

Kopsuvähk

A. Altraja
2004

Kopsuvähi epidemioloogia

USA andmetel:

- Aastas haigestub 99 000 meest, 78 000 naist
- 86% sureb 5 aasta jooksul
- Ealise haigestumise kõrgpunkt: 55-65 eluaasta piires
- Suremus kopsuvähki moodustab
 - 32% meeste
 - 25% naiste surmajuhtudest vähi tagajärjel

Kopsuvähi epidemioloogia Eestis

1997:

- Kopsuvähk kokku 772 uut juhtu e. 53/100 000 elaniku kohta aastas
- Meestel sagedaim vähilokalisatsioon (22,4% vähkidest), 92,1 juhtu 100 000 mehe kohta
- Naistel 8. kohal paikmetest (5% vähkidest), 18,9 juhtu 100 000 naise kohta

2000:

- Kopsuvähki kokku 740 uut juhtu e. 53/100 000 elaniku kohta aastas
- Meestel sagedaim vähilokalisatsioon (20,1% vähkidest), 91,7 juhtu 100 000 mehe kohta
- Naistel 7. kohal paikmetest (5,2% vähkidest), 21,8 juhtu 100 000 naise kohta

Kopsuvähi esinemissageduse tõus

Eriti naiste hulgas!

Peaprobleem - suitsetamise levik, eeskätt arenenud maadest (USA, Lääne-Euroopa) Idabloki maadesse ja arengumaadesse

- Meeste haigestumine ja suremus stabiliseerumas
- Naistel haigestumise ja suremuse tõus
 - Alustavad suitsetamise varem
 - Suitsetavad rohkem
 - Jätavad suitsetamise maha harvem
- Paralleel haigestumisega kroonilisse obstruktiivsesse kopsuhaigusesse (KOK)

Kopsuvähi ürgnemine (lähtekoed ja –rakud)

Histogeneetilistelt ürgnevad kopsuvähid:

- Bronhiaalpuust (>90% juhtudest), tavaliselt tsentraalsed kartsinoomid
 - Bronhiepiteelist või
 - Neuroendokriinsetest (Kultchitsky) rakkudest
- Bronhioloalveolaarsest piirkonnast
 - Clara-rakkudest või
 - II tüüpi alveolaarepiteeli rakkudest (<10%)

Kopsu pahaloomuliste kasvajate histoloogilised vormid ja suhteline esinemissagedus

Histoloogiline tüüp	Sagedus (%)	5 a. elulemus (%)
Adenokartsinoom	32-35	17
Bronhioloalveolaarne vähk	3	42
Epidermoidne vähk	29-30	15
Väikerakuline vähk	18	5
Suurerakuline vähk	5-9	11
Kartsinoid	1	83
Mukoepidermoidne vähk	0,1	39

Adenoidtsüstiline vähk	<0,1	48
Sarkoomid	0,1	30
KOKKU	100	14

Kopsuvähi histoloogiline jaotus

Ravi seisukohast on oluline eristada:

- Mitteväikerakulised vähid (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), mille primaarne ravimeetod on kirurgiline eemaldamine; mitmed NSCLC on primaarselt resistentsed tsütostaatikumide suhtes
- Väikerakulisest vähist (Small Cell Lung Cancer, SCLC), mis kasvab kiiresti, metastaseerub vara ja massiliselt ja on tundlik (algul) tsütostaatikumide ja kiiritusravi suhtes

Kopsu adenokartsinoomid (WHO/IASLC, 1999)

- Esinemissagedus vahelduv, kuid tõusev
- Vahel raske histoloogiliselt eristada vähediferentseerunud epidermoidsest vähist
- Sageli esineb nn. perifeerse kasvajatena, kuid annab varakult hematogeenseid metastaase
- 4 alatüüpi:
 - Atsinaarne
 - Papillaarne
 - Soliidne lima produtseeriv
 - Bronhioloalveolaarne (Clara-rakkudest või II tüüpi alveolaarepiteeli rakkudest) ürgnev, tavaliselt perifeerse vähina kasvav
 - Segatüüpi

Lamerakuline (epidermoidne) kopsuvähk (WHO/IASLC, 1999)

- Sageli perifeersete sõlmedena
- Tsentraalse kasvajatena → sageli intraluminaalsena tsentraalsetes hingamisteedes
- Iseloomulik: veresoonte vähene areng → sageli nekrotiseerub, laguneb → kavitatsioon e. õõnte moodustumine, kui kasvaja paikneb perifeerses kopsukoos
- Epidermoidse vähi variandid: papillaarne, helerakuline, basaloidne, väikerakuline (see on lamerakulise vähi variant, mitte ära segada tõelise väikerakulise vähiga!)

Suurerakuline (anaplastiline) kopsuvähk (WHO/IASLC, 1999)

- Variandid:
- Suurerakuline neuroendokriinne kartsinoom (NCNEC)
- Kombineeritud LCNEC
- Basaloidne
- Lümfoepiteliomiasarnane
- Helerakuline
- Suurerakuline rabdoitse (*rhabdoid*) fenotüübiga

Väikerakuline kopsuvähk

- Rakud jagunevad kiiresti, palju mitoosi
- Annab vara ja massiliselt siirdeid (metastaase)
- Algselt tundlik tsütostaatikumide ja kiiritusravi suhtes
- Ravimresistentsus areneb kiiresti, mis piirab ravitulemuste püsivust (p-glükoproteiini geeni üleekspressioon)

Kopsuvähi levik

- Operaabelseid intrapulmonaalseid ja hilaarseid (kopsuvära) lümfisõlme-metastaase (N1) esineb 80% patsientidest
- Osaliselt operaabelseid või inoperaabelseid lümfisõlme-metastaase (N2, N3) ca 50%-l
- Hematogeenne metastaseerumine on toimunud diagnoosimise hetkeks suuremal osal patsientidest, sõltumata rakutüübist:
 - Maks 40%

- Luustik 29%
- Kesknärvisüsteem 40%

Kopsuvähi etioloogia

1. Suitsetamine

- Kõikide kopsuvähi histoloogiliste vormide tähtsaim tekkepõhjus
- Põhjustab 90% kõikidest kopsuvähi juhtudest
- Aktiivne: suhteline risk ↑ 13x
- Passiivne: suhteline risk ↑ 1,5x
- Kumulatiivse suitsetamise (pakk-aastates) ja kopsuvähi riski vahel on doos-sõltuvus. 40 pakk-aasta puhul on suhteline risk mittesuitsetaja suhtes 60-70x
- Naised on 1,2...1,7x tundlikumad tubakasuitsu kartsinogeenide suhtes (Shriver *et al.*, 2000)

