

Tartu Ülikool

PeremeditSiini ja rahvatervishoiu instituut

**PAP-TESTI JA EMAKAKAELAVÄHI SEOS EESTIS:
RAHVASTIKUPÕHINE JUHTKONTROLLUURING**

Magistritöö rahvatervishoius

Oskar Nõmm

Juhendajad: **Kaire Innos, PhD, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, juhataja**

**Piret Veerus, PhD, Tervise Arengu Instituut,
epidemioloogia ja biostatistika osakond, vanemteadur**

Tartu 2021

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis. Uurimistööd on finantseerinud Eesti Teadusagentuur (PRG722).

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu magistritööde kaitsmiskomisjon otsustas 18.05.2021 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Madleen Orumaa, MPH, PhD, Tervise Arengu Instituut, külalisteadur-järel doktor

Kaitsmine: 01.06.2021

Sisukord

Sisukord.....	3
Kasutatud lühendid.....	5
Lühikokkuvõte.....	6
1. Sissejuhatus	8
2. Kirjanduse ülevaade	9
2.1 Emakakaelavähi epidemioloogia maailmas, Euroopas ja Eestis	9
2.2 Emakakaelavähi riskitegurid.....	9
2.3 Emakakaelavähi ennetus.....	10
2.3.1 Pap-testi põhine emakakaelavähi sõeluuring.....	11
2.3.2 Emakakaelavähi sõeluuring Eestis	12
2.3.3 Sõeluuringu tähtsus ja selles osalemist mõjutavad tegurid	13
2.4 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte.....	14
3. Eesmärgid	16
4. Materjal ja meetodika.....	17
4.1 Andmestik ja andmete kogumine	17
4.1.1 Andmeallikad	17
4.1.2 Juhtude ja kontrollide valik ning andmekogumine.....	18
4.1.3 Analüüsis kasutatud tunnused	19
4.2 Andmeanalüüs	20
4.3 Uuringu eetilised aspektid ja andmekaitse.....	20
5. Tulemused	22
5.1 Uuritavate kirjeldus, Pap-testi tegemine ja emakakaelavähi riski mõjutavad tegurid koguvalimis	22
5.2 Uuritavate kirjeldus, Pap-testi tegemine ja emakakaelavähi riski mõjutavad tegurid sõeluuringu vanuserühmas	26
6. Arutelu.....	31
7. Järeldused ja ettepanekud	36

7.1	Järeldused	36
7.2	Ettepanekud	37
8.	Kasutatud kirjandus.....	38
	Summary	44
	Tänuavaldus	47
	<i>Curriculum vitae</i>	48

Kasutatud lühendid

AOR	kohandatud šansisuhe (<i>adjusted odds ratio</i>)
CI	usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>)
ECIS	Euroopa vähiinfosüsteem (<i>European Cancer Information System</i>)
HPV	inimese papilloomiviirus (<i>human papillomavirus</i>)
HIV	inimese immuunpuudulikkuse viirus (<i>human immunodeficiency virus</i>)
hrHPV	kõrge onkogeense riskiga HPV genotüüp (<i>high-risk HPV</i>)
lrHPV	madala onkogeense riskiga HPV genotüüp (<i>low-risk HPV</i>)
NUTS	Euroopa Liidu ühine piirkondlike üksuste statistiline klassifikaator (<i>Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques</i>)
OR	šansisuhe (<i>odds ratio</i>)
Pap-test	Papanicolaou järgi nimetatud günekotsütoloogiline uuring (<i>Papanicolaou test</i>)
RHK	rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon
TBS	Bethesda süsteem (<i>The Bethesda System</i>)

Lühikokkuvõte

Olenemata 2006. aastal rakendunud riiklikust organiseeritud sõeluuringuprogrammist, on emakakaelavähi haigestumus Eestis jätkuvalt väga kõrge – keskmiselt haigestuvad Eesti naised emakakaelavähki üle kahe korra sagedamini kui Euroopa naised. Varasemased uuringud Eestis on viidanud emakakaelavähi sõeluuringu ebaefektiivsusele. Magistritöö põhieesmärk on hinnata seost Pap-testi tegemise ja emakakaelavähi vahel, võrreldes Pap-testi teostamist emakakaelavähi diagnoosiga naistel ja tervetel kontrollidel. Magistritöö alaesmärgid olid 1) kontrollida sotsiaaldemograafiliste tegurite mõju emakakaelavähi tekkele ja 2) uurida seosed Pap-testi tegemise ja emakakaelavähi vahel sõeluuringu vanuserühmas.

Töö põhineb vähiregistri, rahvastikuregistri ja haigekassa andmetel ning uuringukavand on juhtkontrolluuring. Uuringusse kaasati juhtudena 25aastased või vanemad naised, kellel diagnoositi aastatel 2011–2017 Eestis elupuhuselt emakakaelavähk. Kontrollid (kolm kontrolli iga juhu kohta) leiti juhuvalimi alusel Eesti naisrahvastikust, kasutades tihedusvaliku skeemi sobitatuna vanusjaotusele 10 aasta kaupa. Ekspositsioonina käsitleti Pap-testi tegemist diagnoosi- või kontrollkuupäevale eelnenud seitsme aasta jooksul. Andmed sotsiaaldemograafiliste tunnuste kohta pärinevad rahvastikuregistrist. Logistilise regressiooni abil arvutati šansisuhted juhtude ja kontrollide vahel (*odds ratio*, OR) koos 95% usaldusvahemikega (*confidence interval*, CI). Sotsiaalmajanduslike tunnuste alusel arvutati kohandatud šansisuhted (*adjusted odds ratio*, AOR) koos 95% usaldusvahemikega. Kogu analüüsi korraldi sõeluuringu vanuserühmas (35–60 aastat).

Naiste osakaal, kes ei olnud viimase seitsme aasta jooksul teinud ühtegi Pap-testi, oli juhtude hulgas 53% ning kontrollide hulgas 35% (sõeluuringu vanuserühmas vastavalt 49% ja 24%). Analüüsist selgus, et võrreldes naistega, kes olid seitsme aasta jooksul teinud vähemalt ühe Pap-testi, oli testi mitte teinud naistel suurem risk haigestuda emakakaelavähki, seda nii koguvalemis ($AOR = 2,42$; $CI: 1,97-2,97$) kui ka sõeluuringu vanuserühmas ($AOR = 2,62$; 95% $CI: 2,12-3,24$). Lisaks näitasid kohandatud analüüsi tulemused emakakaelavähi seost vanuse, elukoha, kodakondsuse, haridustaseme, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemisega. Seosed sotsiaaldemograafiliste tunnuste ja vähiriski vahel olid sõeluuringu vanuserühmas koguvalemiga võrreldes samasuunalised ning tugevamad.

Magistritöö tulemused kinnitavad Pap-testi tegemise kaitsvat mõju emakakaelavähi suhtes. Pap-testi tegemata jätmise mõju emakakaelavähi riskile on suurim sõeluuringu vanuserühmas. Lisaks kinnitavad uuringutulemused varem leitud seoseid emakakaelavähi ja sotsiaaldemograafiliste tegurite vahel. Emakakaelavähi risk oli märkimisväärselt suurem madalama haridusega, lehestunud või lahutatud naistel ning naistel elukohaga Lääne-, Kesk- ja

Kirde-Eestis. Väga suurel määral mõjutas vähiriski ravikindlustuse katkemine. Emakakaelavähi riski vähendamiseks Eestis tuleb rakendada abinõusid sõeluuringuga hõlmatuse parandamiseks, eriti tuvastatud riskirühmades, järjepidevalt kontrollida sõeluuringute kvaliteedikontrolli nõuete täitmist ja selgitada välja emakakaelavähi riski piirkondlike erinevuste põhjused Pap-testi teinud naiste seas.

1. Sissejuhatus

Emakakaelavähk on kogu maailma naiste hulgas nii haigestumuse kui ka suremuse poolest sageduselt neljas vähipaige, põhjustades hinnanguliselt igal aastal umbes 600 000 esmasjuhtu ja üle 300 000 vähisurma (1). Eesti naised haigestuvad emakakaelavähki üle kahe korra sagedamini kui Euroopa naised keskmiselt (2). Viimase viie aasta andmete põhjal on Eestis igal aastal diagnoositud keskmiselt 150 emakakaelavähi juhtu (3) ja emakakaelavähi tagajärjel on igal aastal surnud keskmiselt 61 naist (4).

Olenemata emakakaelavähi riski mõjutavatest teguritest, on emakakaelavähk hästi ennetatav haigus (5). Emakakaelavähi peamine riskitegur on infektsioon inimese papilloomiviirusega (*human papillomavirus*, HPV) (6), millesse nakatumist soodustab riskeeriv seksuaalkäitumine (7). Haigestumist emakakaelavähki on võimalik efektiivselt vältida regulaarse osalemisega organiseeritud sõeluuringus (8). Pap-testi põhise emakakaelavähi sõeluuringu peaesmärk on vähendada suremust läbi vähieelsete seisundite varajase avastamise (9). Hästi organiseeritud Pap-testil põhinev rahvastikupõhine sõeluuring on üks olulisemaid rahvatervishoiu sekkumisi (5), mis on suuteline vähendada emakakaelavähi suremust kuni 80% (10).

Eestis korraldatava emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi ebatõhususele viitab püsivalt kõrge haigestumus kõigis vanuserühmades, va 70aastased ja vanemad naised (11) ning organiseeritud sõeluuringu madal osalusmäär (12). Samal ajal on Eesti naisrahvastiku üldine hõlmatus Pap-testiga võrdlemisi kõrge (13). Emakakaelavähi haigestumust on Eestis seni uuritud ainult rahvastiku tasandil. Kõrge haigestumuse põhjuste täpsemaks selgitamiseks oli vajalik uurida Pap-testi teostamise seoseid emakakaelavähiga individuaalsel tasandil, võttes arvesse ka teisi riskitegureid.

Uuring on esmakordne Eestis, kus Pap-testi teostamise mõju emakakaelavähi riskile uuritakse isikustatud andmetega juhtkontrollkavandit kasutades. Uuring võimaldab välja selgitada, kas Pap-testi teostamine mõjutab emakakaelavähi riski Eestis. Lisaks aitab taustategurite analüüs välja selgitada riskirühmad, kelle teadlikkust emakakaelavähist ja hõlmatust sõeluuringuga on vaja parandada. Uuring aitab kaasa emakakaelavähi ennetamisele ja haiguskooormuse vähendamisele Eestis.

2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Emakakaelavähi epidemioloogia maailmas, Euroopas ja Eestis

Emakakaelavähk on kogu maailmas haigestumuse ja suremuse poolest sageduselt neljas naistel esinev pahaloomuline kasvaja, millesse haigestub igal aastal umbes 600 000 naist ja mis põhjustab igal aastal üle 300 000 surma. Valdav osa emakakaelavähi haigestumusest ja suremusest esineb arengumaades. (1)

Euroopa vähiinfosüsteemi (*European Cancer Information System*, ECIS) 2020. aasta hinnangu kohaselt oli emakakaelavähk Euroopa naistel esinevate vähkide seas haigestumuse sageduselt seitsmendal ja suremuselt kuuendal kohal. Emakakaelavähi keskmine standarditud haigestumuskordaja 100 000 naise kohta Euroopas oli 10,8. Haigestumuskordaja oli kõrgem Ida- (14,4 juhtu 100 000 naise kohta) ja Põhja-Euroopas (10,7 juhtu 100 000 naise kohta) ning madalam Lõuna- (7,7 juhtu 100 000 naise kohta) ja Lääne-Euroopas (7,1 juhtu 100 000 naise kohta) (2). Eestis on emakakaelavähi haigestumus oluliselt kõrgem kui Põhjamaades. Aastatel 2011–2017 haigestus Eestis emakakaelavähki keskmiselt 168 naist aastas (3). Vähiregistri 2017. aasta andmete alusel oli emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja Eestis 13,7 100 000 naise kohta (14). 2016. aastal oli sama näitaja Eestis 14,6 (15), Soomes 4,3 ja Rootsis 8,6 100 000 naise kohta. 2016. aasta Põhjamaade keskmine haigestumuskordaja oli 8,1 100 000 naise kohta (16). Eestis on emakakaelavähk naiste hulgas sageduselt üheksas vähipaige (14). Emakakaelavähi haigestumus Eestis on kõrgeim 50–64 aastaste naiste hulgas (17). Alates 1980. aastatest on standarditud emakakaelavähi haigestumuskordaja Eestis olnud pidevas tõusutrendis, suurenedes keskmiselt 0,8% aastas (v.a 70+ vanusegrupis) (18).

2020. aasta hinnangu kohaselt oli emakaelavähi keskmine standarditud suremuskordaja Euroopas 3,8 100 000 naise kohta. Suremuskordaja oli suurim Ida-Euroopas (6,0 juhtu 100 000 naise kohta) ning madalam Lõuna- (2,3 juhtu 100 000 naise kohta), Põhja- (2,2 juhtu 100 000 naise kohta) ja Lääne-Euroopas (2,1 juhtu 100 000 naise kohta). Eestis oli sama näitaja 4,3 100 000 naise kohta (2). Ajavahemikus 2011–2017 suri Eestis emakakaelavähki keskmiselt 66 naist aastas (4).

