

Oluliselt suurenenud haigestumus emakakaelavähki Eestis perioodil 1998–2008

Mari Nygård¹, Madleen Orumaa¹

Eesti Arst 2016;
95(1):20–27

Saabunud toimetusse:
19.06.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
15.10.2015
Avaldatud internetis:
29.01.2016

¹ Norra Vähiregister

Kirjavahetajaautor:
Mari Nygård
mari.nygard@
kreftrregisteret.no

Võtmesõnad:
emakakaelavähk,
haigestumus, haigestumuse
trend, emakakaelavähi
sõeluuring

Taust. Emakakaelavähki on võimalik ennetada vähisõeluuringu ja vaksineerimise abil.

Eesmärk. Analüüsida emakakaelavähi haigestumust Eestis aastatel 1998–2008 vanuserühmiti ja morfoloogiliste tüüpide kaupa.

Metoodika. Aastatel 1998–2008 Eesti vähiregistris registreeritud esmastest emakakaelavähi juhtudest eristati lamerakk-kartsinoomid, adenokartsinoomid ning muu morfoloogiaga kasvaja. Koos 95% usaldusvahemikuga arvatati standarditud haigestumuskordajad ja haigestumuskordajad vanuserühmiti (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+). Haigestumuse aastase protsentuaalse muutuse leidmiseks kasutati muutuspunkti regressioonanalüüsi.

Tulemused. Kokku diagnoositi 1998.–2008. aastal 1826 esmast emakakaelavähi juhtu, neist 1555 olid lamerakk-kartsinoomid, 116 adenokartsinoomid ning 155 muu morfoloogiaga kasvaja. Emakakaelavähi patsiendi keskmine vanus oli 54 aastat. Lamerakk-kartsinoomi standarditud haigestumuskordaja oli vahemikus 12,7–17,9/10⁵, haigestumus oli suurim vanuserühmas 40–49 aastat. Uuritud ajavahemikul suurenes lamerakk-kartsinoomi haigestumuskordaja aastas 2,2% (95% usaldusvahemik (uv) 0,8–3,6) ja adenokartsinoomi haigestumus 8,0% (95% uv 4,9–12,3).

Järeldused. Olemasolevate emakakaelavähi ennetusmeetmete ebaotstarbeka kasutuse (või kasutamata jätmise) tõttu on emakakaelavähi haigestumuskoormus Eesti naiste hulgas suurenenud ning on suur võrreldes põhjamaade ja teiste Euroopa riikidega.

Emakakaelavähkidest ligi 80% arenevad lameepiteelis (ingl *squamous cell carcinoma*) (1) ning need vähid lokaliseeruvad emakaela tuppe ulatuvas osas ja on paljudel juhtudel nähtavad ka günekoloogilisel uuringul. Harvem esinevad adenokartsinoomid (ingl *adenocarcinomas*) paiknevad silmale varjatult emakakaelakanalit katvas epiteelis (2). Kuigi lamerakk- ja adenokartsinoom on morfoloogiliselt erinevad emakakaelakasvaja, jagavad nad ühiseid riskitegureid ja patogeneesi (1, 3). Osal naistel käivitab inimese papilloomviirusega (ingl *human papillomavirus*, HPV) nakatumine emakakaelaepiteelis pikaajalise patoloogiliste muutuste ahela, mille lõpptulemusena võib areneda kasvaja (4). Valdaval osal taandub viirusnakkus iseeneslikult, kuid nakkuse püsimise korral kulub keskmiselt kümme aastat emakakaelavähi tekkeni (5).

Rohkem kui 100 HPV genotüübi seast põhjustavad emakakaelavähki vaid vähesed. HPV16 onkogeeniline potentsiaal on mitu korda suurem kui teistel emakakaelavähiga seotud suure riskiga (ingl *high-risk HPV* ehk hrHPV) genotüüpidel nagu HPV18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (6). HPV16 ja 18 põhjustavad ligi 70% emakakaelavähkidest maailmas (7). HrHPV levib põhiliselt sugulisel teel ning muutused vaksineerimata rahvastiku seksuaalkäitumises mõjutavad viiruse levikut, rahvastiku ekspositsiooniriski ning muutusi emakakaelavähi haigestumuses. Soomes aastatel 1983–1997 kirjeldatud HPV16 epideemiale järgnes suurenenud haigestumus emakakaelavähki alla 40aastaste Soome naiste seas aastatel 1996–2000 (8). Sellist seksuaalkäitumise muutustest tingitud suurenenud ekspositsiooni HPV infektsioonile, mille järel kasvas

emakakaelavähi haigestumus, on kirjeldatud veel Suurbritannias (9).

Viirusnakkuse järel areneb umbes 1%-l nakatunutest epiteelisiseste muutuste kaudu vähk (10). Vähieelsete ehk düsplastiliste muutuste diagnoosimine ja eemaldamine (näiteks kirurgiliselt) peatab kasvaja arengu (10). Papanicolauo test ehk Pap-test on olnud kasutusel üle 60 aasta, et avastada emakakaela düsplaasiaid ja emakakaelavähi varajasi staadiumeid. Rakukaapest, mis kogutakse günekoloogilise uuringu käigus kas spaatli või harjakese abil emakakaela tuppe ulatuvalt osalt ja kaelakanali epiteelilt, tehakse ägepreparaat rakkude morfoloogia hindamiseks (11, 12). Naised, kelle proovis leiduvad muutustega rakud, saadetakse lisauuringutele ning vajaduse korral ravile. Anatoomilise eripära tõttu on rakukaabe sihipärane meetod just lamerakkude kogumiseks. Pap-testi väärtus sügaval emakakaelakanalis asuvate adenokartsinoomieelsete muutuste diagnostikas on piiratud (2).