Kopsuvähi etioloogia

Muud tegurid:

- Saasted õhus – kartsinogeenid (tööstussaadet ja transpordivahendite heitgaasid)
- Ioniseeriv kiirgus – radoon, eriti koosmõjus suitsetamisega
- Arseen, asbest, teatud mineraalkiud, klorometüüleeter

Tõenäolised (lõplikult ebaselged) tegurid:

- Vitamiinide (retinool, karotenoidid), antioksüdantide puudus toidus
- Teised (mitmed) varasemad vähipaikmed antud isikul
- Pärilikkus (kopsuvähk eellastel, sugulastel)
- Familiaarne retinoblastoom
- Li-Fraume sündroom (p53-mutatsioon)

Geneetiliste muutuste osa kopsuvähi tekkes

Mutatsioonid raku kasvu reguleerivates protoonkogeenides:

- *C-myc*, *N-myc*, *L-myc* väikerakulise vähi tekkes
- *H-ras*, *K-ras*, *N-ras* mitteväikerakulise vähi tekkes, *H-ras* on iseloomulik suitsetajatele ja esinemine on seotud tõsise prognoosiga
- RB (retinoblastoomi geeni) mutatsioonid 100% väikerakulisel ja 20% mitteväikerakulisel
- p53 proteiini geeni mutatsioonid 60% kõikidest vähkidest (p53 kaitseb rakku mutatsioonide akumulatsiooni eest, selle puudus tingib kasvuregulatsiooni häire → kartsinogenees
- *bcl-2*, *Her-2/neu* ja telomeraasi geeni hüperekspressioon
- Deletsioonid tuumorisupressiooni geenides (kromosoomides 1, 3, 5, 8, 9, 11, 13, 16, 17)
- Geeniteraapia (terve p53 või *ras*-geen *Adenovirus*-vektoriga → rakku)
-

Kopsuvähi prekantseroosid (WHO/IASLC, 1999)

- Bronhiepiteeli lamerakuline düsplaasia
- *Carcinoma in situ*
- Atüüpiline adenomatoosne hüperplaasia
- Difuusne idiopaatiline pulmonaalne neuroendokriinrakuline hüperplaasia

Kopsuvähi kliinilised haigustunnused

Tekivad:

- Primaartuumori kasvust, levikust, invasioonist, hingamisteede obstruktsioonist, sekundaarsetest muutustest kasvajakoes ja selle läheduses (T-tegur),
- Suurenenud lümfisõlmedest (N-tegur)
- Kaugmetastaasidest (MJ-tegur)
- Paraneoplastilistest sündroomidest

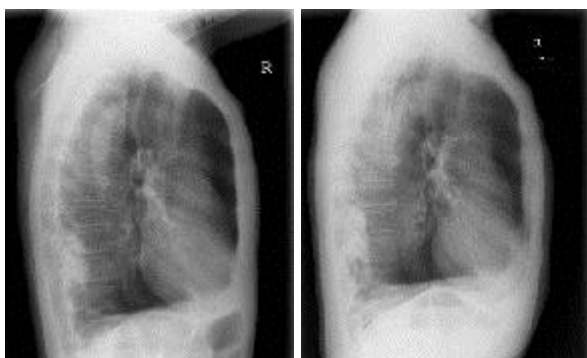
- 5-15% juhtudest kulgeb kopsuvähk asümptomaatiliselt

Kopsuvähi haigustunnused tingituna tsentraalsest või endobronhiaalsest kasvust

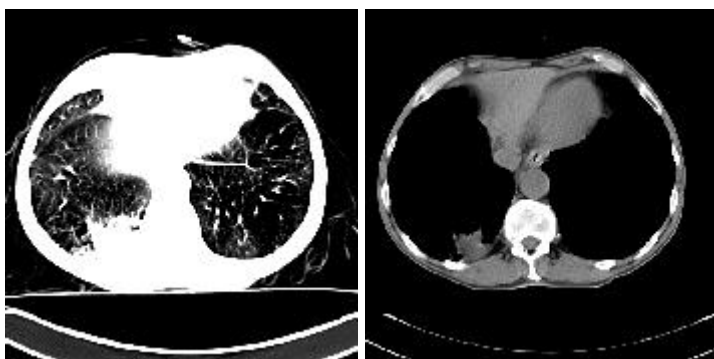
- Köha: teatud ajast köha teke, muutunud köha laad või lisandunud intensiivsus (limaskesta infiltratsioonist, reaktsioonist või kompressioonist)
- Veriköha (~50% juhtudest)
- Vilistav hingamine
- Striidor (ka "intrapulmonaalne striidor")
- Hingeldus – hingamistakistus või reaalne õhupuudus
- Postobstruktiivne (obstruktiiv-atelektaatiline) pneumoniit või korduvad kopsupõletikud (palavik, produktiivne köha)
- *Kroonilise suitsetaja kopsupõletiku antibiootikumravi järgselt on vaja jälgida röntgenleiu resorbeerumist!*



Joonis 1. Algselt kopsupõletikuna trakteeritud epidermoidne vähk parema kopsu alasagaras 66-aastasel meespatsiendil. Parempoolne ülesvõte on tehtud 1 kuu hiljem kui vasakpoolne.



Joonis 2. Algselt kopsupõletikuna trakteeritud epidermoidne vähk parema kopsu alasagaras 66-aastasel meespatsiendil (sama patsient, kes eelmisel joonisel, toodud on külgülesvõtted). Parempoolne ülesvõte on tehtud 1 kuu hiljem kui vasakpoolne.



Joonis 3. Algselt kopsupõletikuna trakteeritud epidermoidne vähk parema kopsu alasagaras 66-aastaselt meespatsiendil. Sama patsient, keda kujutatud eelnevatel joonistel (Joonised 1 ja 2). CT ülesvõtted, mis aja poolest vastavad hilisemale rindkere röntgenogrammile.