2.2 Emakakaelavähi riskitegurid

Emakakaelavähk on emakakaela lame- või silinderepiteelrakust arenenud pahaloomuline kasvaja (19), millesse haigestumist mõjutavad erinevad riskitegurid (20). Emakakaelavähi peamiseks riskiteguriks peetakse HPV infektsiooni (6, 21–23). Papilloomiviirused on väikesed, ümbristeta epiteliotroopsed kaheahelalised DNA viirused, mis nakatavad limaskestast ja naha

epiteelkudet (24). Kui nakkust kõrge onkogeense riski HPV genotüüpidega (*high-risk human papillomavirus*, hrHPV) seostatakse lisaks emakakaelavähile ka vähivormidega tupes, peenisel, pärakus ja suu-neelu piirkonnas (25), siis madala onkogeense riski HPV genotüüpide (*low-risk human papillomavirus*, lrHPV) kliinilised väljendused on nahatüükad või kondüloomid suguelundite piirkonnas (26). Ainuüksi nakatumine HPV-ga pole piisav emakakaelavähi tekkeks (24) ning ainult väikesel osal HPV-ga nakatunud naistest kujuneb välja emakakaelavähk või vähieelne seisund (27). Enamik HPV poolt põhjustatud infektsioonidest taandub spontaanselt (24), eriti alla 30aastaste naiste hulgas (28). HPV-ga nakatumist soodustavad riskitegurid on esmajoonel seotud inimese seksuaalkäitumisega, sealhulgas varajane seksuaalelu alustamine, seksuaalpartnerite rohkus ja seksuaalkontakt kõrgesse HPV riskigruppi kuuluva isikuga (26, 29). HPV nakkusahelas osalevad mehed ja naised, olles mõlemad võimelised olema viiruse ohvrid, kandjad ning edastajad (26). Kõige suurem on HPV nakatumisrisk äsja seksuaalelu alustanud noorte ning seksuaalse aktiivsuse kõrghetke saavutanud inimeste seas (30). Kõrge HPV kandlusega riskigruppidesse kuuluvad inimkaubanduse ohvrid, tasulisi seksuaalteenuseid kasutavad mehed, naised, kes omavad seksuaalkontakti rohkeid seksuaalpartnereid omavate meestega ja inimese immuunpuudulikkuse viirust (*human immunodeficiency virus*, HIV) kandvad inimesed (26).

Emakakaelavähi patogenees on mitmeastmeline protsess (30) ning lisaks HPV-ga nakatumisele, peetakse emakakaelavähi teket suurendavateks riskiteguriteks varajases eas (31) ja mitmekordset sünnitust (*multiparity*) (32) ning suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist (33). Seksuaalkäitumisega mitteseonduvaks, kuid HPV infektsiooni progresseerumist ja emakakaelavähi tekke tõenäosust suurendavaks riskiteguriks peetakse suitsetamist. Kõrgem risk haigestuda emakakaelavähki on lisaks praegustele suitsetajatele ka suitsetamisest loobunud (34). Retroviirusravi mitte saavate HIV-positiivsete naiste hulgas on HPV nakatumus ja emakakaelavähi haigestumus HIV-st tingitud immuunpuudulikkuse tõttu kõrgem (35).

2.3 Emakakaelavähi ennetus

Lisaks ajas muutuvatele emakakaelavähi riskiteguritele mõjutavad emakakaelavähi riski hrHPV-vastane vaktsineerimine ja sõeluuring (36). Emakakaelavähki on võimalik tõhusalt ennetada organiseeritud rahvastikupõhise sõeluuringu abil (8). Kuna enamik emakakaelavähi juhud on seotud hrHPV infektsiooniga, siis kasutatakse lisaks günekotsütoloogilisele uuringule emakakaelavähi sõeluuringu testina ka HPV-DNA ja HPV-mRNA teste (36).

Emakakaelavähi sõeluuringu eesmärk on vähendada haigestumust ja suremust läbi vähieelsete seisundite avastamise (9). Hinnanguliselt vähendab regulaarne, hästi organiseeritud

günekotsütoloogilisel uuringul (ehk Pap-testil) põhinev sõeluuring emakakaelavähi suremust kuni 80% võrra (10). Sõeluuring võib olla organiseeritud¹ või oportunistlik². Organiseeritud sõeluuringuprogrammid on organiseerimata oportunistlikest sõeluuringutest tõhusamad (5). Oportunistlikust sõeluuringust puudub üldjuhul tõhusa kvaliteedi tagamise, jälgimise ja hindamise jaoks vajalik infrastruktuur ning see on seotud liigselt intensiivse testimisega (8). Oportunistlik sõeluuring sõltub konkreetselt naise soovist või günekoloogi algatusest (8), mille tõttu võivad jääda kõrge riskiga grupid sõeluurimata (5). Suure oportunistliku sõeluuringu osakaaluga riikides on sõeluuringuhõlmatus üldjuhul madal. Liigne ja ebavajalik sõeluurimine mõjub negatiivselt kulutõhususele, avaldab kahjulikku mõju naiste tervisele ning soodustab madala sihtrühma kaetuse tõttu naiste hulgas ebavõrdsust (8).

2.3.1 Pap-testi põhine emakakaelavähi sõeluuring

Papanicolaou test ehk Pap-test on günekotsütoloogiline test, mille raames uuritakse tupevõlvilt, emakakaelalt ja emakakaelakanalist spaatli või harja abil võetud ja Papanicolaou värviseguga värvitud rakukaape preparaati mikroskoopiliselt (8, 37). Pap-testil põhineva emakakaelavähi sõeluuringu raames teostatava konventsionaalse tsütoloogilise uuringuga otsitakse emakakaelavähile ja emakakaelavähi eelsele seisundile iseloomulikke rakulisi muutusi (8). Emakakaela tsütoloogiliste proovide kasutamise efektiivsus emakakaelavähi haigestumuse ja suremuse vähendamisel sõltub meetodiliselt rangetest hindamiskriteeriumidest ning hästi organiseeritud sõeluuringuprogrammist (5). Proovi võtmiste ja proovide analüüsimise kvaliteedikontroll on emakakaela tsütoloogilise uuringu lahutamatu osa. Emakakaelavähi ja selle eelsete seisundite kõrge levimus sõeluuringuprogrammi rakendumise järgsel ajal võib olla tingitud sõeluuringu madalast sihtgrupi hõlmatusest, ebapiisavast skriiningutesti võimekusest haiguse avastamisel või ravi puudulikkusest vähieelsete muutustuste ravimisel. Lisaks võivad kliinitsidid diagnoosi määramisel tugineda liigselt Pap-testi tulemusele, mis ei ole lõplik haigust välistav diagnoosimeetod. Emakakaelavähi diagnoos nõuab lisaks tsütoloogilisele uuringule kolposkoopilist uuringut koos emakakaela morfoloogiliste tunnuste ja histoloogilise hinnanguga ehk avastatud muutuste korral tõenduspõhiseid lisauuringuid ja ravi (38). Pap-testi adekvaatsuse hindamiseks ning emakakaela rakusiseste muutuste ühtseks tõlgendamiseks, diagnoosi määramiseks ja raporteerimiseks on kasutusel ühtne Bethesda süsteemi (*The Bethesda System*, TBS) terminoloogia (37, 39). TBSi eesmärgiks on kliinilise varieeruvuse

¹ Organiseeritud sõeluuringut iseloomustab kutsete alusel sihtrühma intervallipõhine skriinimine ning rangete ja ühtlustatud hindamiskriteeriumite ja kvaliteedikontrolli nõuete järgimine.

² Oportunistlikku sõeluuringut iseloomustab kutseteta, igas vanuses ja juhusliku intervalli alusel skriinimine.

vähendamiseks ühtse, ajastule vastava ja selge terminoloogia kehtestamine klinitsistide, patoloogide ja laboristide hulgas (39).

Pap-testi tegemisest saadav kasu ja kahju on erinevas vanuses naistel erinev (37). Kuna teismeliste ja noorte seas on emakakaelavähk harvaesinev haigus ning kiiresti progresseeruvaid emakaelavähke selles vanuses ei ole tõenäoliselt võimalik ära hoida, ei ole soovitatav alustada Pap-testi võtmisega enne 21. eluaastat (40). Teismeliste skriinimine võib viia suurema tõenäosusega spontaanselt regresseeruvate ja reproduktiivsushäirete tekke riski tõstvate düsplaasiate diagnoosimise ja ravini (37). Teismeliste suunatud emakakaelavähi ennetusprogrammid peaksid keskenduma hrHPV-vastasele vaktsineerimisele, mis on kõrge efektiivsuse ja hea kulutõhususega sekkumismeede (41). Vaktsineerimine ei asenda tavalist sõeluuringuprogrammi, sest vaktsineerimine ei anna kaitset kõikide HPV genotüüpide vastu (37).

Emakakaelavähi sõeluuringute kvaliteedi tagamise Euroopa suuniste kohaselt tuleks emakakaelavähi sõeluuringut korraldada rahvastikupõhiste organiseeritud sõeluuringuprogrammide alusel, milledes on tagatud nõuetekohane kvaliteedikontroll igal tasandil (8). Euroopa ning Ameerika Vähiliidu suuniste põhjal on soovituslik skriinida Pap-testil põhinevates sõeluuringutes naised vanuses 30–65. Emakakaela tsütoloogilist uuringut ei ole soovituslik teha enne 25. või 30. eluaastat. Alla 21aastaseid naised ei ole soovituslik üldse skriinida (8, 42). Soovituslik skriiningintervall Pap-testi puhul on 3–5 aastat kuni 60–65 aastani (8) ning Pap-testi ja HPV testiga iga 5 aasta tagant (42). Sõeluuringute lõpetamine vanemate naiste hulgas on asjakohane nende naiste puhul, kellel on kolm või enam varasemat järjestikust tsütoloogilist tulemust negatiivsed (8) ning kellel pole viimase 20 aasta jooksul esinenud rakulisi muutusi emakakaelal. Spontaanselt taandunud või ravitud emakakaela rakumuutustega naiste uurimist tuleb jätkata vähemalt järgmised 20 aastat. Seda isegi siis, kui testimisega ületatakse 65 aasta vanusepiir (37). Erilist tähelepanu tuleb pöörata vanematele ja sõeluuringus mitte kunagi osalenud naistele ning tagada naiste osalus oportunistliku sõeluuringu asemel organiseeritud sõeluuringus (8).

2.3.2 Emakakaelavähi sõeluuring Eestis

Eestis kuulusid kuni 2021. aastani emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi sihtrühma ravikindlustust omavad naised vanuses 30–55, kellele tehti konventsionaalne Pap-test negatiivse tulemuse korral iga viie aasta tagant. Pap-testi hindamiseks on Eestis kasutusel TBS kvalifikatsioon (37). Alates 2021. aastast on kõik sõeluuringud, sh emakakaelavähi sõeluuring, kättesaadavad kõikidele inimestele sõltumata ravikindlustuse olemasolust. Uueks emakakaelavähi sõeluuringu esmastestiks on alates 2021. aastast Eestis HPV-test (43).

2006. aastal rakendunud Pap-testil põhineva sõeluuringuprogrammi ebatõhusust peegeldab vähene sõeluuringu sihtrühma hõlmatus, suur oportunistliku sõeluuringu osakaal terves naisrahvastikus, ravikindlustamata naiste mitte-kaasamine sõeluuringusse ning suurenenud emakakaelavähi haigestumus kõikides vanuserühmades (va 70+ vanuses naised) ilma oodatava languseta haigestumises sõeluuringu rakendumise järgsel perioodil (11, 37). Suurele oportunistliku sõeluuringu osakaalule Eestis viitab madal emakakaelavähi sõeluuringu hõlmatus sõeluuringu sihtrühmas (30–55 a; 45,3% 2018 a) (12) ja kõrge Eesti naisrahvastiku üldine hõlmatus Pap-testidega (30–55 a; 80,5% 2018 a). Eesti naisrahvastiku üldine hõlmatus Pap-testidega on samaväärne Põhjamaadega (Norra 81,4% ja Rootsi 86%) (13). Organiseeritud sõeluuringu osalusmäär varieerub vanusega (2018 a: 44,8% 30–34 a; 44,1% 35–39 a; 45,3% 40–44 a; 46,8% 45–49 a; 47,1% 50–54 a ja 44,1% 55–59 a), olles suurim vanusevahemikus 50–54 ja madalaim vanusevahemikes 35–39 ning 55–60 (12). Üldine Pap-testidega hõlmatus samades vanuserühmades on vastavalt 85,8%, 84,1%, 80,3%, 77,8%, 75,3% ja 69,1% (13). Riikides, kus emakakaelavähi sõeluuringut on rakendatud juba üle 50 aasta, täheldatakse suurimat haigestumust 30aastaste naiste seas, Eestis on selleks vanuseks 50. Haigestumuse tõus ilma oodatava languseta sõeluuringuprogrammi alustamise järgsel perioodil ja kõrge vanus haigestumisel viitab tasakaalustatud tõhusa ennetustegevuse puudumisele Eestis. Uuringutulemused on näidanud, et emakakaelavähi haigestumust mõjutavaid tõhusaid ennetustegevusi pole teostatud Eestis alates 1970. aastatest (11).