Kuna vähieelsed muutused emakakaela epiteelis ei põhjusta mingeid kaebusi, on Pap-test olnud ainukeseks võimaluseks diagnoosida selliseid muutusi. Paljudes riikides on kirjeldatud metoodika leidnud kindla kasutuse rahvatervishoiupoliitikas nimetusena „rahvastikupõhised vähisõeluuringud“ (10). Vaatamata sellele, et alates 1990ndatest on emakaelavähki haigestumus püsinud Eestis suur, ligikaudu $15/10^5$ (13), käivitus Eestis emakakaelavähi sõeluuring 30–59aastaste naiste seas alles aastatel 2003–2006 (14). Eeldades, et HPV ekspositsiooni muutumine mõjutab sarnaselt nii lamerakk- kui ka adenokartsinoomi haigestumust, ja teades, et Pap-testi abil ennetatakse just lamerakk-kartsinoomi (15), on oluline kirjeldada mõlema kasvajatüübi haigestumustrendi. Lamerakk- ja adenokartsinoomi haigestumuse ajatrendide võrdlus pakub seega kaudset hinnangut Eestis tehtavate Pap-testide efektiivsuse kohta.

Töö eesmärk oli analüüsida emakakaelavähi haigestumust Eestis aastatel 1998–2008 vanuserühmiti ja morfoloogiliste tüüpide kaupa.

METOODIKA

Analüüsi kaasati kõik Eesti vähiregistris aastatel 1998–2008 registreeritud esmasdiagnoosiga emakakaelavähi juhud, mis rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni (ingl *International Classification*

of Disease, lühendiga *ICD*) ehk RHK-10 järgi klassifitseeritakse koodiga C53. Morfoloogiliselt eristati RHK onkoloogia 3. versiooni (ingl lühend *ICD-O-3*) järgi lamerakk-kartsinome (M8050/3, M8052/3, M8051/3, M8070/3, M8071/3, M8072/3, M8073/3, M8074/3, M8075/3, M8076/3, M8090/3, M8091/3 ja M8094/3), adenokartsinome (M8140/3, M8190/3, M8211/3, M8260/3, M8262/3, M8310/3, M8380/3, M8384/3, M8430/3, M8480/3) ning muu morfoloogiaga kasvaja (M8130/3, M8560/3, M8570/3, M8800/3, M8802/3, M8890/3, M8980/3 ja M9110/3). Lisaks kasutati Eesti Statistikaametist saadud infot uuritud aastate Eesti keskmise naisrahvastiku kohta.

Uuritavate aastate kaupa arvutati emakakaelavähi aastased haigestumuskordajad. Standarditud haigestumuskordajate koos 95% usaldusvahemikuga (95% uv) arvutamisel lähtuti maailma standardrahvastikust (16). Haigestumuskordajate arvutamisel vanuserühmiti jagati emakakaelavähi juhud ning lamerakk- ja adenokartsinoomi juhud kümne aasta kaupa vanuserühmadesse (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+) ja kalendriaastad rühmitati (1998–1999, 2000–2001, 2002–2003, 2004–2005 ja 2006–2008). Vastavate aastate ja vanuserühmade rahvastikuarv liideti ning tulemust kasutati 100 000 naise kohta haigestumuskordajate leidmisel.

Et kirjeldada emakakaelavähi haigestumuskordajate trendi uuritud perioodi vältel, kasutati muutuspunkti regressioonanalüüsi (ingl *joinpoint regression*). Hinnati haigestumuse aastast protsentuaalset muutust (ingl *annual percentage change*) koos 95% uv-ga ja leiti statistiliselt olulised muutused ($p < 0,05$). Samuti hinnati kõikide vanuserühmade muutuspunkti mudeleid, et leida neist parim, mis kirjeldab ajas toimunud muutusi kõige adekvaatsemalt ja tõesemalt.

Analüüside tegemisel ja jooniste koostamisel kasutati tarkvara STATA 13.1 ja Joinpoint Regression Program (versioon 4.1.1) (17).

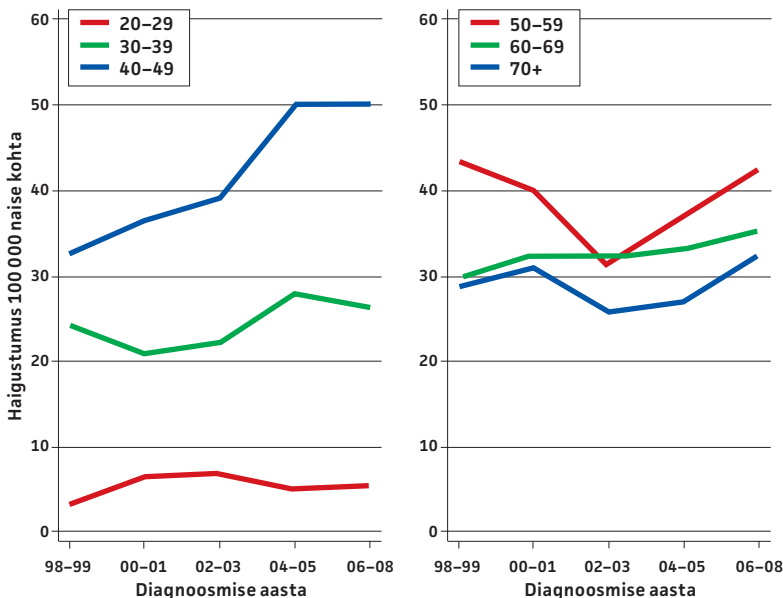
TULEMUSED

Aastatel 1998–2008 registreeriti kokku 1826 esmast emakakaelavähi juhtu, nendest 1555 olid lamerakk-kartsinoomid (85,2%), 116 adenokartsinoomid (6,4%) ja 155 (8,5%) muu morfoloogiaga kasvaja (vt tabel 1). Keskmise vanus emakakaelavähki haigestunudel oli 54,3 aastat ja lamerakk-kartsinoomi haigestunudel 53,2 aastat. Noorim

