

TARTU ÜLIKOOL
Arvutiteaduse instituut
Infotehnoloogia mitteinformaatikutele õppekava

Kerli Mooses

**Emakakaela vähieelsete muutuste avastamine
ja jälgimine Eestis aastatel 2012–2019**

Magistritöö (15 EAP)

Juhendaja(d): Raivo Kolde, PhD

Marek Oja, PhD

Sirli Tamm, MSc

Tartu 2022

Emakakaela vähieelsete muutuste avastamine ja jälgimine Eestis aastatel 2012–2019

Lühikokkuvõte:

Emakakaelavähk on üks levinumaid pahaloomulisi kasvajaid naistel, mis on varajase avastamise ja vaktsineerimisega olulisel määral välditav. Töö eesmärk oli hinnata emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamist Eestis ning nende vastavust ravijuhendile.

Analüüsist selgus, et 21–65-aastastest naistest on aastatel 2012–2019 teinud vähemalt ühe PAP või HPV testi 85,1%. Samas 13,7%-l naistest oli kahe PAP testi vaheline aeg üle soovitusliku 3,5 aasta. Võrreldes ravijuhendi 2. versiooniga (2012–2014) vähenes ravijuhendi 3. versiooni perioodil (2016–2019) oluliselt PAP testide arv 16–44-aastaste ja 55–65-aastaste seas ning suurenes HPV testide arv üle 30-aastaste seas ($p < 0,05$). HPV suhtes testitud 21–24-aastaste ja 25–29-aastaste naiste seas oli nii eelneva PAP testita naised (vastavalt 5,1% ja 7,7%) kui ka naised, kelle eelnev PAP testi tulemus ei vajanud ravijuhendi kohaselt järgnevat HPV testi (vastavalt 46,4% ja 47,3%). HSILi diagnoosiga naistest 74,4%-le teostati kolposkoopia kaheteist kuu jooksul peal HSIL diagnoosi saamist.

Kokkuvõtlikult võib hinnata, et kuigi esineb mõningast liigtestimist, on üldiselt ravijuhendi jälgimine Eestis hea. Emakakaelavähi ennetuse seisukohalt on kindlasti oluline pöörata enam tähelepanu naistele, kes ei käi üldse või käivad ebaregulaarselt kontrollis.

Võtmesõnad:

Emakakaelavähk, ennetus, HPV test, PAP test, kolposkoopia, konisatsioon, ravijuhend

CERCS:

B110 Bioinformaatika, meditsiiniinformaatika, biomatemaatika, biomeetrika

Early detection and and monitoring of cervical cancer in Estonia in 2012–2019

Abstract:

Cervical cancer is one of the most common cancer in women worldwide which is preventable with an early detection and vaccination. The aim of the study was to evaluate the usage of diagnostic tests that were carried out for early detection of cervical cancer in Estonia and their adherence to treatment guidelines.

In 2012–2019 there were 85.1% of women aged 21–65 years who had received at least one PAP or HPV test. At the same time, there were 13.7% of women whose time between two PAP tests was more than 3.5 years. As expected, there was a significant decrease in the number of PAP tests among 16–44 and 55–65 year-old women during the 3rd version of treatment guidelines (2016–2019) and increase in the number of HPV tests in women over 30 compared with the 2nd version of guidelines (2012–2014) ($p < 0.05$). As for women aged 21–24 and 25–29 tested for HPV, there were women without previous PAP test present (5.1% and 7.7% respectively) and women with PAP test result which did not require subsequent HPV test according to the treatment guidelines (46.4% ja 47.3%, respectively). Within one year after receiving HSIL diagnosis colposcopy was performed to 74.4% of women.

Despite the occurrence of some over testing, there is a good adherence to cervical cancer prevention guidelines in Estonia. However, more efforts should be made to get never or irregularly tested women to participate regularly in cervical cancer testing.

Keywords:

Cervical cancer, prevention, HPV test, PAP test, colposcopy, conisation, treatment guidelines

CERCS:

B110 Bioinformatics, medical informatics, biomathematics, biometrics

Sisukord

1. Sissejuhatus	5
2. Mõisted ja terminid.....	6
3. Emakakaelavähi levimus ja ennetamine.....	7
3.1. PAP test.....	8
3.2. HPV test	9
3.3. Kolposkoopia ja konisatsioon	10
3.4. Emakakaelavähi ravijuhendid Eestis.....	11
4. Metoodika.....	13
4.1. Andmeallikad ja tehniline implementatsioon.....	13
4.2. Andmestiku kirjeldus	14
5. Tulemused	18
5.1. Ülevaade 2012-2019 tehtud uuringutest ning emakakaelavähi juhtudest.....	18
5.2. Ravijuhendi 2. ja 3. versiooni võrdlus.....	20
5.3. Ravijuhendi järgimine 3. versiooni perioodil (2016–2019).....	22
6. Arutelu.....	24
7. Kokkuvõte	29
Kasutatud kirjandus	30
Lisad.....	36
I. Litsents.....	36

1. Sissejuhatus

Emakakaelavähk on üks levinumaid pahaloolumulisi kasvajaid naistel [1]. Samas on tegemist kasvajaga, mis on vaktsineerimise ja vähieelsete muutuste varajase avastamisega olulisel määral välditav [2, 3]. Parim tõenduspõhine teadmine sellest, kuidas emakakaela vähieelseid muutusi avastada, jälgida ja ravida on koondatud vastavasse ravijuhendisse, mida uuendatakse regulaarselt vastavalt teadusuuringute ja meditsiini arengule. Kuivõrd muudatused ravijuhendites kajastuvad praktikas, on maailmas väga vähe uuritud [4, 5] ning Eestis teadaolevalt sellised uuringud puuduvad. Eestis avaldatav regulaarne riiklik statistika keskendub sõeluuringuga seonduvale infole [6], kuigi sõeluuringu raames tehakse vaid ligikaudu 10%-15% PAP testidest [7, 8]. Seega on vähe teada, kui palju tehakse naistele emakakaela vähieelsete muutuste avastamiseks erinevaid uuringud ning kuivõrd on tehtavad testid kooskõlas kehtiva ravijuhendiga. See teadmine aitaks hinnata ravijuhendite rakendumist ning vajadusel võtta samme ravijuhendi efektiivsemaks rakendamiseks. Käesoleva töö eesmärk oli hinnata emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamist Eestis ning nende vastavust ravijuhendile.

Magistritöö järgnevad peatükid järgivad terviseuuringualaste teadusartiklite struktuuri, kus esmalt esitatakse ülevaade teemast ning sellele järgnevad meetoodika, tulemused ja arutelu peatükid. Peatükk 3 keskendub teema kirjeldamisele, andes ülevaate emakakaelavähi levimusest Eestis ja maailmas, emakakaelavähi tekkepõhjustest ning selle avastamise meetoditest detailsemalt. Lisaks kirjeldatakse Eestis kehtinud ravijuhendeid. Meetoodika peatükis kirjeldatakse detailsemalt töös kasutatavat andmebaasi ja analüüsis kasutatud kohorte. Analüüsi tulemused on esitatud peatükis 5 ning sellele järgneb arutelu peatükk, kus tuuakse välja töö peamised tulemused, võrreldakse neid varasemate uuringutega, esitatakse töö puudused, tugevused, panus valdkonna uurimisse ja ettepanekud edasisteks uuringuteks.

2. Mõisted ja terminid

ASC-H – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud, mille puhul ei saa välistada HSILi (*Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL, ASC-H*).

ASCUS – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS*).

ENS – Eesti Naistearstide Selts.

HPV – inimese papilloomiviirus (*Human Papilloma Virus*).

HPV test – uuring, mis keskendub emakakaela epiteelrakkudes HPV nakkuse olemasolu ja HPV tüvede tuvastamisele.

HSIL – kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL*).

Kolposkoopia – visuaalne emakakaela, tupe ja vulva läbivaatus kolposkoobiga.

Konisatsioon – kirurgiline protseduur, mille käigus eemaldatakse emakakaelas paiknev kahtlane lesioon.

Lameepiteel – epiteelkoe liik. Epiteelkoed katavad nahka, limaskesti, teiste kudede vabu pindasid ja koosnevad ainult rakkudest. Epiteelkudedel rakuvaheaine praktiliselt puudub.

Lesioon – kahjustus, kõrvalekalle normaalsusest.

LSIL – madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL*).

NILM – analüüsis ei esine intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi. Normaalse PAP testi vastus (*negative for intraepithelial lesion or malignancy*).

PAP test – günekotsütoloogiline test (*Papanicolaou's test*).

3. Emakakaelavähi levimus ja ennetamine

Emakakaelavähk oli maailmas 2020. aastal teine kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja 15–64 aastaste naiste seas nii haigestumuse kui ka suremuse alusel [1]. Numbriliselt väljendatuna tähendab see, et 2020. aastal haigestus emakakaelavähki ligi pool miljonit naist üle maailma [1]. Euroopas on emakakaelavähk pahaloomuliste kasvajate seas viies haigestumuse ja neljas surmapõhjus [1]. Emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja Eestis 100 000 naise kohta oli 2019. aastal 23,2 olles sageduselt teine pahaloomuline kasvaja Eesti naistel [1, 6]. Emakakaelavähki suremus on viies sagedamini esinev surmapõhjus pahaloomuliste kasvajate hulgas Eestis [1]. Aastal 2020 oli Eesti emakakaelavähki haigestumuse poolest 27 Euroopa riigi seas teisel kohal ja suremuses kaheksas [9].

Peamine emakakaelavähi põhjustaja on inimese papilloomiviirus (*Human Papilloma Virus*, HPV) [3, 10]. HPV on kontakti teel leviv viirus, millel on enam kui sada tüve ning seda võib pidada üheks kõige sagedasemaks seksuaalsel teel levivaks haiguseks maailmas [11–13]. Selle viiruse levikule aitab kaasa selgete sümptomite puudumine nakatunutel, mistõttu ei olda sageli oma nakkusest teadlikud [14]. Kuigi HPV-d on peetud mitme erineva vähipaikme põhjustajaks, on emakakaelavähk kõige sagedasem HPV poolt põhjustatud haigus. Nimelt 83% HPV-st põhjustatud kasvajatest on emakakaelavähi juhud [3]. Uuringute kohaselt on 15 kõrge riskiga HPV tüve, mis kõik on seksuaalsel teel levivad ning suurendavad oluliselt emakakaelavähi tekke riski [2, 3, 15–18]. Neist 15-st kõrge riskiga tüvest kaks – tüvi 16 ja 18 – on omakorda seostatud 70% emakakaelavähi diagnoosidega [17, 19]. Tõenäosus elu jooksul HPV-ga nakatuda on naistel 85% [20] ning kõige suurem HPV levimus on alla 30-aastaste naiste seas [11, 19, 21]. Samas nakatumine HPV-ga ei tähenda, et naisel areneb emakakaelavähk. Uuringutes on leitud, et enamikel juhtudel paranetakse HPV-st ilma ravita [13, 19]. Tuginedes süstemaatilisele ülevaatele, paraneb 12–18 kuu jooksul iseeneslikult 80% HPV nakkustest [10]. Hinnanguliselt 10–20% naistest ei parane HPV-st ise ning seega omavad suuremat riski emakakaelavähi tekkeks [19], kuna vähi arenemise eelduseks on püsiv kõrge riskiga HPV-ga nakatumine [22]. Emakakaelavähi riskiteguritena on veel välja toodud varajast seksuaalelu algust, mitmete seksuaalpartnerite olemasolu, pikaajast suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist, suitsetamist ja madalat sotsiaal-majanduslikku staatust [10].

