

Tervishoiu toimetised



**Tervisetehnoloogiate
hindamise keskus**

Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH63

**Tartu Ülikool
2023**

Raporti on koostanud:

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Kadi Kallavus, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi nooremteadur

Tanel Laisaar, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi kopsukliiniku torakaalkirurgia

kaasprofessor, Tartu Ülikooli kliinikumi kopsukliiniku vanemarst-õppejõud

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Mariliis Pöld, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Täname Eesti Geenivaramu andmekogumise osakonna juhatajat Helene Alaveret Tartu Ülikooli inimuringute eetika komiteele taotluse kirjutamisel osutatud abi eest, Vähiregistri juhti Margit Mägit koostöö eest vähipatsientide andmete väljastamisel, Tervisekassa analüütika osakonna juhti Kadri Haller-Kikkatalot ja statistik-analüütikut Mait Raagi koostöö eest ravikulude väljastamisel ning Sergei Nazarenkot ja Maria Suurnat raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Alloja J, Kallavus K, Laisaar T, Juus E, Pöld M, Jürisson M. Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH63. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.

Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise efektiivsus ja kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-1385-2 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa.

SISUKORD

Lühendid ja mõisted	5
Kokkuvõte.....	7
1. Sissejuhatus	12
1.1. Kopsuvähk ja sõeluuringu roll	12
1.2. Raporti TTH48 „Kopsuvähi sõeluuring Eestis“ järelused	13
1.3. Raporti TTH63 eesmärk ja ülesehitus	14
2. Tõendus kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta	16
2.1. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus ja ohutus	16
2.1.1. Juhuslikustatud kontrolluuringute kirjeldus.....	16
2.1.2. Kopsuvähi sõeluuringu tervisekasu	18
2.1.3. Kopsuvähi sõeluuringu kahjud	21
2.1.4. Teiste haiguste avastamine kopsuvähi sõeluuringus.....	22
2.1.5. Rahvusvaheliste juhendite seisukohad kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta	23
2.2. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus	23
2.2.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus	24
2.2.2. Kulutõhususe uuringute tulemused.....	26
2.3. Kopsuvähi sõeluuringu rakendamine maailmas	27
2.4. Järeldused kopsuvähi sõeluuringu rakendamise otsuse kohta	28
3. Tõendus optimaalse kopsuvähi sõeluuringu strateegia kohta	30
3.1. Kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm	30
3.1.1. Sihtrühma vanusepiirid	30
3.1.2. Kopsuvähi riski hindamise meetodid.....	32
3.1.3. Kopsuvähi riski hindamine juhuslikustatud kontrolluuringutes, kopsuvähi sõeluuringu juhendites ja teiste riikide praktikas	34
3.1.4. Kopsuvähi riski hindamise meetodite valiidsus.....	36
3.2. Kopsuvähi diagnoosimine sõeluuringus	39
3.2.1. Madaladoosilise kompuutertomograafilise uuringu valiidsus	39
3.2.2. Tehisintellekti kasutamine sõeluuringus.....	39
3.3. Kopsuvähi sõeluuringu intervall	45
3.4. Patsientide kaasamine sõeluuringusse ja hõlmatus.....	46
3.5. Järeldused kopsuvähi sõeluuringu optimaalse korralduse kohta	47
4. Kopsuvähi sõeluuringu korraldus Eestis.....	50
4.1. Eesti teostatavusuuringu ülesehitus ja tulemused	50
4.2. Eesti pilootuuringu ülesehitus ja tulemused	50
4.3. Eesti üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu ülesehitus	52
5. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis.....	57
5.1. Kulutõhususe analüüsi meetodika	57
5.1.1. Mudeli kirjeldus	57
5.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid	58
5.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused.....	65
5.2.1. Baasstsenaariumi tulemused	65
5.2.2. Tundlikkuse analüüs	66

6. Kopsuvähi sõeluuringu eelarvemõju Eestis	70
7. Järeldused ja soovitused	72
Kasutatud kirjandus	75
Lisa 1. Lähteülesanne	87
Lisa 2. Raporti metoodika	89
Lisa 3. Lisainfo kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse kohta	92
Lisa 4. Kulutõhususe uuringute metoodika kirjeldus	94
Lisa 5. Kopsuvähi sõeluuringu juhendite kokkuvõte	95
Lisa 6. Teiste riikide kopsuvähi sõeluuringu programmid	97
Summary	100

Lühendid ja mõisted

Lühendid

AAFP	American Academy of Family Physicians
AATS	American Association of Thoracic Surgery
ACCP/ASCO/ATS	American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology, American Thoracic Society
ACS	American Cancer Society
AI	ingl <i>artificial intelligence</i> , tehisintellekt
ALA	American Lung Association
AUC	ingl <i>area under the curve</i> , prognoosivõime mõõdik
CHEST	The American College of Chest Physicians
CI	ingl <i>confidence interval</i> , usaldusintervall
CTFPHC	Canadian Task Force on Periodic Health Care
DANTE	Detection And screening of early lung cancer with Novel imaging TEchnology and molecular assays
DLCST	Danish Lung Cancer Screening Trial
EQ-5D	ingl EuroQol 5-D; standardiseeritud küsimustik tervisega seotud elukvaliteedi mõõtmiseks
ERS/ESR	The European Respiratory Society, European Society of Radiology
ESMO	European Society of Medical Oncology
ICER	ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> , täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise lisakulu ühe tervisetulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
ITALUNG	Italian Lung Study
KT	kompuutertomograafia
LCRAT	Lung Cancer Risk Assessment Tool
LLP	Liverpool Lung Project
LSS	Lung Screening Study
LUSI	German Lung Cancer Screening Intervention Trial
MDKT	madaladoosiline kompuutertomograafia
MILD	Multicentre Italian Lung Detection
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NELSON	Nederlands Leuvens Longkanker Screeningsonderzoek

NLST	National Lung Screening Trial
PLCO _{m2012}	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
PLCO _{m2012noRace}	PLCO _{m2012} riskihindamise mudeli versioon, milles ei küsita rassi
QALY	ingl <i>quality-adjusted life-year</i> , kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii elatud aastad kui ka sel ajal kogetud elukvaliteedi. Elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
RR	ingl <i>risk ratio</i> , riskisuhe
TTH	tervisetehnoloogiate hindamine
UKLS	United Kingdom Lung Cancer Screening
USPSTF	The United States Preventive Services Task Force

Mõisted

Pakk-aasta	ingl <i>pack-year</i> ; ühik, millega mõõdetakse, kui suures koguses on inimene aastate jooksul sigarette tarbinud: üks pakk-aasta võrdub 20 suitsetatud sigaretiga päevas ühe aasta jooksul
Spetsiifilisus	ingl <i>specificity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval, kellel ei ole uuritavat omadust, annab diagnostiline test negatiivse tulemuse (st testiga ei tuvastata seda omadust)
Tundlikkus	ingl <i>sensitivity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritaval, kellel on uuritav omadus, annab diagnostiline test positiivse tulemuse (st test tuvastab omaduse olemasolu)
Valepositiivne tulemus	ingl <i>false positive result</i> ; uuringul liigitub haigeks inimene, kellel tegelikult haigust ei ole
Ülediagnoosimine	ingl <i>overdiagnosis</i> ; sõeluuringul diagnoositud kasvaja, mis ei oleks isiku eluajal tema tervisele ohtlikuks muutunud
Üleravimine	ingl <i>overtreatment</i> ; ravitakse kasvaja, mis ei oleks isiku eluajal tema tervisele ohtlikuks muutunud

Kokkuvõte

Kopsuvähiga patsientide elulemus on väike – viie aasta suhteline elulemus Eestis oli 2019. aastal vaid 18% (1) –, sest puudevate või ebatüüpiliste sümptomite tõttu on suure osa patsientide haigus diagnoosimisel kaugelearenenud. Kuna elulemus on seda parem, mida varem haigus avastatakse ja raviga alustatakse, aitaks kopsuvähi varane diagnostika suuremust vähendada.

Siinse raporti eesmärk oli uuendada 2020. aastal avaldatud tervisetehnoloogiate hindamise raportit TTH48 „Kopsuvähi sõeluuring Eestis“ (2), kus käsitleti madaladoosilisel kompuutertomograafilisel (MDKT) uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust teaduskirjanduse põhjal. Siinse raporti uurimisküsimustele vastamiseks tehti süstemaatiline ülevaade kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringutest ja kulutõhususe uuringutest ning ajakohastati olulisemate kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitude ja teistes riikides rakendatud sõeluuringute või nende pilootprojektide ülevaadet. Kokku kaasati raportisse 11 juhuslikustatud kontrolluuringut, 21 kulutõhususe uuringut, 12 juhendit ja 10 sõeluuringuprogrammi. Juhuslikustatud kontrolluuringute tulemuste põhjal tehti metaanalüüs. Lisaks tehti mitu sihitud otsingut, näiteks sõeluuringu kahjude, sihtrühma kaasamiskriteeriumite valiidsuse ja tehisintellekti sõeluuringusse kaasamise kohta. Uurimisküsimustest lähtuvalt jagati raport kolmeks teemavaldkonnaks.

1. Kas kopsuvähi sõeluuringut tuleks rakendada?

Raporti metaanalüüsi põhjal järeldati, et MDKT uuring on efektiivne varases staadiumis kopsuvähi tuvastamisel võrreldes kopsuvähi diagnoosimise tavapraktikaga, ning see kajastus ka kopsuvähi suremuse riski ($RR = 0,81$, 95% CI 0,74–0,88) ja üldsuremuse riski vähenemises ($RR = 0,95$, 95% CI 0,91–0,99). Kopsuvähi leidmist varases staadiumis on demonstreeritud ka teiste riikide sõeluuringuprogrammides, kus I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal oli vahemikus 71–83%, mis on sarnane raporti metaanalüüsis leitud 72%-ga (võrdluseks, Eestis oli see osakaal 2019. aastal meestel 23% ja naistel 28% (1)). Kopsuvähi suremuse kohta ei ole peale sõeluuringute rakendamist veel infot avaldatud.

Kopsuvähi sõeluuringuga kaasnevatest terviseriskidest on tõenäolisemad ülediagnoosimise risk (3–9%) ja valepositiivse leiu risk (1–23%), millest viimane sõltub oluliselt MDKT uuringu tulemuste käsitusmetoodikast. Kiirgusest tingitud vähihaigestumus oli väga harv, invasiivsete diagnostiliste protseduuridega seotud suremus harv ja uuringurühmades sarnane. Peamine

probleem sõeluuringu rakendamisel on selle käigus leitud teised tervises seisundid, mis on sagedased, kuid enamasti kliiniliselt ebaolulised. Enamlevinud leiud olid koronaarterite kaltsifikatsioon (sõeluuringus NELSON 68%-l sõeluuringus osalejatest) ja kopsuemfüseem (sõeluuringutes NELSON ja NLST 15–17%). Kaasuvate leidude käsitlemine suurendab sõeluuringu kulu, võib põhjustada nende ülediagnoosimist ja tingib seega käsitusprotokollide vajaduse. Teisalt võib kliiniliselt oluliste leidude varasemal avastamisel kaasneda tervisekasu, kui rakendada haiguse ennetamiseks (nt statiinravi koronaarterite kaltsifikatsiooni korral) või selle kulu aeglustamiseks ravi (nt vähi või kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravi).

Kulutõhususe uuringute süstemaatilise ülevaate põhjal leiti, et 22-st kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe uuringust 20-s osutus sõeluuring või vähemalt üks selle strateegia kulutõhusaks võrreldes tavapraktikaga. Sõeluuringu kahjustest kaasati analüüsi valepositiivse tulemuse risk enamikus uuringutes ja ülediagnoosimise risk vähem kui pooltes. Teisi riske ja kaasuvate leidudega seotud kulu modelleeriti üksikutes uuringutes.

Kopsuvähi sõeluuringut on soovitatud kõikides suuremates sõeluuringu juhendites. Samuti liigutakse kopsuvähi sõeluuringu rakendamise suunas nii Euroopa riikides kui ka mujal maailmas üleriigilise või piirkondlikuna sõltuvalt riigi tervishoiusüsteemi ülesehitusest. Raporti TTH48 valmimisest saadik on üleriigilise sõeluuringuni jõudnud Poola, Horvaatia ja Tšehhi.

Tuginedes tugevale tõendatuse tasemele kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta, kopsuvähi sõeluuringu juhiste soovitudele ning suundumustele teistes lääneriikides, võib kopsuvähi sõeluuringut soovitada. Sõeluuringuga kaasneva võimaliku tervisekahju vähendamiseks tuleks sõeluuring suunata vaid suure kopsuvähi riskiga inimestele.

2. Milline on optimaalne sõeluuringu korraldus?

Teiste riikide sõeluuringutes kaasatakse sõeluuringusse tüüpiliselt perearsti tavaviisidil või meediakanalite kaudu. Nendest lähenemistest annab parima hõlmatuse sihtrühma süstemaatiline kaasamine perearsti kaudu.

Tuginedes juhuslikustatud kontrolluuringute sihtrühmadele, kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitudele ja teiste riikide praktikale, tuleks sõeluuringusse kaasata vähemalt 55–74-aastased inimesed. Uusimates juhendites on sihtrühma vanusepiire laiendatud, soovitades kaasata 50–80-aastaseid inimesi. Nooremate vanuserühmade kaasamisel tuleb arvestada, et võrreldes vanematega on ühe kopsuvähi leidmiseks vaja sõeluuringus uurida rohkem inimesi. Vanemate

vanuserühmade kaasamisel tuleb aga arvestada nende kehvema terviseseisundiga, mis raskendab radikaalset ravi, ja lühema oodatava elueaga, mis suurendab ülediagnoosimise riski. Sihtrühma laiendamisel suureneb ka eelarvemõju ja koormus esmatasandile, kuid suureneb varakult avastatud kopsuvähkide osakaal.

Lisaks vanusele tuleks kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma kitsendada suitsetamiskäitumise või ka teisi kopsuvähi riskitegureid arvesse võtva mudeliga hinnatud kopsuvähi riski alusel. Kopsuvähi sõeluuringu juhendites soovitatakse enamasti juhuslikustatud kontrolluuringutes testitud suitsetamiskäitumisel põhinevaid kaasamiskriteeriume, kuid mõnes mainitakse ka riskimudelite kasu. Retrospektiivsete uuringute põhjal on riskimudelitega võimalik saavutada sama spetsiifilisuse juures suuremat tundlikkust kui vanuse- ja suitsetamiskäitumispõhisel kaasamisel ning seega tuvastada rohkem vähijuhte. Riskimudelitest tuleks eelistada PLCO_{m2012} riskimudelit, kuna sellega on võimalik saavutada suurimat tundlikkust sarnase spetsiifilisuse juures. PLCO_{m2012} mudelit on sõeluuringus või pilootuuringus kasutatud mitmes riigis, samuti on riskimudel testimisel kahes käimasolevas kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringus. Kopsuvähi riski piiri osas, millest alates sõeluuringusse kaasatakse, siiski konsensus puudub. Mida madalam on riskipiir, seda rohkem kopsuvähke leitakse, kuid seda rohkem inimesi kaasatakse ja tehakse ebavajalikke uuringuid, suurendades sõeluuringuga kaasnevat tervisekahju ja eelarvemõju. Teiseks on vaja otsustada, kas riskimudeleid kasutada suitsetamiskäitumisel põhinevatele kaasamiskriteeriumitele lisaks või nende asemel. Taaskord, mida laiem on kaasamiskriteeriumite põhjal valitud sihtrühm, seda suurem on nende tundlikkus, kuid ka eelarvemõju. Kokkuvõtteks tuleks nii vanusepiiride, riskipiiri kui ka kaasamiskriteeriumite arvu valikul teha kompromisse tervisekasu ning eelarvemõju osas.

Sõeluuringu sihtrühma suuruse tõttu on sõeluuringu üks kitsaskohtadest radioloogide puudus ja selle lahenduseks on pakutud tehisintellekti kasutamist MDKT uuringu tulemuste analüüsimisel. Tõenduse ülevaatamisel leiti, et kaasaegsed tehisintellekti lahendused suudavad kopsukoldeid tuvastada vähemalt samaväärselt radioloogidega, kuid probleemiks jäävad valepositiivsete leidude suur protsent, kasvajakollete tuvastamine kaasuvate kopsuleidudega patsientide puhul ning maliigsuse tõenäosuse hindamine muude tunnuste alusel kui kolde suurus ja kasvukiirus. Ka on tehisintellekti reaalselt kasutust testitud alles üksikutes prospektiivsetes uuringutes. Tehisintellektil on siiski suur potentsiaal radioloogide töökoormuse vähendamisel ja tõenduse lisandumisel tasuks sekkumist uuesti hinnata.

Kopsuvähi sõeluuringute juhendites soovitatakse sihtrühma kopsuvähi suhtes sõeluda aastase intervalliga. Sama lähenemist rakendatakse enamasti ka teiste riikide sõeluuringuprogrammides või pilootuuringutes.

3. Kas Eesti jaoks pakutud üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu korraldus on kulutõhusus ja milline on selle eelarvemõju?

2023. aasta märtsi seisuga on Eestis tehtud kopsuvähi sõeluuringu teostatavusuuring ja esmased MDKT uuringud pilootuuringus. Uuringutesse kaasati 55–74-aastased inimesed, kes vastasid vähemalt ühele kahest kriteeriumist: 1) praegune või endine suitsetaja (inimene, kes on lõpetanud suitsetamise vähem kui 15 aastat tagasi) ja kes on suitsetanud kokku vähemalt 20 pakk-aastat; 2) inimesed, kelle risk haigestuda kopsuvähki on $PLCO_{m2012noRace}$ riskihindamise mudeli järgi üle 1,5%.

Uusimates sõeluuringu juhistes soovitatakse sõeluuringu vanusepiire laiendada ja seepärast antakse raportis soovitus üleriigilisse sõeluuringusse kaasata 55-80-aastased inimesed. Kuigi teostatavus- ja pilootuuringus näidati, et kaht kaasamiskriteeriumi on võimalik kõrvuti rakendada, on mõistlikum valida üks. Tuginedes kaasamiskriteeriumite valiidsust käsitlevale kirjandusele ja Eesti pilootuuringu tulemustele, tuleks eelistada riskihindamise mudelit $PLCO_{m2012noRace}$. Kirjanduse ülevaatele tuginedes soovitatakse sõeluda üheaastase intervalliga. Kaasuvaid leide soovitatakse käsitleda sarnaselt teiste uuringute raames leitud juhtudega.

Kulutõhususe ja eelarvemõju analüüs tehti eelnevalt kirjeldatud sõeluuringu korralduse kohta. Kaasuvate leidude käsitlust siiski analüüsi ei lisatud, sest selle tegevuse tervisekasu on väga raske hinnata, millele viitab ka asjaolu, et seda pole tehtud üheski kulutõhususe uuringus.

Eesti kuluandmetel tehtud analüüsist selgus, et kopsuvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määr võrreldes tavapraktikaga on 47 000 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Sõeluuringuga kaasnevatest lisakuludest moodustas suurima osa, 64%, iga-aastane MDKT uuring. Sõeluuringuga vähenes kopsuvähi surmade arv 19%. Tundlikkuse analüüsist selgus, et kõige mõjukamad tegurid kulutõhususe analüüsis on sõeluuringuga saavutatav kopsuvähi staadiumijaotus ja kopsuvähi risk sõeluuringu sihtrühmas. Pilootuuringu esialgse staadiumijaotuse korral oli I staadiumi kopsuvähkide osakaalu suurenemine ja IV staadiumi kopsuvähkide osakaalu vähenemine võrreldes juhuslikustatud kontrolluuringute keskmisega tagasihoidlikum ning selle korral oleks täiendkulu tõhususe määr ligi kahekordne võrreldes baasstsenaariumiga. Samas põhineb pilootuuringu staadiumijaotus patsientide esmakordsel sõelumisel, mil sõeluuringu kasu veel nii selgelt ei avaldu, ja teiste riikide kogemus kinnitab

pigem juhuslikustatud kontrolluuringute tulemusi. Seevastu kopsuvähi risk võib sihtrühmas olla suurem kui kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis. Pilootuuringu andmeid kasutades oleks täiendkulu tõhususe määra 27 000 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Esmase sõelumise põhjal hinnatud kopsuvähi risk võib siiski olla aastate keskmisega võrreldes ülehinnatud.

Eelarvemõju analüüsist järeldati, et võttes arvesse vanuselise sihtrühma suurust 371 000 inimest ja hinnangulist sõeluuringu sihtrühma 32 000 inimest, kaasneks Tervisekassale lisakulu 10,26 miljonit eurot esimesel aastal ja 6,95 miljonit eurot aastas järgnevatel aastatel, kui kaasamiskriteeriumina rakendatakse $PLCO_{m2012noRace}$ mudelit. Suitsetamiskäitumisel põhineva kaasamiskriteeriumi korral oleks sõeluuringu sihtrühm 45 000 inimest ning lisakulu Tervisekassale esimesel ja järgnevatel aastatel vastavalt 12,44 ja 9,20 miljonit eurot.

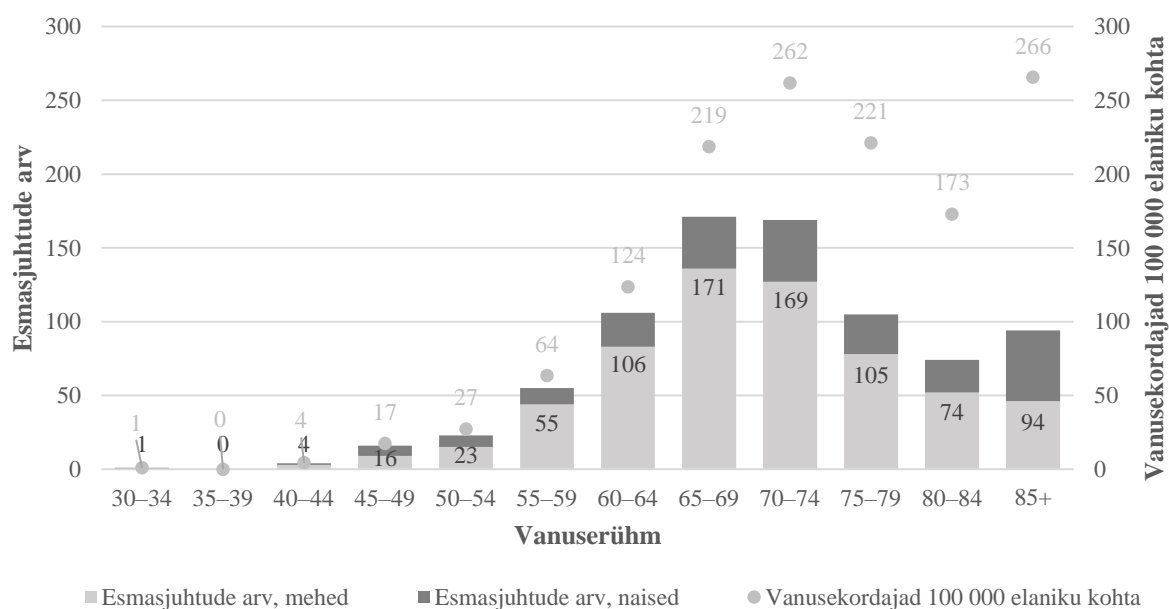
Raportis soovitati järkjärguliselt hakata rakendama üleriigilist kopsuvähi sõeluuringut, mille raames esmalt jätkata pilootuuringuga ja kaardistada üleriigiliseks sõeluuringuks vajalike ressursside olemasolu. Ka soovitati sõeluuringu koordineerimiseks luua sõeluuringukeskus. Tõenduse lisandumisel soovitati uuesti hinnata tehisintellekti kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust kopsuvähi sõeluuringus.

1. Sissejuhatus

1.1. Kopsuvähk ja sõeluuringu roll

Kopsuvähk oli 2019. aastal meestel teine ja naistel viies kõige sagedamini diagnoositav pahaloomuline kasvaja Eestis (1). Puuduvate või ebatüüpiliste sümptomite tõttu on suure osa patsientide haigus diagnoosimise hetkel kauglearenenud, mistõttu on kopsuvähi viie aasta elulemus väike – näiteks 2019. aastal oli see Eestis 18% (1). Võrdluseks, lokaalse kopsuvähi viie aasta suhteline elulemus oli Eestis samal perioodil 58% (1), seega aitaks kopsuvähi varane diagnostika suremust vähendada.

Keskmiselt diagnoositi Eestis 2010.–2020. aastal 830 uut kopsuvähi juhtu aastas (3). Joonisel 1.1 on esitatud kopsuvähi esmasjuhud 2020. aastal soo ja vanuserühmade kaupa. Kuna kopsuvähi üks peamisi riskitegureid on suitsetamine ja see on levinum meeste seas, haigestuvad kopsuvähki sagedamini mehed. Haigestumise risk keskmiselt kahekordistub igas järgmises kümneaastases vanuserühmas, jäädes alates 65–69-aastaste vanuserühmast kõrgele tasemele, 173–266 juhtu 100 000 elaniku kohta. Hinnanguliselt 82% kopsuvähkidest ehk keskmiselt 680 juhtu diagnoositakse suitsetajatel või endistel suitsetajatel, tuginedes Tartu Ülikooli Kliinikumis opereeritud kopsuvähi patsientidel läbiviidud uuringu tulemustele (4).



Joonis 1.1. Kopsuvähi esmahaigestumus Eestis 2020. aastal soo ja vanuserühmade kaupa (3,5)

Märkus: pahaloomuliste kasvajate esmahaigestumise statistikas esitatakse hingetoru- (RHK-10 kood C33) ning bronhi- ja kopsuvähi (C34) juhud koos, kuid hingetoruvähki haigestutakse väga harva.

Sõeluuringut on mõistlik rakendada olukorras, kus sõelutav haigus on sage ja tõsiste tagajärgedega, sõelutavat haigust on võimalik efektiivselt ravida ning eksisteerib piisavalt ohutu, tundlik ja spetsiifiline sõeluuringu test haiguse tuvastamiseks. Kopsuvähk vastab hästi kahele esimesele kriteeriumile. Samuti on kopsuvähi sõeluuringutes kasutusele võetud madaladoosiline kompuutertomograafiline (MDKT) uuring, mille efektiivsus on juhuslikustatud kontrolluuringutes tõendatud. Kaks suurimat MDKT uuringul põhinevat kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringut NELSON ja NLST näitasid kopsuvähi vähemalt 20% väiksemat suremust MDKT uuringu rühmas võrreldes tavakäsitlusega (6,7).

Sõeluuringuga võib kaasneda ka tervisekahju. Näiteks MDKT uuringu puudusena on välja toodud suur valepositiivsete tulemuste arv, samuti võib sõeluuringuga kaasneda ülediagnoosimine ja -ravimine (8). Seega on oluline võtta otsustamisel arvesse sõeluuringu tervisekasu ja -kahju ning leida lahendusi sõeluuringuga kaasnevate terviseriskide vähendamiseks.

1.2. Raporti TTH48 „Kopsuvähi sõeluuring Eestis“ järeldused

2020. aastal avaldati tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH48 „Kopsuvähi sõeluuring Eestis“ (2), mille eesmärk oli hinnata MDKT uuringu kasutegurit kopsuvähi avastamiseks enne haigustunnuste tekkimist ehk sõeluuringu kontekstis ning sõeluuringu rakendamise võimalusi ja kulusid Eestis.

Raportis tehti teaduskirjanduse põhjal ülevaade MDKT uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu efektiivsusest ja ohutusest. Kokkuvõtteks leiti, et kahes suures juhuslikustatud kontrolluuringus oli kopsuvähi suremus MDKT uuringu rühmas 20% väiksem ja ühes uuringus oli väiksem ka üldsuresus, kuigi teistes, väiksema kaasatud isikute arvuga uuringutes suremuse vähenemist ei näidatud. Toodi välja, et sõeluuringuga leitakse rohkem kopsuvähi juhte võrreldes tavapraktikaga ning see tuleb peamiselt I ja II staadiumi vähkide arvu kasvu arvelt. Samas järeldati, et kuigi MDKT uuring ise on võrdlemisi ohutu, põhjustavad ülediagnoosimine ja valepositiivsed tulemused tervisekahju ning nende vähendamiseks tuleb sõeluuringusse kaasata ainult suure kopsuvähi haigestumisriskiga isikud, kasutades näiteks PLCO_{m2012} riskihindamise mudelit. Leiti, et sõeluuringut soovitatakse peaaegu kõigis raportisse kaasatud kopsuvähi sõeluuringu juhendites.

Raportis märgiti, et selle koostamise ajal ei olnud maailmas veel algatatud ühtegi üleriiklikku kopsuvähi sõeluuringut, aga kopsuvähi sõeluuringu programme oli alustatud USA ja Kanada erinevates osariikides ning mõnes Suurbritannia linnas.

Lisaks anti raportis teaduskirjanduse põhjal ülevaade kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususest võrreldes tavakäsitlusega. Leiti, et uuringute lõikes oli täiendkulu tõhususe määr 1070 – 157 980 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Raportis toodi välja, et suitsetamise ja vanuse alusel valides oleks Eestis kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm ligi 130 000 inimest, mis ei pruugi olla tervishoiusüsteemile jõukohane. Raportis soovitati korraldada sihtrühma riskipõhise kaasamise kasuteguri ja teostatavuse hindamiseks Eestis katseprojekt, milles kutsutaks Tartumaal ühe aasta jooksul ühekordsele läbivaatusele 10% suitsetajatest ja suitsetamisest loobujatest.

Pilootprojekt toimus 2022.–2023. aastal Tartu ja Tartumaa perearstikeskustes ja sellele eelnes 2021. aastal kolmes Tartu perearstikeskuses läbi viidud teostatavusuuring (9). Mõlemasse uuringusse kaasati 55–74-aastased inimesed nii suitsetamiskäitumise kui ka $PLCO_{m2012}$ riskiküsimustiku alusel. Uuringute tulemusi on lühidalt kirjeldatud peatükkides 4.1 ja 4.2.

1.3. Raporti TTH63 eesmärk ja ülesehitus

Siinse raporti eesmärk on uuendada TTH48 raportit (2), sh ajakohastada kopsuvähi sõeluuringu tervisekasu ja -kahju ning kulutõhususe hinnangut uuemate teadusuuringute alusel, ajakohastada kopsuvähi sõeluuringu juhendite ja teiste riikide sõeluuringuprogrammide ülevaadet, pakkuda Eesti jaoks välja optimaalne sõeluuringu korraldus ning hinnata selle kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused olid järgmised:

1. Milline on ajakohastatud tõendus MDKT uuringul põhineva kopsuvähi sõeluuringu valiidsuse ja efektiivsuse kohta?
2. Milline on olemasolev tõendus tehisintellekti kasutamiseks kopsuvähi sõeluuringus?
3. Milline on kopsuvähi sõeluuringu rakendamise praktika ja sellest tulenev tervisekasu teiste riikide kogemuse põhjal?
4. Milline on olemasolev tõendus ja kliiniline konsensus sõeluuringu optimaalse sihtrühma, intervalli ja hõlmatuse kohta?

5. Milline on sõeluuringul avastatud teiste haiguste (emfüseem, koronaarteroskleroos, muud kasvajaad jne) osakaal ja varase avastamisega seotud tervisekasu?
6. Milline on olemasolev tõendus kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta?
7. Milline on kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis ja millised tegurid seda enim mõjutavad?
8. Milline on kopsuvähi sõeluuringu eelarvemõju Eestis?
9. Milline on soovitatav sõeluuringu korraldus Eestis?

Raport on jagatud kolmeks teemaplokiks. Kaks esimest teemat annavad kirjanduse ülevaate uurimisküsimustele 1–6. Neist esimese teemaploki (peatükk 2) eesmärk on raportis TTH48 käsitletud teemad ajakohastada, keskendudes küsimusele, kas kopsuvähi sõeluuringut tuleks rakendada. Peatükis antakse ajakohastatud ülevaade sõeluuringu tervisekasudest ja -kahjustest, tuginedes eelkõige juhuslikustatud kontrolluuringute tulemustele. Samuti antakse ajakohastatud ülevaade kopsuvähi sõeluuringut käsitlevatest kulutõhususe uuringutest, olulisematest rahvusvahelistest kopsuvähi sõeluuringu juhenditest ja kopsuvähi sõeluuringu rakendamisest teistes riikides.

Teises teemaplokis, peatükis 3 uuritakse, kuidas sõeluuringut tuleks korraldada, sh millises vanuses inimesi kaasata, mille alusel seejärel hinnata kopsuvähi riski, millise meetodiga kopsuvähki diagnoosida, milline peaks olema sõeluuringu intervall ja kuidas korraldada inimeste sõeluuringusse kaasamist. See peatükk põhineb nii juhendite soovitustel ja teiste riikide kogemusel kui ka retrospektiivsetel uuringutel.

Kolmas teemaplokk (peatükid 5–7) käsitleb kopsuvähi sõeluuringut Eestis, sh milline on optimaalne sõeluuringu korraldus, tuginedes peatükis 3 esitatud kirjanduse ülevaatele ja Eesti pilootuuringu tulemustele, ning milline on selliselt korraldatud sõeluuringu kulutõhusus ja eelarvemõju.

2. Tõendus kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta

Siinse peatüki eesmärk on esitada ajakohastatud ülevaade raporti TTH48 (2) peamiste teemade kohta ja toetada otsust kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta. Selleks kirjeldatakse teaduskirjanduse alusel kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust ja ohutust, tuginedes peamiselt juhuslikustatud kontrolluuringute tulemustele, ning kulutõhusust. Lisaks antakse ülevaade tuntumate kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitudest kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta ning sõeluuringu rakendamisest teistes riikides.

2.1. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus ja ohutus

Kopsuvähi sõeluuringu tervisekasu ja -kahju ülevaade tugineb üldjuhul juhuslikustatud kontrolluuringute tulemustel. Selleks otsiti teaduskirjanduse süstemaatilise otsinguga juhuslikustatud kontrolluuringuid ja nende metaanalüüse. Raportisse kaasati sellised uuringud, milles 1) diagnostikameetod oli MDKT uuring, 2) võrreldav sekkumine oli röntgenuurinng või üldse mitte uurimine ja 3) oli esitatud info vähemalt ühe tulemusnäitaja kohta. Täpsem otsistrateegia ja uuringute valiku kirjeldus on esitatud lisa 2.

MDKT uuringu efektiivsust kirjeldati kopsuvähi suremuse, üldsuremuse ja staadiuminihke abil ning ohutust kopsuvähi ülediagnoosimise, valepositiivsete tulemuste, tüsistuste ja kiirgusega seotud kahjude abil. Lisaks uuriti sõeluuringu käigus teiste haiguste avastamise määra. Võimalusel esitati tulemusnäitajate kohta metaanalüüsides agregeeritud andmed, nende puudumisel otsiti infot üksikuuringutest.

2.1.1. Juhuslikustatud kontrolluuringute kirjeldus

Süstemaatilise otsinguga leiti 11 juhuslikustatud kontrolluuringut, mis vastasid valikukriteeriumitele (vt tabel 2.1). Kõik uuringud olid lõppenud juba raporti TTH48 (2) koostamise ajal, kuid et eelmises raportis keskenduti vaid kahele suurimale uuringule (NELSON ja NLST), on tabelis 2.1 esitatud kõigi uuringute kirjeldus.