Kopsuvähi haigustunnused tulenevalt pidevast kasvust (*per continuitatem*) ja regionaalsete lümfisõlmede haaratusest

- Trahhea või magistraalbronhide obstruktsioon
- Düsfaagia - söögitoru kompressioon
- Rindkerevalu – parietaalse pleura või rindkere seina haaratusest
- *N. laryngis recurrens*'i parees - hääle kähedus
- *N. phrenicus*'e kahjustus - diafragma kõrgseis - düspnoe
- Sümpaatilise piiriväädi kahjustus - Horneri sündroom

Kopsuvähi haigustunnused tingituna regionaalsest levikust

- *V. cava superior*'i kompressiooni sündroom (turse peapiirkonnas, näol, kaelal, ülavöötmele, piirkonna tsüanoos, pindmiste veenide täitumine)
- Arütmiaid, südamepuudulikkus
- *Sulcus superioris* asetsev või "pancoast'i" tuumor põhjustab:
- Õlavalu, kiirgumisega *n. ulnaris*'e osas - C8, Th1-2 närvijuurte kahjustus
- Horneri sündroom (ptoos, mioos, enoftalm, ühepoolne higistamise lakkamine)

Kopsuvähi haigustunnused tingituna lümfisüsteemi haaratusest

Lümfisüsteemi obstruktsioonist

- Pleuraefusioon

Lümfangiitilisest levikust kopsudes:

- düspnoe, hüpokseemia

Kopsuvähi haigustunnused tingituna kaugmetastaasidest

Kaugmetastaasid võimalikud mistahes organi(te)s:

- Ajus - neuroloogilised ärajäämanähud
- Luudes - valud, patoloogilised murrud
- Luuüdis - tsütopeeniad, leukoerütroblastoos
- Maksas - biokeemiline düsfunktsioon, valu, kolestaas
- Epiduraalpiirkonnas - seljaaju kompressioon

Kopsuvähi puhused üldsümptomid

- Anoreksia
- Kahheksia
- Kaalulangus
- Ebaselge palavik
- Suitsetamissoovi kadumine

Paraneoplastilised sündroomid kopsuvähi korral

Sageli kasvaja või retsidiivi varajasim tunnus, kuid samas eksitav – ei pruugi viidata kopsuvähile

- Endokriinsed sündroomid
- Skeleti-sidekoe sündroomid
- Neuroloogilis-müopaatilised sündroomid
- Koagulatsioonisüsteemi ja trombootilised muutused
- Nahamanifestatsioonid
- Renaalsed sündroomid

Endokriinsed paraneoplastilised sündroomid kopsuvähi korral

- Esineb ca 12%-l juhtudest
- Tekkemehhanismiks hormoonide ektoopiline produktsioon
- Epidermoidne kartsinoom:
- Hüperkaltseemia, hüpofosfateemia paratüreoidhormoonist (PTH)
- Väikerakuline kartsinoom:
- Hüponatreemia – antidiureetilise hormooni (ADH) või kodade natriureetilise peptiidi produktsioonist)
- ACTH sekretsioon
- Adenokartsinoom, suurerakuline kartsinoom:
- Günekomastia

Skeleti-sidekoe sündroomid kopsuvähi korral

- Esinemine: mitteväikerakulised vähid - 1-10%
- Adenikartsinoom: hüpertroofiline pulmonaalne osteoartropaatia - alulikud trummipulksõrmed

Neuroloogilis-müopaatilised sündroomid kopsuvähi korral

- Tserebellaarne, kortikaalne degeneratsioon
- Polümüosiit

Väikerakuline kartsinoom:

- Müasteeniline Eaton-Lambert'i sündroom
- Retinaalne pimedus

Koagulatsioonisüsteemi ja trombootilised muutused kopsuvähi korral

- Trousseau sündroom (migratoorne venoosne tromboflebiit)
- Mittebakteriaalne trombootiline endokardiit arteriaalse embooliaga
- DIK
- Aneemia
- Granulotsütoos
- Leukoerütroblastoos

Nahamanifestatsioonid kopsuvähi korral

- Dermatümüosiit
- Acanthosis nigricans (<1%)

Renaalsed sündroomid kopsuvähi korral

- Glomerulonefriit
- Nefrootiline sündroom (harv)

Kopsuvähi diagnoosi kliinilised aspektid

- Arenenud tööstusriikides on patsiendi enese poolne keskmine viivitus arstile pöördumisega 3 kuud
 - >45 a. asümptomaatiliste suitsetajate *screening* röntgenleiu või röga tsütoloogilise leiu järgi on ebaefektiivne
 - Riskirühma kuuluvate patsientide uuringud – eriti neil, kellel esinevad korduvad alumiste hingamisteede infektsioonid, veriköha
- Diagnostika aspektid kopsuvähi korral:
- Kasvaja avastamine ja lokaliseerimine
 - Patsiendi hindamine ravivõimaluste järgi
 - Põhiküsimuseks - operaabelsuse hindamine
 - Raviostust mõjutavad eeskätt kasvaja
 - Levimus

- Histoloogiline (ala)tüüp

Kopsuvähi kliinilise diagnostika eesmärgid

Eeltoodust lähtuvalt on kõikidel juhtudel vajalikud analüüsid ja uuringud selgitamiseks

- Kas kasvaja on väikerakuline või mitteväikerakuline
- Kas kasvaja on levinud keskseinandisse, teise kopsu või rindkereõõnest väljapoole
- Kas kasvaja on radikaalselt opereeritav
- Kas kiiritusravi tuleb kõne alla ja kuidas teha kiiritusravi plaan
- Vajadusel kas tuleb kõne alla kemoteraapia

Uuringud ja analüüsid kopsuvähi korral

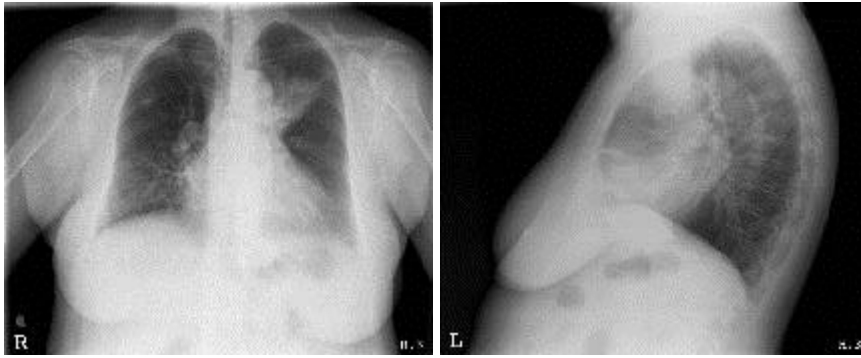
- Anamnees ja füüsikaline uurimine, perifeersetel lümfisõlmedel palpatsiooniga
- Täisvere analüüs
- Elektrolüüdid (sealh. Ca, P), glükoos, neerude ja maksa funktsiooni näitavad analüüsid
- EKG
- Radioloogilised, nn. piltiagnostika meetodid
- Röga tsütoloogiline uurimine
- Endoskoopia meetodid
- Kätesaadavatest kohtadest biopsiad või tsütoloogilise materjali võtmine
- Diagnostiline või terapeutiline torakotsentees (punktsioon) kui on pleuraefusioon – seroosne või hemorraagiline eksudaat (põhiküsimus – kas paraneoplastiline või kartsinomatoosne efusioon)
- Kopsufunktsiooni uuringud (forsseeritud voolu-mahu spirograafia + bronhodilataatoritest, radiospiromeetria)
- Veregaaside analüüs