Tabel 1. Emakakaelavähi, sh lamerakk-kartsinoomi, adenokartsinoomide ja muu kasvajaliigiga vähkide esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% uv-ga)¹ Eestis 1998–2008

Aasta	Emakakaelavähk			Emakakaela lamerakk-kartsinoom				Emakakaela adenokartsinoom		Emakakaela muu kasvaja		
	n	Haigestumuskordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumuskordaja 10 ⁵	95% uv	n	Haigestumuskordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumuskordaja 10 ⁵	95% uv	n	Haigestumuskordaja 10 ⁵	n	Haigestumuskordaja 10 ⁵
1998	158	21,2	14,9	12,5–17,6	142	19,0	13,4	11,2–16,0	8	1,1	8	1,1
1999	147	19,8	14,8	12,3–17,5	123	16,6	12,7	10,5–15,4	8	1,1	16	2,2
2000	165	22,1	16,3	13,7–19,2	138	18,5	13,8	11,4–16,5	9	1,2	18	2,4
2001	155	20,9	15,5	13,0–18,4	135	18,2	13,6	11,2–16,4	9	1,2	11	1,5
2002	156	21,2	15,9	13,3–18,9	139	18,9	14,6	12,1–17,5	6	0,8	11	1,5
2003	147	20,1	15,8	13,2–18,9	128	17,5	14,3	11,7–17,3	9	1,2	10	1,4
2004	184	25,2	19,8	16,7–23,2	149	20,4	17,0	14,1–20,2	14	1,9	21	2,9
2005	162	22,4	18,4	15,4–21,8	136	18,8	15,7	12,9–18,8	10	1,4	16	2,2
2006	165	22,9	17,5	14,7–20,7	141	19,6	15,3	12,6–18,3	12	1,7	12	1,7
2007	191	26,6	20,6	17,5–24,1	159	22,2	17,9	15,0–21,3	16	2,2	16	2,2
2008	196	27,4	20,4	17,3–23,9	165	23,1	17,6	14,7–20,9	15	2,1	16	2,2
Kokku	1826	22,7	17,0	16,2–17,9	1555	19,3	14,9	14,1–15,7	116	1,4	155	1,9

¹ Standarditud haigestumuskordaja ainult emakaelavähi ja emakakaela lamerakk-kartsinoomi kohta



Vanuserühm	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK
20–29	6	3,2	12	6,2	13	6,8	9	4,7	15	5,3
30–39	47	24,2	40	20,7	42	22,2	52	27,8	73	26,2
40–49	67	32,5	76	36,5	81	39,2	101	50,0	145	50,2
50–59	77	43,4	72	40,1	56	30,9	70	36,9	125	42,5
60–69	54	29,9	59	32,3	58	32,3	57	33,0	88	35,3
70+	54	32,9	61	31,1	53	33,0	57	29,1	106	29,7

Joonis 1. Emakakaelavähki haigestumus vanuserühmiti Eestis perioodil 1998–2008 koos juhtude arvu (n) ja haigestumuskordajatega (HK) 100 000 naise kohta.

lamerakk-kartsinoomi diagnoosi saaja oli 20-, vanim 98aastane.

Emakakaelavähi haigestumuskordaja varieerus aastatel 1998–2008 vahemikus 19,8–27,4/10⁵ (vt tabel 1), lamerakk-kartsinoomi ja adenokartsinoomi haigestumuskordajad olid vastavalt vahemikus 16,6/10⁵–23,1/10⁵ ja 0,8/10⁵–2,2/10⁵ kohta. Võrreldes 1998. aastaga oli aastaks 2008 emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja suurenenud 27%: 14,9/10⁵-lt 20,4/10⁵-ni. Lamerakk-kartsinoomi standarditud haigestumuskordaja oli suurenenud 24%: 13,4/10⁵-lt 17,6/10⁵-ni. Adenokartsinoomide haigestumuskordaja kahekordistus uuritud perioodil 1,1/10⁵-lt 2,1/10⁵-ni.

Hinnates haigestumist vanuserühmiti, leiti, et kõige sagedamini haigestuvad emakakaelavähki naised vanuses 40–49 aastat. Selles vanuserühmas kasvas 11 aastaga haigestumuskordaja 32,5/10⁵-lt 50,2/10⁵-ni (vt joonis 1). Samas vanuserühmas suurenes lamerakk-kartsinoomi haigestumuskordaja 29,0/10⁵-lt 45,7/10⁵-ni (vt joonis 2). Adenokartsinoomidesse haigestumus oli suur üle 50 aasta vanuste naiste seas (vt joonis 3). Vaatamata sellele, et adenokartsinoomide juhtusid on vähe, on näha haigestumuse suurenemist pea kõikides vanuserühmades.

