

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH31

Tartu Ülikool
2018

Tervishoiu toimetised

**Inimese papilloomiviiruse
(HPV) DNA-testi ja emakakaela
tsütoloogilise uuringu (Pap-testi)
võrdlus emakakaelavähi
sõeluuringu esmastestina**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH31

**Tartu Ülikool
2018**

Raporti on koostanud:

Kaja-Triin Laisaar, Tartu Ülikooli teadur

Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Terje Raud, Tartu Ülikooli Kliinikumi vanemarst-õppejõud

Kai Jõers, Tartu Ülikooli Kliinikumi laborispetsialist

Doris Meigas-Tohver, Tartu Ülikooli Kliinikumi arst-resident

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Laisaar KT, Võrno T, Raud T, Jõers K, Meigas-Tohver D, Kiivet RA. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.

Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina:

ISBN 978-9985-4-1076-9 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1077-6 (pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2017. aastal
Sotsiaalministeerium

Sisukord

Lühendid ja mõisted	3
Kokkuvõte.....	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	8
2. Metoodika	9
3. Emakakaelavähk	13
3.1. Riskitegurid ja kulg	13
3.2. Haigestumus ja suremus	14
3.3. Emakakaelavähi ennetamine	18
4. Emakakaelavähi diagnostika	19
4.1. Konventsionaalne tsütoloogiline uuring ehk Pap-test.....	19
4.2. Vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	21
4.3. Inimese papilloomiviiruse test ehk HPV-test	22
4.4. Tsütoloogiliste uuringute ja HPV-testide diagnostilise usaldusväärsuse võrdlus	24
4.5. Naise enda võetud proovimaterjal	27
5. Emakakaelavähi sõeluuring.....	30
5.1. Sõeluuringu kvaliteedi tagamise Euroopa juhend	31
5.2. Sõeluuringud Euroopas	33
5.3. Sõeluuringu korraldus Eestis	42
5.4. Sõeluuringu tulemuslikkus Eestis	48
6. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusus.....	51
6.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus.....	52
6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused	55
6.3. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte	61
7. Sõeluuringu kulutõhusus Eestis	62
7.1. Kulutõhususe hindamise eesmärk.....	62
7.2. Mudeli struktuur	62
7.3. Mudeli eeldused ja sisendid.....	64
7.4. Mudeli kalibreerimine	78
8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	79
8.1. Baasstsenaarium	79
8.2. Tundlikkuse analüüs	84
8.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest	87
9. Eelarve mõju analüüs	89
9.1. Sõeluuringu korralduskulud	89

9.2. Kaasatud sihtrühm.....	89
9.3. Sõeluuringu tervisemõjud	91
9.4. Sõeluuringu otsesed kulud	92
9.5. Sõeluuringuprogrammi prognoositav kulu	92
9.6. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte	93
10. Järeldused	95
11. Ettepanekud	99
Kasutatud kirjandus	104
Lisa 1. Lähteülesanne.....	112
Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing	115
Lisa 3. Visiitide ja uuringute maksumused 2017. aastal	117
Summary.....	118

Lühendid ja mõisted

- AGC** – ingl *atypical glandular cells*; atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud
- AGUS** – ingl *atypical glandular cells of undetermined significance*; kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud
- AIS** – ingl *adenocarcinoma in situ*; emakakaela silinderepiteeli prekantseroos
- ASC-H** – ingl *atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*; kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud, mille puhul ei saa välistada kõrge astme intraepiteliaalset lesiooni
- ASC-US** – ingl *atypical squamous cells of undetermined significance*; kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud
- CIN** – ingl *cervical intraepithelial neoplasia*; tservikaalne intraepiteliaalne neoplaasia ehk düsplaasia; vähieelsed seisundid emakakaelal; tähistab emakakaela pindmise koe (epiteeli) rakulisi muutusi, mis võivad eelneeda emakakaelavähi arengule; raskusastme järgi jaotatakse kergeks (CIN 1), mõõdukaks (CIN 2) või raskeks (CIN 3)
- CIN 2+** – mõõduka astme düsplaasia ja kõik sellest raskemad düsplastilised muutused
- CIN 3+** – raske astme düsplaasia ja kõik sellest raskemad düsplastilised muutused
- HPV** – ingl *human papilloma virus*; inimese papilloomiviirus
- HSIL** – ingl *high-grade squamous intraepithelial lesion*; kõrge astme intraepiteliaalne lesioon
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
- LBC** – ingl *liquid-based cytology*; vedelikupõhine tsütoloogiline uuring
- LSIL** – ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*; madala astme lame-rakuline intraepiteliaalne lesioon
- NILM** – ingl *negative for intraepithelial lesion or malignancy*; normaalne leid tsütoloogilisel uuringul (sh Pap-testil): analüüsis ei esine intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi

Oportunistlik sõeluuring	– sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute võimaluspõhine uurimine eesmärgiga kindlaks teha need isikud, kellel võib esineda uuritav haigus või selle eelsed muutused
Organiseeritud sõeluuring	– sihtrühma kuuluvate haigustunnusteta isikute määratud sagedusega uurimine eesmärgiga kindlaks teha need isikud, kellel võib esineda uuritav haigus või selle eelsed muutused
Pap-test	– tsütoloogiline uuring, kus mikroskoobi abil hinnatakse emakakaelalt ja kaelakanalist võetud proovis epiteelirakke ja põletikulisi muutusi; emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite varajase avastamise meetod
Positiivne prognoosiväärtus (PPV)	– ingl <i>positive predictive value (PPV)</i> ; tõenäosus, et diagnostilise testiga positiivse tulemuse saanud uuritaval isikul/objekttil on uuritav omadus; sõltub testi tundlikkusest, spetsiifilisusest ja uuritava omaduse levimusest
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
Spetsiifilisus	– ingl <i>specificity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et isikul, kellel ei ole uuritavat omadust (nt tervel naisel), on diagnostilise testi tulemus negatiivne, st testiga ei tuvastata haiguse olemasolu
TTH	– tervisetehnoloogiate hindamine (ingl <i>health technology assessment, HTA</i>); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks
Tundlikkus	– ingl <i>sensitivity</i> ; diagnostilist testi iseloomustav suurus. Tõenäosus, et uuritava omadusega isiku (nt vähiga naise) testimisel saadakse positiivne tulemus, st test tuvastab haiguse olemasolu
Valenegatiivne tulemus	– ingl <i>false negative result</i> ; testi või muu uuringu negatiivne tulemus uuritaval isikul/objekttil, kellel tegelikult esineb tulemus, mille määramiseks vastav test või uuring tehti (nt haige isiku liigitamine terveks)
Valepositiivne tulemus	– ingl <i>false positive result</i> ; testi või muu uuringu positiivne tulemus uuritaval isikul/objekttil, kellel tegelikult ei esine omadust, mille tuvastamiseks vastav test või uuring tehti (nt terve isiku liigitamine haigeks)

Kokkuvõte

Emakakaelavähki haigestub Eestis ligikaudu 180 naist aastas. Eesti riikliku vähistrateegia 2007–2015 üheks eesmärgiks oli emakakaelavähi haigestumuse 20% vähenemine, kuid haigestumus emakakaelavähki on hoopis oluliselt suurenenud ja on kaks korda suurem Põhjamaade vastavat näitajast. Aastas sureb emakakaelavähki Eestis ligikaudu 60 naist, s.o kolm korda rohkem kui Põhjamaades.

Teaduskirjandusest ning teiste riikide kogemusest on teada, et emakakaelavähist tingitud haiguskoormust on võimalik vähendada haigust ennetades – HPV-vastase vaksineerimise ja emakakaelavähi sõeluuringuga. HPV-vastase vaksineerimise võimalikku mõju rahva tervisele ja vaksineerimise kulutõhusust analüüsiti Eestis 2015. aastal ja alates 2018. aastast kuulub 12-aastaste tütarlaste vaksineerimine HPV vastu Eesti riiklikku immuniseerimiskavva. Vaksineerimise mõju emakakaelavähi esmahaigestumisele avaldub aga alles 20–30 aasta pärast, mistõttu on emakakaelavähi tõrjes jätkuvalt kõige olulisem sõeluuring.

Emakakaelavähi sõeluuringu pilootprojekt Eestis käivitati 2003. aastal ja rahvastikupõhise sõeluuringuni jõuti 2006. aastal. Emakakaelavähi sõeluuringu tulemuslikkust ei ole Eestis süstemaatiliselt hinnatud, kuid emakakaelavähi suurenenud esinemine osutab, et sõeluuringust ei ole tõusnud oodatud kasu.

Raporti eesmärk on hinnata rahvastikupõhise emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu mõju rahvastiku tervisele ja sellega seotud tervishoiukulusid. Vaatluse all on küsimus, kas sõeluuringu esmastestina oleks efektiivsem ja kulutõhusam kasutada tavapärasest Pap-testi või HPV-testi. Tulemuste alusel koostati soovitusel emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu rakendamise kohta Eestis.

Teiste riikide kogemuse analüüs näitas, et efektiivsed on tsentraalselt organiseeritud rahvastikupõhised sõeluuringuprogrammid, mida iseloomustab kindlaks määratud kvaliteedinõuete järjekindel järgimine ja süstemaatiline seire.

Teemakohase teaduskirjanduse süstemaatiline läbitöötamine andis kinnitust, et hästi korraldatud emakakaelavähi sõeluuring suudab oluliselt vähendada nii emakakaelavähki haigestumust kui ka suremust (ligikaudu 60–80%) [1]. Siinkohal tuleb rõhutada, et see teadmine põhineb Pap-testi esmasuuringuna kasutatavatest programmidest ning HPV-testi tulemuslikkuse hindamiseks sõeluuringu kontekstis on kogemus ajaliselt väga piiratud.

Sõeluuringu kontekstis on tõendatud, et kvaliteedinõuetele vastava proovivõtmise korral on konventsionaalse Pap-testi tundlikkus ja spetsiifilisus rahuldaval tasemel. HPV-testi tundlikkus on suurem, kuid selle spetsiifilisus on väiksem. See tähendab, et HPV-testiga sõeluuringu käigus tuvastatakse rohkem nii tegelikult vähile eelnevate või vähile iseloomulike muutustega naisi kui ka valepositiivseid tulemusi. Oluline on meeles pidada, et erinevalt Pap-testist ei hinda HPV-test vähieelseid rakulisi muutusi, vaid tuvastab HPV nakkuse olemasolu, mistõttu emakakaelavähi kontekstis tuleb normile mittevastava tulemuse korral teha lisaks tsütoloogiline uuring.

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe kohta kaasati teaduskirjanduse otsingu tulemusel kaheksa varasemat uuringut. Tervisetulemeid hinnati uuringutes elatud eluaastates (LY) või kvaliteetsetes eluaastates (QALY). Nelja uuringu põhjal andis Pap-testil põhinev sõeluuring võrreldes sõeluuringu puudumisega võidu 0,003–0,0453 QALYt ja HPV-testil põhinev sõeluuring 0,003–0,0455 QALYt. Kolme uuringu põhjal andis Pap-testil põhinev sõeluuring võrreldes sõeluuringu puudumisega võidu 0,0205–0,2 eluaastat ja HPV-testil põhinev sõeluuring 0,0196–3,7 eluaastat. Samuti leiti, et sama sõeluuringu intervalli korral on HPV-testil põhinev sõeluuring kallim kui Pap-testil põhinev sõeluuring. Kokkuvõttes jõudsid autorid seitsmes uuringus kaheksast järeldusele, et eri kulutõhusatest strateegiatest annab suurima tervisevõidu mõni HPV-testil põhinev sõeluuringu strateegia (iga riigi jaoks oli täpsem määratlus erinev ja sõltus ka maksevalmidusest).

Enamikus kulutõhususe uurimustes vaadeldakse peale esmastestide valiku ka sõeluuringu eri intervalle, jätku-uuringuid jms ning võrreldavate strateegiate arv ühes uuringus võib olla suurem kui 20. Seega ei saa ICERite põhjal teha üheseid järeldusi. Samuti ei ole eri uuringustes leitud ICERid omavahel võrreldavad. Samas saab nende uuringuste põhjal teha üldisi järeldusi sõeluuringu sageduse ja esmastesti mõju kohta kuludele ja tervisetulemitele.

Siinses analüüsis koostati emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe hindamiseks Markovi mudel. Mudeli eesmärk oli hinnata Pap- ja HPV-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiatega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Võrreldes praeguse sõeluuringu korraldusega kujuneb sihtrühma hõlmatuse suurendamisel optimaalsele tasemele lisanduva QALY maksumuseks 2630 eurot.

Seni kasutatud Pap-testi asendamisel HPV-testiga oleks ICER 9038–9786 eurot lisanduva QALY kohta, sõeluuringu laiendamisel 60-aastastele naistele oleks ICER

2382 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutavad ICERi väärtust enim testide hinnad ja diskonteerimismäär.

Ilma sõeluuringu hõlmatust suurendamata ei ole ühegi strateegia rahastamiseks sisulist põhjendust. Kui esmasuuringuna kasutatakse Pap-testi, kulub 70% hõlmatuse saavutamise korral (sh ka kindlustamata naiste ja seitsme sünnikohordi kaasamisel) täiendavalt 703 800 eurot aastas. Üleminekul HPV-testile oleks sama sihtrühma ja hõlmatuse korral täiendav kulu 3 493 125 eurot.