Radioloogilised meetodid kopsuvähi diagnostikas

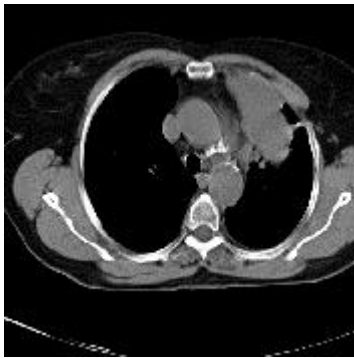
- Rindkere röntgenülesvõtte kahes projektsioonis:
 - Sageli esimene viide kopsukasvajast
 - Kasvaja suuruse, lokaliseerimise, kardiovaskulaarse süsteemi poolsete ravi vastunäidustuste selgitamiseks
- Kasvaja kahtluse või olemasolu korral CT rindkerest ja ülakõhust:
 - Täpsemini primaarkasvaja suurus, asetus, regionaalne levik ja kasvuvähi, nekroosid, destruktioonid, libistused; neerude, maksa, neerupealiste metastaasid
- CT peast mitte rutiinselt, vaid kui kliiniliselt jääb kahtlus ajumetastaasidele
- Kui leviku tunnused (kaebused või kõrge alkaalse fosfataasi sisaldus seerumis) → radioisotoopdiagnostika – skelett
- Kaebuste puhul söögitoru röntgenuurinud

Röntgenleiu variandid kopsuvähi korral

- Varjustus tüüp (pancoast-tüüpi)
- Perifeerne (solitaarne) ümarvari
- Destruktioon (kavitatsioon) kopsus
- Perifeerne bronhioloalveolaarne (halvasti piirdunud pneumooniasarnane varjustus)
- Tsentraalne vähk – lisavari kopsuväratis või muutunud kopsuvärati konfiguratsioon
- Mediastinaalne või kopsuvärati lümfadenopaatia
- Kohalik emfüseem (õhu lõksustumisel osalisest bronhisulgusest)
- “Halvasti paranev pneumoonia”
- Bronhiektasiidid
- Obstruktiiv-ateleektaatiline pneumoniit (tuumori suhtes perifeerne varjustus koos haaratud kopsuosa mahu osalise vähenemisega) ja tsentraalsele suunduva lümfangiidiga
- Segmendi, sagara või kogu kopsu ateleektaas
- Pleuraefusioon
- Luuliste struktuuride destruktioon



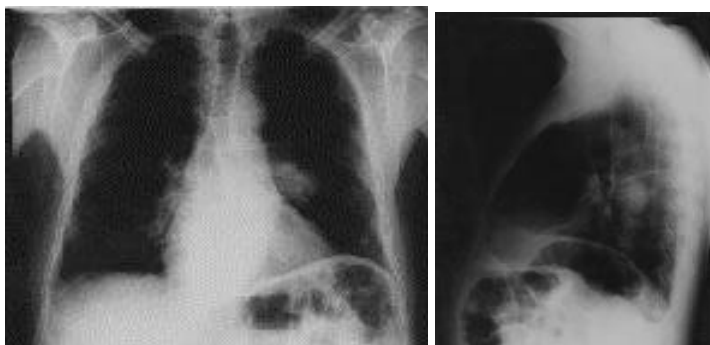
Joonis 4. 75-aastane naispatsient. Adenokartsinoom vasaku kopsu ülasagaras 3. segmendis.



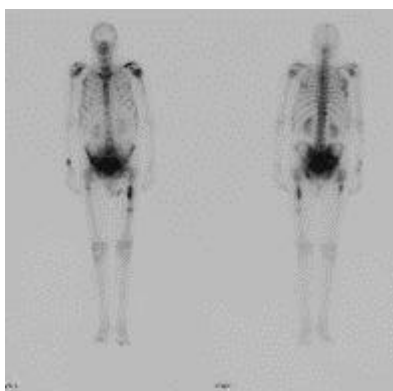
Joonis 5. 75-aastane naispatsient. (sama patsient, kes eelnevatel ülesvõtetel, s.t. joonisel 4). Adenokartsinoom vasaku kopsu ülasagaras 3. segmendis. Näha invasioon rindkereseina.



Joonis 6. 75-aastane naispatsient. (sama patsient, kes eelnevatel ülesvõtetel, s.t. joonistel 4 ja 5). Adenokartsinoom vasaku kopsu ülasagaras 3. segmendis. Tugev valu ca 6 kuu jooksul parema puusa piirkonnas – skeleti stsintigrammil märkaine kogunemine parema reieluu proksimaalses osas – kaugmetastaas.



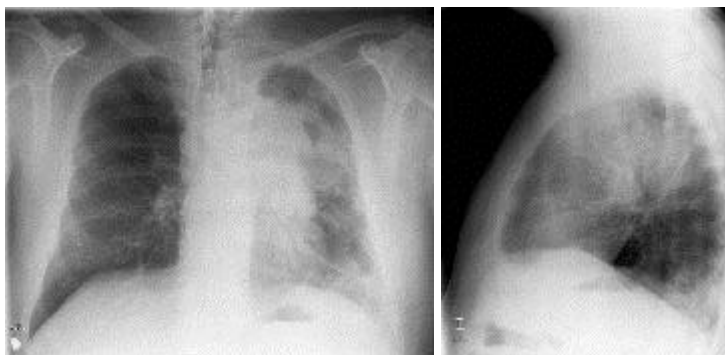
Joonis 7. 73-aastane meespatsient, bronhoskoopial vasemal peabronhi lõpposas limaskest infiltreeritud tumoroosselt, lingula ja ülasagara suue ahenenud. DIAGNOOS: *Adenocarcinoma centrale pulmonis sinistri* IV st. (T3N2M1).