Muutuspunkti regressiooni analüüs näitas statistiliselt olulist haigestumuse

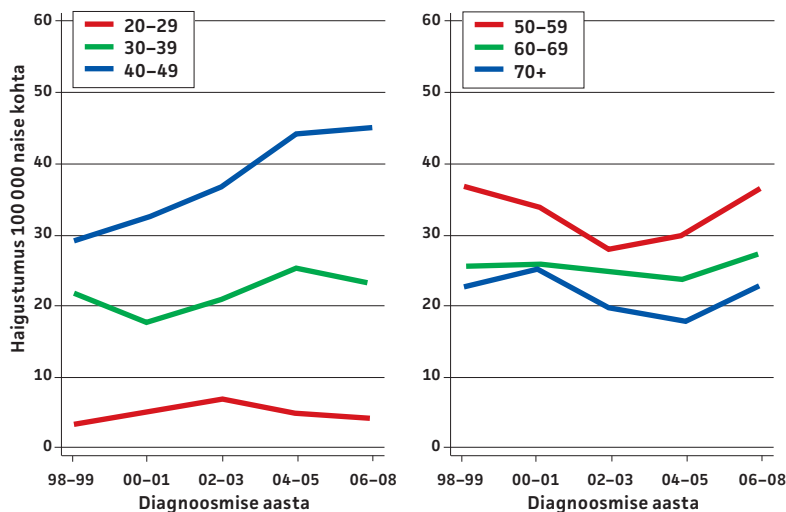
suurenemist kõikidesse emakakaelavähi morfoloogiliste tüüpidesse (vt tabel 2). Uuritud ajaperioodil suurenes emakakaelavähi haigestumus 2,7% aastas (95% uv 1,2–4,3) ja lamerakk-kartsinoomi haigestumus 2,2% aastas (95% uv 0,8–3,6). Adenokartsinoomidesse haigestumus suurenes 8,0% aastas (95% uv 4,9–12,3). Hinnates haigestumuse muutust vanuserühmiti, leiti, et haigestumuse kasv oli lineaarne pea kõikides vanuserühmades.

ARUTELU

Eesti vähiregistri andmetel põhinev analüüs näitab märgatavat emakakaelavähi haigestumuse suurenemist Eesti naiste seas ajaperioodil 1998–2008. Suurenenud on haigestumus nii lamerakk- kui ka adenokartsinoomidesse. Meile teadaolevatel andmetel on see esimene artikkel emakakaela lamerakk- ja adenokartsinoomide haigestumuse kohta Eestis.

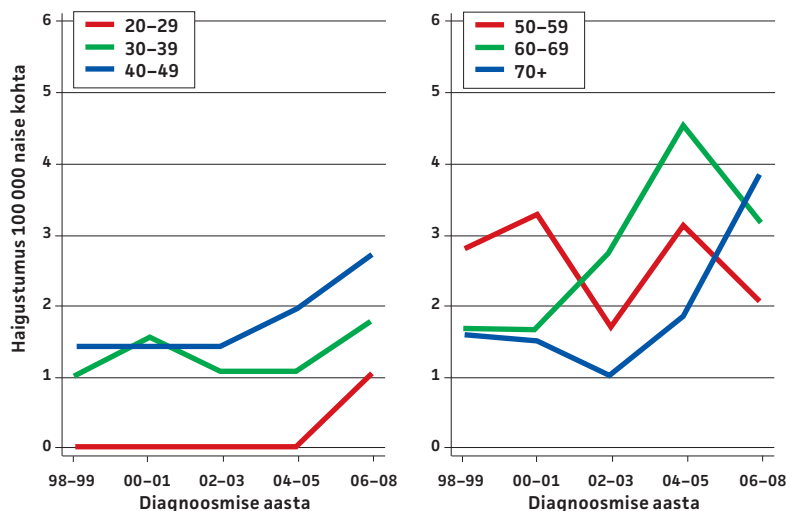
Emakakaelavähi haigestumustrend vanuserühmiti ühtib suures osas lamerakk-kartsinoomide haigestumustrendiga, kuna see moodustab valdava osa emakakaelavähkidest. Selline morfoloogiline jaotus on tüüpiline emakakaelavähile (15) ja kinnitab Eesti vähiregistri andmete head kvaliteeti. 1998. aastal oli Eestis emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja $14,9/10^5$, mis aastaks 2008 suurenes $20,4/10^5$ -ni. Haigestumus Eestis oli sellel perioodil selgelt suurem kui enamikus Põhjamaades, olles Taanis $13,8/10^5$, Norras $11,8/10^5$, Islandil $9,5/10^5$ ja Rootsis $8,4/10^5$ (18). Kõikides eelnimetatud riikides oli emakakaelavähi haigestumus suurim kümme aastat nooremate naistes seas kui Eestis, vanuserühmas 30–39 aastat. Võrreldes Põhjamaade ja Eesti suurima haigestumusega vanuserühmi, leidsime, et Eestis oli emakakaelavähi haigestumuskordaja 40–49 aasta vanustel naistel $50,2/10^5$, ligi kaks korda suurem kui Taanis ($28,1/10^5$) ja Norras ($23,3/10^5$) ning üle kolme korda suurem kui Rootsis ($15,6/10^5$) (18). Võrreldes Baltimaadega on Eestis emakakaelavähi haigestumus suurem kui Lätis ($12,4/10^5$), kuid väiksem kui Leedus ($21,0/10^5$) (19). Diagnoositud vähijuhtude staadiumite ning düsplaasiade riikidevaheline võrdlus aitaks analüüsida detailsemalt leitud erinevuse tagamaid.

Osaliselt saab leitud erinevusi selgitada Põhjamaade eduka söeluuringuga (20), kus sihtrühmaks on naised juba alates vanusest 23



Vanuserühm	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK
20–29	6	3,2	10	5,2	13	6,8	9	4,7	12	4,2
30–39	43	22,1	34	17,6	40	48,0	48	25,7	65	23,4
40–49	69	29,1	68	32,6	77	37,2	90	44,5	132	45,7
50–59	66	37,2	62	34,5	51	28,2	58	30,5	109	37,0
60–69	47	26,0	48	26,3	45	25,0	42	24,3	70	28,1
70+	43	23,0	51	25,7	41	19,9	38	18,1	77	23,3

Joonis 2. Lamerakk-kartsinoomi haigestumus vanuserühmiti Eestis perioodil 1998–2008 koos juhtude arvu (n) ja haigestumuskordajatega (HK) 100 000 naise kohta.