Emakakaelavähki peetakse üheks paremini välditavamaks pahaloomuliseks kasvajaks [2, 3] ning Maailma Terviseorganisatsioon on seadnud eesmärgiks selle haiguse elimineerimise [2].

Peamised viisid emakakaelavähki haigestumist vältida on HPV vastane vaksineerimine ning sõeluuringul emakakaela vähieelsete muutuste varajane avastamine ja ravi [2, 8, 10, 17].

Emakakaela vähieelsete muutuste varajaseks avastamiseks soovivad rahvusvahelised organisatsioonid teostada riiklikku sõeluuringut [2, 23–25]. Eestis teostatakse riiklikku emakakaelavähi sõeluuringut aastast 2006 [7]. Sõeluuringu raames tehakse ligikaudu 10–15% PAP testidest ning enamuse PAP teste tehakse sõeluuringuväliselt naistearsti visiidi käigus [7, 8]. Viimastel aastatel on sõeluuringus osalenud 40–45% kutsututest [6, 26]. Kui mitmetes riikides on sõeluuringu tulemusel langenud nii emakakaelavähki haigestumus [27–30] kui ka suremus [28, 31, 32], siis Eestis see nii ei ole [7, 33].

Emakakaela vähieelsete seisundite avastamise esmase testina kasutatakse tsütoloogilist uuringut ehk PAP testi või HPV testi. Eestis oli kuni 2020. aastani esmaseks testiks PAP test ning alates 2021. aastast HPV test [34–36]. Testitulemustest kõrvalekaldeid täpsustatakse kolposkoopia ja konisatsiooni abil. Järgnevalt annan nimetatud testidest ja uuringutest täpsema ülevaate.

3.1. PAP test

PAP test töötati välja doktor Papanicolaou poolt 20. sajandi esimeses pooles [24] ning see aitab avastada kasvaja rakke ja vähieelseid muutusi [18]. Alates 1960ndatest on PAP testi kasutatud emakakaelavähi varajaseks avastamiseks ja see on pikalt olnud peamiseks sõeluuringu testiks üle maailma [24]. On leitud, et PAP testi kasutamine peamise sõeluuringu testina on mitmetes riikides vähendanud emakakaelavähki haigestumust enam kui poole võrra [37, 38].

PAP testi käigus kogutakse naise emakakaelalt ja -kanalist spaatli või spetsiaalse harjakesega epiteelirakke, mida seejärel uuritakse mikroskoobiga võimalike vähieelsete muutuste avastamiseks [8, 39]. Kui PAP testiga leitakse kõrvalekalle, siis on võimalik nii äraootav taktika, täiendav test (HPV test) või uuringud (kolposkoopia) [34].

Kui analüüsis ei esine normist kõrvalekalduvaid rakulisi muutusi, tähistatakse PAP testi tulemus tähisega NILM (*negative for intraepithelial lesion or malignancy*). Tsütoloogia tulemusi, mille puhul Eesti ravijuhend näeb ette edasist jälgimist või täiendavat uurimist on kaheksa [36]. Antud töös vaadatakse järgmisi normist kõrvalekalduvaid tsütoloogilise analüüsi tulemusi:

- kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, ASCUS*);

- madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL*);
- kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud, mille puhul ei saa välistada HSILi (*Atypical Squamous Cells, cannot exclude HSIL, ASC-H*).
- kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL*);

Antud PAP testi tulemused võib järjestada rakuliste muutuste raskusastme süvenemise alusel järgnevalt: ASCUS, LSIL, ASC-H, HSIL. Normaalse leiu ehk NILM korral soovitatavad erinevad ravijuhendid PAP testi korrata kahe kuni viie aasta möödudes [34, 36]. Eestis oli PAP testi soovitatav teha kolme aasta tagant [34, 36]. See, kuidas erinevate PAP testi tulemuste korral edasi tegutsetakse, on riigiti mõnevõrra erinev ning sõltub antud riigi ravijuhendist.

PAP testi spetsiifilisus jääb ülevaateuuringute andmetel vahemikku 85–100%, samas kui tundlikkus on 22–99% [24, 40], mistõttu võivad osad vähieelsed muutused jääda avastamata. PAP testi puudustena on välja toodud, et testi tulemust võivad mõjutada mitmed tegurid nagu menstruatsioon, eelnev seksuaalvahekord, proovivõtja oskused ja analüüsija kogemused [18, 34, 41, 42]. Vajadus kogemustega proovivõtja ja testi analüüsija järele on oluliseks PAP testi kasutamise piiranguks eriti arengumaades [43]. Kuigi PAP test on aastakümneid olnud Euroopas valdavaks emakakaelavähi varajase avastamise meetodiks [41], siis tehnoloogia arenedes on see asendumas HPV testiga.

3.2. HPV test

HPV testi puhul uuritakse, kas emakakaela epiteelrakkudes esineb HPV DNA-d [39]. Seega antud analüüs keskendub HPV nakkuse olemasolu ja HPV tüvede tuvastamisele, kuna osade tüvede puhul on varasemalt leitud oluliselt suurenenud emakakaelavähi tekke risk [3, 15–18]. Meta-analüüsi andmete kohaselt on HPV testi spetsiifilisus 88% ja tundlikkus 94% [44]. HPV testi suurem tundlikkus võrreldes PAP testiga vähendab valenegatiivsete tulemuste võimalust [39]. Lisaks on leitud, et HPV testi põhine sõeluuring pakub 60–70% paremat kaitset invasiivse emakakaelavähi vastu võrreldes PAP testiga [45].

Ühe HPV testi eelisenä on välja toodud selle testi sooritamise lihtsus. Kui PAP testi puhul on vaja kogunud proovivõtjat ja analüüsijat, siis HPV analüüsiks sobib nii PAP testi raames kogutud proov [8] kui ka naise enda poolt võetud proov [39]. Uuringud on välja toonud, et võimalus naisel ise proov võtta aitab suurendada sõeluuringus osalemise määra [24, 42]. Positiivset tagasisidet kodusele HPV proovi võtmisele on andnud ka Eesti naised [46].

Kindlasti on üheks HPV testi eeliseks selle pikem testimisintervall. Nimelt negatiivse HPV testi tulemuse korral soovitatakse järgmine HPV test teha viie kuni kümne aasta pärast [23, 25]. Eestis on HPV testiga testimise soovituslikuks intervalliks viis aastat [34, 35].

Kindlasti ei ole HPV test ideaalne ning ka sellel testil on omad puudused. Peamiseks HPV testi puuduseks on selle suurem tundlikkus võrreldes PAP testiga, millest tingituna esineb rohkem emakakaela vähieelsete seisundite suhtes valepositiivseid tulemusi ning avastatakse iseparanevaid rakulisi muutusi ehk lesioone [23, 39, 47]. Selle tulemusel võib suurenedada ebavajalike uuringute, eriti kolposkoopiliste uuringute arv [23, 39]. See kõik avaldab mõju naiste vaimsele tervisele, suurendades nende ärevust ja muret [48]. Lisaks on leitud, et iseeneslikult paranevate kollete ravimine, eriti noortel naistel, ei ole ainult ressursi raiskamine vaid võib suurendada ka rasedustüsistusi. Varasemate uuringute kohaselt suurendab emakakaela lesiooni kirurgiline eemaldamine perinataalse suremuse, enneaegse sünni ja madala sünnikaalu riski [49, 50]. Seega tuleb asjatut sekkumist vältida eriti noortel naistel, kes soovivad veel sünnitada [49, 50]. See on ka üks põhjus, miks HPV testi ei soovitata esmase testina alla 30-aastastele naistele [23, 25].

Alates 2015. aastast soovib Euroopa Komisjon üle 30-aastastel naistel sõeluuringuid läbi viia HPV testiga [23, 25]. Peamiseks põhjuseks, miks üle 30-aastastele soovitatakse teha pigem HPV test mitte PAP test, on HPV testi suurem tundlikkus ning proovi andmise mugavus, mis aitab suurendada sõeluuringus osalemist [24]. On arvatud, et lähitulevikus hakatakse HPV testi emakakaelavähi avastamise peamise esmastestina laialdasemalt kasutama [51]. Ka Eestis on alates 2021. aastast kehtima hakanud emakakaelavähi diagnoosimist ja ravi käsitleva ravijuhendi 4. versiooni kohaselt sõeluuringu esmastestiks HPV test [35, 52].

3.3. Kolposkoopia ja konisatsioon

Kolposkoopilise läbivaatuse raames uuritakse kolposkoobi abil visuaalselt emakakaela, tuppe ja vulvat naistel, kelle PAP testi tulemuses on kõrvalekalded normist [13, 24]. Kolposkoop on binokulaarne mikroskoop, mis võimaldab emakakaela uurida kuni 40-kordse suurenduse abil, leida kahtlased lesioonid ja hinnata neid [13, 34]. Vajadusel võetakse kolposkoopia käigus kahtlasest lesioonist biopsia ehk koeproov [13, 34, 39]. Kolposkoopia spetsiifilisuseks on hinnatud 42% ja tundlikkuseks 95% [44]. Kolposkoopiasse saadetakse näiteks naised, kellel on PAP testi tulemuseks HSIL [34].

Konisatsioon on eelkõige ravimeetod, mille korral eemaldatakse elektrilingu, laseri või skalpelli abil kahtlane lesioon emakakaelas [34]. Konisatsiooni suunatakse näiteks naised, kelle

PAP testi tulemuseks on ASC-H ja sellele järgnevas kolposkoopias on leitud mõõdukas või suur vähieelne muutus emakakaela rakkudes [34].

3.4. Emakakaelavähi ravijuhendid Eestis

Eestis koordineerib emakakaelavähi ravijuhendite loomist ja kasutusele võtmist Eesti Naistearstide Selts (ENS). Ravijuhend annab erialaspetsialistidele soovitusi vähieelsete seisundite diagnoosimiseks, jälgimiseks ja raviks. Lisaks antakse ravijuhendis soovitusel vaktsineerimiseks. Juhend tugineb tõenduspõhiste andmetele, rahvusvahelistele soovitustele ning võtab arvesse erinevate soovituste rahalist kulu [34, 53], aidates seeläbi parandada tervishoiuteenuse kvaliteeti ja toetada mõistlikku ressursikasutust.

