renaud S. et al. Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non – small cell lung cancer . A decade in a nationwide study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153(1):184–195.
39. Lazopoulos A, Barbetakis N, Lazaridis G, et al. Open thoracotomy for pneumothorax. *J Thorac Dis* 2015;7(suppl 1):50–5.
40. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, et al. Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer : A Systematic Review of the Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Approaches to Lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86(6):2008–16.
41. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4617–25.
42. Chen FF, Zhang D, Wang YL, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer : A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9):957–63.

43. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899–909.
44. Cufer T, Ovcaricek T, Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer : Major-developments of the last 5-years. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1216–25.
45. Shi J, Shao H. Role of radiation therapy in lung cancer management – a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;3217–22.
46. Diwanji TP, Mohindra P, Vyfhuis M, et al. Advances in radiotherapy techniques and delivery for non-small cell lung cancer: benefits of intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, and stereotactic body radiation therapy. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(2):131–47.
47. Bartholomew C, Eastlake L, Dunn P, et al. EGFR targeted therapy in lung cancer; an evolving story. *Respir Med case reports* 2017;20:137–40.
48. Oselin K, Pintson M, Vettus E, et al. Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõendus põhisis ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.
49. Niinepuu K, Junninen J, Saar M, et al. Immuunravi – uus suund onkoloogias. *Eesti Arst* 2017;96(5):281–286.
50. Adamson A, Oselin K. Immuunteraapia onkoloogias. *Eesti Arst* 2016; 95(6):401–405.
51. Aareleid T, Zimmermann M-L, Baburin A, et al. Divergent trends in lung cancer incidence by gender, age and histological type in Estonia: a nationwide population-based study. *BMC Cancer* 2017;17(1):596.
52. Bosetti C, Malvezzi M, Rosso T, et al. Lung cancer mortality in European women: Trends and predictions. *Lung Cancer* 2012;78(3):171–8.
53. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, et al. The tobacco atlas. 5th edition. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
54. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking Prevalence and Cigarette Consumption in 187 Countries, 1980–2012. *JAMA* 2014;311(2):183–92.
55. Islami F, Torre LA, Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Transl lung cancer Res* 2015;4(4):327–38.
56. Puri V, Garg N, Engelhardt EE, et al. Tumor Location Is Not an Independent Prognostic Factor in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1053–9.
57. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* 2014;84(1):13–22.
58. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, et al. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* 2014;120(18):2883–92.

# **Changes in surgical treatment of lung cancer in Estonia in 2000–2015**

Liina Lelebina

## **SUMMARY**

Lung cancer is one of the main causes of death caused by malignant tumours. According to the Estonian Cancer Registry, every year approximately 700–800 people develop lung cancer in Estonia, men twice as likely as women.

For this Master's Thesis were studied changes in surgical treatment of lung cancer in Estonia in 2000–2015. The aims of the work were (1) to describe the gender and age structure of all surgically treated lung cancer patients; the morphological type and distribution of the tumours; surgical access methods and the lung volumes removed; (2) to study the changes in the proportion of surgically treated patients among all people diagnosed with lung cancer, based on gender, age and the morphological type of tumour, and to analyse associations between the above-mentioned characteristics. The 16-year study period was divided into four equal time-periods: 2000–2003, 2004–2007, 2008–2011 and 2012–2015.

In total, 2075 patients (1582 male, 493 female) from the North Estonia Medical Centre and Tartu University Hospital were included in this study.

In surgical treatment of patients with lung cancer, during the study period the proportion of women increased from 18% to 31%. By 2015, the proportion of younger (aged below 60) patients had decreased and the proportion of patients aged 80 years and older quadrupled, compared to 2000. Over time, adenocarcinoma became the most frequent morphological form of lung cancer (replacing squamous cell carcinoma) in both men and women. The proportion of minimally invasive surgery (VATS) increased significantly – from 1% (in 2000) to 56% (in 2015).

Assessing the gender-related changes in lung cancer in Estonia between 2000 and 2015, an increase in the proportion of women was detected both among people diagnosed with lung cancer and in those who underwent surgery for lung cancer. Regarding age, both the number and proportion of patients in the oldest age group (80 years and older) with lung cancer more than doubled among people diagnosed with lung cancer and in those who underwent surgery more than quadrupled. When looking at the morphological form of lung cancer, an increase in the number and proportion of adenocarcinoma cases was detected among both all people diagnosed with lung cancer and those treated surgically for it.

In conclusion, although the number of people diagnosed with lung cancer in Estonia each year has not changed since 2000, the proportion of people receiving surgical treatment has

increased. Among these patients, the proportion of women and elderly has increased. Also, over time the proportion of minor tumours and adenocarcinoma among patients treated surgically for lung cancer has increased. The most important change in surgical approach has been that while at the beginning of the study period, thoracotomy was the method of choice, within the 16 years it has been gradually replaced by minimally invasive surgery (VATS).

This was the first study in Estonia, providing an overview of lung cancer surgical treatment in the country since 2000.

# TÄNUAVALDUS

Magistritöö teostamist on toetatud uurimisteema IUT 34-17 vahenditest.

Minu südamlik tänu:

- Kaja-Triin Laisaarele ja dr Tanel Laisaarele põhjaliku juhendamise ja väärtuslike nõuannete eest ning suure pühendumise ja panuse eest magistritöö juhendamisel;
- Heti Pisarevile põhjaliku abi eest andmete statistilisel analüüsil;
- Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi õppejõududele abivalmiduse, jagatud teadmiste ja toetava suhtumise eest;
- Dr Ingemar Almrele ja dr Tõnu Vanakesale põhjaliku abi ja panuse eest andmete kogumisel;
- Kursusekaaslastele abi ja meeldejääva õpinguperioodi eest;
- Minu kolleegidele SA Pärnu Haiglas toetava ja mõistva suhtumise eest õpinguperioodi ajal;
- Elukaaslasele ja sõpradele mõistva suhtumise ning toetuse eest õpingute ajal.

## ELULUGU

1. Ees- ja perekonnanimi: Liina Lelebina
2. Sünniaeg: 31.03.1988
3. Kodakondsus: Eesti
4. E-post: Liina\_@msn.com
5. Haridus:  
2016–...Tartu Ülikool, peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut, rahvatervishoiu magistriõpe  
2007–2012 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, rakenduskõrgharidus, bioanalüütik  
1995–2007 Sindi Gümnaasium, keskkharidus
6. Keelteoskus:  
Eesti keel – emakeel  
Inglise keel – kõnes hea, kirjas hea  
Vene keel – kõnes hea, kirjas rahuldav
7. Teenistuskäik:  
2018–... SA Pärnu Haigla, laborispetsialist  
2011–2017 SA Pärnu Haigla, diagnostikateenistus, vastutav bioanalüütik
8. Erialaseltsides osalemine:  
2012–... Eesti Tervishoiutöötajate Kutseliidu liige

Kuupäev: 29.05.2018

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Liina Lelebina (sünd. 31.03.1988)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Kopsuvähi kirurgilise ravi muutused Eestis aastatel 2000–2015“, mille juhendajad on Kaja-Triin Laisaar ja dr Tanel Laisaar,

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus 29.05.2018