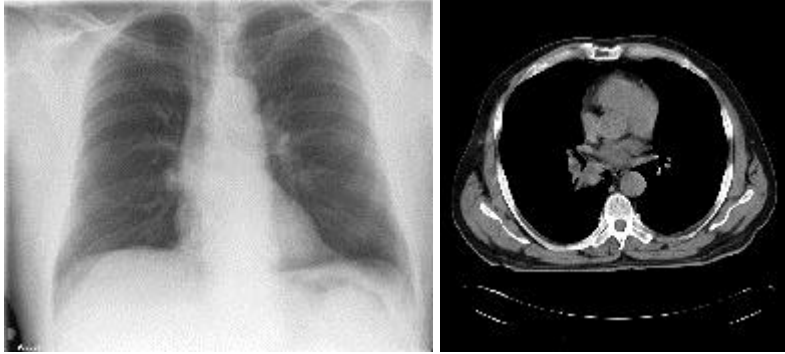
eest

tagant

Joonis 8. 73-aastane meespatsient (sama, kes joonisel 7). DIAGNOOS: *Adenocarcinoma centrale pulmonis sinistri* IV st. (T3N2M1). Kaebused tugevatele valudele puusa-, põlve-, öla-, hüppe- ja randmeliigestes ning seljas. Valud püsinud 1,5 kuud. Ulatuslikud metastaasid vaagnaluudes ja pikkades toruluudes (reieluude proksimaalsetes osades), lülisambas ja roietes üksikud metastaasid.



Joonis 9. 65-aastane meespatsient. Väikerakuline kartsinoom vasakus kopsus tsentraalsel (peribronhiaalse kasvu, kuid keskseinandi invasiooniga). Kasvajamass mõõtmetelt 8x11 cm; 4 kuud tagasi tekkinud afoonia, 2 kuud tagasi füüsilise koormuse taluvuse langus.



Joonis 9. Meespatsient suurerakuline kartsinoomiga paremas kopsus tsentraalsel. PA-röntgenülevõttel jääb kasvajast tingitud varjustus suures osas keskseinandi kontuuri varju. Diagnoos selgus fiiberbronhoskoopia.

Endoskoopilised ja morfoloogilised meetodid kopsuvähi diagnostikas

- **Fiiberbronhoskoopia** kõigil, kel on kahtlus kopsuvähile - tangbiopsia, haritsütoloogia, transbronhiaalne nõelaspiratsioonibiopsia, kaugbiopsia – võimalusel röntgen- või sonograafilise kontrolli all või radioloogilisest leiust juhitud
 - Kartsinoomi ja infiltratsiooni ulatuse hindamine – kaugus trahhea bifurkatsioonist – oluline operaabilsuse ja staadiumi määramisel
- **Mediastinoskoopia** – kui CT alusel on keskseinandis suurenenud lümfisõlmed - vajab kogemust

Fiiberbronhoskoopia tsentraalsete kopsukasvajate diagnostikas



Joonis 10. Fiiberbronhoskoopia: endobronhiaalne eksofüütne kasvaja (histoloogiliselt adenokartsinoom).

Kopsuvähi morfoloogiline diagnoos

Lisaks endoskoopiliste uuringute võimalustele:

- Biopsiate või tsütoloogilise materjali võtmine muudest kättesaadavatest kohtadest
 - Röga tsütoloogia → 60-90% patoloogilise rindkere röntgenleiuga patsientidest
 - Perifeersetest tuumoritest transtorakaalne peennõelbiopsia röntgen- või CT kontrolli all
 - Nõelaspiratsioonitsütoloogia perifeersetest lümfisõlmedest
 - Pleuraõõne punktsioon – efusioonivedeliku tsütoloogiline uurimine

Kopsuvähi TNM - klassifikatsioon

Primaarne kasvaja (T):

TX Primaarset kasvajat ei saa hinnata või tuumor on tõestatud tsütoloogiliselt röga või bronhiloputusmaterjali uurimisel, kuid ei ole visualiseeritud radioloogiliselt või bronhoskoopiliselt

T0 Primaarse tuumori tunnused puuduvad

Tis *Carcinoma in situ*

T1 Kasvaja ≤ 3 cm oma suurimalt gabariidilt ümbritsetuna kopsukoe või vistseraalse pleura poolt, kuid ilma bronhoskoopial nähtava invasioonita sagara bronhis ega proksimaalsemal

T2 Kasvaja mistahes parameetritega järgnevast:

- >3 cm suurimalt gabariidilt
- Haarab peabronhi 2 cm hingetoru bifurkatsioonist distaalsemal
- Haarab vistseraalse pleura
- Seotud atelektaasi või obstruktiivse pneumoniidiga, mis laieneb kopsuvärati regiooni, kuid ei haara tervet kopsu

T3 Mistahes suurusega kasvaja mis invasiooniga mistahes alljärgnevasse:

- Rindkere sein (kaasa arvatud *sulcus superior*'i kasvajakad)
- Diafragma
- Mediastinaalne pleura
- Parietaalne perikard
- Peabronhi haaratus lähemal kui 2 cm trahhea bifurkatsioonile, kuid trahhea bifurkatsiooni ei haara
- Seotud atelektaasi või obstruktiivse pneumoniidiga, mis haarab kogu kopsu

T4 Mistahes suurusega kasvaja, kui see haarab midagi alljärgnevast:

- Keskseinand
- Süda
- Suured veresooned
- Hingetoru
- Söögitoru
- Lüliskeha
- Hingetoru bifurkatsioon
- Kasvaja maliigse pleura- või perikardiefusiooniga
- Kasvaja satelliitkasvaja sõlmedega sama poole kopsu primaarse tuumoriga samas sagaras

Regionaalsed lümfisõlmed (N):

NX Regionaalseid lümfisõlmi ei saa hinnata

N0 Regionaalsetes lümfisõlmedes ei ole metastaase[■]

N1 Metastaasid sama poole peribronhiaalsetesse ja/või sama poole kopsuvärati lümfisõlmedesse, ja intrapulmonaalsete lümfisõlmede haaratus primaarse tuumori laienemisest[■]

N2 Metastaasid sama poole keskseinandi ja/või trahhea bifurkatsiooni alustesse lümfisõlmedesse[■]