Vanuserühm	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK	n	HK
20–29	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	1,1
30–39	2	1,0	3	1,6	2	1,1	2	1,1	5	1,8
40–49	3	1,5	3	1,4	3	1,5	4	2,0	8	2,8
50–59	5	2,8	6	3,3	3	1,7	6	3,2	6	2,0
60–69	3	1,7	3	1,6	5	2,8	8	4,6	8	3,2
70+	3	1,6	3	1,5	2	0,9	4	1,9	13	3,9

Joonis 3. Emakakaela adenokartsinoomidesse haigestumus vanuserühmiti Eestis perioodil 1998–2008 koos juhtude arvuga (n) ja haigestumuskordajatega (HK) 100 000 naise kohta.

Tabel 2. Emakakaelavähi ja lamerakk-kartsinoomi haigestumuse protsentuaalne muutus aastast (ingl *annual percentage change, APC*)^{1,2} vanuserühmade kaupa Eestis perioodil 1998–2008

Vanuse- rühm	JP arv	Emakakaelavähk			Emakakaela lamerakk-kartsinoom		
		Periood	APC %	95% uv	Periood	APC %	95% uv
Kokku	0	1998–2008	2,7	(1,2–4,3) **	1998–2008	2,2	(0,8–3,6) **
	1	1998–2006	1,7	(–1,0–4,5)	1998–2006	1,1	(–1,2–3,5)
		2006–2008	9,4	(–12,9–37,5)	2006–2008	8,9	(–10,3–32,3)
20–29	0	1998–2008	0,2	(–7,0–7,8)	1998–2008	0,3	(–7,7–8,9)
	1	1998–2000	73,4	(–45,7–454,0)	1998–2001	39,7	(–23,6–155,7)
		2000–2008	–4,3	(–12,1–4,1)	2001–2008	–6,9	(–16,9–4,5)
30–39	0	1998–2008	1,5	(–2,9–6,1)	1998–2008	1,7	(–2,9–6,5)
	1	1998–2001	–1,5	(–34,3–47,6)	1998–2005	2,7	(–8,8–15,7)
		2001–2008	2,4	(–7,1–12,9)	2005–2008	–1,5	(–36,8–53,5)
40–49	0	1998–2008	5,0	(2,1–7,9) **	1998–2008	5,2	(2,1–8,4) **
	1	1998–2004	7,5	(0,2–15,4) **	1998–2004	8,2	(0,2–16,9) **
		2004–2008	1,0	(–10,5–14,0)	2004–2008	0,5	(–12,2–15,1)
50–59	0	1998–2008	0,4	(–3,5–4,4)	1998–2008	0,3	(–4,1–4,8)
	1	1998–2003	–8,8	(–17,5–0,9)	1998–2003	–9,4	(–19,8–2,3)
		2003–2008	9,9	(0,1–20,8) **	2003–2008	10,5	(–1,7–24,2)
60–69	0	1998–2008	1,8	(–1,4–5,0)	1998–2008	0,6	(–2,4–3,6)
	1	1998–2006	0,8	(–5,6–7,7)	1998–2006	–1,8	(–6,6–3,4)
		2006–2008	7,9	(–39,0–90,7)	2006–2008	16,8	(–24,9–81,4)
70+	0	1998–2008	0,8	(–2,5–4,1)	1998–2008	–1,2	(–5,6–3,4)
	1	1998–2005	–2,5	(–9,2–4,7)	1998–2005	–5,7	(–14,9–5,4)
		2005–2008	10,7	(–13,3–41,4)	2005–2008	11,8	(–22,5–61,4)

¹ ** – statistiliselt oluline (p < 0,05) muutus.

² Paksus kirjas – parim statistiline mudel.

aastat. Söeluuringu tulemusel diagnoositakse asümptomaatilised või väheste sümptomitega vähijuhud varajasemas staadiumis ja noorematel naistel (21). Samas pole välis- ja erinev riskitegurite jaotus Eestis ja Põhjamaades elavatel naistel on samuti mõjutanud emakakaelavähi epidemioloogiat. Riikides, kus on efektiivne ennetusprogramm, näeme olulist langustrendi just lamerakulise emakakaelavähi haigestumuses (19). Kui ilma emakakaelavähi söeluuringuprogrammita oleks Põhjamaades olnud emakakaelavähi haigestumus neli korda suurem praegusest (15, 20), siis nii Norras kui ka Rootsis on haigestumus adenokartsinoomidesse oluliselt suurenenud. Põhjuseks tuuakse „HPV-epideemia” ehk suurenenud ekspositsioon emakakaelavähi riskitegurile HPV-infektsioonile Skandinaavia rahvastikus (15, 22).

Meie uuringus oli võrreldes adenokartsinoomidega aastati lamerakk-kartsinoomi haigestumuse kasv palju väiksem (8,0% vs. 2,2%), mis annab alust arvata, et ilma söeluuringuta oleks emakakaelavähki

haigestumus Eestis veelgi suurem kui praegu. Võttes arvesse üleilmset kogemust HPV-infektsiooni leviku muutuste ja emakakaela söeluuringu mõju kohta, on alust arvata, et meie analüüsis leitud 8protsendine aastane adenokartsinoomide esinemissageduse suurenemine on tõenäoliselt tingitud kasvanud ekspositsioonist HPV-le Eesti naiste seas. Seda kinnitab 2007. aasta Eesti naise tervise uuring, kus on kirjeldatud muutusi naiste seksuaalkäitumises. Uuringus osalenud 16–17aastaste tüdrukute suguelu algas keskmiselt 15,3 aasta vanuselt, mis oli ligi kolm aastat varem võrreldes 35–44 aasta vanuste naistega, kelle suguelu algas vanuses 18,9 aastat. Samuti oli 23–24 aasta vanustel naistel 1,6 võrra rohkem seksuaalpartnereid kui 34–44 aasta vanustel naistel (23).