Eestis kehtib alates 2021. aastast ENSi emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimise, jälgimise ja ravi ravijuhendi 4. versioon [35]. Antud töös keskendun kahele varasemale emakakaelavähi ravijuhendi versioonile – versioonile 2 ja 3, mis kehtisid vastavalt aastatel 2007–2014 [36] ja 2014–2021 [34]. Peamised testimisega seotud erinevused ravijuhendi 2. ja 3. versiooni perioodil on esitatud tabelis 1. Lisaks oli 3. versioonis vanuseliselt eristatud edasised tegevused, kui PAP testis leiti atüüpilisi rakke.

Tabel 1. Emakakaelavähi avastamisele suunatud testimise soovitusel ravijuhendi 2. ja 3. versiooni perioodil [34, 36]

	Versioon 2	Versioon 3
Kehtivus	2007–2014	2014–2021
Testimise vanus	20–69a	21–65a
Peamine test	PAP	PAP ja/või HPV
Testimise intervall korras analüüside korral	Esimesed kaks testi: 1a Järgmised testid: 2a	21–29 aastased: • PAP test 3a 30–65 aastased: • PAP test: 3a • HPV (+ PAP) test: 5a

Iga ravijuhend põhineb väljatöötamise perioodil parimale tõenduspõhisele teadmisele, seega on ravijuhendi versioonide vahelised erinevused igati põhjendatud. Samas uuringuid, mis keskenduvad erinevate ravijuhendite kehtivusajal tehtavatele testidele ja protseduuridele, on mõned üksikud [4, 5] ning teadaolevalt Eesti andmetele tuginevad uuringud puuduvad. Antud

informatsioon aitaks hinnata ravijuhendi järgimist ning ravijuhendi mõju praktikas teostatavatele tegevustele. Käesoleva töö eesmärk ongi seda tühimikku täita ja hinnata emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamist Eestis ning nende vastavust ravijuhendile. Eesmärgi täitmiseks püstitati järgmised alaeesmärgid:

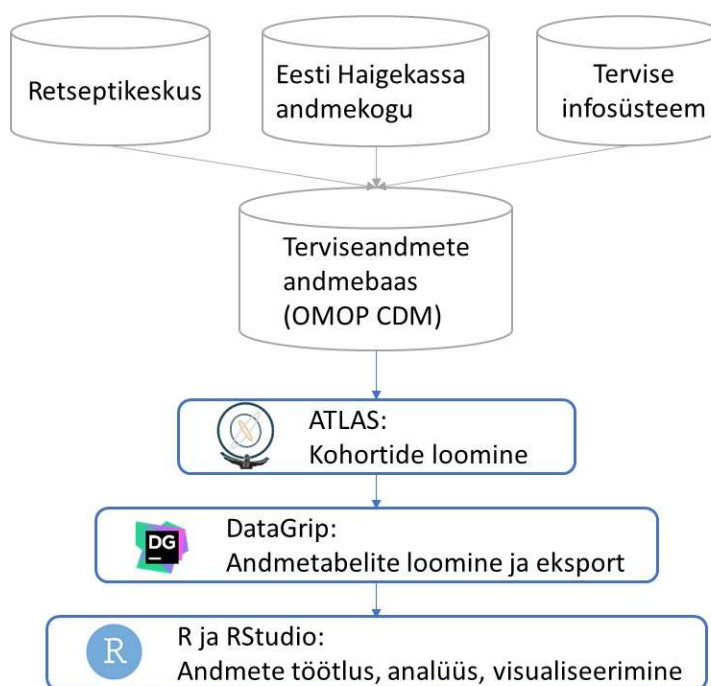
- 1) Kirjeldada PAP testi, HPV testi, konisatsiooni ja kolposkoopia kasutamist aastatel 2012-2019.
- 2) Hinnata ravijuhendi mõju emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamisele ravijuhendi 2. ja 3. versiooni perioodidel (vastavalt 2012–2014 ja 2016–2019).
- 3) Kirjeldada ravijuhendi 3. versiooni perioodil (2016–2019) ravijuhendi järgimist alla 30-aastaste seas teostatud HPV testide ja 21–65 aastaste seas HSIL diagnoosile järgnenud kolposkoopia alusel.

4. Metoodika

Töö teostati projekti „Valdkondliku teadus- ja arendustegevuse tugevdamine“ (RITA) tegevus 1 „Strateegilise TA tegevuse toetamine – „Masinõppe ja AI toega teenused““ raames, mille läbi viimiseks on Tartu Ülikooli inimuuringu eetikakomitee luba 300/T-23 ja Eesti Bioetika ja inimuuringu nõukogu luba (1.1-12/653).

4.1. Andmeallikad ja tehniline implementatsioon

Töös kasutati eelnimetatud projekti raames juba varasemalt loodud terviseandmete andmebaasi. Andmebaasis olevad terviseandmed pärinesid kolmest riiklikust andmekogust – retseptikeskus (väljakirjutatud ja –ostetud ravimid), Eesti Haigekassa andmekogu (raviarved) ja Tervise infosüsteem (epikriisid ja saatekirjade vastused) (joonis 1).



Joonis 1. Töös kasutatud andmeallikad (halli joonega) ja töö etapid (sinise joonega).

Uuritav andmestik moodustati juhuvalimi alusel ning sisaldas 10% kõigist Eesti isikukoodiga isikutest ja nende terviseandmetest aastatel 2012–2019. Kõik isikuandmed olid pseudonüümitud kujul, igale andmebaasis olevale isikule anti uus unikaalne kood ning andmeid ei ole võimalik siduda konkreetse isikuga. Andmebaasi loomisel lähtuti OMOPi (*Observational Medical Outcomes Partnership*) käigus välja töötatud ühisest andmemudelist (CDM, *common data model*), mille eesmärk on viia erinevatest riikidest ja andmekogudest

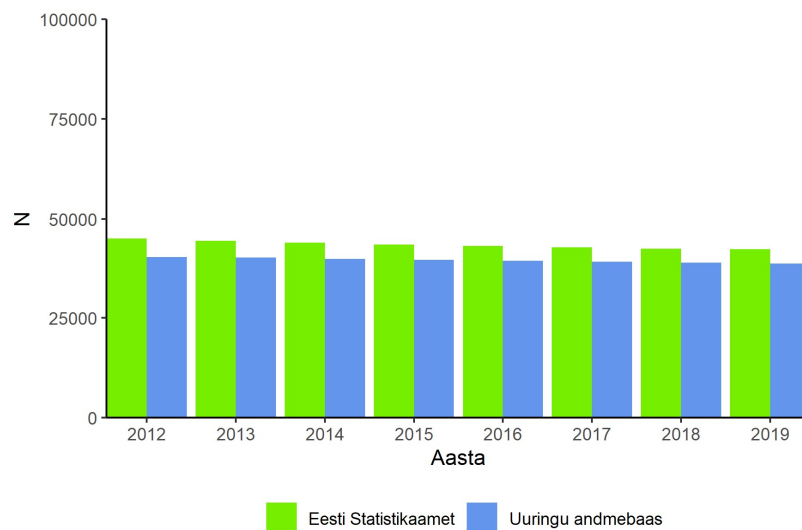
pärit terviseandmed ühtsele standardsele kujule [54]. See lahendus hõlbustab andmete riskasutust ning riikidevahelist koostööd terviseandmete analüüsimisel.

Töö käigus loodi esmalt veebipõhise rakenduse ATLAS [55] abil töös kasutatavad kohordid ehk huvipakkuvate fenotüüpidega isikute grupid (joonis 1). Kohortide andmeid sisaldavate andmetabelite loomiseks ja eksportimiseks kasutati DataGrip (v 2021.2.4) programmi, mille kaudu teostati vajalikud SQL päringud. Andmete edasine töötlus, analüüs ja visualiseerimine toimus andmeanalüüsi tarkvara R (v 4.1.2) ja selle kasutajaliidese RStudio (v 2022.02.0) abil.

Lisaks kasutati töös kogu naisrahvastiku emakakaelavähi haigestumise andmeid, mis pärinesid Tervise Arengu Instituudi Tervisestatistika ja Terviseuuringute andmebaasist [6] ning Eesti Statistikaameti andmeid Eesti naisrahvastiku vanuskoosseisu osas [56].

4.2. Andmestiku kirjeldus

Andmestikku kuulusid 50 693 naist vanuses 16–65 aastat jälgimisajaga aastastel 2012–2019. Nagu jooniselt 2 nähtub, oli andmebaasi olevate naiste arv sarnases suurusjärgus kümne protsendi 16–65-aastase naisrahvastikuga.



Joonis 2. Andmebaasis olevate 16–65 aastaste naiste arv ($n = 50\,693$) võrdlusena 10% vastavas vanuses naisrahvastikuga Eesti Statistikaameti aastatel 2012–2019 [56].

Töös kasutatud vanusevahemiku (16–65 aastat) ülemine piir lähtus ENSi ravijuhendi 3. versioonist, mis soovitab üle 65-aastaste naiste jälgimise lõpetada, kui varasemad diagnostilised testid on korras [34]. Kuigi ENSi ravijuhendid hõlmavad testimissoovitusi naistele alates 20. või 21. eluaastast (vastavalt ravijuhendi 2. ja 3. versioon), siis analüüsi lisati noorem vanuserühm, mis ei ole ravijuhendi soovitusetega kaetud. Noorem, 16–20 aastaste

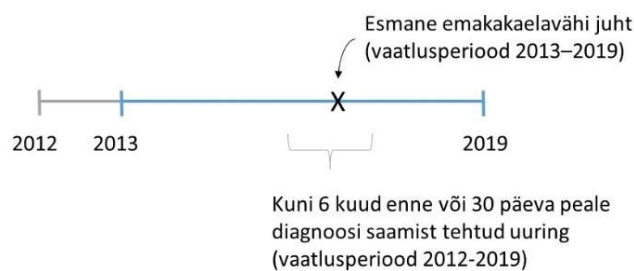
vanuserühm lisati peale konsultatsioone naistearstidega, kuna praktikas tehakse ka selles vanuserühmas emakakaelavähi varajasele avastamisele suunatud teste ja uuringuid. Alumise vanusepiiri valimisel võeti arvesse, et keskmine seksuaaleluga alustamise vanus Eesti noortel jääb erinevate uuringute andmetel vahemikku 15–17 aastat [57, 58]. Seksuaaleluga alustamine tähendab, et naistel on võimalik nakatuda HPV-ga, mis võib omakorda viia emakakaelavähi väljakujunemiseni.

Lähtuvalt püstitatud alaeesmärkidest on analüüsi metoodika järgmine:

1. Ülevaade 2012–2019 tehtud uuringutest – PAP testide, HPV testide, kolposkoopiate ja konisatsioonide arvud, PAP testide tulemused, emakakaelavähi juhud ja emakakaelavähi diagnoosile eelnenud testimine.

PAP testide, HPV testide, kolposkoopiate ja konisatsioonide arvud esitati kahes vanuserühmas: 1) 16–20-aastased ehk noored naised, kes ei ole ravijuhendi 3. versiooniga hõlmatud ja 2) 21–65-aastased ehk naised, kellele on suunatud ravijuhendi 3. versiooni soovitusel. Seejärel kirjeldati detailsemalt 21–65-aastaste PAP testide ja HPV testide teostamise sagedust ning peamiste PAP testide tulemuste esinemist. Kui sama testi tulemuseks oli mitu patoloogiat, siis võeti arvesse suuremate rakuliste muutustega tulemus. PAP testi tulemused on käesolevast töös järjestatud rakuliste muutuste raskusastme süvenemise alusel järgnevalt: ASCUS, LSIL, ASC-H, HSIL. Kuna üks test võis andmebaasis esineda mitmel korral (nt. proovi võtmise ja analüüsimise kuupäevadel), siis 30 päeva jooksul esinenud korduvad kirjed loeti üheks juhtumiks.