2.3.3 Sõeluuringu tähtsus ja selles osalemist mõjutavad tegurid

Vähile omaste rakumuutuste progresseerumine invasiivseks on pikaajaline, kuid sõeluuringuga varajaselt avastatav protsess (44). Sõeluuringu tõhusus haigestumuse ja suremuse vähendamisel sõltub sõeluuringu organiseeritusest ja sihtrühma sõeluuringuga hõlmatuselt (5, 8). Oma eesmärgi tõhusalt täitva sõeluuringuprogrammi rakendamisel on oluline mõista sõeluuringutes osalemist ja mitte osalemist mõjutavaid tegureid. Selliste tegurite mõistmise tulemusel on võimalik suurendada sõeluuringuprogrammi haardeulatust ning vähendada erisusi sihtrühma hulgas (45).

Erinevate uuringute tulemusena on leitud, et sõeluuringuga hõlmatus mõjutavad erinevad sotsiaaldemograafilised tegurid, nagu näiteks vanus, elukoht, keskmine sissetulek, tööhõive, haridustase, pere seis (45) ja ravikindlustuse staatus (46). Madalamat sõeluuringuosalust on täheldatud nooremate, vallaliste, madala haridustaseme, keskmise sissetulekuga ning maal elavate naiste hulgas (47) ja osalemist või mitteosalemist seostatud ka riskierivama tervisekäitumise (suitsetamine, liigne alkoholi tarbimine, vähesem tervishoiuteenuste kasutamine, madal liikumisaktiivsus) (45) ning halvemate tervisenäitajatega

(kõrgem kehamassiindeks ja süstoolne vererõhk) (48). Sõeluuringus osalevad üldiselt aktiivsemalt normaalkaalulised naised (49). Kõrge sõeluuringuga hõlmatus on seotud naiste parema sotsiaalmajandusliku staatuse, kõrgema haridustaseme, suurema sissetuleku ja parema tervisekäitumisega. Puudulike organiseeritud sõeluuringuprogrammidega riikides täheldatakse suuremat ebavõrdsust sõeluuringu hõlmatuses. Ebavõrdsuste vältimiseks tuleb kavandada spetsiifilisi sekkumisi naiste jaoks, kelle osalemist sõeluuringus takistavad erinevad tegurid (45).

Oluline on nentida asjaolu, et naised, kes ei osale emakakaelavähi sõeluuringus nominaalse soovitusliku ajavahemiku vahel, ei tee seda ka teistes sõeluuringutes (45). Emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalemise põhjustele keskendunud kvalitatiivsed uuringud on leidnud, et aktiivselt mitteosalevate naiste otsused lähtuvad praktilistest, emotsionaalsetest ja harjumuslikest põhjustest (50, 51). Ühes Eestis tehtud kvalitatiivses uuringus leiti, et tähtis roll sõeluuringus osalemise otsuse kujunemisel on omandatud tervisekäitumisel. Näiteks toodi uuringus välja, et harjumuslike põhjuste puhul oli lapsepõlves omandatud mõtlemine seoses arsti juures käimisega (nt ei tülitatud arstisugust tähtsat inimest kergete terviseprobleemide pärast; arsti juurde ei soovitud liiga kergekäeliselt minna jm). Praktilistest põhjustest toodi välja sõeluuringute halvem kohaldatavus tänapäeva muutliku ja kiirema elustiiliga ning emotsionaalsetest põhjustest uskumusi, hirme ja naiste endi keha tunnetusega seonduvaid põhjuseid (51).

Sõeluuringutel mitteosalemiste põhjuste hulka võib loetleda veel usalduse puudumise sõeluuringuprogrammi suhtes ning varasemased negatiivsed kogemused tervishoiuteenuste kasutamisel (52). Ühtlasi on kvalitatiivsed uuringud seostanud sõeluuringus mitteosalemist erinevate psühhosotsiaalsete teguritega: madalam enesehinnang, võimetuse tunne ning rahulolematuse kehakuvandiga. Uuringutes osalenud naised on kritiseerinud biomeditsiinilist kuvandit naise kehast, kõrvutades seda iseloomust eraldatud uurimisobjektiga ning kurtas holistilise lähenemise puuduste üle tervishoiuteenuste kasutamise puhul (53).

2.4 Kirjanduse ülevaate kokkuvõte

Emakakaelavähk on Eestis jätkuvalt suur tervishoiuprobleem, põhjustades suure haigestumuse ja suremuse tõttu ulatuslikku koormust ühiskonnas. Emakakaelavähi haigestumust ja suremust on võimalik efektiivselt vähendada organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringuga. Pap-testil põhineva emakakaelavähi sõeluuringu raames otsitakse vähile ja selle eelsetele seisunditele iseloomulikke rakulisi muutusi. Hinnanguliselt võib Pap-testil põhinev sõeluuring vähendada emakakaelavähi suremust kuni 80%. Seni on Eestis Pap-testi ja emakakaelavähi tekke vahelist seost uuritud ainult rahvastiku tasandil. Selgitamaks välja, miks on olenemata Eesti

naiselanikkonna kõrge üldisest Pap-testiga hõlmatusel ja pikka aega rakendatud organiseeritud sõeluuringuprogrammist emakakaelavähi haigestumus Eestis siamaani väga kõrge, on vaja uurida Pap-testi ja emakakaelavähi vahelist seost individuaalsel tasandil.

3. Eesmärgid

Magistritöö põhieesmärk oli hinnata seost Pap-testi tegemise ja emakakaelavähi vahel, võrreldes Pap-testi teostamist emakakaelavähi diagnoosiga naistel ja tervetel kontrollidel.

Magistritöö alaeesmärgid olid:

1. kontrollida sotsiaaldemograafiliste tegurite mõju emakakaelavähi tekkele;
2. uurida seoseid Pap-testi tegemise ja emakakaelavähi vahel sõeluuringu vanuserühmas.

4. Materjal ja metoodika

Uuringukavand on juhtkontrolluuring. Uuringusse kaasati juhtudena 25aastased või vanemad naised, kellel diagnoositi aastatel 2011–2017 Eestis elupuhuselt emakakaelavähk (invasiivsed vähid ja *in situ* kasvaja, RHK-10 koodid C53 ja D06). Kontrollid leiti juhuvalimi alusel Eesti naisrahvastikust, kasutades tihedusvaliku skeemi (*density sampling scheme*) sobitatuna vanusejaotusele 10 aasta kaupa – iga juhu kohta kaasati kolm kontrolli diagnoosiaastal Eestis elanud samas vanuserühmas naiste seast. Kontrollide puhul loeti juhtude diagnoosikuupäevale vastavaks kontrollkuupäevaks vastava aasta lõpukuupäev. Ekspositsioonina käsitleti Pap-testi tegemist diagnoosi- või kontrollkuupäevale eelnenud seitsme aasta jooksul, v.a viimase kuue kuu jooksul tehtud testid.

4.1 Andmestik ja andmete kogumine

4.1.1 Andmeallikad

Töö põhineb Eesti Vähiregistri, Eesti Rahvastikuregistri ja Eesti Haigekassa andmekogu andmetel.

Vähiregister on 1978. aastal asutatud riiklik register, mis sisaldab andmeid alates 1968. aastast. Vähiregistri eesmärk on tagada võimalikult täielik ja usaldusväärne vähijuhtude registreerimine Eestis. Vähiregistri vastutav töötleja on Tervise Arengu Instituut. Vähiregister kogub, töötleb ja avaldab andmeid vähihaigestumuse, -levimuse ja -elulemuse kohta tervishoiuteenuste ja vähitõrje korraldamise, tervisepoliitika väljatöötamise, diagnostika ja ravi käsitlemise hindamise ning statistika ja teadustöö tegemise eesmärgi nimel. Vähiregistris toimub andmevahetus rahvastikuregistriga ja surma põhjuste registriga ning andmete kõrvutamine Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikumi andmebaasidega. Vähijuhtu registreerimise aluseks on kohustuslik arsti, patoloogide või kohtuarst-ekspertide poolt täidetud füüsiline (paberkandjal) või elektrooniline vähiregistri teatis. (54–56)

Rahvastikuregister on Siseministeeriumi haldusalas töötav riiklik andmekogu Eestis, mis sisaldab andmeid Eesti kodanike, Eestis elukoha registreerinud Euroopa Liidu kodanike ja Eestis elamisloa või elamisõiguse saanud välismaalaste kohta. Rahvastikuregistri eesmärk on usaldusväärse teabe kogumine ja isikuandmetele juurdepääsu võimaldamine riigi ja kohaliku omavalitsuse asutustele ning muudele füüsilistele ja juriidilistele isikutele avalik-õigusliku ülesande täitmiseks ning Eesti rahvastiku arvestuse pidamiseks. (57, 58)

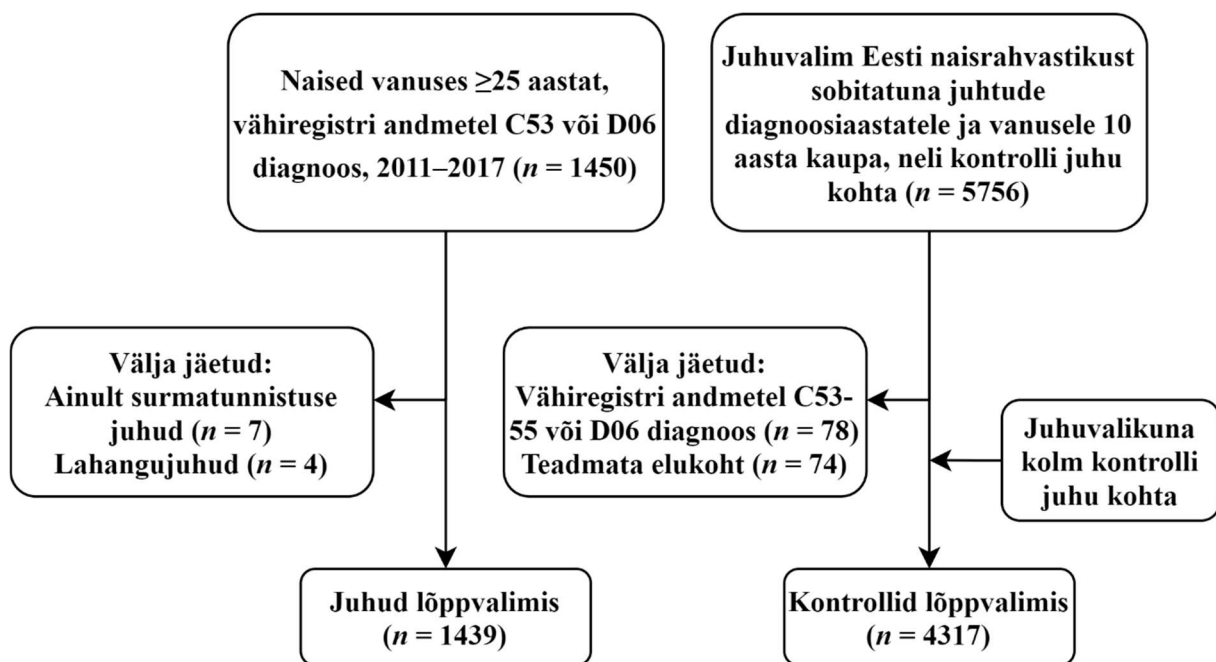
Haigekassa andmekogu on riiklik andmekogu, mida peetakse Eesti Haigekassa avalike ülesannete täitmise eesmärgil. Andmekogu sisaldab endas isikustatud isikuandmeid, kindlustuskaitse andmeid ning tervishoiuteenuste osutamisega seonduvaid andmeid. (59)

4.1.2 Juhtude ja kontrollide valik ning andmekogumine

Uuringusse kaasati juhtudena ≥ 25 aastased naised, kellel diagnoositi aastatel 2011–2017 emakakaelavähk (invasiivsed vähid ja *in situ* kasvaja, RHK-10 koodid C53 ja D06). Juhtude andmed saadi vähiregistrist, kust päriti järgmised tunnused: isikuandmed (sh isikukood ja elukoht) ja diagnoosiandmed (sh diagnoosi kuupäev, diagnoosi alus ja haiguse staadium). Uuringust jäeti välja lahingul diagnoositud ($n = 4$) ja ainult surmatunnistusel põhinevad ($n = 7$) vähijuhud.

