

Emakakaelavähi sõeluuringu uus riiklik tegevusjuhend: HPV-põhine sõeluuring kõigile 30–65 aasta vanustele naistele iga 5 aasta järel

Piret Veerus^{1,2}, Made Bambus³, Kai Jõers⁴, Liis Salumäe⁵, Eva-Maria Niine-Roolaht⁶, Piret Viiklepp⁷, Lee Padrik⁸

Alates 1. jaanuarist 2021 kehtib Eestis uus emakakaelavähi sõeluuringu tegevusjuhend (1). Juhendis on kirjeldatud emakakaelavähi sõeluuringu läbiviimise meeskonda ja võrgustikku, sõeluuringu korraldust, sõeluuringule kutsumise ja läbiviimise metoodikat, sihtrühma, sõeluuringu esmasuuringut ja lisauuringuid, sõeluuringu kvaliteedinõudeid ning andmete dokumenteerimise ja andmete struktureeritud edastamise nõuded. Eesti Haigekassa juhitud töörühmas osalesid juhendi koostamisel Sotsiaalministeeriumi, Tervise Arengu Instituudi, Eesti Naistearstide Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi, Eesti Laborimeditiini Ühingu, Eesti Patoloogide Seltsi, Eesti Ämmaemandate Ühingu, Eesti Perearstide Seltsi ja Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi esindajad. Käesolev tegevusjuhend asendab eelmist emakakaelavähi riiklikku sõeluuringu juhendit (SA Vähi Sõeluuringud, Tervise Arengu Instituut, 2011).

PÕHJUSED UUE TEGEVUSJUHENDI KEHTESTAMISEKS

Ehkki 2006. aastal algas Eestis emakakaelavähi riiklik organisee-

ritud sõeluuring, oli Eesti emakakaelavähi haigestumuskordaja aastatel 2008–2012 kolmandal kohal Euroopas (2). Emakakaelavähi vanusele kohandatud haigestumuskordaja tõusis Eestis alates 1980. aastast igal aastal 0,8%. Haigestumus on suurenenud kõigis vanuserühmades (v.a üle 70aastaste seas) ning kõigis sünnikohortides (v.a 1940. aastatel sündinud naised) (3).

Vanusele kohandatud emakakaelavähi suremuskordaja oli Eestis 2013. aastal üheksandal kohal Euroopas (4).

Emakakaelavähi haigestumuse ja suremuse andmed näitasid, et senine riiklik sõeluuringuprogramm ei ole andnud soovitud tulemust. Teiste riikide kogemus näitab, et hästi organiseeritud sõeluuringu korral väheneb nii haigestumus kui ka suremus 80% (5).

Sihtrühma osalusmäär peaks olema vähemalt 70%, et sõeluuring oleks efektiivne. Riiklikus sõeluuringus oli 2015. aastal sihtrühma osalusmäär 46% (sh 23% esmastestide kohta laekusid andmed vähi sõeluuringute registrisse (VSR)), 2016. aastal oli sihtrühma osalusmäär 46% (VSRi laekusid andmed 25% esmastestide kohta sihtrühmast), 2017. aastal osales 51% sihtrahvastikust (31% kohta sihtrühmast laekusid andmed VSRi). 2018. aastal kutsuti sõeluuringule natuke alla 75% sihtrühmast ja osales vaid 45% sihtrühmast. Sõeluuringus osalemise šanss aastatel 2015–2018 oli suurem alla 55aastastel kõrgharidusega abielus olevatel Eesti

kodakondsusega naistel. Ravikindlustuseta naistel oli üheksa korda väiksem tõenäosus sõeluuringus osaleda. Osalusmäär eri maakondades oli väga erinev (6).

Samal ajal on Eestis lubamatult kõrge oportunistlike uuringute osakaal. Aastal 2017 oli Eestis viimase viie aasta jooksul emakakaela konventsionaalse tsütoloogilise uuringu (PAP-testi) teinud naiste osakaal kogu naisrahvastikust 75%, Rootsis 84%, Norras 79%, Soomes 71%. Samal ajal on korduvate PAP-testide hulk naise kohta aastas Eestis oluliselt suurem kui mujal Põhjamaades: aastas üle 4 testi andnud on meil keskmiselt 14%, mujal Põhjamaades 0,2–5% (7).