NLST uuring (7) on läbi viidud USA-s ning NELSON (6) Hollandis ja Belgias. Põhjalikult on neid uuringuid kirjeldatud raportis TTH48, enamik teisi juhuslikustatud kontrolluuringuid on sarnase metoodikaga. Seitse uuringut korraldati Euroopas, sh kolm Itaalias, kaks uuringut USA-s ja üks Hiinas.

Tabel 2.1. Kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringute metoodika ülevaade

Uuring	Riik	Aastad	Kaasamiskriteeriumid				Intervall	Positiivse leiu defitsioon ^a	Osalejate arv	Mehi %
			Osalejate vanus	Suitsetamise kestus	Aeg loobumisest	Riskiskoor				
Lõppenud uuringud										
LSS (10–12)	USA	2000–2001	55–74	≥ 30 p/a	< 10 a	–	2 × 1 a	≥ 4 mm	3318	59
DANTE (13)	Itaalia	2001–2006	60–74	≥ 20 p/a	< 10 a	–	5 × 1 a	≥ 10 mm	2450	100
DEPISCAN (14)	Prantsusmaa	2002–2004	50–75	≥ 15 sig/p > 20 a	< 15 a	–	2 × 1 a	> 5 mm	765	71
NLST (7, 15–17)	USA	2002–2004	55–74	≥ 30 p/a	< 15 a	–	3 × 1 a	≥ 4 mm	53 452	59
NELSON (6)	Belgia, Holland	2003–2006	50–75	≥ 15 sig/p > 25 a või ≥ 10 sig/p > 30 a	< 10 a	–	1, 3 ja 5,5 a	≥ 50 mm ³	15 822	84
DLCST (18, 19)	Taani	2004–2006	50–70	≥ 20 p/a	< 10 a	–	5 × 1 a	≥ 5 mm	4104	56
ITALUNG (20)	Itaalia	2004–2006	55–69	≥ 20 p/a	< 10 a	–	4 × 1 a	≥ 5 mm	3206	65
MILD (21, 22)	Itaalia	2005–2011	49–75	≥ 20 p/a	< 10 a	–	5 × 1 a või 3 × 2 a	≥ 60 mm ³	4099	68
LUSI (23, 24)	Saksamaa	2007–2011	50–69	≥ 15 sig/p > 25 a või ≥ 10 sig/p > 30 a	< 10 a	–	5 × 1 a	≥ 5 mm	4052	65
UKLS (25)	Suurbritannia	2011–2012	50–75	–	–	≥ 4,5% (LLP _{v2})	ühekordne uuring	> 3 mm või > 15 mm ³	4055	75
Hiina (26)	Hiina	2013–2014	45–70	≥ 20 p/a	< 15 a	–	3 × 2 a	≥ 4 mm	6679	47
Käimasolevad uuringud										
SUMMIT (27)	Suurbritannia	2019–	55–77	≥ 30 p/a	< 15 a	≥ 1,3% (PLCO _{m2012})	1 a	≥ 80 mm ³	25 000 ^b	–
4-IN-THE-LUNG-RUN (28)	6 Euroopa riiki ^c	2020–	60–79 ^d	≥ 35 p/a	< 10 a	≥ 2,6% (PLCO _{m2012noRace})	1 ja 2 a	≥ 100 mm ³	24 000 ^b	–

Märkused: ^a kolde suurus millimeetrites või maht kuupmillimeetrites, ^b kavandatud osalejate arv, ^c Holland, Suurbritannia, Saksamaa, Hispaania, Itaalia ja Prantsusmaa, ^d PLCO_{m2012noRace} riskiskoori mõõdetakse ≤ 79-aastastel, a – aasta, p/a – pakk-aasta, sig/p – sigaretti päevas.

Enamikus uuringutes kaasati osalejaid vanuse ja suitsetamiskäitumise alusel. Erandiks on UKLS-i uuring, kuhu kaasati kopsuvähi riskihinnangu alusel. Kaasati osalejaid vanuses 45–75 aastat, kuid enamikus uuringutes oli alumine vanusepiir 50 või 55 aastat. Enamik uuringutesse kaasati suitsetajad vähemalt 20 pakk-aasta staažiga. Levinuim uuringuintervall oli üks aasta. Positiivse leiu definitsioon uuringutes erines ja kasutati nii läbimõõdu kui ka kolde mahu kaudu määratlemist. Meeste osakaal oli uuringutes 47–100%. Uuringutes osalejate arv oli vahemikus 765 – 53 452.

2023. aastal on käimas kaks kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringut, SUMMIT (27) ja 4-IN-THE-LUNG-RUN (28), kuid efektiivsuse tulemusnäitajate kohta uuringutulemusi veel publitseeritud ei ole. Mõlemas uuringus kaasati inimesi vanuse, suitsetamiskäitumise ja riskimudeliga hinnatud kopsuvähi riski alusel.

2.1.2. Kopsuvähi sõeluuringu tervisekasu

Kuigi teaduskirjanduse otsinguga tuvastati mitmeid uusi, vahemikus 2020–2022 avaldatud metaanalüüse (29–34), ei kaasatud neist üheski uusimat infot kõigi uuritavate tervisetulemite kohta (vt lisa 3). Seetõttu tehti siinse raporti raames uus metaanalüüs, millesse kaasati juhuslikustatud kontrolluuringute tulemused pikima jälgimisaja kohta avaldatud artiklitest, v.a suremusnäitajate kohta NLST korral, mille puhul kasutati andmeid üldsuremuse vähenemist demonstreerinud 2011. aasta artiklist (6, 7, 10, 14, 19, 23, 26, 34–37). Võrreldes TTH48-ga (2) on uusi andmeid avaldatud ITALUNG-i (37), NLST (38) ja UKLS-i (34) uuringu kohta.

Sõeluuringu peamine kohene tervisekasu on kopsuvähi varane avastamine, mil haiguse prognoos on märkimisväärselt parem. Raporti metaanalüüsi põhjal järeldati, et sõeluuringu rühmas leiti tunduvalt rohkem I staadiumi (+74%) ja vähem IV staadiumi kopsuvähke (–35%) võrreldes kontrollrühmaga (vt tabel 2.2).

Tabel 2.2. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus: staadiuminihe

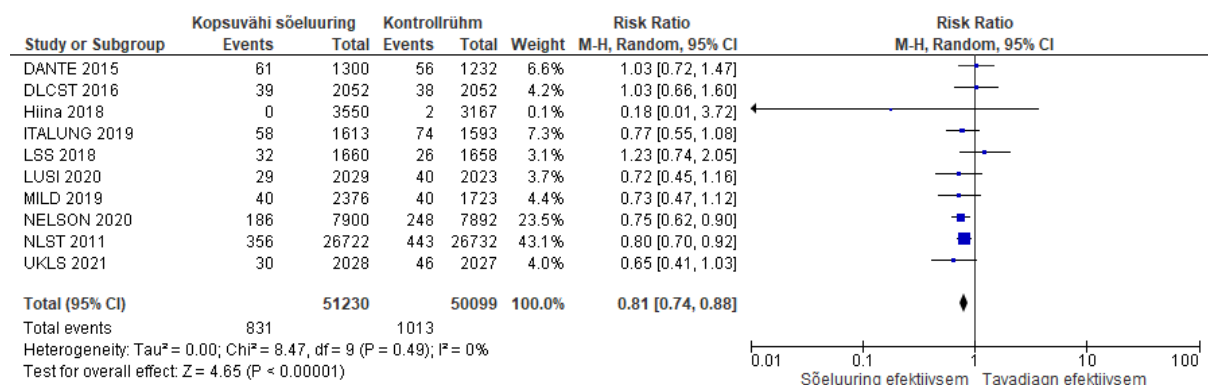
	Raporti metaanalüüs			NELSON (6)			NLST (38)		
	MDKT %	Kontroll %	Erinevus	MDKT %	Kontroll %	Erinevus	MDKT %	Kontroll %	Erinevus
I staadium	45	26	+74%	43	14	+203%	42	30	+41%
II staadium	9	10	–15%	9	10	–14%	9	10	–8%
III staadium	18	21	–14%	19	27	–29%	19	21	–10%
IV staadium	28	42	–35%	29	48	–41%	30	39	–24%
Kokku	100	100		100	100		100	100	

Märkus: MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia.

Suurematest juhuslikustatud kontrolluuringutest on NELSON-is (6) staadiuminihe veelgi tugevamalt avaldunud võrreldes raporti metaanalüüsiga, seevastu NLST-s (38) on see tagasihoidlikum (vt tabel 2.2). See on tingitud erinevusest kontrollrühmas leitud vähkide staadiumijaotuses, mis võib tuleneda erinevatest kontrollrühmadest (NLST-s röntgenuuring, NELSON-is mitteuurimine). Nii raporti metaanalüüsis kui ka NLST ja NELSON-i uuringus on MDKT rühmas kopsuvähi staadiumijaotus sarnane. Ainult sõeluuringu käigus leitud kopsuvähkide seas oli I staadiumi vähke veelgi rohkem (64% võrreldes 45%-ga sõeluuringu rühmas kokku) ja IV staadiumi vähke vähem (12% võrreldes 28%-ga) (vaata lisa 3).

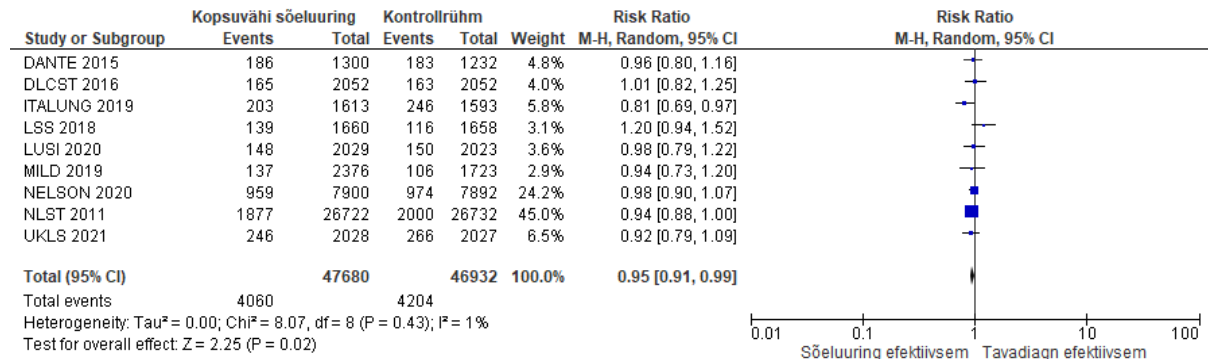
Kopsuvähi leidmist varases staadiumis on demonstreeritud ka teiste riikide sõeluuringutes. Näiteks Poola pilootuuringus oli I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal 83% (39), Kanada piirkondlikus sõeluuringus 71% (40) ja Suurbritannia The Manchester Lung Health Checki pilootuuringus 80% sõeluuringus leitud kopsuvähkidest (41). Võrdluseks, raporti raames tehtud metaanalüüsis oli I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal kokku 72%. Kopsuvähi suremuse kohta ei ole infot veel avaldatud.

Staadiuminihke kasu peaks ideaalis kajastuma kopsuvähi suremuse vähenemises. Joonisel 2.1 ja 2.2 on esitatud kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse pikaajalised tulemusnäitajad. Raporti metaanalüüsi põhjal leiti, et kopsuvähi sõeluuring vähendab statistiliselt oluliselt kopsuvähi suremust – riskisuhe on 0,81 (95% CI 0,74–0,88, vt joonis 2.1). Tulemus on kooskõlas teiste, aastatel 2020–2022 avaldatud metaanalüüside (29–34) tulemustega, vaatamata analüüsidesse kaasatud uuringute arvu, avaldamisaasta ja analüüsi meetodika erinevustele. Teistes metaanalüüsides oli kopsuvähi suremuse riskisuhe vahemikus 0,81–0,88 ja kõigis analüüsides oli kopsuvähi suremus kahes rühmas statistiliselt oluliselt erinev (vt lisa 3).



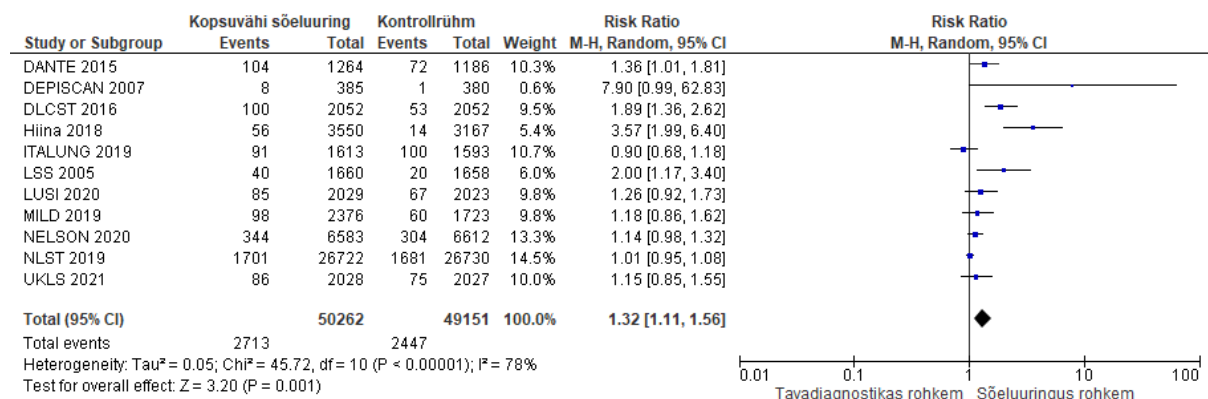
Joonis 2.1. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus: kopsuvähi suremus (6, 7, 10, 12, 19, 23, 26, 34–37)

Ka üldsuremus oli MDKT uuringu rühmas statistiliselt oluliselt väiksem võrreldes kontrollrühmaga (RR = 0,95, 95% CI 0,91–0,99, vt joonis 2.2). Sarnast riskisuhet, vahemikus 0,96–0,98, raporteeriti ka teistes metaanalüüsid (vt lisa 3).



Joonis 2.2. Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus: üldsuremus (6, 7, 10, 12, 19, 23, 26, 34–37)

Raporti metaanalüüsis koondati andmed ka kopsuvähi avaldumuse kohta (vt joonis 2.3). Sõeluuringu alguses võidakse leida rohkem kopsuvähke, kuna üles leitakse ka varasemas staadiumis kasvavad, lisaks võidakse leida kopsuvähke, mis inimese eluajal ei oleks kliiniliselt avaldunud (vt ka ptk 2.1.3 ülediagnoosimise kohta). Raporti metaanalüüsi põhjal leiti, et kopsuvähi avaldumus on sõeluuringu rühmas suurem (RR = 1,32, 95% CI 1,11–1,56), kuid tulemused on uuringuti väga heterogeensed. Üheks põhjuseks on uuringute erinev jälgimisperiod. Näiteks NLST uuringus oli 6,5-aastase mediaanjälgimisaega järel kopsuvähi kumulatiivne avaldumus sõeluuringu rühmas suurem (RR = 1,13, 95% CI 1,03–1,23), kuid pärast 11,3-aastast mediaanjälgimisaega oli see kahes rühmas sarnane (RR = 1,01, 95% CI 0,95–1,09) (7,38).



Joonis 2.3. Kopsuvähi avaldumus (6, 10, 12, 14, 19, 23, 26, 34–38)

2.1.3. Kopsuvähi sõeluuringu kahjud

Raportis TTH48 (2) loetleti sõeluuringuga seotud terviseriskideks valepositiivsed tulemused, ülediagnoosimine, invasiivsete uuringute tüsistused ja ioniseeriv kiirgus. Siinse raporti raames otsiti uusimat tõendust sõeluuringu kahjude sageduse kohta.

Valepositiivsed tulemused

Sõeluuringul võidakse leida kopsukoldeid, mis ei ole pahaloomulised, ja nende eristamine pahaloomulistest on ühekordse MDKT uuringuga keeruline. Täiendavate uuringute läbimine võib aga inimesele stressi põhjustada.

Hoffmani jt metaanalüüsis (30) leiti kaheksa juhuslikustatud kontrolluuringu põhjal, et valepositiivsete leidude määr oli sõeluuringutes 8% (95% CI 4–15%) kõigist MDKT uuringutest. Uuringutulemuste heterogeensus oli väga suur ($I^2 = 100\%$), mis võis tuleneda sellest, et valepositiivne leid defineeriti uuringutes erinevalt. Näiteks NLST uuringus oli valepositiivseid tulemusi 23,3% MDKT uuringutest (ja 96,4% esialgsetest positiivsetest uuringutulemustest), kuid NELSON-is, milles loetakse leiu defineerimise kriteeriume rangemateks, vaid 1,2%.

Ülediagnoosimine

Ülediagnoosimine tähendab, et sõeluuringul diagnoositakse kasvajakasv, mis ei oleks isiku eluajal tema tervisele ohtlikuks muutunud eelkõige tänu kolde aeglasele kasvule. Seetõttu on ülediagnoosimisega kaasnev kopsuvähi ravi ebavajalik ja põhjustab täiendavat tervisekahju.

Ülediagnoosimist hinnati kopsuvähi avaldumuse erinevusena uuringurühmade vahel. Ebelli jt metaanalüüsis (29), millesse kaasati viie vähemalt 8-aastase jälgimisajaga juhuslikustatud kontrolluuringu tulemused, hinnati ülediagnoosimise riskiks 20%. Väga suur roll on jälgimisaja pikkusel. NELSON-is oli ülediagnoosimise määr 10-aastase jälgimisaja korral 19,7%, kuid vähenes juba 11-aastase jälgimisaja korral 8,9%-le (6). NLST-s hinnati ülediagnoosimise riskiks 6,5-aastase jälgimisaja korral 18,5% ja 11-aastase jälgimisaja korral 3,1% (38). Siiski, isegi sarnase jälgimisajaga uuringute tulemused erinevad märkimisväärselt – näiteks oli ülediagnoosimise risk 4–5-aastase jälgimisaja korral (mõõdetuna viimasest MDKT uuringust) DLCST-s 67%, NLST-s 18% ja ITALUNG-is 0% (38). Ülediagnoosimise riski mõjutab ka patsiendi oodatav eluiga – risk on seda suurem, mida lühem see on.

Tüsistused

Sõeluuringuga võib kaasneda vajadus invasiivsete diagnostiliste protseduuride järele, mis omakorda võivad viia tüsistuste tekkeni ja seega vähendada sõeluuringu üldist kasutegurit.

Huangi jt metaanalüüsis (42) esitati andmed invasiivsete diagnostiliste protseduuridega seotud komplikatsioonide kohta. NLST ja DANTE uuringu andmetele tuginedes leiti, et invasiivsete protseduuridega seotud suremus oli MDKT uuringu rühmas 0,9% ja kontrollrühmas 1,4% ning need ei erinenud statistiliselt oluliselt (RR = 0,64; 95% CI 0,30–1,33).

Ioniseeriv kiirgus

MDKT uuringu kiirgusdoos on umbes 1,5–2 mSv. Siiski võib kumulatiivne kiirgusdoos olla palju suurem, kui inimesele tuleb sõeluuringus teha mitu radioloogilist uuringut, tuues kaasa täiendava terviseriski, peamiselt pahaloomuliste kasvujate tekke riski tõusu.

Siinsesse ülevaatesse kaasatud metaanalüüsides kiirgusega seotud tervisetulemeid ei hinnatud. Üksikuuringutest hinnati ITALUNG-is kiirgusest tingitud vähi eluaja riskiks 0,01% (43) ja NLST-s 0,04% (44).

2.1.4. Teiste haiguste avastamine kopsuvähi sõeluuringus

Kopsuvähi sõeluuringus tehtaval MDKT uuringul võidakse inimesel leida ka muid terviseprobleeme peale kopsuvähi. Puudub konsensus, kas teiste haiguste avastamine sõeluuringus on tervisekasu või -risk. Seisund, mis inimese eluajal sümptomaatiliseks ei pruugi muutuda, võib kaasa tuua üleravimise ja seega tüsistuste riski, stressi ning tervishoiukulude kasvu. Teisalt, kui seisund avastatakse varakult, saab raviga rutem alustada ning tänu sellele võib paranemise prognoos olla parem. Teiste haiguste sageduse hindamist raskendab uuringute erinev korraldus, näiteks mil määral tuleb muid leide kirjeldada (kui üldse) või kuidas leid defineeritakse.

Metaanalüüsides ei käsitletud teiste haiguste avastamise määra kopsuvähi sõeluuringus, kuid seda on analüüsitud NELSON-i ja NLST valimis. Van de Wiel jt (45) analüüsisid NELSON-i uuringu põhjal 1929 osaleja andmeid ning leidsid, et 73%-l olid kliiniliselt mitteolulised ja vaid 8%-l võimalikud kliiniliselt olulised leiud. Koronaararterite kaltsifikatsioon ja emfüseem olid enim raporteeritud leiud (vastavalt 68% ja 17% uuringusse kaasatutest). Jassal jt (46) ja Pinsky jt (47) uurisid sõeluuringuga teiste haiguste leidmist NLST valimi põhjal ning leidsid, et teisi kasvujaid leiti 8%-l ja emfüseem 15%-l uuringus osalenutest. Kliiniliselt oluliste juhtude leidmisel on võimalik haigusi ennetada (näiteks statiinravi abil infarkti koronaararterite

kaltsifikatsiooni korral) või nende progresseerumist vältida või aeglustada (näiteks kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või vähi korral).

2.1.5. Rahvusvaheliste juhendite seisukohad kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kohta

Raportisse TTH48 (2) kaasati 11 kopsuvähi sõeluuringut käsitlevat juhendit, millest kõik peale ühe, American Academy of Family Physiciansi (AAFP) juhendi, andsid soovitusi kopsuvähi sõeluuringu rakendamiseks. Oma uues, 2021. aasta juhendis (48) soovitab sõeluuringut ka nimetatud ühing. Siinsesse raportisse kaasati lisaks The American College of Chest Physiciansi (CHEST) 2021. aasta juhend (49), milles ka sõeluuringut soovitatakse.

Kuigi rahvusvahelistes juhendites ollakse seisukohal, et kopsuvähi sõeluuringuga kaasnev tervisekasu ületab võimaliku tervisekahju, on vähem selgust kaasuvate leidude teemal. Vaid kolmes, National Comprehensive Cancer Networki (NCCN), US Preventive Services Task Force'i (USPSTF) ja CHEST juhendis (49–51) on kaasuvatest leidudest räägitud ning seda peamiselt lisanduva ressursikulu kontekstis, kuid selgeid soovitusi nende käsitlemiseks ei ole antud. Nii NCCN-i kui ka CHEST juhendis on teema olulisust rõhutatud kaasuvate leidude sageduse pärast, mistõttu on nende käsitlemine seotud märkimisväärse tervishoiukuluga – hinnanguliselt 50% kopsuvähi sõeluuringu kuludest (49).

Juhendite soovitusi kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma ja intervalli kohta kirjeldatakse põhjalikumalt peatükkides 3.1 ja 3.3. Juhendite loetelu ja nende uusimad soovitused koos võrdlusega raportis TTH48 esitatud soovituste kohta on kokkuvõtvalt esitatud lisas 5.

2.2. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus

Kulutõhususe analüüs on üks viis sõeluuringu tervisekasude ja -kahjude kaalumiseks. Lisaks võetakse analüüsis arvesse sõeluuringuga lisanduvaid ja säästetavaid kulusid. Siinses peatükis antakse ajakohastatud ülevaade süstemaatilise teaduskirjanduse otsinguga leitud tõendusest kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta. Ülevaatesse kaasati uuringud, milles 1) sõeluuringu sihtrühm olid suure kopsuvähi riskiga inimesed, 2) sõeluuringu strateegiaid võrreldi sõeluuringu puudumisega ja 3) tervisetulemeid mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates. Kuna otsinguga selgus, et tõendust kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta on piisavalt, keskenduti uuematele, alates 2015. aastast avaldatud artiklitele. Seda eelkõige seetõttu, et vanemates uuringutes oli sageli puudulikult kirjeldatud nii uuringumetoodikat kui ka järeltõlge kulutõhususe kohta. Täpsem otsistrateegia ja artiklite kaasamise kirjeldus on toodud lisas 2.

2.2.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus

Ülevaatesse kaasati 22 uuringut (vt tabel 2.3), millest 12 kirjeldati ka 2020. aasta kopsuvähi sõeluuringu hindamise raportis. Neli kulutõhususe uuringut tehti Hiina, kolm Suurbritannia, kaks USA, kaks Kanada ja kaks Hispaania andmetel ning Ungari, Hollandi, Itaalia, Saksamaa, Austraalia, Uus-Meremaa, Iraani, Lõuna-Korea ja Taiwani andmetel oli tehtud üks uuring.

Peaaegu kõigis uuringutes keskenduti suitsetajatele, vaid ühes (52) kuulusid sihtrühma kõik suure kopsuvähi riskiga inimesed. Enamikus uuringutes kitsendati sihtrühma ainult suitsetamiskäitumise alusel, kuid neljas uuringus kasutati riskiskoori. Kahes uuringus (52–54) kasutati LLP_{v2} küsimustikku ja kahes (55, 56) PLCO küsimustikke, sealjuures ühes neist (56) rakendati riskiskoori suitsetamiskäitumisele lisaks. Uuringud jagunesid kaheks: 11 uuringus keskenduti ühe sõeluuringu strateegia analüüsimisele, ülejäänutes võeti vaatluse alla mitu sõeluuringu strateegiat. Sõeluuringu strateegiad erinesid sihtrühma kaasamiskriteeriumite (vanuse alumine ja ülemine piir, praegused või ka endised suitsetajad, suitsetamise staaž, aeg loobumisest, kopsuvähi riski hinnang) ja sõeluuringu intervalli poolest.

Uuringute modelleerimismetoodika ülevaade on esitatud lisas 4. Enamikus uuringutes võeti kulutõhususe arvutustes aluseks tervishoiu rahastaja perspektiiv, kuid kolmes uuringus kaasati ühiskonna perspektiivi rakendamise ka tervishoiuvälised kulud. Kulude aasta varieerus uuringutes vahemikus 2008–2021. Modelleerimismeetodi valik sõltus ülesandepüstitusest – sõeluuringu eri strateegiate modelleerimine eeldab üldjuhul kopsuvähi kulu modelleerimist ja mikrosimulatsiooni. Ühe, kliinilise uuringu põhise sõeluuringu strateegia kulutõhususe analüüsiks saab kasutada lihtsamaid mudeleid (nt otsustuspuu või Markovi kohortimudel).

Üldjuhul oli uuringute ajaperspektiiv pikaajaline, vaid kolmes uuringus (57–59) oli see lühike (5–15 aastat). Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 3–3,7%, harvem 5% diskontomääraga, ühes uuringus (60) rakendati kuludele ja tervisetulemitele erinevat diskontomäära.

Sõeluuringu efektiivsust modelleeriti otseselt või kaudselt staadiuminihke kaudu – sõeluuringuga tuvastatakse kopsuvähk varasemas staadiumis, mil haigusspetsiifiline suremus on väiksem kui hilisemas staadiumis. Sõeluuringu kahjusid kaasati analüüsi erineval määral – sagedamini võeti arvesse valepositiivsust (18 uuringut (52–55, 57–71)) ja ülediagnoosimist (9 uuringut (53, 54, 56, 62, 63, 65, 67, 69–71), neist kahes (56, 65) vaid tundlikkuse analüüsis), harva aga diagnostikast tingitud tüsistusi (3 uuringut (52, 66, 68)) ja radiatsioonist tingitud vähke (3 uuringut (62, 63, 68)). Kaasuvaid leide modelleeriti harva – ühes uuringus võeti arvesse kaasuvate leidudega seotud kulu põhi- (66) ja kahes tundlikkuse analüüsis (56, 58).

Tabel 2.3. Kulutõhususe uuringute sihtrühma ja sõeluuringu strateegia(te) kirjeldus (tärniga on märgitud uued uuringud)

Autor, ilmumisaasta	Riik	Sihtrühm ^a	Vanusepiirid ^b	Suitletamiskäitumine ^c	Riskiskoor	Intervall ^d
* Nagy jt 2023 (71)	Ungari	Suitletajad (PS)	50/55–74	≥ 25 p/a; –	–	1/2 a
* Al-Khayat jt 2022 (60)	Holland	Suitletajad (PS + ES)	50–60/70, 60–70, 50–, 60–, 70–	≥ 30 p/a; ≤ 10 a	–	1 a
* Kim jt 2022 (72)	Lõuna-Korea	Suitletajad (PS + ES)	55–74	≥ 30 p/a; –	–	1 a
* Zhao jt 2022 (61)	Hiina	Suitletajad (PS)	50/55/60/65/70–74	≥ 20 p/a; –	–	1 a, 1 kord
* Yuan jt 2022 (62)	Hiina	Suitletajad (PS + ES)	40/45/50/55/60/65/70–74	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	–	1 a
* Yuan jt 2022 (63)	Hiina	Suitletajad (PS + ES)	45/50/55/60/65/70–74	≥ 20/25/30 p/a; ≤ 15 a	–	1 a
* Diaz jt 2021 (73)	Hispaania	Suitletajad (PS + ES)	55–65	≥ 30 p/a; –	–	1/2/3/4 a, 1/2/3 korda
* Esmaeili jt 2021 (70)	Iraan	Suitletajad (PS + ES?)	55–74	≥ 13 p/a; –	–	3 a
* Gomez-Carballo jt 2021 (64)	Hispaania	Suitletajad (PS + ES)	50–75	≥ 30 p/a; ≤ 10 a	–	3 korda
* Sun jt 2021 (65)	Hiina	Suitletajad (PS + ES?)	40/45/50/55/60–76	≥ 20 p/a; –	–	1 a
Jaine jt 2020 (66)	Uus-Meremaa	Suitletajad (PS + ES)	55–74	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	–	2 a
Veronesi jt 2020 (57)	Itaalia	Suitletajad (PS + ES)	55–79	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	–	1 a
Criss jt 2019 (74)	USA	Suitletajad (PS + ES)	55–74/77/80	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	–	1 a
Toumazis jt 2019 (67)	USA	Suitletajad (PS + ES)	50 kuni 65 – 70 kuni 80	≥ 20/30/40 p/a; ≤ 10/15/20 a	–	1/2 a
Hinde jt 2018 (55)	Suurbritannia	Suitletajad (PS + ES)	55–74	–	PLCO _{m2012} ≥ 1,51%	1 a
Hofer jt 2018 (59)	Saksamaa	Suitletajad (PS + ES)	55–75	≥ 20 p/a	–	1 a
Snowsill jt 2018 (54), Griffin jt 2020 (53)	Suurbritannia	Suitletajad (PS + ES)	55/60–75/80	–	LLP _{v2} ^e	1/2 a, 1/3 korda
Wade jt 2018 (58)	Austraalia	Suitletajad (PS + ES)	55–74	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	–	1 a
Cressman jt 2017 (56)	Kanada	Suitletajad (PS + ES)	55–74	≥ 30 p/a; ≤ 15 a	PLCO _{m2009} ≥ 2%	1 a
Yang jt 2017 (68)	Taiwan	Suitletajad (PS + ES?)	55–75	≥ 30 p/a; –	–	1 a
Field jt 2016 (52)	Suurbritannia	Kõik inimesed	50–75	–	LLP _{v2} ≥ 5%	1 kord
Goffin jt 2015 (69)	Kanada	Suitletajad (PS + ES)	50–64, 55–64/74/79, 65–74	≥ 20/30/40 p/a; ≤ 15 a	–	1 a

Märkused: ^a PS – praegused suitletajad, ES – endised suitletajad, ES? – ebaselge, kas sihtrühmas ka endised suitletajad; ^b vanuse alampiir – vanuse ülempiir, kaldkriipsuga on välja toodud erinevad stsenaariumid; ^c suitletamine pakk-aastates, loobumise aeg aastates; ^d sõeluuringu kordumine aastates või kordades; ^e erinevad riskipiirid; a – aasta, p/a – pakk-aasta.

2.2.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 2.4 on esitatud uuringute tulemused kopsuvähi sõeluuringu täiendkulu tõhususe määra kohta võrreldes sõeluuringu puudumisega, sh tärniga on tähistatud uued uuringud. Täiendkulu tõhususe määr oli uuringutes vahemikus 2300 – 157 135 eurot võidetud kvaliteetse eluaasta kohta, kusjuures enamasti (20 uuringus 22-st) oli see vähemalt ühe sõeluuringu strateegia korral alla 50 000 euro. Võttes aluseks uuringutes esitatud kulutõhususe piirmäära või selle puudumisel artikli järelduse, osutus kopsuvähi sõeluuring või vähemalt üks selle strateegia kulutõhusaks 20 uuringus. Hinde jt (55) ja Cressmani jt (56) uuringus, milles sihtrühm valiti PLCO küsimustiku põhjal, oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 11 400 ja 15 700 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kopsuvähi sõeluuringuga saavutatav võit kvaliteetsetes eluaastates ühe sõelutava kohta oli uuringutes vahemikus 0,001–0,122.

Tabel 2.4. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus võrreldes sõeluuringu puudumisega

Autor, aasta	QALY võit ühe sõelutava kohta	ICER, €/QALY ^a	Kulutõhususe piirmäär, €/QALY	Kas sõeluuring on kulutõhus?
* Nagy jt 2023 (71)	0,01–0,03	5707 – 12 913	21 200	Jah
* Al-Khayat jt 2022 (60)	0,001–0,007	14 094 – 16 594	20 000	Jah
* Kim jt 2022 (72)	0,072	26 023	27 700	Jah
* Zhao jt 2022 (61)	0,001–0,042	17 277 – 88 443	30 600	Osa strateegiatest
* Yuan jt 2022 (62)	– ^b	– ^b	32 300	Jah ^c
* Yuan jt 2022 (63)	– ^b	– ^b	32 300	Jah ^c
* Diaz jt 2021 (73)	0,006–0,023	17 352 – 34 877	22 000 – 25 000	Osa strateegiatest
* Esmaeili jt 2021 (70)	0,027	2401	3 × SKP <i>per capita</i>	Jah ^c
* Gomez-Carballo jt 2021 (64)	– ^d	2345	25 900	Jah
* Sun jt 2021 (65)	0,081–0,122	13 386 – 16 133	30 000	Jah
Jaine jt 2020 (66)	0,068	45 110	30 800	Ei
Veronesi jt 2020 (57)	0,080	3297	25 000	Jah
Criss jt 2019 (74)	0,020–0,021	50 441 – 99 139	102 500	Jah
Toumazis jt 2019 (67)	0,007–0,029	44 205 – 83 440	102 500	Jah
Hinde jt 2018 (55)	– ^e	11 416	22 700 – 34 000	Jah
Hofer jt 2018 (59)	0,040	30 291	48 000	Jah
Snowsill jt 2018 (54), Griffin jt 2020 (53)	0,001	31 938 – 45 390	22 700 – 34 000	Osa strateegiatest suurema piirmäära juures
Wade jt 2018 (58)	0,006	157 135	20 200 – 33 700	Ei
Cressman jt 2017 (56)	0,032	15 727	75 900	Jah
Yang jt 2017 (68)	– ^d	20 179	3 × SKP <i>per capita</i>	Jah ^c
Field jt 2016 (52)	0,030	9599	–	Jah ^c
Goffin jt 2015 (69)	– ^e	32 633 – 56 158	35 700 – 107 000	Osa strateegiatest

Märkused: ^a kopsuvähi sõeluuringu strateegia(te) täiendkulu tõhususe määr(ad) on arvatud võrdluses sõeluuringu puudumisega, v.a Crissi jt uuringus (74), kus need on arvatud võrdluses efektiivsuselt järgmise strateegiaga; ^b artiklis on tulemused esitatud ainult joonisena; ^c tabeli 2.4 järeldus põhineb artikli järeldusel; ^d tulemused on esitatud ainult kopsuvähiga patsientide kohordi kohta; ^e puudub info ühe sõelutava kohta. ICER – täiendkulu tõhususe määr, QALY – kvaliteetne eluaasta, SKP – sisemajanduse koguprodukt.