Kontrollid leiti juhuvalimi alusel Eesti naisrahvastikust, kasutades tihedusvaliku skeemi (*density sampling scheme*) sobitatuna vanusejaotusele 10 aasta kaupa – iga juhu kohta kaasati kolm kontrolli diagnoosiaastal Eestis elanud samas vanuserühmas naiste seast. Selleks esitati rahvastikuregistrile vajalike kontrollisikute arv, lähtudes juhtude jaotusest diagnoosiaasta ja vanuserühma (25–35, 36–45, 46–55, 56–65, 66–75 ja 75+) järgi (neli kontrolli juhu kohta). Rahvastikuregistrist saadi kontrollide kohta järgmised andmed: isikukood, elukoht, rahvus, haridus, emakeel, kodakondsus ja perekonnaseis. Kontrollide andmed lingiti isikukoodi alusel vähiregistriga ning jäeti välja naised, kellel oli elu jooksul diagnoositud emakavähk (RHK-10 koodid C53–55 ja D06) ($n = 78$). Samuti jäeti välja teadmata elukohaga naised ($n = 74$). Seejärel valiti juhuvaliku alusel kolm kontrolli juhu kohta ($n = 4317$), järgides endiselt diagnoosiaastat ja vanuserühma. Samade taustatunnuste saamiseks juhtude kohta lingiti ka juhud isikukoodi alusel rahvastikuregistriga.

Juhud ja kontrollid lingiti isikukoodi alusel haigekassa andmekoguga, kust saadi raviarve koodi põhjal andmed alates 2004. aastast tehtud Pap-testide kohta (Pap-testi arve alguse kuupäev, Pap-testi teenuse koodid, tervishoiuteenuse osutaja) ja ravikindlustuse kehtimise perioodid. Juhtude ja kontrollide valikuskeem on näidatud joonisel 1.



Joonis 1. Uuringuvalimi moodustumine.

4.1.3 Analüüsis kasutatud tunnused

Sõltuvaks tunnuseks oli binaarse jaotusega juhu/kontrolli staatus. Teisi tunnuseid käsitleti sõltumatute tunnustena. **Ekspositsioonina** käsitleti Pap-testi tegemist viimase seitsme aasta jooksul, millest moodustati binaarse jaotusega tunnus (≥ 1 testi versus 0 testi). Ekspositsiooni arvestusest arvati välja emakakaelavähi diagnoosi kuupäevale/kontrollkuupäevale eelneval kuuel kuul teostatud Pap-testid, kuna need võivad olla seotud haiguse diagnoosimisega. **Vanust** käsitleti analüüsis pideva tunnuseks. Info **elukoha** kohta pärines rahvastikuregistrist (kontrollid) ja vähiregistrist (juhud), sest rahvastikuregister ei väljastanud nende juhtude surmaeelset elukohta, kes olid päringu tegemise ajaks surnud. Elukoha klassifitseerimiseks kasutati Eesti Statistikaameti klassifikatsiooni NUTS-3 (*Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques*) Põhja-, Lääne-, Kesk-, Kirde- ja Lõuna-Eesti piirkondi (60). Järgmiste tunnuste kohta pärines info nii juhtude kui ka kontrollide kohta rahvastikuregistrist. **Haridustaseme** puhul eristati nelja kategooriat: 1) kõrgharidus – bakalaureus (rakendus- ja kutsekõrgharidus ning diplomiõpe); magister või sellega võrdsustatud haridus; doktor või sellega võrdsustatud haridus; 2) kesk- ja keskeriharidus – keskharidus; keskeri- ja tehnikumiharidus keskhariduse baasil; kutsekeskharidus või kutseõpe keskhariduse baasil ja 3) põhiharidus või madalam – põhiharidus (põhikooli 7.–9. klass); kutsekeskharidus (sh keskeri- või tehnikumiharidus) põhihariduse baasil; kutseharidus põhihariduse baasil; põhiharidus (põhikooli 1.–6. klass) ja varasem algharidus; alusharidus (koolieelne haridus) või alghariduseta. **Rahvus, emakeel ja kodakondsus** rühmitati vastavalt kolmeks: eestlane, venelane ja muu mitte-eestlane; eesti, vene ja muu mitte-eesti ning Eesti, Vene ja muu välisriigi. Määratlemata kodakondsusega naised

rühmitati samasse kategooriasse teadmata kodakondsusega. **Perekonnaseisu** rühmitamisel kasutati rahvastikuregistri klassifikaatorit (57) ja eristati kolme kategooriat: 1) abielus – abielus; abielus dokumenteerimata; 2) lahutatud või lehestunud – lahutatud; lahutatud dokumenteerimata; lesk; lesk dokumenteerimata; ja 3) vallaline. **Ravikindlustusandmete** põhjal tuvastati uuritavad, kellel esines diagnoosi- või indekskuupäevale eelnenud seitsme aasta jooksul vähemalt üks ≥ 6 kuuline kindlustuse katkemise periood. Selle põhjal rühmitati uuritavad kaheks: ravikindlustus ei katkenud; ravikindlustus katkes. Kõik puuduvate tunnustega uuritavad rühmitati teadmata kategooriatesse.

4.2 Andmeanalüüs

Juhte ja kontrolle kirjeldavate tegurite esitamiseks kasutati sagedustabelit koos absoluutarvude, suhteliste sageduste ja p -väärtustega. Sagedustabelis kasutati rühmade võrdlemiseks hii-ruut testi. Logistilise regressiooni abil arvutati šansisuhted juhtude ja kontrollide vahel (*odds ratio*, OR) koos 95% usaldusvahemikega (*confidence interval*, CI). Mitmemõõtmelisse logistilise regressiooni mudelisse sisestati muutujad, mille puhul ilmnesid ühemõõtmelises analüüsis statistiliselt olulised šansisuhted (v.a. emakeel, sest see näitas kodakondsusega sama tulemit). Nende tunnuste alusel leiti kohandatud šansisuhted (*adjusted odds ratio*, AOR) koos 95% usaldusvahemikega. Kontrolliti ekspositsiooni koosmõju kõigi mudelisse lisatud tunnustega. Mudelite kirjeldusvõime hindamiseks kasutati tõepärasuhte testi (*likelihood-ratio test*). Teise alaeesmärgi saavutamiseks tehti kogu analüüs eraldi sõeluuringu vanuserühmas (35–60 aastat).

Koguvalimi puhul koosnes sobivaim kohandatud mudel ekspositsiooni ja elukoha koosmõjust ning vanuse, kodakondsuse, hariduse, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemise tunnustest. Sõeluuringu vanuserühma puhul koosnes sobivaim kohandatud mudel ekspositsiooni ja ravikindlustuse katkemise koosmõjust ning vanuse, elukoha, kodakondsuse, hariduse ja perekonnaseisu tunnustest.

Statistiliseks andmeanalüüsiks kasutati statistikaprogrammi Stata 14.2 (61).

4.3 Uuringu eetilised aspektid ja andmekaitse

Uuring viidi läbi registripõhiselt. Uuritavate ega nende lähedastega ühendust ei võetud, seega ei kaasnenud andmesubjektidele uuringus osalemisega ebamugavusi ega ohte. Kuna vaid võimalikult täielikud andmed annavad tõepärase ülevaate olukorrast, andis iga uuringukriteeriumitele vastava subjekti kaasamine mõõtnatut väärtust uuringu tulemustele.

Uuringus kasutati isikustatud andmeid, mille puhul on risk konfidentsiaalsuse rikkumiseks ja andmete lekkimiseks. Isikuandmed olid vajalikud andmete kogumise etapis eri

andmebaaside linkimiseks. Pärast linkimise ja kvaliteedikontrolli lõppu kasutati analüüsis pseudonüümitud andmeid. Andmeid säilitatakse Tervise Arengu Instituudi turvatud serverites.

Andmete töötlemisel järgiti kehtivaid seadusi. Elektroonne andmevahetus vähiregistri, rahvastikuregistri ja haigekassaga toimus krüpteeritult. Isikustatud andmetele oli ligipääs ainult uuringu täitjatel. Uuringutulemused avaldatakse üldistatud kujul, mis ei võimalda uuritavate identifitseerimist. Uuringuprotokolli kiitis heaks Tervise Arengu Instituudi Inimuuringute Eetikakomitee (otsus nr 266, 26.03.2020).

5. Tulemused

Uuringusse kaasati 1439 aastatel 2011–2017 Eestis diagnoositud emakakaelavähi esmasjuhtu, neist 729 kuulus diagnoosimise ajal sõeluuringu vanuserühma. Kontrollle oli kokku 4317, neist sõeluuringu vanuserühmas 2325. Kõigist juhtudest olid 1163 invasiivsed ja 276 *in situ* kasvaja, sõeluuringu vanuserühmas olid vastavad arvud 643 ja 146. Tulemused on esitatud eraldi kogu valimi ja sõeluuringu vanuserühma kohta.

5.1 Uuritavate kirjeldus, Pap-testi tegemine ja emakakaelavähi riski mõjutavad tegurid koguvalimisis

Tulenevalt kontrollide valikuskeemist oli juhtude ja kontrollide vanusjaotus sarnane (Tabel 1). Uuritavate keskmine vanus oli 53,3 aastat. Juhtude miinimumvanuseks oli 25 ning maksimumvanuseks 95, kontrollidel vastavalt 25 ja 98 aastat. Juhtude seas oli rohkem Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eesti elanikke, kontrollide seas Põhja- ja Lõuna-Eesti elanikke. Rahvuse lõikes oli juhtude ja kontrollide jaotus sarnane. Juhtude hulgas oli rohkem teadmata või määratlemata kodakondsusega naisi, kontrollide seas aga Vene ja muu välisriigi kodakondsusega naisi. Eesti emakeelega naisi oli rohkem juhtude hulgas. Kontrollide seas oli rohkem kõrgharidusega naisi, juhtude hulgas kesk- ja keskeri- ning põhi- või madalama haridusega naisi. Abielus naisi oli rohkem kontrollide hulgas, lahutatud või lesestunud naisi juhtude seas. Katkemata ravikindlustusega naiste hulk oli suurem kontrollide seas.

Tabel 1. Emakakaelavähi juhtude ja kontrollide kirjeldus, 2011–2017

Tunnus	Juhud (<i>n</i> = 1439)		Kontrollid (<i>n</i> = 4317)		<i>p</i> -väärtus
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Vanuserühm (aastad)					
25–34	181	12,6	543	12,6	1
35–44	301	20,9	903	20,9	
45–54	306	21,3	918	21,3	
55–64	275	19,1	825	19,1	
65–74	216	15,0	648	15,0	
75+	160	11,1	480	11,1	
Elukoht					
Põhja-Eesti	537	37,3	1942	45,0	<0,001
Lääne-Eesti	224	15,6	475	11,0	
Kesk-Eesti	172	11,9	372	8,6	
Kirde-Eesti	208	14,5	536	12,4	
Lõuna-Eesti	298	20,7	992	23,0	
Rahvus					
eesti	953	66,2	2793	64,7	0,143
vene	394	27,4	1174	27,2	
muu mitte-eesti	80	5,6	289	6,7	
teadmata	12	0,8	61	1,4	
Kodakondsus					
Eesti	1186	82,4	3564	82,6	<0,001
Vene	104	7,2	357	8,3	
muu välisriigi	8	0,6	83	1,9	
teadmata või määratlemata	141	9,8	313	7,2	
Emakeel					
eesti	880	61,2	2497	57,8	0,005
vene	433	30,1	1297	30,0	
muu mitte-eesti	22	1,5	85	2,0	
teadmata	104	7,2	438	10,2	
Haridus					
kõrgharidus	239	16,6	966	22,4	<0,001
kesk- ja keskeriharidus	674	46,8	1873	43,4	
põhiharidus või madalam	397	27,6	836	19,3	
teadmata	129	9,0	642	14,9	
Perekonnaseis					
abielus	445	30,9	1686	39,0	<0,001
lahutatud või lehestunud	649	45,1	1677	38,9	
vallaline	301	20,9	824	19,1	
teadmata	44	3,1	130	3,0	
Ravikindlustuse katkemine uuritava ajaperioodil					
ravikindlustus ei katkenud	1056	73,4	3347	77,5	0,001
ravikindlustus katkes	383	26,6	970	22,5	

Naiste osakaal, kes olid teinud viimase seitsme aasta jooksul vähemalt ühe Pap-testi, oli kontrollide hulgas 65,3% ja juhtude seas 47,3% (Tabel 2). Erinevus diagnoosiaastate lõikes püsis juhtude ja kontrollide hulgas sarnasena. Vähemalt ühe Pap-testi teinud naiste osakaal oli nii juhtude kui ka kontrollide hulgas väikseim 2017. aastal.

Tabel 2. Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul kogu uuringuperioodil ja diagnoosiaastate lõikes

Tunnus	Juhud (<i>n</i> = 1439)		Kontrollid (<i>n</i> = 4317)		<i>p</i> -väärtus
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul					
2011–2017					
≥1 testi	680	47,3	2818	65,3	<0,001
0 testi	759	52,7	1499	34,7	
2011					
≥1 testi	107	48,6	439	66,5	<0,001
0 testi	113	51,4	221	33,5	
2012					
≥1 testi	117	48,0	478	65,3	<0,001
0 testi	127	52,0	254	34,7	
2013					
≥1 testi	105	48,2	432	66,1	<0,001
0 testi	113	51,8	222	33,9	
2014					
≥1 testi	110	47,4	469	67,4	<0,001
0 testi	122	52,6	227	32,6	
2015					
≥1 testi	93	52,0	347	64,6	0,003
0 testi	86	48,0	190	35,4	
2016					
≥1 testi	78	44,8	338	64,8	<0,001
0 testi	96	55,2	184	35,2	
2017					
≥1 testi	70	40,7	315	61,0	<0,001
0 testi	102	59,3	201	39,0	

Emakakaelavähi teket mõjutavate tegurite šansisuhted on esitatud tabelis 3. Kohandamata analüüsis oli naistel, kes polnud viimase seitsme aasta jooksul teinud ühtegi Pap-testi, üle kahe korra suurem risk haigestuda emakakaelavähki (*OR* = 2,09; 95% *CI*: 1,85–2,36). Statistiliselt olulised šansisuhted ilmnasid ka seoses elukoha, kodakondsuse, emakeele, hariduse, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemisega.