Esmaseks emakakaelavähi juhuks loeti rahvusvahelise haiguste klassifikaatori 10. versiooni (RHK-10) [59] koodi „C53 Emakakaela pahaloomuline kasvaja“, „D06 Emakakaelakartsinoom in situ“ või nende koodide mõne alamjaotise esimest esinemist andmestikus. Valimis esinenud esmaseid emakakaelavähi juhtusid aastatel 2013–2019 võrreldi kogurahvastikus esinenud emakakaelavähi diagnooside dünaamikaga. Selleks, et vaadata, milline diagnostiline test eelnes emakakaelavähi diagnoosile, kaasati analüüsi esmased emakakaelavähi diagnoosid aastatel 2013–2019 ning PAP testi, HPV testi, kolposkoopia ja konisatsiooni andmed aastatel 2012–2019 (joonis 3).



Joonis 3. Esmasele emakakaelavähi diagnoosile eelnenud uuringute analüüsi skeem.

Aastal 2012 saadud emakakaelavähi diagnoosid jäeti analüüsist välja, kuna nende kohta puudusid eelnenud testide andmeid. Kui emakakaelavähile eelnes ühe aasta jooksul kahe PAP testi tulemustes kõrvalekalle normist ja tegemist oli erinevate tulemustega, siis arvesse võeti PAP testi tulemus, kus rakulised muutused olid suuremad.

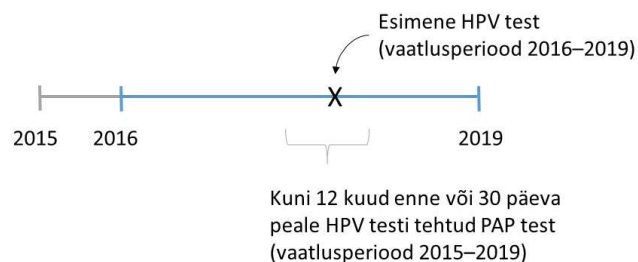
2. ENSi ravijuhendi 2. ja 3. versiooni perioodil (2012–2014 ja 2016–2019) teostatud PAP testide, HPV testide, kolposkoopiate ja konisatsioonide suhtarvude võrdlus.

Kuna ravijuhendi 3. versioon võeti vastu 2014. aastal, siis 2015. aasta andmed jäeti analüüsist välja, sest toimus üleminek uuele ravijuhendile. Erinevusi teostatud uuringute suhtarvudes kahe ravijuhendi perioodi vahel hinnati t-testiga. Statistilise olulisuse piiriks oli $p < 0,05$. Kuna ravijuhendi 2. perioodi kohta on andmestikus kolme aasta andmed ning 3. perioodi kohta nelja aasta andmed, siis andmete visuaalseks esitamiseks kasutati ravijuhendi perioodide aastakeskmist suhtarvu.

3. ENSi ravijuhendite soovitusete järgimine 2016–2019 (ravijuhendi 3. versiooni periood).

Täpsemalt vaadati järgmisi ravijuhendi soovitusi:

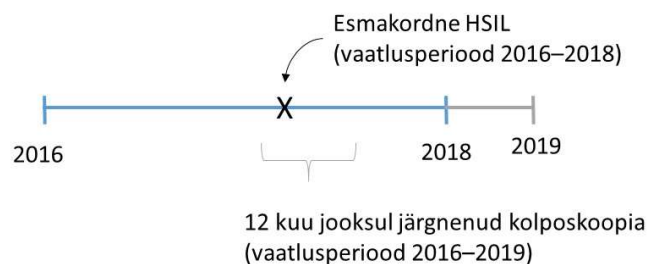
- 3.1. HPV testile eelnenud PAP testi esinemine 21–29-aastastel. Vastavalt ravijuhendi 3. versioonile ei soovitata alla 30-aastastele HPV testi esmastestina, kuid 21–24-aastastel PAP testi tulemuse ASCUS korral ja 25–29-aastastel ASCUSe ja LSILi korral on HPV test põhjendatud [34]. Seetõttu vaadati analüüsis antud vanuserühmasid eraldi. Vanuserühmas 21–24 võeti eelneva PAP testi esinemiseks arvesse vanuses 20–24 tehtud PAP teste ning 25–29 vanuserühmas vanuses 24–29 tehtud PAP teste. Analüüsis vaadati esimest HPV testi aastatel 2016–2019 ning sellele eelnevat PAP testi aastatel 2015–2019. Eelnevaks PAP testiks loeti test, mis oli andmebaasi kantud kuni 12 kuud enne või kuni 30 päeva peale HPV testi tegemist (joonis 4).



Joonis 4. HPV testile eelnenud PAP testi esinemise analüüsi skeem.

HPV testid, millel puudus eelnev PAP test või millele eelnev PAP test ei olnud ASCUS või 25–29-aastastel ka LSIL, loeti liigseteks testideks. Lähtuvalt 2022. aastal kehtivast Eesti Haigekassa hinnakirjast [60] arvutati liigselt teostatud HPV testide maksumus.

- 3.2. PAP testi tulemusele HSIL järgneva kolposkoopia teostamine. Lähtuvalt ENSi ravijuhendi 3. versioonist peaks kõikidele PAP testidele, mille tulemuseks on esmakordne HSIL leid, järgnema kolposkoopia [34]. Analüüsis vaadati aastatel 2016–2018 tehtud PAP teste, mille tulemuseks oli esmakordne HSIL ning sellele järgnenud kolposkoopia teostamise andmeid aastatel 2016–2019 (joonis 5).



Joonis 5. PAP testi tulemusele HSIL järgneva kolposkoopia analüüsi skeem.

5. Tulemused

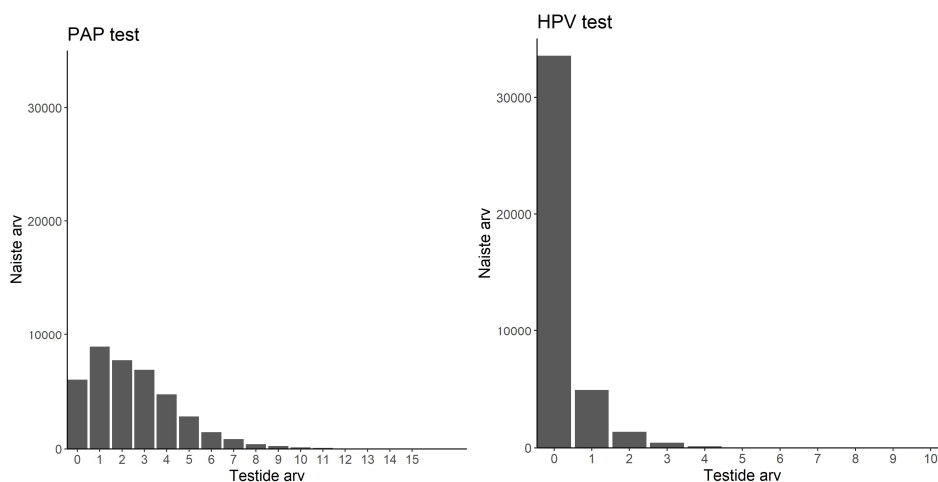
5.1. Ülevaade 2012-2019 tehtud uuringutest ning emakakaelavähi juhtudest

Aastatel 2012–2019 oli 21–65-aastastest PAP testiga testitud 85,1% ning 16–20-aastastest 57,4% naistest (tabel 2).

Tabel 2. PAP testid, HPV testid, kolposkoopiad ja konisatsioonid aastatel 2012–2019. Protseduuride arv, protseduurides osalenud naiste arv ja osakaal naisrahvastikust.

	Protseduurid (n)		Protseduurides osalenud naised (n (%))	
	16–20a	21–65a	16–20a	21–65a
PAP test	2 552	102 035	1 751 (57,4%)	34 420 (85,1%)
HPV test	228	9 867	198 (6,5%)	6 915 (17,1%)
Kolposkoopia	178	6 830	135 (4,4%)	3 972 (9,8%)
Konisatsioon	5	1 070	5 (0,2%)	1 009 (2,5%)

21–65-aastastest naistest 22,0%-le oli uuringuaastatel tehtud üks PAP test ja 19,1%-le kaks PAP testi (joonis 6). Ilma ühegi HPV testita oli 21–65-aastastest naistest 82,9%. Üks HPV test oli tehtud 12,1%-le ja kaks HPV testi 3,4%-le naistest. Naisi, kellele oli tehtud nii PAP test kui ka HPV test, oli 17,0% (n = 6 885). Kõigist 21–65-aastastest naistest oli PAP testi saanud alla 3,5 aastase vahega 71,5% ja üle 3,5 aastase vahega 13,7%. Naisi, kellele ei olnud uuringuaastatel tehtud ei PAP testi ega HPV testi oli 14,8% (n = 6 006). Testimata naistest oli 2019. aastal 27,7% üle 60 aasta ning 24,5% alla 30 aasta vanused.



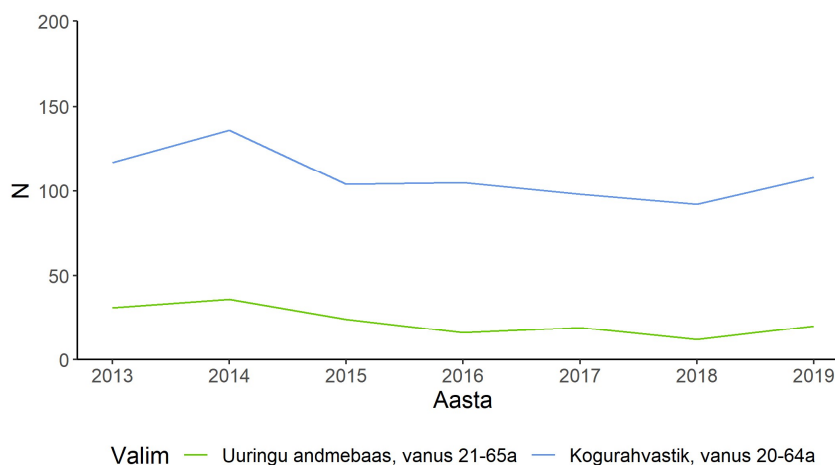
Joonis 6. PAP testiga (vasakul) ja HPV testiga (paremal) testitud 21–65 aastaste naiste jaotus testide arvu järgi aastatel 2012–2019 (n = 40 456).