Teaduskirjandusele ja teiste riikide kogemusele toetudes esitatakse raportis soovitus, kuidas parendada Eesti emakakaelavähi sõeluuringut nii, et selle korraldus ja kvaliteet vastaks täielikult rahvusvaheliselt tunnustatud põhimõtetele.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Emakakaelavähi sõeluuring on terviseuuring, mis on suunatud tervetele, ilma kaebuste ja sümptomiteta naistele emakakaelavähi varaseks avastamiseks. Eestis alustati emakakaelavähi sõeluuringuga 2003. aastal, rahvastikupõhine organiseeritud sõeluuringuprogramm loodi 2006. aastal ja sõeluuringule kutsutakse 30–55-aastased ravikindlustatud naised iga 5 aasta järel. Eestis on emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina kasutusel Pap-test.

Raporti eesmärk on analüüsida emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringus esmase uuringuna HPV DNA-testi (HPV-testi) kasutuselevõtuga kaasnevaid kulusid ja muutust tervisetulemis võrreldes praegu kasutatava konventsionaalse tsütoloogilise uuringuga (Pap-testiga) ning sõeluuringule kutsutavate naiste vanusevahemiku 60. eluaastani laiendamise kulutõhusust.

Raportis antakse vastused järgmistele küsimustele:

1. Milline on HPV-testi kasutus Euroopa riikide emakakaelavähi sõeluuringuprogrammides?
2. Milline on Pap-testi ja HPV-testi diagnostiline usaldusväärsus?
3. Milline on erinevate test-metoodikate mõju sõeluuringu osalusmäärale ja tulemuslikkusele?
4. Milline on sõeluuringus esmase testina kasutatava HPV-testi kulutõhusus võrreldes Pap-testiga?
5. Milline on emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma vanusevahemiku 30–60 eluaastale laiendamise kulutõhusus võrreldes praeguse sihtrühmaga 30–55 eluaastat?
6. Milline on emakakaelavähi sõeluuringu korralduse muutustega kaasnev eelarvemõju?

Raportis esitatakse Eesti tervishoiusüsteemi arenguid arvestav emakakaelavähi sõeluuringu korralduse mudel. Kirjeldatakse sõeluuringu erinevate uuringu-metoodikate mõju emakakaelavähi sõeluuringu korraldusele ning tulemuslikkusele. Antakse ülevaade HPV-testi (nii kodus kui tervishoiuteenuse osutaja poolt võetuna) tervisekasu ja -riskide suhtest võrreldes Pap-testiga ning kirjeldatakse avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi. Koostatakse kulutõhususe ning eelarve mõju analüüsid. Antakse hinnang emakakaelavähi sõeluuringu korralduse muutmise põhjendatusele, arvestades mh 2018. aastal Eesti riiklikku immuniseerimis-kavva lisatud HPV-vastast vaksineerimist.

2. Metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1).

Sõeluuringuprogrammide korralduse andmete otsingu metoodika

Euroopa Liidu liikmesriikide emakakaelavähi sõeluuringuprogrammide korralduse ülevaate koostamisel lähtuti Euroopa Liidu kehtivast emakakaelavähi sõeluuringu kvaliteedi tagamise juhendist (European Guideline for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening) [2] ning selle lisadest [3]. Juhendile vastavuse hindamiseks võeti andmed liikmesriikide emakakaelavähi sõeluuringute korralduse, osalusmäära ja tulemuslikkuse kohta Elfströmi *et al.* poolt läbi viidud üleeuroopalisest uuringust, mis põhineb ajavahemikus 07.06.2012–21.03.2014 kogutud andmeil [4] ning Euroopa Komisjoni vähi sõeluuringute soovitude rakendamise raportist, milles liikmesriigid esitasid andmed seisuga 01.07.2015 ning võisid neid vajadusel korrigeerida kuni 31.07.2016 [5].

Sõeluuringu esmastestide diagnostilise usaldusväarsuse uuringute otsingu metoodika

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringute esmastestide (tsütoloogilise uuringu ja inimese papilloomiviiruse (HPV) testi) diagnostilist usaldusväarsust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed 25. mail 2017 (otsinguprotokollid esitatud lisa 2).

Analüüsi kaasati ajavahemikus 01.01.2007–25.05.2017 avaldatud ingliskeelsed originaaluuringud, mis keskendusid tsütoloogilistele uuringutele (sh nii konventsionaalsele uuringule ehk Pap-testile kui ka vedelikupõhiste tsütoloogilistele uuringutele) ja/või HPV-testidele ning hindasid erinevate esmastestide diagnostilist usaldusväarsust (mh tundlikkust ja spetsiifilisust).

Esmase otsingu tulemusena leiti 479 artiklit, mille hulgast kaasati pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal edasisse läbivaatusse 314 artiklit. Täistekstide läbivaatusel

osutus neist asjakohaseks 39 teadusartiklit, milles tsütoloogiliste uuringute ja HPV-testide tundlikkust ja spetsiifilisust käsitleti vastavalt 14 ning 25 uuringus. Sõelale jäänud uuringute meetodika (sh kasutatud esmasuuringute) ja kvaliteedi ning seega ka tulemuste heterogeensuse tõttu ei oleks nende uuringute vaatlemine üheskoos õigustatud. Seetõttu võeti lisatõendusmaterjalina vaatluse alla sõeluuringuprogrammide korralduse ülevaate koostamisel kasutatud allikate aluseks olevad süstemaatilised ülevaated ja meta-analüüsid [5], mis olid läbi viidud erinevate sõeluuringu esmasuuringute (Pap-testi, vedelikupõhise tsütoloogilise uuringu ja HPV-testi) diagnostilise usaldusväärsuse hindamiseks. Lisaks kaasati analüüsi samal eesmärgil Koliopoulos *et al.* poolt 2017. aastal avaldatud Cochrane'i süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs [6].

Kulutõhususe uuringute otsingu meetodika

HPV-testi ja Pap-testi kulutõhusust emakakaelavähi sõeluuringus käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed. Esmane otsing tehti 8. detsembril 2017. Kasutatud päring on leitav raporti lisa 2.

Analüüsi kaasati ingliskeelsed kulutõhususe uuringud, mis vastasid järgmistele kriteeriumitele:

- uuringud on avaldatud ajavahemikus 01.01.2008–08.12.2017;
- uuringutes hinnatakse HPV-testi ja Pap-testi kulutõhusust esmastestina emakakaelavähi sõeluuringus;
- uuringud põhinevad vaktsineerimata tavarahvastikul.

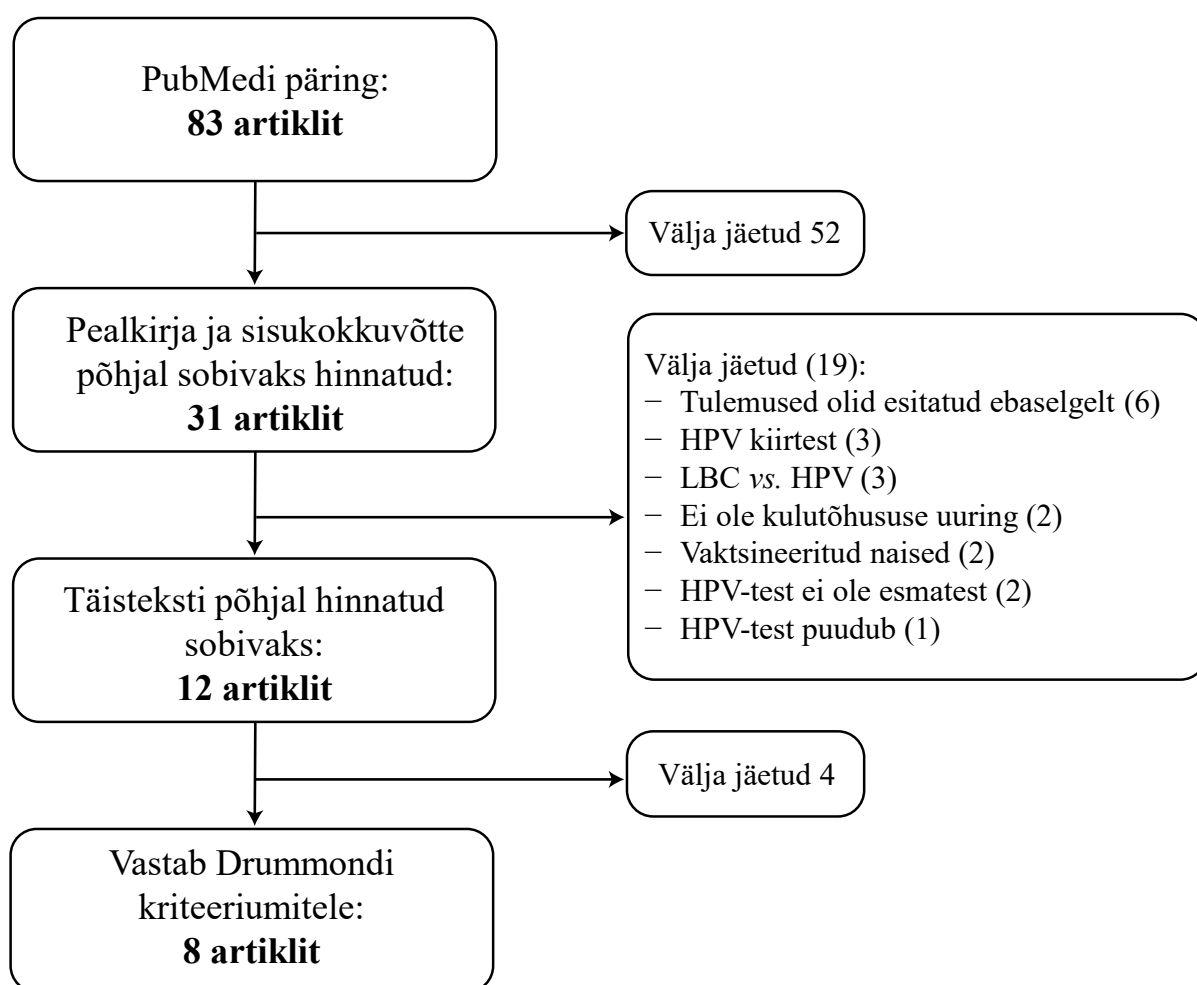
PubMedi andmebaasis tehtud esmase otsingu tulemusel leiti 83 kirjet. Pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal valiti nende seast välja 31 artiklit, mille sobivust hinnati täistekstide põhjal. Täistekstide analüüsi järel jäeti veel välja 19 artiklit. Neist 13 ei vastanud seatud kriteeriumitele, 6 uuringut olid tulemused esitatud ebaselgelt ning ei olnud arusaadav, kuidas stsenaariumeid omavahel võrreldi või kuidas leiti ICERid. Nende uuringute põhjal ei ole võimalik võrrelda omavahel HPV-testi ja Pap-testi kulusid ja tervisetulemeid ning seega ei anna antud uuringud vastust lähteülesandes püstitatud küsimusele HPV-testi kulutõhususe kohta võrreldes Pap-testiga.

Täistekstidest põhjal hinnati kõigile eeltoodud kriteeriumitele vastavaks 12 artiklit. Kulutõhususe uuringute kvaliteeti hinnati seejärel Drummond'i kriteeriumite [7] alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud;
2. Võrreldavad alternatiivsed sekkumised on selgelt välja toodud;
3. Erinevate sekkumiste kliiniline efektiivsus on kirjeldatud;

4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud;
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes;
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt;
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist;
8. On leitud täiendkulu tõhususe määri;
9. On tehtud tundlikkuse analüüs;
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

Kõigile valikukriteeriumitele vastas 8 artiklit. Artiklite valimist kirjeldab joonis 1.



Joonis 1. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust käsitlevate artiklite selekteerimine

Lisaks tehti 8. detsembril 2017 kulutõhususe raportite otsing CRD (Centre for Reviews and Dissemination) HTA (Health Technology Assessment) andmebaasist. Otsingul kasutati välja piiramata päringut: “*cervical cancer screening*”.

Publikatsiooni liigiks valiti „*HTA Published*“. Saadi 33 vastet, millest 17 on avaldatud 2008. aastal või hiljem. Pealkirja põhjal võiksid kuus neist hinnata emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust. Kaks allikatest olid inglise keeles (Kanada ja Belgia) ja üks saksa keeles (Saksamaa). Lisaks nendele TTH raportitele leiti sirveotsinguga ka 2017. aastal avaldatud Iirimaa TTH raport. Iirimaa TTH raportis hinnatakse HPV-testi kulutõhusust võrreldes vedelikupõhise tsütoloogilise uuringuga (LBC) ja Belgia raportis ei ole täpsustatud, millist meetodit mõeldakse tsütoloogilise uuringu all. Kanada ja Saksamaa TTH raportid vastavad seatud otsingu kriteeriumitele, s.o nendes võrreldakse HPV-testi konventsionaalse Pap-testiga. Nende raportite tulemused on avaldatud ka artiklitenä, mis esinesid ka PubMedi otsingu vastete seas. Nimetatud raportid annavad täiendavat infot sisendite ja eelduste kohta samadel tulemustel põhinevatele artiklitele.