2.3. Kopsuvähi sõeluuringu rakendamine maailmas

Raportis TTH48 (2) toodi välja, et raporti valmimise hetkel ei olnud algatatud ühtegi üleriiklikku kopsuvähi sõeluuringut, kuigi piirkondlikke sõeluuringu programme oli alustatud Kanadas, Inglismaal ja USA-s (2). Raportis öeldi ka, et Austraalias hinnati kopsuvähi sõeluuringu teostatavust ja selle tulemusi oodati 2021. aastaks. Siinses peatükis on esitatud kokkuvõtte uuematest edasimineketest sõeluuringu rakendamise kohta maailmas, peatükkides 3.1, 3.3 ja 3.4 on kirjeldatud kümne programmi ülesehitust sihtrühma, intervalli ja patsientide kaasamise osas. Lisas 6 on esitatud sõeluuringuprogrammide koondülevaade.

Raportis TTH48 kajastatud riikidest ei rakenda veel ükski üleriigilist kopsuvähi sõeluuringut. Küll aga andis Suurbritannias UK National Screening Committee 2022. aastal positiivse soovitusena korraldada esimene sihistatud riiklik kopsuvähi sõeluuringuprogramm. Seni toimuvad 2019. aastast alustatud piirkondlikud pilootuuringud Lung Health Checki nime all. Sõeluuringuprogrammi kaasatud piirkondade arv suureneb järk-järgult ning 2024. aastaks on eesmärk katta kogu Suurbritannia (75). Ka Austraalias on jõutud üleriikliku kopsuvähi sõeluuringuprogrammi planeerimise ja kaardistamiseni (76). Kanadas on Briti Columbia ja Ontario piirkonnas peale pilootuuringut alustatud sõeluuringuprogrammidega (77–79) ning Quebecis ja Albertas alustati pilootprojektidega (80, 81). USA-s katavad sõeluuringut endiselt Medicare ja Medicaid (82), viimane on laienenud 45 piirkonda (83) (TTH48 kirjutamise ajal 31 piirkonda). Samuti pakuvad sõeluuringut erakindlustused (82). Sõeluuringu üleriiklik korraldamine sõltub muu hulgas riigi tervishoiusüsteemi ülesehitusest ja see on keerulisem riikides, kus on detsentraliseeritud tervishoiusüsteem (nt Kanada või USA).

Euroopa ekspertrühmad soovitavad Euroopa riikides alustada kopsuvähi sõeluuringu korraldamist, sest sõeluuringu efektiivsuse kohta on piisav teaduslik tõendus (84, 85). Euroopa Komisjoni arvamus järgi tuleks kopsuvähi sõeluuringut rakendada järk-järgult, et tagada sõeluuringu programmide asjakohane kavandamine, katsetamine ja kasutuselevõtt (86).

Tabelis 2.5 on esitatud kokkuvõtte sõeluuringu programmidest Euroopas ja teistes suuremates lääneriikides. Riigid on jagatud kolme rühma selle järgi, kuidas on riigis vastavaid tegevusi nimetatud. Üldjuhul eelneb sõeluuringule teostatavusuuring, mis võimaldab saada teavet valitud metoodika asjakohasusest ja välja selgitada praktilised kitsaskohad, ning/või pilootuuring, mis võimaldab kaasata suurema hulga inimesi ja annab aimu, milliseks võiks kujuneda riiklik sõeluuring. Erandiks on Horvaatia, kus NLST ja NELSON-i uuringute andmeid peeti piisavaks põhjenduseks kopsuvähi sõeluuringuga alustamiseks (87).

Tabel 2.5. Sõeluuringu programmid Euroopas ja suuremates lääneriikides (lisa 6 põhjal, (88))

Piirkond	Üleriiklik või piirkondlik sõeluuring	Pilootuuring^a	Teostatavusuuring^a
Euroopa	Horvaatia, Poola, Tšehhi	Poola, Saksamaa, Šveits ^b , Suurbritannia, Eesti ^b , Tšehhi	Poola, Rootsi, Holland, Prantsusmaa, Eesti, Tšehhi, Saksamaa, Ungari, Itaalia, Hispaania, Suurbritannia
Muu maailm	Kanada, USA	Kanada	Kanada, Austraalia, USA, Uus-Meremaa

Märkused: ^a riigid on jaotatud pilootuuringu ja teostatavusuuringu rühma vastavalt sellele, kuidas nad ise on uuringut nimetanud; ^b uuring on veel käimas.

Euroopas on 2023. aasta jaanuari seisuga alustatud üleriikliku sõeluuringuprogrammiga Horvaatias, Poolas ja Tšehhis. Umbes pooltes Euroopa riikides on käimas teostatavus- või pilootuuringud või on need planeerimisel. Itaalias, Saksamaal, Hollandis ja Rootsis kavandatakse üleriiklikku sõeluuringut (89). Valdkond on kiirelt muutuv, uusi uuringuid lisandub pidevalt.

2.4. Järeldused kopsuvähi sõeluuringu rakendamise otsuse kohta

Raporti TTH48 (2) valmimisest saadik ei ole lisandunud uusi juhuslikustatud kontrolluuringuid, kuid nüüdseks on avaldatud nende uuringute pikema jälgimisaja tulemused. Sarnaselt raportiga TTH48 järeldati siinses raportis metaanalüüsile tuginedes, et MDKT uuring on efektiivne varases staadiumis haigusjuhtude tuvastamisel võrreldes tavakäsitlusega – see peegeldub kopsuvähi suremuse ja üldsuremuse riski vähenemises. Uuringutes esitatud tõenduse tase on tugev. Kopsuvähi leidmist varases staadiumis on demonstreeritud ka teiste riikide praktikas, kus I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal oli vahemikus 71–83% (võrdluseks, raporti metaanalüüsis oli see 72%). Teistes riikides rakendatud sõeluuringute mõju kohta kopsuvähi suremusele analüüse ei leitud.

Kopsuvähi sõeluuringuga võivad kaasned terviseriskid, kuid tõendus nende esinemise sageduse kohta on varieeruv ja kohati vähene. Näiteks on erinevate uuringute põhjal hinnatud ülediagnoosimise riskiks 3–9%, tuginedes pikima jälgimisajaga uuringutele, ja valepositiivse leiu riskiks 1–23%. Kiirgusest tingitud vähki haigestumus ja invasiivsete diagnostiliste protseduuridega seotud suremus oli väga harv ning viimane ei erinenud oluliselt uuringurühmade lõikes. Lisaks ei ole selge, kas sõeluuringu käigus leitud teisi terviseseisundeid käsitleda tervisekasu või -kahjuna. Kaasuvad leiud on küll sagedased –

näiteks leiti koronaarterite kaltsifikatsiooni NELSON-i uuringu põhjal 68%-l ja emfüseemi NELSON-i ja NLST uuringu põhjal 15–17%-l uuringus osalejatest –, kuid enamasti kliiniliselt väheolulised. Seetõttu suurendab teiste leidude käsitlemine tunduvalt sõeluuringu kulusid – mõne hinnangu põhjal moodustab see lausa pool sõeluuringu kuludest ning see tingib vajaduse selliste juhtude käsitusprotokollide järele. Teisalt võib kopsuvähi sõeluuringu programm olla võimalus sõeluda ühe uuringuga mitme haiguse, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse või südamehaiguste suhtes. Hiljutises analüüsis leiti, et MDKT uuringul põhinev sõeluuring kopsuvähi, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja südamehaiguste tuvastamiseks on tõenäoliselt kulutõhusam kui ainult kopsuvähi suhtes sõelumine (90).

Ka kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe osas jõuti raportiga TTH48 samale järeldusele. Teaduskirjanduse süstemaatilise otsinguga leiti, et alates 2015. aastast on avaldatud 22 kulutõhususe uuringut. Nende põhjal leiti, et kopsuvähi sõeluuring või vähemalt üks selle strateegia osutus kulutõhusaks 20 uuringus, sh mõlemas uuringus, kus sihtrühm selekteeriti PLCO riskimudeli abil. Sõeluuringu kahjude modelleerimine varieerus märkimisväärselt, kõige sagedamini kaasati analüüsi valepositiivsete tulemuste ja ülediagnoosimise risk. Kaasuvate leidudega seotud kulu võeti arvesse üksikutes analüüsides. Kaasuvate leidudega seotud tervisekasu või -kahju ei kaasatud üheski analüüsis, kuna teiste haigustega seotud tervisetulemite mõõtmist on keeruline kopsuvähi sõeluuringu mudelisse lisada.

Tugev tõendatuse tase kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta on ilmselt ka põhjus, miks nüüdseks kõik suuremad kopsuvähi sõeluuringut käsitlevad juhendid sõeluuringut soovitavad. Samuti liigutakse kopsuvähi sõeluuringu rakendamise suunas nii Euroopa riikides kui ka mujal maailmas üleriikliku või piirkondlikuna sõltuvalt riigi tervishoiusüsteemi ülesehitusest. Riigid on sõeluuringu rakendamisel erineval kaugusel, raporti TTH48 valmimisest saadik on üleriikliku sõeluuringuni jõudnud Poola, Horvaatia ja Tšehhi.

Lähtudes tõendusest efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta, võib kopsuvähi sõeluuringut soovitada. Kopsuvähi sõeluuringuga kaasneva võimaliku tervisekahju tõttu tuleks sõeluuring suunata vaid sihtrühmale, kes sellest kõige rohkem kasu saab ehk suurenenud kopsuvähi riskiga inimestele. Järgmises peatükis kirjeldatakse tõendust optimaalse sõeluuringu sihtrühma, meetodi ja intervalli kohta.

3. Tõendus optimaalse kopsuvähi sõeluuringu strateegia kohta

Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus sõltub sõeluuringu ülesehitusest. Siinse peatüki eesmärk on esitada tõenduse ülevaade, mis toetaks optimaalse sõeluuringu strateegia välja pakkumist. Peatükis kirjeldatakse, milline peaks olema sõeluuringu sihtrühm, sh millises vanuses inimesi sõeluuringusse kaasatakse ja mille põhjal hinnatakse neil kopsuvähi riski, kuidas neid inimesi sõeluuringusse kaasatakse ning kui sageli sõelumist tehakse. Lisaks kirjeldatakse MDKT uuringu valiidsust sõeluuringu testina ning tehisintellekti rakendamist sõeluuringus.

Ülevaade tugineb juhuslikustatud kontrolluuringutele, kopsuvähi sõeluuringu juhenditele, teiste riikide kogemusele ja sihitud otsingutega leitud retrospektiivsetele ja modelleerimisuuringutele.

3.1. Kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm

Kopsuvähi sõeluuringu üks efektiivsuse komponentidest on kriteeriumid, mille alusel inimesi sõeluuringusse kaasatakse. Kulutõhususe tagamiseks ja kahjude minimeerimiseks on oluline kaasata sõeluuringusse need inimesed, kes kõige tõenäolisemalt sõeluuringust kasu saavad ehk suurenenud kopsuvähi riskiga inimesed. Selleks selekteeritakse esmalt välja kindlas vanuses inimesed, seejärel kitsendatakse sihtrühma kopsuvähi riski alusel, kasutades kaht peamist lähenemisviisi. Esimesel juhul hinnatakse kopsuvähi riski vaid suitsetamise põhjal ja sõeluuringusse kaasatakse teatud suitsetamiskäitumisega inimesed. Teisel juhul võetakse kopsuvähi riski hindamisel arvesse lisaks suitsetamisele teisi tegureid ja sõeluuringusse kaasatakse teatud piirist suurema riskiga inimesed.

3.1.1. Sihtrühma vanusepiirid

Raportisse TTH48 (2) kaasati 11 kopsuvähi sõeluuringu juhendit ja siinsesse raportisse lisati veel üks, CHEST juhend (49). Kaheteistkümnest organisatsioonist kümme on esitanud soovitused, millises vanuses inimesi sõeluuringusse kaasata (vt tabel 3.1, põhjalik juhendite ülevaade on esitatud lisas 5). American Cancer Society (ACS) veebilehel soovitatakse uue juhendi valmimiseni juhendada teiste organisatsioonide juhenditest. Euroopa Liidu 2017. aasta seisukohadokumendis ei anta soovitusi sihtrühma vanusepiiride kohta.

Viies juhendis (44, 49, 91–93) soovitatakse sõeluda alates 55-aastaseid inimesi, neljas (48, 50, 51, 94) alates 50-aastaseid inimesi ja ühes (95) soovitatakse inimesi kaasata alates 50. või 55. eluaastast sõltuvalt kopsuvähi riskist. Ka varieerub juhendites sõelutavate vanuse ülemine piir:

neljas (48, 51, 91, 94) soovitatakse kaasata kuni 80-aastaseid inimesi, kolmes (44, 92, 93) kuni 74-aastaseid inimesi, ühes (49) 77-aastaseid inimesi, ühes (50) ei ole vanuse ülemist piiri määratud ja ühe (95) puhul sõltub soovitus vanuse ülempiiri kohta kopsuvähi riskist.

Tabel 3.1. Kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitud sihtrühma vanusepiiride kohta

Organisatsioon	Uusim juhend	Soovitus TTH48-s (2) esitatud juhendis	Soovitus uusimas juhendis
ALA	soovitus veebilehel (94)	55–80 (2017)	50–80
ACS	soovitus veebilehel (96)	55–74 (2013)	USPSTF-i, AAFP ja CHEST kriteeriumid ^a
NCCN	2022 (50)	55–74 või 50–, sõltuvalt kopsuvähi riskist ^b (2019)	50–
USPSTF	2021 (51)	55–80 (2020)	50–80
AAFP	2021 (48)	ei soovitanud sõeluuringut (2013)	50–80
CHEST	2021 (49)	ei kaasatud TTH48-sse	55–77 ^c
ERS/ESR	2020 (91)	55–80	juhendit ei ole uuendatud
ESMO	2017 (92)	55–74 (2014)	55–74
EL-i seisukoha-dokument	2017 (85)	kaasamiskriteeriumite kohta soovitus puudub	juhendit ei ole uuendatud
CTFPHC	2016 (93)	55–74	juhendit ei ole uuendatud
AATS	2012 (95)	55–79 või 50–, sõltuvalt kopsuvähi riskist ^d	juhendit ei ole uuendatud
ACCP/ASCO/ATS	2012 (44)	55–74	juhendit ei ole uuendatud

Märkused:

^a soovitus organisatsiooni kodulehel, kuni uue juhendi valmimiseni

^b a) 55–74-aastane, suitsetanud ≥ 30 pakk-aastat või ≤ 15 aastat loobumisest, b) ≥ 50 -aastane, suitsetanud 20 pakk-aastat, kopsuvähi kuue aasta haigestumisrisk 1,3% PLCO_{m2012} mudeli põhjal

^c tabelis esitatud ainult tugev soovitus; juhendis ka kaks nõrka soovitust: a) 55–77-aastane, suitsetanud ≥ 30 pakk-aastat või ≤ 15 aastat loobumisest (tugev soovitus), b) 50–80-aastane, suitsetanud ≥ 20 pakk-aastat või ≤ 15 aastat loobumisest (nõrk soovitus), c) ülejäänud, kellele prognoositakse sõeluuringust suurt puhaskasu valideeritud riskihinnangute ja eeldatava eluea hinnangute või lisandunud eluaastate arvutuste põhjal (nõrk soovitus)

^d a) 55–79-aastane, suitsetanud ≥ 30 pakk-aastat või endine suitsetaja, b) vähemalt 50-aastane igapäevane suitsetaja, kumulatiivne kopsuvähi haigestumusrisk $\geq 5\%$

Lühendid: AAFP – American Academy of Family Physicians, AATS – American Association of Thoracic Surgery, ACCP/ASCO/ATS – American College of Chest Physicians, American Society of Clinical Oncology, American Thoracic Society, ACS – American Cancer Society, ALA – American Lung Association, CHEST – The American College of Chest Physicians, CTFPHC – Canadian Task Force on Periodic Health Care, ERS/ESR – The European Respiratory Society, European Society of Radiology, ESMO – European Society of Medical Oncology, EL – Euroopa Liit, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, USPSTF – US Preventive Services Task Force

Raporti TTH48 ilmumisest saadik on soovitusi uuendanud viis 2020. aasta raportisse kaasatud organisatsiooni (48, 50, 51, 92, 94) ja neist kolmes (50, 51, 94) on vanusepiire muudetud. USPSTF-i kõige uuemas, 2021. aasta juhendis (51) ja American Lung Associationi (ALA) veebilehel (94) avaldatud soovituses alandati sihtrühma vanusepiiri 50. eluaastale eelmistes

juhendites soovitatud 55 eluaastalt. NCCN-i 2022. aasta juhendis (50) on soovitusi sõeluuringu sihtrühma vanusepiiride kohta lihtsustatud – varasema diferentseeritud lähenemise asemel soovitatakse nüüd kaasata alates 50-aastased inimesed ja sihtrühmal ei ole enam ülemist vanusepiiri. European Society of Medical Oncology (ESMO) 2017. aasta juhendis (92) vanusepiire ei muudetud ja AAFP, kes TTH48-s esitatud juhendis kopsuvähi sõeluuringut ei soovitanud, soovib uues, 2021. aasta juhendis (48) sõeluda 50–80-aastaseid inimesi.

Seega soovitatakse uuemates juhendites alustada kopsuvähi sõeluuringut senise 55. eluaasta asemel alates 50. eluaastast. See on ilmselt vähemalt osaliselt seotud tõenduse uuenemisega – vanemates, aastatel 2000–2007 lõppenud juhuslikustatud kontrolluuringutes kaasati alates 55-aastaseid või vanemaid inimesi, uuemates, perioodil 2011–2013 lõppenud uuringutes aga valdavalt 50-aastaseid inimesi (vt tabel 2.1 peatükis 2.1.1). Varasemal perioodil tehtud uuringute näiteks on NLST uuring, kus kaasati alates 55-aastaseid inimesi, ja uuema perioodi puhul NELSON-i uuring, kus kaasati alates 50-aastaseid inimesi.

Teiste riikide praktika sõeluuringusse kutsutute vanusepiiride osas erineb (vt ülevaadet lisas 6). Kümnest sõeluuringut või selle pilootprojekti rakendavast riigist või piirkonnast kaasab alates 50-aastaseid inimesi Horvaatia, Poola, USA-s Medicare'i ja Alberta provints Kanadas ning 55-aastaseid inimesi Tšehhi, Suurbritannia, Austraalia ja kolm Kanada provintsi. USA Medicaidi programmis sõltub vanuse alumine piir piirkonnast (50 või 55 aastat). Vanuse ülemine piir on riigiti ja piirkonniti üldjuhul vahemikus 74–75, vaid USA-s kaasatakse kuni 77-aastaseid inimesi Medicare'is ja kuni 80-aastaseid Medicaidis.

3.1.2. Kopsuvähi riski hindamise meetodid

Kopsuvähi suure riskiga inimeste identifitseerimiseks on kaks peamist lähenemisviisi. Üks võimalus on hinnata kopsuvähi riski vaid suitsetamise alusel ja kaasata sõeluuringusse teatud suitsetamiskäitumisega inimesed. Näiteks on kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringutes kitsendatud sihtrühma enamasti suitsetamise staaži (pakk-aastates) ning suitsetamisest loobumise aja kaudu.

Kuigi vanust ja suitsetamiskäitumist on sõeluuringus küllaltki lihtne kohaldada, lihtsustavad need liigselt kopsuvähi riski prognoosimist, jättes tähelepanuta teised olulised riskitegurid, nagu kopsuvähi esinemine perekonnas, teised hingamisteede haigused, kasvaja jmt. Seetõttu on välja töötatud erinevaid riskihindamise mudeleid, mis võimaldavad kopsuvähi riski hindamise kaasata rohkem riskitegureid ja seeläbi täpsustada kopsuvähi riski hindamist. Riskimudelite rakendamiseks sõeluuringus tuleb valida piir, millest suurema riskiga inimesi

kaasatakse sõeluuringusse (edaspidi riskipiir). Sõltuvalt riskimudelitest on need mõeldud rakendamiseks suitsetajatel või kogu vanuselises sihtrühmas.

Välja on pakutud üle 20 riskihindamise mudeli (97), kuid neist neli on sagedamini kasutatud ja näidanud häid tulemusi valideerimisuuringutes: Liverpool Lung Project versioon 2 (LLP_{v2}) (98), PLCO_{m2012} (99), Bach (100) ja Lung Cancer Risk Assessment Tool (LCRAT) (101). Tabelis 3.2 on esitatud nimetatud mudelite kirjeldused.

Tabel 3.2. Kopsuvähi riski hindamise mudelite ülevaade

Mudel, alusandmed	Sihtrühm	Riskitegurid	Prognoositav tulem
PLCO _{m2012} , PLCO (99)	Endised ja praegused suitsetajad, 55–74 a	Vanus, rass ^a , haridus, kehamassiindeks, KOK, emfüseem, krooniline bronhiit, vähk anamneesis, kopsuvähi esinemine perekonnas, suitsetamise staatus, sigarettide arv päevas, suitsetamise kestus aastates, aastad suitsetamisest loobumisest	Kuue aasta kopsuvähi avaldumus
LLP _{v2} , Liverpool Lung Project (98)	Kõik inimesed, 40–80 a	Vanus, sugu, suitsetamise kestus, varasemad hingamisteede haigused (KOK, emfüseem, bronhiit, kopsupõletik, tuberkuloos), kokkupuude asbestiga töökohal, vähk anamneesis, kopsuvähi esinemine perekonnas	Viie aasta kopsuvähi avaldumus
LCRAT, PLCO (101)	Endised ja praegused suitsetajad, 50–80 a	Vanus, sugu, rass/etnilisus, haridus, kehamassiindeks, kopsuvähi esinemise perekonnas, emfüseem, suitsetatud pakk-aastad, suitsetamise intensiivsus, suitsetamise kestus, aastad suitsetamisest loobumisest	Viie aasta kopsuvähi avaldumus
Bach, CARET (100)	Endised ja praegused suitsetajad, ≥ 50 a	Vanus, sugu, kokkupuude asbestiga, suitsetamise intensiivsus, suitsetamise kestus, aastad suitsetamisest loobumisest	Kümne aasta kopsuvähi avaldumus

Märkused: CARET – The Carotene and Retinol Efficacy Trial, KOK – krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, LCRAT – Lung Cancer Risk Assessment Tool, LLP – Liverpool Lung Project, PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, ^a puudub PLCO_{m2012noRace} mudelis.

Valdavalt rakendatakse mudeleid suitsetajate sihtrühmas, kuid LLP_{v2} mudelit saab kasutada ka mittersuitsetajatel. Kui PLCO_{m2012}, LLP_{v2} ja LCRAT-i riskitegurite hulka kuuluvad erinevad kopsuhaigused, siis Bachi mudelis arvestatakse vaid kokkupuudet asbestiga. Mudelites on täpsustavad küsimused nii suitsetamise kestuse, intensiivsuse kui ka loobumise aja kohta, kuigi LLP_{v2} mudelis küsitakse nendest vaid esimest. Ka ajaperiood, mille kohta kopsuvähi riski hinnang leitakse, erineb mudeliti viiest kuni kümne aastani. PLCO_{m2012} mudelil on ka versioon, milles inimese rassi ei küsita: PLCO_{m2012noRace}.

3.1.3. Kopsuvähi riski hindamine juhuslikustatud kontrolluuringutes, kopsuvähi sõeluuringu juhendites ja teiste riikide praktikas

NLST uuringus, mis oli esimene suurim kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuring, kaasati inimesi sõeluuringusse vanuse ja suitsetamiskäitumise alusel (7). Uuringusse kaasati inimesed, kes olid suitsetanud vähemalt 30 pakk-aastat või olid suitsetamisest loobunud vähem kui 15 aastat tagasi. Teises suuremas, NELSON-i uuringus (6) kasutati sarnast lähenemist, kuid pakk-aastate arvu alandati – uuringusse kaasati inimesed, kes olid suitsetanud 15 sigaretti päevas 25 aastat, 10 sigaretti päevas 30 aastat ja kes olid suitsetamisest loobunud vähem kui 10 aastat tagasi. Ka enamikus teistes juhuslikustatud kontrolluuringutes kasutati vanuse ja suitsetamiskäitumise põhiseid kaasamiskriteeriume (vt tabel 2.1). Erandiks on UKLS-i uuring (25), kus vanuselisest sihtrühmast kaasati inimesi LLP_{v2} riskimudeli põhjal. Seevastu kahes uues käimasolevas kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringus kaasatakse inimesi lisaks suitsetamiskäitumisele PLCO_{m2012} mudelil põhineval riskihinnangul (vt tabel 2.1). Nende uuringute tulemused veel puuduvad.

Riskimudelitel põhinevate juhuslikustatud kontrolluuringute tulemuste puudumise tõttu soovitakse ka kopsuvähi sõeluuringu juhendites vanuselises sihtrühmas tugineda peamiselt suitsetamiskäitumisele (vt tabel 3.3). Levinuim soovitus on kaasata vähemalt 30 pakk-aastat suitsetanud ja kuni 15 aastat tagasi suitsetamisest loobunud inimesed. Uuemates juhendites on pigem soovitatud 20 pakk-aasta piirangut ja uusimas NCCN-i juhendis (50) ei ole enam loobumise aega kitsendatud. Neljas, NCCN-i 2022. aasta (50), CHEST 2021. aasta (49), The European Respiratory Society ja European Society of Radiology (ERS/ESR) 2020. aasta (91) ning American Association of Thoracic Surgery (AATS) 2012. aasta juhendis (95) pakutakse kopsuvähi riski hindamise võimalusena välja ka riskimudeleid. NCCN-i juhendis mainitakse riskimudelitest PLCO_{m2012} mudelit ning CHEST juhendis LCRAT-i ja PLCO_{m2012} mudelit.

Tabel 3.3. Kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitusel kopsuvähi riski hindamise kohta

Organisatsioon	Uusim juhend	Soovitus TTH48-s (2) esitatud juhendis	Soovitus uusimas juhendis
ALA	Soovitus veebilehel (94)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a (2017)	≥ 20 p/a, ≤ 15 a
ACS	Soovitus veebilehel (96)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a (2013)	USPSTF-i, AAFP ja CHEST kriteeriumid ^a
NCCN	2022 (50)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a või kopsuvähi 6 a risk ≥ 1,3% ^b (2019)	≥ 20 p/a, –; kaasamise otsusel võib kasutada riskimudeleid
USPSTF	2021 (51)	≥ 20 p/a, ≤ 15 a (2020)	≥ 20 p/a, ≤ 15 a
AAFP	2021 (48)	ei soovitanud sõeluuringut (2013)	≥ 20 p/a, ≤ 15 a

Organisatsioon	Uusim juhend	Soovitus TTH48-s (2) esitatud juhendis	Soovitus uusimas juhendis
CHEST	2021 (49)	ei kaasatud TTH48-sse	≥ 20 või 30 p/a sõltuvalt vanusest, ≤ 15 a või kopsuvähi riski alusel ^c
ERS/ESR	2020 (91)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a; soovitab kasutada riskimudeleid	juhendit ei ole uuendatud
ESMO	2017 (92)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a (2014)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a
EL-i seisukoha-dokument	2017 (85)	kaasamiskriteeriumite kohta soovitus puudub	juhendit ei ole uuendatud
CTFPHC	2016 (93)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a	juhendit ei ole uuendatud
AATS	2012 (95)	≥ 30 p/a või igapäevasuitsetaja, kelle kopsuvähi risk $\geq 5\%$ ^d	juhendit ei ole uuendatud
ACCP/ ASCO/ATS	2012 (44)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a	juhendit ei ole uuendatud

Märkused ja lühendid: vt tabeli 3.1 juures.

Tabelis 3.4 on esitatud kopsuvähi riski hindamise meetodid teiste riikide sõeluuringutes või pilootprojektides. Kümnest vaatlusalusest sõeluuringust või selle pilootuuringust neljas kitsendatakse vanuselist suitsetajate ja endiste suitsetajate sihtrühma suitsetamiskäitumise, kahes riskimudeli ning neljas mõlema alusel. Kõigis sõeluuringutes, kus riskimudelit rakendatakse, kasutatakse $PLCO_{m2012}$ mudelit, Suurbritannias on kasutusel ka LLP_{v2} .

Tabel 3.4. Kopsuvähi riski hindamine teiste riikide pilootuuringutes või sõeluuringutes

Riik/piirkond	Kopsuvähi riski hindamine vanuselises sihtrühmas
Horvaatia, üleriiklik sõeluuring (102)	≥ 30 p/a, ≤ 15 a
Poola, üleriiklik sõeluuring (103)	≥ 20 p/a, ≤ 15 a
Tšehhi, üleriiklik sõeluuring (104)	≥ 20 p/a
Kanada, Ontario, piirkondlik sõeluuring (88, 105)	≥ 20 a + $PLCO_{m2012noRace} \geq 2\%$
Kanada, Briti Columbia, piirkondlik sõeluuring (88, 106)	≥ 20 a + $PLCO_{m2012} \geq 1,5\%$
Kanada, Quebec, pilootuuring (81, 105)	≥ 20 a, ≤ 15 a + $PLCO_{m2012} \geq 2\%$
Kanada, Alberta, pilootuuring (80, 88, 105)	≥ 15 p/a või < 1 pakk päevas ja > 15 a + $PLCO_{m2012} \geq 1,5\%$
USA, Medicare ja Medicaid (83)	Medicare: ≥ 20 p/a, ≤ 15 a, Medicaid: ≥ 20 või 30 p/a (sõltuvalt piirkonnast), ≤ 15 a
Suurbritannia, piirkondlik pilootuuring (Lung Health Check) (107)	Endine või praegune suitsetaja + $LLP_{v2} \geq 2,5\%$ või $PLCO_{m2012} \geq 1,51\%$
Austraalia, planeeritav üleriiklik sõeluuring (108)	Endine või praegune suitsetaja + $PLCO_{m2012} \geq 1,51\%$

Märkused: LLP – Liverpool Lung Project, p/a – pakk-aasta, PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

3.1.4. Kopsuvähi riski hindamise meetodite valiidsus

Kaasamiskriteeriumite valiidsuse ülevaatesse kaasati uuringud, milles võrreldi vähemalt kahte meetodit ja milles hinnati nii tundlikkust kui ka spetsiifilisust, kuna need näitajad on omavahel seotud. Tundlikkus on tõenäosus, et test annab positiivse tulemuse uuritava tunnuse esinemise korral, spetsiifilisus aga tõenäosus, et test annab negatiivse tulemuse, kui uuritav tunnus ei esine. Kuna Eesti teostatavus- ja pilootuuringus kasutati $PLCO_{m2012}$ riskimudelit, esitatakse raportis vaid sellised uuringud, kus hinnatakse ka nimetatud riskimudeli valiidsust.

Tabelis 3.5 on esitatud kaasamiskriteeriumite valiidsust analüüsinud uuringute tulemused. Kolmes uuringus võrreldi $PLCO_{m2012}$ mudeli tundlikkust ja spetsiifilisust ainult vanus-suitsetamiskriteeriumitega, neljas uuringus ka teiste riskimudelitega.

Tabel 3.5. Kaasamiskriteeriumite tundlikkus (T) ja spetsiifilisus (S) uuringute kaupa

Allikas, andmestik		Vanus ja suitsetamis-käitumine ^a	$PLCO_{m2012}$	Bach	LLP	LCRAT	Riski-piir ^b
Ten Haaf jt 2017 (109), NLST ja PLCO	T%	71 (NLST)	83	80	74	–	Erinevad
	S%	62	63	62	62	–	
Katki jt 2018 (110), NIH-AARP/ACS-CPS2	T%	–	59/58 ^c	68/60 ^c	–	62/77 ^c	5 a risk 2%
	S%	–	78/79 ^c	71/76 ^c	–	77/59 ^c	
Kats jt 2021 (111), Clevelandi terviseandmestik	T%	65 (NLST)	70	–	–	Sarnane	Risk 2%
	S%	56	58	–	–	NLST-ga ^d	
Li jt 2015 (112), EPIC-GERMAN	T%	63 (NELSON)	66	62	59	–	Erinevad
	S%	84	84	84	84	–	
	T%	64 (DLCST)	64	62	55	–	
	S%	86	86	86	86	–	
	T%	55 (ITALUNG)	60	55	50	–	
	S%	90	90	90	90	–	
	T%	46 (NLST)	50	48	43	–	
	S%	93	93	93	93	–	
Tammemägi jt 2021 (113), Ontario pilootuuring	T%	60 (MISCAN)	68 ^e	–	–	–	6 a risk 2%
	S%	75	75 ^e	–	–	–	
Tammemägi jt 2022 (114), ILST	T%	71 (USPTF2013)	85	–	–	–	6 a risk 1,7%
	S%	65	66	–	–	–	
Tammemägi jt 2013 (99), PLCO	T%	71 (NLST)	83	–	–	–	6 a risk 1,3%
	S%	63	63	–	–	–	

Märkused: ^a sulgudes uuring või juhend, mille kaasamiskriteeriumeid kasutati (DLCST: 50–70, ≥ 20 p/a, < 10 a, ITALUNG: 55–69, ≥ 20 p/a, < 10 a, MISCAN: 55–74, ≥ 40 p/a, < 10 a, NELSON: 50–75, ≥ 15 sig/p > 25 a või ≥ 10 sig/p > 30 a, < 10 a, NLST: 55–74, ≥ 30 p/a, < 15 a, USPSTF 2013: 55–80, ≥ 30 p/a, < 15 a); ^b üldjuhul valiti mudelite riskipiir vanus-suitsetamiskriteeriumitega võrdlemiseks selliselt, et riskimudeligas kaasataks sama palju inimesi kui võrreldava vanus-suitsetamiskriteeriumitega; ^c tulemused kasutatud andmestike lõikes; ^d tundlikkust ja spetsiifilisust ei avaldatud numbriliselt; ^e $PLCO_{m2012noRace}$. ACS-CPS2 – American Cancer Society Cancer Prevention Study, ILST – International Lung Screening Trial, NIH-AARP – National Institutes of Health and American Association of Retired Persons Diet and Health Study, NLST – National Lung Cancer Trial, PLCO – Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian, Cancer Screening Trial.

Kõigis kuues uuringus, kus $PLCO_{m2012}$ mudelit võrreldi vanus-suitsetamiskriteeriumiga, leiti, et $PLCO_{m2012}$ mudeliga on võimalik saavutada suurem tundlikkus ja sarnane või veidi suurem spetsiifilisus. Seega on võimalik $PLCO_{m2012}$ mudeliga üles leida rohkem kopsuvähi juhte sarnase valepositiivsete määra juures, võrreldes vaid vanuse ja suitsetamiskäitumise alusel selekteerimisega.