Aastatel 2012–2019 tehtud PAP testidest oli kõige sagedasemaks tulemuseks NILM, mis moodustas 36,0% kõikidest PAP testidest, mille tulemus oli teada (tabel 3). Kõige tõsisemate PAP testi tulemuste – ASC-H ja HSIL esinemine – jäi kõikidel vaadeldud aastatel alla 1%. Sõltuvalt vaatlusalusest aastast on 30–90% PAP testidest täpne tulemus teadmata.

Tabel 3. Sagedasemate PAP testide tulemuste esinemine ja nende osakaal kõikidest vastava aasta PAP testidest 21-65 aastastel naistel ($n_{\text{testid}} = 102\ 035$).

Aasta	NILM	ASCUS	LSIL	ASC-H	HSIL	Tulemus teadmata
2012	781 (5,5%)	39 (0,3%)	21 (0,2%)	2 (0,0%)	17 (0,1%)	13 335 (93,9%)
2013	2 221 (14,8%)	176 (1,2%)	59 (0,4%)	18 (0,1%)	42 (0,3%)	12 473 (83,2%)
2014	3 463 (25,6%)	270 (2,0%)	151 (1,1%)	50 (0,4%)	106 (0,8%)	9 516 (70,2%)
2015	5 165 (40,2%)	368 (2,9%)	173 (1,4%)	60 (0,5%)	115 (0,9%)	6 960 (54,2%)
2016	6 958 (57,8%)	477 (4,0%)	167 (1,4%)	62 (0,5%)	117 (1,0%)	4 257 (35,4%)
2017	7 506 (63,0%)	373 (3,1%)	145 (1,2%)	56 (0,5%)	91 (0,8%)	3 742 (31,4%)
2018	5 566 (49,0%)	319 (2,8%)	88 (0,8%)	56 (0,5%)	51 (0,5%)	5 277 (46,5%)
2019	5 110 (45,9%)	223 (2,0%)	108 (1,0%)	51 (0,5%)	53 (0,5%)	5 601 (50,3%)
Kokku _{testid}	36 770 (36,0%)	2 245 (2,2%)	912 (0,9%)	355 (0,3%)	592 (0,6%)	61 161 (60,0%)
n_{naised}	22 043	1 670	662	329	429	-

Aastatel 2013–2019 oli uuringu andmebaasis 21–65-aastaste naiste seas registreeritud 158 esmast emakakaelavähi juhtu. Emakakaelavähi diagnooside arv aastate lõikes jälgis kogurahvastikus registreeritud emakakaelavähi diagnooside arvu dünaamikat (joonis 7).



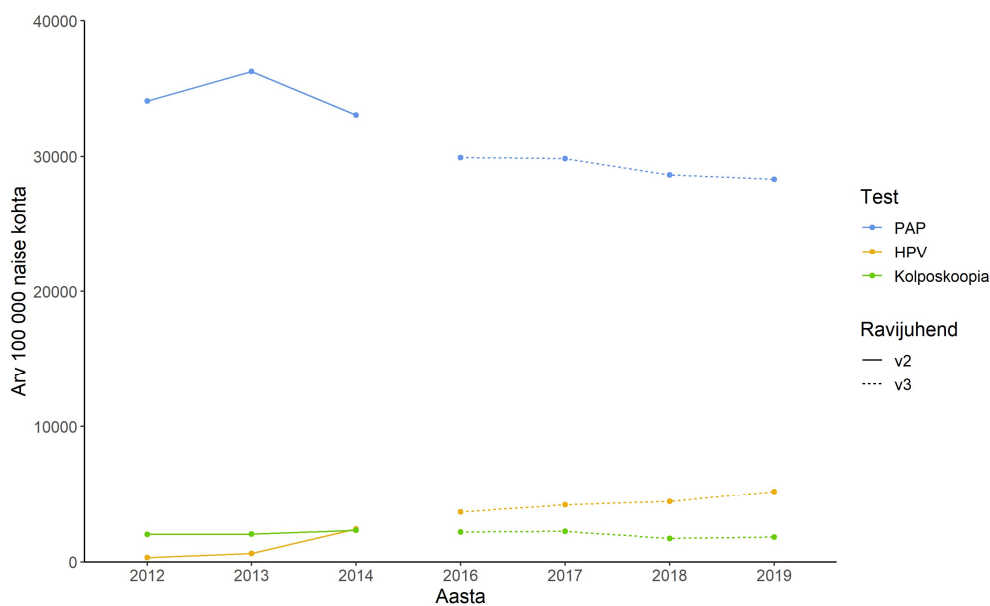
Joonis 7. Emakakaelavähi diagnoosid 21–65-aastastel naistel 2012–2019 uuringu andmebaasis ja kogurahvastikus Tervise Arengu Instituudi andmetel [6].

Emakakaelavähi diagnoosi saanutest oli diagnoosile eelneva kuue kuu jooksul 48,1%-le tehtud ainult PAP test ($n = 76$) ja 17,7%-le oli tehtud nii PAP test kui ka konisatsioon või kolposkoopia ($n = 28$). Teadaoleva PAP testi tulemusega naistest oli HSIL (16,5%, $n = 26$) kõige sagedasem

PAP testi tulemus, mille puhul esines kõrvalekalle normist. Emakakaelavähi diagnoosiga naised, kellel oli eelneval perioodil PAP testi vaheline aeg üle 3,5 aasta, oli 3,8% (n = 6). Naised, kellele emakakaelavähi diagnoosile eelneva kuue kuu jooksul ei olnud tehtud ühtegi uuringut, oli 21,5% (n = 34).

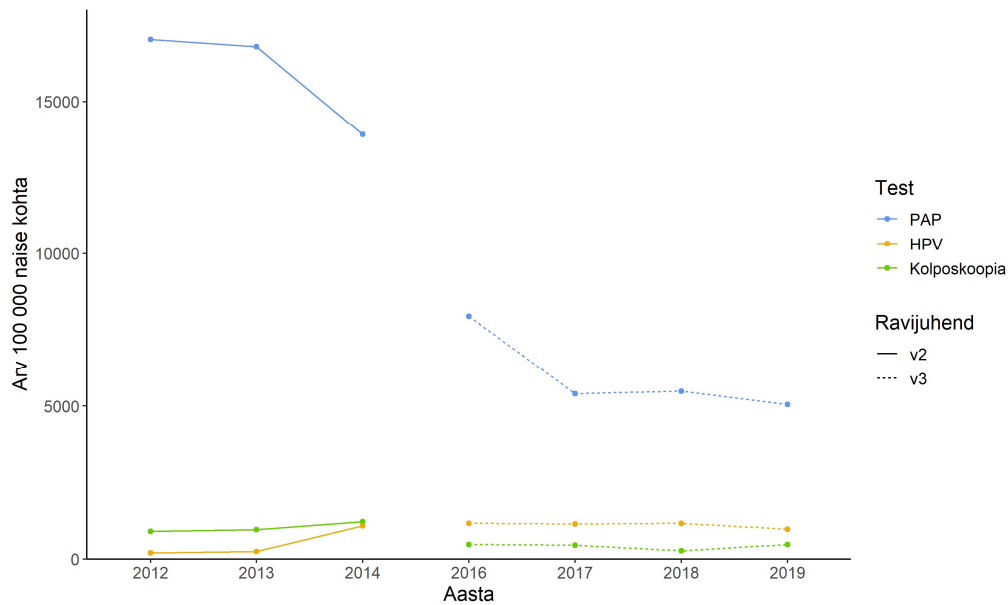
5.2. Ravijuhendi 2. ja 3. versiooni võrdlus

Ravijuhendi 2. versiooni ajal (2012–2014) tehti 21–65-aastastele naistele keskmiselt $34\,505 \pm 1629$ PAP testi 100 000 naise kohta, mida oli statistiliselt oluliselt enam kui 3. versiooni aastatel (2016–2019) ($29\,175 \pm 824$ testi 100 000 naise kohta, $p = 0,017$) (joonis 8). Samas HPV teste tehti 2. versiooni ajal statistiliselt oluliselt vähem kui 3. versiooni aastatel (1123 ± 1139 vs 4397 ± 639 testi 100 000 naise kohta, $p = 0,023$). Kolposkoopiade arv oli 2. versiooni ja 3. versiooni aastatel sarnane (2140 ± 172 vs 2009 ± 269 kolposkoopiad 100 000 naise kohta, $p = 0,467$).



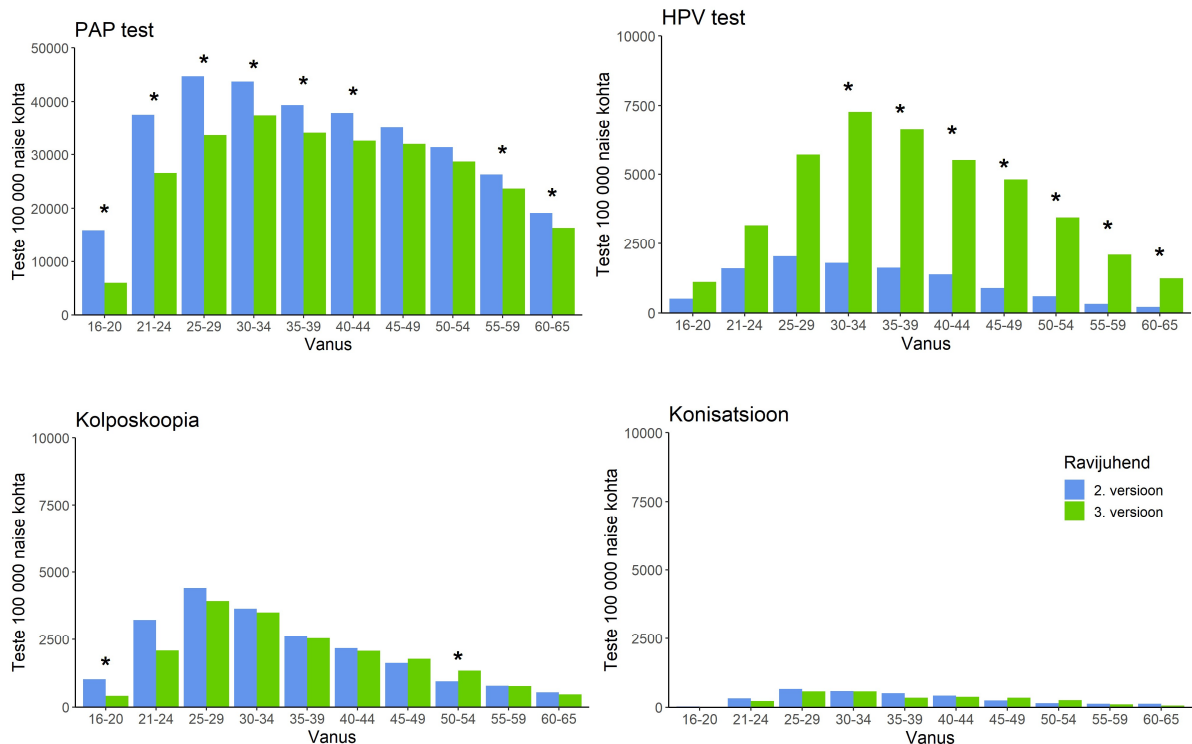
Joonis 8. PAP testide, HPV testide ja kolposkoopiade arv 100 000 naise kohta vanuses 21–65 ravijuhendi 2. versiooni (2012–2014) ja 3. versiooni (2016–2019) ajal.