Jaanuaris 2017 läks Holland esimese riigina Euroopas üle suure onkogeense riskiga inimese papilloomiviiruse (HPV) tüüpide määramise põhisele emakakaelavähi sõeluuringule 30–60aastaste naiste hulgas, pakkudes lisaks kodustestimise võimalust (8). Positiivse leiu osakaal tõusis 5%-lt 9%-ni ja kolposkoopiale suunati 1% asemel 3% sõeluuringus osalenutest. CIN2+ (emakakaela mõõduka ja raske düsplaasia) avastamise määr tõusis 1000 skriinitu kohta 11 naiselt 14-le. Aastal 2019 olid osaliselt HPV-põhisele emakakaelavähi sõeluuringule üle läinud Soome, Rootsi, Itaalia, täielikult Türgi (9).

Varem oli hrHPV kasutamist sõeluuringu esmastestina uuritud mitmetes juhuslikustatud uurin-gutes, milles leiti, et HPV-põhine

¹ Lääne-Tallinna Keskhaigla naistekliinik,

² TAI epidemioloogia ja biostatistika osakond,

³ Tervisekassa esmatasandi teenuste osakond,

⁴ TÜ Kliinikumi ühendlabor,

⁵ TÜ Kliinikumi patoloogiateenistus,

⁶ Põhja-Eesti Regionaalhaigla naistehaiguste keskus,

⁷ Tervise Arengu Instituudi registreeritud osakond,

⁸ TÜ Kliinikumi naistekliinik

sõeluuring tagab PAP-testil rajanevast 60–70% parema kaitse emakakaelavähi tekke suhtes (10). 1000 naise sõeluurimisel on HPV-testi kasutamisel võimalik leida 20 naisest 18, kellel on vähieelsed muutused, ja PAP-testiga 15 (11). Samas suureneb HPV-testi kasutamisel esmasuuringuna lisauuringute vajadus: 1000-st sõeluuritud naisest annab HPV-test 99 naisel ja PAP-test 95 naisel valepositiivse tulemuse (11). HPV-testi soovatakse teha esmastestina emakakaelavähi sõeluuringus alates 30. eluaastast iga 5 aasta järel (10).

Tartu Ülikooli tervistehnoloogiate hindamise raportis leiti, et HPV-test esmastestina on tõhusam kui PAP-test, samas aga kallim. Põhilised hinda mõjutavad tegurid on HPV-testi hind, positiivsele testile järgnev triaaz ja diskonterimine. Lisaks soovitas raport laiendada sõeluuringu sihtrühma, kuna emakakaelavähi esmashaigestumus on kõrge ka üle 55aastaste naiste hulgas (12).

Ülaltoodule tuginedes tehti Eesti riiklikus emakakaelavähi sõeluuringus järgmised muudatused:

- Sõeluuringu sihtrühma kuuluvad kõik 30–65aastased naised sõltumata ravikindlustuse olemasolust.
- Emakakaelavähi sõeluuringu esmastestiks Eestis on inimese suure onkogeense riskiga papilloomiviiruse (hrHPV) nukleiinhapete määramisel põhinev test.
- Negatiivse vastuse korral on uuringu intervall 5 aastat.
- Suure onkogeense riskiga papilloomiviiruse ehk hrHPV positiivse vastuse korral kasutatakse triaaziks vedelikul põhinevat (LBC) günekotsütoloogilist uuringut, mis tehakse esmase testiga samast biomaterjalist.
- HPV ja LBC uuringut on lubatud teha vaid laborites, kelle tegevus vastavate meetodite kasutamisel on akrediteeritud ISO15189 standardi kohaseks ja kes järgivad sõeluuringu juhendi nõudeid.

EMAKAKAELAVÄHI SÕELUURINGU KORRALDUS EESTIS AASTAST 2021

Osalejad, ülesanded, vastutus

Emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma kuuluvad 30–65aastased naised, uuringu intervall on 5 aastat, seega kutsutakse igal aastal uuringule kaheksa sünnikohorti.

Vähi sõeluuringute register tuvastab emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma kuuluvad naised, sidudes rahvastikuregistri ja Eesti haigekassa andmebaasid. Sihtrühma moodustavad kõik vastava aasta kohorti kuuluvad, sh ravikindlustuseta naised.