Tuleb tõdeda, et 2003. aastal käivitunud ja aastast 2006 üleriigilise ulatuse saanud söeluuringuprogramm (14, 24) ei ole näidanud soovitud tulemusi. Sellist vähenemist emakakaelavähi lamerakk-kartsinoomi haigestu-

muses, nagu on näha Põhjamaades, Eestis ei esine. Vastupidi, perioodil 2001–2008 on haigestumus märgatavalt suurenenud. Üheks seletuseks, miks aastaks 2008 emakakaelavähi haigestumus ei olnud vähenenud, võib olla lühike ajavahemik sõeluuringu käivitumise ja meie uuringus kasutatud andmete vahel. Käesoleva artikli statistilises andmetöötluses kasutati vähiregistri andmeid, mis olid analüüsi tegemise ajal kättesaadavad (analüüs tehti aastal 2014, mil olid kättesaadavad andmed kuni aastani 2008). Aastaks 2015 olid kättesaadavad veel nelja järgneva aasta andmed (kuni aastani 2012), mis näitavad, et emakakaelavähi esmasjuhtude haigestumuskordaja oli aastaks 2012 suurenenud 28,8/10⁵-ni (25). See viitab sellele, et meie kirjeldatud haigestumuse suurenemine emakakaelavähki perioodil 1998–2008 ei olnud aastaks 2012 lõppenud.

Andmete analüüsil polnud võimalik leida ka viiteid eeldatavatele tüüpilistele sõeluuringu esilekutsutud muutustele emakakaelavähi statistikas, isegi kui võeti arvesse, et riiklik sõeluuringuprogramm oli toimunud vaid kolm aastat. Statistiliselt mitteolulist haigestumuse vähenemist on kirjeldatud käesolevas uuringus vanuses, mis oli väljaspool sõeluuringu sihtrühma, ning statistiliselt olulist haigestumuse vähenemist 50–59aastaste naiste seas juba enne sõeluuringuprogrammi käivitumist aastatel 1998–2003 (vt tabel 2). Samas vanuserühmas hakkas haigestumus oluliselt suurenema juba mitu aastat enne, kui sõeluuringuprogramm algas, mistõttu on ebatõenäoline, et tegu on valdavalt nn eduajanihkega (ingl *lead time bias*). Edasised jälgimised on vajalikud, et hinnata sõeluuringu mõju vähihaigestumusele.

Tõenäoline selgitus sõeluuringuprogrammi puuduvale mõjule on kompleksne. Emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi kvaliteedi hindamisel tuleks lähtuda Euroopa ravijuhendite komisjoni soovitatud näitajatest (26). Üks olulisi näitajaid on programmi osalusmäära hindamine, kus tuuakse välja, kui suur protsent sihtrühmast on teinud Pap-testi. Aastal 2004 korraldatud tervisekäitumise uuring näitas, et vaid 30% 25–64 aasta vanustest naistest oli teinud Pap-testi ja vaid 6% tulid uuringule kutse peale, s.t osalesid programmis (27). Aastaks 2009 oli Eestis sõeluuringuprogrammi osalusmäär suurenenud 24,4%-ni (24). Et vähendada vähihaigestumust, peaks riiklike sõeluuringuprogrammide hõlmatus

olema palju suurem, s.o kuni 80% (10). Rahvusvahelised ja Eesti-sisesed uuringud on näidanud, et arusaamine sõeluuringus osalemise vajalikkusest on üks kõige olulisemaid tegureid, mis motiveerib naisi selles osalema (28). Seega, suunatud kampaaniad ja selgitustöö just nooremate naiste seas on vajalikud, et parandada teadlikkust. See võiks motiveerida sihtrühma regulaarselt osalema sõeluuringus, et suurendada osalusmäära ja parandada sõeluuringu tõhusust Eestis.

Teine oluline samm on hinnata ja parandada sõeluuringus kasutatavate testide kvaliteeti. Tuleb ühtlustada Eestis tehtavate tsütoloogiliste ning histoloogiliste proovide kvaliteeti ning hinnata proovide tundlikkust ja spetsiifilisust. Samuti tuleb silmas pidada, et naisi, kellel sõeluuringu käigus on diagnoositud HPVst põhjustatud muutused, jälgitakse ja ravitakse adekvaatselt. Eesti Arstis on ilmunud 2002 aastal ülevaateartikkel erinevatest jälgimisskeemidest (11) ning 2007. aastal artikkel, kus soovitati kasutusele võtta immunohistokeemiline uuring diagnoosimise tõhustamiseks (12). Kliinilise kasutusse tulevad pidevalt uued biomarkereid, mis parandavad emakakaelavähi ennetustööd (29). Seega vajavad ravijuhendid regulaarset korrigeerimist, lähtudes teaduse arengust ja riigi võimalustest. Paradoksaalselt raskendab sagedane ravijuhendite muutmine omakorda juhendite järgimist nii arstidel kui ka patsientidel. Süsteem, mis aitaks selliseid juhendeid ellu rakendada, oleks suureks abiks. Eestis loodi 2015. aastal uus riiklik tervishoiuregister, s.o vähi sõeluuringute register (30), kuhu registreeritakse emakakaelavähi ennetustööga seotud protseduurid ja tegevused. Uue registri tähtsust ei saa alahinnata vähiennetusprogrammi kvaliteedi hindamisel, ravijuhendite järgimisel ning programmi tõhususe parandamisel.