Kulutõhususe hindamise meetodika

Kulutõhususe modelleerimise lähtekohaks on analüüsiks vajalike eelduste, sh vaatlusaluse lähtekoha, kliiniliselt olulise ajaperspektiivi ning terviseseisundite määratlemine. Mudeli sisenditeks on teaduskirjandusest ja alusandmete (nt raviarved) analüüsist saadud terviseseisundite vahelised üleminekutõenäosused, ning seisunditega kaasneva kulu ja tulu (kasulikkuse) hinnangud. Majanduslikes analüüsides võib kasulikkus (ingl *utility*) väljenduda kvaliteetsetes eluaastates, ära hoitud haigus- ja surmajuhtudes ning ka rahas.

Kulude ja tervisetulemite valikul on võimalik võtta aluseks erinevad lähtekohad. Oluline on määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse. Siinses analüüsis lähtutakse Eesti Haigekassa vaatenurgast. Analüüsis hinnatakse järgmisi aspekte:

- ära hoitud haigusjuhud (emakakaelavähi eelsed seisundid ja emakakaelavähi juhud);
- ära hoitud emakakaelavähi surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- emakakaelavähi sõeluuringu ja raviga seotud kulud.

Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe hindamiseks kasutati Markovi kohortmudelit. Mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software Inc.). Analüüsis kasutatud Markovi mudeli täpne kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud 7. peatükis.

3. Emakakaelavähk

Emakakaelavähk on emakakaela kattekoest ehk epiteelist arenenud pahaloomuline kasvaja. Ligi 90%-l juhtudest on tegemist emakakaela katva lameepiteeli rakkudest arenenud lamerakk-kartsinoomiga (ingl *squamous cell carcinoma*) ning ülejäänud juhtudel valdavalt limanäärmete silinderepiteeli rakkudest arenenud adenokartsinoomiga (ingl *adenocarcinoma*) [8]. Rahvusvahelises haiguste klassifikatsioonis (RHK-10) tähistatakse emakakaelavähki koodiga C53 [9].

3.1. Riskitegurid ja kulg

Sagedamini esineb emakakaela epiteelkoes muutusi suguliselt aktiivsetel naistel ning eelkõige seostatakse nende teket erinevate nakkustega. Teaduskirjanduse põhjal on emakakaelavähi juhtudest 85–100% seotud inimese papilloomiviirusega (HPVga). Ehkki 70–90%-l juhtudest möödub ja paraneb HPV nakkus iseenesest 1–2 aasta jooksul, võivad viiruse teatud alatüübid nakkuse püsimisel põhjustada limaskestadel vähieelseid muutusi ning vähki [10]. HPV tüübid jaotuvad suure ja väikse onkogeense riskiga tüüpideks. Väikse onkogeense riskiga HPV tüübid põhjustavad healoomulisi kasvajaid nahal ja limaskestadel, kuid suure riskiga HPV tüübid eri paikmete vähkkasvajaid (emakakaela-, anal-, hääbeme-, tupe-, suu- ja neeluvähki). HPV suure riskiga tüüpidest on kõige levinumad 16, 18, 31, 52 ja 58. Enamik HPV-tekkelistest vähijuhtudest, sealhulgas ligi 70% emakakaelavähi juhtudest, on seotud HPV tüüpidega 16 ja 18. [11]

Emakakaelavähi peamise riskiteguri HPV levimus Euroopa naistel on 14%, sh väiksem Põhja-, Lääne- ja Lõuna-Euroopas (kuni 10%) ja suurim Ida-Euroopas (21%) [12]. Vanuserühmiti on HPV levimus Euroopas suurim (18–25%) kuni 25-aastaste naiste seas, v.a Ida-Euroopas, kus levimus on suurim (29%) 25–34-aastastel [12]. Suure onkogeense riskiga HPV levimus lastel on 5–10% ning seksuaalselt aktiivsetel naistel saavutab maksimumi (30%) kolmekümnendates eluaastates, misjärel väheneb 10%-ni ja pärast 60. eluaastat suureneb uuesti 15%-ni [13].

Riikides, mille organiseeritud sõeluuringu korralduse ja tulemuslikkuse kohta on raportis edaspidi esitatud täpsem ülevaade – Hollandis ja Ühendkuningriigis –, kannab hinnanguliselt suure onkogeense riskiga tüüpidest 16 ja 18 põhjustatud HPV nakkust mistahes aja(hetkel) vastavalt ligi 1,5% ja 3,2% naisrahvastikust ning kõigist invasiivse emakakaelavähi juhtudest on viirustüüpidega 16 või 18 seotud vastavalt 82,1% ja 79,0% [14]. Soome ja Eesti kohta HPV suure onkogeense riskiga tüüpide

(16/18) kandluse kohta naisrahvastikus mistahes aja(hetkel) andmed puuduvad, kuid Põhja-Euroopas, kuhu mõlemad riigid kuuluvad, on see hinnanguliselt ligi 4,5% [14]. Samas on teada, et Eestis on HPV nii üldine kui ka suure onkogeense riskiga tüüpide levimus võrreldes teiste Euroopa riikidega suhteliselt suur – 2005.–2006. a andmetele tuginedes olid need näitajad 18–35-aastaste naiste seas vastavalt 38% ja 21% [15]. Hinnates seda, kui suur osa Soomes ja Eestis diagnoositud invasiivse emakakaelavähi juhtudest on seotud viirustüüpidega 16 või 18, saab tugineda üksnes andmetele Põhja-Euroopast, kus see on ligikaudu 77,0% [14].

Püsiva HPV nakkuse tõttu häirub emakakaela epiteelkoos rakkude moodustumine – kujuneb emakakaela düsplaasia, mida viimasel ajal nimetatakse ka tservikaalseks intraepiteliaalseks neoplaasiaks (ingl *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). Emakakaelavähi eelsed rakulised muutused jagatakse vastavalt ulatusele raskusastmetesse. Kerge astme düsplaasia (CIN 1) korral esinevad muutused vaid epiteeli üksikutes pindmistes rakkudes, keskmise/mõõduka düsplaasia (CIN 2) korral ulatuvad muutused kuni 2/3-ni emakakaela epiteeli paksusest ning raske düsplaasia (CIN 3) korral on häiritud rakkude kasvamine läbi kogu epiteeli, kuid epiteeli all asuvast basaalmembraanist rakumuutused sügavamale ei ulatu.

Sageli suudab immuunsüsteem HPV nakkusest ja emakakaela (eelkõige kergematest) rakulistest muutustest (CIN 1) edukalt jagu saada ning muutused taandarenevad. Väiksel osal naistest jääb HPV nakkus aga püsima ning neil on suur tõenäosus raskemate rakumuutuste (CIN 2+) kujunemiseks [16]. CIN 2 ja CIN 3 on võimalik edukalt ravida, samas on teada, et CIN 3 ravimata jätmisel areneb see umbes 25–30%-l juhtudest 30 aasta jooksul invasiivseks haiguseks [17, 18].

Juba väljakujunenud varajast, enamasti mikroskoopilist emakakaelavähi vormi nimetatakse *carcinoma in situ* (CIS). Vähi korral ulatuvad rakumuutused juba ka basaalmembraani all asuvatesse kudedesse. Emakakaelalt võib vähk levida ümbritsevatesse kudedesse ja metastaseeruda lümfiteede kaudu vaagnapiirkonna ning kõhuaorti ümbritsevatesse lümfisõlmedesse. Kaugmetastaase annab emakakaelavähk vere kaudu.

3.2. Haigestumus ja suremus

Euroopa Liidus haigestub emakakaelavähki aastas umbes 33 000 naist ning sureb 13 000 naist, samas on varieeruvus riigiti suur. Näiteks oli 2012. aastal emakakaelavähi esmashaigestumus (standarditud maailma standardrahvastikule) Küprosel,

Luksemburgis, Maltal ja Soomes alla 5 juhu 100 000 naise kohta, kuid Leedus ja Rumeenias üle 25 juhu 100 000 naise kohta (vt tabel 1). [19]

Tabel 1. Emakakaelavähi esmashaigestumus Euroopa Liidus 2012 [19]. Riigid on järjestatud esmashaigestumuse alusel

Riik	Esmasjuhtude arv	Esmashaigestumus 100 000 naise kohta	Standarditud* esmashaigestumus- kordaja 100 000 naise kohta
Rumeenia	4343	39,4	28,6
Leedu	615	34,9	26,1
Bulgaaria	1254	32,8	24,5
Eesti	186	25,8	19,9
Läti	284	23,6	17,3
Ungari	1178	22,5	18,0
Slovakkia	607	21,6	16,1
Tšehhi	1016	18,9	14,1
Poola	3513	17,7	12,2
Iirimaa	357	15,6	13,6
Horvaatia	325	14,3	10,0
Sloveenia	139	13,4	10,5
Portugal	720	13,1	9,0
Taani	363	12,9	10,6
Saksamaa	4995	12,0	8,2
Belgia	639	11,6	8,6
Hispaania	2511	10,6	7,8
Rootsi	451	9,5	7,4
Itaalia	2918	9,4	6,7
Luksemburg	24	9,1	4,9
Holland	750	8,9	6,8
Prantsusmaa	2862	8,8	6,8
Austria	363	8,4	5,8
Ühendkuningriik	2659	8,4	7,1
Kreeka	421	7,3	5,2
Malta	12	5,7	3,8
Küpros	31	5,6	4,1
Soome	143	5,2	4,3

*standarditud maailma standardrahvastikule

Samal aastal varieerus Euroopa Liidus suurtes piirides ka emakakaelavähi suremus, olles nt Maltal ja Soomes 10 korda väiksem kui Rumeenias (vt tabel 2) [20].

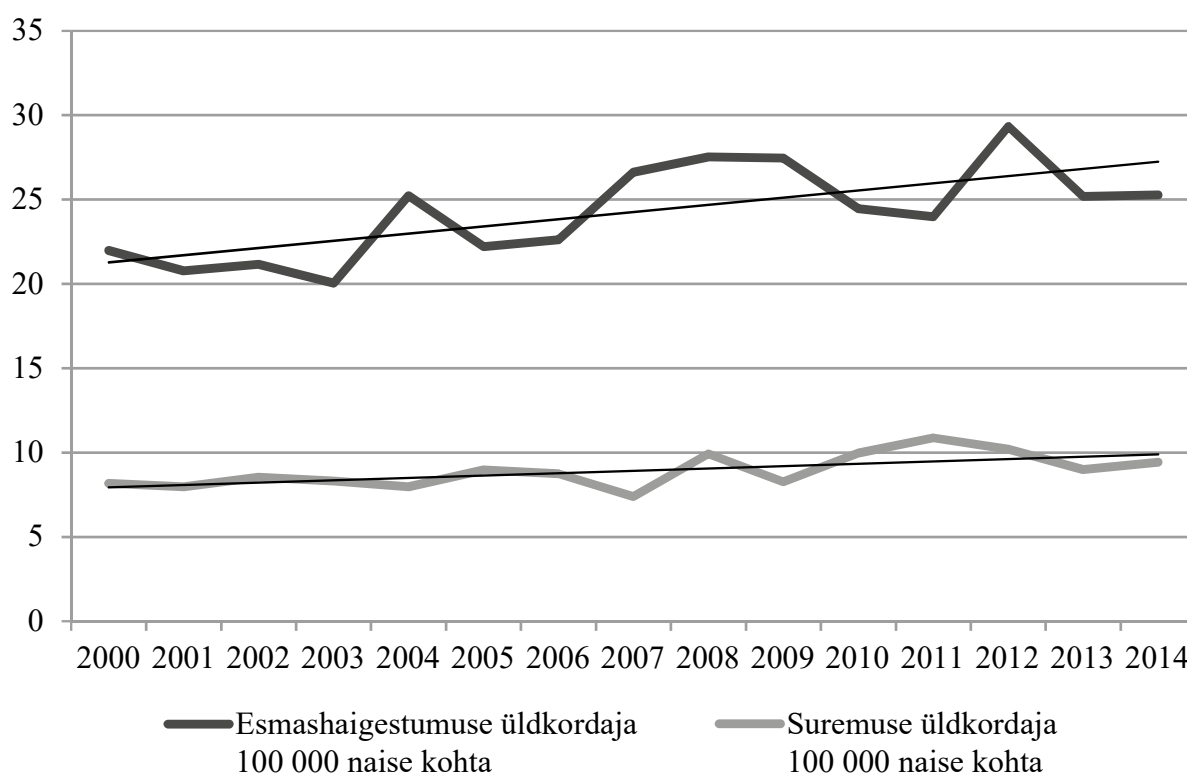
Tabel 2. Emakakaelavähi suremus Euroopa Liidus 2012 [20]. Riigid on järjestatud suremuse alusel

Riik	Surmade arv	Suremus 100 000 naise kohta	Standarditud* suremuskordaja 100 000 naise kohta
Rumeenia	1909	17,3	10,8
Leedu	221	12,5	7,5
Bulgaaria	437	11,4	7,0
Läti	135	11,2	6,3
Eesti	80	11,1	5,9
Poola	1858	9,4	5,4
Ungari	461	8,8	5,3
Slovakkia	232	8,2	5,2
Portugal	390	7,1	3,7
Horvaatia	140	6,2	3,2
Sloveenia	64	6,1	3,0
Tšehhi	315	5,9	3,2
Luksemburg	13	4,9	2,4
Iirimaa	101	4,4	3,3
Austria	178	4,1	2,0
Belgia	219	4,0	1,9
Rootsi	187	3,9	1,9
Saksamaa	1566	3,8	1,7
Kreeka	208	3,6	1,8
Hispaania	848	3,6	2,1
Prantsusmaa	1167	3,6	1,9
Taani	97	3,4	1,9
Itaalia	1016	3,3	1,5
Küpros	17	3,1	1,5
Ühendkuningriik	979	3,1	1,8
Holland	242	2,9	1,6
Soome	53	1,9	1,0
Malta	3	1,4	0,8

*standarditud maailma standardrahvastikule

Riikides, mille organiseeritud sõeluuringu korralduse ja tulemuslikkuse kohta on raportis edaspidi esitatud täpsem ülevaade, s.o Hollandis, Ühendkuningriigis ja Soomes, elab 15-aastaseid ja vanemaid potentsiaalselt emakakaelavähist ohustatud naisi vastavalt ligi 7,2 mln, 27,2 mln ja 2,4 mln. Emakakaelavähk on neis riikides naistel pahaloomuliste kasvajate seas sageduselt vastavalt 11., 12. ja 19. kohal, vanuserühmas 15–44 koguni 3.–4. kohal. [14]

Eestis elab 15-aastaseid ja vanemaid potentsiaalselt emakakaelavähist ohustatud naisi ligi 600 000 [14]. Pahaloomulistest kasvajatest oli emakakaelavähk Eestis aastate 2009–2013 andmeil 15–29-aastaste naiste seas kolmandal ning 30–49-aastaste naiste seas teisel kohal [21]. Ehkki Eesti riiklik vähistrateegia aastaiks 2007–2015 nägi ette emakakaelavähki haigestumuse 20% vähenemise, on haigestumus aja jooksul hoopis oluliselt suurenenud (vt joonis 2) [21, 22].