Vähi sõeluuringute register koostab sihtrühmas olevatest naistest kutsutavate nimekirja, arvates kutsutavate seast välja viimase 60 kuu jooksul häbeme, tupe, emakakaela, emakakeha ja emaka täpsustamata osade vähi-diagnoosi ning emakakaela *carcinoma in situ* diagnoosi (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versiooni diagnoosikoodid C51–C55 ja D06) saanud naised, ning algatab tervise infosüsteemis digisaatekirjade moodustamise protsessi. Digisaatekiri on patsiendile nähtav patsiendiportaalis www.digilugu.ee ning kehtib kogu sõeluuringu aasta jooksul.

Vähi sõeluuringute register saadab esimesel poolaastal igal kuul viiendikule naistest postiga kodusele aadressile ja/või e-kirjaga e-posti aadressile kutse sõeluuringus osalemiseks koos uuringut tutvustava infolehega. Kirjas osutatakse uuringu toimumise kohad ja telefoninumbrid uuringule registreerumiseks. Kutse saanud naine võtab ühendust HPV-testi tegeva ravi-asutusega ja lepib kokku uuringu toimumise aja.

Kui vähi sõeluuringute registrile ei ole pärast kutse saatmist laekunud teadet kutsutud naise HPV-testi tulemusega, saadab register 2. poolaastal naisele korduskutse. Kui naine ei ole ka pärast meeldetuletust uuringul

käinud, tehakse registrisse vastav märke ja naine arvatakse sõeluuringus mitteosalenuks.

Sihtrühma kuuluvatel naistel on võimalik pöörduda sõeluuringule ka siis, kui personaalne sõeluuringu kutse pole nendeni jõudnud.

Esmasuuring, lisauuringud, logistika (vt joonis 1)

- Sõeluuringu põhiuuring on HPV NAT uuring (*nucleic acid test* ehk test, mis põhineb nukleiinhappe (DNA ja/või RNA) määramisel).
- Mitteametliku HPV-testitulemuse korral kutsub raviasutus naise ühe kuu jooksul kordusuuringu (HPV-testi) tegemiseks uuele visiidile.
- hrHPV-negatiivse vastuse korral teavitab raviasutus kahe nädala jooksul uuringus osalenud naist, et järgmine sõeluuring toimub viie aasta pärast, ning saadab vastava uuringu vastuse tervise infosüsteemi (TIS).
- hrHPV-positiivse testitulemuse korral tehakse vedelikul põhinev günekotsütoloogiline uuring samast biomaterjalist.
- Kui tsütoloogilise uuringu vastus on NILM (normaalse leiuga günekotsütoloogilise testi vastus, ingl *negative for intraepithelial lesion or malignancy*), analüüsis ei esine intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi või rakke ASCUS (kindlaks määrata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud, ingl *atypical squamous cells of undetermined significance*), teavitab raviasutus uuringus osalenud naist, et järgmine HPV-test tuleb teha 12 kuu pärast, ning vastav teatis saadetakse ka TISI.
- Kui hrHPV test on positiivne ja tsütoloogilise uuringu vastus vähemalt \geq LSIL (madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon, ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*), tuleb teha kolposkoopia.
- Kolposkoopiauuringule registreerib naise esmasuuringu proovi võtnud teenuseosutaja.

- Kolposkoobilise uuringu ja teiste lisauuringute tegemise vajadust ja uuringutulemusi selgitab patsiendile uuringu(d) teinud naistearst.

Patsient saab sõeluuringu kohta tekkinud küsimuste korral helistada Eesti haigekassa infotelefonile, pöörduda nõustamiseks sõeluuringuüksusse, perearsti poole ning tutvuda oma andmetega riiklikus patsiendiportaalis.

Personali pädevusnõuded

Emakakaelavähi sõeluuringu proovivõtja ehk esmastesti läbiviija on tervishoiutöötaja (eelistatult ämmaemand), kes on registreeritud tervishoiutöötajate registris ja kellel on läbitud sõeluuringu väljaõpe, mis hõlmab analüüsi võtmist, analüüsi säilitamise ja transpordi tingimusi, analüüsi vastuse tõlgendamist, patsiendi nõustamist, uuringule tagasikutsumist ning vajaduse korral edasisuunamist järgmise spetsialisti juurde. Proovivõtjal peab olema vastav praktiline kogemus.