Tulemused $PLCO_{m2012}$ valiidsuse kohta võrdluses teiste riskimudelitega on varieeruvad. Neljast uuringust, kus $PLCO_{m2012}$ mudelit võrreldi teiste riskimudelitega, andis $PLCO_{m2012}$ mudeli kasutamine suurema tundlikkuse ja sarnase või suurema spetsiifilisuse kolmes (109, 111, 112). Ten Haaf jt (109) võrdlesid $PLCO_{m2012}$, Bachi ja LLP mudeleid ning järeldasid, et $PLCO_{m2012}$ mudelil olid parimad valiidsuse näitajad: tundlikkus 83% võrreldes 80%-ga Bachi mudelis ja 74%-ga LLP mudelis ning spetsiifilisus 63% võrreldes 62%-ga ülejäänud kahes mudelis. Ka Li jt (112) võrdlesid samu riskimudeleid erinevate riskipiiride juures ning leidsid kõigi puhul, et $PLCO_{m2012}$ mudelil oli kõige parem tundlikkus sama spetsiifilisuse juures. Seevastu Katki jt (110) uuringus, kus võrreldi teiste mudelite seas Bachi, $PLCO_{m2012}$ ja LCRAT-i mudelite valiidsust, leiti, et $PLCO_{m2012}$ mudeli kasutamisel on tundlikkus kõige väiksem, kuigi spetsiifilisus oli teiste mudelitega võrreldes parem. Analüüs tehti kahes kohordis ja mõlemal korral jäid järeldused samaks.

Pasquinelli jt (115) retrospektiivses uuringus esitati $PLCO_{m2012}$ ja $PLCO_{m2012noRace}$ tundlikkus erinevate riskipiiride juures. $PLCO_{m2012}$ tundlikkus oli oodatavalt veidi suurem: riskimäärade 1,5%, 1,7% ja 2,0% juures vastavalt 69,3% ja 65,3%, 66,1% ja 62,1% ning 61,2% ja 57,1%. Spetsiifilisust ei hinnatud.

Mudeli tundlikkus ja spetsiifilisus sõltuvad suuresti kopsuvähi riski piirist, millest alates inimesi sõeluuringusse kaasatakse. Mida kõrgem on see piir, seda väiksem on tundlikkus, kuid seda suurem spetsiifilisus. Seda on hästi näitlikustatud Li jt (112) retrospektiivses, Saksa praeguste või endiste suitsetajate kohordis tehtud uuringus. $PLCO_{m2012}$ mudeli riskipiiride 1,0%, 1,7% ja 2,1% juures oli tundlikkus vastavalt 66,3%, 59,8% ja 50,0% ning spetsiifilisus 83,8%, 89,7% ja 93,2%.

$PLCO_{m2012}$ mudeli tundlikkuse ja spetsiifilisuse puhul leiti infot enamasti vahemikku 1–2% jäävate riskipiiride kohta (vt tabel 3.6). Nende tulemuste põhjal ei saa kindlalt välja tuua, milline oleks parim riskipiir, kuna hinnangud riskimudeli tundlikkusele ja spetsiifilisusele varieeruvad uuringuti märkimisväärselt. Samuti, nagu eelnevalt märgiti, suureneb riskipiiri alandamisel küll tundlikkus, kuid väheneb spetsiifilisus ja vastupidi.

Tabel 3.6. PLCO_{m2012} tundlikkus ja spetsiifilisus eri riskipiiride korral

Riskipiir, autor, aasta, uuringukohort	Tundlikkus %	Spetsiifilisus %
1,0%		
Li jt 2015 (112), EPIC-GERMAN	66	84
1,35%		
Ten Haaf jt 2017 (109), NLST, PLCO	83	63
Tammemägi jt 2013 (99), PLCO	83	63
1,5%		
Pu jt 2022 (116), INHALE	68	58
Weber jt 2017 (117), Austraalia 45 and Up Study	69	72
Tammemägi jt 2014 (118), PLCO, NLST	80	66
1,7%		
Kats jt 2021 (111), Clevelandi terviseandmestik	70	58
Li jt 2015 (112), EPIC-GERMAN	60	90
2,0%		
Tammemägi jt 2021 (113), Ontario pilootuuring	68 ^a	75 ^a
Katki jt 2018 (110), NIH-AARP/ACS-CPS2	59	78

Märkused: ^a PLCO_{m2012noRace}. ACS-CPS2 – American Cancer Society Cancer Prevention Study, INHALE – Inflammation, Health, Ancestry, and Lung Epidemiology, NIH-AARP – National Institutes of Health and American Association of Retired Persons Diet and Health Study, NLST – National Lung Cancer Trial, PLCO – Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

Ka teiste riikide praktikas on PLCO_{m2012} riskipiir varieeruv: Kanadas, Briti Columbia ja Alberta pilootuuringutes, Austraalia planeeritavas sõeluuringus ning Suurbritannia Lung Health Checkis võeti riskipiiriks 1,5%, Kanada Ontario ja Quebeci pilootuuringus 2% (vt tabel 3.4). Kahest käimasolevast juhuslikustatud kontrolluuringust ühes, SUMMIT-i uuringus on riskipiiriks 1,3% ja teises, 4-IN-THE-LUNG-RUN-i uuringus 2,6%. Ka CHEST juhendis (49) soovitatakse PLCO_{m2012} puhul riskipiiri 2,6%, teised juhendid ei ole riskipiiri välja toonud.

Riski hindamise meetodi valik võib tugineda ka teistele aspektidele. Kaasamiskriteeriumi tundlikkus ja riskipiiri valik mõjutab tervisekasu (leitud vähijuhtude arv) kõrval ka sõeluuringu kogukulu. Tundlikum meetod võimaldab leida rohkem vähijuhte sama arvu inimeste sõelumisel või sama palju vähijuhte vähema sõelutavate arvu juures võrreldes vähemtundlikuma meetodiga. Toumazis jt (119) võrdlesid 50- või 55-aastaste kuni 80-aastaste sihtrühmas PLCO_{m2012} mudelil põhinevaid kaasamiskriteeriumeid vanus-suitsetamiskriteeriumitel põhinevate kaasamiskriteeriumitega. Riskipiir varieerus strateegiates vahemikus 0,5–2,2%. Autorid leidsid, et riskipõhised strateegiad on kulutõhusamad kui vanuse ja suitsetamise põhjal sõeluuringusse kaasamine, kusjuures kulutõhusaim oli strateegia riskipiiriga 1,2%, mille korral oli täiendkulu tõhususe määra 94 700 USA dollarit lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta.

3.2. Kopsuvähi diagnoosimine sõeluuringus

3.2.1. Madaladoosilise kompuutertomograafilise uuringu validsuse

Jonas jt (8) avaldasid 2021. aastal süstemaatilise ülevaate, mille eesmärk oli koondada tõendus MDKT uuringu kopsuvähi sõeluuringus kasutamise kohta. Ülevaates hinnati ka MDKT uuringu tundlikkust, spetsiifilisust ning prognoosiväärtust. Tulemused näitasid, et MDKT uuringu tundlikkus oli keskmiselt 80,3% (vahemik 59,0–95,0%) ja spetsiifilisus keskmiselt 76,4% (vahemik 26,4–99,2%). Positiivne prognoosiväärtus ehk tõenäosus, et diagnostilise uuringuga positiivse tulemuse saanud uuritaval on kopsuvähk, oli keskmiselt 21,3% (vahemik 3,3–43,5%). Negatiivne prognoosiväärtus ehk tõenäosus, et diagnostilise uuringuga negatiivse tulemuse saanud uuritaval ei ole kopsuvähki, oli keskmiselt 99,2% (vahemik 97,7–99,9%).

MDKT uuringu spetsiifilisus sõltub suuresti sõeluuringu tulemuste tõlgendamisest. Näiteks NLST uuringus, kus kõik kahtlased kopsukolded kategoriseeriti positiivseks, oli spetsiifilisus 76,5%, kuid NELSON-is, kus tulemuste kategoriseerimisel kasutati positiivse tulemuse kõrval ka vahepealse tulemuse kategooriat, mille korral saadeti kordusuuringule, oli spetsiifilisus tunduvalt suurem, 95,8%.

Välja on töötatud ka ultramadaladoosiline kompuutertomograafiline (KT) uuring, mille kiirgusdoos on väiksem MDKT uuringu doosist ja sarnane röntgenuuringuga (0,05–0,2 mSv). Ultramadaladoosiline KT uuring on tundlikkuselt ja spetsiifilisuselt võrreldav tavadoosis KT uuringuga (120, 121).

3.2.2. Tehisintellekti kasutamine sõeluuringus

Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise üks kitsaskoht on radioloogia ressursi puudus, mida täheldati ka Eesti kopsuvähi sõeluuringu pilootprojekti läbiviimisel 2022. aastal. Näiteks suurendab Tartu linna ja maakonda hõlmava kopsuvähi sõeluuringu rakendamine Tartu Ülikooli Kliinikumis teostatavate MDKT uuringute mahtu umbes 20–25%. Kuna sõeluuringute radioloogilisi uuringuid kirjeldavad tavapäraselt paralleelselt kaks radioloogit, suurendab see töökoormust veelgi.

Tehisintellekti (ingl *artificial intelligence*, AI) kaasaegsed lahendused, nagu masinõpe, süvaõpe jt, võimaldavad kasutada sisuliselt piiramatut ressursi meditsiiniliste andmete, sh piltkujutiste analüüsimisel. AI saab kopsuvähi sõeluuringu MDKT uuringute hindamisel täita peamiselt kahte rolli: abistada radioloogi kopsu haiguskollete avastamisel ning haiguskollete maliigsuse tõenäosuse hindamisel (122, 123). AI rakendamise peamine eesmärk kopsuvähi

sõeluuringu raames on radioloogide töökoormuse vähendamine, tagades siiski radioloogidega samaväärse või isegi parema MDKT uuringute interpreteerimise kvaliteedi (124).

AI roll kopsu haiguskollete avastamisel

Kahest AI rollist on kopsuvähi haiguskollete avastamine kindlasti lihtsam ülesanne ning selleteemalisi uuringuid on tehtud juba kolm aastakümnet (123). Siiski saavutatakse MDKT uuringu hindamisel suur tundlikkus tihti suure arvu valepositiivsete tulemuste arvelt (123).

Erinevate AI lahenduste tundlikkus kopsukollete tuvastamisel jääb üldjuhul vahemikku 80–90% ning valepositiivsete leidude arv vahemikku 1–8 kollet ühe MDKT uuringu kohta (123). Valepositiivsete leidude arvu vähendamiseks on võimalik seada kollete tuvastamise alampiiri kõrgemale, st kirjeldada vaid üle 3 mm diameetriga kolded, mis on üldjuhul optimaalne kliiniliselt oluliste kopsukollete tuvastamiseks (125). Ühes hiljutises uuringus (126) võrreldi kaubanduslikult saada olevat AI lahendust radioloogide topeltlugemisega. Leiti, et AI lahenduse tundlikkus kollete tuvastamisel oli suurem võrreldes radioloogidega, vastavalt 86,2% (95% CI 84,1–88,8%) ja 79,2% (95% CI 76,4–82,0%). Samas oli keskmine valepositiivsete leidude arv ühe MDKT uuringu kohta radioloogide kirjeldatud uuringutel oluliselt väiksem (0,13 vs. 1,53).

Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust esmakordselt tõestanud kliinilise uuringu NLST käigus tehtud KT uuringute retrospektiivsel hindamisel leiti, et patsientidest, kellel diagnoositi kopsuvähk teisel või kolmandal aastal, oli tegelikult eelmine KT (tehtud aasta varem) positiivne 88%-l NLST ning 82%-l LungRADs-i kriteeriumite kohaselt. KT kujutiste retrospektiivsel hindamisel suutis välja pakutud AI lahendus tuvastada positiivsena vastavalt NLST kriteeriumitele 98% ja LungRADs-i kriteeriumitele 97% uuringutest ning nendel uuringutel diagnoosimata jäänud kopsuvähkidest vastavalt 95% ja 98% (127).

Uuringutes on ka näidatud, et kuigi AI lahendused suudavad tuvastada 56–70% radioloogide poolt kirjeldamata jäänud kopsuvähi kolletest, ei tuvasta AI 21% kopsuvähkidest, mida radioloogid on kirjeldanud (128). Seega ei asenda AI lahendused praegusel ajal veel radioloogi, vaid radioloog ja AI täiendavad üksteist. Radioloogi paremus AI lahendustega võrreldes on siiani selge ka juhtudel, kui patsiendil on kaasuv kopsuhaigus, mis põhjustab kopsukolde tuvastamist raskendavaid kopsukoe muutusi MDKT kujutisel ning kopsuvähk ei väljendu üksiku piirdunud haiguskindena kopsuparenhüümis (129).

AI roll tuvastatud haiguskollete maliigsuse tõenäosuse hindamisel

Teine tähtis ülesanne MDKT uuringu interpreteerimisel lisaks kopsukollete tuvastamisele on haiguskolde maliigsuse tõenäosuse hindamine. Kõige olulisem tunnus on kolde suurus (125), kuid ka teised tunnused, nagu kolde kiirjad jätked (ingl *spiculation*). Kollete suuruse ja teiste koldeid iseloomustavate tunnuste hindamine erineb radioloogide vahel ning võib viia erinevate soovitude andmiseni haiguskolde käsitlemisel (130, 131). Erinevate masinõppe ja süvaõppe lahenduste täpsus maliigsete ja beniigsete kopsukollete eristamisel on vahemikus 68–94% (123, 132). Guo jt välja pakutud kombineeritud AI lahendus võimaldab nii haiguskollete tuvastamist (tundlikkus 89,6–96,5%) kui ka maliigsuse-beniigsuse eristamist (diagnostiline täpsus 92,5%) (133).

Ühes hiljutises uuringus valideeriti AI lahendust LCP-CNN (Lung Cancer Prediction model using Convolutional Neural Network) 5–15 mm diameetriga kopsu haiguskollete maliigsuse tõenäosuse hindamisel võrreldes kliinilises praktikas laialdaselt kasutuses oleva Brocki mudeliga (134). AI mudel oli võrreldes Brocki mudeliga täpsem (AUC vastavalt 89,6% ja 86,8%, $p \leq 0,005$). AI mudeli tundlikkus 99,57% (95% CI 98,62–100,00) ja spetsiifilisus 28,03% (95% CI 25,51–30,62) olid Brocki mudeliga sarnased. AI mudeli puhul tuvastati ainult üks valenegatiivne kolle (0,4% kopsuvähkidest) võrdlusena kuue valenegatiivse (2,5%) koldega Brocki mudeli puhul (135).

Uuringutes on võrreldud ka radioloogi ja AI võimekust tuvastada nii kollete olemasolu kui ka hinnata maliigsuse tõenäosust komplekselt. 2017. aastal viidi läbi konkurss „Kaggle Data Science Bowl“, mille eesmärk oli leida AI lahendusi, mis tuvastaksid sõeluuringu MDKT kujutistelt kopsukolded ning hindaksid kopsuvähi võimaliku tekke riski ühe aasta vältel (136). Konkursil osales üle 2000 erineva AI lahenduse, võitjaks tunnistati Hiina teadlaste pakutu, mille detailid on ka avaldatud (137). Kümne parema AI lahenduse võrdlemisel 11 radioloogi hinnanguga leiti, et radioloogi hinnang oli endiselt keskmiselt veidi täpsem. Siiski saavutasid kaks testitud AI lahendust radioloogide hinnanguga samaväärse tulemuse (AUC 0,900, 95% CI 0,870–0,928 ja 0,902, 95% CI 0,871–0,932 vs. 0,917, 95% CI 0,889–0,945) (138). Nimetatud uuringus ei antud hinnangut igale üksikule haiguskoldele, vaid hinnati kopsuvähi tekke riski ühe aasta jooksul patsiendi tasandil, mis muudab niisuguse algoritmi võrdlemise kasutusel olevate juhustega keeruliseks, samuti selle praktikasse juurutamise (138). Paaris järgnevas uuringus on näidatud ka AI paremat tundlikkust ja spetsiifilisust MDKT uuringu alusel patsiendi kopsuvähi riski hindamisel võrreldes radioloogide keskmise hinnanguga (139, 140). Ühes uuringus võrreldi AI tundlikkust ja spetsiifilisust erineva diameetriga kollete

hindamisel – tulemused ei erinenud 0–10 mm, 10–20 mm ning 20–30 mm suurustega kollete puhul, mis näitab, et AI lahendusi saab kasutada võrdväärselt eri suurustega kollete iseloomustamiseks (140). Venkadesh jt (141) avaldasid süvaõppe algoritmi, mis hindas kopsukollete maliigsuse tõenäosust samaväärselt või paremini võrreldes 11 klinitsisti hinnanguga keskmiselt. Metoodika töötati välja NLST andmeid kasutades ja valideeriti DLCST andmetel (AUC oli vastavalt 0,96, 95% CI 0,93–0,99 ja 0,86, 95% CI 0,80–0,91).

Lv jt testisid AI lahendust kopsukollete tuvastamisel ning maliigsuse riski hindamisel võrrelduna Mayo ja Brocki kliiniliste riskimudelitega ning radioloogide hinnanguga (142). Sarnaselt varasemate uuringutega demonstreeriti AI lahenduse suurt tundlikkust, kuid võrreldes radioloogidega ja riskimudelitega väiksemat spetsiifilisust kollete hindamisel (142).

AI rakendamise võimalused kopsukollete avastamisel ja hindamisel

Kopsukollete tuvastamisel võib AI-d kasutada nn esimese lugejana, teise lugejana või paralleelselt uuringut kirjeldava radioloogiga. Esimesel juhul võiks radioloog hinnata vaid AI tuvastatud haiguskoldeid. Selline lähenemine vähendaks märgatavalt radioloogi tööaega, samas on eeldus, et AI avastab kopsukolded suure täpsusega. Alternatiivina võiks AI sorteerida MDKT uuringud prioriteetsuse alusel, mis võimaldaks radioloogil esmajärjekorras keskenduda suurema maliigsuse kahtlusega uuringutele (143). AI kasutamine teise lugejana parandaks kopsukollete avastamist, kuid nõuaks, et radioloog vaataks MDKT uuringuid korduvalt läbi, mis omakorda pikendab uuringu kirjeldamisele kuluvat aega. AI kasutamine paralleelselt võimaldab radioloogil kasutada MDKT uuringu kirjeldamise ajal AI tulemust ning vormistada seda arvesse võttes kohe lõplik hinnang sõeluuringu MDKT uuringule. Selline metoodika hoiab kõige rohkem kokku radioloogi tööaega, vähendades 21% ajakulu MDKT uuringu interpreteerimisele võrreldes ajakuluga AI lahenduse mittekasutamisel. Paranes ka haiguskollete tuvastamisel tundlikkus 65%-lt 80%-le (124).

Praegu kliinilises praktikas kasutusel olevad AI lahendused on sertifitseeritud kasutamiseks vaid teise või paralleelse lugejana (122). Esimene uuring, milles demonstreeriti, et AI kasutamine teise lugejana parandab MDKT uuringul kopsukollete tuvastamist, publitseeriti juba 2004. aastal (144). Hiljem on mitmetes uuringutes näidatud sarnaseid tulemusi.

Sõeluuringu MDKT uuringute kirjeldamisel ei ole ilmtingimata vaja kõiki kopsukoldeid kirjeldada, vaid kopsuvähk võimalikult vara avastada, seega on tähtis just maliigsed kolded ära tunda. Kopsukollete kategoriseerimiseks kasutatakse erinevaid algoritme, neist üks enim kasutatav on Ameerika Radioloogide Ühingu (American College of Radiology) välja töötatud

Lung-RADS (Lung Computed Tomography Screening Reporting and Data Systems) (145). Kopsukollete jaotamisel Lung-RADS-i kategooriateks on peamised tunnused kolde suurus ja kasvukiirus – mida suurem haiguskolle, seda tõenäolisemalt on see maligne. Lisaks suurusele määravad maliigsuse tõenäosust teised radioloogilised tunnused. Seetõttu on radioloogil võimalus kasutada ka kategooriat 4X, mille puhul hinnatakse haiguskolde kopsuvähi tõenäosust suuremaks just täiendavate maliigsusele viitavate tunnuste alusel. Uuringud on näidanud, et kogunud radioloogid on võimelised kopsukoldeid võrdlemisi täpselt kategoriseerima just nende täiendavate tunnuste alusel, samas ei ole ühest konsensust, milliseid tunnuseid tuleks arvesse võtta (146). AI võimekus täiendavate tunnuste kasutamisel suurema maliigsuse kahtlusega kollete korrektseks kategoriseerimiseks jääb alla radioloogi hinnangule (130).

AI efektiivsuse hindamine prospektiivsetes uuringutes

AI lahenduste kasutamine prospektiivsetes kopsuvähi sõeluuringu kliinilistes uuringutes on siiani olnud tagasihoidlik. Hollandis läbiviidud NELSON-i uuringus kasutati esmakordselt kopsuvähi sõeluuringu MDKT uuringutel tuvastatud soliidsete kollete mahu määramiseks automatiseeritud kolmedimensioonilist hindamist. Radioloogil oli siiski võimalus automaatselt tuvastatud kolde piire korrigeerida (147). AI ei hinnanud kolde maliigsuse tõenäosust.

Hiina prospektiivses kopsuvähi sõeluuringu kliinilises uuringus kasutati patsientide paremaks kaasamiseks mobiilset MDKT aparatuuri ning kollete tuvastamiseks ja maliigsuse hindamiseks paralleelselt radioloogidega ka AI lahendust (148). Patsiendi vähirisk määrati kõige suurema vähikahtlusega kopsukolde alusel. Kollete avastamise tundlikkus oli 89,5% (95% CI 86,9–92,1) valideerimise andmestikus ja 95,1% (95% CI 93,4–96,8) testimiseks kasutatud andmestikus. Uuringus järelitati, et kasutatud AI lahendus suurendas MDKT uuringute hindamise diagnostilist täpsust ning parandas uuringus osalevate patsientide käsitluse töövoogu (148).

Praegu on Prantsusmaal käimas prospektiivne kopsuvähi sõeluuringu kliiniline uuring CASCADE (Lung Cancer Screening With Low-dose CT Scan in Women: Implementation Study) (149), millesse kaasatakse ainult naised. Uuritakse kolme järjestikuse (aastase intervalliga) MDKT uuringu hindamise tulemuslikkust, kui uuringut hindab üks radioloog, kaks radioloogi või AI lahendus.

Piirangud AI kasutamiseks sõeluuringus

AI lahenduste kasutuselevõtmiseks sõeluuringutes on siiski takistusi. Üks aspekt on asjaolu, et AI algoritmid on teataval määral nn must kast, mille puhul ei ole täielikult selge, kuidas on konkreetse vastuseni jõutud. Selline asjaolu tekitab AI vastu usaldamatust, kuigi just sõeluuringu puhul järgneb esmasele AI hinnangule igal juhul täpsustav diagnostika (150). Teine probleem on erinevate väljapakutud AI lahenduste n-ö treenimise vajadus, kuid selleks puuduvad hästi annoteeritud suuremahulised MDKT uuringute andmebaasid (150). Ameerika toidu- ja raviamet on heaks kiitnud kümme erinevat AI lahendust kopsukollete avastamiseks ja kirjeldamiseks, aga nende lahenduste efektiivsuse kohta kliinilises praktikas kasutamisel ei ole veel piisavalt informatsiooni (151). AI lahendused on küll väga suure tundlikkusega soliidsete kollete tuvastamisel, kuid mitte sama head mattklaastüüpi varjustuste (ingl *ground-glass nodules*) avastamisel (151).

Tihti on AI lahendused disainitud mingi kitsama ülesande lahendamiseks, arendatud ühte tüüpi kopsukollete avastamiseks või treenitud ühe keskuse või kliinilise uuringu MDKT kujutisi kasutades, mistõttu ei pruugi tulemused olla tavapraktikas korratavad. Lahendamist vajab ka AI lahenduste kasutamise finantseerimine. Hiljutises kulutõhususe uuringus leiti, et kaasaegse AI lahenduse kasutamine sõeluuringu kontekstis on kulutõhus vähemalt esimese MDKT (nn baasuuringu) hindamisel (152). Vajalikud on siiski edasised uuringud, mis keskenduksid AI ja radioloogi kombineeritud hindamise kulutõhususe analüüsile. Oluline on enne AI lahenduste kliinilisse praktikasse juurutamist veenduda ka riiklikus õiguslikus regulatsioonis ning tagada arenduste järjepidevus.

Kokkuvõtteks suudavad kaasaegsed AI lahendused, mis kasutavad masinõppe ja süvaõppe võimalusi, tuvastada kopsukoldeid samaväärselt radioloogidega, mõne lahenduse puhul isegi paremini. Peamiseks probleemiks jääb valepositiivsete leidude suur protsent, kaasuvate kopsuleidudega patsientide puhul kasvajakollete tuvastamine ning maliigsuse tõenäosuse hindamine muude tunnuste alusel kui kolde suurus ja kasvukiirus. Samuti piirab kasutuselevõttu asjaolu, et AI reaalsel kasutust on testitud alles üksikutes prospektiivsetes uuringutes. AI lahenduste edasisel arendamisel on siiski suur potentsiaal radioloogide töökoormuse vähendamisel ning seda just töömahukate ja rutiinsete ülesannete täitmisel, nagu seda on ka kopsuvähi sõeluuringu MDKT kujutiste läbivaatamine.

3.3. Kopsuvähi sõeluuringu intervall

Sõeluuringu efektiivsust ja kulutõhusust mõjutab ka sõelumise sagedus. Mida lühema intervalliga inimesi sõeluuringusse kaasata, seda rohkem vähke suudetakse sõeluuringuga tuvastada ehk väheneb intervallvähkide osakaal, kuid seda kallim on sõeluuringu programm, ja vastupidi. Intervallvähid on sõeluuringu voorude vahepealsel ajal diagnoositud vähid. Tegemist võib olla uute kolletega, mida eelmise vooru ajal veel olemas ei olnud, eelmise vooru ajal olemas olnud kolletega, mis olid nii väikesed, et ei peetud vajalikuks täiendavaid uuringuid teha, või sõeluuringu ajal olemas olnud kolletega, mida ei märgatud.

Seni läbiviidud juhuslikustatud kontrolluuringud olid valdavalt üheaastase intervalliga (seitse uuringut, sh NLST), kahes uuringus (sh NELSON) rakendati varieeruva pikkusega intervalli ja Hiina uuring oli kaheaastase intervalliga (vt ka tabel 2.1 ptk-s 2.1.1). UKLS-i uuring (25) oli ühekordne. Sellest tingitult soovitatakse üheaastast sõelumise intervalli kõigis seitsmes kopsuvähi sõeluuringu juhendis, kus on antud soovitus intervalli kohta (vt lisa 5). Teisteski riikides korratakse sõeluuringut enamasti aastase intervalliga, kuid kasutatakse ka kaheaastast intervalli (vt lisa 6).

Sõeluuringu intervalli üle otsustamisel võib lähtuda intervallvähkide esinemisest, mida tavaliselt kirjeldatakse osakaaluna uuringu vältel sõeluuringu rühmas leitud kopsuvähkidest. Näiteks NELSON-is oli intervallvähkide osakaal kokku 16,9%, kuid need olid ajas ebaühtlaselt jaotunud: 52 intervallvähist leiti üheaastase intervalli korral 5, kaheaastase intervalli korral 19 ja 2,5-aastase intervalli korral 28 kopsuvähki (153). Seevastu MILD uuringus olid 31,5% leidudest intervallvähid, kuid ühe- ja kaheaastase uuringuintervalli korral oli leide sarnasel hulgal (vastavalt 1,1% ja 0,9% uuringus osalejatest) (154). Ka üheaastase uuringuintervalliga juhuslikustatud kontrolluuringutes erines intervallvähkide osakaal märkimisväärselt: DLCST uuringus oli see 1,4% (19), NLST uuringus 6,9% (155), LUSI uuringus 8,0% (23) ja DANTE uuringus 17,5% (13).

Optimaalset intervalli pikkust on analüüsitud ka modelleerimisuuringutes. De Koning jt võrdlesid oma uuringus (156) NLST ja PLCO uuringu andmetel 576 strateegiat, kus lisaks teistele sõeluuringu strateegia komponentide (vanusepiirid, suitsetamiskäitumine) varieerimisele rakendati ühe-, kahe- või kolmeaastast intervalli. Uuringus leiti, et iga-aastane sõeluuring oli suremuse vähendamisel efektiivsem kui kahe- või kolmeaastase intervalliga sõeluuring.

3.4. Patsientide kaasamine sõeluuringusse ja hõlmatus

Sõeluuringust on kasu ainult juhul, kui inimesed selles osalevad. Sõeluuringus osalemise määr sõltub vähemalt osaliselt sellest, kuidas on korraldatud inimeste kaasamine sõeluuringusse. Tabelis 3.7 on esitatud sellesisuline kokkuvõte teiste riikide sõeluuringute ja pilootprojektide kohta.

Enamikus vaatlusalustes riikides on sõeluuringu esmane kontakt perearst, kuid erineda võib see, kas kontakt luuakse tavavisiidi käigus, s.o oportunistlikult, või kontakteerub arst ise oma nimistu liikmetega, mis võimaldab süstemaatilisemat kaasamist. Mõnes riigis on inimesel endal võimalik sõeluuringuga liituda, kontakteerudes perearsti või uuringukeskusega. Ka sõeluuringusse sobivuse hindamine erineb riigiti – hindajaks võib olla perearst, uuringukeskus või mõlemad.

Tabel 3.7. Inimeste kaasamine teiste riikide sõeluuringutes ja pilootprojektides

Riik, uuring	Esmase kontakti loomine	Sõeluuringusse sobivuse hindaja
Horvaatia, üleriiklik sõeluuring (102)	Perearst tavavisiidil, meediakampaania	Perearst (vanus, suitsetamiskäitumine)
Poola, üleriiklik sõeluuring (88)	Perearst (viis pole teada)	Perearst (vanus, suitsetamiskäitumine)
Tšehhi, üleriiklik sõeluuring (88)	Perearst (viis pole teada), meediakampaania	Perearst (vanus, suitsetamiskäitumine)
Kanada, Ontario, piirkondlik sõeluuring (88, 157)	Perearst (viis pole teada), inimesed ise pöörduvad (meediakampaania)	Kõnekeskus (vanus, suitsetamiskäitumine, riskimudel)
Kanada, Briti Columbia, piirkondlik sõeluuring (88, 106)	Perearst (viis pole teada) või inimesed ise pöörduvad	Kõnekeskus (vanus, suitsetamiskäitumine, riskimudel)
Kanada, Quebec, pilootuuring (81, 88)	Perearst (viis pole teada) või inimesed ise pöörduvad (meediakampaania)	Uuringukeskus (vanus, suitsetamiskäitumine, riskimudel)
Kanada, Alberta, pilootuuring (80)	Perearst (viis pole teada) või inimesed ise pöörduvad	Uuringukeskus (vanus, suitsetamiskäitumine, riskimudel)
USA, üleriiklik/piirkondlik ^a sõeluuring (158)	Inimesed pöörduvad ise, perearst või eriarst	Perearst (vanus, suitsetamiskäitumine)
Suurbritannia, piirkondlik ^b pilootuuring (Lung Health Check) (107)	Perearst kontakteerub ise nende nimistu liikmetega, kes võiks sihtrühma kuuluda, või inimesed pöörduvad ise	Perearst (vanus, suitsetamine, riskimudel)
Austraalia, planeeritav üleriiklik sõeluuring (108)	Perearst (viis pole teada)	Perearst (vanus, suitsetamine, riskimudel)

Märkused: ^a Medicare üleriigiline, Medicaid teatud piirkondades; ^b üleriiklik aastaks 2024.

Sõeluuringu hõlmatus näitab, kui palju sõeluuringu sihtrühma kuuluvatest inimestest tegelikult sõeluuringusse kaasati. Kopsuvähi sõeluuringus võib olla hõlmatust keeruline

mõõta, sest sageli puudub ülevaade sellest, kui paljud inimesed rahvastikus kaasamiskriteeriumitele vastavad, eriti kui kasutatakse riskimudelit või kombineeritud kaasamiskriteeriume. See võib olla ka põhjus, miks sõeluuringuprogrammide hõlmatuse kohta on vähe infot. On leitud, et USA-s on kopsuvähi sõeluuringu hõlmatus väike: 2016. aastal hinnanguliselt 2% (159) ja 2020. aastal 7% (160). Väike hõlmatus võib tuleneda sellest, et sõeluuringusse pöördumine on jäetud peamiselt inimese enda initsiatiiviks, kuid ka riigi tervishoiusüsteemi rahastamismudeli eripärast. Seevastu Suurbritannias läbi viidud Lung Screen Uptake Trialis, milles perearstid ise kutsusid inimesi sõeluuringusse süstemaatiliselt ja korduvalt kirja teel, saavutati hõlmatus 53% (161). Võrdluseks, Eestis tehtud kopsuvähi sõeluuringu teostatavusuuringus oli hõlmatus 87% ja pilootuuringus esialgsetel andmetel 79% (vt ka ptk 4.3). Eestis kontakteerus pereõde või -arst süstemaatiliselt kõigi potentsiaalselt sihtrühma kuuluvate nimistu liikmetega peamiselt telefonitsi, mis võis omakorda hõlmatuse suurendamisele kaasa aidata.

Kopsuvähi sõeluuringu juhendites optimaalse hõlmatuse kohta soovitusi ei antud.

3.5. Järeldused kopsuvähi sõeluuringu optimaalse korralduse kohta

Sõeluuringu korraldamiseks tuleb defineerida riskirühmad ja määratleda optimaalne uuringu intervall. Tuginedes juhuslikustatud kontrolluuringute sihtrühmadele, kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitustele ja teiste riikide praktikale, tuleks sõeluuringusse kaasata vähemalt 55–74-aastased inimesed. Uuemates juhendites on vanusepiiri alandatud 50. eluaastale ja sellest vanusest alates kaasatakse sõeluuringusse inimesi näiteks ka Poolas ja Horvaatias. Tuleb siiski arvestada, et nooremates vanuserühmades esineb kopsuvähki harvem (vt kopsuvähi epidemioloogiat Eestis joonisel 1.1 peatükis 1.1), seega on ühe kopsuvähi leidmiseks vaja sõeluuringus uurida rohkem inimesi. See võib olla ka põhjus, miks mõnes teises meie tervishoiusüsteemiga sarnases riigis, näiteks Suurbritannias ja Austraalias, plaanitakse sõeluuringusse kaasata alates 55-aastaseid inimesi.

Uuemates juhendites soovitatakse inimesi sõeluda 80. eluaastani või uusimas, NCCN-i 2022. aasta juhendis lausa ilma vanust piiramata. Senine teiste riikide praktika on siiski konservatiivsem ja valdavalt sõelutakse kuni 74–75-aastaseid inimesi. Kuigi kopsuvähk on levinud ka vanemates vanuserühmades ja seetõttu on mõistlik neidki inimesi kopsuvähi suhtes sõeluda, tuleb arvestada kahe piiranguga. Esiteks on kopsuvähi varajane avastamine mõistlik vaid selle ravimise korral, aga vanemate inimeste tervislik olukord ei pruugi seda alati võimaldada. Siiski näitavad Eestis tehtud uuringud, et radikaalselt ravitud kopsuvähihaigete

keskmine vanus kasvab (162). Teiseks tuleb arvestada oodatava elueaga – kaasates lühikese oodatava elueaga inimesi, suureneb risk ülediagnoosimiseks ehk sõeluuringuga avastatakse kopsuvähke, mis inimese elueal ei oleks sümptomaatiliseks muutunud. Riigiti on oodatav eluiga erinev, Eestis oli 2021. aastal 80-aastaste meeste ja naiste oodatav eluiga vastavalt 6,8 ja 8,8 aastat (163) ning suitsetajatel võib see olla veelgi lühem. Teisalt keskmine oodatav eluiga aasta-aastalt pikeneb.