Tabel 3. Pap-testi tegemise ja teiste tegurite šansisuhted (OR) kõigi uuritavate naiste seas

Tunnus	OR (95% CI)	AOR (95% CI) ¹			
Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul					
≥1 testi	1,00				
0 testi	2,09 (1,85–2,36)				
Vanus (aastad)	1,00 (0,99–1,00)	0,98 (0,98–0,99)			
Elukoht					
Põhja-Eesti	1,00				
Lääne-Eesti	1,70 (1,41–2,05)				
Kesk-Eesti	1,67 (1,36–2,05)				
Kirde-Eesti	1,40 (1,16–1,69)				
Lõuna-Eesti	1,08 (0,92–1,27)				
Rahvus					
eesti	1,00	-			
vene	0,98 (0,85–1,12)	-			
muu mitte-eesti	0,81 (0,62–1,05)	-			
teadmata	0,57 (0,30–1,07)	-			
Kodakondsus					
Eesti	1,00	1,00			
Vene	0,87 (0,69–1,09)	0,79 (0,61–1,02)			
muu välisriigi	0,28 (0,13–0,60)	0,23 (0,11–0,50)			
teadmata või määratlemata	1,35 (1,09–1,66)	1,12 (0,89–1,41)			
Emakeel					
eesti	1,00	-			
vene	0,94 (0,82–1,08)	-			
muu mitte-eesti	0,73(0,45–1,18)	-			
teadmata	0,67 (0,53–0,84)	-			
Haridus					
kõrgharidus	1,00	1,00			
kesk ja keskeriharidus	1,45 (1,23–1,71)	1,30 (1,09–1,55)			
põhiharidus või madalam	1,91 (1,59–2,31)	1,54 (1,26–1,88)			
teadmata	0,81 (0,64–1,02)	0,74 (0,57–0,95)			
Perekonnaseis					
abielus	1,00	1,00			
lahutatud või lehestunud	1,46 (1,27–1,68)	1,39 (1,19–1,62)			
vallaline	1,38 (1,16–1,63)	1,11 (0,92–1,32)			
teadmata	1,28 (0,89–1,83)	1,66 (1,12–2,44)			
Ravikindlustuse katkemine uuritaval ajaperioodil					
ravikindlustus ei katkenud	1,00	1,00			
ravikindlustus katkes	1,25 (1,09–1,43)	1,25 (1,06–1,46)			
Pap-testi tegemise ja elukoha koosmõju, AOR (95% CI) ¹					
	Elukoht				
	Põhja-Eesti	Lääne-Eesti	Kesk-Eesti	Kirde-Eesti	Lõuna-Eesti
Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul					
≥1 testi	1,00	1,72 (1,33–2,22)	1,47 (1,10–1,98)	1,54 (1,18–2,02)	0,91 (0,71–1,15)
0 testi	2,42 (1,97–2,97)	3,44 (2,57–4,61)	3,98 (2,91–5,44)	2,51 (1,89–3,34)	2,78 (2,19–3,54)

¹ Kohandatud kõigile tabelis näidatud tunnustele (v.a rahvus ja emakeel) ning Pap-testi tegemise ja elukoha koosmõjule

Kohandatud mudelis ilmnes koosmõju Pap testi tegemise ja elukoha vahel (Tabel 3). Võrreldes vähemalt ühe Pap-testi teinud Põhja-Eestis elavate naistega, oli samas piirkonnas elavatel testi mitte teinud naistel ligi kaks ja pool korda suurem emakakaelavähi risk ($AOR = 2,42$; $CI: 1,97-2,97$). Kõigis teistes piirkondades elavatel testi mitte teinud naistel oli risk veel suurem – Kesk- ja Lääne-Eesti puhul üle kolme korra. Elukohaga seotud emakakaelavähi riski suurenemine ilmnes ka testi teinud naiste seas, v.a Lõuna-Eesti puhul. Kohandatud analüüsis ilmnes emakakaelavähi riski vähenemine vanusega. Risk oli märgatavalt väiksem ka muu välisriigi kodakondsusega naistel. Emakakaelavähi risk oli seotud haridusega – mida madalam haridus, seda suurem risk (kuigi seos nõrgenes mõnevõrra võrreldes kohandamata analüüsiga). Võrreldes abielus naistega, oli lahutatud või lehestunud naistel oluliselt suurem risk haigestuda emakakaelavähki. Samuti oli vähirisk seotud ravikindlustuse katkemisega.

5.2 Uuritavate kirjeldus, Pap-testi tegemine ja emakakaelavähi riski mõjutavad tegurid sõeluuringu vanuserühmas

Sõeluuringu vanuserühma kuuluvate naiste keskmine vanus oli 47,4 (Tabel 4). Juhtude hulgas oli rohkem Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eesti elanikke, kontrollide seas Põhja- ja Lõuna-Eesti elanikke. Rahvuse lõikes oli juhtude ja kontrollide jaotus sarnane. Juhtude hulgas esines rohkem teadmata või määratlemata kodakondsust, kontrollide seas aga Eesti, Vene ja muu välisriigi kodakondsust. Eesti keelt emakeelena kõnelevate naiste osakaal oli juhtude ja kontrollide lõikes sarnane. Kõrgharidusega naisi oli rohkem kontrollide seas. Kontrollide seas oli rohkem abielus naisi, juhtude seas lahutatud või lehestunud naisi. Katkemata ravikindlustusega naiste osakaal oli suurem kontrollide seas.

Tabel 4. Sõeluuringu vanuserühma kuuluvate emakakaelavähi juhtude ja kontrollide kirjeldus, 2011–2017

	Juhud (<i>n</i> = 789)		Kontrollid (<i>n</i> = 2325)		
Tunnus	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>p</i> -väärtus
Elukoht					
Põhja-Eesti	302	38,3	1064	45,8	<0,001
Lääne-Eesti	104	13,2	247	10,6	
Kesk-Eesti	101	12,8	201	8,7	
Kirde-Eesti	123	15,6	268	11,5	
Lõuna-Eesti	159	20,1	545	23,4	
Rahvus					
eesti	498	63,1	1511	65,0	0,496
vene	235	29,8	630	27,1	
muu mitte-eesti	48	6,1	156	6,7	
teadmata	8	1,0	28	1,2	
Kodakondsus					
Eesti	638	80,8	1942	83,5	<0,001
Vene	44	5,6	154	6,6	
muu välisriigi	6	0,8	42	1,8	
teadmata või määratlemata	101	12,8	187	8,1	
Emakeel					
eesti	467	59,2	1382	59,4	0,494
vene	255	32,3	709	30,5	
muu mitte-eesti	13	1,7	39	1,7	
teadmata	54	6,8	195	8,4	
Haridus					
kõrgharidus	133	16,9	594	25,5	<0,001
kesk- ja keskeriharidus	432	54,7	1153	49,6	
põhiharidus või madalam	165	20,9	328	14,1	
teadmata	59	7,5	250	10,8	
Perekonnaseis					
abielus	282	35,7	1073	46,1	<0,001
lahutatud või lehestunud	311	39,4	715	30,8	
vallaline	163	20,7	440	18,9	
teadmata	33	4,2	97	4,2	
Ravikindlustuse katkemine uuritaval ajaperioodil					
ravikindlustus ei katkenud	535	67,8	1694	72,9	0,007
ravikindlustus katkes	254	32,2	631	27,1	

Naiste osakaal, kes olid viimase seitsme aasta jooksul teinud vähemalt ühe Pap-testi, oli kontrollide seas oluliselt suurem (76,2%) kui juhtude hulgas (51,3%) (Tabel 5). Kui kontrollide seas Pap-testi teinud naiste osakaal uuritaval ajaperioodil oluliselt ei muutunud, siis juhtude hulgas vähenes vastav osakaal diagnoosiaastate lõikes märgatavalt.

Tabel 5. Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul sõeluuringu vanuserühmas kogu uuringuperioodil ja diagnoosiaastate lõikes

Tunnus	Juhud (<i>n</i> = 789)		Kontrollid (<i>n</i> = 2325)		<i>p</i> -väärtus
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Pap-testid tegemine viimase seitsme aasta jooksul					
2011–2017					
≥1 testi	405	51,3	1771	76,2	<0,001
0 testi	384	48,7	554	23,8	
2011					
≥1 testi	64	52,5	284	78,5	<0,001
0 testi	58	47,5	78	21,5	
2012					
≥1 testi	76	58,0	304	77,0	<0,001
0 testi	55	42,0	91	23,0	
2013					
≥1 testi	67	55,4	275	77,5	<0,001
0 testi	54	44,6	80	22,5	
2014					
≥1 testi	67	50,8	291	74,6	<0,001
0 testi	65	49,2	99	25,4	
2015					
≥1 testi	48	50	211	75,4	<0,001
0 testi	48	50	69	24,6	
2016					
≥1 testi	47	47	215	74,1	<0,001
0 testi	53	53	75	25,9	
2017					
≥1 testi	36	41,4	191	75,5	<0,001
0 testi	51	58,6	62	24,5	

Sõeluuringu vanuserühmas leitud emakakaelavähi teket mõjutavate tegurite šansisuhted on esitatud tabelis 6. Kohandamata analüüsi tulemusel oli naistel, kes ei olnud viimase seitsme aasta jooksul teinud ühtegi Pap-testi, kolm korda suurem risk haigestuda emakakaelavähki (*OR* = 3,03; 95% *CI*: 2,55–3,58). Sarnaselt koguvalimiga oli emakakaelavähi risk seotud elukoha, kodakondsuse, hariduse, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemisega.

Tabel 6. Emakakaelavähi tekkega seotud tegurite šansisuhted (OR) sõeluuringu vanuserühmas

Tunnus	OR (95% CI)	AOR (95% CI) ¹
Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul		
≥1 testi	1,00	
0 testi	3,03 (2,55–3,58)	
Vanus (aastad)	1,00 (0,99–1,01)	0,99 (0,97–1,00)
Elukoht		
Põhja-Eesti	1,00	1,00
Lääne-Eesti	1,48 (1,14–1,92)	1,42 (1,07–1,88)
Kesk-Eesti	1,77 (1,35–2,32)	1,71 (1,28–2,29)
Kirde-Eesti	1,61 (1,26–2,07)	1,47 (1,11–1,95)
Lõuna-Eesti	1,02 (0,82–1,27)	0,99 (0,78–1,25)
Rahvus		
eesti	1,00	-
vene	1,13 (0,94–1,35)	-
muu mitte-eesti	0,93 (0,66–1,31)	-
teadmata	0,86 (0,39–1,91)	-
Kodakondsus		
Eesti	1,00	1,00
Vene	0,86 (0,61–1,23)	0,67 (0,45–0,99)
muu välisriigi	0,43 (0,18–1,02)	0,37 (0,15–0,90)
teadmata või määratlemata	1,64 (1,27–2,12)	1,19 (0,89–1,60)
Emakeel		
eesti	1,00	-
vene	1,06 (0,89–1,27)	-
muu mitte-eesti	0,98 (0,52–1,86)	-
teadmata	0,81 (0,59–1,12)	-
Haridus		
kõrgharidus	1,00	1,00
kesk ja keskeriharidus	1,67 (1,34–2,08)	1,35 (1,07–1,70)
põhiharidus või madalam	2,24 (1,72–2,92)	1,61 (1,21–2,15)
teadmata	1,05 (0,74–1,48)	0,89 (0,61–1,30)
Perekonnaseis		
abielus	1,00	1,00
lahutatud või lehestunud	1,65 (1,37–1,99)	1,55 (1,27–1,89)
vallaline	1,40 (1,12–1,76)	1,16 (0,91–1,48)
teadmata	1,29 (0,85–1,96)	1,47 (0,93–2,35)
Ravikindlustuse katkemine uuritava ajaperioodil		
ravikindlustus ei katkenud	1,00	
ravikindlustus katkes	1,27 (1,06–1,51)	
Pap-testi tegemise ja ravikindlustuse katkemise koosmõju, AOR (95% CI) ¹		
Ravikindlustuse katkemine		
	ravikindlustus ei katkenud	ravikindlustus katkes
Pap-testi tegemine viimase seitsme aasta jooksul		
≥1 testi	1,00	1,02 (0,80–1,31)
0 testi	2,62 (2,12–3,24)	4,21 (3,18–5,58)

¹ Kohandatud kõigile tabelis näidatud tunnustele (v.a rahvus ja emakeel) ning Pap-testi tegemise ja ravikindlustuse katkemise koosmõjule

Sõeluuringu vanuserühma kohandatud analüüsis ilmnis koosmõju Pap-testi tegemise ja ravikindlustuse katkemise vahel (Tabel 6). Võrreldes katkemata ravikindlustusega naistega, kes olid teinud vähemalt ühe Pap-testi, oli Pap-testi mitte teinud naistel kaks ja pool korda suurem emakakaelavähi risk ($AOR = 2,62$; 95% CI : 2,12–3,24). Testi mitte teinud naistel, kellel esines ravikindlustuse katkemine, oli üle nelja korra suurem vähirisk. Samal ajal ei olnud ravikindlustuse katkemine seotud emakakaelavähi esinemisega nende naiste seas, kes olid teinud vähemalt ühe Pap-testi. Kohandatud analüüsis täheldati suuremat vähiriski Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eestis elavate naiste seas võrreldes Põhja-Eestis elavate naistega. Võrreldes Eesti kodakondsusega naistega oli risk väiksem nii Vene kui ka muu välisriigi kodakondsusega naiste hulgas. Vähirisk suurenes haridustaseme vähenemisega, kuid seos oli nõrgem kui kohandamata analüüsis. Abielus naistega võrreldes oli lahutatud või lehestunud naistel oluliselt suurem risk haigestuda.