Joonis 2. Emakakaelavähi esmashaigestumus ja suremus 100 000 naise kohta Eestis 2000–2014, TAI tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas

Emakakaelavähi esmashaigestumus Eestis (25,3 juhtu 100 000 naise kohta 2014. aastal) on kaks korda suurem Põhjamaade vastavat näitajast, sh koguni neli korda suurem kui Soomes [23, 24]. 2014. aastal sai Eestis emakakaelavähi diagnoosi 177 naist [23]. Ligi poolel juhtudest (46,3%) avastati vähk lokaalses staadiumis, 19,2%-l juhtudest oli vähk jõudnud levida lokaalsetesse lümfisõlmedesse, 13,6%-l

naaberorganitesse ning 12,4%-l juhtudest oli tegemist kaugele arenenud (kaugmetastaasidega) emakakaelavähiga, ülejäänud juhtudel oli vähi levik täpsustamata [23].

Emakakaelavähki sureb Eestis aastas ligikaudu 60 naist ning suremus (9,4 juhtu 100 000 naise kohta 2014. aastal) on kolm korda suurem kui Põhjamaades [24, 25]. Ehkki Eesti riikliku vähistrateegia üheks eesmärgiks oli emakakaelavähi suremuse vähenemine 30%, ei ole seda saavutatud (vt tabel 2). Viie aasta suhteline elulemus emakakaelavähi korral oli Eestis aastail 2010–2014 67% [26] ning võrreldes eelneva 5-aastase perioodiga (2005–2009) see ei muutunud [27].

3.3. Emakakaelavähi ennetamine

Emakakaelavähki haigestumist on võimalik ennetada nii emakakaelavähi peamise riskiteguri ehk HPV-vastase vaktsineerimisega kui ka emakakaelavähi sõeluuringuga, mis võimaldab vähieelsete muutuste varase avastamise ja ravi.

HPV-vastase vaktsineerimise võimalikku mõju rahva tervisele analüüsiti Eestis esmakordselt 2011. aastal Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis (nüüd peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut) [28]. 2015. aastal tehti uue üheksavalentse vaktsiini turuletuleku ning muutunud vaktsineerimissoovituste (2 annust varasema 3 asemel) tõttu HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhususe kordusanalüüs [11].

Alates 2018. aastast kuulub 12-aastaste tütarlaste vaktsineerimise HPV vastu Eesti riiklikku immuniseerimiskavva [29]. Rahvastiku tasandil avaldub vaktsineerimise mõju emakakaelavähi esmashaigestumisele aga alles 20–30 aasta pärast, mistõttu on emakakaelavähi tõrjes jätkuvalt oluline sõeluuring. Emakakaelavähi sõeluuringuga alustati Eestis 2003. aastal, organiseeritud sõeluuringuprogramm käivitati 2006. aastal.

Käesolev raport keskendub emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammile Eestis.

4. Emakakaelavähi diagnostika

Emakakaelavähil puuduvad varased haigustunnused. Hilisemad, kuid mitte üksnes emakakaelavähile omased haigustunnused on rohke valgevoolus, veresegune voolus, veritsus menstruatsioonitsükli keskel, kontaktveritsus suguühete ajal ja valud. Spetsiifiliste haigustunnuste puudumise tõttu on võimalik emakakaelavähi diagnoos kinnitada või ümber lükata ainult kolposkoopilisel uuringul emakakaela biopsia käigus võetud koeproovide histoloogilise uuringuga.

Esmase uuringuna emakakaelavähi kahtluse korral on ennast tõestanud emakakaela tsütoloogiline uuring ja HPV-test, millega organiseeritud rahvastikupõhistes sõeluuringutes sõelutakse välja emakakaelavähi eelsete seisundite ja suurima vähki haigestumise tõenäosusega naised. Nii on võimalik vähendada nii emakakaelavähi haigestumust kui suremust ligikaudu 60–80% võrra. [1, 2, 30]

4.1. Konventsionaalne tsütoloogiline uuring ehk Pap-test

Emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite diagnostikas on emakakaela tsütoloogiline uuring kasutusel alates 1941. aastast [31]. Tänapäeval nimetatakse seda dr Georgios Papanikolaou järgi nime saanud testi (Pap-testi) konventsionaalseks tsütoloogiliseks uuringuks, sest 1990. aastatel töötati välja ka vedelikupõhine tsütoloogiline uuringumeetod [32]. Tõuke uue meetodika väljatöötamiseks andis mitteametlike (mittehinnatavate) ja valenegatiivsete Pap-testi tulemuste suhteliselt suur osakaal [33].

Tsütoloogilise uuringu jaoks kogutakse emakakaelalt epiteelirakke, mida uuritakse mikroskoobiga võimalike vähile omaste või eelsete muutuste suhtes. Valdavalt hinnatakse uuringu tulemust Bethesda süsteemi järgi [34]. Rakuleid võib olla normipärane ehk intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi ei esine (NILM) või siis on muutunud lame- või silinderepiteeli rakud. Lameepiteeli muutustest esineb sagedamini määramata tähendusega atüüpilisi lameepiteelirakke (ASC-US); kindlaks määramata tähendusega atüüpilisi lameepiteelirakke, mille puhul ei saa välistada kõrge astme intraepiteliaalset lesiooni (ASC-H) ning madala või kõrge astme intraepiteliaalset lesiooni (vastavalt LSIL või HSIL). Atüüpilised rakud võivad esineda ka silinderepiteelis (AGC). Ühendkuningriigis hinnatakse Pap-testi tulemusi vastavalt Briti Kliinilise Tsütoloogia Ühingu (British Society for Clinical Cytology ehk BSCC) terminoloogiale: normikohast tulemust nimetatakse negatiivseks (Bethesda süsteemis vasteks NILM), normile mittevastavaist

tulemustest esinevad sagedamini piiripealsed muutused (ASC-US/ASC-H), kerge düskarioos (ligikaudseks vasteks LSIL) või mõõdukas/raske düskarioos (ligikaudseks vasteks HSIL) [35]. Ühendkuningriigi hindamissüsteemile sarnast süsteemi kasutab ka Holland [36].

Pap-testi tegemiseks sisestab tervishoiutöötaja (ämmaemand, õde või arst) tuppe peegli, puhastab emakakaela üleliigsest voolusest ja limast ning võtab spaatli või spetsiaalse tsütoharjaga emakakaela pinnalt ja kaelakanalist (nii ekto- kui endotserviksilt) proovimaterjali (epiteelirakud). Saadud materjalist teeb tervishoiutöötaja äigepreparaadi – kannab materjali alusklaasile ja fikseerib selle 95% etüülalkoholiga. Alusklaasi tuleb alkoholilahuses hoida vähemalt 30 minutit ning enne laborisse saatmist peab laskma sel kuivada. Äigepreparaadi tegemine õigel viisil nõuab koolitust ja kogemusi. Täpsem protseduuri kirjeldus on esitatud Eesti Naistearstide Seltsi juhendis. [37]

Äigepreparaadi kvaliteet sõltub selle tegija oskustest, st peale materjali võtmise ka klaasile kandmise ning fikseerimise kvaliteedist. Oskamatuse korral võib proovis olla liiga vähe materjali, rakud võivad klaasile kandmise käigus vigastada saada, neid kantakse klaasile liiga paksu kihina ja/või fikseeritakse liiga nõrgalt. Samuti võib materjali võtmise käigus tekkida veritsus emakakaelast, mistõttu võivad proovimaterjalis olla peale emakakaela epiteeli rakkude ka muud rakud. Eelnimetatud põhjustel võib Pap-test osutuda mitteametlikult ehk mittehinnatavaks. Teiste riikide teadusuuringuis on mitteametlikult osutunud 0,6–4,1% Pap-testidest [38–42], samas on võimalik viia nende osakaal tasemele alla 1%, kui tervishoiutöötajad on proovimaterjali võtmise ja äigepreparaadi tegemise osas hästi koolitatud [43; K. Kõots, SYNLAB Eesti OÜ. Isiklik kommunikatsioon. 27.11.2017].

Uuritava materjali hindamist võivad raskendada tupe atroofia (menopausi järgselt); reaktiivsed muutused, mis on tingitud rasedusest, sünnitusjärgsest ja/või laktatsiooniperioodist; tupe- ja emakakaela põletikud; menstruatsioon; seksuaalvahekord (vähem kui 24 tundi enne materjali kogumist); eelnev desinfitseeriva vahendi, spermiitsiidi ja lubrikandi kasutamine; eelnevad tupe ja emakakaela manipulatsioonid nagu bimanuaalne vaginaalne läbivaatus; emakakaela kiiritus- ja kirurgiline ravi (vähem kui 3 kuud enne materjali kogumist).

Tsütoloogiline uuring tähendab, et mikroskoobi abil otsitakse emakakaelavähile ja vähieelsetele seisunditele iseloomulikke rakulisi muutusi. Seetõttu sõltub tulemuse hindamise täpsus tsütoloogilise preparaadi hindaja (skriinija ja/või patoloogi) koolitusest ja kogemustest. Adekvaatsete Pap-testide reskriinimise korral on tulemuste lahknevust leitud kuni 36%-l juhtudest [44]. 2006. ja 2013. aastal läbi viidud auditite

kohaselt on Eestis Pap-testide tulemuste lahknevus organiseeritud sõeluuringus osalevates laborites olnud kordustestimisel vastavalt 25% ja 6,9% [45].

Konventsionaalset Pap-testi teevad sõeluuringu raames kõigi Eesti suuremate haiglate (Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla, Viljandi Haigla) laborid ning SYNLAB ja dr I. Reinmaa labor.

4.2. Vedelikupõhine tsütoloogiline uuring

Vedelikupõhise tsütoloogilise uuringu tegemisel kogutakse emakakaelast tsütoharjaga (enamasti spetsiaalse harjaga korraga nii endo- kui ektotserviksilt) võetud proovimaterjal spetsiaalsesse transportlahusega konteinerisse. Tervishoiutöötaja ei pea proovimaterjali enne laborisse saatmist (kohapeal) töötleva. Laboris tehakse üherakukihiline preparaati. Eelnevat arvestades on mitteametlikult testide osakaal vedelikupõhise meetodi korral väiksem kui konventsionaalsel meetodil – teiste riikide teadusuuringute andmeil on see jäänud vahemikku 0–2,6% [38–40, 42].

Kuna vedelikupõhise meetodi korral on rakud preparaadis (alusklaasil) ühe raku kihina, on tulemus kiiremini hinnatav. Preparaati hindab spetsialist, on võimalik teha ka automatiseeritud vaatlust.

Vedelikupõhise meetodika korral (erinevalt konventsionaalsest meetodikast ehk Pap-testist) on võimalik samast proovimaterjalist teha ka HPV-test, ilma et naine peaks selleks kordusvisiidile tulema ja uut analüüsi andma. Vedelikupõhise tsütoloogilise uuringuga on võimalik ka vastupidine asjade käik – kui emakakaelavähi sõeluuringus on esmasuuringuks olnud HPV-test (samuti vedelikupõhine), on suure onkogeense riskiga HPV tüüpide avastamisel võimalik samast proovimaterjalist lisaks teha ka vedelikupõhine tsütoloogiline uuring, ilma et naine peaks selleks eraldi visiidile tulema. Selle eelise kasutamiseks tuleb tagada võetud proovide säilitamine teise uuringu teostamiseni.