Lisaks vanusele on kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma mõistlik kitsendada veel mõne kopsuvähi riskiteguri abil. Traditsiooniliselt on selleks suitsetamiskäitumine, kuid välja on töötatud ka mitmed kopsuvähi riski hindavad mudelid, kus suitsetamise kõrval võetakse arvesse teisi riskitegureid. Praegu on kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus tõendatud vaid vanusel ja suitsetamiskäitumisel põhinevates juhuslikustatud kontrolluuringutes, mistõttu põhinevad ka kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitused kaasamiskriteeriumite kohta enamasti vanusel ja suitsetamisel. Siiski on neljas juhendis mainitud riskihindamise mudelite kasu, neist kahes on mainitud PLCO_{m2012}-t. Uuringute põhjal võimaldavad riskimudelid saavutada sama spetsiifilisuse juures suuremat tundlikkust kui vanus-suitsetamiskriteeriumite põhine kaasamine ja seega tuvastada rohkem vähijuhte. Riskimudelite omavaheliste võrdluste põhjal tuleks eelistada PLCO_{m2012} riskimudelit, kuna sellega on võimalik saavutada suurimat tundlikkust sarnase spetsiifilisuse juures. PLCO_{m2012} mudelit on sõeluuringus või pilootuuringus kasutanud Kanada neli provintsi, Suurbritannia ja Austraalia, samuti on mudel testimisel kahes käimasolevas kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringus.

Riskipiiri osas konsensus puudub, teiste riikide praktikas kasutatakse 1,5% või 2% riskipiiri. Seevastu CHEST juhendis (49) soovitatakse 2,6% riskipiiri ja selline riskipiir on valitud ka ühes käimasolevas juhuslikustatud kontrolluuringus. Hiljutises kulutõhususe analüüsis järeldati seevastu, et kulutõhusaim kaasamiskriteerium on riskipiiriga 1,2%. Mida madalam on riskipiir, seda rohkem kopsuvähke leitakse, kuid seda rohkem inimesi kaasatakse, suurendades koormust sõeluuringu läbiviijale ja eelarvemõju, ning seda rohkem tehakse ebavajalikke uuringuid, suurendades sõeluuringuga kaasnevat kahju. Teiseks on vaja otsustada, kas kasutada riskimudeleid suitsetamiskäitumisel põhinevatele kaasamiskriteeriumitele lisaks või nende asemel. Kaasates vanuselises sihtrühmas inimesi, kes osutuvad valituks kas riskimudeli või suitsetamiskäitumise põhjal, suureneb kaasamiskriteeriumite tundlikkus, kuid ka eelarvemõju. Kutsudes sõeluuringusse vaid riskimudeli alusel selekteeritud inimesed, väheneb eelarvemõju, kuid osa kopsuvähke võib leidmata jääda. Seega tuleb riskipiiri ja riskimudeli

rakendamismeetodi valikul teha kompromisse tervisekasu ja eelarvemõju osas ning see otsus on pigem tervishoiupoliitiline.

Kopsuvähi sõeluuringu meetodina on juhuslikustatud kontrolluuringutes kasutatud MDKT uuringut. Kuna sõeluuringu sihtrühm on suur, on sõeluuringu üks kitsaskohtadest radioloogide puudus – lahenduseks on pakutud tehisintellekti kasutamist MDKT uuringu tulemuste analüüsimisel. Tõenduse ülevaatamisel leiti, et kaasaegsed AI lahendused, mis kasutavad masinõppe ja süvaõppe võimalusi, suudavad tuvastada kopsukoldeid vähemalt samaväärselt radioloogidega. Peamised probleemid on valepositiivsete leidude suur osakaal, kaasuvate kopsuleidudega patsientide puhul kasvajakollete tuvastamine ning maliigsuse tõenäosuse hindamine muude tunnuste alusel kui kolde suurus ja kasvukiirus. Samuti piirab kasutuselevõttu asjaolu, et AI reaalselt kasutatust on testitud alles üksikutes prospektiivsetes uuringutes. AI lahenduste edasisel arendamisel on siiski suur potentsiaal radioloogide töökoormuse vähendamisel ja tõenduse lisandumisel tasuks sekkumist kindlasti uuesti hinnata.

Kopsuvähi sõeluuringute juhendites soovitatakse sihtrühma kopsuvähi suhtes sõeluda aastase intervalliga. Sama lähenemist rakendatakse enamasti ka teiste riikide sõeluuringuprogrammides või pilootuuringutes. Sõeluuringusse kaasatakse tüüpiliselt perearsti tavavisiidil või lisaks meediakanalite kaudu. Nendest lähenemistest annab parima hõlmatuse sihtrühma süstemaatiline kaasamine perearsti kaudu.

4. Kopsuvähi sõeluuringu korraldus Eestis

Siinses peatükis kirjeldatakse lühidalt Eestis läbi viidud kopsuvähi sõeluuringu teostatavus- ja pilootuuringut. Seejärel antakse ülevaade üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu optimaalsest korraldusest Eesti jaoks.

4.1. Eesti teostatavusuuringu ülesehitus ja tulemused

Kopsuvähi sõeluuringu esimese etapina viidi 2021. aastal kolmes Tartu perearstikeskuses (nimistus) läbi teostatavusuuring. Kõiki 55–74-aastaseid patsiente hinnati kahe kaasamiskriteeriumi osas. Uuringusse võeti patsiendid, kes vastasid ühele või mõlemale sõeluuringusse kaasamise kriteeriumile: 1) praegune või endine suitsetaja (inimene, kes on lõpetanud suitsetamise vähem kui 15 aastat tagasi) ja kes on suitsetanud kokku vähemalt 20 pakk-aastat; 2) inimene, kelle risk haigestuda kopsuvähki on vastavalt $PLCO_{m2012noRace}$ riskihindamise mudelile üle 1,5%. Suurenenud riskiga patsiendid suunati MDKT uuringule. Patsiendi edasine käsitus sõltus MDKT uuringu leiust, mida kirjeldati LungRADS-i juhise alusel (145).

Teostatavusuuringuga alustades kuulus kolmes perearstinimistus sõeluuringu vanuselisse sihtrühma 1222 patsienti. Kopsuvähi sõeluuring oli näidustatud neist 206 (16,9%) patsiendile, sealjuures suitsetamiskäitumise alusel oleks kaasatud 198 patsienti (16,4% vanuselisest sihtrühmast) ja riskiskoori alusel 125 patsienti (10,3% vanuselisest sihtrühmast). Kui algul planeeriti patsiente kaasata kaheksa kuu jooksul, siis tegelikkuses kaasati tunduvalt kiiremini (valdavalt nelja kuu jooksul). MDKT uuringul käis 97,6% uuringule suunatudest. Kopsuvähk diagnoositi ühel patsiendil, ebaselge leiuga oli 27 (13,4%) patsienti, kes suunati uuringuprotokollist lähtudes 3–6 kuu möödudes korduvale MDKT uuringule. Lisaks tuvastati MDKT uuringul üks või mitu kaasuvat leidu 186 (92,5%) patsiendil. Hinnanguliselt kaasati sõeluuringusse 87,4% potentsiaalsest sihtrühmast.

Teostatavusuuringu põhjal võib järeldada, et kopsuvähi sõeluuring on perearstikeskuste abil teostatav, kasutades kirjeldatud metoodikat, sh mõlemat kaasamiskriteeriumi.

4.2. Eesti pilootuuringu ülesehitus ja tulemused

Teostatavusuuringule järgnes 2022. aastal kopsuvähi sõeluuringu pilootuuring, mis viidi läbi Tartu linnas ja maakonnas. Kokku on Tartumaal 93 perearstinimistust, neist 74 osales

pilootprojekti. Pilootuuringu kaasamiskriteeriumid olid samad teostatavusuuringuga (55–74-aastased patsiendid, kaks kaasamiskriteeriumi).

Esialgsete andmete kohaselt kuulus 74 nimistusse 26 759 sõeluuringu vanuserühma patsienti, neist hinnati sõeluuringusse sobivuse suhtes 24 415 patsienti, kellest omakorda 3708 (15,2%) suunati MDKT uuringule. Ainuüksi suitsetamist arvestava kaasamiskriteeriumi alusel oleks sõeluuringule suunatud 3499 patsienti (14,3% sõeluuringusse sobivuse suhtes hinnatud patsientidest) ning ainult PLCO_{m2012noRace} riskihindamise mudeli alusel 2496 patsienti (10,2%). MDKT uuringul käis 3444 patsienti (92,9% suunatudest).

31.03.2023 seisuga oli sõeluuritavate hulgas diagnoositud 28 kopsuvähki, neist I staadiumis 12 (42,9%), II staadiumis 3 (10,7%), III staadiumis 7 (25,0%) ja IV staadiumis 6 (21,4%). Kirurgiliselt raviti 18 patsienti (64%).

Tabelis 4.1 on esitatud kopsuvähi avastamismäär eri kaasamiskriteeriumite kaupa. Suitsetamiskäitumise alusel valides suunataks MDKT-le ligikaudu kolmandiku võrra rohkem patsiente kui PLCO_{m2012noRace} alusel, kuid leitaks rohkem kopsuvähke. Avastamismäär oli kõrgeim PLCO_{m2012noRace} alusel valitud sihtrühmas.

Tabel 4.1. Kopsuvähi avastamismäär kaasamiskriteeriumite kaupa pilootuuringus

Kaasamiskriteerium	MDKT-le suunati	MDKT-l käis	Kopsuvähk diagnoositi	Avastamismäär
Suitsetamiskäitumine või PLCO _{m2012noRace} (pilootuuring)	3708	3444	28	0,81%
Suitsetamiskäitumine	3499	3253	27	0,83%
PLCO _{m2012noRace}	2496	2304	25	1,09%

Märkused: MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia, PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

Sõeluuringu MDKT uuringutel kirjeldati ka kõiki kaasuvaid kopsu- ja kopsuväliseid leide. Üks või mitu kaasuvat leidu tuvastati 3337 patsiendil (96,9 % MDKT uuringul käinutest). Kõige sagedamini diagnoositi koronaarteroskleroos (2712 patsienti, 78,7%) ja emfüseem (2036 patsienti, 59,1%), mis olid rohkem levinud võrreldes ptk-s 2.1.4 esitatud uuringutega. Teistest haigustest leiti lüüsisamba degeneratiivsed muutused 846 patsiendil (24,6%), maksatsüst 241 patsiendil (7,0%), neerutsüst 244 patsiendil (7,1%), kilpnäärmehaigus 190 patsiendil (3,0%) ja aordi aneurüsm 21 patsiendil (0,6%). Diagnoositi 84 uut kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse juhtu ja 8 interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtu. Kopsuvälise kasvaja kahtlus oli sõeluuringu MDKT uuringul 36 patsiendil, diagnoositi 12 uut kasvajuhtu (kolm neeruvähki, kaks

neerupealise vähki, kaks maovähki, kaks pankreasevähki, üks söögitoruvähk, üks maksavähk, üks hulgmüeloom). Lisaks diagnoositi kopsuarsti visiidi raames kliiniliste tunnuste alusel kaks kõrivähki. Seega on kaasuvad leiud MDKT uuringul sagedased ja enamasti kliiniliselt väheolulised, kuid esineb ka leide, mis vajavad kiiret tähelepanu.

4.3. Eesti üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu ülesehitus

Kopsuvähi sõeluuringu efektiivsus on teadusuuringutega tõestatud ning sõeluuringuga alustamist soovitavad paljud erialaseltsid ja organisatsioonid. Enamik Euroopa riikides on käimas kopsuvähi sõeluuringu pilootuuringud. Arvestades kopsuvähi sõeluuringu ressursimahukust ning kaasnevat võimalikku tervisekahju, tuleks sõeluuring suunata vaid sihtrühmale, kes sellest kõige rohkem kasu saab ehk suurenenud kopsuvähi riskiga inimestele.

Kaasatud osapoolte kirjeldus

Kopsuvähi sõeluuringu läbiviimine eeldab paljude osapoolte koostööd. Eelduseks on sotsiaalministeeriumi ja Tervisekassa tugi ning finantseerimine. Patsiente on võimalik efektiivselt kaasata perearstide ja õdede abil ning patsiente sõeluuringus edasi käsitleda kopsuarstide, torakaalkirurgide ja onkoloogide koostöös. MDKT uuringuid hindavad spetsialiseerunud radioloogid. Sõeluuringu logistika korraldamiseks ja uuringutulemuste interpreteerimiseks, analüüsimiseks ning järelduste tegemiseks on vaja sõeluuringut koordineerivat üksust. Vältimatult on vaja välja töötada toimiv IT-lahendus, mis võimaldab erinevate kaasatud osapoolte suhtlust, tagab patsientide sujuva teekonna sõeluuringus ja võimaldab tulemuste operatiivset analüüsi.

Sihtrühma kirjeldus

Esimese kopsuvähi sõeluuringu efektiivsust näidanud uuringu (NLST) tõttu domineeris alul soovitus kaasata sõeluuringusse sihtrühm vanuses 55–74 aastat, aga mitmetes uuemates juhendites on soovitatud alustada sõeluuringut senise 55. eluaasta asemel 50. eluaastast ning jätkata vanuseni 80. On ka soovitusi, mis ei kehtesta ülemist vanusepiiri (vt ptk 3.1.1).

Kopsuvähi riski hindamisel on domineeriv soovitus lähtuda patsiendi suitsetamiskäitumisest. Valdavalt soovitatakse kaasata patsiente, kes on suitsetanud vähemalt 20 või 30 pakk-aastat, sh endised suitsetajad, kes on lõpetanud kuni 15 aastat tagasi. Uuemates juhendites on pigem soovitatud 20 pakk-aasta piirangut. Järjest enam sõeluuringuprojekte kasutab aga patsientide kaasamiseks kopsuvähi riskihindamise mudeleid, enim PLCO_{m2012} mudelit. Uuemates juhistes

on samuti riskimudeleid mainitud kui võimalust, üheselt ei ole siiski kaasamise lävend selge. Mitmed võrdlusuuringud on näidanud riskimudelite paremust vaid vanus-suitsetamisel põhinevate kaasamiskriteeriumite ees (vt ptk 3.1.4).

Eesti pilootuuringus kasutati paralleelselt kahte kaasamiskriteeriumi eesmärgiga selgitada Eesti jaoks optimaalseim lahendus. Üleriigilises sõeluuringus jätkatakse ühe kaasamiskriteeriumiga. Eelistatum on $PLCO_{m2012noRace}$ riskihindamise mudel, mis võimaldaks vähendada MDKT uuringute arvu ning seeläbi radioloogide töökoormust ja eelarvemõju, kuigi üksikud kopsuvähijuhud võivad jääda diagnoosimata (vt tabel 4.1). $PLCO_{m2012noRace}$ mudel on Eestis tehtud uuringute põhjal rakendatav. Siiski on soovitatav jätkata pilootuuringut kahe kaasamiskriteeriumiga ning analüüsida kaasamiskriteeriumite toimimist sõeluuringu teisel aastal ja erinevaid riskihindamise mudeli $PLCO_{m2012noRace}$ riskipiire. Arvestades kopsuvähi esmashaigestumust Eestis, tuleks laiendada sõeluuringu vanuselist sihtrühma vanema vanuserühma osas ning kaasata patsiente kuni 80. eluaastani.

Sõeluuringu MDKT uuringute intervall

Soovituslik sõeluuringu MDKT uuringute intervall on üks aasta kõigis seitsmes ravijuhendis (vt ptk 3.3), kus intervalli kohta on soovitus antud. Siiski on üksikutes teadusuuringutes kasutatud ka pikemaid intervale, samuti on võimalik kasutada individualiseeritud intervale tulenevalt esmase MDKT uuringu leiust ja konkreetse patsiendi kopsuvähi riskist. Täpsete kriteeriumite määratlemine vajab aga täiendavaid uuringuid. Kokkuvõtvalt on praegu soovitatav jätkata sõeluuringu MDKT uuringuid üheaastase intervalliga.

Sihtrühma moodustamine ja patsientide käsitus

Patsiente kaasatakse kopsuvähi sõeluuringusse lisaks vanusevahemiku määratlemisele kopsuvähi riski hindamise alusel. Nii suitsetamiskäitumisel kui ka riskimudelil põhinevate kaasamiskriteeriumite kasutamisel on vajalik võtta patsiendiga ühendust, sest riski hindamiseks vajalikud andmed (sh suitsetamise staatus) ei ole kusagil süstemaatiliselt registreeritud ja kättesaadavad.

Eestis tehtud sõeluuringu teostatavusuuring ning pilootprojekt on demonstreerinud patsientide kaasamise teostatavust ja efektiivsust perearstinimistute kaudu, seega on otstarbekas senist praktikat jätkata. Perearstinimistu patsientide süstemaatiline hindamine võimaldab saada ülevaadet ka sõeluuringu osalemise määra osas, mis ei oleks võimalik, kui patsiendid tuleksid sõeluuringusse omal initsiatiivil erinevate kampaaniate kaudu.

Patsientide kaasamiseks tuleb esmalt koostada sihtrühma nimekiri sünniaasta alusel. Seda oleks otstarbekas teha sõeluuringukeskuses. IT-lahenduse kaudu oleks kõigile perearstidele nende nimistu sihtrühma nimekiri kättesaadav. Perearst koostab esmase nimekirja põhjal lõpliku sõeluuritavate nimekirja, kasutades oma infosüsteemi ja patsientidelt kogutud andmeid. Sõeluuringukeskuse loomine toetaks riiklike sõeluuringute läbiviimist. Keskus koordineeriks sõeluuringuid, korraldaks patsientide kaasamist sõeluuringutesse, jälgiks sõeluuringus osalemist ja sõeluuritavate vajalikele uuringutele suunamist ning analüüsiks tulemusi.

Sõeluuringu MDKT uuringu positiivse leiu käsitus

Sõeluuringu MDKT uuringute hindamine peab olema standardiseeritud ning leidude käsitus lähtuma üheselt mõistetavast juhendist. Otstarbekas on kasutada juhendit, mis on võimalikult lihtne, kaasaegne ja laialt aktsepteeritud. Eestis valiti koostöös radioloogidega 2021. aastal teostatavusuuringus kasutamiseks välja American College of Radiology välja töötatud ja pidevalt uuendatav LungRADS-i juhend (versioon 1.1) (145). Sama juhendit kasutati ka pilootuuringus. Juhend on ennast õigustanud ja radioloogid on selle hästi vastu võtnud. American College of Radiology uuendas juhendit 2022. aasta novembris ning ka Eestis on soovituslik võtta kasutusele uus versioon – LungRADS 2022 (164).

Sõeluuringu MDKT uuringuid hindavad paralleelselt kaks radiooloogi ning lõpptulemus väljendatakse konsensuslikult. Tänapäeval suudavad kaasaegsed AI lahendused tuvastada kopsukoldeid samaväärselt radioloogidega, mõne lahenduse puhul isegi paremini. Peamiseks probleemiks jääb valepositiivsete leidude suur protsent, kaasuvate kopsuleidudega patsientide puhul kasvajakollete tuvastamine ning maliigsuse tõenäosuse hindamine muude tunnuste alusel kui kolde suurus ja kasvukiirus. Praegu ei saa anda soovitusi AI lahenduste kasutamiseks, kuid nende edasisel arendamisel on siiski arvestatav potentsiaal sõeluuringus radioloogide töökoormuse vähendamisel.

Kaasuvate leidude käsitus

Sõeluuringu MDKT uuringutel kirjeldavad radioloogid sageli muid intra- ja ekstrapulmonaalseid kaasuvaid leide, mille olulisus patsiendi edasisel käsitusel ei ole alati üheselt määratletav. Sagedasemad leiud on koronaarteroskleroos ja emfüseem, mida on kinnitanud ka senine Eesti kogemus. Lisaks mitmetele healoomulistele muutustele võidakse tuvastada teiste organite (nt söögitoru, neerud, maks, magu) kasvajaid.

Kaasuvate leidude menetlemisel tuleks lähtuda riigis kehtivast tavapraktikast ning käsitleda patsiente sarnaselt muudel põhjustel tehtud KT uuringutel avastatud juhuleidudega. Siiski on Eestis probleem, et perearstid ei korralda patsientidele KT uuringuid, mistõttu puudub neil ka üldjuhul pädevus KT uuringul avastatud juhuleidude käsitlemiseks. Tänapäeval ei ole laialt aktsepteeritud rahvusvahelisi juhiseid kaasuvate leidude käsitlemiseks. Sarnaselt sõeluuringu kopsuleiu interpreteerimisjuhisega on American College of Radiology välja töötanud ka lühijuhendi uuringu koordinaatoritele ja õdedele juhuleidude menetlemiseks (165). Sõeluuringu pilootprojekti jätkumisel on vajalik töötada välja juhised erinevate juhuleidude käsitlemiseks.

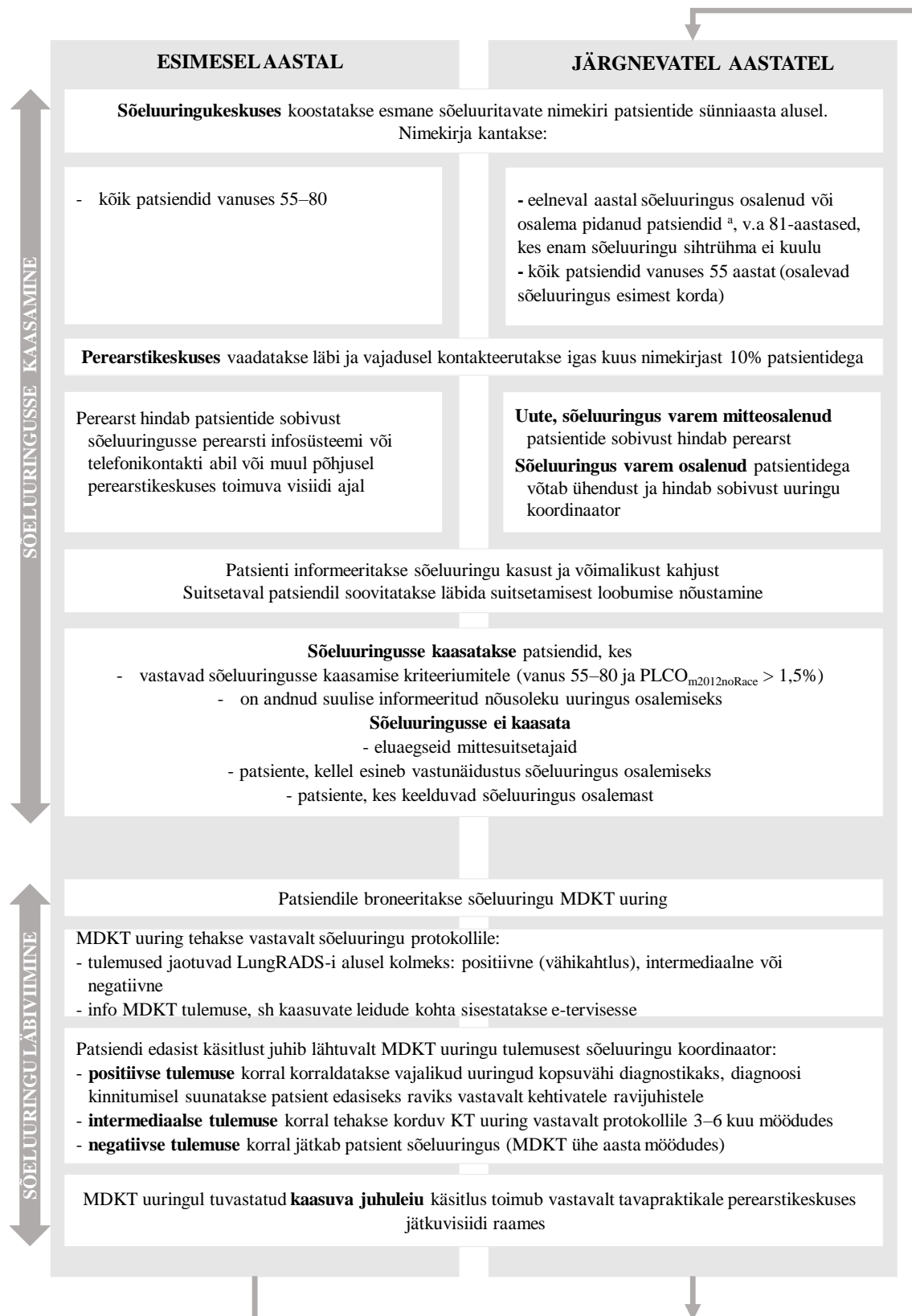
Sõeluuringu alustamise eeltööd

Kopsuvähi sõeluuringu riikliku rakendamise esimeste sammudena on 2021. aastal tehtud kolme perearstinimistu baasil teostatavusuuring ning 2022. aastal 74 nimistut hõlmanud pilootprojekt. Nimetatud uuringute käigus on välja töötatud sõeluuringu läbiviimise meetoodika, mida on saadud kogemuse alusel täiendatud. Kaardistatud on sõeluuringu läbiviimise peamised kitsaskohad, milleks on eelkõige radioloogia ressursi nappus nii aparatuuri kui ka personali osas, samuti perearstide ja -õdede suur ning ebahühtlane töökoormus (õenduspersonali puudus, nimistute erinev suurus, COVID-19 pandeemia ja teised hooajalised haigused, vaktsineerimised, muud perearstidele lisanduvad kohustused ja projektid).

Pilootprojekt on andnud väärtusliku sisendi, et leida optimaalseim lahendus uute patsientide sõeluuringusse kaasamiseks ja uuringuleidude käsitlemiseks. Siiski on vaja sõeluuringu MDKT uuringut igal aastal korrata, mistõttu on otstarbekas pilootuuringuga jätkata, et kaardistada patsientide osalemise jätkuvat määra sõeluuringus, leida lahendus juba uuringus osalenud patsientide edasiseks võimalikult sujuvaks uuringus osalemiseks ja hinnata korduvate MDKT uuringute interpreteerimise ajakulu.

Tervisekassa juurde on moodustatud kopsuvähi sõeluuringu juhtrühm, mille eestvedamisel on vajalik välja selgitada Eesti võimalused ja valmisolek üleriigilise sõeluuringu järkjärguliseks rakendamiseks (radioloogia ressurs, sõeluuringu koordinaatorid ja uuringuarstid). Vältimatuks eelduseks on välja töötada IT-lahendus, mis võimaldab sõeluuringu osapoolte suhtlust ja infovahetust ning andmete registreerimist ja analüüsimist kehtivatest andmekaitse nõuetest lähtudes.

Kokkuvõtvalt on üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu korraldust kujutatud joonisel 4.1.



Joonis 4.1. Üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu korraldus Eestis

Märkused: ^a osalema pidanud patsiendid – need, keda ei saadud kätte, kes keeldusid, kes ei käinud neile määratud MDKT uuringul ning need, kellel puudus ravikindlustus. KT – kompuutertomograafia, MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia.

5. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on hinnata kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusust Eestis võrreldes kopsuvähi tavadiagnostikaga. Sõeluuringu sihtrühm, tuginedes peatükile 4.3, on 55–80-aastased inimesed, kelle risk haigestuda kopsuvähki on vastavalt $PLCO_{m2012noRace}$ riskihindamise mudelile üle 1,5%. Peatüki esimeses pooles kirjeldatakse kulutõhususe analüüsi metoodikat, s.o mudelit ja selle sisendeid, seejärel esitatakse kulutõhususe analüüsi tulemused.

5.1. Kulutõhususe analüüsi metoodika

Kulude hindamisel lähtuti Tervisekassa perspektiivist ja arvesse võeti sõeluuringu ning kopsuvähi diagnoosimise ja ravi kulud. Tervisetulemeid väljendati kopsuvähi surmajuhtude arvuna ja kvaliteetsete eluaastatena ning kulutõhusust täiendkulu tõhususe määrana ehk lisakuluna ühe võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Kulutõhususe analüüsis võrreldi kaht strateegiat:

- kopsuvähi iga-aastane sõeluuring MDKT uuringuga, millega on võimalik kopsuvähk tuvastada enne sümptomite ilmnemist ning
- kopsuvähi tavapärase diagnostika Eestis (edaspidi: tavapraktika) ehk kasvaja avastamine sümptomite ilmnemisel või teiste haiguste diagnoosimise käigus.

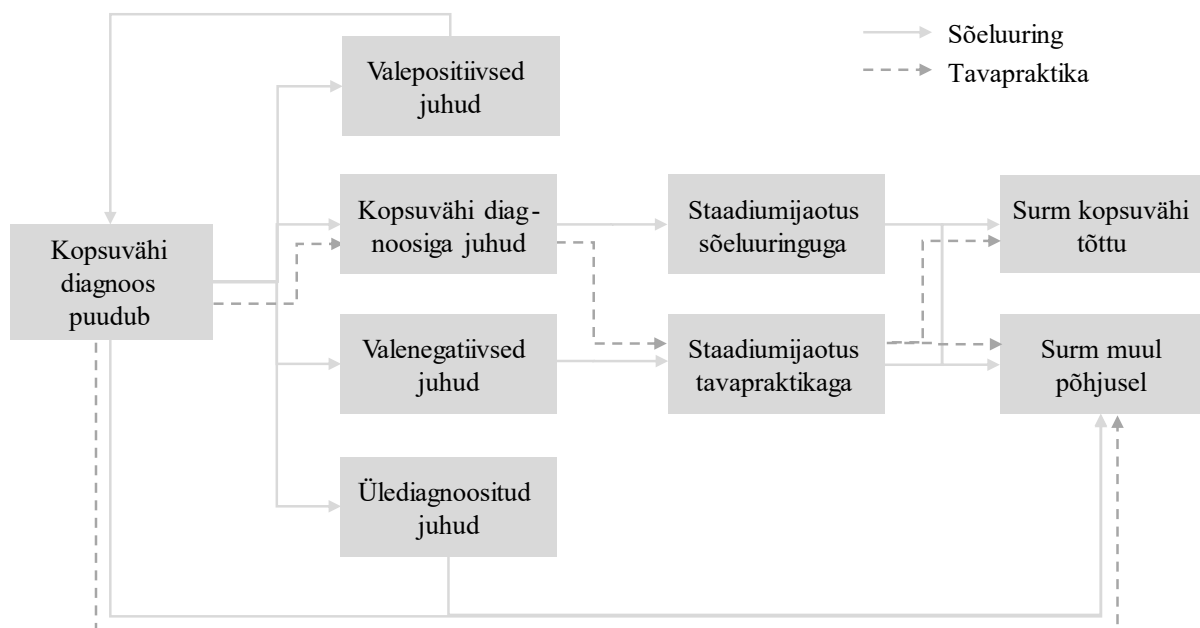
5.1.1. Mudeli kirjeldus

Mudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 5.1. Mudelis jälgiti kahes strateegias aastase intervalliga 55-aastaste inimeste kopsuvähi avaldumust ja suremust kuni elu lõpuni. Mõlemas strateegias võidi inimesel aasta jooksul diagnoosida kopsuvähk, kuid diagnoositud vähi jaotus I–IV staadiumi lõikes erines kahes rühmas: sõeluuringus diagnoositi kopsuvähk sagedamini varasemas staadiumis. Kuna haigusspetsiifiline suremus sõltus mudelis staadiumist, kaasnes staadiumijaotuse muutumisega ka muutus kopsuvähist tingitud surmajuhtude arvus. Lisaks kopsuvähile võis inimene surra muul põhjusel. Mudelis eeldati, et kliiniliselt avalduvate kopsuvähkide arv on kahes strateegias sama, kuid sõeluuringus leitakse ka kopsuvähke, mis eluaja jooksul ei oleks sümptomeid tekitanud (edaspidi: ülediagnoositud juhud). Sõeluuringus esines nii valepositiivseid kui ka valenegatiivseid tulemusi. Samuti võeti mudelis arvesse, et osa inimesi ei soovi sõeluuringus osaleda.

Teisi sõeluuringu kahjusid peale ülediagnoosimise ja valepositiivsete tulemuste ehk tüsistuste ja kiiritusest tingitud vähihaigestumuse riski ei modelleeritud, kuna see on uuringurühmiti

sarnane ja/või väike (vt ptk 2.1.3). Samuti ei modelleeritud sõeluuringus tuvastatud kaasuvaid leide, kuna nendega kaasnevat tervisekasu ja/või -kahju on ilma konkreetse haiguse kulgu modelleerimata keeruline arvesse võtta. Ka ei modelleeritud kopsuvähi progresseerumist, sest diagnoosieelne progresseerumine kajastus staadiumijaotuses ja diagnoosijärgse progresseerumise jälgimine ei olnud vajalik, kuna andmed nii elulemuse kui ka ravikulude kohta olid seotud diagnoosiaegse staadiumiga.

Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2023 (TreeAge Software Inc).



Joonis 5.1. Kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur: pideva joonega on tähistatud sündmused kopsuvähi sõeluuringu rühmas ja punktiirjoonega tavapraktika rühmas

5.1.2. Mudeli eeldused ja sisendid

Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe analüüsi sisendandmeid, mida kasutati kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis. Enamik valitud parameetreid lisati ka tundlikkuse analüüsi, et testida, kui palju iga parameetri muutmine tulemusi mõjutaks.

5.1.2.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Mudelis jälgiti 55-aastaste sõeluuringu kaasamiskriteeriumile vastavate meeste ja naiste kohorti elu lõpuni. Eesti 55-aastaste meeste ja naiste oodatav eluiga oli 2021. aastal vastavalt 21,5 ja 28,3 aastat (163), kuid sõeluuringu sihtrühmas, kus on palju suitsetajaid, võib see olla lühem (vt ka ptk 5.1.2.5). Eesti kopsuvähi sõeluuringu pilootuuringu põhjal moodustas

sõeluuringu kaasamiskriteeriumile vastav ja uuringus osalemisega nõustuv sihtrühm 8,6% 55–74-aastaste sihtrühmast, sarnast osakaalu eeldati ka 55–80-aastaste sihtrühmas. Mehi oli sihtrühmas 68%. Praegusi suitsetajaid oli sihtrühmas 76%.

5.1.2.2. Kopsuvähi diagnoosimise tõenäosus sihtrühmas

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasis avaldatakse infot kopsuvähi avaldumuse kohta vanuserühmade kaupa, mille põhjal on võimalik arvutada vanusespetsiifilist kopsuvähi diagnoosimise tõenäosust (vt tabel 5.1). Sõeluuringu sihtrühma moodustavad vähemalt 20 pakk-aastat suitsetanud endised ja praegused suitsetajad, kelle risk kopsuvähki haigestuda on keskmisest suurem. Sihtrühma kopsuvähi riski arvutamiseks kasutati Gandini jt 2008. aasta metaanalüüsi (166), milles esitati vähemalt 20 sigaretti päevas suitsetanute kopsuvähi riskisuhe võrreldes mitesuitsetajatega (meestel RR = 13,7, 95% CI 7,4–25,5 ja naistel RR = 24,1, 95% CI 12,7–45,9).

Kuna rahvastikupõhine kopsuvähi risk sisaldab nii vähemalt 20 pakk-aastat suitsetanud inimeste riski kui ka vähem või üldse mitte suitsetanute riski, arvutati vähemalt 20 pakk-aastat suitsetanud inimeste kopsuvähi riskisuhe võrreldes üldrahvastikuga, mis oli 3,96 (arvutuskäigu meetodika on toodud tabeli 5.1 all). Seega, kui üldrahvastikus on 55–74-aastaste kopsuvähi aastane risk 0,16%, siis sõeluuringu sihtrühmas hinnanguliselt 0,63%. See on väiksem kui pilootuuringu põhjal leitud risk 1,06% samas vanuserühmas (vt tabel 4.1), kuid sõeluuringu esimesel aastal leitaksegi järgnevat aastatega võrreldes rohkem kopsuvähke.