Kuidas aga saaks Eesti tõhustada olemasolevat sõeluuringut? Lähtudes tõenduspõhisest materjalist, on Euroopa ravijuhendite komisjon soovitanud asendada praegu kasutusel oleva Pap-testi uue meetodikaga, kus määratakse rakukaapest hrHPV DNA (26). Tundlikud testid ja automatiseeritud platvormid võimaldavad määrata HPV DNAd kiiresti, täpselt ning suurtes hulkades. Kliinilised uuringud on näidanud, et võrreldes Pap-testi-põhise sõeluuringuga on HPV-põhine sõeluuring efektiivsem ja odavam ennetamaks emakakaelavähki (31). Lisaks pakub HPV-põhine sõeluuring võimaluse

parandada osalemismäära: uus metoodika, kus naised võtavad kodus tupeproovi, on alternatiivne sõeluuringumeetod rakukaape kogumisele günekoloogilise uuringu käigus. Kuna sellist kodutesti meetodit soovitatakse kasutada ennekõike nendel naistel, kes ei osale reeglipäraselt sõeluuringus, oleks see lahendus just Eesti kontekstis, kus osalemismäär on väike (32). Autorite arvates oleks HPV-testi juurutamine sõeluuringu testina Eestis optimaalne lahendus, et tõhustada sõeluuringu kvaliteeti, kättesaadavust ning vähendada haigestumust emakakaelavähki.

Lisaks on võimalik emakakaelavähki haigestumist vähendada profülaktilise vaksineerimisega. Alates 2006. aastast on hrHPV tüüpide vastu kättesaadavad kaks vaktsiini – kahe- ja neljavalentne. Mõlemad on näidanud head efektiivsust ja turvalisust. 2015. aasta juulis andis Euroopa Raviamet loa, et võtta kasutusele üheksavalentne HPV-vastane vaktsiin Euroopa riikides (33). Maksimaalse efektiivsuse saavutamiseks tuleks vaksineerida noori enne nende esimest seksuaalkontakti vanuses 9–12 aastat.

HPV-vastane vaktsiin on Eestis olnud kättesaadav alates 2006. aastast. 2014. aastal Raviameti tehtud kokkuvõttest (34) selgub, et HPV-vastaste vaktsiinide kasutamine on vähenenud ja keskmiselt müüakse aastas 3200 annust. Suurem osa (79%) vaksineerijatest on täiskasvanud naised, kellele vaktsiin ei pruugi enam täielikku ennetuslikku toimet anda. Vaktsiini algupärane sihtrühm – lapsed vanuses kuni 13 aastat – moodustab ainult 10% kõikidest HPV vaksineeritutest. 2011. aastal valminud tervishoiu tehnoloogiate raporti „Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis“, kohaselt hoiaks vaksineerimine ära pooled emakakaelavähi haigus- ja surmajuhud. Lisaks väheneks haigestumus genitaaltüügastesse. Siiski on selles välja toodud, et „Vaktsiini kõrge hinna tõttu ületavad kulutused vaksineerimisele kolmekordselt ravikuludelt saadava kokkuhoiu“ (35). Nüüdseks on leitud, et toona valminud raport on aegunud ja TÜ tervishoiu instituut tegeleb nimetatud raporti uuendamise (36). Kogemused riikidest, kus HPV-vastane vaksineerimine viidi sisse juba varakult, näitavad juba praegu haigestumuse vähenemist düsplaasiasse ja genitaaltüügastesse (37–39) ning see kinnitab, et HPV-vastane vaksineerimine on tõhus meetod HPVst põhjustatud muutuste ennetamisel. Lisaks on HPV-vastase vaktsi-

neerimisega võimalik peale emakakaelavähi ennetada ka haigestumist teistesse HPVst põhjustatud vähkidesse (40).

JÄRELDUSED

Olemasolevate emakakaelavähi ennetusmeetmete ebaotstarbeka kasutuse või ka hoopis kasutamata jätmise tõttu on emakakaelavähi haigestumuskoormus Eesti naiste hulgas kasvanud ning on suur võrreldes põhjamaade ja teiste Euroopa riikidega. Eesti sõeluuringuprogramm vajab ajakohastamist, et peatada emakakaelavähi haigestumuse kasv. Sõeluuringu kombineerimine HPV-vastase immuniseerimisprogrammiga ei võimaldaks tulevikus mitte ainult optimeerida sõeluuringut, vaid ka vähendada haigestumust HPVst põhjustatud vähkidesse Eestis. Riikliku tervishoiusüsteemi ülesanne peaks olema vajalike ressursside leidmine, et parandada vähiennetustööd Eestis.

AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Mari Nygård on oma instituudi kaudu saanud toetust MSD Norwaylt, et läbi viia HPV-vastase vaktsiiniga seotud teadusuuringuid.

SUMMARY

Significantly increased cervical cancer incidence in Estonia

Mari Nygård¹, Madleen Orumaa¹

Background. Cervical cancer is the third most common cancer among women in the world. Human papillomavirus (HPV) is a necessary but not sufficient cause of cervical cancer. There are over 100 different HPV types, 13 HPV types are associated with cervical cancer and HPV 16 and 18 are recognised as the most oncogenic HPV types. Since the 1960s the Papanicolaou smear has been used to diagnose cervical pre-invasive changes. In 2003–2006, Estonia launched a national cervical cancer screening programme. Since 2008, the vaccine against HPV types 6, 11, 16 and 18 has been available. In Estonia, however, HPV vaccination coverage is negligible.