Praeguseks on Ameerika Ühendriikide toidu- ja raviametilt sõeluuringuis kasutamiseks heakskiidu saanud kaks vedelikupõhise tsütoloogilise uuringu meetodit: ThinPrep (Cytoc Corp.) ja SurePath (BD SurePath™ System: BD Diagnostics, Diagnostic Systems–TriPath Imaging Inc.), mida tunnustatakse ka Euroopas. Eestis praegu vedelikupõhiseid günekotsütoloogilisi uuringuid ei tehta, uuring ei kuulu Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Samas teeb vedelikupõhist tsütoloogilist uuringut nt SYNLAB, kes kasutab ThinPrep-süsteemi Soome klientide teeninda-

misel [K. Kõots, SYNLAB Eesti OÜ. Isiklik kommunikatsioon. 04.01.2018], ning SA TÜK Patoloogiateenistus on valmis hakkama seda uuringut tegema SurePath meetodikaga [L. Salumäe, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Patoloogiateenistus. Isiklik kommunikatsioon. 20.04.2018].

Kvaliteedinõuded tsütoloogilisi uuringuid tegevale laborile

Tsütoloogilisi uuringuid tegevale laborile on Euroopas kehtestatud soovitusel [33]: (1) labor peaks olema akrediteeritud, s.o labori töökorraldus peaks vastama ISO15189 standardile; (2) sõeluuringusse peaks olema kaasatud vähemalt neli töötajat; (3) aastas peaks labor hindama vähemalt 15 000 günekotsütoloogilist preparaati; (4) labor peab perioodiliselt osalema välises kvaliteedikontrollis.

Erinevate riikide andmeil ei tohiks emakakaelavähi tsütoskriinija tööpäeva jooksul hinnata rohkem kui 25–80 preparaati [46].

Kõik patoloogia kahtlusega preparaadid ja mitteadekvaatsed, halva kvaliteediga ning keerukamate leidudega preparaadid peab üle vaatama ka teine spetsialist. Samuti vaatab teine spetsialist üle vähemalt 10% patoloogiata ehk normikohase leiuga preparaati. Vastavalt konkreetse riigi reeglitele võib teine spetsialist olla kas teine (vanem)tsütotehnik või -patoloog [2].

4.3. Inimese papilloomiviiruse test ehk HPV-test

Emakakaelavähi ning vähieelsete muutuste teke on peaaegu alati seotud inimese papilloomiviiruse (HPV) suure onkogeense riskiga genotüüpide poolt põhjustatud püsiva nakkusega [47], sealhulgas ligikaudu 70% vähijuhtudest on seotud viiruse genotüüpidega 16 ja 18 [48]. Seetõttu on emakakaelavähi sõeluuringutes hakatud naisi tsütoloogiliste uuringute kõrval analüüsima ka suure onkogeense riskiga HPV genotüüpide suhtes.

Enamlevinud on HPV-testiga emakakaelast (sarnaselt tsütoloogilise uuringu jaoks) kogutud epiteeli rakkudest suure onkogeense riskiga HPV DNA (genotüüpide 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ja 68) määramine [3, 49]. HPV DNA määramiseks kasutatavad molekulaarsed meetodid jagatakse laias laastus kaheks vastavalt sellele, kas kasutatakse signaali amplifitseerimist (kordistamist) või sihtmärgi (DNA või RNA) amplifikatsioonil põhinevat meetodit. Tuntumad vastavad meetodid on Hybrid Capture 2 (HC2) analüüs (Digene Corp., Gaithersburg, MD,

Ameerika Ühendriigid) ja polümeraasi ahelreaktsioonid (ingl *polymerase chain reactions*, PCR). [6]

HPV määramise referentsmeetodiks loetakse signaali kordistamisel põhinev HC2-test, mille on heaks kiitnud Ameerika Ühendriikide toidu- ja ravimiamet. HC2-test põhineb sihtmärk-HPV DNA hübridisatsioonil lahuses olevate märgistatud RNA järjestuste külge [50, 51], millega on võimalik määrata 13 suure onkogeense riskiga HPV genotüübi olemasolu, konkreetseid tüüpe eristamata. HC2-testiga on võimalik saada positiivne tulemus, st suure onkogeense riskiga HPV tüüpide olemasolu kindlaks teha üksnes juhul, kui preparaadis on vähemalt 50 000 viiruskoopiat/ml.

DNA/RNA amplifikatsiooni meetoditest on enim kasutatud PCR-meetod, mille käigus sünteesitakse ühest HPV DNA lõigust suur hulk koopiaid, mida on seejärel lihtsam kindlaks teha. PCR-meetodit on võimalik kasutada ka väikse proovimaterjali (sh viiruskoopiate arvu) korral.

Hetkel on turul mitmeid HPV molekulaarseid teste, kuid kliiniliselt valideeritud on neist väike osa. Emakakaelavähi sõeluuringus peaks esmasuuringuna kasutama üksnes kas Meijeri [47] või VALGENT'i [52] kriteeriumitele vastavalt valideeritud HPV-teste. Sellised testid on HC2, GP5+/6+ PCR EIA, Abbot RT hrHPV test, Roche cobas 4800 HPV test, PapilloCheck HPV-Screening test, BD Oncoclarity HPV assay, HPV-Risk assay ja APTIMA [52]. Suurem osa nimetatud testidest määrab proovimaterjalist HPV L1 geeni olemasolu DNA amplifikatsiooni või signaali paljundamise teel.

Lisaks HPV DNA määramisele on välja töötatud ka HPV RNAd määramise testid. Üheks maailmas enam kasutatud HPV RNA testiks on Hologic APTIMA HPV Assay (Hologic Inc., Marlborough, MA, Ameerika Ühendriigid), mis määrab 14 suure onkogeense riskiga HPV tüübi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68) E6/E7 mRNAd, konkreetseid tüüpe eristamata. Aktiivse HPV nakkusega naistel on ekspresseeritud onkogeene E6/E7, mis inhibeerivad tuumori supressorid – p53 ja *Retinoblastoma (RB)* perekonda kuuluvad valgud, luues nii võimaluse vähi tekkeks. mRNA-põhise molekulaarse tehnikaga on võimalik määrata onkogeene E6/E7 mRNA transkripte. See meetod võib sobida emakakaelavähi sõeluuringusse HPV DNA-testist parema prognoosiväärtuse (spetsiifilisuse ja positiivse prognoosiväärtuse) tõttu. [6]

HPV molekulaardiagnostilist testimist tehakse praegu Eestis järgmistes laborites: SA TÜK, PERH, Lääne-Tallinna Keskhaigla ja Ida-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla ja SYNLAB.

HPV-testi tegemisel kogub tervishoiutöötaja emakakaelast tsütoharjaga (korruga nii endo- kui ektotserviksilt) võetud proovimaterjali spetsiaalsesse proovivõtunõusse kas transportlahuses või ilma. Proovimaterjali võib seejärel kohe laborisse saata. Et HPV-testiga tehakse viiruse olemasolu kindlaks viiruse geneetilise materjali põhjal, siis HPV-testi puhul proovimaterjali hulka emakakaela epiteelirakkudele lisaks sattunud muud rakud (lima, veri jm) testi tõlgendamist ei sega. Osal juhtudest, mil tsütoloogilise uuringu tulemus osutub mitteadekvaatseks, võib samast proovimaterjalist HPV siiski määratav olla [53]. HPV-testi tulemust ei hinda tsütoskriinija ega -patoloog, vaid viiruse olemasolu määratakse automaatse analüsaatoriga.

Kvaliteedinõuded HPV-testidele ja neid tegevale laborile

Sõeluuringus võib kasutada kindlatele nõuetele vastavaid HPV-teste: testi kliiniline tundlikkus CIN 2+ suhtes peab olema vähemalt 90% ja spetsiifilisus vähemalt 98% HC2-testi vastavatest näitajatest hinnatuna üle 30-aastaste naiste seas. Test peab olema valideeritud rahvastikus, mis vastab sõeluuritavatele naistele ning ühtlasi tuleb tagada nii laborisisene kui ka laboritevaheline korratavus, mis peab olema vähemalt 87% [47].

Rahvusvahelise juhendi kohaselt võib sõeluuringus HPV-teste teha labor, (1) mis on akrediteeritud vastavalt ISO15189 standardile (vastava analüüsi osas) ning (2) kus on kasutusel sõeluuringus kasutamise nõuetele vastav ehk kliiniliselt valideeritud HPV-test ja (3) kus tehakse soovitusel kohaselt vähemalt 10 000 analüüsi aastas [3, 47]. HPV-teste analüüsivad automaatanalüsaatorid, mis võimaldab hoida analüüsi kvaliteedi stabiilsena.

4.4. Tsütoloogiliste uuringute ja HPV-testide diagnostilise usaldusväarsuse võrdlus

Mistahes diagnostilist uuringumeetodit või testi iseloomustavad ühelt poolt tundlikkus ehk sensitiivsus ja teiselt poolt spetsiifilisus. Tundlikkus kirjeldab tõenäosust, et haigusega isiku uurimisel saadakse positiivne tulemus, st test tuvastab haiguse olemasolu. Spetsiifilisus kirjeldab tõenäosust, et isikul, kellel haigust ei esine, on diagnostilise uuringu või testi tulemus negatiivne, st test ei näita vastava haiguse olemasolu. Ideaalis sobiks sõeluuringus kasutamiseks uuring/test, mis teeb alati veatult kindlaks, kas naisel esinevad vähieelsed või vähile iseloomulikud muutused või mitte, kuid ükski praeguseks välja töötatud uuring/test ei ole ideaalne. Seetõttu kasutatakse sõeluuringutes uuringute triaaži, s.o vajadusel tehakse esmasuuringule

lisaks ka jätku-uuring(ud). Triaažis on optimaalne teha esmalt suurema tundlikkusega uuring/test, et kindlaks teha kõik suure tõenäosusega emakakaelavähist ohustatud naised ning seejärel kõigi nende esmalt normile mittevastava uuringutulemuse saanud naiste seast sõeluda välja need, kellel emakakaelavähki või selle eelseid muutusi tegelikult siiski ei esine.

Peamiste tänapäeval kasutatavate esmasuuringute/-testide diagnostilise usaldusväarsuse andmed (sh võrdlused) emakakaelavähi eelsete raskema astme rakumuutuste (intraepiteliaalsete lesioonide) CIN 2+ ja CIN 3+ suhtes on esitatud tabelites 3 ja 4. Need andmed pärinevad Koliopoulou *et al.* 2017. aastal tehtud Cochrane'i süstemaatilistest ülevaatest ja meta-analüüsist, millesse kaasati aastail 1992–2015 avaldatud 40 teadusuuringut, mis võrdlesid tsütoloogiliste uuringute ja HPV-testide diagnostilist usaldusväarsust ja põhinevad kokku 140 000 sõeluuringus osalenud naise andmetel. Esmasuuringute/-testide tundlikkust puudutava tõenduse aste hinnati meta-analüüsis mõõdukaks, spetsiifilisust puudutava tõenduse aste kõrgeks.

Tabel 3. Emakakaelavähi sõeluuringu esmasuuringute/-testide diagnostiline usaldusväarsus [6]

Uuring/test (lävend)	Seisund (lävend)	Tundlikkus % (95% CI)	Spetsiifilisus % (95% CI)	Uuringute arv
Pap (ASC-US+)	CIN 2+	65,87 (54,94–75,33)	96,28 (94,72–97,39)	16
LBC (ASC-US+)		75,51 (66,57–82,68)	91,85 (88,43–94,32)	15
Pap (LSIL+)		62,84 (46,79–76,50)	97,73 (96,09–98,70)	9
LBC (LSIL+)		70,33 (59,73–79,11)	96,20 (94,57–97,36)	10
HC2 (1 pg/ml)		92,60 (99,45–95,30)	89,30 (87,03–91,20)	25
PCR (> 12 tüübi)		95,13 (89,50–97,84)	91,89 (83,79–96,13)	6
APTIMA		92,66 (31,77–99,71)	93,31 (47,30–99,54)	3
Pap (ASC-US+)	CIN 3+	70,27 (57,87–80,30)	96,67 (94,56–98,00)	9
LBC (ASC-US+)		75,97 (64,72–84,49)	91,19 (87,21–94,01)	13
Pap (LSIL+)		74,43 (67,81–80,10)	96,86 (94,87–98,10)	5
LBC (LSIL+)		71,91 (51,68–86,00)	96,05 (93,53–97,60)	5

Uuring/test (lävend)	Seisund (lävend)	Tundlikkus % (95% CI)	Spetsiifilisus % (95% CI)	Uuringute arv
HC2 (1 pg/ml)		96,50 (94,00–97,90)	89,20 (86,70–91,30)	19
PCR (> 12 tüübi)		93,57 (69,90–98,91)	86,49 (68,16–95,04)	4
APTIMA		96,04 (72,91–99,54)	92,80 (86,15–96,39)	4

LBC – vedelikupõhine tsütoloogiline uuring; HC2 & PCR – HPV DNA testid; APTIMA – HPV RNA test

Tabel 4. Emakakaelavähi sõeluuringu esmasuuringute/-testide diagnostilise usaldusväärsuse võrdlus [6]