Tabel 5.1. Kopsuvähi risk (%) vanuserühmiti kogu rahvastikus 2020. aastal ja hinnanguliselt sõeluuringu sihtrühmas

	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85+
Kopsuvähi risk rahvastikus (5)	0,06	0,12	0,22	0,26	0,22	0,17	0,27
Kopsuvähi risk vähemalt 20 pakk-aastat suitsetanud inimestel ^a	0,25	0,49	0,87	1,04	0,88	0,68	1,05

Märkused: ^a ≥ 20 p/a suitsetanud inimeste kopsuvähi avaldumuse riskisuhe võrreldes üldrahvastikuga leiti järgmiselt:

$$RR_{PS\ vs\ kokku} = \frac{Risk_{PS}}{Risk_{kokku}} = \frac{RR_{PS\ vs\ MS}}{RR_{PS\ vs\ MS} \times P_{PS} + RR_{VS\ vs\ MS} \times P_{VS} + (1 - P_{PS} - P_{VS})}, \text{ sest } RR_{PS\ vs\ MS} = \frac{Risk_{PS}}{Risk_{MS}}$$

$$RR_{VS\ vs\ MS} = \frac{Risk_{VS}}{Risk_{MS}} \text{ ja } Risk_{Kokku} = Risk_{PS} \times P_{PS} + Risk_{VS} \times P_{VS} + Risk_{MS} \times P_{MS},$$

kus MS – mitesuitsetajad, P – osakaal rahvastikus, PS – palju ehk ≥ 20 p/a suitsetajad, RR – riskisuhe, VS – vähe ehk < 20 p/a suitsetajad.

Pilootuuringule ja statistikale (167) tuginedes võeti ≥ 20 p/a suitsetajate, < 20 p/a suitsetajate ja mitesuitsetajate osakaaluks vastavalt 18%, 32% ja 50%. Kopsuvähi avaldumuse riskisuhe < 20 sigaretti päevas suitsetanutel võrreldes mitesuitsetajatega oli Gandini jt uuringus (166) keskmiselt 2,2.

Mudelis eeldati, et sõeluuringus jääb kliiniliselt avalduvate kopsuvähkide arv inimeste eluea jooksul tavapraktikaga samaks, muutub vaid kopsuvähi diagnoosimise aeg, mis kajastub staadiumijaotuses.

Lisaks võeti arvesse, et sõeluuringuga võidakse diagnoosida aeglasekasvulisi kopsuvähke, mis ei oleks inimese elueal sümptomaatiliseks muutunud, seega diagnoositakse kopsuvähki sõeluuringus võrreldes tavapraktikaga rohkem. Ülediagnoosimise määraks võeti 6%, tuginedes ptk-s 2.1.3 esitatud pikima jälgimisajaga uuringute tulemuste keskmisele: 11 aasta järel oli ülediagnoosimise määr NELSON-is 8,9% ja NLST-s 3,1%.

5.1.2.3. Staadiumijaotus tavapraktikas ja sõeluuringus

Kopsuvähi staadiumijaotus diagnoosimisel erineb tavapraktikas ja sõeluuringus (vt tabel 5.2). Tavaravi rühmas võeti aluseks vähiregistri andmed 2019. aastal kopsuvähi diagnoosi saanute kohta soo kaupa (1) ja staadiumijaotuse arvutamisel sihtrühmas kokku kasutati ptk-s 5.1.2.1 esitatud meeste-naiste osakaalu.

Tabel 5.2. Staadiumijaotus (%) kopsuvähi diagnoosimisel Eesti tavapraktikas ja sõeluuringus

Kopsuvähi staadium diagnoosimisel	Eesti tavapraktika			Sõeluuring (raporti metaanalüüs, <i>n</i> = 2713)	Sõeluuring (piloottuuring, <i>n</i> = 28)
	Mehed (1)	Naised (1)	Kokku		
I staadium	18	27	21	64	43
II staadium	8	4	7	8	11
III staadium	28	23	27	16	25
IV staadium	46	46	46	12	21

Sõeluuringu rühmas sõltus staadiumijaotus sõeluuringus osalemisest ja MDKT uuringu tulemusest. MDKT uuringuga avastatud kopsuvähkide staadiumijaotus võeti raporti raames koostatud metaanalüüsist (vt lisa 3), kuna Eesti pilootuuringus leitud kopsuvähkide arv on liiga väike, et staadiumijaotust usaldusväärset hinnata, ja sõeluuringu kasu ilmneb pigem korduval, mitte veel esmasel sõelumisel. Sarnast staadiumijaotust – I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal 71–83% – on näidatud ka teiste riikide sõeluuringutes või pilootprojektides (vt ptk 2.1.2). Eeldati, et kopsuvähk diagnoositakse tavapraktika staadiumijaotusega nendel inimestel, kes on sõeluuringu sihtrühmas, kuid sõeluuringus ei osale või kellel MDKT uuring annab valenegatiivse tulemuse.

5.1.2.4. Sõeluuringu hõlmatus ning MDKT tundlikkus ja spetsiifilisus

Sõeluuringust saab tekkida tervisekasu vaid neil inimestel, kes sõeluuringus osalevad ja kellel kopsuvähi esinemisel MDKT uuring seda ka näitab.

Mudelis võeti hõlmatuses 80%, tuginedes kopsuvähi sõeluuringu teostatavusuuringu ja pilootuuringu hõlmatusesele, mis olid vastavalt 87% ja 79%.

MDKT uuringu tundlikkus oli mudelis 80,3%, mis põhineb ptk-s 3.2.1 esitatud süstemaatilise ülevaate (8) tulemustel. MDKT uuringu spetsiifilisus oli mudelis 98,6%, mis tugines NELSON-i uuringu tulemustele (168), milles sarnaselt Eesti kopsuvähi sõeluuringu pilootuuringuga eristati positiivsete ja negatiivsete tulemuste kõrval intermediaalseid tulemusi, mille korral saadeti enne vähiuuringute tegemist kordusuuringule.

5.1.2.5. Suremus kopsuvähi tõttu ja muul põhjusel

Kopsuvähist tingitud suremus oli mudelis staadiumipõhine. Kopsuvähiga patsientide viie aasta suhteline elulemus staadiumite kaupa võeti vähitõrje tegevuskavast (169), milles elulemus tugines 2012.–2016. aasta andmetele. Viie aasta suhteline elulemus oli 60%, 41%, 14% ja 3% vastavalt I–IV staadiumis, mille põhjal arvutati aastased haigusspetsiifilised suremustõenäosused. Mudelis eeldati, et peale viiendat diagnoosijärgset aastat on inimene kopsuvähist tervenenu ja haigusspetsiifilist surma riski enam ei esine.

Üldsuremus (s.o surm muul põhjusel) sõltus mudelis vanusest. Üldsuremuse risk arvatati statistikaameti 2021. aasta suremusstatistika põhjal, kusjuures suremusest arvestati maha surmad kopsuvähi (statistikas C32–34) tõttu. Üldsuremuse riski korrigeeriti sihtrühma suitsetamise tõttu, kasutades Gellerti jt 2012. aasta metaanalüüsis (170) avaldatud riskisuhet suitsetajate suurema suremusriski kohta võrreldes mittesuitsetajatega. Selle põhjal arvatati suremuse riskisuhe võrreldes üldrahvastikuga, kasutades sarnast meetodikat nagu kopsuvähi avaldumuse riski arvutamisel ptk-s 5.1.2.2. Tulemused on esitatud tabelis 5.3.

Tabel 5.3. Sihtrühma üldsuremuse korrigeerimine

Näitaja	Praegused suitsetajad	Endised suitsetajad	Allikas
Suremuse riskisuhe võrreldes mittesuitsetajatega	1,83	1,34	(170)
Osakaal sihtrühmas	76%	24%	Eesti pilootuuring
Kaalutud riskisuhe võrreldes mittesuitsetajatega		1,71	
Kaalutud riskisuhe võrreldes üldrahvastikuga ^a		1,49	

Märkus: ^a riskisuhe leiti sarnase meetodikaga, nagu on kirjeldatud tabeli 5.1 all.

5.1.2.6. Elukvaliteet

Inimeste elukvaliteet oli mudelis vanusespetsiifiline ja tugines 2012. aasta Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringule (171). Viidatud uuringus küsiti 16–64-aastaste inimeste tervise enesehinnangut küsimustiku EQ-5D põhjal. Vanemate vanuserühmade elukvaliteet ekstrapoleeriti siinse analüüsi tarbeks uuringu andmete põhjal (vt tabel 5.4).

Pärast kopsuvähi diagnoosi inimese elukvaliteet mudelis vähenes. Elukvaliteedi protsentuaalne vähenemine tugines USA kopsuvähiga patsientide uuringu tulemustele ($n = 2396$) EQ-5D küsimustiku põhjal (172). Uuringu põhjal vähenes patsientide elukvaliteet vähi leviku kasvades (vt tabel 5.4). Ka Blomi jt 2020. aasta metaanalüüsis (173) jõuti 11 uuringu põhjal sarnaste tulemusteni: I–II staadiumi kopsuvähiga patsientide elukvaliteet oli 0,80 ja III–IV staadiumi korral 0,71. Peale tervenemist eeldati üldrahvastikuga sarnast elukvaliteeti.

Tabel 5.4. Elukvaliteet mudelis

Tervise seisund	Elukvaliteet	Allikas
Elukvaliteet vanuserühmade kaupa		
55–64	0,724	(171)
65–74	0,669	Ekstrapoleeritud (171)
75–84	0,604	andmete põhjal 16–64-aastaste kohta
85+	0,532	
Elukvaliteedi vähenemine		
I staadiumi kopsuvähk	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,81	(172)
II staadiumi kopsuvähk	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,77	(172)
III staadiumi kopsuvähk	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,77	(172)
IV staadiumi kopsuvähk	vanusepõhine elukvaliteet \times 0,76	(172)

Sõeluuringus osalemisega kaasnevat lühiajalist elukvaliteedi vähenemist ärevuse tõttu on modelleeritud vaid ühes kulutõhususe uuringus (53) ja valepositiivse tulemusega seotud elukvaliteedi vähenemist neljas (53, 59, 67, 71). Gareen jt (174) on NLST uuringu põhjal näidanud, et sõeluuringus osalejate elukvaliteet ei ole valepositiivse tulemuse korral oluliselt erinev võrreldes negatiivse tulemuse saanutega. Uuringu põhjal vähenes SF-36 küsimustiku vaimse tervise koondskoor üks kuu peale sõeluuringut negatiivse ja valepositiivse tulemuse saajatel 0,6 ja 1,2 punkti võrra, kuid positiivse tulemuse saajatel 7,9 punkti võrra; kuus kuud peale sõeluuringut olid muutused eelnevalt kirjeldatuga sarnased. Seetõttu eeldati mudelis, et sõeluuringus osalejate elukvaliteet ei vähene sõeluuringus osalemise ega valepositiivse tulemuse tõttu, kuid eeldust testiti tundlikkuse analüüsis.

5.1.2.7. Kulud

Tabelis 5.5 on esitatud kulutõhususe analüüsis kasutatud kulud. Kopsuvähi sõeluuringusse kutsutakse sihtrühma kuuluvaid isikuid personaalselt perearstikeskuste kaudu. Mudelis kohaldati igale vanuselise sihtrühma liikmele hinnangulist perearsti või -õe vastuvõtutasu, mis arvutati 2021. aastal perearstidele tasutud baas- ja pearaha summa ning perearstiabi vastuvõttude arvu jagatisena. Mudelis rakendati esimesel aastal kulu kogu vanuselisele sihtrühmale, teisest aastast alates 37% inimestele (vaata arutluskäiku ptk-s 6).

Tabel 5.5. Sõeluuringu, tavapraktika vähidiagnostika ja vähiuuringute kulud mudelis

Kululiik	Hind eurodes (175)	Selgitus (TK teenuse- koodid, kui pole märgitud teisiti)	Teenuse saajate osakaal % (eksperdi hinnang)	
			Sõeluuring	Tavapraktika
Sõeluuring				
Perearsti või -õe konsultatsioon	13,26	Üldarstiabi baas- ja pearaha jagatud visiitide arvuga 2021. a-1 (176)	100 ^a	NA
MDKT	142,49	7875	100 ^b	NA
Korduv KT 3–6 kuu pärast	169,83	7975, 7976 × 5	8,9; 7 ^{b,c}	NA
Valepositiivne tulemus (vähiuuringud, millega vähki ei leitud)	169,83	7975, 7976 × 5	50 ^d	NA
	662,50	vähiuuringud (vt alt), v.a molekulaarsete markerite määramine, sõeluuringu osakaaludega	100 ^d	
Vähidiagnostika tavapraktikas				
Perearsti visiit	13,26	Üldarstiabi baas- ja pearaha jagatud visiitide arvuga 2021. a-1 (176)	NA	75 ^e
Röntgenülesvõte	15,25	7903	NA	75 ^e
Vähiuuringud				
Eriarsti vastuvõttud	50,65	3002, 3004	100 ^e	100 ^e
Bronhoskoopia koematerjali võtmisega	91,31	7559, 7552	15 ^e	65 ^e
Ultrahelibronhoskoopia transluminaalse endoskoopilise punktsiooniga	457,13	7555, 7585	5 ^e	20 ^e
PET uuring, nuklearmeditsiinilise uuringu planeerimine, PET lisauuring	1576,91	79450, 79400, 79451	25 ^e	45 ^e
Transtorakaalne biopsia	160,07	7891, 7897, 7975	10 ^e	20 ^e
Morfoloogiline uuring	238,24	66800, 66804 × 6	30 ^e	105 ^e
Rindkere ja kõhu KT kontrastainega	344,97	7978, 7979 × 10, 7997 × 10	25 ^e	125 ^e
Aju KT	147,01	7991, 7979 × 4	5 ^e	10 ^e
Molekulaarsete markerite määramine	144,92	66804 × 2 66610 × 5	15 ^e 12,5 ^e	30 ^e 25 ^e

Märkused: ^a osakaal vanuselisest sihtrühmast, ^b osakaal MDKT uuringule minejatest, ^c osakaal esimesel ja teisel aastal, ^d osakaal valepositiivse tulemuse saanutest, ^e osakaal kopsuvähi diagnoosi saanutest, KT – kompuutertomograafia, MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia, NA – mitterakendatav, PET – positronemissioontomograafia, TK – Tervisekassa.

Kõigile sõeluuringus osalejatele tehti MDKT uuring. Piloottuuringu tulemuste põhjal tehti korduv KT, millele ei järgnenud vähiuuringud, 8,9%-le MDKT-s käinutest. Järgnevatel aastatel on korduvuuringule kutsutute osakaal väiksem, hinnanguliselt 7%. Mudelis eeldati, et 1,4%-le

ilma kopsuvähita patsiendile tehti vähiuuringud (vt ptk 5.1.2.4). Samuti tehti vähiuuringud kõigile vähidiagnoosi saanutele.

Mudelis arvestati, et kopsuvähi tavadiagnostika puhul ligi 75% kopsuvähi diagnoosi saanud isikutest pöördus mingisuguse kaebusega esmalt perearsti poole, kes suunas nad rindkere röntgenuuringule. Seal tuvastati muutus kopsus ja edasi suunati isik eriarsti juurde, kes omakorda korraldas vähiuuringud. Analüüsis eeldati, et ligi 25% kopsuvähi diagnoosi saanud isikutest suunatakse kopsuvähiauuringutele EMO või erinevate eriarstide kaudu ning nende isikute puhul vähiuuringutele eelnevate arstivisiitide ja muude kuludega ei arvestatud.

Kopsuvähi staadiumipõhiste ravikulude hindamiseks esitati Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteele taotlus loa saamiseks, et teha päring Eesti Vähiregistrisse ja Tervisekassasse (luba nr 371T-14). Vähiregistrist küsiti 2018.–2019. aastal kopsuvähi (RHK-10 kood C34) diagnoosi saanud patsientide kohta isikukood (Tervisekassa asendas need pseudonüümiga), sünniaasta, diagnoosi kuupäev, kasvaja morfoloogiline tüüp, vähi levik, staadium ja TNM-i kood diagnoosimisel ning surma kuupäev. Tervisekassast küsiti infot nende isikute raviarvete, retseptide ja töövõimetuslehtede kohta. Esimese, teise ja kolmanda diagnoosijärgse aasta ravikulude arvutamiseks kasutati ainult kopsuvähi või keemiaravi põhidiagnoosiga (C34 või Z51.1) raviarveid, C34 diagnoosikoodiga retsepte ning haigestumisest tingitud töövõimetuslehti. Vaatluse alla võeti ainult kulud Tervisekassale.

Eelnevalt kirjeldatud andmete põhjal sai 2018.–2019. aastal kopsuvähi diagnoosi 1667 inimest. Arvutustest jäeti välja 226 isikut, kelle vähistaadium ei olnud teada. Lõplikud arvutused tehti 1441 isiku raviarvete, retseptide ja töövõimetuslehtede põhjal. Diagnoosijärgse kolmanda aasta lõpuks oli elus 378 ja surnud 1063 inimest. Staadiumipõhised keskmised ravikulud aastas esimese kolme aasta jooksul koos 95% usaldusintervallidega on esitatud tabelis 5.6.

Tabel 5.6. Kopsuvähi ravikulud Eesti Vähiregistri ja Tervisekassa andmete põhjal

Aeg diagnoosist	Keskmine kulu eurodes (95% CI)			
	I staadium	II staadium	III staadium	IV staadium
1. aasta	6706 (6132–7279)	11 185 (8228 – 14 141)	9994 (8972 – 11 017)	8053 (7297–8810)
2. aasta	915 (572–1258)	1849 (855–2844)	4987 (3833–6140)	10 463 (8051 – 12 876)
3. aasta	1116 (525–1706)	2602 (883–4321)	3658 (2489–4828)	13 431 (8732 – 18 130)

Märkus: CI – usaldusintervall.

I–III staadiumi ravikulud olid kõige suuremad esimesel aastal (keskmine kulu vahemikus 6706 – 11 185 eurot), vähenedes teiseks ja kolmandaks aastaks sõltuvalt staadiumist kaks kuni kuus korda. Vastupidi I–III staadiumi ravikuludele suurenesid IV staadiumi ravikulud teisel aastal keskmiselt 2500 euro ja kolmandal aastal 3000 euro võrra. 90% ravikuludest moodustasid tervishoiuteenuste, 5% retseptiravimite ja 5% töövõimetushüvitiste kulud.

Mudelis rakendati kõigi staadiumite puhul tabelis 5.6 esitatud teise ja kolmanda aasta keskmist ravikulu 2.–5. aastal pärast kopsuvähi diagnoosi. Surma korral arvestati 50% vastava staadiumi aastasest ravikulust. Ülediagnoositud kopsuvähkide raviks arvestati ainult esimese aasta ravikulu.

5.2. Kulutõhususe analüüsi tulemused

5.2.1. Baasstsenaariumi tulemused

Mudeli põhjal elasid inimesed keskmiselt ligi 20 aastat. See on ootuspäraselt vähem kui Eesti rahvastiku keskmine oodatav eluiga 55-aastaselt – ligi 24 aastat (163) –, kuna mudelis võeti arvesse suitsetajate suuremat suremusrisiki. Mudelis oli kopsuvähi risk eluea jooksul 12%, mis on sarnane kirjanduses avaldatuga suitsetajate ja endiste suitsetajate kohta, 12–15% (177, 178).

Kopsuvähi sõeluuringuga kaasnes lisakulu 1979 eurot ühe sõeluuringu sihtrühma liikme kohta (vt tabel 5.7). Suure osa lisakulust moodustas iga-aastane MDKT esmane uuring (+1272 eurot), kuid ka üldarstiabi kulud (+585). Väiksem mõju oli lisakulule valepositiivsete tulemuste käsitlusel (+93) ja kordusuuringutel (+109). Vähiuuringute ja kopsuvähi ravikulude erinevus mõjutas tulemusi vähe, kuna vähipatsiendid moodustavad vaid väikese osa sihtrühmast.

Tabel 5.7. Diskonteeritud kulud (eurodes) ja tervisetulemid sõeluuringu sihtrühma liikme kohta eluea jooksul strateegiate kaupa ning täiendkulu tõhususe määär

	Kopsuvähi sõeluuring	Tava- praktika	Erinevus
Kulu kokku	2848	870	+1979
...üldarstiabi hinnanguline kulu	587	1	+585
...sõeluuringu kulu	1474	0	+1474
...vähiuuringute kulu	71	108	-37
...kopsuvähi ravikulu	717	761	-43
Eluaastad	12,06	11,99	+0,07
QALY-d	8,45	8,41	+0,04
ICER võidetud QALY kohta			46 936

Märkused: ICER – täiendkulu tõhususe määär, QALY – kvaliteetne eluaasta.

Sõeluuringuga võideti keskmiselt 0,07 eluaastat ja 0,04 kvaliteetset eluaastat sihtrühma liikme kohta võrreldes tavapraktikaga. See on sarnases suurusjärgus teiste kulutõhususe uuringutega, kus iga-aastase sõeluuringuga kaasnev tervisevõit oli 0,0003–0,10 kvaliteetset eluaastat (53, 54, 56–63, 65, 67, 71–74). Sõeluuringuga vähenes kopsuvähi surmade arv 19%. Võttes arvesse sõeluuringu lisakulu ja tervisevõitu võrreldes tavapraktikaga, kujunes täiendkulu tõhususe määraks 46 900 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta.

5.2.2. Tundlikkuse analüüs

Tundlikkuse analüüsis hinnati sisendparameetrite mõju täiendkulu tõhususe määrale (vt tabel 5.8). Kokku testiti 58 stsenaariumi. Statistikast pärinevaid sisendandmeid (üldsuresus ja kopsuvähi risk üldrahvastikus, staadiumijaotus tavapraktikas) tundlikkuse analüüsi ei kaasatud. Samuti ei olnud võimalik testida kaasuvate leidude mõju sõeluuringu täiendkulu tõhususe määrale, sest ei ole teada nendega seonduv tervisekasu ja -kahju kvaliteetsetes eluaastates ning ainult kulude lisamine analüüsi moonutab tulemusi. Kaasuvate leidude tervisekasu ei modelleeritud ka üheski kulutõhususe uuringus.

Tabel 5.8. Sisendite väärtused baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtused
Kopsuvähi avaldumuse riskisuhe suitsetajatel võrreldes üldrahvastikuga	3,96	3,18 (kui rakendada alumist 95% CI-d Gandini jt (166) uuringust), 6,83 (kui kopsuvähi risk oleks sama nagu pilootuuringus 1. aastal PLCO _{m2012noRace} rakendamisel)
Staadiumijaotus sõeluuringus	vt tabel 5.2: metaanalüüs	vt tabel 5.2: pilootuuring
Ülediagnoosimine sõeluuringus	6%	0%, 9% (määr NELSON-is, (6))
MDKT uuringu tundlikkus	80,3%	59,0%, 95,0% (vahemik Jonase jt ülevaateuuringus (8))
MDKT uuringu spetsiifilisus	98,6%	76,4%, 99,3% (keskmine ja kõrgeim väärtus Jonase jt ülevaateuuringus (8))
Sõeluuringu hõlmatus	80%	50% (jämesoolevähi 2019.–2022. aasta keskmine hõlmatus (179)), 90%
I staadiumis diagnoositud kopsuvähi aastane suremusrisk	9,7%	20% väiksem (7,8%), 20% suurem (11,6%)
IV staadiumis diagnoositud kopsuvähi aastane suremusrisk	50,4%	20% väiksem (40,3%), 20% suurem (60,5%)
Üldsuresuse riskisuhe suitsetajatel võrreldes üldrahvastikuga	1,49	1,40, 1,59 (kui rakendada alumist ja ülemist 95% CI-d Gellerti jt uuringust (170))
Elukvaliteet kopsuvähi puudumisel	vt tabel 5.4	20% väiksemad, 20% suuremad
Elukvaliteet I staadiumis diagnoositud kopsuvähiga	0,81	20% väiksem (0,73), 20% suurem (0,89)

Tundlikkuse analüüsi stsenaarium	Baasstsenaariumi väärtus	Tundlikkuse analüüsi väärtused
Elukvaliteet IV staadiumis diagnoositud kopsuvähiga	0,76	0,56 (180)
Elukvaliteedi vähenemine sõeluuringus osalemise tõttu	0	-0,0004 (elukvaliteedi vähenemine 0,01 võrra 2 nädala jooksul Griffini jt analüüsis (53))
Elukvaliteedi vähenemine valepositiivse tulemuse korral	0	-0,0158 (elukvaliteedi vähenemine 0,063 võrra 3 kuu jooksul Griffini jt analüüsis (53))
Sõeluuritavate osakaal 55–80-aastastest	8,6%	20% väiksem (6,9%), 20% suurem (10,3%)
Nende 55–80-aastaste osakaal, kellega perearst kontakteerub järgnevatel aastatel	37%	20%, 100%
Nende sõeluuritavate osakaal 1. ja järgnevatel aastatel, kellele tehakse korduv KT, kuid mitte vähiuuringuid	8,9%, 7,0%	20% väiksem (7,1%, 5,6%), 20% suurem (10,7%, 8,4%)
Kopsuvähi ravikulud surma korral	50%	25%, 75% aastasest ravikulust
Sõeluuringu ning kopsuvähi diagnoosimise ja ravi kulud ^a	vt tabel 5.5	20% väiksemad, 20% suuremad
Diskontomäär	5%	3%, 0%

Märkused: ^a ühekaupa varieeriti MDKT ja KT uuringu hinda, üldarstiabi, valepositiivse tulemuse ja vähiuuringute kulu ning kopsuvähi 1. ja järgnevatel aastatel ravikulu. CI – usaldusintervall, KT – kompuutertomograafia, MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia.

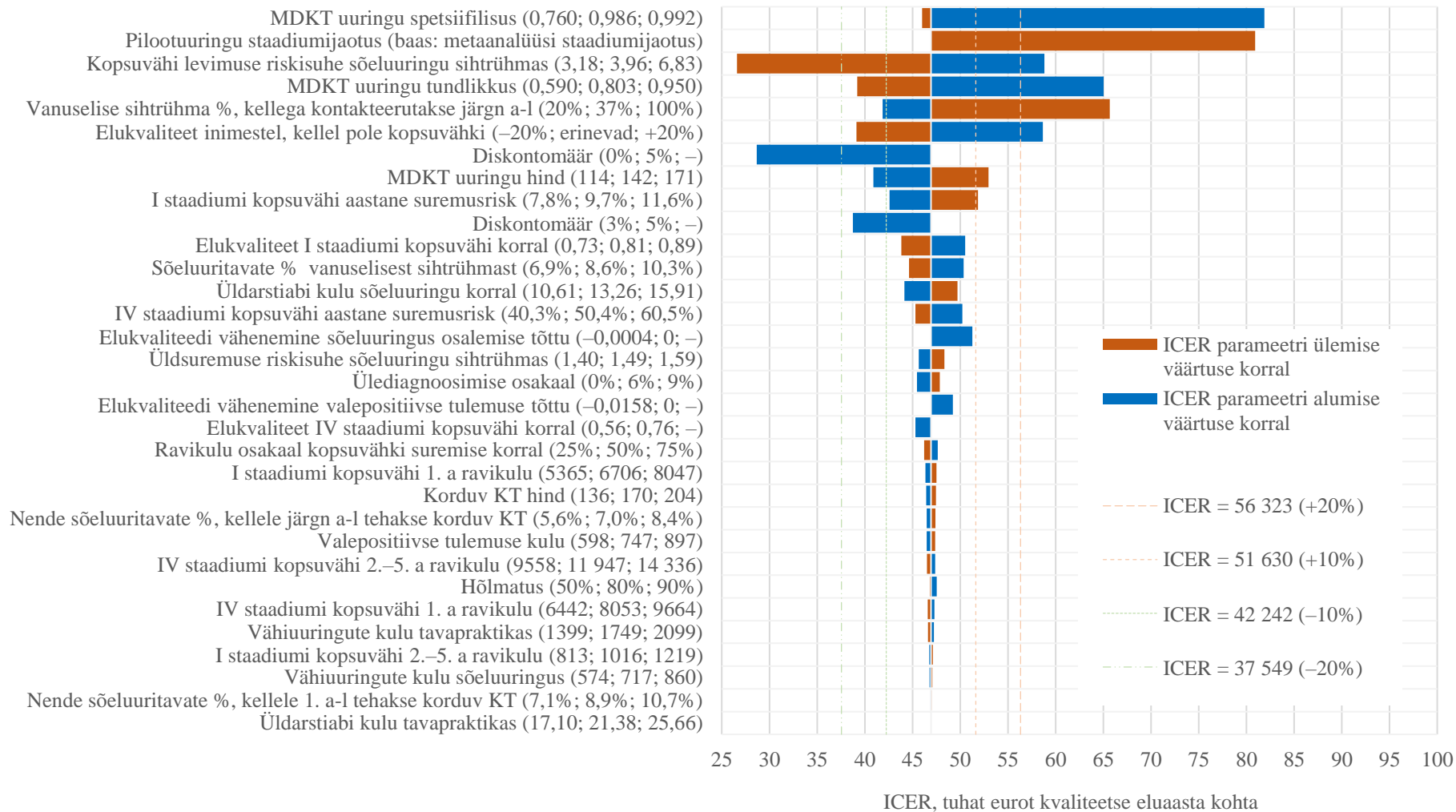
Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutab täiendkulu tõhususe määra kõige rohkem MDKT uuringu spetsiifilisus ja staadiumijaotus sõeluuringus (vt joonis 5.2). Piloottuuringu esialgse staadiumijaotuse korral, kus I staadiumi kopsuvähkide osakaalu suurenemine ja IV staadiumi kopsuvähkide osakaalu vähenemine oli võrreldes juhuslikustatud kontrolluuringute keskmisega tagasihoidlikum, suureneks täiendkulu tõhususe määr ligi kahekordseks, 81 000 euronit lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Piloottuuringu staadiumijaotus põhineb siiski esmasel sõelumisel ja väga väikesel kopsuvähiga patsientide arvul ning teiste riikide kogemus kinnitab pigem juhuslikustatud kontrolluuringute tulemusi. Ka juhul, kui MDKT uuringu spetsiifilisus oleks võrdne juhuslikustatud kontrolluuringute keskmise näitajaga, oleks täiendkulu tõhususe määr üle 80 000 euro lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Selline spetsiifilisus on siiski suuresti mõjutatud NLST uuringust, kus kõik kahtlased leiud loeti valepositiivseks, ega ole seetõttu Eesti kopsuvähi sõeluuringus tõenäoline. Ka Eesti pilootuuringu esmaste tulemuste põhjal on valepositiivsete osakaal uuritavatest alla 1%.

Täiendkulu tõhususe määr oleks vähemalt 20% suurem ka juhul, kui kopsuvähi risk sõeluuringu sihtrühmas tugineks Gandini jt uuringu (166) 95% CI alumisele piirile, MDKT uuringu tundlikkus oleks võrdne väikseima tundlikkusega juhuslikustatud kontrolluuringutes, sõeluuringu järgnevatel aastatel kontakteerutakse uuesti kõigi vanuselise sihtrühma liikmetega ja kopsuvähita inimeste elukvaliteet oleks 20% halvem. Neist ükski stsenaarium ei ole

tõenäoline. Kopsuvähi risk võib olla sihtrühmas hoopis tunduvalt suurem (vt kopsuvähi riski võrdlust pilootuuringu esialgsete tulemustega ptk-s 5.1.2.2) ja sel juhul oleks täiendkulu tõhususe määr 27 000 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Kopsuvähi keskmine risk sihtrühmas ei ole siiski teada, sest pilootuuringu tulemused põhinevad esmasel sõelumisel, millega võidi leida keskmisest rohkem kopsuvähke – järgnevatel aastatel võidakse leida vähem kopsuvähke. Täiendkulu tõhususe määr oleks oluliselt madalam ka juhul, kui diskonteerimist ei rakendata, ja alla 40 000 euro lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta juhul, kui MDKT uuringu tundlikkus oleks võetud ITALUNG-i uuringust, kus see oli 95% (8), kopsuvähita inimeste elukvaliteet oleks 20% parem või diskontomäär oleks 3%.

Teiste stsenaariumite korral muutus täiendkulu tõhususe määr vähe. Nende seas oli ka hõlmatuse muutmine, kuna sõeluuringu sihtrühma suurusest mittesõltuvaid kulusid (nt IT- ja arenduskulud) ei modelleeritud ja väiksema hõlmatuse korral vähenes ka sõeluuringu kulu.

Kokkuvõtteks, kõige mõjukamad tegurid kulutõhususe analüüsis on sõeluuringu staadiumijaotus ja kopsuvähi risk sihtrühmas, sest need mõjutavad oluliselt tulemusi ja nende osas on suurim teadmatus.



Joonis 5.2. Tornaado diagramm

Märkused: ICER – täiendkulu tõhususe määr, KT – kompuutertomograafia, MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia.

6. Kopsuvähi sõeluuringu eelarvemõju Eestis

Siinses peatükis tutvustatakse kopsuvähi sõeluuringu rakendamise kaasnevat mõju Tervisekassa eelarvele. Analüüsis kasutati sihtrühma suuruse leidmiseks statistikaameti andmeid 55–80-aastaste isikute kohta, keda 2022. aastal oli kokku 370 823 (181). Eeldati, et kui sõeluuringut hakatakse üleriigiliselt rakendada, on kõige tõenäolisem kaasamiskriteerium $PLCO_{m2012noRace}$ riskiskoori põhine, mille kopsuvähkide avastamismäär on suurim võrreldes ainult suitsetamiskäitumise või suitsetamiskäitumise ja $PLCO_{m2012noRace}$ kriteeriumite kooskasutamise (vt tabel 4.1). Lisaks arvutati mõju eelarvele, kui sõeluuringusse kaasatakse inimesi ainult suitsetamiskäitumise kriteeriumi põhisel. Eesti pilootuuringu tulemuste järgi osales sõeluuringus 8,6% ainult $PLCO_{m2012noRace}$ ja 12,1% ainult suitsetamise kriteeriumi põhjal kaasatud perearstikeskuste nimistutes olnud kõigist 55–74-aastastest isikutest. Sarnast osakaalu eeldati ka 55–80-aastaste sihtrühmale. Seega lõplik sõeluuringus osalejate arv on $370\,823 \times 8,6\% = 31\,794$ inimest $PLCO_{m2012noRace}$ ja $370\,823 \times 12,1\% = 44\,736$ inimest suitsetamiskäitumise kriteeriumi kaasamise põhjal.

Analüüsis võeti aluseks kulutõhususe analüüsis kasutatud sisendid järgmiste näitajate kohta: perearsti või -õe konsultatsiooni, MDKT uuringu, korduva KT ja selliste vähiuuringute kulu, millega vähi ei leitud (vt tabel 5.5 vastavaid kulusid ja osakaalusid sõeluuringu veerus). Perearsti või -õe konsultatsiooni kulu rakendati esimesel aastal kõigile 370 823 sihtrühma kuuluvale inimesele. Järgnevatel aastatel rakendati kulu kõigile eelmisel aastal sõeluuringus osalejatele (v.a 80-aastased, kes järgmisel aastal said 81-aastaseks ega kuulunud enam sihtrühma) ja üldrahvastikus olevatele 55-aastastele, kelle sobivust sõeluuringusse tuleb esmakordselt hinnata. Kõigist ülejäänud 55–80-aastastest rakendati perearsti või -õe konsultatsiooni kulu 25%-le, eeldades, et järgnevatel aastatel on suitsetamise staatus (sh mittedsuitsetamine) paremini teada. Kokku kontakteerutakse nii 37%-ga vanuselisest sihtrühmast.