6. Arutelu

Magistritöö eesmärk oli hinnata Pap-testi tegemise ja emakakaelavähi vahelist seost juhtkontrollkavandit kasutades. Uuringu tulemuste kohaselt ei olnud 53% emakakaelavähi juhtudest ja 35% rahvastikupõhistest kontrollidest teinud viimase seitsme aasta jooksul ühtegi Pap-testi (sõeluuringu vanuserühmas vastavalt 49% ja 24%). Võrreldes naistega, kes olid seitsme aasta jooksul teinud vähemalt ühe Pap-testi, oli testi mitte teinud naistel umbes kaks ja pool korda suurem risk haigestuda emakakaelavähki, seda nii koguvalimisis kui ka sõeluuringu vanuserühmas, kusjuures viimases oli seos mõnevõrra tugevam. Pap-testi mittetegemine oli kohandatud mudelis kõige tugevama mõjuga riskitegur. Ühtlasi oli emakakaelavähi risk seotud vanuse, elukoha, hariduse, kodakondsuse, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemisega.

Eestis on seni sekkumiste mõju emakakaelavähi haigestumusele uuritud ainult rahvastikupõhiselt ja puuduvad andmed Pap-testi teostamise otsese mõju kohta emakakaelavähi haigestumusele. Uuring oli seega esmakordne Eestis, kus emakakaelavähi riskitegureid, sh Pap-testi tegemist uuriti individuaaltasandil, isikustatud andmete põhjal, kasutades juhtkontrollkavandit. Juhtkontrollkavand on sobiv harvaesinevate haiguste uurimiseks võrdlemisi väikeste kuludega ja võimaldab tihedusvaliku skeemi kasutamise puhul anda usaldusväärse hinnangu ekspositsioonist tingitud suhtelisele riskile (62). Lisaks saab juhtkontrolluuringuga mõõta Pap-testi efektiivsust olukorras, kus ei saa teha randomiseeritud kliinilist uuringut eetilistel põhjustel (63).

Uuringutulemused on kooskõlas varasemate uuringutulemustega, mis kinnitavad, et Pap-testi tegemine aitab emakakaelavähki vältida. Rootsis tehtud juhtkontrollkavandiga auditis leiti, et võrreldes sõeluuringu raames regulaarselt soovitusliku intervalliga Pap-testi andnud naistega oli emakakaelavähi risk kõrgem Pap-testi mitte teinute hulgas ($OR = 2,52$; 95% CI : 2,19–2,91) (64). Austraalias tehtud Pap-testi kaitsvat toimet käsitletud uuringus leiti, et emakakaelavähi riski vähendas 20–69aastaste naiste hulgas nii regulaarne Pap-testi tegemine ($RR = 0,07$; 95% CI : 0,04–0,10) kui ka ebaregulaarne Pap-testi tegemine ($RR = 0,19$; 95% CI : 0,13–0,27) (65). Inglismaal tehtud uuringus täheldati, et regulaarne Pap-testi tegemine sõeluuringu raames vähendas emakakaelavähi riski 35–69aastastel naistel ($OR = 0,18$; 95% CI : 0,16–0,20) (66). Ameerika Ühendriikides saadi sarnased tulemused 65aastaste ja vanemate naiste hulgas ($OR = 0,64$; 95% CI : 0,53–0,78) (67). Viimases uuringus oli Pap-testi ja vähiriski vaheline seos eriti tugev 65–74aastaste naiste hulgas ($OR = 0,24$; 95% CI : 0,15–0,37). Uuringust ilmnenu Pap-testi tegemise tugevam mõju vähiriskile sõeluuringu vanuserühmas viitab, et selles vanuserühmas on Pap-testi tegemata jätmise mõju haigestumusele kõige suurem (9). Tänu pikaajalisele Pap-testil põhinevale rahvastikupõhisele sõeluuringule on väga paljudes

riikides saavutatud väga madal emakakaelavähi haigestumus ja suremus (68–71). Vastupidist trendi on täheldatud ebaefektiivsete sõeluuringuprogrammide mõju tulemusel mitmetes Ida-Euroopa riikides, sh ka Eestis (72).

Uuringutulemused näitasid emakakaelavähi seost mitmete teiste teguritega sõltumatult Pap-testi tegemisest. Vähiriski vähenemine vanuse tõusuga on kooskõlas Ojamaa *et al* (18) uuringuga, kus vanus-periood-kohort-analüüs näitas vähiriski järjestikust suurenemist kõikides pärast 1940. aastat sündinud sünnikohortides. Selline kõrgem vähirisk hilisemates sünnikohortides võib olla seletatav ajas muutuvate emakakaelavähi riskiteguritega, eriti muutustega seksuaalkäitumises ning sellest tuleneva eksponeeritusega HPV-le (20). Eestis oli 2014. aastal naiste keskmine vanus seksuaalelu alustamisel 16,9 aastat. Uuringus toodi välja, et Eesti naised alustavad seksuaalelu aina nooremana (73). Samuti on näidatud, et HPV levimus Eestis väheneb vanuse suurenedes (74).

Võrreldes Põhja-Eestis elavate naistega oli emakakaelavähi risk suurem neil, kes elasid Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eestis. Varasemalt on täheldatud, et viimase viie aasta jooksul Pap-testi teinud naiste osakaal on madalaim Kirde-Eestis (75). Geograafilised erinevused emakakaelavähi riskis ilmnemise ka Pap-testi teinud naiste hulgas. See leid võib olla seotud Pap-testi kvaliteedi või patoloogilisele leiule järgneva kliinilise jälgimisega, mis ei pruugi kõigis maakondades olla samal tasemel. Kohandatud analüüsis ilmnenu koostoime Pap-testi mitte tegemise ja elukoha vahel võib olla osaliselt seletatav teiste teguritega (suitsetamine, riskeeriv seksuaalkäitumine jm), mida uuringus arvesse ei võetud. Eestis on juhupartneriga seksuaalvahekorras ja nendega mitte kunagi kondoomi kasutanud naiste osakaal suurim just Kirde- ja Lääne-Eestis (75). Kondoomikasutamisega seotud hoiakud on probleemseimad Lääne- ja Kirde-Eestis ning seksuaalpartnerite arv suurim Kesk- ja Põhja-Eesti inimeste hulgas (76). Enim igapäevasuitsetajaid on täheldatud Kesk- ja Lääne-Eesti (75) ning Kirde-Eesti elanike hulgas (76). Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eestis elavate naiste kõrgema vähiriski põhjuste väljaselgitamiseks tuleks uurida elukoha mõju maakonniti täpsemalt.

Kui rahvus ning emakeel uuringu andmetel emakakaelavähi riskile mõju ei avaldanud, siis muu välisriigi kodakondsusega naiste ja sõeluuringu vanuserühmas ka Vene kodakondsusega naiste vähirisk oli vastavalt kolmveerandi ja üle poole korra väiksem kui Eesti kodakondsetel. Statistiliselt mitte-oluline, kuid mainimist väärt suurem emakakaelavähi risk määratlemata kodakondsusega naiste hulgas võib viidata nn halli passi alusel elamisluba omavate naiste kõrgemale vähiriskile Eestis. Tulemustest tulenev teadmine on vastuolus üldise teadmisega sisseerandajate kehva tervises seisundi kohta (77), kuid võib olla seletatav välismaalt sisse rändavate naiste parema terviseteadlikkusega, nende hulgas terviseteenuste ulatuslikuma kasutamisega Eestis või haigestumisel diagnoosi mitte saamisega Eestis. Arvesse

tuleb võtta nende naiste tervise eksogeensust – sisserändajate tervisenäitajad on seotud sünniriigis tervishoiuteenuste kasutamise ulatuse ning kvaliteediga. Muu välisriigi kodakondsusega naiste väiksem vähirisk võib olla seotud ka terve töölise efekti (*healthy worker effect*) teooriaga, mille järgi võib töökoha valik olla seotud tervises seisundiga. Muu välisriigi kodakondsusega naiste rühm võib koosneda peamiselt parema tervisega tippastme spetsialistidest (78). Välisriigi kodakondsusega juhtude väikese arvu tõttu ei ole nende naiste madalam vähirisk piisavalt hästi üldistatav ning vajaks edaspidist uurimist.

Võrreldes kõrgharitud naistega oli emakakaelavähi risk kõrgem madalama haridusega naiste hulgas. Leid võib osaliselt olla selgitatav madalama terviseteadlikkuse, vähiennetusest saadava kasu vähese mõistmise või muude psühhosotsiaalsete teguritega. Näiteks on teada, et Eestis on Pap-testi teinute osakaal väikseim madalama haridusega naiste hulgas (75). Haridusega leitud seos võib kajastada teiste emakakaelavähi riskitegurite mõju, nagu riskeeriv seksuaalkäitumine ja suitsetamine, mis Eestis esinevad sagedamini madalama haridusega naiste seas (75). Samuti on kondoomikasutamisega seonduvad hoiakud probleemseimad madala haridusega naiste hulgas (76). Suuremat emakakaelavähi riski madalama haridustasemega naiste hulgas on täheldatud ka varasemates uuringutes (79, 80). Samuti on näidatud, et madal haridustase ja sotsiaalmajanduslik staatus on seotud invasiivse emakakaelavähi riskiga naiste hulgas, kes on nakatunud hrHPV-ga (81). Ühtlasi on täheldatud madalamat HPV levimust kõrgema haridusega naiste seas (82). Kõrgema haridustasemega võib kaasneda suurem usaldus pakutavate teenuste vastu, ennetavate tervishoiuteenuste sagedasem kasutamine, suurem teadlikkus regulaarsete tervisekontrollide tähtsusest ja võime paremini mõista testitulemusi (83).

Võrreldes abielus naistega leiti lahutatud või lehestunud naistel suurem risk haigestuda emakakaelavähki. Sarnaselt haridustasemega võib see olla tingitud eri psühhosotsiaalsete, tervisekäitumuslike või tervishoiuteenuste kasutamisega seotud tegurite mõjust (84). Perekonnaseis võib elustiili mõjutada mitmel moel: kahe inimese sissetulek annab majandusliku eelise üksikute naiste ees ning samal ajal toetab partneri olemasolu läbi kombineeritud terviseteadlikkuse tervishoiuteenuste kasumist, tervise teabe paremat mõistmist (85) ja arstiabi otsimist (86). Eestis on Pap-testi mitte-teinute osakaal kõrgem vallaliste naiste hulgas (75). Ühtlasi võib perekonnaseis mõjutada riskikäitumist (87). Keskmise seksuaalpartnerite arv on suurim püsipartneriga kooselu mitte elavate inimeste hulgas (76) ning suurim igapäevaste suitsetajate osakaal lahutatud ja lehestunud naiste hulgas (75). Lehestunud naiste puhul on väga oluline võtta arvesse abikaasa kaotusega kaasnevat rasket emotsionaalset stressi ning emotsionaalse, sotsiaalse ja majandusliku toetusvõrgustiku vähenemise mõju tervisele ja tervishoiuteenuste kasutamisele (88). Argentiinas tehtud uuringus on leitud, et mitte

abielus olevad naised on vähenenud tervishoiuteenuste juurdepääsust tingituna Pap-testide alakasutajad (89).