Vanuserühmas 16–20 tehti ravijuhendi 2. versiooni aastatel statistiliselt oluliselt rohkem PAP teste ja kolposkoopiaid võrreldes 3. versiooni aastatega (PAP: $15\,915 \pm 1732$ vs 5966 ± 1332 testi 100 000 naise kohta, $p = 0,002$, kolposkoopia: 1026 ± 166 vs 417 ± 96 , $p = 0,011$) (joonis 9). HPV testide arvus ravijuhendi 2. ja 3. perioodi vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei esinenud (100 000 naise kohta 511 ± 496 vs 1108 ± 90 , $p = 0,170$).



Joonis 9. PAP testide, HPV testide ja kolposkoopiate arv 100 000 naise kohta vanuses 16–20 ravijuhendi 2. versiooni (2012–2014) ja 3. versiooni (2016–2019) ajal.

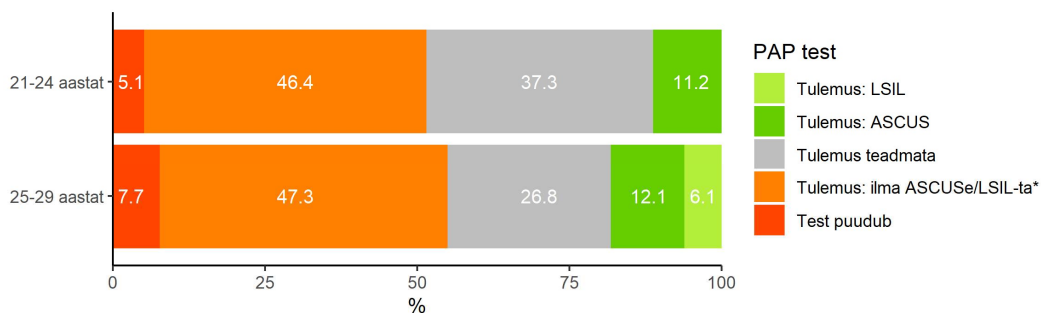
PAP testide, HPV testide, kolposkoopiate ja konisatsioonide arv vanuserühmade ja võrreldavate perioodide lõikes on esitatud joonisel 10. Kahe ravijuhendi perioodide vahel oli statistiliselt oluliselt vähenenud PAP testide arv vanuses 16–44 ja 55–65 ning HPV testide arv suurenenud vanuses 30–65 ($p < 0,05$). Ravijuhendi 3. perioodil (2016–2019) tehti võrreldes varasemaga oluliselt vähem kolposkoopiaid kõige noorematele naistele (16–20 a). Konisatsioonide arvus muutusi ei olnud.



Joonis 10. Ravijuhendi 2. ja 3. versiooni perioodide (2012–2014 ja 2016–2019) aastakeskmise PAP testide, HPV testide, kolposkoopiate ja konisatsioonide arv 100 000 naise kohta vanuserühmade lõikes. * statistiliselt oluline erinevus 2. ja 3. ravijuhendi perioodi vahel, $p < 0,05$.

5.3. Ravijuhendi järgimine 3. versiooni perioodil (2016–2019)

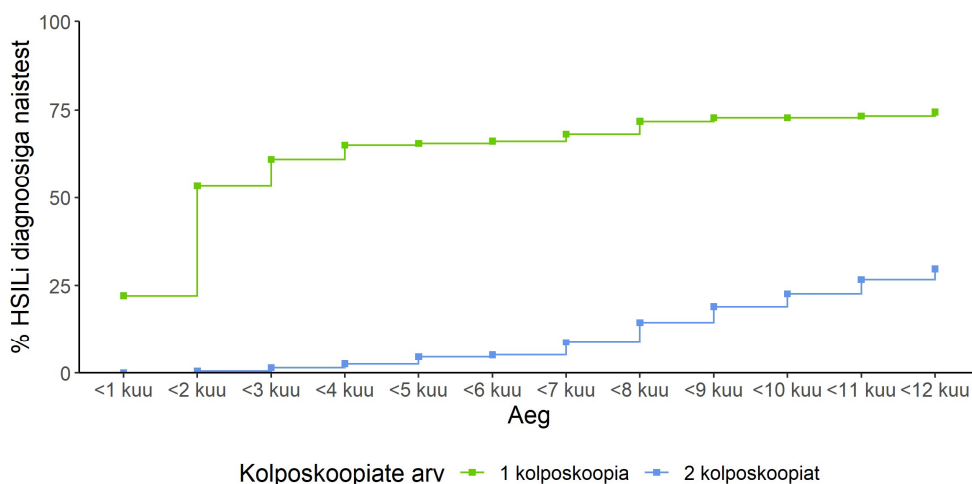
Ravijuhendi järgimist vaadati esmalt HPV testile eelneva PAP testi alusel 21–29-aastastel. Analüüsi kaasati esimene HPV test aastatel 2016–2019 ning sellele eelnev PAP test aastatel 2015–2019. HPV testi tehti 9,6%-le 21–24-aastasest ja 16,8%-le 25–29-aastasest naistest (vastavalt $n = 295$ ja $n = 763$). HPV testile eelneva 12 kuu jooksul ei olnud PAP testi 21–24-aastaste vanuserühmas 5,1%-l ja 25–29-aastaste vanuserühmas 7,7%-l (joonis 11). Naisi, kellel oli küll tehtud PAP test ja mille tulemus oli teada, kuid tulemus oli selline, mis ravijuhendi kohaselt edasist HPV testi ei vaja, oli nooremas vanuserühmas 46,4% ja vanemas vanuserühmas 47,3%.



Joonis 11. Aastatel 2016–2019 esmase HPV testi saanud naiste jaotus eelneva 12 kuu jooksul tehtud PAP testi alusel vanuses 21–24 ja 25–29 aastat ($n_{21-24} = 295$, $n_{25-29} = 763$). * vanuses 21–24 vaadati ainult ASCUSE esinemist, 25–29 ASCUSE ja LSILi esinemist.

Kahe vanuserühma peale teostati 2016–2019 aastal kokku 572 liigset HPV testi, mis kehtiva Eesti Haigekassa hinnakirja järgi tähendab 20 020 eurost kulu. Käesoleva uuringu andmestikus on ligikaudu 10% kogurahvastikust. Eeldades, et kõikide 21–29-aastaste naiste seas on liigsete HPV testide osakaal sarnane käesolevas uuringus leituga, on liigsete HPV testide kulu nelja aasta jooksul ligikaudu 200 000 eurot.

Lisaks vaadati ravijuhendi järgimist HSILi ja sellele järgneva kolposkoopia osas. Aastatel 2016–2018 diagnoositi HSIL 195-l naisel. HSILi diagnoosi saanud naistele tehti aastatel 2016–2019 kokku 738 PAP testi ja 169 kolposkoopiat. Ühe kuu jooksul peale HSIL diagnoosi saamist oli 22%-le naistest tehtud kolposkoopia, poole aasta jooksul 66,2%-le ning aasta jooksul 74,4%-le (joonis 12).



Joonis 12. Naiste osakaal, kellele on HSILi diagnoosile ($n_{HSIL} = 195$) järgnevalt tehtud kolposkoopia.

Aasta peale HSILi diagnoosi saamist oli 4% naistest saanud kolm kolposkoopiat.

6. Arutelu

Käesoleva töös hinnati emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamist Eestis ning nende vastavust ravijuhendile. Töö tulemused täiendavad olemasolevat teadmist andes detailsema ülevaate emakakaelavähi ennetuse ja varajase avastamisega seotud uuringute teostamisest Eestis. Võrreldes varasemate uuringutega on käesoleva uuringu uudsuseks nii kahe ravijuhendi perioodi võrdlus kui ka ravijuhendi täitmise detailsem analüüs.

Emakakaelavähi ennetuse ja varajase avastamise seisukohalt on oluline, et naised osaleksid regulaarselt emakakaelavähi sõeluuringus või käiksid regulaarselt naistearsti juures kontrollis. Vastavalt soovitudele tuleks teha PAP test kolme või HPV test viie aastase intervalliga [34]. Regulaarse testimise kasu kinnitavad mitmed uuringud, mis on näidanud emakakaelavähki haigestumuse [27–30] ja suremuse [28, 31, 32] vähenemist. Välja on arvatud, et regulaarse testimisega oleks 83% emakakaelavähi surmadest välditavad [28]. Käesolevas uuringus ligikaudu kolmveerand 21–65-aastastest naistest oli teinud PAP teste väiksema kui 3,5 aastase intervalliga ehk vastavalt ravijuhendile. See osakaal on suurem, kui varasemas Norra uuringus näidatud 46% [61]. Samas käesolevas uuringus 14%-l naistest oli kahe PAP testi vaheline aeg üle soovitusliku kolme aasta, mis tähendab, et nendel naistel on testimise positiivne mõju emakakaelavähi suremusele nõrgem [62]. Lisaks ei olnud käesolevas uuringus osalenud naistest 15% teinud aastatel 2012–2019 ühtegi PAP ega HPV testi, mis on mõnevõrra suurem, kui varasemas Norra uuringus (8%) [61]. Mitte kunagi või väga harva emakakaelavähi testimisel osalemine on arvestatav terviserisk, kuna sellistel naistel avastatakse emakakaelavähk hilisemas eas ning kaugemale arenenud staadiumis võrreldes regulaarselt testitud naistega [61]. Kuigi on leitud, et ebaregulaarse testimise korral, kus testimisintervall ületab soovituslikku ajaperioodi, väheneb testimise kaitsev mõju [62], siis üldiselt ollakse seisukohal, et ebaregulaarne testimine on parem kui mitte üldse testimine [61, 63]. Nimelt on näidatud, et võrreldes regulaarselt emakakaelavähi testimisel osalenutega on naistel, kes mitte üldse testimisel ei osale kaheksa korda suurem risk ja ebaregulaarselt testitud naistel kaks korda suurem risk surra emakakaelavähki [63]. Ka haigestumuse osas on leitud, et naistel, keda üldse ei testita on ligi kaks korda suurem emakakaelavähki haigestumusmäär võrreldes ebaregulaarselt testitud naistega [61].