Tabelis 6.1. on esitatud eelarve analüüsi tulemused. Ainult $PLCO_{m2012noRace}$ kriteeriumi kasutamise korral oleks kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm ligi 32 000 inimest aastas ning sellega kaasnev kulu kokku 10,26 miljonit eurot esimesel aastal ja 6,95 miljonit eurot järgnevatel aastatel. Ainult suitsetamiskäitumise kriteeriumi kasutamise korral oleks kopsuvähi sõeluuringu sihtrühm ligi 45 000 inimest aastas ning sellega kaasnev kulu kokku 12,44 miljonit eurot esimesel aastal ja 9,20 miljonit eurot järgnevatel aastatel. Arvestades osalemise määra

teistes Eestis läbiviidavates sõeluuringutes (nt kolorektaalvähi sõeluuring, kus osaluse määr on ligi 50% (179)), on pigem realistlik arvestada sihtrühma vähenemise kui suuremisega.

Tabel 6.1. Kopsuvähi sõeluuringu rakendamisega kaasnev lisakulu eurodes Tervisekassale sõltuvalt kaasamiskriteeriumist

	Siht- rühma suurus	Lisakulu kulukomponentide kaupa			Lisakulu kokku	
		Sõeluuringusse kutsumine ^a	MDKT	Korduv KT		Valepositiivne tulemus
PLCO_{m2012noRace}						
Esimene a	31 794	4 917 116	4 530 371	480 567	332 692	10 260 745
Järgnevad a-d	31 794	1 704 211	4 530 371	377 974	332 692	6 945 247
Suitsetamiskäitumine						
Esimene a	44 736	4 917 116	6 374 448	676 180	468 113	12 435 858
Järgnevad a-d	44 736	1 829 876	6 374 448	531 827	468 113	9 204 265

Märkused: ^a hinnanguline perearsti või -õe visiidikulu patsientide personaalseks sõeluuringusse kutsumiseks ja sõeluuringusse sobivuse hindamiseks (vt ka ptk 5.1.2.7). KT – kompuutertomograafia, MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia, PLCO – The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial.

Kopsuvähi sõeluuringuga kaasnev lisakulu võib tegelikkuses osutada veidi väiksemaks, sest sõeluuringuga avastatakse võrreldes tavapraktikaga rohkem varases staadiumis kopsuvähke, mille keskmine ravikulu on väiksem kui hilisemas staadiumis kopsuvähkide ravikulu. Kuna kokkuhoid kopsuvähi ravikuludes on sõeluuringuga kaasnevate lisakuludega võrreldes marginaalne (vt tabel 5.7) ja eelarve analüüsi arvutustes on ravikulude kokkuhoiu arvestamine keeruline (ravi kestus erineb), siis täpset summat ei arvatatud.

7. Järeldused ja soovitus

Järeldused

1. Tuginedes raporti raames tehtud juhuslikustatud kontrolluuringute tulemuste metaanalüüsile on kopsuvähi sõeluuring koos MDKT uuringuga varases staadiumis kopsuvähi tuvastamisel efektiivsem kui kopsuvähi diagnoosimise tavapraktika. MDKT uuringuga väheneb kopsuvähi suremuse risk (RR = 0,81, 95% CI 0,74–0,88) ja üldsuremuse risk (RR = 0,95, 95% CI 0,91–0,99). Ka teiste riikide sõeluuringutes leitakse rohkem varases staadiumis kopsuvähke (I–II staadiumi kopsuvähkide osakaal oli 71–83%, raporti metaanalüüsis 72%).
2. Kõige tõenäolisemad kopsuvähi sõeluuringuga kaasnevad terviseriskid on ülediagnoosimine risk (3–9%) ja valepositiivse leiu risk (1–23%), millest viimast saab oluliselt vähendada MDKT uuringu tulemuste käsitusmetoodika valikuga. Kiirgusest tingitud vähki haigestumus ning invasiivsete diagnostiliste protseduuridega seotud suremus on väga harv. Suur probleem sõeluuringu rakendamisel on selle käigus leitud sagedased, kuid enamasti kliiniliselt ebaolulised teised terviseprobleemid, nagu koronaarterite kaltsifikatsioon ja kopsuemfüseem. Kopsuvähi sõeluuringute juhenditest ei selgu, kas juhuleiud on sõeluuringu kasu või kahju, ning neis puuduvad ka selged soovitus
3. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe uuringute süstemaatilise ülevaate põhjal leiti, et alates 2015. aastast on avaldatud 22 kulutõhususe uuringut ja neist 20-s oli kopsuvähi sõeluuring või vähemalt üks selle strateegia võrreldes tavapraktikaga kulutõhus.
4. Nii Euroopas kui ka mujal maailmas liigutakse kopsuvähi sõeluuringu rakendamise suunas. Kõigis suuremates kopsuvähi sõeluuringut käsitlevates juhendites soovitatakse kopsuvähi sõeluuringut rakendada.
5. Tuginedes juhuslikustatud kontrolluuringutele, kopsuvähi sõeluuringu juhendite soovitudele ja teiste riikide praktikale tuleks sõeluuringusse kaasata vähemalt 55–74-aastased inimesed. Uusimates juhendites on sihtrühma vanusepiire laiendatud, soovitades kaasata 50–80-aastaseid. Juhendites soovitatakse enamasti vanuselist sihtrühma piirata suitsetamiskäitumise alusel, kuid mõnes mainitakse ka kopsuvähi riski prognoosivate mudelite kasu. Retrospektiivsete uuringute põhjal on riskimudelitega võimalik saavutada sama spetsiifilisuse juures suurem tundlikkus kui

vanuse ja suitsetamise põhisel kaasamisel. Riskimudelitest tuleks samal põhjusel eelistada $PLCO_{m2012}$ riskimudelit, mida kasutatakse ka mitmete riikide sõeluuringutes ja mida testitakse kahes käimasolevas kopsuvähi sõeluuringu juhuslikustatud kontrolluuringus. Puudub konsensus, millisest kopsuvähi riskist alates inimesi sõeluuringusse kaasata ja kas seda kasutada suitsetamiskäitumisel põhinevatele kaasamiskriteeriumitele lisaks või nende asemel. Sihtrühma laiendamisel (st laiema vanusepiirid, madalam riskipiir, rohkem kaasamiskriteeriume) suureneb varakult avastatud kopsuvähkide arv, kuid ka eelarvemõju, koormus sõeluuringu läbiviijale ja sõeluuringu tervisekahju.

6. Teaduskirjanduse põhjal leiti, et kaasaegsed tehisintellekti lahendused suudavad kopsukoldeid tuvastada samaväärselt radioloogidega, kuid probleemiks jäävad valepositiivsete leidude kõrge määr, kasvajakollete tuvastamine kaasuvate kopsuleidudega patsientide puhul ning maliigsuse tõenäosuse hindamine muude tunnuste alusel kui kolde suurus ja kasvukiirus.
7. Kopsuvähi sõeluuringute juhendites soovitatakse sihtrühma kopsuvähi suhtes sõeluda aastase intervalliga. Sama lähenemist rakendatakse enamikus teiste riikide sõeluuringuprogrammides või pilootuuringutes. Sõeluuringusse kaasatakse tüüpiliselt perearsti tavavisiidil või lisaks meediakanalite kaudu. Parima hõlmatuse tagab sihtrühma süstemaatiline kaasamine perearsti kaudu, mida kinnitavad Eesti pilootuuringu tulemused.
8. Tuginedes kopsuvähi sõeluuringu teostatavus- ja pilootuuringu tulemustele ja kirjanduse ülevaatele võiks Eestis rakendada üleriigilist kopsuvähi sõeluuringut üheaastase intervalliga 55–80-aastastele inimestele, kasutades kaasamisel $PLCO_{m2012noRace}$ mudelit. Sellisele sõeluuringu korraldusele tehti kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs.
9. Eesti kontekstis tehtud kulutõhususe analüüsist selgus, et kopsuvähi sõeluuringu ja tavapraktika võrdluses on täiendkulu tõhususe määr 47 000 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta. Sõeluuringuga väheneks kopsuvähi surmade arv 19%. Kõige mõjukamad tegurid kulutõhususe analüüsis olid sõeluuringuga saavutatav staadiumijaotus ja kopsuvähi risk sihtrühmas.

10. Eelarve mõju analüüsist järeldati, et võttes arvesse hinnangulist sõeluuringu sihtrühma 32 000 inimest $PLCO_{m2012noRace}$ kasutamisel, kaasneks Tervisekassale lisakulu 10,26 miljonit esimesel aastal ja 6,95 miljonit eurot aastas järgnevatel aastatel.

Soovitused

1. Soovitame liikuda samm-sammult üleriigilise kopsuvähi sõeluuringu rakendamise poole. Esimese sammuna soovitame jätkata kopsuvähi sõeluuringu pilootprojektiga. Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusust mõjutasid märkimisväärselt kopsuvähi levik sihtrühmas ja sõeluuringuga avastatud vähkide staadiumijaotus, mida ei saa esmase sõelumise tulemuste põhjal veel korrektselt hinnata. Pilootprojektiga jätkamisel saab neid näitajaid valideerida. Teiseks tuleks kaardistada kopsuvähi sõeluuringu läbiviimiseks vajalike ressursside olemasolu ja kvaliteeti (nt tööjõud ja selle koolitusvajadus, radioloogia aparatuur) ning sõeluuringuga seotud patsiendiohutust (nt meditsiinikiiritus) Eestis.
2. Soovitame moodustada sõeluuringukeskuse, kuhu koondada erinevate sõeluuringute ja nende pilootuuringute koordineerimine ja analüüs.
3. Soovitame AI rakenduste kohta tõenduse lisandumisel hinnata konkreetsete rakenduste kasutamise efektiivsust ja kulutõhusust kopsuvähi sõeluuringus. Tehisintellektil on suur potentsiaal radioloogide töökoormuse vähendamisel.

Kasutatud kirjandus

1. Mägi M, Härmaorg P, Kullamaa L, et al. Vähk Eestis: haigestumus 2019 ja elulemus 2015–2019. Tallinn; 2022. (https://www.tai.ee/sites/default/files/2022-05/Vähk_Eestis_haigestumus_2019_ja_elulemus_2015_2019.pdf)
2. Kariis HM, Laisaar T, Alloja J, Kiivet R. Kopsuvähi sõeluuring Eestis. TTH48. 2020. (https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH48_Kopsuvahi_soeluuring.pdf)
3. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/%0A)
4. Laisaar T, Sarana B, Benno I, Laisaar KT. Surgically treated lung cancer patients: do they all smoke and would they all have been detected with lung cancer screening? ERJ Open Res. 2018; 4(3): 00001-2018.
5. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK30.px/)
6. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med. 2020; 382(6): 503–13.
7. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 365(5): 395–409.
8. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021; 325(10): 971–87.
9. Kallavus K, Laisaar KT, Rätsep A, et al. National lung cancer screening program feasibility study in Estonia. Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg. 2023; ivad041.
10. Doroudi M, Pinsky PF, Marcus PM. Lung cancer mortality in the lung screening study feasibility trial. JNCI Cancer Spectr. 2018; 2(3): 42.
11. Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. Chest. 2004; 126(1): 114–21.
12. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, 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(1): 9–15.
13. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180(5): 445–53.
14. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). Lung Cancer. 2007; 58(1): 50–8.

15. Patz EF, Greco E, Gatsonis C, et al. Lung cancer incidence and mortality in National Lung Screening Trial participants who underwent low-dose CT prevalence screening: a retrospective cohort analysis of a randomised, multicentre, diagnostic screening trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5): 590–9.
16. The National Lung Screening Trial Research Team, Church T, Black W, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(21): 1980–91.
17. Pinsky PF, Church TR, Izmirlian G, Kramer BS. The National Lung Screening Trial: Results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology. *Cancer.* 2013; 119(22): 3976–83.
18. Pedersen JH, Ashraf H, Dirksen A, et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial – overall design and results of the prevalence round. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(5): 608–14.
19. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, et al. Results of the randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(5): 542–51.
20. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017; 72(9): 825–31.
21. Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1162–9.
22. Pastorino U, Rossi M, Rosato V, 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(3): 308–15.
23. Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening—Results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer.* 2020; 146(6): 1503–13.
24. Becker N, Motsch E, Gross ML, et al. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(6): 890–6.
25. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, 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(2): 161–70.
26. Yang W, Qian F, Teng J, et al. Community-based lung cancer screening with low-dose CT in China: Results of the baseline screening. *Lung Cancer.* 2018; 117: 20–6.
27. Dickson JL, Bhamani A, Quaife SL, et al. The reporting of pulmonary nodule results by letter in a lung cancer screening setting. *Lung Cancer.* 2022; 168: 46–9.
28. European Commission. 4-IN THE LUNG RUN: towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening. (<https://cordis.europa.eu/project/id/848294>)
29. Ebell MH, Bentivegna M, Hulme C. Cancer-specific mortality, all-cause mortality, and overdiagnosis in lung cancer screening trials: a meta-analysis. *Ann Fam Med.* 2020; 18(6): 545–52.

30. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung cancer screening with low-dose CT: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020; 35(10): 3015–25.
31. Hunger T, Wanka-Pail E, Brix G, Griebel J. Lung cancer screening with low-dose CT in smokers: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(6): 1040.
32. Sadate A, Ocean B, Beregi JP, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer.* 2020; 134: 107–14.
33. Agrawal S, Goel AD, Gupta N, Lohiya A. Role of low dose computed tomography on lung cancer detection and mortality – an updated systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022; 93(1).
34. Field JK, Vulkan D, Davies MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 10: 100179.
35. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-term follow-up results of the DANTE trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(10): 1166–75.
36. Pastorino U, Sverzellati N, Sestini S, et al. Ten-year results of the Multicentric Italian Lung Detection trial demonstrate the safety and efficacy of biennial lung cancer screening. *Eur J Cancer.* 2019; 118: 142–8.
37. Puliti D, Mascalchi M, Carozzi FM, et al. Decreased cardiovascular mortality in the ITALUNG lung cancer screening trial: Analysis of underlying factors. *Lung Cancer.* 2019; 138: 72–8.
38. The National Lung Screening Trial. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(10): 1732–42.
39. Ostrowski M, Marjański T, Dziedzic R, et al. Ten years of experience in lung cancer screening in Gdańsk, Poland: a comparative study of the evaluation and surgical treatment of 14 200 participants of 2 lung cancer screening programmes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019; 29(2): 266–73.
40. Darling GE, Tammemägi MC, Schmidt H, et al. Organized lung cancer screening pilot: informing a province-wide program in Ontario, Canada. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(6): 1805–11.
41. Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based ‘Lung Health Check’ pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax.* 2019; 74(4): 405–9.
42. Huang KL, Wang SY, Lu WC, et al. Effects of low-dose computed tomography on lung cancer screening: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1): 126.
43. Mascalchi M, Belli G, Zappa M, et al. Risk-benefit analysis of X-ray exposure associated with lung cancer screening in the Italung-CT trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(2): 421–9.
44. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012; 307(22): 2418–29.
45. van de Wiel JCM, Wang Y, Xu DM, et al. Neglectable benefit of searching for incidental findings in the Dutch-Belgian lung cancer screening trial (NELSON) using low-dose multidetector CT. *Eur Radiol.* 2007; 17(6): 1474–82.

46. Jassal JS, Grauer JS, Cramer JD. Incidence of head and neck cancer with lung cancer screening: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2022; 132(8): 1609–14.
47. Pinsky PF, Lynch DA, Gierada DS. Incidental findings on low-dose CT scan lung cancer screenings and deaths from respiratory diseases. *Chest*. 2022; 161(4): 1092–100.
48. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendations: lung cancer. 2021. (<https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/all-clinical-recommendations/lung-cancer.html>)
49. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, et al. Screening for lung cancer: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021; 160(5): e427–94.
50. Wood D, Kazerooni E, Chair ϕ , et al. NCCN Guidelines Version 2.2022. 2022.
51. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021; 325(10): 962–70.
52. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, 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*. 2016; 20(40): 1–146.
53. Griffin E, Hyde C, Long L, et al. Lung cancer screening by low-dose computed tomography: a cost-effectiveness analysis of alternative programmes in the UK using a newly developed natural history-based economic model. *Diagn Progn Res*. 2020; 4(1): 20.
54. Snowsill T, Yang H, Griffin E, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2018; 22(69): 1–276.
55. Hinde S, Crilly T, Balata H, 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.
56. Cressman S, Peacock SJ, Tammemägi MC, et al. The cost-effectiveness of high-risk lung cancer screening and drivers of program efficiency. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(8): 1210–22.
57. Veronesi G, Navone N, Novellis P, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer*. 2020; 143: 73–9.
58. Wade S, Weber M, Caruana M, 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(8): 1094–105.
59. 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.
60. al Khayat MNMT, Eijssink JFH, Postma MJ, et al. Cost-effectiveness of screening smokers and ex-smokers for lung cancer in the Netherlands in different age groups. *Eur J Health Econ*. 2022; 23(7): 1221–7.
61. Zhao Z, Du L, Li Y, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening using low-dose computed tomography based on start age and interval in China: modeling study. *JMIR Public Health Surveill*. 2022; 8(7): e36425.
62. Yuan J, Sun Y, Wang K, et al. Cost effectiveness of lung cancer screening with low-dose CT in heavy smokers in China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022; 15(1): 37–44.

63. Yuan J, Sun Y, Xu F, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening combined with nurse-led smoking cessation intervention: A population-based microsimulation study. *Int J Nurs Stud.* 2022; 134: 104319.
64. Gómez-Carballo N, Fernández-Soberón S, Rejas-Gutiérrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *Eur J Cancer Prev.* 2022; 31(3): 235–44.
65. Sun C, Zhang X, Guo S, et al. Determining cost-effectiveness of lung cancer screening in urban Chinese populations using a state-transition Markov model. *BMJ Open.* 2021;11(7): e046742.
66. Jaine R, Kvizhinadze G, Nair N, Blakely T. Cost-effectiveness of a low-dose computed tomography screening programme for lung cancer in New Zealand. *Lung Cancer.* 2020; 144: 99–106.
67. Toumazis I, Tsai EB, Ayca Erdogan S, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening accounting for the effect of indeterminate findings. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3): pkz035.
68. Yang SC, Lai WW, Lin CC, et al. Cost-effectiveness of implementing computed tomography screening for lung cancer in Taiwan. *Lung Cancer.* 2017; 108: 183–91.
69. Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et al. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. *JAMA Oncol.* 2015; 1(6): 807–13.
70. Esmaeili MH, Seyednejad F, Mahboub-Ahari A, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening with low-dose computed tomography in an Iranian high-risk population. *J Med Screen.* 2021; 28(4): 494-501.
71. Nagy B, Szilberhorn L, Györbíró DM, et al. Shall we screen lung cancer with low-dose computed tomography? Cost-Effectiveness in Hungary. *Value Health Reg Issues.* 2023; 34: 55–64.
72. Kim J, Cho B, Kim SH, et al. Cost utility analysis of a pilot study for the Korean lung cancer screening project. *Cancer Res Treat.* 2022; 54(3): 728–36.
73. Diaz M, Garcia M, Vidal C, et al. Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer.* 2021; 159: 153–61.
74. Criss SD, Cao P, Bastani M, et al. Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States: A comparative modeling study. *Ann Intern Med.* 2019; 171(11): 796–804.
75. Cancer Research UK. Lung Health Checks. (<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/getting-diagnosed/lung-health-checks>)
76. Cancer Australia. Lung cancer screening. 2022. (<https://www.canceraustralia.gov.au/about-us/lung-cancer-screening>)
77. BC Cancer. Lung screening primary care provider resource guide. 2022. (<http://www.bccancer.bc.ca/screening/lung>)
78. Ontario Health. Love your lungs. 2021. (https://unityhealth.to/wp-content/uploads/2021/07/OLSP_Participant_Information_Sheet.pdf)
79. Toronto Central Regional Cancer Program. Ontario has a new lung cancer screening program. 2021. (<https://health.sunnybrook.ca/cancer/ontario-has-a-new-lung-cancer-screening-program/>)
80. Alberta Health Services Cancer Screening Programs. Lung screening. 2021. (<https://screeningforlife.ca/lung/>)

81. Gouvernement du Québec. Lung cancer screening demonstration project. 2022. (<https://www.quebec.ca/en/health/advice-and-prevention/screening-and-carrier-testing-offer/lung-cancer-screening-demonstration-project>)
82. American Lung Association. Is lung cancer screening covered under your insurance? (<https://www.lung.org/getmedia/36bf8cc4-4878-4289-969e-ee6b8b112e2a/lung-cancer-insurance-chart>)
83. American Lung Association. Additional information for state Medicaid fee-for-service programs covering lung cancer screening. (<https://www.lung.org/getmedia/c588aaf8-8029-46d6-b2f7-18beba2e52bc/Coverage-Table-7-11-22>)
84. Field JK, Dekoning H, Oudkerk M, et al. Implementation of lung cancer screening in Europe: challenges and potential solutions: summary of a multidisciplinary roundtable discussion. *ESMO Open*. 2019;4(5): e000577.
85. Oudkerk M, Devaraj A, Vliegenthart R, et al. European position statement on lung cancer screening. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): e754–66.
86. Directorate-General for Health and Food Safety. Proposal for a Council Recommendation (CR) on strengthening prevention through early detection: A new approach on cancer screening replacing CR 2003/878/EC. 2022. (https://health.ec.europa.eu/publications/proposal-council-recommendation-cr-strengthening-prevention-through-early-detection-new-approach_en)
87. Poon C, Haderi A, Roediger A, Yuan M. Should we screen for lung cancer? A 10-country analysis identifying key decision-making factors. *Health Policy (New York)*. 2022; 126(9): 879–88.
88. Lung Cancer Policy Network. Interactive map of lung cancer screening (first edition). 2022. (<https://www.lungcancerpolicynetwork.com/interactive-map-of-lung-cancer-screening/>)
89. van Meerbeeck JP, O’Dowd E, Ward B, et al. Lung cancer screening: new perspective and challenges in Europe. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9): 2343.
90. Behr CM, Koffijberg H, Degeling K, et al. Can we increase efficiency of CT lung cancer screening by combining with CVD and COPD screening? Results of an early economic evaluation. *Eur Radiol*. 2022; 32(5): 3067–75.
91. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol*. 2020; 30(6): 3277–94.
92. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv1–21.
93. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *CMAJ*. 2016; 188(6): 425–32.
94. American Lung Association. Should my patient be screened for lung cancer? (<https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/screening-resources/should-my-patient-be-screened>)
95. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, 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(1): 33–8.

96. American Cancer Society. Lung cancer screening guidelines. (<https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-prevention-early-detection-guidelines/lung-cancer-screening-guidelines.html>)
97. Tammemägi MC. Selecting lung cancer screenees using risk prediction models-where do we go from here. *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7(3): 243–53.
98. 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): 270–6.
99. Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med.* 2013; 368(8): 728–36.
100. Bach PB, Kattan MW, Thornquist MD, et al. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(6): 470–8.
101. Katki HA, Kovalchik SA, Berg CD, et al. Development and validation of risk models to select ever-smokers for CT lung cancer screening. *JAMA.* 2016; 315(21): 2300–11.
102. Fricker J. Lung cancer screening: 2022 could be a turning point for Europe. *Cancerworld Magazine.* 2022. (<https://cancerworld.net/lung-cancer-screening-2022-could-be-a-turning-point-for-europe/>)
103. Rzyman W, Szurowska E, Adamek M. Implementation of lung cancer screening at the national level: Polish example. *Transl Lung Cancer Res.* 2019; 8(Suppl 1): S95–105.
104. Májek O, Koziar Vašáková M, Čierna Peterová I, et al. Early detection programme for lung cancer. Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic, Prague. 2022. (<https://prevenceproplice.cz/en/about/>)
105. Canadian Partnership Against Cancer. Lung cancer screening in Canada: 2021/2022. 2022. (<https://www.partnershipagainstcancer.ca/topics/lung-cancer-screening-in-canada-2021-2022/pilots-and-studies/>)
106. BC Cancer. BC Cancer lung screening standards and protocols. 2022. (<http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/Lung-Screening-Standards-Protocols.pdf>)
107. NHS England. Targeted screening for lung cancer with low radiation dose computed tomography. 2022. (<https://www.england.nhs.uk/publication/targeted-screening-for-lung-cancer/>)
108. Australian Government MSAC. Public Summary Document application no. 1699 – national lung cancer screening program. 2022. ([http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C77B956C49CD6841CA25876D000392DF/\\$File/1699 - Final PSD_Mar-Apr2022_v2redacted.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C77B956C49CD6841CA25876D000392DF/$File/1699 - Final PSD_Mar-Apr2022_v2redacted.pdf))
109. ten Haaf K, Jeon J, Tammemägi MC, et al. Risk prediction models for selection of lung cancer screening candidates: A retrospective validation study. *PLoS Med.* 2017; 14(4): e1002277.
110. Katki HA, Kovalchik SA, Petitto LC, et al. Implications of nine risk prediction models for selecting ever-smokers for computed tomography lung cancer screening. *Ann Intern Med.* 2018; 169(1): 10–9.
111. Kats DJ, Adie Y, Tlimat A, et al. Assessing different approaches to leveraging historical smoking exposure data to better select lung cancer screening candidates: a retrospective validation study. *Nicotine & Tobacco Research.* 2021; 23(8): 1334–40.

112. Li K, Hüsing A, Sookthai D, et al. Selecting high-risk individuals for lung cancer screening: A prospective evaluation of existing risk models and eligibility criteria in the German EPIC cohort. *Cancer Prev Res.* 2015; 8(9): 777–85.
113. Tammemägi MC, Darling GE, Schmidt H, et al. Selection of individuals for lung cancer screening based on risk prediction model performance and economic factors – The Ontario experience. *Lung Cancer.* 2021; 156: 31–40.
114. Tammemägi MC, Ruparel M, Tremblay A, et al. USPSTF2013 versus PLCO_{m2012} lung cancer screening eligibility criteria (International Lung Screening Trial): interim analysis of a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(1): 138–48.
115. Pasquinelli MM, Tammemägi MC, Kovitz KL, et al. Risk prediction model versus United States Preventive Services Task Force lung cancer screening eligibility criteria: reducing race disparities. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(11): 1738–47.
116. Pu CY, Lusk CM, Neslund-Dudas C, et al. Comparison between the 2021 USPSTF lung cancer screening criteria and other lung cancer screening criteria for racial disparity in eligibility. *JAMA Oncol.* 2022; 8(3): 374–82.
117. Weber M, Yap S, Goldsbury D, et al. Identifying high risk individuals for targeted lung cancer screening: Independent validation of the PLCO_{m2012} risk prediction tool. *Int J Cancer.* 2017; 141(2): 242–53.
118. Tammemägi MC, Church TR, Hocking WG, 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. *PLoS Med.* 2014; 11(12): e1001764.
119. Toumazis I, Cao P, de Nijs K, et al. Risk model-based lung cancer screening. *Ann Intern Med.* 2023; 176(3): 320-332.
120. Tækker M, Kristjánsdóttir B, Graumann O, et al. Diagnostic accuracy of low-dose and ultra-low-dose CT in detection of chest pathology: a systematic review. *Clin Imaging.* 2021; 74: 139–48.
121. Huber A, Landau J, Ebner L, Bütikofer Y, et al. Performance of ultralow-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(10): 3643–52.
122. Schreuder A, Scholten ET, van Ginneken B, Jacobs C. Artificial intelligence for detection and characterization of pulmonary nodules in lung cancer CT screening: ready for practice? *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(5): 2378–88.
123. Liu B, Chi W, Li X, et al. Evolving the pulmonary nodules diagnosis from classical approaches to deep learning-aided decision support: three decades’ development course and future prospect. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020; 146(1): 153–85.
124. Hsu HH, Ko KH, Chou YC, et al. Performance and reading time of lung nodule identification on multidetector CT with or without an artificial intelligence-powered computer-aided detection system. *Clin Radiol.* 2021; 76(8): 626.e23-626.e32.
125. Silva M, Milanese G, Ledda RE, et al. Screen-detected solid nodules: from detection of nodule to structured reporting. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(5): 2335.
126. Li L, Liu Z, Huang H, et al. Evaluating the performance of a deep learning-based computer-aided diagnosis (DL-CAD) system for detecting and characterizing lung nodules: Comparison with the performance of double reading by radiologists. *Thorac Cancer.* 2019; 10(2): 183–92.

127. Cho J, Kim J, Lee KJ, et al. Incidence lung cancer after a negative CT Screening in the National Lung Screening Trial: deep learning-based detection of missed lung cancers. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 1–9.
128. Liang M, Tang W, Xu DM, et al. Low-dose CT screening for lung cancer: computer-aided detection of missed lung cancers. *Radiology.* 2016; 281(1): 279–88.
129. Snoeckx A, Franck C, Silva M, et al. The radiologist’s role in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(5): 2356.
130. van Riel SJ, Jacobs C, Scholten ET, et al. Observer variability for Lung-RADS categorisation of lung cancer screening CTs: impact on patient management. *Eur Radiol.* 2019; 29(2): 924–31.
131. Nair A, Bartlett EC, Walsh SLF, et al. Variable radiological lung nodule evaluation leads to divergent management recommendations. *Eur Respir J.* 2018; 52(6): 1–12.
132. Binczyk F, Prazuch W, Bozek P, Polanska J. Radiomics and artificial intelligence in lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res.* 2021; 10(2): 1186–99.
133. Guo J, Wang C, Xu X, et al. DeepLN: an artificial intelligence-based automated system for lung cancer screening. *Ann Transl Med.* 2020; 8(18): 1126–1126.
134. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 910–9.
135. Baldwin DR, Gustafson J, Pickup L, et al. External validation of a convolutional neural network artificial intelligence tool to predict malignancy in pulmonary nodules. *Thorax.* 2020; 75(4): 306–12.
136. Buckeye A, Kriss J, BoozAllen J, et al. Data Science Bowl 2017. 2017. (<https://www.kaggle.com/competitions/data-science-bowl-2017/overview>)
137. Liao F, Liang M, Li Z, et al. Evaluate the malignancy of pulmonary nodules using the 3-D Deep Leaky Noisy-OR Network. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst.* 2019; 30(11): 3484–95.
138. Jacobs C, Setio AAA, Scholten ET, et al. Deep learning for lung cancer detection on screening CT scans: results of a large-scale public competition and an observer study with 11 radiologists. *Radiol Artif Intell.* 2021;3(6): e210027.
139. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, et al. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med.* 2019; 25(6): 954–61.
140. Zhang C, Sun X, Dang K, et al. Toward an expert level of lung cancer detection and classification using a Deep Convolutional Neural Network. *Oncologist.* 2019; 24(9): 1159–65.
141. Venkadesh KV, Setio AAA, Schreuder A, et al. Deep learning for malignancy risk estimation of pulmonary nodules detected at low-dose screening CT. *Radiology.* 2021; 300(2): 438–47.
142. Lv W, Wang Y, Zhou C, et al. Development and validation of a clinically applicable deep learning strategy (HONORS) for pulmonary nodule classification at CT: A retrospective multicentre study. *Lung Cancer.* 2021; 155: 78–86.
143. Obuchowski NA, Bullen JA. Statistical considerations for testing an AI algorithm used for prescreening lung CT images. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;16: 100434.
144. Wormanns D, Beyer F, Diederich S, et al. Diagnostic performance of a commercially available computer-aided diagnosis system for automatic detection of pulmonary nodules: comparison with single and double reading. *Rofo.* 2004; 176(7): 953–8.

145. American College of Radiology. Lung-RADS Version 1.1. (<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/LungRADSAssessmentCategoriesv1-1.pdf>)
146. Chung K, Jacobs C, Scholten ET, et al. Lung-RADS category 4X: does it improve prediction of malignancy in subsolid nodules? *Radiology*. 2017; 284(1): 264–71.
147. Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer*. 2006; 54(2): 177–84.
148. Shao J, Wang G, Yi L, et al. Deep learning empowers lung cancer screening based on mobile low-dose computed tomography in resource-constrained sites. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022;27(7): 212.
149. ClinicalTrials.gov. Lung cancer screening with low-dose CT scan in women: implementation study (CASCADE). 2022. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195385>)
150. Zhang K, Chen K. Artificial intelligence: opportunities in lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2022; 34(1): 44–53.
151. Liu JA, Yang IY, Tsai EB. Artificial intelligence (AI) for lung nodules, from the AJR special series on AI applications. *AJR Am J Roentgenol*. 2022; 219(5): 703–12.
152. Ziegelmayer S, Graf M, Makowski M, et al. Cost-effectiveness of artificial intelligence support in computed tomography-based lung cancer screening. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7): 1729.
153. Yousaf-Khan U, van der Aalst C, de Jong PA, et al. Final screening round of the NELSON lung cancer screening trial: the effect of a 2.5-year screening interval. *Thorax*. 2017; 72(1): 48–56.
154. Sverzellati N, Silva M, Calareso G, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening: comparison of performance between annual and biennial screen. *Eur Radiol*. 2016; 26(11): 3821–9.
155. Schabath MB, Massion PP, Thompson ZJ, et al. Differences in patient outcomes of prevalence, interval, and screen-detected lung cancers in the CT arm of the National Lung Screening Trial. *PLoS One*. 2016; 11(8): 159880.
156. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, 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(5): 311–20.
157. Toronto Central Regional Cancer Program. Lung cancer screening. (<https://www.trcp.ca/en/screening/screening-programs/Pages/lung.aspx>)
158. Medicare. Lung cancer screening coverage. 2022. (<https://www.medicare.gov/coverage/lung-cancer-screenings>)
159. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, et al. Lung cancer screening registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21(3): e206–11.
160. Fedewa SA, Bandi P, Smith RA, et al. Lung cancer screening rates during the COVID-19 pandemic. *Chest*. 2022; 161(2): 586.
161. Quaife SL, Ruparel M, Dickson JL, et al. Lung screen uptake trial (LSUT): Randomized controlled clinical trial testing targeted invitation materials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(8): 965–75.
162. Laisaar T, Lelebina L, Sarana B, et al. P2.16-51 Nationwide trends in surgical treatment of lung cancer in Estonia, 2000–2015. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): S851–2.

163. Statistikaamet. RV045: oodatav eluiga sünnimomendil ja elada jäänud aastad soo ja vanuse järgi. Statistika andmebaas. (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__demograafilised-pehinaitajad/RV045)
164. American College of Radiology. Lung-RADS® 2022. 2022. (<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS-2022.pdf>)
165. American College of Radiology. ACR® lung cancer screening CT incidental findings. Quick reference guide. 2022. (<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Lung-Cancer-Screening-Resources/LCS-Incidental-Findings-Quick-Guide.pdf>)
166. Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008; 122(1): 155–64.
167. Tervise Arengu Instituut. ET101: Suitsetamine soo ja vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__05Uuringud__01ETeU__10Suitsetamine/ET101.px/)
168. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 1342–50.
169. Tervise Arengu Instituut. Vähitõrje tegevuskava 2021–2030. Tallinn: Sotsiaalministeerium, Tervise Arengu Instituut. 2021. (https://tai.ee/sites/default/files/2021-05/V%C3%A4hit%C3%B5rje_tegevuskava_2021%E2%80%932030.pdf)
170. Gellert C, Schöttker B, Brenner H. Smoking and all-cause mortality in older people: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(11): 837–44.
171. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring. 2012. (https://intra.tai.ee/images/prints/documents/136479842690_TKU_2012.pdf)
172. Tramontano AC, Schrag DL, Malin JK, et al. Catalog and comparison of societal preferences (utilities) for lung cancer health states. *Med Decis Making*. 2015; 35(3): 371–87.
173. Blom EF, ten Haaf K, de Koning HJ. Systematic review and meta-analysis of community- and choice-based health state utility values for lung cancer. *Pharmacoeconomics*. 2020; 38(11): 1187–200.
174. Gareen IF, Duan F, Greco EM, et al. Impact of lung cancer screening results on participant health-related quality of life and state anxiety in the National Lung Screening Trial. *Cancer*. 2014; 120(21): 3401–9.
175. Riigi Teataja. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/129122022044>)
176. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa 2021. aasta majandusaasta aruanne. 2022. (https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Haigekassa_aastaruanne_2021.pdf)
177. Bruder C, Bulliard JL, Germann S, et al. Estimating lifetime and 10-year risk of lung cancer. *Prev Med Rep*. 2018; 11: 125.
178. Villeneuve P, Mao Y. Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. *Can J Public Health*. 1994; 85(6): 385–8.