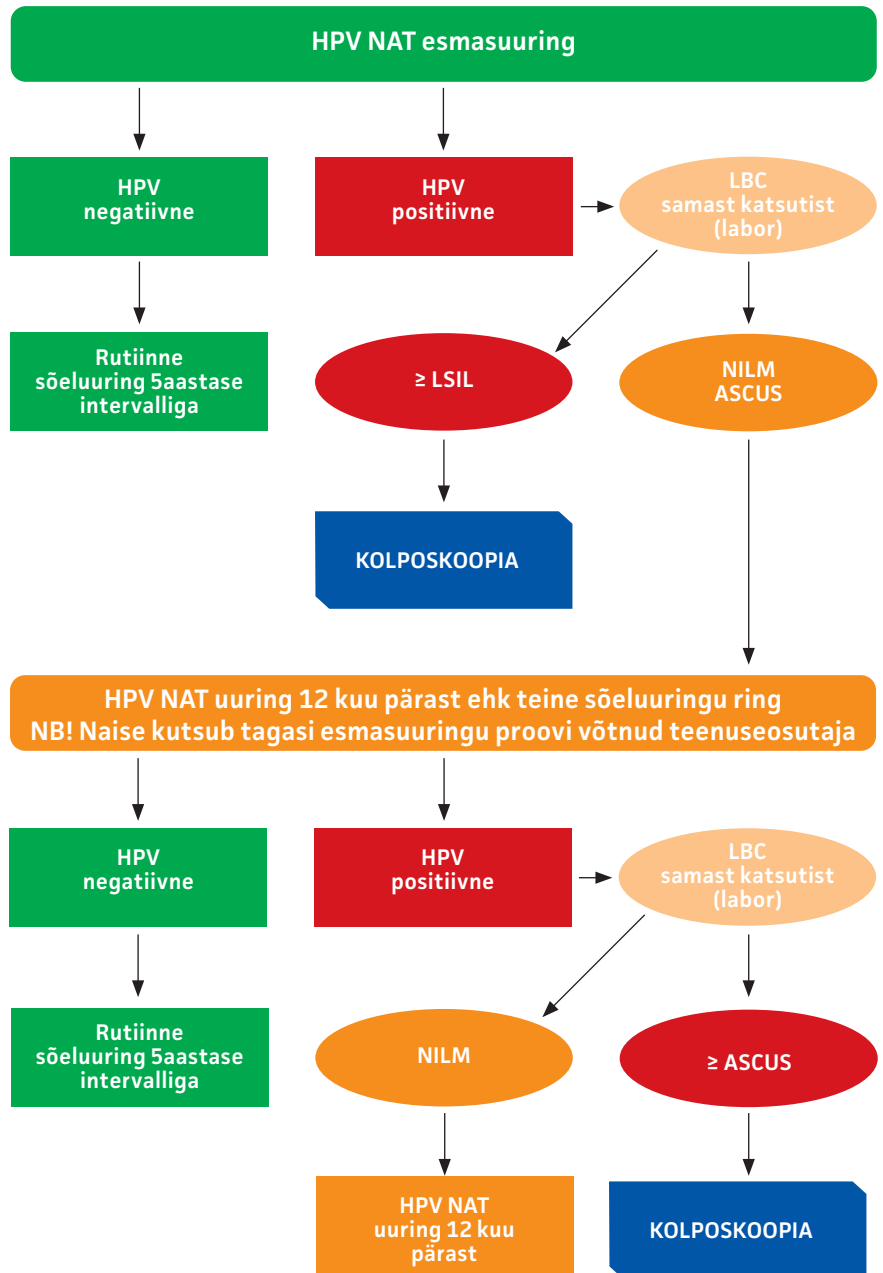
Emakakaelavähi kolposkoopiaid teeb naistearst, kelle sooritatud kolposkoopiate hulk nii madala kui ka kõrge astme muutuste korral on üle 50 (*European Federation For Colposcopy* soovituslik kvaliteediindikaator).

Uuringud väljaspool sõeluuringu sihtrühma ja avastatud muutuste korral

Alla 30aastastele ja üle 65aastastele naistele ning sõeluuringu käigus avastatud patoloogia korral kehtib Eesti Naistearstide Seltsi juhendi uus, 4. versioon emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete seisundite diagnostika, jälgimise ja ravi kohta (13). Samas juhendis on sätestatud ka erirühmade (rasedad, HIV-positiivsed naised, transsoolised isikud) käsitus. Esmastestiks kõigil üle 30aastastel on HPV-test.