Võrreldavad uuringud/testid	Seisund (lävend)	Suhteline tundlikkus (95% CI)	Suhteline spetsiifilisus (95% CI)	Uuringute arv
HC2 vs. Pap (ASC-US+)	CIN 2+	1,52 (1,24–1,86)	0,94 (0,92–0,96)	9
HC2 vs. Pap (ASC-US+)	CIN 3+	1,46 (1,12–1,91)	0,95 (0,93–0,97)	6
PCR (> 12 tüübi) vs. Pap (ASC-US+)	CIN 2+	1,37 (0,58–3,21)	0,95 (0,76–1,19)	3
HC2 vs. Pap (LSIL+)	CIN 2+	1,28 (1,15–1,41)	0,91 (0,87–0,95)	6
HC2 vs. Pap (LSIL+)	CIN 3+	1,22 (1,12–1,32)	0,91 (0,87–0,95)	5
HC2 vs. LBC (ASC-US+)	CIN 2+	1,18 (1,10–1,26)	0,96 (0,95–0,97)	10
HC2 vs. LBC (ASC-US+)	CIN 3+	1,17 (1,05–1,30)	0,96 (0,95–0,98)	8
PCR (> 12 tüübi) vs. LBC (ASC-US+)	CIN 2+	1,53 (0,53–4,44)	0,90 (0,89–0,92)	3
PCR (> 12 tüübi) vs. LBC (ASC-US+)	CIN 3+	1,47 (0,64–3,35)	0,94 (0,80–1,09)	3
HC2 vs. LBC (LSIL+)	CIN 2+	1,35 (1,19–1,53)	0,92 (0,89–0,95)	8
HC2 vs. LBC (LSIL+)	CIN 3+	1,30 (0,86–1,96)	0,92 (0,84–1,00)	4
APTIMA vs. LBC (ASC-US+)	CIN 3+	1,30 (0,49–3,41)	0,98 (0,93–1,04)	3

LBC – vedelikupõhine tsütoloogiline uuring; HC2 & PCR – HPV DNA testid; APTIMA – HPV RNA test
Tabelis ei ole esitatud vähem kui kolme uuringuga võrdlusi

Lisaks tabelis 3 esitatud meta-analüüsi tulemustele on teadusuuringud näidanud, et Pap-testiga võrreldes on vedelikupõhise tsütoloogilise meetodikaga kindlaks tehtud

rohkem madala astme rakumuutusi (LSIL) – vastavalt SurePath testiga 27% (95% CI 9–48%) ning ThinPrep testiga 12% (95% CI 7–17%) rohkem. Samas kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste lameepiteelirakkude esinemise (ASC-US) ja kõrge astme muutuste (HSIL) korral tsütoloogiliste meetodikate erinevust tuvas-tatud ei ole [33].

Koliopoulose *et al.* Cochrane'i süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi tulemuste põhjal võib öelda, et kui 1000 uuritud naisest esinevad vähieelsed muutused umbes 20-l, siis HPV-testil põhinev sõeluuring tuvastaks neist 16 juhtu ning tsütoloogiline uuring 12 juhtu. Naistel, kellel on vähieelne seisund, kuid kellel esimene sõeluuring seda ei tuvasta, võib aga enne järgmist sõeluuringusse kutsumise korda (nn vooru) välja kujuneda emakakaelavähk. Igast 1000-st sõeluuritud naisest 980-l tegelikult vähieelseid muutusi ei esine. HPV-test tunnistaks neist naistest terveks 879, kuid annaks 101 naisele valepositiivse tulemuse ehk emakakaelavähi eelse seisundi diagnoosi. Tsütoloogiline uuring tunnistaks neist 980-st tegelikult tervest naisest terveks 951, valepositiivse tulemuse saaks 29 naist. Valepositiivse tulemusega naised suunatakse aga tegelikult mittevajalikult edasi kolposkoopilisele uuringule ja emakakaela biopsiale. [6]

4.5. Naise enda võetud proovimaterjal

Emakakaelavähi või selle eelsete muutuste kindlakstegemiseks on võimalik ka naisel endal (nt kodus) proovimaterjal võtta ning see proovivõtukomplektiga kaasas olevas spetsiaalses ümbrikus analüüsimiseks laborisse saata.

Tsütoloogilise uuringu tegemiseks ei peeta enesevõetud proovimaterjali sobivaks, sest teadusuuringuist on selgunud, et naise enda võetud materjal on halvema kvaliteediga (väiksema emakakaela epiteelkoe rakkude sisaldusega) [54] ning küllaltki suure tõenäosusega ei saada selle analüüsimisel tervishoiutöötaja poolt võetud Pap-testiga sama tulemust [55, 56].

Arbyni *et al.* meta-analüüsist, kus hinnati enesevõetud HPV-testi tundlikkust ja spetsiifilisust CIN 2+ suhtes, selgus et naise enda võetud HPV-test (esmastestina) enamasti väiksema tundlikkusega nii tervishoiutöötaja võetud HPV-testist, konventsionaalsest kui ka vedelikupõhisest tsütoloogilisest uuringust. Samas on selle spetsiifilisus sarnane tervishoiutöötaja võetud HPV-testiga, jäädes siiski alla tsütoloogiliste uuringute spetsiifilisusele (vt tabel 5) [57].

Tabel 5. Emakakaelavähi sõeluuringu esmasuuringute/-testide tundlikkus ja spetsiifilisus CIN 2+ suhtes, arvestades testi võtmise viisi [57]

Test ja selle võtmise viis	Testi lävend	Tundlikkus % (95% CI)	Spetsiifilisus % (95% CI)	Uuringute arv
HPV-test, enesevõetud	tootja poolt määratud	76 (69–82)	86 (83–89)	14
HPV-test, tervishoiutöötaja võetud	tootja poolt määratud	91 (87–94)	88 (85–91)	14
Tsütoloogiline uuring, tervishoiutöötaja võetud	ASC-US+	83 (75–89)	91 (87–94)	12
	LSIL+	71 (66–76)	97 (97–98)	8

Samas on lisandunud uuringuid, milles suure onkogeense riskiga HPV genotüüpide tuvastamises pole naise enda ja tervishoiutöötaja võetud proovimaterjalist olulisi erinevusi leitud [58, 59]. Samuti näitas Hollandis 2013.–2015. aastal läbi viidud VERA uuring (milles osales ligi 2000 naist), et naise enda ja tervishoiutöötaja võetud proovimaterjali põhjal tehtud analüüside tulemused langesid kokku 96,8%-l juhtudest [60].

Eelnevale tuginedes on enesevõetud HPV-test organiseeritud sõeluuringuprogrammis lisavõimaluseks hõlmatusse tõstmiseks. Seda võib pakkuda naistele, kes vaatamata korduva isiklikule sõeluuringukutsele (või kutsetele) ei ole tervishoiutöötaja juurde analüüsi andma ilmunud [3, 57]. Hetkel on enesetestimise lisavõimalus (HPV suhtes) loodud nt Hollandi sõeluuringuprogrammis ning seda piloteeritakse Taanis [61–63].

Kokkuvõttes võib öelda, et kuigi HPV-testiga on emakakaela raskema astme düsplaasia (CIN 2+ ja CIN 3+) mittetuvastamise tõenäosus väiksem, võib emakakaelavähi sõeluuringus esmasuuringuna HPV-testi kasutamine viia ka vähieelsete seisundite ülediagnoosimiseni, mis omakorda toob kaasa mittevajaliku edasise meditsiinilise tegevuse. Samas võib öelda, et HPV-testi negatiivne tulemus annab suurema kindluse kui tsütoloogilise uuringu normile vastav tulemus, sest viimase korral on suurem valenegatiivse tulemuse tõenäosus, mis omakorda võib edasi lükata asjakohase ravi saamise. Siiski loetakse HPV molekulaarset testimist hetkel kõige täpsemaks emakakaelavähi sõeluuringu esmasuuringuks [64]. Oluline on aga lisada, et Euroopas (vt emakakaelavähi sõeluuringu kvaliteedi tagamise juhendit käsitlevat peatükki 5.1) ollakse seisukohal, et organiseeritud sõeluuringuprogrammis on esmastestina HPV-testi kasutuselevõtt näidustatud üksnes juhul, kui riigis on juba üles ehitatud hästi juhitud ning toimiv programm, milles suudetakse tagada kõigi HPV-testile ülemineku eelduste täitmine.

Praeguseks kogunenud tõendusmaterjali põhjal enesevõetud Pap-testi biomaterjali võimaliku halva kvaliteedi tõttu kasutada ei soovitata. Samas enesevõetud HPV-testi, mida ei loeta küll tervishoiutöötaja võetud testi alternatiiviks, võib organiseeritud sõeluuringuprogrammis vajalike ressursside olemasolul kasutada lisavõimalusena hõlmatusse tõstmiseks. Näiteks võib seda pakkuda alternatiivina nendele naistele, kes ei ole vaatamata personaalse(te)le sõeluuringukutse(te)le teatud aja jooksul esmast sõeluuringut/-testi tegema ilmunud.

5. Emakakaelavähi sõeluuring

Emakakaelavähi sõeluuring on terviseuuring tervetele, ilma kaebuste ja sümptomiteta naistele emakakaelavähi varaseks avastamiseks. Varane avastamine tähendab rakumuutuste kindlakstegemist naise emakakaela epiteelis enne vähi väljakujunemist ja haigustunnuste ilmnemist. Sõltuvalt rakumuutuste iseloomust ja ulatusest naisi kas jälgitakse või ravitakse aktiivselt.

Tavapäraste günekoloogiliste läbivaatuste käigus vähieelsete muutuste või vähi varaseks avastamiseks tehtud uuringud võivad aidata konkreetset naist, kuid ei mõjuta emakakaelavähi esmashaigestumust rahvastiku tasemel. Seevastu süstemaatiline, rahvastiku tasemel organiseeritud emakakaelavähi sõeluuring võib haigestumist emakakaelavähki vähendada 60–80% [1, 2, 30].

Euroopa Nõukogu 2003. aastal avaldatud soovitustes on öeldud, et emakakaelavähi ennetamiseks tuleks naisi sõeltestida üksnes organiseeritud rahvastikupõhise sõeluuringuprogrammi raames, mida iseloomustab kindlaks määratud kvaliteedinõuete järjekindel järgimine ja seire, ning ilma kaebusteta naisi oportunistlikult mitte testida [65].

Organiseeritud rahvastikupõhist sõeluuringut iseloomustavad kindlad tunnused: konkreetne sihtrühm, sõelumise intervall ning kasutatavad uurimismeetodid ehk testid, mis mh on seotud rahvastiku haiguskoormuse ning olemasolevate ressursidega. Tulemuslik saab sõeluuring olla üksnes sihtrühma piisava, s.o 70–80% hõlmatuse korral [66]. Hõlmatus omakorda sõltub eelkõige sõeluuringu korraldusest, alates sihtrühma teavitamisest ja uuringusse kutsumisest kuni vajadusel (vähi ja vähieelsete seisundite korral) järelkontrolli ja ravini [33]. Organiseeritud rahvastikupõhises sõeluuringus tuleks esmaseks testiks valida uuring, mida iseloomustab nii suur tundlikkus kui ka suur spetsiifilisus ja millel pole suuri kulusid. Emakakaelavähi puhul kõigile neile tingimustele vastavat uuringut/testi ei ole, mistõttu kasutatakse vähi ja selle eelsete muutuste diagnoosimisel uuringute triaaži ehk üksteisele järgnevaid eri meetodikaga uuringud. Triaažis on optimaalne teha esmalt parema tundlikkusega uuring, et sõeluda välja kõik tõenäoliselt emakakaelavähist ohustatud naised. Seejärel tehakse kõigile normile mittevastava uuringutulemusega naistele jätku-uuringuna parema spetsiifilisusega test.

5.1. Sõeluuringu kvaliteedi tagamise Euroopa juhend

Euroopa Komisjon koostöös Rahvusvahelise Vähiuurimiskeskusega (International Agency for Research on Cancer, IARC) on emakakaelavähi sõeluuringu kui vähiennetusliku rahvaterviseprogrammi kvaliteedi tagamiseks Euroopas välja andnud vastava juhendi (European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening), mille 2008. a teist väljaannet [2] on viimati täiendatud 2015. aastal [3]. Lisaks sisulistele (uuringu- ehk testmetoodikat puudutavatele) soovitudele antakse selles ka sõeluuringu tulemuslikkuse tagamise seisukohast olulisi korralduslikke juhiseid.

Esmasuuringu valik [3]

- Esmasuuringuks valida üks, kas tsütoloogiline uuring või suure onkogeense riskiga HPV tüüpe määrav test ja mitte kasutada mõlemaid koos;
- esmasuuringuna tsütoloogilise uuringu asemel HPV-testi kasutuselevõttu tasub kaaluda ainult olukorras, kus tsütoloogilise uuringuga on saavutatud piisav hõlmatuse tase.

Sihtrühm ehk sõeluuritavate naiste vanusevahemik

- Tsütoloogilisel uuringul põhineva sõeluuringu korral kaasata naised vanuses 20–30 kuni 60–65 eluaastat [2];
- HPV-testil põhineva sõeluuringu korral kaasata naised alates 35. eluaastast kuni 60.–65. eluaastani [3].

Sõeluuringus osalemise intervall

Tsütoloogilise uuringu kasutamisel on intervall 3–5-aastat [2] ning HPV-testi korral vähemalt 5 aastat, mida vanemates vanuserühmades võib pikendada kuni 10 aastani [3].