179. Tervise Arengu Instituut. VSR23: Jämesoolevähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus uuringuga maakonna ja soo järgi. Tervisestatistika ja tervisuuringute andmebaas. (https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__07Soeluuringud/VSR23.px/)
180. Sturza J. A review and meta-analysis of utility values for lung cancer. *Med Decis Making*. 2010; 30(6): 685–93.
181. Statistikaamet. RV021: Rahvastik soo ja vanuserühma järgi, 1. jaanuar. Statistika andmebaas. (https://andmed.stat.ee/et/stat/rahvastik__rahvastikunaitajad-ja-koosseis__rahvaarv-ja-rahvastiku-koosseis/RV021)
182. Grover H, King W, Bhattarai N, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of screening for lung cancer with low dose computed tomography. *Lung Cancer*. 2022; 170: 20–33.
183. Peters JL, Snowsill TM, Griffin E, et al. Variation in model-based economic evaluations of low-dose computed tomography screening for lung cancer: a methodological review. *Value Health*. 2022; 25(4): 656–65.
184. Fabbro M, Hahn K, Novaes O, et al. Cost-effectiveness analyses of lung cancer screening using low-dose computed tomography: a systematic review assessing strategy comparison and risk stratification. *Pharmacoecon Open*. 2022; 6(6): 773–86.
185. Jungblut L, von Garnier C, Puhan M, et al. The Swiss approach – feasibility of a national low-dose CT lung cancer screening program. *Swiss Med Wkly*. 2022; 152(15–16): w30154.
186. Wait S, Alvarez-Rosete A, Osama T, et al. Implementing lung cancer screening in Europe: taking a systems approach. *JTO Clin Res Rep*. 2022; 3(5): 100329.
187. IHE. Lungcancer i Sverige – En analys av sjukdomsbörda och värdet av tidigare detektion. (<https://ihe.se/publicering/sjukdomsborda-lungcancer/>)
188. Vogel-Claussen J, Lasch F, Bollmann BA, et al. Design and rationale of the HANSE study: a holistic German Lung Cancer Screening Trial using low-dose computed tomography. *RoFo*. 2022; 194(12): 1333–45.
189. Wormanns D, Kauczor HU, Antoch G, et al. Joint statement of the German Radiological Society and the German Respiratory Society on a quality-assured early detection program for lung cancer with low-dose CT. *Rofo*. 2019; 191(11): 993–7.
190. Ocak S, Tournoy K, Berghmans T, et al. Lung cancer in Belgium. *J Thorac Oncol*. 2021; 16(10): 1610–21.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH48 raporti uuendamise lähteülesanne

Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise efektiivsus ja kulutõhusus

Eesmärk: Uuendada TTH48 raportit eesmärgiga ajakohastada kopsuvähi sõeluuringu tervisekasu hinnangut uuemate teadusuuringute alusel ja hinnata sõeluuringu kulutõhusust ja eelarvemõju.

Taust: 2020. a koostati TTH48 raport, milles ei olnud aga hinnatud kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusust Eestis. Samuti on vahepeal ilmunud uuemat teaduskirjandust, ning on läbi viidud kopsuvähi sõeluuringu teostatavuse uuring, milles osales 3 Tartu maakonna perearstikeskust. Täiendavalt on käesoleval aastal planeeritud läbi viia piirkondlik pilootprojekt Tartu maakonnas.

Madaladoosiline kompuutertomograafia on ressursimahukas uuring ja nii radioloogide inimressurss kui ka aparatuuri ressurss on piiratud. Seetõttu on arendamisel AI (ingl *artificial intelligence*) tehnoloogiad, mille kasutuselevõtuga on võimalik optimeerida madaladoosilise kompuutertomograafilise uuringu läbiviimiseks kuluvat ressursi.

Teema olulisus: 2022. aastal on plaanis läbi viia maakondlik kopsuvähi sõeluuringu pilootprojekt ning selle tulemuste põhjal teha järgmiseid samme riikliku sõeluuringuprogrammi rakendamise suunas. Tegu ei ole odava sõeluuringuprogrammiga ning seetõttu vajab hindamist säärase sõeluuringuprogrammi rakendamise kulutõhusus Eestis, mida TTH48 raportis ei olnud välja arvatud.

Tehnoloogiad:

Käesoleva teema kontekstis on hinnatavateks tervisetehnoloogiaks madaladoosilisel kompuutertomograafilisel rindkereuuringul põhinev kopsuvähi sõeluuring. Lisaks antakse ülevaade olemasolevast tõendusest tehisintellekti rakendamisel kopsuvähi sõeluuringus.

Sihtrühm: endised ja praegused suitsetajad

Uurimisküsimused:

1. Milline on ajakohastatud tõendus madaladoosilise kompuutertomograafilise uuringu valiidsuse ja efektiivsuse kohta kopsuvähi organiseeritud sõeluuringus?

Lahendus: ajakohastatud teaduskirjanduse ülevaade kopsuvähi sõeluuringu tundlikkuse, spetsiifilisuse ja kliinilise efektiivsuse (avaldumus staadiumite lõikes, suremus) kohta.

2. Milline on olemasolev tõendus tehisintellekti kasutamiseks kopsuvähi sõeluuringus?

Lahendus: teaduskirjanduse ülevaade.

3. Milline on kopsuvähi sõeluuringu rakendamise praktika ja sellest tulenev tervisekasu teiste riikide kogemuse põhjal?

Lahendus: ülevaade sõeluuringu korraldusest ja tulemustest teiste riikide praktika alusel

4. Milline on olemasolev tõendus ja kliiniline konsensus sõeluuringu optimaalse sihtrühma, intervalli ja hõlmatuse osas?

Lahendus: ülevaade teadusuuringutest ja ravijuhistest.

5. Milline on sõeluuringul avastatud teiste haiguste (emfüseem, koronaarateroskleroos, muud kasvajakasvajaad jne) osakaal ja varase avastamisega seotud tervisekasu?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest, Eesti ja teiste riikide praktikast.

6. Milline on olemasolev tõendus kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe kohta?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest.

7. Milline on kopsuvähi sõeluuringu kulutõhusus Eestis ja millised tegurid seda enim mõjutavad?

Lahendus: Kulutõhususe hinnang Eesti andmetel koos tundlikkuse analüüsiga.

8. Milline on soovitatav sõeluuringu korraldus Eestis?

Lahendus: hinnangu tulemustel põhinev ekspertsoovitus.

9. Milline on kopsuvähi sõeluuringu eelarvemõju Eestis?

Lahendus: eelarvemõju hinnang Eesti andmetel

Oodatavad tulemused:

TTH48 raport uuendatakse olemasoleva teaduskirjanduse ja Eesti andmete põhjal. Arvutatakse välja kopsuvähi sõeluuringuprogrammi kulutõhusus Eesti kontekstis ning antakse soovitus selle rakenduseks Eestis. Leitakse vastused kõigile eelpoolkirjeldatud uurimisküsimustele.

Lisa 2. Raporti metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Teadusuuringute otsing kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse kohta ja uuringute analüüs

Teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2022. aasta juulis andmebaasis PubMed. Otsisõnu ja MESH-termineid kombineeriv päring koostati uuringute leidmiseks, mis käsitlesid kliiniliste sõeluuringute tervisekasu: (((((((lung[Title/Abstract]) OR (pulmon*[Title/Abstract])) AND (cancer*[Title/Abstract])) OR (neopla*[Title/Abstract])) OR (tumo?r*[Title/Abstract])) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Lung Neoplasms"[Mesh]) AND (LDCT[Title/Abstract] OR low-dose CT[Title/Abstract] AND (screen*[Title/Abstract] OR "Mass Screening"[Mesh]) AND (2017:2022[pdat]) AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter]) AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter]) AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter]) AND (clinical trial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR systematic review[Filter])

Otsing andis tulemuseks 78 viidet. Raportisse kaasati juhuslikustatud kontrolluuringud, milles 1) diagnostikameetodiks oli MDKT uuring, 2) võrreldav sekkumine oli muu uuring või üldse mitte uurimine, 3) esitatud oli info vähemalt ühe valitud tulemusnäitaja kohta. Suremuse ja kopsuvähi avaldumuse ülevaatesse kaasati 11 juhuslikustatud kontrolluuringut.

Raportisse kaasatud uuringute tulemusnäitajad agregeeriti metaanalüüsis riskisuhtena (ingl *risk ratio*, RR) kasutades Mantel-Haenszel meetodit ja juhuslike efektidega mudelit. Statistilist heterogeensust hinnati I^2 statistiku abil. Metaanalüüs tehti programmis RevMan 5.3.

Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe uuringute ülevaade

Kopsuvähi sõeluuringu kulutõhususe ülevaate uuendamiseks tehti 19.09.2022 otsing andmebaasis Pubmed, kasutades 2020. aasta raportis kasutatud otsistrateegiat: (((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])).

Eesmärk oli leida uuringud, kus: 1) sõeluuringu sihtrühm oli kõrge kopsuvähi riskiga inimesed, 2) sõeluuringu strateegiaid võrreldi sõeluuringu puudumisega ja 3) tervisetulemeid mõõdeti kvaliteetsetes eluaastates.

Päringu tulemuseks saadi 472 kirjet, neist 105 olid avaldatud 2020. aastal või hiljem. Viimastest osutus 79 sobimatuks pealkirja ja lühikokkuvõtte alusel ja 14 peale artikli sisuga tutvumist, 4 uuringut sisaldasid juba 2020. aasta raportis. Üks uutest uuringutest põhines juba varem avaldatud kulutõhususe analüüsil. Otsingu käigus leitud 2022. aasta süstemaatilistest ülevaadetest (182–184) leiti veel kaks uuringut. Korduspäring tehti 31.03.2023, mille käigus leiti üks uus sobiv uuring. Seega leiti kokku kümme uut kulutõhususe uuringut.

Kuna ajakohase tõenduse hulk oli piisav, otsustati siinse raporti ülevaatesse kaasata vaid uuemad, alates 2015. aastast avaldatud uuringud, kuna vanemate artiklite uuringumetoodika kirjeldus ja/või järeldused kulutõhususe kohta olid sageli ebapiisavad. Samuti jäeti ülevaatest kõrvale uuringud, kus tervisetulemeid väljendati vaid eluaastates ja mitte kvaliteetsetes eluaastates, erinevalt 2020. aasta raportiga.

Uuringutest koguti infot uuringupüstituse (riik, sihtrühma ja sekkumise kirjeldus), modelleerimismetoodika (aja- ja analüüsiperspektiiv, mudeli tüüp, diskontomäär, kulude aasta, mudelisse kaasatud sõeluuringu kahjud) ja tulemuste (täiendkulu tõhususe määr(ad), kulutõhususe piirmäär, uuringu järeldus kulutõhususe kohta) kohta. Uuringutulemusena toodi välja sõeluuringu strateegia(te) täiendkulu tõhususe määr(ad) võrreldes sõeluuringu puudumisega, mis konverteeriti parema võrreldavuse eesmärgil Euroopa Keskpanga 29.09.2022 kursi alusel eurodesse. Sõeluuringu strateegiat loeti kulutõhusaks, kui selle täiendkulu tõhususe määr oli allpool kulutõhususe piirmäära, selle puudumisel võeti aluseks artikli järeldus kulutõhususe kohta.

Teadusuuringute otsing kopsuvähi sõeluuringu sihtrühma valikukriteeriumide valiidsuse kohta

Tõendusmaterjali otsiti süstemaatiliselt andmebaasist PubMed kasutades otsistrateegiat: (((("lung cancer"[Title/Abstract] AND "screening"[Title/Abstract]) OR "lung cancer screening"[Title/Abstract]) AND (((((risk prediction[Title/Abstract]) OR (risk assessment[Title/Abstract])) OR (model*[Title/Abstract])) OR (modelling[Title/Abstract])) OR (eligibility[Title/Abstract]))) AND ((sensitivity[Title/Abstract] OR specificity[Title/Abstract] OR predictive value[Title/Abstract]) OR (validation[Title/Abstract]))

Iga kaasatud riskihindamise mudeli kohta otsiti tõendusmaterjali vastava mudeli märksõnade järgi. Kaasati kõik uuringud, kus hinnati selle raporti seisukohast oluliste mudelite ning vanuse ja suitsetamiskäitumisel põhinevate kaasamiskriteeriumite valiidsust.

Lisa 3. Lisainfo kopsuvähi sõeluuringu efektiivsuse kohta

Tabel L3.1. Metaanalüüsidesse kaasatud uuringute tulemuste avaldamisaasta

	Agrawal jt 2022 (33)	Field jt 2021 (34)	Hunger jt 2021 (31)	Ebell jt 2020 (29)	Hoffman jt 2020 (30)	Sadate jt 2020 (32)
DANTE	2015	2015	2015	2015	2015	2015
DEPISCAN	2007	– ^b	2007	– ^b	– ^b	– ^b
DLCST	2016	2016	2016	2016	2016	2016
ITALUNG	2017	2019	2017	2017	2017	2017
LSS	2018	2018	2018	2018	2018	– ^a
LUSI	2020	2020	2020	2020	2020	2020
MILD	2019	2019	2019	2019	2019	2019
NELSON	2020	2020	2020	2020	2020	2020
NLST	2011	2019	2019	2011	2013	2013
Hiina	2018	– ^c	– ^a	– ^a	2018	– ^a
UKLS	– ^b	2020	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
Kokku uuringuid	10	9	9	8	9	7

Märkused: ^a info puudub väljajätmise põhjuse kohta, ^b sobivad tulemusnäitajad puudusid, ^c ebapiisav jälgimisaeg

Tabel L3.2. Kopsuvähi sõeluuringu suremus ja avaldumus metaanalüüside kaupa

Meta- analüüs	Kopsuvähi suremus			Üldsuresus			Kopsuvähi avaldumus		
	RR (95% CI)	N	I ² (%)	RR (95% CI)	N	I ² (%)	RR (95% CI)	N	I ² (%)
Agrawal jt 2022 (33)	0,86 (0,75–0,98)	8	28	0,96 (0,92–1,01)	8	5	1,76 (1,14–2,72)	10	87
Field jt 2021 (34)	0,84 (0,76–0,92)	9	14	0,97 (0,94–1,00)	9	0	–	–	–
Hunger jt 2021 (31)	0,88 (0,79–0,97)	8	17	0,98 (0,95–1,02)	8	3	1,26 (1,10–1,45)	9	–
Ebell jt 2020 (29)	0,81 (0,74–0,89)	8	0	0,96 (0,92–1,01)	8	0	1,25 (1,02–1,55)	5	67
Hoffman jt 2020 (30)	0,84 (0,75–0,93)	9	0	0,96 (0,91–1,01)	8	0	–	–	–
Sadate jt 2020 (32)	0,83 (0,76–0,91)	7	0	0,96 (0,92–1,00)	7	0	–	–	–
Raporti metaanalüüs	0,81 (0,74–0,88)	10	0	0,95 (0,91–0,99)	9	1	1,32 (1,11–1,56)	11	78

Märkused: CI – usaldusintervall, I² – statistik, mis väljendab uuringutulemuste heterogeensust skaalal 0–100%, N – uuringute arv, RR – riskisuhe.

Tabel L3.3. Staadiuminihe juhuslikustatud kontrolluuringutes

Uuring	MDKT uuringu rühm, %				Kontrollrühm, %				MDKT uuringu rühm, sõeluuringus leitud vähid, %			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
DANTE 2015 (35)	48	7	18	27	24	8	18	50	–	–	–	–
DEPISCAN 2007 (14)	38	0	50	13	100	0	0	0	–	–	–	–
DLCST 2016 (19)	50	4	23	23	16	4	18	63	–	–	–	–
Hiiina 2018 (26)	96	2	2	0	20	30	10	40	96	2	2	0
ITALUNG 2019 (37)	35	8	15	42	16	10	14	60	61	13	11	16
LSS 2005 (12)	50	8	29	13	44	6	28	22	50	8	31	11
LUSI 2020 (23)	57	8	14	20	9	14	32	45	57	8	14	20
MILD 2019 (36)	50	4	16	30	22	8	17	53	–	–	–	–
NELSON 2020 (6)	43	9	19	29	14	10	27	48	63	10	17	10
NLST 2019 (38)	42	9	19	30	30	10	21	39	63	7	17	13
UKLS 2021 (34)	64	13	13	10	22	11	18	49	64	19	12	5
KOKKU	45	9	18	28	26	10	21	42	64	8	16	12

Märkus: MDKT – madaladoosiline kompuutertomograafia

Lisa 4. Kulutõhususe uuringute metoodika kirjeldus

Autor, publitseerimisaasta	Analüüsi-perspektiiv	Mudel	Aja-perspektiiv	Diskonto-määr	Kulude aasta	Mudelisise kaasatud?				
						Valepositiivsus	Ülediagnoosimine	Radiatsioonist tingitud vähid	Diagnostikast tingitud tüsistused	Kaasuvad leiud
* Nagy jt 2023 (71)	–	Markovi mudel	eluiga	3,7	2021	jah	jah	–	–	–
* Al-Khayat jt 2022 (60)	tervishoiusektor	Markovi mudel	eluiga	4/1,5 ^a	–	jah	ei	ei	–	–
* Kim jt 2022 (72)	ühiskond	Markovi mudel	eluiga	5	2015	ei	–	–	–	–
* Zhao jt 2022 (61)	ühiskond	Markovi mudel	eluiga	5	2021	jah	–	ei	–	–
* Yuan jt 2022 (62)	tervishoiusektor	Markovi mudel	50 a	3	2020	jah	jah	jah	–	–
* Yuan jt 2022 (63)	tervishoiusektor	mikrosimulatsioon	45 a	3	2020	jah	jah	jah	–	–
* Diaz jt 2021 (73)	ühiskond	mikrosimulatsioon	kuni 80a-ni	3	2017	–	ei	–	–	–
* Esmaeili jt 2021 (70)	tervishoiusektor	Markovi mudel	–	3,5	–	jah	jah	–	–	–
* Gomez-Carballo jt 2021 (64)	tervishoiusektor	Markovi mudel	eluiga	3	2020	jah	–	–	–	–
* Sun jt 2021 (65)	tervishoiusektor	Markovi mudel	kuni 75a-ni	3	2018	jah	jah, TA-s	ei	–	ei
Jaine jt 2020 (66)	tervishoiusektor	Markovi mudel	eluiga	3	2011	jah	ei	–	jah	jah, kulud
Veronesi jt 2020 (57)	maksumaksja	otsustuspuu	5 a	3	–	jah	–	–	–	–
Criss jt 2019 (74)	tervishoiusektor	mikrosimulatsioon	45 a	3	2018	–	– ^b	– ^b	–	– ^b
Toumazis jt 2019 (67)	riiklik rahastaja	mikrosimulatsioon	eluiga	3	2018	jah	jah	–	–	ei
Hinde jt 2018 (55)	tervishoiusektor	otsustuspuu	eluiga	3,5	2015	jah	–	–	–	–
Hofer jt 2018 (59)	riiklik rahastaja	Markovi mudel	15 a	3	2016	jah	ei	ei	–	–
Snowsill jt 2018 (54), Griffin jt 2020 (53)*	tervishoiusektor	mikrosimulatsioon	eluiga	3,5	2016	jah	jah	ei	–	ei
Wade jt 2018 (58)	tervishoiusektor	uuring + elulemuse ekstrapoleerimine	10 a	5	2015	jah	–	ei	–	kulud TA-s
Cressman jt 2017 (56)	riiklik rahastaja	Markovi mudel	eluiga	3	2015	–	jah, TA-s	–	–	kulud TA-s
Yang jt 2017 (68)	riiklik rahastaja	otsustuspuu	eluiga	3	2013	jah	ei	jah	jah	–
Field jt 2016 (52)	tervishoiusektor	otsustuspuu	eluiga	–	2011	jah	ei	–	jah	–
Goffin jt 2015 (69)	riiklik rahastaja	mikrosimulatsioon	eluiga	3	2008	jah	jah	ei	–	–

Märkused: ^a diskontomäär erines kulude ja tervisetulemite lõikes, ^b võrreldi erinevaid mudeleid, TA – tundlikkuse analüüs, – info puudub. Tärniga uued uuringud võrreldes 2020. aasta raportiga

Lisa 5. Kopsuvähi sõeluuringu juhendite kokkuvõte

Juhend	Juhend ja soovitus TTH48-s (2)			Juhend ja soovitus TTH63-s		
	Aasta	Sõeluuringu sihtrühm	Intervall	Aasta	Sõeluuringu sihtrühm	Intervall
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2019	a) 55–74 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a b) ≥ 50 -a; 20 p/a; 6-a risk $\geq 1,3\%$	1 aasta	2022 (50)	≥ 50 a; ≥ 20 p/a Sõeluuringus osalemise otsuseni jõudmiseks võib kasutada riskikalkulaatoreid, näiteks PLCO _{m2012}	1 aasta
US Preventive Services Task Force (USPSTF)	2014, 2020	55–80 a; ≥ 20 p/a, ≤ 15 a	1 aasta	2021 (51)	50–80 a; ≥ 20 p/a, ≤ 15 a	1 aasta
American Academy of Family Physicians (AAFP)	2013	Ei anna sõeluuringu kohta soovitusi.		2021 (48)	50–80 a; ≥ 20 p/a, ≤ 15 a	1 aasta
The American College of Chest Physicians (CHEST)	–	–	–	2021 (49)	a) 55–77 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a (<i>tugev soovitus</i>) b) 50–80 a; ≥ 20 p/a, ≤ 15 a (<i>nõrk soovitus</i>) c) ülejäänud, kellele prognoositakse sõeluuringust suurt kasu valideeritud riskihinnangute tulemusel ja eeldatava eluea hinnangute põhjal või lisandunud eluaastate arvutuste põhjal (<i>nõrk soovitus</i>)	1 aasta
American Lung Association (ALA)	2017	55–80 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a	1 aasta	Soovitus veebilehel (94)	50–80 a; ≥ 20 p/a, ≤ 15 a	Soovitus puudub
American Cancer Society (ACS)	2013	55–74 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a	1 aasta	Soovitus veebilehel (96)	Ravijuhend uuendamisel; ACS soovitab seni järgida USPSTF, AAFP ja CHEST soovitusi	
European Society of Medical Oncology (ESMO)	2014	55–74 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a	Soovitus puudub	2017 (92)	Soovitused on samad	
American Association of Thoracic Surgery (AATS)	2012	a) 55–79 a; ≥ 30 p/a b) > 50 -a igapäevane suitsetaja, kopsuvähi risk $\geq 5\%$	1 aasta	Ei ole uuendatud		
American College of Chest Physicians (ACCP) / American Society of Clinical	2012	55–74 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a	1 aasta	Ei ole uuendatud		

Juhend	Juhend ja soovitus TTH48-s (2)			Juhend ja soovitus TTH63-s		
	Aasta	Sõeluuringu sihtrühm	Intervall	Aasta	Sõeluuringu sihtrühm	Intervall
Oncology (ASCO) / American Thoracic Society (ATS)						
Canadian Task Force on Periodic Health Care (CTFPHC)	2016	55–74 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a	1 aasta	Ei ole uuendatud		
Euroopa Liidu seisukohadokument	2017	Soovitab sõeluuringut, kaasamiskriteeriume ega intervalli pole välja toodud		Ei ole uuendatud		
The European Respiratory Society (ERS) / European Society of Radiology (ESR)	2015, 2020	55–80 a; ≥ 30 p/a, ≤ 15 a. Soovitab kasutada riskihindamise mudeleid.	Soovitus puudub	Ei ole uuendatud		

Lisa 6. Teiste riikide kopsuvähi sõeluuringu programmid

Allolevas tabelis on esitatud sõeluuringuprogrammide ülevaade nende riikide kohta, milles sõeluuring on üleriiklik või piirkondlik või käimas on pilootprojekt. Eesti pilootprojekti kirjeldus on esitatud ptk-s 4.2. Tabeli järel on lühidalt tutvustatud teiste riikide samme kopsuvähi sõeluuringu rakendamisel.

Riik, uuringu tüüp	Eelnenud tegevused	Sihtrühma vanusepiirid	Sihtrühma suitsetamis-käitumine või kopsuvähi risk	Intervall	Kaasamine
Horvaatia, üleriiklik sõeluuring (2020–) (87, 102)	Puuduvad	50–75	Suitsetanud ≥ 30 p/a, loobunud ≤ 15 a tagasi	1 aasta, seejärel 2 aastat	Perearst teeb tavavisiidi käigus kindlaks, kas inimene kuulub sihtrühma ning sobivusel suunab sõeluuringukeskusesse
Poola, üleriiklik sõeluuring (2020–) (88, 103)	Pilootuuringud, teostatavuse uuring, kulutõhususe analüüs	50–75	Suitsetanud ≥ 20 p/a, loobunud ≤ 15 a tagasi	1 aasta	Perearst suunab kõrge riskiga patsiendid sõeluuringusse. Täpsem korraldus ei ole teada.
Tšehhi, üleriiklik sõeluuring (2022–) (88, 104)	Pilootuuring, teostatavuse uuring	55–74	Suitsetanud ≥ 20 p/a	1 või 2 aastat	Inimene peab pöörduma perearsti poole
Kanada, Ontario, piirkondlik sõeluuring (2021–) (88, 105, 157)	Pilootuuring, teostatavuse uuring	55–74	Suitsetanud ≥ 20 p/a või $PLCO_{m2012} \geq 2\%$	1 aasta	Perearst suunab kõnekeskusesse riski hindamisele või inimene ise pöördub (perearsti saatekiri vajalik). Toimub ka meediakampaania.
Kanada, Briti Columbia, piirkondlik sõeluuring (2022–) (88, 106)	Teostatavuse uuring, kulutõhususe analüüs	55–74	Suitsetanud ≥ 20 p/a või $PLCO_{m2012} \geq 1,5\%$	1 või 2 aastat	Perearst suunab kõnekeskusesse või inimesed helistavad ise kõnekeskusesse (perearsti saatekiri vajalik). Kõnekeskuses hinnatakse inimese vastavust sõeluuringu kriteeriumidele.
Kanada, Quebec, pilootuuring (2021–) (81, 105)	–	55–74	Suitsetanud ≥ 20 p/a, loobunud ≤ 15 a tagasi või $PLCO_{m2012} \geq 2\%$	1 aasta	Perearst, -õde või muu koolitatud perearstikeskuse töötaja suunab uuringukeskusesse, kus toimub täpsem hindamine. Inimesed võivad ise pöörduda sobivuse hindamiseks (vajalik saatekiri).

Riik, uuringu tüüp	Eelnenud tegevused	Sihtrühma vanusepiirid	Sihtrühma suitsetamis- käitumine või kopsuvähi risk	Intervall	Kaasamine
Kanada, Alberta, pilootuuring (2022–) (80, 88, 105)	Teostatavuse uuring	50–74	Suitsetanud ≥ 15 p/a või < 1 pakk päevas > 15 a või $PLCO_{m2012} \geq 1,5\%$	1 aasta	Perearst suunab uuringukeskusesse. Inimesed võivad ka ise pöörduda, aga vajavad perearsti saatetkirja.
USA, üleriiklik/piirkondlik ^a sõeluuring (2015–) (83, 88, 158)	Teostatavuse uuring	Medicare: 50–77 Medicaid: 50 või 55 ^b kuni 80	Medicare: suitsetanud ≥ 20 p/a, loobunud ≤ 15 a tagasi Medicaid: suitsetanud ≥ 20 või 30 p/a ^b , loobunud ≤ 15 a tagasi	1 aasta	Inimesed ise võivad pöörduda oma perearsti juurde või otse kindlustusandja juurde sooviga sõeluuringus osaleda. Enne sõeluuringus osalemist peab pöörduma oma (pere)arsti juurde nõustamise visiidile.
Suurbritannia, piirkondlik ^c pilootuuring (Lung Health Check) (2019–) (87, 107)	Pilootuuringud, teostatavuse uuringud, kulutõhususe analüüsid	55–75	Endine või praegune suitsetaja, kellel $LLP_{v2} \geq 2,5\%$ või $PLCO_{m2012} \geq 1,51\%$	1 aasta	Perearst võtab ühendust enda nimistu inimestega, kes võiks sõeluuringu sihtrühma kuuluda. Reklaamidega julgustatakse inimesi ise arsti poole pöörduma. Perearst hindab riskiskoori ja suunab suure riskiga inimesed MDKT-uuringule.
Austraalia, planeeritav üleriiklik sõeluuring (76, 88, 108)	Teostatavusuuringud, kulutõhususe analüüs	55–74 a või 50–74 a ja põlisrahva hulka kuuluv	Endine või praegune suitsetaja ja $PLCO_{m2012} \geq 1,51\%$	2 aastat	Erinevad kaasamise meetodid, et raskemini ligipääsetavad rühmad sõeluuringusse saada. Esimene kontakt on peamiselt perearst, kes hindab riskiskoori ning sobivusel suunab MDKT uuringule.

Märkused: ^a Medicare üleriigiline, Medicaid teatud piirkondades; ^b sõltuvalt piirkonnast; ^c üleriiklik aastaks 2024

Šveitsis hinnati sõeluuringu teostatavust teaduskirjanduse ning rahvusvaheliste ekspertidega ja erinevate osapooltega tehtud intervjuude ning töötubade põhjal. Käimas on pilootuuring, mille tulemusi veel avaldatud ei ole. (185)

Itaalias kavandatakse riiklikku sõeluuringuprogrammi suure kopsuvähi riskiga inimestele 18 keskuses üle riigi (186).

Rootsis on käimas teostatavusuuringud ning arutatakse riikliku sõeluuringuprogrammi käivitamise üle (187).

Saksamaal alustati 2021. aastal HANSE pilootprojektiga, mille eesmärk on välja selgitada parim meetoodika (sealhulgas inimeste kaasamise meetoodika) riikliku sõeluuringu korraldamiseks (188). Arutatakse riikliku sõeluuringu kavandamise üle. Tõenäoliselt võetakse kasutusele detsentraliseeritud lähenemine, kus sõeluuringuid pakutakse kas kogukonna- või haiglapõhistes radioloogiakliinikutes. MDKT leiu käsitus ja järelkontrollid toimuksid tsentraliseeritud kopsuvähi keskustes. Erialaseltsid on seisukohal, et esmased kutsed sõeluuringule peaksid väljastama pigem pulmonoloogid kui perearstid. (186, 189) Täpsemat sõeluuringu programmi ülesehitust inglise keeles avaldatud ei ole.

Prantsusmaal on lõppenud või käimas mitmed teostatavusuuringud, kuid riiklikku programmi seni ei ole kavandatud. 2022. aasta alguses kuulutati Prantsusmaal välja, et hakatakse kavandama pilootuuringut (87).

Belgias otsustab iga regioon eraldiseisvalt sõeluuringuprogrammi rakendamise üle. Käimas on kulutõhususe analüüs ning Flandria piirkonnas on plaanis sõeluuringu pilootuuringuga alustada. (190)

Hollandis on käimas piirkondlikku teostatavuse uuringud ning töörühm kavandab riiklikku sõeluuringut, kuid riiklikult ei ole sõeluuringule veel heakskiitu antud (186).

Hispaanias on käimas väikesemahulised uuringud, kuid riiklikku sõeluuringut ei kavandata (186).

Effectiveness and cost-effectiveness of lung cancer screening

Summary

Background: Lung cancer survival is low since most lung cancers are detected in an advanced stage. Thus, an early diagnosis with low-dose computer tomography (LDCT) would help to improve lung cancer survival.

Objective: To estimate the effectiveness of lung cancer screening with LDCT, to propose an optimal screening strategy for Estonia, and to assess the cost-effectiveness and budget impact of that strategy in Estonia.

Methods: Systematic literature searches were performed in PubMed to inform effectiveness, safety, and cost-effectiveness of lung cancer screening. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) was conducted to estimate the effectiveness of lung cancer screening. Targeted searches were performed for the overview of lung cancer screening guidelines, screening programs in other countries, and the validity of selection criteria for screening. Based on the literature synthesis, an optimal screening strategy was proposed for Estonia. A Markov cohort model and a budget impact model were constructed to estimate the cost-effectiveness and budgetary effects of lung cancer screening in Estonia.

Results: According to the meta-analysis of 11 RCTs, lung cancer screening is effective in reducing both overall and lung cancer mortality in high-risk populations compared to usual care (RR = 0.95, 95% CI 0.91–0.99 and RR = 0.81, 95% CI 0.74–0.88, respectively). The most likely harms of lung cancer screening are overdiagnosis and false positive results. No consensus is among the guidelines on the management of incidental findings. According to the systematic review, lung cancer screening (i.e., at least one strategy) is cost-effective in 91% of 22 studies published since 2015. All lung cancer screening guidelines recommend lung cancer screening. Most of the Western countries are in the process of implementing national or regional lung cancer screening.

Considering the RCTs, lung cancer screening guidelines, and screening programs in other countries, lung cancer screening should be targeted to persons aged 55–74 years; however, in newer guidelines, the age limits are broadened to 50–80 years. Lung cancer guidelines recommend narrowing the target population based on smoking history but also note the benefit of risk models. Based on retrospective studies, higher sensitivity can be achieved with risk models and specifically the PLCO_{m2012} model at the same level of specificity compared to smoking-based criteria. Nevertheless, there is no consensus on the threshold of the PLCO_{m2012} model. The larger the target population (i.e., the lower the threshold or the broader the age limits), the more lung cancers are identified but also, the larger the workload, the budget impact, and the harms of the screening. Therefore, lung cancer screening is recommended annually for persons aged 55–80 with a six-year lung cancer risk over 1.5%, according to the PLCO_{m2012noRace} model in Estonia.

The incremental cost-effectiveness ratio for the proposed lung cancer strategy was 47,000 euros per quality-adjusted life-year compared to standard care in Estonia. Stage shift and lung cancer risk in the target population were the most influential factors affecting cost-effectiveness. Considering an estimated target population of 32,000, lung cancer screening would cost an additional 10.3 million euros in the first year and 7.0 million euros annually henceforth for Estonian Health Insurance Fund compared to standard care.

Conclusions: Lung cancer screening is expected to result in net health benefit in Estonia. However, an extended pilot study is necessary to gather further evidence about the key parameters affecting the cost-effectiveness of lung cancer screening in Estonia.

Citation: Alloja J, Kallavus K, Laisaar T, Juus E, Põld M, Jürisson M. Kopsuvähi sõeluuringu rakendamise efektiivsus ja kulutõhusus: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH63. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.