Aim. To estimate cervical cancer incidence in Estonia during 1998 to 2008 by age and morphology.

Methods. We selected from the Estonian Cancer Registry all cervical cancer patients

¹ Cancer Registry of Norway, Oslo, Norway

Correspondence to:
Mari Nygård
mari.nygard@
krefregisteret.no

Keywords:
cervical cancer, incidence
rate, incidence trend,
cervical cancer screening

diagnosed between 1998 and 2008. According to the morphology codes, the cases were divided into squamous cell carcinomas (SCC), adenocarcinomas (AC) and others. Annual standardized incidence rates and incidence rates (IR/10⁵) by age-groups (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+) and morphology were estimated. Changes in the incidence were analysed using annual percentage change (APC).

Results. In total, there were 1826 cervical cancer cases: 1555 SCC, 116 AC and 155 others. The mean age of cervical cancer patients was 54.3 years. Age-standardized IR/10⁵ of cervical cancer and cervical SCC ranged between 14.8–20.6 and 12.7–17.9, respectively. AC incidence doubled during the study period. The highest IR/10⁵ of SCC was observed in the age-group 40–49 years, varying between 29.1 and 45.7. The highest IR/10⁵ of AC was observed among women over 50 years of age. During the study period, we observed statistically significant annual increase of 2.2% for SCC (95% CI 0.8–3.6) and 8.0 % for AC (95% CI 4.9–12.3).

Conclusion. Cervical cancer incidence rates in Estonia are increasing, despite the cervical cancer screening and the possibility to vaccinate against HPV.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. 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.
2. Gien LT, Beauchemin MC, Thomas G. Adenocarcinoma: a unique cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:140–6.
3. Dahlstrom LA, Ylitalo N, Sundstrom K, et al. Prospective study of human papillomavirus and risk of cervical adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:1923–30.
4. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007;7:11–22.
5. Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis* 2009;9:347–56.
6. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:321–2.
7. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63–73.
8. Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol* 2003;84:2105–9.
9. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249–56.
10. IARC. Cervix cancer screening. Lyon: IARC Press; 2005.
11. Uibu M, Kõiv I, Kull M, Reinmaa I, Kloor U. Inimese papilloomiivirusega nakatunud patsientide ravi ja jälgimine. *Eesti Arst* 2002;81:660–8.
12. Minajeva M. Inimese papilloomiivirusest tingitud p16 (üle) ekspressiooni immunohistokeemiline hindamine emakakaelavähi ja düsplasiate diferentsiaal diagnostikas. *Eesti Arst* 2007;86:266–72.
13. 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;128:1899–07.

14. Veerus P, Arbyn M, Amati C, Paolo B. Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by Pap-tests in Estonia. *Tumori* 2010;96:524–8.
15. Lonnberg S, Hansen BT, Haldorsen T, Campbell S, Schee K, Nygård M. Cervical cancer prevented by screening: Long-term incidence trends by morphology in Norway. *Int J Cancer* 2015;137:1758–64.
16. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. Cancer incidence in five continents, Vol. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.
17. Joinpoint Regression Program, Version 4.1.1 August 2014; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
18. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS One* 2014;9:e88323.
19. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:677–86.
20. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;111:965–9.
21. Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TS, et al. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997–2012. *Cancer Causes Control* 2015;26:1105–16.
22. Gunnell AS, Ylitalo N, Sandin S, Sparen P, Adami HO, Ripatti S. A longitudinal Swedish study on screening for squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: evidence of effectiveness and over-treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2641–8.
23. Part K, Laanpere M, Rahu K, Haldre K, Rahu M, Karro H. Eesti naiste tervis: seksuaal- ja reproduktiivtervis, tervisekäitumine, hoiakud ja tervishoiuteenuste kasutamine. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2007.
24. Maver PJ, Seme K, Korac T, et al. Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2013;22:7–19.
25. Vähiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel PK30, seisuga 22.06.2015. <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>.
26. von Karsa L, Arbyn A, De Vuyst H, et al. Executive summary. In: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed, Supplements. Luxembourg: Official Publications of the European Union, 2015:13–24.
27. Tekkel M, Veideman T, Baburin A, Rahu M. Mammograafia ja Pap-testi kasutamine Eestis. *Eesti Arst* 2006;85:72–7.
28. Kivistik A, Lang K, Bailli 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.
29. Rijkkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population-based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130:602–10.
30. Vähi sõeluuringute registri asutamine ja registri pidamise põhimäärus (09.01.2015 nr 5). RT I, 13.01.2015, 25; viimati muudetud 16.01.2015. www.riigiteataja.ee/akt/113012015025.
31. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014;383:524–32.
32. Arbyn M, Verdoordt F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:172–83.
33. Euroopa Ravimiamet. Gardasil 9: human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed) (01.09.2015). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp.
34. Kiisk K, Laius O. HPV vaktsiini kasutamine Eestis on vähenenud. *Eesti Arst* 2014;93:345–7.
35. Lutsar K, Liiv K, Palm E, Uusküla A, Kiivet RA. Inimese papilloomiiviruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tallinn: Sotsiaalministeerium, Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
36. Med24. Pneumokokk-infektsiooni ja HPV vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis vaadatakse üle. 2015. <http://www.med24.ee/vaktsineerimine/aid-34997/pneumokokk-infektsiooni-ja-hpv-vastaste-vaktsiinide-kulutõhusus-eestis-vaadatakse-ule>.
37. Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. Significant decrease in the incidence of genital warts in young danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. *Sex Transm Dis* 2013;40:130–5.
38. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014;25:915–22.
39. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958–66.
40. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012;13:607–15.