Esmasuuringus normile mittevastava leiuga naiste edasine käsitlemine, kui esmasseks on tsütoloogiline uuring

- Emakakaela lameepiteelis kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste rakkude (ASC-US) esinemisel tuleks naisel jätku-uuringuks valida üks järgnevaist variantidest:
 - (1) Kui tsütoloogiline uuring oli vedelikupõhine, saab teha HPV-testi samast biomaterjalist. Kui HPV-testi tulemus on negatiivne, tehakse naisele ühe aasta pärast korduv tsütoloogiline uuring. Kui HPV-test on positiivne, suunatakse naine kolposkoopilisele uuringule. Kui kolposkoopiaal emakakaela

- intraepiteliaalset neoplaasiat (CIN) ei tuvastata, tehakse naisele 12 kuu pärast korduv HPV-test;
- (2) Korduv tsütoloogiline uuring 6–12 kuu pärast ja kui ka selle vastus on ASC-US, suunatakse naine kolposkoopilisele uuringule;
 - (3) Kolposkoopiline uuring. Kui kolposkoopial CINi ei tuvastata, tehakse naisele 12 kuu pärast korduv HPV-test.
- Emakakaelas madala astme lamerakulise intraepiteliaalse lesiooni (LSIL) esinemisel tuleks valida üks järgnevaist variantidest:
- (1) Kolposkoopiline uuring;
 - (2) Tsütoloogilised uuringud 6-kuulise intervalliga, kuni kahel korral järjest saadakse normikohane tulemus. Kui aga tsütoloogilise uuringu tulemus on ASC-US või sellest leitakse tõsisemad rakumuutused (LSIL jm), tehakse naisele kolposkoopiline uuring.
- Emakakaelas kõrge astme lamerakulise intraepiteliaalse lesiooni (HSIL) esinemisel tuleb naine suunata kolposkoopilisele uuringule. Samuti tehakse kolposkoopiline uuring emakakaela lameepiteelis kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste rakkude esinemisel, kui ei saa välistada HSILi (ehk ASC-H korral) ning kindlaks määramata tähendusega atüüpiliste silinderepiteeli rakkude esinemisel (AGC) ja silinderepiteelist lähtunud vähi varase vormi (AIS) kindlakstegemisel.

Esmasuuringus normile mittevastava leiuga naiste edasine käsitus, kui esmasseks on HPV-test [3]:

- Positiivse testitulemuse korral peab naisele jätku-uuringuna tegema tsütoloogilise uuringu, eelistatult samast biomaterjalist. See on võimalik juhul, kui mõlemad testid on vedelikupõhised.
- Kui tsütoloogilise uuringu leid on normikohane (NILM), tuleb edasiseks valida üks järgnevaist variantidest:
- (1) Korduv HPV-test vähemalt 6–12 kuu pärast. Positiivse testitulemuse korral suunata naine kolposkoopilisele uuringule, negatiivse tulemuse korral kuulub naine edaspidi tavakorras sõeluuritavate hulka;
 - (2) Korduv tsütoloogiline uuring vähemalt 6–12 kuu pärast. Positiivse testitulemuse korral suunata naine kolposkoopilisele uuringule, negatiivse tulemuse korral kuulub naine edaspidi tavakorras sõeluuritavate hulka;
 - (3) Korduv HPV-test koos sellele positiivse testitulemuse korral järgneva tsütoloogilise uuringuga. HPV-testi positiivse tulemuse ning tsütoloogilise uuringu normleiu korral teha naisele vähemalt 12 kuu pärast kodusuuring. Normile mittevastava leiu (ASC-US jm) korral suunata naine kolposkoopilisele uuringule.

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringus HPV olemasolu määramisel on võimalik HPV genotüüpiseerida, s.o eristada suure onkogeense riskiga viirustüübid. Nende kindlakstegemisel tuleb naine suunata kolposkoopilisele uuringule, ülejäänud juhtudel kuulub naine edaspidi tavakorras sõeluurimisele. [3]

Euroopa Liidus on emakakaelavähi sõeluuringu kvaliteedi tagamise juhendis selgelt välja toodud, et programmi kvaliteedi tagab kindel juhtimise ja koordineerimise süsteem – programmile peavad olema seatud konkreetsed eesmärgid ja osalevatele raviasutustele kindlad kvaliteedinõuded ning tagatud nende kontroll ja arendus; programmi tulemuslikkuse hindamiseks tuleb seda monitoorida ja auditeerida; programmi tegevuse ja tulemuslikkuse info peab liikuma huvitatud osapoolte (siht-rühma, meditsiinitöötajate, rahvatervise otsuste tegijate) vahel regulaarselt [2, 33].

5.2. Sõeluuringud Euroopas

Euroopa Liidus korraldatakse või planeeritakse rahvastikupõhist organiseeritud emakakaelavähi sõeluuringut 22 riigis 28-st [5]. Ülevaade organiseeritud sõeluuringuprogrammidest on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammid Euroopa Liidu liikmesriikides 2016. aasta seisuga [5]

Riik	Rahvastikupõhine sõeluuringuprogramm	Siht-rühma vanus	Sõeluuringu intervall aasta	Esmasuuring	Esmasuuringu tegija	Osalus-määr vanuses 30–59 a ^s
Austria	ei	≥ 18	1	–	–	–
Belgia	jah	25–64	3	tsütoloogiline uuring	–	11,6%*
Bulgaaria	ei	–	–	–	–	–
Eesti	jah	30–59	5	Pap-test	ämmaemand	57,5%
Hispaania	ei	25–64	3	–	–	–
Holland	jah	30–64	5	Pap-test või vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	perearst või pereõde	66,0%

Riik	Rahvastikupõhine sõeluuringu programm	Siht-rühma vanus	Sõeluuringu intervall aasta	Esmasuuring	Esmasuuringu tegija	Osalus-määr vanuses 30–59 a ^s
Horvaatia	jah	25–64	3	tsütoloogiline uuring	–	10,3% ^o
Iirimaa	jah	25–60	3 (vanuses 25–44) 5 (vanuses 45–60)	vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	–	–
Itaalia	jah	25–64	3 (tsütoloogiline) 5 (HPV-test)	Pap-test või vedelikupõhine tsütoloogiline uuring või HPV-test	pereõde või ämmaemand	41,8%
Kreeka	ei	20–64	–	–	–	–
Küpros	ei	–	–	–	–	–
Leedu	jah	25–59	3	tsütoloogiline uuring	perearst, ämmaemand või naistearst	48,2%
Luksemburg	ei	≥ 18	1	–	–	–
Läti	jah	25–69	3	tsütoloogiline uuring	perearst või naistearst	36,7%
Malta	jah	25–35	3	HPV-test koos tsütoloogilise uuringuga	–	–
Poola	jah	25–59	3	tsütoloogiline uuring	naistearst või ämmaemand	18,2% ^o
Portugal	jah	20–59 (25–64)	3	HPV-test või HPV-test koos tsütoloogilise uuringuga	–	–
Prantsusmaa	jah	25–64	3	Pap-test või vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	perearst, ämmaemand või naistearst	21,9%**

Riik	Rahvastikupõhine sõeluuringu-programm	Sihtrühmavanus	Sõeluuringu intervall aasta	Esmasuuring	Esmasuuringu tegija	Osalusmäär vanuses 30–59 a [§]
Rootsi	jah	23–60	3 (vanuses 23–49) 5 (vanuses 50–60)	HPV-test või vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	ämmaemand	53,7%
Rumeenia	jah	25–64	5	HPV-test koos tsütoloogilise uuringuga	perearst või naistearst	14,2% [°]
Saksamaa	plaanis	≥ 20	1	tsütoloogiline uuring	–	–
Slovakkia	plaanis	23–64	1 (kahel esimesel aastal), edasi 3	tsütoloogiline uuring	–	–
Sloveenia	jah	20–64	1 (kahel esimesel aastal), edasi 3	tsütoloogiline uuring	–	–
Soome	jah	30–64	5	tsütoloogiline uuring või HPV-test	pereõde või ämmaemand	65,8%
Taani	jah	23–65	3 (vanuses 23–59) 5 (vanuses 60–65)	vedelikupõhine tsütoloogiline uuring või HPV-test [•]	pereõde või naistearst	67,7%
Tšehhi	jah	≥ 15	1	tsütoloogiline uuring	naistearst	–
Ungari	jah	25–65	3	tsütoloogiline uuring	pereõde või naistearst	30,1%
Ühendkuningriik	jah	25–64	3 (vanuses 25–49) 5 (vanuses 50–64)	vedelikupõhine tsütoloogiline uuring	perearst või pereõde	59,4%***

§osalusmäär riigi poolt esitatud indeks-aastal (valdavalt 2013–2014), arvatud kõigis Euroopa Liidu riikides kattuva sihtrühma osa (30–59-aastaste naiste) kohta

*üksnes Flandria piirkond

**13 administratiivüksust

***koondnäitaja arvatud Põhja-Iirimaa ja Inglismaa näitajate (vastavalt 48,5% ja 59,7%) põhjal

•naistel alates 60. eluaastast kasutusel üksnes HPV-test

°30–59-aastaste naiste kohta andmed puuduvad – osalusmäär esitatud kogu sõeluuritava sihtrühma kohta

Sõeluuringu esmasuuringuna kasutatakse kõige enam Pap-testi ehk konventsionaalset tsütoloogilist uuringut ja osas riikidest on sellega paralleelselt kasutusele võetud vedelikupõhine tsütoloogiline uuring.

HPV-test oli 2016. aasta seisuga esmasuuringuna kasutusel seitsmes Euroopa Liidu riigis (sh mõnes riigis vaid teatud piirkonnas või programmis) kas iseseisva testina või koos tsütoloogilise uuringuga. Esimese riigina Euroopas läks Holland 2017. aastal üle HPV-testi kasutamisele ainsa esmasuuringuna [67]. Praegu viiakse Ühendkuningriigis ja Rootsis emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammide raames läbi ulatuslikke piirkondlikke nn HPV-testil põhinevaid pilootprojekte. Näiteks Rootsis sõeluuritakse 2018. aastal HPV-testiga üle 50% sihtrühma naistest. Ka Itaalias, kus mõnes piirkonnas (nt Toscanas) on emakakaelavähi organiseeritud sõeluuring põhinenud HPV-testil juba aastaid, on HPV-testi kasutavate piirkondade osakaal aja jooksul pidevalt suurenenud. [Prof K. Ulrich Petry, Klinikum Wolfsburg, Saksamaa. Isiklik kommunikatsioon. 09.03.2018]

Enamikus riikides, kus sõeluuringuprogrammis on kasutusel HPV-test, tehakse vajadusel jätku-uuringuna kasutatav tsütoloogiline uuring vedelikupõhisel meetodil, sest nii on uuritavalt naiselt võetud bioloogilisest materjalist võimalik laboris lisaks HPVle kindlaks teha ka rakumuutuste olemasolu, ilma et naine peaks teise testi tegemiseks uuesti visiidile tulema.

Esmasena tsütoloogilist uuringut kasutavates sõeluuringuprogrammides on uuringu intervall vastavalt soovitusel kas 3 aastat või 3 aastat nooremates vanuserühmades ja 5 aastat vanemates vanuserühmades [5]. Ainsad riigid, kus esmasena tsütoloogilist uuringut kasutav sõeluuring toimub naise vanusest sõltumata 5-aastase intervalliga, on Eesti ja Soome [5, 68].

Organiseeritud sõeluuring katab enamikus Euroopa riikides naised vanusevahemikus 25–30 kuni 60–64 (65) aastat [4, 5]. Seejuures peab organiseeritud sõeluuringuprogrammi sihtrühma vanusevahemiku ülemise piiri tõlgendamisel arvestama, et viimast korda kutsutakse naine neis programmides sõeluuringutestit tegema sihtrühma vanusevahemiku ülemisest piirist sõeluuringuintervalli (aastate) võrra varasemas vanuses.

Sõeluuringu sihtrühma kuuluvate naiste hõlmatuses on riikidevahelised erinevused Euroopas kuni kuuekordsed (vt tabel 6) [5] ja suurima hõlmatusega riigid on Taani (68%), Soome (66%), Holland (66%) ja Ühendkuningriigid (59%). Kuna nendes riikides on ilmnunud suurim mõju emakakaelavähi suremusele (vt tabel 2), kirjeldame

järgnevalt Hollandi, Ühendkuningriigi ja Soome emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammide korraldust ja tulemuslikkust.

5.2.1. Holland

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogramm loodi Hollandis 1980. aastal [69]. Hollandi ligi 40-aastane kogemus on teistele heaks eeskujuks, sest programmi tulemuslikkust on pidevalt hinnatud ning programmi on vastavalt lisanduvale tõendusele järk-järgult täiustatud. Holland oli ka esimene riik Euroopa Liidus, kus 2017. aastal mindi üle HPV-testil põhinevale organiseeritud sõeluuringule.

Hollandis on kõigi organiseeritud sõeluuringute, sh emakakaelavähi sõeluuringu juhtasutuseks Hollandi riikliku rahvatervise ja keskkonna instituudi rahvastiku sõeluuringute keskus (Centre for Population Screening, Dutch National Institute for Public Health and the Environment). Keskus kehtestab programmi juhtimise ja rakendamise standardid ning koordineerib programmi tegevust. Sõeluuringu siht-rühma kuuluvad naised tehakse kindlaks rahvastikuregistri alusel ning sõeluuringu viivad läbi viis piirkondlikku sõeluuringu organisatsiooni. Keskuse kohustuseks peale programmi finantseerimise andmehaldus ja -analüüs, piirkondliku tegevuse jälgimine, kvaliteedi ja tulemuslikkuse hindamine (konkreetsete indikaatorite alusel) ja tagamine ning infohaldus. Keskus avaldab programmi tegevuse ja tulemuslikkuse kohta regulaarselt aruanded ning auditeerib kõik emakakaelavähi juhud. [70]

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu sihtrühma moodustavad Hollandis 30–64-aastased naised. Sihtrühma naistele saadetakse sõeluuringuregistri kaudu personaalne kirjalik kutse, milles on juhised uuringule tuleku kohta. Naisele antakse kirjalik info sõeluuringust saadava kasu ja võimalike kahjude kohta.