Seos vähiriski ja ravikindlustuse katkemise vahel esines mõlemas vanuserühmas: koguvahimisi suurendas ravikindlustuse puudumine vähiriski veerandi ning sõeluuringu vanuserühmas üle kahe ja poole korra. Sõeluuringu vanuserühmas ilmnis koosmõju Pap-testi teostamise ja ravikindlustuse katkemise vahel: kui ravikindlustuse katkemine ei mõjutanud vähiriski Pap-testi teinute hulgas, siis Pap-testi mitte teinud ja katkenud ravikindlustusega naiste vähirisk suurenes üle nelja korra võrreldes Pap-testi teinud naistega, kellel ravikindlustus ei katkenud. Leid viitab emakakaelavähi suurenenud riskile ravikindlustamata naiste hulgas ja vajadusele rakendada selles rühmas sihitatud ennetusmeetmeid. Ravikindlustuse puudumine ei ole seni võimaldanud naistel anda tasuta Pap-testi sõeluuringu raames. Alates 2021. aastast on sõeluuringule oodatud ka ravikindlustamata naised, kuid arvestades selle rühma suuremat vähiriski, tuleb nende osaluse tagamiseks teha täiendavaid pingutusi. Pap-testi teinud naiste seas ravikindlustuse katkemine emakakaelavähi riski ei mõjutanud. See võib olla seotud selle rühma heterogeensusega – rühm võib hõlmata ka kõrgema sotsiaalmajandusliku staatusega naisi, kelle tervishoiuteenuste kasutamine ei ole ravikindlustuse puudumisest tingituna piiratud. Selleks, et tuvastada erisused vähiriskis erinevate rühmade lõikes, oleks vaja uurida ravikindlustatud ning ravikindlustamata naiste profiile põhjalikumalt.

Tugevused ja nõrkused

Uuringu esimese tugevusena võib välja tuua, et tegemist on retrospektiivse juhtkontrolluuringuga, kuhu nii juhud kui ka kontrollid kaasati rahvastikupõhiselt, kasutades vähiregistri ja rahvastikuregistri andmeid. Kuna uuritavad juhud kaasati rahvastikupõhisest vähiregistrist, võib eeldada, et uuringusse on kaasatud kõik uuringuperioodi jooksul Eestis diagnoositud vähijuhud. Uuringusse kaasatud kontrollid olid esinduslikud kogu Eesti naisrahvastikule, mida kinnitab Pap-testi teinud kontrollide osakaalu kooskõla varem avaldatud andmetega Pap-testi hõlmatusel kohtu Eesti naisrahvastikus: NORDSCREEN andmetel oli 25–98aastaste naiste viie aasta hõlmatus aastatel 2011–2017 64% (13), meie uuringus seitsme aasta näitaja 65%; sõeluuringu vanuserühmas olid vastavad näitajad mõlemal juhul 76%. Uuring viidi läbi registripõhiselt – kõik andmed koguti riiklikest andmekogudest. Suuremahuliste ja kõiksete andmete kasutamine suurendab saadud tulemuste usaldusväärsust ning tänu dokumendipõhiselt kogutud andmetele on välistatud juhtkontrolluuringus sageli esinev meenusnihe (62). Lisaks ekspositsioonina käsitletud Pap-testi tegemisele oli võimalik hinnata sotsiaaldemograafiliste tegurite mõju vähiriskile.

Uuringu peamine nõrkus oli võimetus eristada organiseeritud või ootustliku sõeluuringu raames teostatud Pap-teste, mis ei võimaldanud hinnata organiseeritud sõeluuringu

mõju emakakaelavähi riskile. Uuringuperiood oli piiratud haigekassa andmete kättesaadavusega alates 2004. aastast. Haigekassa andmestik ei sisalda andmeid erakliinikutes tehtud tasuliste Pap-testide kohta – selle tõttu võib Pap-testi tegemine olla mõnevõrra alahinnatud. Samas ei ole tõenäoline, et alahindamine erineks juhtude ja kontrollide lõikes olulisel määral. Sotsiaaldemograafilised andmed ei olnud kättesaadavad kõigi uuritavate kohta. Lisaks ei olnud võimalik arvesse võtta teisi emakakaelavähi riskitegureid (HPV kandlus, suitsetamine, partnerite arv, HIV, rasestumisvastaste pillide kasutamine jt).

Kokkuvõtteks

Tulemused näitasid, et Pap-testi mittetegemisel oli oluline mõju emakakaelavähi riskile. Samal ajal oli risk seotud ka vanuse, elukoha, hariduse, kodakondsuse, perekonnaseisu ja ravikindlustuse katkemisega. On tähtis, et sõeluuringute korraldamisel ja vähitõrjes laiemalt võetakse arvesse eri rahvastikurühmade erisusi võimekuses ning võimalustes. Edaspidised sõeluuringukutsed ja meediakampaaniad peaksid olema lihtsasti ja ühtemoodi mõistetavad kogu Eesti naisrahvastikule ning arvestama riskirühmade vajadustega. Oluline on rõhutada sõeluuringus osalemise vajadust seksuaalelu mitte elavate ja HPV vastu vaksineeritud naiste hulgas. Edaspidi oleks vaja täpsemalt uurida mehhanisme, mille kaudu elukoht, haridus ja kodakondsus vähiriski mõjutavad ning milline on muude emakakaelavähi riskitegurite mõju emakakaelavähi haigestumusele. Ühtlasi on oluline uurida 2021. aastal kasutusele võetud uue HPV-põhise sõeluuringu mõju osalusele ja efektiivsusele. Sõeluuringu puhul tuleb prioriseerida rahvusvaheliselt tunnustatud kvaliteedikontrolli nõudeid ja nende täitmist regulaarselt monitoorida. Madal osalus sõeluuringus viitab vajadusele leida uusi lahendusi, nagu näiteks kodutestimise võimaluse pakkumine sõeluuringu raames. Emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalemise põhjuseid võiks uurida kvalitatiivselt. Jätkata tuleb ravikindlustamata naiste sõeluuringusse kaasamist. Tähelepanu ja edasisi uuringud väärivad asjaolu, et ligi pooled emakakaelavähi diagnoosi saanud naised olid teinud viimase seitsme aasta jooksul vähemalt ühe Pap-testi. Murettekitavad on suured piirkondlikud erinevused vähiriskis Pap-testi teinud naiste seas. Sellest tuleneb vajadus uurida Pap-testide kvaliteeti ja patoloogilisele leiule järgnevat kliinilist käsitlust. Vastav uuring on parasjagu käsil Tervise Arengu Instituudis. Günekotsütoloogilise uuringu kvaliteet on oluline ka HPV-põhises sõeluuringus, kus tsütoloogiline uuring on lisauuringuks positiivse hrHPV testi korral.

7. Järeldused ja ettepanekud

7.1 Järeldused

Töö peamised järeldused on:

- 1) Uuringu tulemused kinnitasid Pap-testi kaitsvat toimet emakakaelavähi suhtes. Võrreldes naistega, kes olid teinud viimase seitsme aasta jooksul vähemalt ühe Pap-testi, oli Pap-testi mitte teinud naistel kaks ja pool korda suurem emakakaelavähi risk.
- 2) Emakakaelavähi risk vähenes vanusega; oli suurem Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eestis elavatel naistel võrreldes Põhja-Eestis elavate naistega; oli suurem madalama haridusega naistel võrreldes kõrgharitud naistega; oli suurem lehestunud või lahutatud naistel võrreldes abielus naistega. Vähirisk oli suurem naistel, kellel esines vähemalt üks kuuekuuline ravikindlustuse katkemise periood. Võrreldes Eesti kodakondsusega naistega oli vähirisk väiksem muu välisriigi kodakondsusega naiste hulgas.
- 3) Koguväljundis ilmnes koosmõju Pap-testi tegemise ja elukoha vahel. Pap-testi teinud naiste seas oli Lääne-, Kesk- ja Kirde-Eestis suurem emakakaelavähi risk kui Põhja-Eestis elavatel naistel. Võrreldes Põhja-Eestis elavate Pap-testi teinud naistega, oli Kesk- ja Lääne-Eestis elavatel testi mitte teinud naistel emakaelavähi risk suurenenud üle kolme korra.
- 4) Sõeluuringu vanuserühmas oli Pap-testi tegemise mõju tugevam kui koguväljundis ning seosed sotsiaaldemograafiliste teguritega samasuunalised ja tugevamad. Pap-testi tegemata jätmise mõju haigestumusele on selles vanuserühmas kõige suurem.
- 5) Sõeluuringu vanuserühmas ilmnes koosmõju Pap-testi tegemise ja ravikindlustuse katkemise vahel. Pap-testi teinud naiste seas ravikindlustuse katkemine vähiriski ei mõjutanud. Pap-testi mitte teinud katkematu ravikindlustusega naiste vähirisk oli suurenenud üle kahe ja poole korra. Pap-testi mitte teinud katkenud ravikindlustusega naistel oli vähirisk aga neli korda suurenenud.
- 6) Pap-testi teostamine viimase seitsme aasta jooksul erines juhtude ja kontrollide vahel olulisel määral. Üle poole juhtudest ja üle kolmandiku kontrollidest ei olnud teinud seitsme aasta jooksul ühtegi Pap-testi. Sõeluuringu vanuserühmas oli Pap-testi mitte teinud naiste osakaal mõnevõrra väiksem: juhtude seas alla poole, kontrollide seas alla veerandi.

7.2 Ettepanekud

Töö peamised ettepanekud on:

1. rakendada abinõusid, et suurendada naiste hõlmatust organiseeritud sõeluuringuga, sh kasutada riskirühmapõhist lähenemist ja uurida uute lahenduste (nt kodutesti) mõju osalusmääradele;
2. järjepidevalt kontrollida sõeluuringute kvaliteedikontrolli nõuete täitmist;
3. selgitada välja emakakaelavähi riski piirkondlike erinevuste põhjused Pap-testi teinud naiste seas.

8. Kasutatud kirjandus

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;0:1–41.
2. ECIS. European Cancer Information System. European Commission; 2021
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu> [04.20.2021]
3. Tervisestatisika ja terviseuuringute andmebaas. PK10: Pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi.
4. Tervisestatisika ja terviseuuringute andmebaas. SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi.
5. Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening: Evidence and practice in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2008;44:1404–13.
6. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796–802.
7. Kjøer SK, Van Den Brule AJC, Bock JE, et al. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1000 randomly chosen young Danish Women with normal Pap smear: Are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Biomarkers & Prevention* 1997;6:799–805.
8. von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, supplements. International Agency for Research on Cancer. Luxembourg: European Commission; 2015.
9. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, et al. Screening for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013;2:35.
10. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organised screening programmes. *The Lancet* 1987;329:1247–9.
11. Ojamaa K. Epidemiology of gynecological cancer in Estonia [dissertation]. Tartu: University of Tartu Press; 2019.
12. Tervisestatisika ja terviseuuringute andmebaas. VSR12: Emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus Pap-testi uuringuga vanuse järgi.
13. Partanen V, Antilla A, Heinävaara S, et al. NordScreen: Performance indicators on cancer screening in the Nordic countries, Version 1.1 (15.5.2019). eHealth Core Facility, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet.
14. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
15. Tervise Arengu Instituut. Vähihaigestumus Eestis 2016.
16. Danckert B, Ferlay J, Engholm G, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, Version 8.2 (26.03.2019). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. <http://www.ancr.nu> [02.12.2020]

17. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. PK30: Pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi.
18. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer* 2018;18:1075.
19. Padrik P, Everaus H. *Onkoloogia õpik*. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2013.
20. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, et al. Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer* 2013;49:3262–73.
21. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958–64.
22. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
23. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case-control study in colombia and spain. *Int J Cancer* 1992;52:743–9.
24. IARC. Human papillomaviruses. IARC working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 90. Lyon, France; 2005.
25. de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
26. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110:4–7.
27. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1387–96.
28. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994;169:235–40.
29. Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, et al. Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus infection: A population-based study. *Sexually Transmitted Diseases* 1995;22:119–27.
30. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995;76:1888–901.
31. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007;120:885–91.
32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006;119:1108–24.

33. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: A systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2013;22:1931–43.
34. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135:453–66.
35. Liu G, Sharma M, Tan N, et al. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *Aids* 2018;32:795–808.
36. Lynge E, Antilla A, Arbyn M, et al. What's next? Perspectives and future needs of cervical screening in Europe in the era of molecular testing and vaccination. *Eur J Cancer* 2009;45:2714–21.
37. Aavik I, Padrik L, Raud T, et al. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. HPV-vastase vaktsineerimise soovitusel, Versioon 3. Eesti Naistearstide Selts; 2007.
38. Tamiolakis D, Kalloniatiou M, Lambropoulou M, et al. Contribution of combined colposcopy and cytology in cervical pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:39–42.
39. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytol* 2015;59:121–32.
40. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): Symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:73–80.
41. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, et al. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: A systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
42. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147–72.
43. Eesti Haigekassa. Vähi sõeluuringud naistele. <https://haigekassa.ee/soeluuring> [14.04.2021]
44. Everett T, Bryant A, Griffin MF, et al. Interventions targeted at women to encourage the uptake of cervical screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1–79.
45. Petkeviciene J, Ivanauskiene R, Klumbiene J. Sociodemographic and lifestyle determinants of non-attendance for cervical cancer screening in Lithuania, 2006–2014. *Public Health* 2018;156:79–86.
46. Hsia J, Kemper E, Kiefe C, et al. The importance of health insurance as a determinant of cancer screening: Evidence from the women's health initiative. *Prev Med* 2000;31:261–70.
47. Broberg G, Wang J, Östberg AL, et al. Socio-economic and demographic determinants affecting participation in the Swedish cervical screening program: A population-based case-control study. *PLoS One* 2018;13:e0190171.
48. Schoofs J, Krijger K, Vandevoorde J, et al. Health-related factors associated with the participation in cervical cancer screening. *J Res Health Sci* 2015;15:11–6.