N3 Metastaasid vastaspoole keskseinandi, vastaspoole kopsuvärati, sama või vastaspoolekaleenilistesse või supraklavikulaarsetesse lümfisõlmedesse

Kaugmetastaasid (M):

MX Kaugmetastaaside olemasolu ei saa hinnata[■]

M0 Kaugmetastaase ei ole

M1 Kaugmetastaasid on olemas

Kopsuvähi jaotus staadiumidesse (Mountain, Chest 1997)

Stadium	TNM - jaotus	5 a. elulemus (%)	5 a. elulemus (%) Patoloogiline
----------------	---------------------	--------------------------	--

		Kliiniline staadium	staadium
0	<i>Carcinoma in situ</i>		
IA	T1N0M0	61	67
IB	T2N0M0	38	57
IIA	T1N1M0	34	55
IIB	T2N1M0 T3N0M0	▪ T2N1M0: 24 T3N0M0: 22	▪ T2N1M0: 39 T3N0M0: 38
IIIA	T3N1M0 T1N2M0 T2N2M0 T3N2M0	▪ T3N1M0: 9 T1-3N2M0: 13	▪ T3N1M0: 25 T1-3N2M0: 23
IIIB	T4N0M0 T4N1M0 T4N2M0 T1N3M0 T2N3M0 T3N3M0 T4N3M0	ehk kõik T4N ja TN3	-
IV	Mistahes T, mistahes N, M1		<1

Kopsuvähi jaotus staadiumidesse (graafiliselt)

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

Kopsuvähi TNM klassifikatsiooni pädevus

Kopsuvähi jaotus staadiumidesse vastavalt TNM klassifikatsioonile kehtib mitteväikeserakulise vähi (NSCLC) puhul

Väikerakuline kopsuvähk (SCLC) - TNM klassifikatsioon on eapraktiline ravivõimluse ja prognoosi määramisel tingituna selle kasvaja suurest kasvukiirusest ja varasest ning rohkest metastaseerumisest

Väikerakulise kopsuvähi jaotus (Stahel et al., 1989)

Piiratud haigus - avastamise momendil ca 30% juhtudest:

Kasvaja koos metastaasidega asub ühes rindkerepooles:

- Primaarne kasvaja asub ühes rindkerepooles

- Regionaalsetest lümfisõlmedest haaratud sama poole (e. ipsilateraalsed) või vastaspoole (e. kontralateraalsed) kopsuvärati, mediastinaalsed ja/või supraklavikulaarsed lümfisõlmed, samapoolne pleuraefusioon (sõltumata sellest, kas maligne või mitte) (→ Seotud ühe kiiritusravi väljaga; regionaalsete lümfisõlmemetastaaside prognoostiline tähendus on väiksem kui kaugmetastaasidel)

Vaidlusalune küsimus: kas *n. recurrens*'i haaratus, *v. cava superior*'i kompressiooni sündroom kuuluvad piirdunud kasvaja mõiste alla

Levinud haigus – avastamise momendil ca 70% juhtudest:

Kasvaja levik ületab toodud piire (sealh. näit. kaugmetastaasid) (ekvivalent TNM-süsteemis on IV st.)

Kopsuvähi diferentsiaaldiagnoos

Primaarse kasvaja, põhimõtteliselt ka kopsu- ja metastaaside puhul tuleb kõne alla eristamine:

- Tuberkuloos
 - Pneumoonia ja muud põletikulised kopsuhaigused
 - Metastaasid
 - Lümfoomid
 - Sarkoidoos
 - Granuloomid
 - Ümarateleaktaas
- Paraneoplastiliste sündroomide eristamine endokriin-, naha, skeleti- ja lihaskonna, neeru- ja neuroloogilistest haigustest

Aktiivse onkoloogilise ravi läbiviimise kriteeriumid kopsuvähi korral

Peamised raviotsust mõjutavad näitajad on:

- Üldseisund
- Kardiorespiratoorse süsteemi seisund
- Patsiendi motivatsioon ja häälestatus

Patsiendile tuleb teha selgeks:

- Haiguse olemus
- Ravivõimalused ja võimalik efekt
- Ravi kõrvaltoimed
- Ravist keeldumise tagajärjed
- Ravi ja patsiendi jälgimise korraldus

Patsiendi funktsionaalse seisundi hindamise Karnofsky skaala (American Joint Committee, AJC)

Karnofsky	Kriteerium	AJC
100%	Normaalne funktsionaalne võime, haiguse mõju ei ole tunda, mingit eriravi ei vaja	0
90%	Normaalne funktsionaalne võime, vähesed haigustunnused või kaebused	1
80%	Normaalne toimetulek natuke häiritud, esineb mõningaid kaebusi	
70%	Töövõimetu, kuid võimeline kodus elama, isiklike toimetustega saab hakkama, vajab abi aeg-ajalt mõnes asjas	2
60%	Vajab ajutist abi, kuid saab rahuldada enamiku omadest vajadustest	
50%	Vajab abi suurel määral ja sageli ka arstiabi	3
40%	võimetu enese eest hoolitsema, vajab haiglaravi või ravi hooldeasutuses. Haigus võib olla kiirelt progresseeruv	
30%	Raskesti haige, haiglaravi näidustatud, kuigi seisund ei ole eluohtlik	
20%	Väga raskesti haige, vajab haiglaravi, aktiivne toetav ravi on vältimatu	4
10%	Surmaeelne seisund, haigusprotsess progresseerub kiiresti	

Ravi kriteeriumid kopsuvähi korral

- Aktiivne onkoloogiline ravi on vastunäidustatud kui Karnofsky indeks <60%, välja arvatud väikerakulise vähi juhud, mil tsütostaatiline ravi võib olla siiski näidustatud peaaegu alati
- Raviotsuse tegemisel on otsustavad meditsiinilised kriteeriumid; oma osa on sotsiaalsetel ja elukvaliteedilistel teguritel
- Kardiorespiratoorse süsteemi funktsiooni hindamine
- → kõik raviviisid (löikus, kiiritusravi ja kemoteraapia) koormavad reserve
- Tähtis – komplikatsiooniriskide hindamine

Operaabelsuse kriteeriumid kopsuvähi korral

Kuna iseenesest ainuüksi torakotoomia tagajärjeks on V_T langus 50-60% võrra 5-ks postoperatiivseks päevaks on:

- Pulmonektoomia võimalik, kui $FEV_1 = 2,5$ L
- Lobektoomia võimalik, kui $FEV_1 = 1,5$ L
- Kopsufunktsiooni veelgi paremaks ravieelseks täpsustamiseks on näidustatud radiospiromeetria - ventilatsiooni-perfusiooni *scan*

Sarnane on radikaalse kiiritusravi efekt (fibroosist, kahjustuse algus on ca 1 nädal pärast kiiritust)

Operatiivse ravi muud eeldused:

- Aneemia, elektrolüütide, infektsioonide ja arütmiate probleemide lahendamine
- Suitsetamise lõpetamine

Radikaalse operatsiooni vastunäidustused kopsuvähi korral

- Ekstratorakaalsed kaugmetastaasid
- V. cava superior'i sündroom
- Häälepaelte ja diafragmaalnärvi parees
- Maligne pleuraefusioon
- Südame tamponaad
- Tuumor <2 cm trahhea kariinist*
- Metastaas kontralateraalses kopsus
- Metastaas supraklavikulaarses lümfisõlmes
- Metastaas kontralateraalses mediastiinumis
- Kopsuarteri peatüve haaratus
- Müokardiinfarkt viimase 3 kuu jooksul
- Ravimata arütmiaid
- $FVC < 40\%$; $FEV_1 < 1,5$ L; CO_2 retentsioon

Mitteväikerakulise ja väikerakulise kopsuvähi ravi

▪ Mitteväikerakulise (NSCLC, *Non-Small Cell Lung Cancer*) ja väikerakulise (SCLC, *Small Cell Lung Cancer*) ravikäsitus erinev, kuna nende bioloogilised omadused on erinevad

Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi

Põhimeetod - radikaalne kirurgiline eemaldamine

- Rakendatav staadiumides I, II, III-T3

Ca 80%-l metastaasidena retsidiiv – retsidiivi tõenäosust vähendab postoperatiivne tsütostaatikum- (13%) ja kiiritusravi

- IIIa staadiumist alates näidustatud nn. neoadjuvantravi: 2-3 kemoteraapia kuuri enne radikaalset kirurgilist ravi

- Neoadjuvantravi eesmärk – algkolde suuruse ja võimalike metastaaside eluvõime vähendamine

Osaliselt opereeritavad regionaalselt levinud kasvaja:

- IIIa-N2 ja IIIb

Juhud, mil mitteväikerakulise kopsuvähi kirurgiline ravi ei ole võimalik

Kasvaja ei ole opereeritav (IIIa-N2, IIIb-T4, IIIb-N3), kui see kasvab keskseinandisse nii, et esineb:

- N. laryngeus recurrens'i parees
- N. phrenicus'e parees
- V. cava superior'i kompressiooni sündroom
- Maligne pleuraefusioon (vedelikust leitakse vähirakke)
- Maligne perikardiefusioon (vedelikust leitakse tsütoloogilisel uuringul vähirakke)

Mitteväikerakulise kopsuvähi kemoteeraapia ja kiiritusravi

▪ Kemoteeraapia - suhteliselt head tulemused – uued, efektiivsed ravimid väiksemad kõrvaltoimed

- Kiiritusravi koos selle modifikatsioonidega (sealh. endobronhiaalne kiiritusravi)

Kopsuvähi kiiritusravi peamised kõrvaltoimed

1. Kiiritusösofagiit – tüüpiline, kui doos >40...50 Gy:

- Tekib 1,5-3 kuud pärast kiiritusravi
- Köha, rindkerevalu, palavik
- Suhteliselt kiiresti mööduv kiirituse lõppedes
- Kaebused võivad reageerida glükokortikoidikuurile

2. Kopsude kiiritusjärgne fibroos:

- Kujuneb >3-6 kuud pärast kiiritusravi kiirituspneumoniidi alusel kuni 2 a. jooksul
- Ei allu glükokortikoidravile ega muule medikatsioonile

3. Kiiritusjärgne müokardiit ja perikardiit (harv)

4. Kiiritusjärgne müelooma – harv, vältitav õige kiiritustehnikaga

Väljapoole rindkeret levinud mitteväikerakulise kopsuvähi juhtude ravi (IV staadium)

- Radikaalne ravi ei ole võimalik
- Ravi peaesmärgid:
- Kasvaja põhjustatavate sümptomite leevendamine
- Elukvaliteedi parandamine
- Järelejäänud eluaja pikendamine
- Uute kopsuvähi ravis efektiivsete tsütostaatikumide otsingud

→ Tsütostaatikumravi - uute preparaatidega, kombineeritult

- geeniteraapia, passiivne immunoteeraapia monoklonaalsete antikehadega

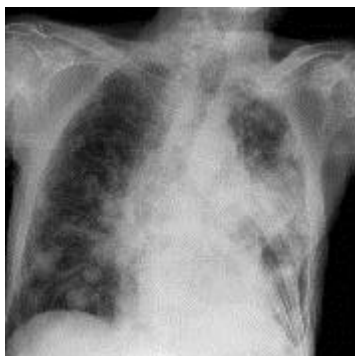
→ Palliatiivne kiiritusravi

▪ Primaarse kasvaja mõjutamine kui see annab eeldatavalt sümptome leevendavat ja elukvaliteeti parandavat efekti (v. cava superior'i kompressiooni sündroom, veriköha, valu, hingeldus)

- Metastaaside kiiritus (luud, lülisamba lülid, aju, lümfisõlmed)
- Palliatiivse kiiritusravi puhul doos väiksem kui taotluslikult kuratiivse ravi korral

→ Kasvaja palliatiivne mehhaaniline mõjutamine – tsentraalsete hingamisteede rekanaliseerimine seda sulgeva või oluliselt ahendava tuumori korral:

Bronhoskoopia → hingamisteede vabastamine laserkirurgiliselt, elektrokoagulatsioon, stentimine



Joonis 11. Meespatsient, kopsuvähk metastaasidega ipsi- ja kontralateraalsetes (e.k. sama- ja vastaspoelses) kopsus, suur lisamass keskseinandi vasakul lateraalkontuuril, bronhoskoopial kindlat endobronhiaalset kasvajat ei näe. Vasakul intersegmentaarsed kariinid lamenenud, sealte biopsia + haritsütoloogia..



Joonis 12. Meespatsient, kogu vasaku kopsu atelektaas peabronhi sulgeva tsentraalse endobronhiaalse kartsinoomi tagajärjel.