Arvestades naiste hulka, kes käesolevas uuringus kaheksa aasta jooksul mitte kordagi ei olnud ennast testinud emakakaelavähi osas, ning liiga pika testimisintervalliga naiste osakaalu, on oluline välja töötada süsteem, mis tagaks kõikide naiste regulaarse ja ravijuhendile vastava

testimise. See on kindlasti omaette väljakutse, mis vajab eraldi uurimist ja sekkumist. Varasemalt on välja arvatud, et rahalises mõttes on efektiivsem, kui saadakse regulaarselt testimata need naised, keda varasemalt üldse testitud ei ole, samas kui ebaregulaarselt testitud naiste puhul regulaarne testimine nii suurt rahalist efekti ei oma [64]. PAP testimisel mitteosalemise põhjustena on teaduskirjanduses välja toodud aja puudus, hirm testi tulemuste ees, vähene teadlikkus [65], madalam haridustase ja sotsiaalmajanduslik staatus [65, 66]. Testimisel mitteosalemist soodustavad veel raskused terviseiga seotud infost arusaamisel, madalam teadlikkus emakakaelavähist ning väiksem kartus haigestuda emakakaelavähki [67]. Eesti emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenute uuringu kohaselt on peamisteks mitteosalemise põhjusteks teadmatus sõeluuringu toimumisest, hiljutine günekoloogi visiit, hirm PAP testi tegemise ees, liiga pikk ootejärjekord, kliiniku kaugus ning ajast tingitud piirangud [7]. Varasemad uuringud viitavad, et sõeluuringul osalemise suurendamiseks on vaja kompleksset ja interdistsiplinaarset lähenemist ning välja on toodud tõenduspõhise ja naiste keskse informatsiooni pakkumise olulisus [68]. Samas selleks, et pakutav informatsioon oleks arusaadav tuleb arendada igas vanuses naiste tervisealast kirjaoskust, mis aitab tõsta nii testimise olulisuse ja vajalikkusega seotud teadlikkust kui ka terviseinfost arusaamist [14]. Teisalt tuleb parandada info edastamist, et kõik sõeluuringusse kutsutud oleksid teadlikud oma uuringukohorti kuuluvusest. Nimelt ligikaudu kolmandik Eesti naistest, kes emakakaelavähi sõeluuringus ei osalenud, ei olnud sõeluuringust teadlikud [7]. Kui naised on teadlikud testimise olulisusest ja oma uuringukohorti kuuluvusest, siis järgmise sammuna on oluline teha testimine võimalikult lihtsaks. Varasemalt on näidatud, et sõeluuringus osalemist võib positiivselt mõjutada näiteks kodus HPV testi tegemise võimaldamine [24, 42, 46] ja regulaarsete meeldetuletuste saatmine [7, 69].

Lisaks teadmisele, kui paljud naised on hõlmatud regulaarse emakakaelavähi varajasele avastamisele suunatud testidega, on oluline teada tehtavate uuringute vastavust ravijuhendile. Emakakaelavähi ennetamise ja varajase avastamisega seotud parim tõenduspõhine informatsioon on koondatud vastavasse ravijuhendisse ning see on oluline abivahend ja juhis tervishoiutöötajale. Meditsiini areng ja teadusuuringute lisandumine tingib vajaduse regulaarselt uuendada ka ravijuhendeid. Samas seda, milliseid muutusi ravijuhendi uuendamised endaga kaasa toovad, on uuritud tagasihoidlikult. Üle- ja alatestimisele keskenduv uuring Ameerikas näitas, et ravijuhendi muutus vähendas alla 30-aastaste seas alatestimist ja üle 30-aastaste seas suurendas üle testimist [4]. Teise, samuti Ameerikas läbiviidud uuringu kohaselt, järgisid vaid pooled arstidest PAP testide teostamisel juba kolm

aastat kehtinud ravijuhendit, mis soovitas varasema iga-aastase testimise asemel kolmeaastast testimisintervalli [5]. Käesolevas uuringus vaadatud ravijuhendi 3. versiooni peamine erinevus võrreldes varasemalt kehtinud 2. versiooniga oli PAP testiga testimise intervalli pikenemine ja HPV testi lisandumine. Lisaks sisaldas 3. versioon detailsemaid juhiseid emakakaelavähi ennetuseks ja varajaseks avastamiseks eraldi 21–24-aastastele ja üle 25-aastastele. Käesolevast uuringust selgus, et ravijuhendi 3. versiooni perioodil vähenes oluliselt 21–65-aastaste seas PAP testide arv ning suurenes HPV testide arv. Kusjuures PAP testide arv vähenes peaaegu kõikides vaadeldud vanuserühmades. PAP testide arvu vähenemist aastatel 2010–2015 on raporteeritud ka mujal [70]. Märgatavalt vähenes ravijuhendi 3. versiooni perioodil alla 20-aastaste seas PAP testimine ja kolposkoopia teostamine, mis on sarnane tendents Ameerikas [71] ja Hollandis leituga [72]. Tegemist on kindlasti positiivse arenguga, kuna uuringute kohaselt noortel esinevad muutused emakakaelarakkudes on enamasti sellised, mille vähiks arenemise risk on madal ja millest üle poole on iseparanevad [73, 74]. Seetõttu on soovitatud noorte naiste puhul väga põhjalikult kaaluda, kas kergete emakakaelarakkude muutuste ravi on vajalik [50]. Käesolevas uuringus leitud oluliselt suurenenud HPV testide arv 21–65-aastaste naiste seas viitab uue ravijuhendi edukale rakendumisele ning on kooskõlas ka üle-euroopaliste soovitustega [23, 25].

Vastavalt nii Eesti kui ka rahvusvahelistele soovitustele [23, 25, 34] ei peaks alla 30-aastastele tegema HPV testi esmase testina, kuna antud testi kõrgem tundlikkus võib viia üleravimise ja ebavajalike uuringuteni [23, 39]. Eestis kehtiva ravijuhendi kohaselt on HPV test näidustatud 21–24-aastastele juhul, kui eelnev PAP testi tulemus on ASCUS ja üle 25-aastastel, kui esineb ASCUS või LSIL [34]. Käesolev uuring näitas, et 21–24 aastaste vanuserühmas oli põhjendatud ainult 11% ning 25–29-aastaste seas ligikaudu viiendik tehtud HPV testidest. Seega võib alla 30-aastaste seas täheldada liigset testimist, mis ühelt poolt tähendab ebavajalikult kulutatud tervishoiu raha ning teisalt liigset stressi naistele [48]. Tuginedes teiste riikide kogemusele, siis võib liigse testimise põhjuseks olla nii teenuseosutajate madal teadlikkus ravijuhendist kui ka patsientide enda soov sagedamini testitud saada [75]. Töö tulemused viitavad võimalikule vajadusele tõsta arstide teadlikkust HPV testimise ohtudest ja vajalikkusest alla 30-aastaste vanuserühmas, kuid see, millest täpselt on tingitud töös leitud kõrvalekalded ravijuhendist Eestis, vajab eraldi põhjalikumat uurimist. Varasemalt on välja pakutud, et ebavajalike testide tegemist võiks aidata vähendada täiendavad elektroonilised ja arsti abistavad süsteemid, mis annavad märku, kui ravijuhendile mittevastav test patsiendile määratakse [4].

Töö tulemuste tõlgendamisel tuleb arvestada töös esinevate piirangutega. Käesolevas töös kasutatud andmetes oli suhteliselt suur hulk teadmata tulemusega PAP teste. Üheks võimalikuks põhjuseks, miks PAP testi tulemus on teadmata, on tulemuse puudumine Tervise infosüsteemis. Näiteks Eesti riiklikus emakakaelavähi sõeluuringus oli aastatel 2016–2018 keskmiselt 57% registrisse laekunud PAP testi dokumentidest ilma tulemuseta [6]. See viitab vajadusele tõhustada PAP testi tulemuste raporteerimist tervishoiutöötajate ja laborantide poolt. Lisaks puudub käesolevas töös osa PAP testi tulemusi seetõttu, et senised Tartu Ülikooli ja STACC OÜ teadlaste poolt arendatud töövood, mis tegelesid XML-formaadis epikriiside ja saatekirja vastuste parsimisega, ei tulnud piisavalt hästi toime aja jooksul XML-formaadis toimunud muutustega. Antud probleemile aitas tähelepanu juhtida käesolevas töös tehtud PAP testi tulemuste detailsem ülevaade (tabel 2). Seega panustas töö olemasolevate protsesside täiendamisesse ja andmebaasi andmekvaliteedi parandamisesse. Küll aga ei jõutud antud täiendust andmete väljavõtmisel töö esitamise ajaks sisse viia, mistõttu käesolevas töös on teadmata tulemustega PAP testide osakaal suhteliselt suur.

Üheks töö piiranguks võib mõneti pidada ka töös kasutatud uuringuaastaid. Kaheksa uuringuaastat võib olla liiga lühike periood, et hinnata emakakaelavähi diagnostiliste testide tegemise regulaarsust. Samuti on emakakaelavähi kujunemine üldiselt pikaajaline protsess ning enam emakakaelavähi juhtumeid esineb üle 40-aastaste naistel [31]. Seega pikem uuringuperiood võimaldaks saada paremat ülevaadet regulaarselt testitud naistest ning hinnata üle- ja alatestitud naiste osakaalu.

Käesoleva töö tugevuseks on erinevatest andmekogudest pärit andmete kasutamine, mis võimaldab täpsemalt hinnata teostatud uuringute hulka ning ravijuhendi järgimist. Andmebaasis olevad andmed on varasemalt viidud OMOP CDMi kujule, mis lihtsustab rahvusvahelist koostööd ning võrdlusuuringute tegemist. Ka käesolevas uuringus loodud kohordid on kasutatavad edaspidi nii Eesti andmetel põhinevates kui ka rahvusvahelistes uuringutes. Samuti on andmete väljavõtmiseks, analüüsiks ja visualiseerimiseks loodud koode võimalik rakendada edasistes uuringutes. Üheks töö oluliseks tulemiks võib pidada puudujäägi avastamist PAP testi tulemuste väljavõtmisel epikriisidest, mille tulemusena uuendatakse toorandmete töötlemise töövoogu ning mis kokkuvõttes parandab kogu andmebaasi andmekvaliteeti.

Käesoleva töö tegemine andis võimaluse põhjalikult tutvuda emakakaelavähi ennetuse valdkonna ja selle ravijuhenditega ning saada hindamatu kogemus erialaspetsialistide

kaasamisel ja andmete analüüsimisel, sh vajaliku koodi kirjutamisel. Kõige enam leidis töö tegemisel rakendust magistriõpingute jooksul omandatud programmeerimise ja andmebaasidega töötamise oskused. Töö tegemisel saadud teadmisi ja kogemusi saab edaspidi rakendada valdkonna veelgi detailsemas uurimises.

Edasised uuringud võiksid põhjalikumalt analüüsida nii PAP testide kui ka HPV testide tegemise intervalle ning kirjeldada üle- ja alatestimise levikut Eestis ning seda pikema ajaperioodi andmete alusel kui käesolevas uuringus. Samuti võiks ravijuhendi rakendumist hinnata ka teiste PAP testi tulemusena leitud patoloogiate suhtes ning kolposkoopia ja konisatsioonide põhjendatust. Veel üks võimalus ravijuhendi rakendamise hindamiseks on eraldiseisev uuring, mis keskendub PAP teste ja HPV teste määravate tervishoiutöötajate teadlikkusele kehtivast ravijuhendist.

Kokkuvõtlikult võib hinnata, et kuigi esineb mõningast liigtestimist, on ravijuhendi järgimine Eestis üldiselt hea. Emakakaelavähi ennetuse seisukohalt on kindlasti oluline pöörata enam tähelepanu naistele, kes ei käi üldse või käivad ebaregulaarselt kontrollis.

7. Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärk oli hinnata emakakaela vähieelsete seisundite avastamisele suunatud uuringute kasutamist Eestis ning nende vastavust ravijuhendile. Magistritöö eesmärk sai täidetud. Püsitatud alaeesmärkidele saadi analüüsi käigus järgmised vastused:

- 1) 21–65-aastastest naistest 85% oli uuringuperioodil teinud vähemalt ühe HPV või PAP testi. Samas 14%-l naistest oli kahe PAP testi vaheline aeg üle soovitusliku 3,5 aasta. Kolposkoopiline uuring oli teostatud 10%-le ja konisatsioon 3%-le naistest.
- 2) Ootuspäraselt tehti ravijuhendi 3. versiooni perioodil oluliselt vähem PAP teste 16–44 ja 55–65 aastaste vanuserühmas ning oluliselt rohkem HPV teste üle 30-aastaste naiste seas võrreldes ravijuhendi 2. versiooni perioodiga. Kolposkoopiate arv vähenes ainult 16–20 aastaste seas ning konisatsioonide arvus erinevused puudusid.
- 3) Ravijuhendi 3. versiooni perioodil alla 30-aastastele naistele toetatud HPV testidest ligikaudu pooled ei olnud kooskõlas ravijuhendiga. HSIL tulemuse saanud naistest 74%-le teostati aasta jooksul kolposkoopiline uuring.

Kasutatud kirjandus

1. International Agency of Research on Cancer, WHO. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today/> (23.02.2022).
2. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization. 2020.
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141:664–70.
4. Parekh N, Donohue JM, Men A, Corbelli J, Jarlenski M. Cervical cancer screening guideline adherence before and after guideline changes in Pennsylvania Medicaid. *Obstet Gynecol*. 2017;129:66–75.
5. Perkins RB, Anderson BL, Sheinfeld Gorin S, Schulkin JA. Challenges in cervical cancer prevention. *Am J Prev Med*. 2013;45:175–81.
6. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. <https://statistika.tai.ee/> (23.02.2022).
7. Kivistik A, Lang K, Baili P, Anttila A, Veerus P. Women's knowledge about cervical cancer risk factors, screening, and reasons for non-participation in cervical cancer screening programme in Estonia. *BMC Womens Health*. 2011;11:43.
8. Laisaar K-T, Võrno T, Raud T, Jõers K, Meigas-Tohver D, Kiiwet R-A. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut. 2018.
9. European Commission. European Cancer Information System (ECIS). <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> (23.02.2022).
10. Martin-Hirsch PL, Wood NJ. Cervical cancer. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0818.
11. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:453–9.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202:1789–99.
13. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex Med Rev*. 2020;8:28–37.
14. Kessler TA. Cervical cancer: prevention and early detection. *Seminars in Oncology Nursing*. 2017;33:172–83.
15. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55:244–65.

16. Brianti P, de Flammis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* 2017;40:80–5.
17. Chelimo C, Woulde TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66:207–17.
18. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2016;21:320–5.
19. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecologic Oncology.* 2010;117:S5–10.
20. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis.* 2014;41:660–4.
21. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, McNutt L-A, DeHovitz J J. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis.* 2010;10:63.
22. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papilloma virus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *The Lancet.* 1999;354:20–5.
23. Anttila A, Arbyn M, de Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2015.
24. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 10. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press. 2005.
25. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res.* 2015;1:22–31.
26. Eesti Haigekassa. Emakakaevähi sõeluuring. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYzBINTA4YjAtZmU2Yi00YzJILTkyZWYtYTQ4MTlkNzE3MjhhIiwidCI6IjJiMWJmNzQ4LWZmMGMtNGU5ZC1hZDMzLTBiMzkwMzEzYWxMyIsImMiOiJh9&pageName=ReportSection84f4cec0e0ebc6800425> (4.02.2022).
27. Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Plummer M, Franceschi S, Bray F. Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors. *Eur J Cancer.* 2013;49:3262–73.
28. Landy R, Pesola F, Castañón A, Sasieni P. 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.
29. Serraino D, Gini A, Taborelli M, Ronco G, Giorgi-Rossi P, Zappa M, et al. Changes in cervical cancer incidence following the introduction of organized screening in Italy. *Prev Med.* 2015;75:56–63.

30. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. 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.
31. Lönnberg S, Nieminen P, Luostarinen T, Anttila A. Mortality audit of the Finnish cervical cancer screening program. *Int J Cancer*. 2013;132:2134–40.
32. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:207–23.
33. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, Everaus H, Veerus P. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer*. 2018;18:1075.
34. Aavik I, Padrik L, Raud T, Täär K, Veerus P. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. HPV vastase vaksineerimise soovitused. Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend, versioon 3. Tartu: Eesti Naistearstide Selts. 2014.
35. Aavik I, Padrik L, Raud T, Täär K, Veerus P. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. HPV-vastase vaksineerimise soovitused. Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend, versioon 4. Tartu: Eesti Naistearstide Selts. 2021.
36. Raud T, Karro H, Padrik L, Sekavin A, Vaasna I, Šois M. Emakakaelavähi vähieelsete seisundite diagnoosimine, jälgimine ja ravi. Tartu: Eesti Naistearstide Selts. 2007.
37. American Cancer Society. *Cancer facts & figures 2017*. Atlanta: American Cancer Society. 2017.
38. Kotaniemi-Talonen L, Nieminen P, Hakama M, Seppänen J, Ikkala J, Martikainen J, et al. Significant variation in performance does not reflect the effectiveness of the cervical cancer screening programme in Finland. *Eur J Cancer*. 2007;43:169–74.
39. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008587.
40. Martin-Hirsch PL, Koliopoulos G, Paraskevaidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:363–5.
41. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:579–83.
42. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, Berkhof J, Brotherton J, Giorgi-Rossi P, et al. The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2021;385:1908–18.
43. Nieminen P, Vuorma S, Viikki M, Hakama M, Anttila A. Comparison of HPV test versus conventional and automation-assisted Pap screening as potential screening tools for preventing cervical cancer. *Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111:842–8.

44. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;132:259–65.
45. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*. 2014;383:524–32.
46. Veerus P. HPV kodutest emakakaelavähi sõeluuringus mitteosalenud naistele: randomiseeritud teostatavusuuring. Tallinn: Tervise Arengu Instituut. 2021
47. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM, Jacobson D, Yi B, Hwang Y, et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*. 2002;287:2372–81.
48. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111:1437–43.
49. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1284.
50. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2006;367:489–98.
51. Rizzo AE, Feldman S. Update on primary HPV screening for cervical cancer prevention. *HPV Relat Cancers*. 2018;42:507–20.
52. Veerus P, Bambus M, Jõers K, Salumäe L, Niine-Roolaht E-M, Viiklepp P, et al. Emakakaelavähi sõeluuringu uus riiklik tegevusjuhend: HPV-põhine sõeluuring kõigile 30–65 aasta vanustele naistele iga 5 aasta järel. *Eesti Arst*. 2021;100:277–80.
53. Eesti Haigekassa. Ravi- ja patsiendijuhendid. <https://www.haigekassa.ee/partnerile/tervishoiuteenuste-kvaliteet/ravi-ja-patsiendijuhendid> (28.02.2022).
54. Reinecke I, Zoch M, Reich C, Sedlmayr M, Bathelt F. The usage of OHDSI OMOP – a scoping review. *German Medical Data Sciences 2021: Digital Medicine: Recognize - Understand - Heal*. 2021.
55. OHDSI. ATLAS <https://ohdsi.github.io/TheBookOfOhdsi/> (15.05.2022)
56. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. <https://andmed.stat.ee/et/stat> (2.02.2022)
57. Lõhmus L, Lemsalu L, Rüütel K, Vals K. Eesti täiskasvanud elanikkonna seksuaalkäitumine. Uuringuraport 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut. 2018.
58. Eesti noorte seksuaalkäitumine ja teadmised HIVi teemal 2005 ja 2015. Tallinn: Tervise Arengu Instituut. 2016.
59. Sotsiaalministeerium. RHK-10 Klassifikaator. <https://rhk.sm.ee/> (4.06.2022).

60. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste loetelu
<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu> (03.05.2022)
61. Pedersen K, Burger EA, Campbell S, Nygård M, Aas E, Lönnberg S. Advancing the evaluation of cervical cancer screening: development and application of a longitudinal adherence metric. *Eur J Public Health*. 2017;27:1089–94.
62. Vicus D, Sutradhar R, Lu Y, Elit L, Kupets R, Paszat L. The association between cervical cancer screening and mortality from cervical cancer: A population based case–control study. *Gynecol Oncol*. 2014;133:167–71.
63. Dugué P-A, Lynge E, Rebolj M. Mortality of non-participants in cervical screening: Register-based cohort study: Mortality of non-participants in cervical screening. *Int J Cancer*. 2014;134:2674–82.
64. Castle PE, Wheeler CM, Campos NG, Sy S, Burger EA, Kim JJ. Inefficiencies of over-screening and under-screening for cervical cancer prevention in the U.S. *Prev Med*. 2018;111:177–9.
65. Grigore M, Popovici R, Pristavu A, Grigore AM, Matei M, Gafitanu D. Perception and use of Pap smear screening among rural and urban women in Romania. *Eur J Public Health*. 2017;27:1084–8.
66. Limmer K, LoBiondo-Wood G, Dains J. Predictors of cervical cancer screening adherence in the United States: a systematic review. *J Adv Pract Oncol*. 2014;5:31–41.
67. Galvin AM, Garg A, Matthes S, Thompson EL. Utilizing a multidimensional health literacy framework to assess cervical cancer screening nonadherence. *Health Educ Behav*. 2021;48:710–8.
68. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol*. 2010;21:448–58.
69. Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. *J Soc Psychol*. 1986;51.
70. MacLaughlin KL, Jacobson RM, Radecki Breitkopf C, Wilson PM, Jacobson DJ, Fan C, et al. Trends over time in Pap and Pap-HPV cotesting for cervical cancer screening. *J Womens Health* 2002. 2019;28:244–9.
71. Franklin M, Webel A, Kaelber D, Evans J, Kelley C. Prevalence of cervical cancer overscreening: review of a wellness registry. *CIN Comput Inform Nurs*. 2020;38:459–65.
72. Van Kerrebroeck H, Makar A. Cervical cancer screening in Belgium and overscreening of adolescents. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25:142–8.
73. Campaner AB, Fernandes GL. Cervical cancer screening of adolescents and young women: further evidence shows a lack of clinical value. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2021;34:6–11.

74. Moore K, Cofer A, Elliot L, Lanneau G, Walker J, Gold MA. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:141.e1.
75. Teoh DGK, Marriott AE, Isaksson Vogel R, Marriott RT, Lais CW, Downs LS, et al. Adherence to the 2012 national cervical cancer screening guidelines: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:62.e1.

Lisad

I. Litsents

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kerli Mooses

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Emakakaela vähieelsete muutuste avastamine ja jälgimine Eestis aastatel 2012–2019“, mille juhendajateks on Raivo Kolde, Marek Oja, Sirli Tamm, 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.

Kerli Mooses

16.05.2022