49. Tekkel M, Veideman T, Rahu M. Use of mammography, Pap test and prostate examination by body mass index during the developmental period of cancer screening in Estonia. *Public Health* 2011;125:697–703.
50. Waller J, Bartoszek M, Marlow L, et al. Barriers to cervical cancer screening attendance in England: A population-based survey. *J Med Screen* 2009;16:199–204.
51. Lubi K, Koor M, Nool I, et al. Sõeluuringul mitteosalemist mõjutavad põhjused Eestis. *Eesti Arst* 2020;99:139–46.
52. Blomberg K, Ternstedt BM, Törnberg S, et al. How do women who choose not to participate in population-based cervical cancer screening reason about their decision? *Psychooncology* 2008;17:561–9.
53. Oscarsson MG, Wijma BE, Benzein EG. “I do not need to... I do not want to... I do not give it priority...” - Why women choose not to attend cervical cancer screening. *Heal Expect* 2008;11:26–34.
54. Tervise Arengu Instituut. Vähiregister.
<https://tai.ee/et/tegevused/registrid/vahiregister> [22.02.2021]
55. Vähiregistri põhimäärus. VV määrus 06.03.2019 nr 17. RT I 2019, 22.
56. Rahvatervise seadus, 14.06.1995. RT I 1995, 57, 978.
57. Siseministeerium. Rahvastikuregister.
<https://www.siseministeerium.ee/et/eesmark-tegevused/rahvastikutoimingud/rahvastikuregister> [03.03.2020]
58. Rahvastikuregistri seadus, 17.11.2017. RT I 2020, 17.
59. Haigekassa andmekogu pidamise põhimäärus. VV määrus 06.03.2019 nr 14. RT I 2019, 2.
60. Eesti Statistikaamet. NUTSi piirkonnad. <https://vana.stat.ee/296046> [05.02.2020]
61. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, Texas: StataCorp LP.; 2015.
62. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology: Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
63. Cronin KA, Connor RJ, Prorok PC, et al. Case-control studies of cancer screening: Theory and practice. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1998;90:498–504.
64. Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: Evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622–9.
65. Yang B, Morrell S, Zuo Y, et al. A case-control study of the protective benefit of cervical screening against invasive cervical cancer in NSW women. *Cancer Causes Control* 2008;19:569–76.
66. Landy R, Pesola F, Castañón A, et al. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: Estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br J Cancer* 2016;115:1140–6.
67. Rosenblatt KA, Osterbur EF, Douglas JA. Case-control study of cervical cancer and gynecologic screening: A SEER-Medicare analysis. *Gynecol Oncol* 2016;142:395–400.

68. Peto PJ, Gilham PC, Fletcher O, et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet* 2004;364:249–56.
69. Nygård JF, Skare GB, Thoresen S. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992–2000: Changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 2002;9:86–91.
70. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: Quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;111:965–9.
71. Quinn M, Babb P, Jones J, et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics [abridged version]. *BMJ* 1999;318:904–8.
72. Arbyn M, Antoine J, Mägi M, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in the Baltic countries, Bulgaria and Romania. *Int J Cancer* 2011;128:1899–907.
73. Lippus H, Laanpere M, Part K, et al. Eesti Naiste Tervis 2014: seksuaal- ja reproduktiivtervis, tervisekäitumine, hoiakud ja tervishoiuteenuste kasutamine. Tartu: Tartu Ülikooli Naistekliinik; 2015.
74. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:31–5.
75. Reile R, Veideman T. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2020. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2021.
76. Lõhmus L, Lemsalu L, Rüütel K, et al. Eesti täiskasvanud elanikkonna seksuaalkäitumine. Uuringuraport 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2018.
77. John DA, de Castro AB, Martin DP, et al. Does an immigrant health paradox exist among Asian Americans? Associations of nativity and occupational class with self-rated health and mental disorders. *Soc Sci Med* 2012;75:2085–98.
78. Costa-Font J, Ljunge M. The ‘healthy worker effect’: Do healthy people climb the occupational ladder? *Econ Hum Biol* 2018;28:119–31.
79. Franceschi S, Plummer M, Clifford G, et al. Differences in the risk of cervical cancer and human papillomavirus infection by education level. *Br J Cancer* 2009;101:865–70.
80. Gudlevičienė Ž, Smilgevičiūtė-Ivshin A, Vaitkuvienė A, et al. Human papillomavirus and other risk factors in Lithuanian cervical carcinoma patients. *Acta medica Litu* 2010;17:106–15.
81. Almonte M, Ferreccio C, Gonzales M, et al. Risk factors for high-risk human papillomavirus infection and cofactors for high-grade cervical disease in Peru. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1654–63.
82. De Sanjose S, Bosch FX, Mufioz N, et al. Socioeconomic differences in cervical cancer: Two case-control studies in Colombia and Spain. *Am J Public Health* 1996;86:1532–1538.
83. Sabates R, Feinstein L. The role of education in the uptake of preventative health care: The case of cervical screening in Britain. *Soc Sci Med* 2006;62:2998–3010.

84. Buja A, Lago L, Lago S, et al. Marital status and stage of cancer at diagnosis: A systematic review. *Eur J Cancer Care* 2018;27:e12755.
85. Lillard LA, Waite LJ. 'Til death do us part: marital disruption and mortality. *Am J Sociol* 1995;100:1131–56.
86. Goldzweig G, Andritsch E, Hubert A, et al. Psychological distress among male patients and male spouses: What do oncologists need to know? *Ann Oncol* 2009;21:877–83.
87. Umberson D, Crosnoe R, Reczek C. Social relationships and health behavior across the life course. *Annu Rev Sociol* 2010;36:139–57.
88. Reyes Ortiz CA, Freeman JL, Kuo YF, et al. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of older persons with melanoma. *Journals Gerontol* 2007;62:892–8.
- 89.** Arrossi S, Ramos S, Paolino M, et al. Social inequality in Pap smear coverage: identifying under-users of cervical cancer screening in Argentina. *Reprod Health Matters* 2008;16:50–8.

Pap-smear and cervical cancer in Estonia: a population-based case-control study

Oskar Nõmm

Summary

Introduction

Although a national cervical cancer screening programme has been in place in Estonia since 2006, the incidence of cervical cancer in Estonia remains very high – on average, Estonian women are diagnosed with cervical cancer more than twice as often as other European women. Previous studies have pointed out the ineffectiveness of Estonian cervical cancer screening programme and prevention practices. The association between the history of Pap-smear and cervical cancer incidence in Estonia has previously been studied at population level only. Therefore, to understand why cervical cancer incidence in Estonia is still very high, it was necessary to examine this association on an individual level.

The main goal of this master's thesis was to estimate the association between the history of Pap-smears and cervical cancer incidence in Estonia, by comparing Pap-smear history between cervical cancer cases and healthy controls. Additional objectives were: 1) to examine the effect of sociodemographic factors on cervical cancer risk; 2) to investigate the associations between Pap-smear history and cervical cancer in the screening age group.

Methods

In this population-based case-control study, the analysis was based on data from the Estonian Cancer Registry, Estonian Population Register and Estonian Health Insurance Fund. The cases were defined as women aged 25 years or older who were diagnosed with *in situ* or invasive cervical cancer (ICD-10 codes C53 and D06) in Estonia during 2011–2017 ($n = 1439$). Three controls per case were randomly selected from the population registry using a density sampling scheme and frequency matched to cases in 10-year age groups ($n = 4317$). The index date of controls corresponding to the date of diagnosis was defined as the end date of the respective year. Exposure was defined as the history of Pap-smears up to seven years prior to diagnosis or index date (no smears versus at least one smear). Pap-smears carried out six months prior to the diagnosis were excluded from this analysis because they may be related to cancer diagnosis. Age, place of residence, nationality, citizenship, mother tongue, education, marital status and at least one six-month-long interruption in health insurance were examined as independent factors.

Statistical analysis

To estimate the risk of cervical cancer, logistic regression was used to calculate crude odds ratios (OR) and adjusted odds ratios (AOR) with 95% confidence intervals (CI). Statistically significant ORs in univariate analysis were included in multivariate model. Interactions between exposure and other variables were tested with likelihood-ratio test. The analysis was done separately in the screening age group (35–60 years).

Results

The proportion of women who had no Pap-smears in the past seven years was 53% among cases and 35% among controls. In univariate analysis, women with no Pap-smears had double the risk of cervical cancer than those with at least one Pap-smear (*OR* 2.09, 95% *CI*: 1.85–2.36). Other factors significantly associated with cervical cancer risk in univariate analysis were place of residence, citizenship, mother tongue, education, marital status and interruptions in health insurance. Multivariate analysis showed that in comparison with women who had at least one Pap-smear in the past seven years, women with no Pap-smears during the same period were at a higher risk for developing cervical cancer (*AOR* = 2.42; 95% *CI*: 1.97–2.97). Cervical cancer risk decreased with age; was higher for lower-educated women than for women with higher education; and among divorced/widowed women compared to married women. Compared to women with Estonian citizenship, the risk for cervical cancer was significantly lower among foreign non-Russian citizens. Cervical cancer risk increased by 25% among women who had at least one six-month interruption period in their health insurance. There was an interaction between Pap-smear history and place of residence. In general, cancer risk was higher among women in other regions compared to women living in Northern Estonia. Compared to women with at least one Pap-smear living in Northern Estonia, cancer risk was three times higher among women with no Pap-smear history living in Western and Central Estonia.

In the screening age group, the proportion of women who had no Pap-smears in the past seven years was 49% among cases and 24% among controls. The impact of not being screened with Pap-smears was stronger (*AOR* = 2.62; 95% *CI*: 2.12–3.24). The relationship between cervical cancer and sociodemographic factors was similar but stronger than in the whole study population. In the screening age group, there was an interaction between Pap-smear history and interruption in health insurance. While health insurance status had no effect on cancer risk among women with Pap-smear history, those with no Pap-smear and an interruption in health insurance experienced a four-fold increase in cervical cancer risk (*OR* 4.21, 95% *CI* 3.18–5.58).

Conclusion

In conclusion, the thesis demonstrates the protective effect of Pap-smear uptake against cervical cancer. Organised national cervical cancer screening programme is the most effective measure for decreasing cancer incidence. The study results are consistent with previous observations that lower education and being divorced/widowed are associated with an increased risk for cervical cancer. An interruption in health insurance had a very strong effect on cervical cancer risk. The study results show that among screening age women, failure to perform a Pap-smear has the strongest impact on cervical cancer risk. In order to reduce the risk of cervical cancer in Estonia, efforts are necessary to increase screening coverage, particularly among high-risk and hard-to-reach women. It is necessary to tailor screening and cancer control communication to the needs of different population groups, to monitor regularly quality indicators in the screening programme and to identify the reasons for regional differences in cervical cancer risk among screened women.

Tänuavaldus

Käesolev magistritöö valmis Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonnas ning Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis. Uurimistöö läbiviimist finantseeris Eesti Teadusagentuur (grandileping PRG722).

Soovin südamest tänada tublisi, häid ja väga töökaid inimesi, kes aitasid kaasa minu magistritöö valmimisele:

- juhendajatele Kaire Innosele ja Piret Veerusele suurepärase juhendamise, väärtuslike nõuannete, igakülgse abi, mõistva suhtumise ja tervikliku toetuse eest kogu magistritöö kirjutamise ja magistriõpingute perioodi vältel;
- kõikidele rahvatervishoiu magistriõppe õppejõududele moraalse toe, julgustuste ja pideva tagasiside eest terve magistriõpingute perioodi vältel;
- Tervise Arengu Instituudi epidemioloogia ja biostatistika osakonna kolleegidele igakülgse toetamise, abi ja mõistva suhtumise eest;
- Inge Ringmetsale ja Aleksei Baburinile andmete analüüsiga seonduva nõu eest;
- kursusekaaslastele nõuannete ja moraalse toe eest;
- perele, lähedastele ja sõpradele mõistva suhtumise ja toetuse eest terve magistriõpingute perioodi vältel.

Curriculum vitae

Üldandmed

Ees- ja perekonnanimi: Oskar Nõmm
Sünniaeg ja koht: 28.03.1995, Tallinn
E-post: oskar.nomm@gmail.com

Hariduskäik:

2019 – ... Tartu Ülikool, rahvatervishoid, magistriõpe
2016 – 2019 Tallinna Ülikooli Haapsalu kolledž, tervisejuht,
rakenduskõrgharidus

Keelteoskus:

eesti keel emakeel
inglise keel B2

Töökäik:

04.10.2019. – ... Tervise Arengu Instituut, epidemioloogia ja biostatistika
osakond, analüütik

Kuupäev: 18.05.2021

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Oskar Nõmm,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Pap-testi ja emakakaelavähi seos Eestis: rahvastikupõhine juhtkontrolluuring”, mille juhendajad on Kaire Innos ja Piret Veerus, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Oskar Nõmm

18.05.2021