KOKKUVÕTE

Sõeluuring on efektiivne, kui rahvastiku hõlmatuse on üle 70%. Hõlmatuse suurendamiseks on vaja



NILM – normaalse leiuga günekotsütoloogilise testi vastus;
 ASCUS – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised lameepiteeli rakud;
 HPV – inimese papilloomiviirus;
 NAT – test, mis põhineb nukleiinhappe (DNA ja/või RNA) määramisel;
 LBC – vedelikul põhinev uuring
 LSIL – madala astme lamerakuline intraepiteeliline lesioon

Joonis 1. Esmasuuring, lisauuringud, logistika.

parandada nii elanikkonna kui ka arstkonna teadlikkust.

Pikka aega sõeluuringus mitteosalenud naiste kaasamiseks on tulevikus võimalik lisada sõeluuringusse kodutestimise võimalus. HPV kodutestimine võimaldab suurendada sõeluuringu hõlmatust (14)

ning on kliinikus tervishoiutöötaja võetud testiga võrreldav (15).

Sõeluuringute paremaks korraldamiseks on vaja luua vastav riiklikult rahastatav juhtorgan. Euroopa Liidu soovitusel on organiseeritud sõeluuringuprogrammide läbiviimisel nõutav keskne juhtimisorgan,

mis tegutseb tervishoiuministee-riumi alluvuses ja koordineerib sõeluuringuprogrammide tegevust, tehes poliitilisi otsuseid sihtrühma laiendamise, uute sõeluuritavate paikmete lisamise, esmastesti või uuringu intervalli muutmise jms kohta. Iga paikme sõeluuringu-programmil on omakorda juht-organ, mille ülesandeks on seirata konkreetseid kvaliteedinäitajaid, lähtudes Euroopa Liidu nõuetest, ja anda tagasisidet sõeluuringu läbiviimise kvaliteedi kohta tervis-hoiuteenuse osutajatele (16).

Sõeluuringu efektiivsuse taga-miseks on vaja sõeluuringu kvali-teediindikaatoreid pidevalt seirata (17). Selleks on vajalik suurendada vähi sõeluuringute registrisse laekuvate andmete kõiksust ning kvaliteeti.

KIRJANDUS

1. Emakakaelavähi sõeluuring. Tegevusjuhend. Eesti Haigekassa 2020. Kättesaadav https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/EKV_tgevusjuhend_kodulehele_2020.pdf.
2. Cancer Incidence in Five Continents. Kättesaadav <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>.
3. Ojamaa K, Innos K, Baburin A, et al. Trends in cervical cancer incidence and survival in Estonia from 1995 to 2014. *BMC Cancer* 2018;18:1075.
4. WHO mortality database. Kättesaadav: <https://www.dep.iarc.fr/whodp/whodp.htm>.
5. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet* 1987;329:1247–9.
6. Koreinik L. Emakakaelavähi sõeluuringus osalust mõjutavad tegurid Eestis. TÜ tervishoiu instituut, magistritöö. Tartu, 2019.
7. Nordscreen database. Kättesaadav <https://nordscreen.org/> <https://nordscreen.org/>. Vaadatud 25.01.2021.
8. Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BMC Med* 2019;17:228.
9. Maver PJ, Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clinical Microbiol Infect* 2020;26:579–83.
10. Ronco G, Dillner J, Elfström M, 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.
11. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008587.
12. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina Tartu Ülikool 2018. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH31. Kättesaadav: https://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/7205/6/TTH31_HPVPAP_soeluuring.pdf.
13. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. HPV-vastase vaksineerimise soovitus. ENSI ravijuhend, versioon 4. Kättesaadav: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/gynekoloogia>.
14. Yeh PT, Kennedy CE, de Vuyst H, Narasimhan M. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001351.
15. Arbyn M, Smith SB, Temin S, Sultana F, Castle PE, the Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing. HPV testing on self-samples: accuracy to detect cervical precancer and efficacy to reach under-screened women. An update of meta-analyses. *BMJ* 2018;363:k4823.
16. Policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. Kättesaadav: <https://cancercontrol.eu/archived/guide-landing-page/guide-cancer-screening.html>.
17. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a41a4c40-0626-4556-af5b-2619dd1d5ddc>.