Mitteväikerakulise kopsuvähi eri staadiumide levimus, operaabelsus ja prognoos

		TNM	Stadium	5 a. elulemus (%)
Lokaalsed 50%	Operaabelsed 80%	T1N0	I	75
		T2N0		57
		T1N1	II	52
		T2N1		38
		T3N0	IIIa	33
		T3N1		30
	Osaliselt operaabelsed 10%	T1N2, T2N2, T3N2		15
Levinud 50%	Inoperaabelsed 10%	TN3, T4N	IIIb	8
		TNM1	IV	5

Väikerakulise kopsuvähi ravi

Peamine raviviis – kemoteraapia

Reageerimine ravile >90% juhtudest:

- 30-40%-l on efekt täielik – elulemus ca 14 kuud (mediaan)
- ca 20% elab >2 aastat

Standardravi – 6 järjestikust kuuri:

- Vinkristiin (× 1) + doksorubitsiin või etoposiid (3-l päeval × 1) + tsüklofosfamiid (× 1) igal 3. nädalal
- Või (uemad skeemid)
- Tsisplatiin 80-100 mg/kehapinna m² (või karboplatiin) × 1 + etoposiid 80-100 mg/kehapinna m² 3-l päeval × 1 igal 3. nädalal

3-4 ravimi kombinatsioonid suurtes annustes annavad reeglina paremaid tulemusi

Kiiritusravi väikerakulise kopsuvähi korral

- Primaartuumori kiiritus parandab kemoteraapia efekti ja pikendab arvatavalt eluaega
- Doosid sama suured kui mitteväikerakulise kopsuvähi korral (kokku 5 nädala jooksul 50 Gy)
- Erinevus – mõlemad supraklavikulaarpiirkonnad ja keskseinand kuuluvad kiiritusvälja
- Metastaaside kiiritus:

- Kliiniliselt sedastatud ajumetastaasid → kogu aju kiiritus kokku 30 Gy (jagatuna 10 osaks 2 nädala jooksul)
- Profülaktilise aju kiirituse osa ei ole selge

Kirurgiline ravi väikerakulise kopsuvähi korral

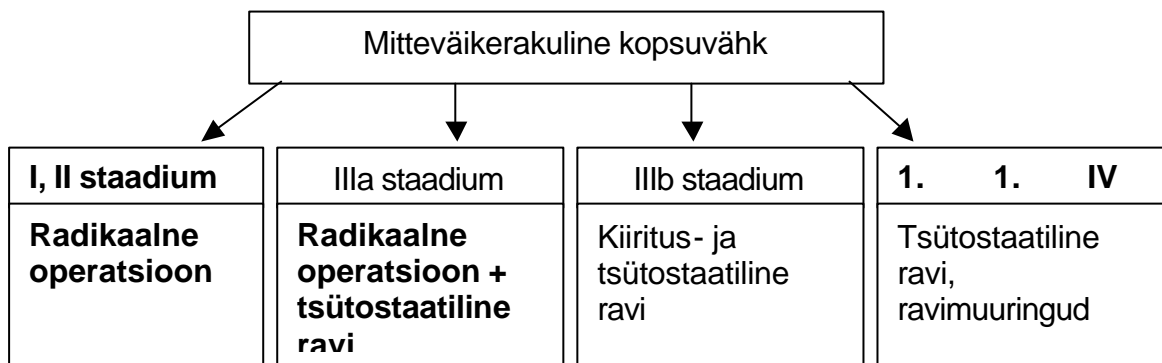
- Ei rakendata alguses, kuna kasvaja on tõenäoliselt levinud operatsiooniga haaratavatest piiridest välja
- I staadiumi vähkide korral (ca 4% juhtudest) operatsioon soovitatav, sellele järgneb 4-6 kuuri standardset kemoterapiat ä

Biooloogiline ravi väikerakulise kopsuvähi korral

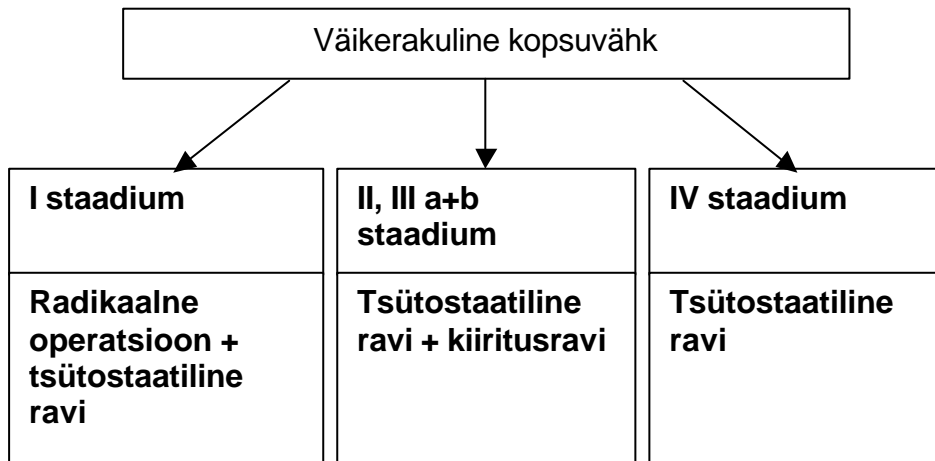
Uuringud käigus:

- Interferoonid, interleukiinid
- Monoklonaalsed antikehad väikerakulise kartsinoomi rakkude vastu
- Kasvufaktorid

Mitteväikerakulise kopsuvähi ravi skemaatiliselt



Väikerakulise kopsuvähi ravi skemaatiliselt



Kopsuvähiga patsiendi rehabilitatsioon ja jälgimine

Füüsiline, psüühiline ja sotsiaalne rehabilitatsioon – sooritusvõime parandamise eesmärgiga
 Suitsetamine → ühine etioloogia kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (COPD) → viimase suhteliselt sage esinemine kaasuva haigusena → sage radikaalset operatsiooni või kiiritusravi välistav asjaolu

Rehabilitatsioon ühtib COPD puhuse rehabilitatsiooniga:

- Suitsetamise lõpetamine
- Bronhodilataatorid, harvem kortikosteroidid

Patsientide ja nende ravi ning seisundi jälgimine, samuti vastavate otsuste tegemine ravi suhtes erinevates kliinikutes ja struktuuriüksustes, sõltuvalt maast, traditsioonidest ja kehtestatud korrast