Alates 2017. aastast on Hollandis emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringus esmasuuringuna kasutusel HPV-test [67], uuringule kutsutakse naised vanuses 30, 35, 40, 50 ja 60 ehk kokku viiel korral. Esmastesti teeb perearst või -õde. Suure riskiga HPV genotüüpide, sh genotüüpide 16 ja 18 esinemist määratakse Roche cobas HPV (DNA amplifikatsiooni) testiga (Roche Molecular Systems Inc., Alameda (CA), Ameerika Ühendriigid). Kui HPV-test annab positiivse tulemuse, tehakse samast bioloogilisest materjalist vedelikupõhine tsütoloogiline uuring. Rakumuutuste korral suunatakse naine kolposkoopiliseks uuringuks günekoloogi vastuvõtule. Kui tsütoloogilise uuringuga rakumuutusi ei tuvastata, tehakse naisele 6 kuu möödudes korduv tsütoloogiline uuring. [61, 62]

Esmastesti positiivse tulemuse korral vastutab naise edasise käsitluse eest tema raviarst, naise jaoks on tasuta nii esmane uuring kui ka vajalikud jätku-uuringud. Naistele, kes sõeluuringu kutse saamise järgselt uuringule ei pöördu, pakutakse HPV suhtes enesetestimise võimalust. [62]

Enne HPV-testile üleminekut oli Hollandi emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringus esmasuuringuks vedelikupõhine tsütoloogiline uuring ning naised kutsuti uuringule vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 eluaastat, s.o kokku seitsmel korral. Kui naisel esmasuuringuga rakumuutusi ei tuvastatud, kutsuti ta 5 aasta pärast plaanipäraselt järgmisesse sõeluuringu vooru. Kergete rakumuutuste esinemisel [36]) tehti samast bioloogilisest materjalist HPV-test. Suure onkogeense riskiga HPV tuvastamisel suunati naine kolposkoopiliseks uuringuks günekoloogi vastuvõtule, vastasel korral kutsuti 6 kuu pärast perearsti juurde tagasi korduvale tsütoloogilisele uuringule, et välistada potentsiaalselt taandarenevate (regressiivsete) rakumuutuste arvelt võimalik valepositiivne diagnoos. Tõsisemate rakumuutuste (mööduka ja raske düskarioosi) tuvastamisel suunati naine kohe kolposkoopiliseks uuringuks günekoloogi juurde. [61, 67]

Üleminek konventsionaalselt tsütoloogiliselt uuringult vedelikupõhisele algas esmaseid günekotsütoloogilisi uuringuid tegevates laborites 1998. aastal ja toimus pika aja jooksul [71].

Hollandi sõeluuringuprogrammis säilitatakse andmed sõeluuritud naiste kolposkoopilisele uuringule suunamise kohta. Kolposkoopilise uuringu (sh biopsia) tulemus (CIN 2+ muutuste olemasolu) on teada 76% naiste kohta. [5]

Sõeluuringu tulemuslikkus

Hollandis kutsutakse igal aastal organiseeritud programmi raames emakakaelavähi sõeluuringule ligi 800 000 naist [72]. Sõeluuringus osales 2016. a 66% kutse saanud naistest [5] ning üle 90% kõigist sihtrühma naistele tehtud sõeltestidest oli tehtud organiseeritud programmi raames [4].

Hollandis oli emakakaelavähi suremuskordaja 2012. aasta andmeil 1,6 juhtu 100 000 inimese kohta ning see on vähenenud keskmiselt 3,2% aastas [69]. Samuti on Hollandis vähenenud esmashaigestumine emakakaelavähki. Vastavalt Elfströmi *et al.* uuringus varaseimatele kättesaadavatele (1989–1992) ja 2012. aasta andmetele on esmashaigestumine sellel perioodil vähenenud 7,1-lt juhult 5,9-le juhule 100 000 inimese kohta.

Kuigi sõeluuringuga oli Hollandis suudetud edukalt vähendada emakakaelavähi suremust, leiti, et programmi tulemuslikkust on võimalik veelgi tõsta [61]. Nii võetigi organiseeritud sõeluuringuprogrammis esmasuuringuna tsütoloogilise uuringu asemel kasutusele HPV-test. HPV-testi kasutuselevõtu tõttu sai võimalikuks sõelumise intervalli suurendamine ning naise elu jooksul sõeluuringusse kutsumise kordade arvu vähendamine seitsmelt viiele.

Tuginedes mudelanalüüsile on Hollandis uue HPV-testil põhineva sõeluuringu korraldusega võimalik programmi kulusid senisel tasemel hoides aastas ennetada senisega võrreldes umbes 11% rohkem emakakaelavähi juhte (75 juhtu 700-st) ning 7–9% rohkem surmasid emakakaelavähi tõttu (18 juhtu 200–250-st) [61].

5.2.2. Ühendkuningriik

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogramm loodi Ühendkuningriigis 1988. aastal [69]. Ühendkuningriigis toimuvad organiseeritud sõeluuringud, sh emakakaelavähi sõeluuring vastavalt riikliku sõeluuringukomitee (National Screening Committee) juhistele. Programme rahastab riiklik tervishoiuteenistus (National Health Service, NHS) ja programmide läbiviimist juhib Inglismaa rahvatervise amet (Public Health England). Sõeluuringuprogrammide ohutuse ja efektiivsuse eest vastutab sõeluuringute kvaliteedi tagamise teenistus (Screening Quality Assurance Service), mis kontrollib programmide vastavust riiklikele standarditele. Standardid on seatud nii osalevatele kliinikutele, nende tegevustele kui ka sõeluuringus kasutatavatele testidele. Igal aastal avaldatakse programmi raport ja kõik emakakaelavähi juhud auditeeritakse [5, 73].

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammi sihtrühmaks on 25–64-aastased naised. Pearingstide nimistuisse kuuluvad naised saavad kutse sõeluuringus osalemiseks posti teel: 25–49-aastased naised 3-aastase ning 50–64-aastased naised 5-aastase intervalliga. Kutses ei ole sõeluuringuviisi aeg ette antud. [74]

Esmaseks uuringuks on Ühendkuningriigi emakakaelavähi sõeluuringus vedelikupõhine tsütoloogiline uuring. Naistel, kel esinevad piiripealsed või kerge astme rakumuutused, tehakse jätku-uuringuna HPV-test. Kui HPV-testi tulemus on negatiivne, kutsutakse naine tavapärasel korras sõeluuringu järgmisesse vooru.

Kui HPV-testi tulemus on positiivne, suunatakse naine kolposkoopilisele uuringule. Kolposkoopilisele uuringule suunatakse ka need naised, kel HPV-testi tulemus osutub mitteametlikult või ebausaldusväärseks. HPV-testiga negatiivse tulemuse saanud naised kutsutakse tavakorras sõeluuringu järgmisesse vooru. [73]

Naised, kel esmase tsütoloogilise uuringuga tehakse kindlaks raskema astme rakumuutused, suunatakse otse kolposkoopilisele uuringule. [73]

Sõeluuringu tulemuslikkus

Igal aastal kutsutakse organiseeritud programmi raames emakakaelavähi sõeluuringule ligi 4,5 miljonit naist [75] ja aastail 2013/2014 osales sõeluuringus Inglismaal 59% ja Põhja-Iirimaal 48% kutse saanud naistest [5]. Ühendkuningriigis tehakse kõigist sihtrühma naistele tehtud sõeltestidest ligi 99% organiseeritud programmi raames [4].

Ühendkuningriigis oli emakakaelavähi suremuskordaja 2012. aasta andmeil 1,8 juhtu 100 000 inimese kohta ja see on vähenenud 2,4–5,2% aastas [69]. Esmashaigestumine emakakaelvähi on 1993.–1997. ja 2012. aasta võrdluses Inglismaal veidi suurenenud ning Põhja-Iirimaal ja Šotimaal vähenenud (vastavalt 8,2–8,5 ning 7,9–7,6 ja 12,4–8,9 juhtu 100 000 inimese kohta) [4].

5.2.3. Soome

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogramm loodi Soomes 1963. aastal [69]. Soome emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu korraldamise kohustus on omavalitsustel, mis valivad (enamasti hankega) sõeluuringuteenuse pakkuja.

Sõeluuringu sihtrühma moodustavad 30–64-aastased naised, keda kutsutakse sõeluuringusse 5-aastase intervalliga seitse korda, s.o vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55 ja 60 eluaastat, mõnes omavalitsuses ka 25- ja 65-aastased naised. Sihtrühma naistele edastatakse kirja teel personaalne kutse koos infobrožüüriga sõeluuringu kirjelduse, selle kasu ja võimaliku kahju kohta. Uuringuviisi aeg võib olla, kuid ei pea olema ette antud. Ühes sõeluuringuvoorus soovitatakse vajadusel saata üks korduskutse.

Kutsete saatmise sihtrühma naistele korraldab kas valituks osutunud sõeluuringuteenuse pakkuja või tellitakse see teenusena Soome Vähiregistri (Suomen Syöpärekisteri) koosseisu kuuluvalt Rahvastiku Sõeluuringute Registrilt (Joukkotarkastusrekisteri). Sõeluuringu kõigis etappides kogutud andmed edastatakse Rahvastiku Sõeluuringute Registrile. Register jälgib ja hindab sõeluuringuprogrammi kvaliteeti ja tulemuslikkust laekunud andmete põhjal ning avaldab igal aastal sõeluuringu tulemused. Kõik avastatud vähijuhud auditeeritakse [5].

Organiseeritud sõeluuringute, sh emakakaelavähi sõeluuringu jälgimise kohustus on ka piirkondlikel haldusastustel (Aluehallintovirasto, AVI), mille tegevust juhib omakorda riiklik hoolekande- ja tervisevaldkonna järelevalveamet (Sosiaali- ja Terveysalan Lupa- ja Valvontavirasto, Valvira). [76–78]

Esmaseks uuringuks on Soome emakakaelavähi sõeluuringus valdavalt Pap-test, kuid võib olla ka HPV-test (üle 35-aastastel naistel), mille teeb pereõde või ämmaemand. Lubatud on kasutada üksnes Rahvusvahelise Vähiuuringute Keskuse (International Agency for Research on Cancer, IARC) nõuetele vastavat HPV-testi, mis on Soomes valideeritud (võrrelduna HC2 või GP5+/6+ testiga). Kui esmasuuringuks on HPV-test, tehakse kohe ka tsütoloogiline uuring, kuid seda analüüsitakse vaid juhul, kui naine osutub HPV-positiivseks. Enamikus piirkondades on tsütoloogiliseks uuringuks Pap-test. Kui Pap-test rakumuutusi ei näita või osutub naine HPV-negatiivseks, kutsutakse ta 5 aasta pärast plaanipäraselt järgmisesse sõeluuringu vooru. [68, 79]

Kui esmasena tehtud Pap-testiga leitakse naisel kerged rakumuutused (ASC-US või alla 30-aastaselt naisel LSIL) kutsutakse naine 1–2 aasta pärast kordusuuringule. Juhul, kui esmasena tehtud HPV-test osutus positiivseks ning jätku-uuringuna tehtud tsütoloogiline uuring näitab vaid kergeid rakumuutusi, saadetakse naisele järelkontrollikutse.

Kui tsütoloogiline uuring näitab tõsisemaid rakumuutusi (LSIL üle 30-aastaselt naisel, ASC-H, HSIL, AGC, AIS või korduv ASC-US), suunatakse naine kolposkoopilisele uuringule. [68, 77, 79]

Organiseeritud sõeluuringus on lubatud kasutada ka enesevõetavat HPV-testi, mis saadetakse naisele koju siis, kui ta ei ole vaatamata korduskutsele sõeluuringule tulnud [77].

Sõeluuringu tulemuslikkus

Soomes kutsutakse igal aastal organiseeritud programmi raames emakakaelavähi sõeluuringule umbes 250 000 naist [80] ja 2016. a osales uuringus 67,4% sõeluuringukutse saanud naistest [5]. Kõigist sihtrühma naistele tehtud sõeltestidest ligi 40% oli tehtud organiseeritud programmi raames [4].

Emakakaelavähi suremuskordaja oli Soomes 2012. aasta andmeil 1 juht 100 000 inimese kohta ning see on vähenenud keskmiselt 4,1% aastas [69]. Veelgi enam on

Soomes vähenenud esmashaigestumine emakakaelavähki – aastatel 1959–1961 oli see näitaja 15,9 juhtu 100 000 inimese kohta, 2012. aastal 4,3 [4].

5.2.4. Kokkuvõtte sõeluuringute korraldusest

Emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi eesmärkide saavutamise tagab sõeluuringu keskne korraldamine vastava institutsiooni (nn juhtasutuse) kaudu. Sõeluuringuid korraldava asutuse ülesanded on sõeluuringu eesmärkide püstitamine, programmi loomine ning korraldamine, andmete kogumine, hoidmine ja analüüsimine programmi tulemuslikkuse hindamiseks ning epidemioloogilisteks uuringuteks.

Emakakaelavähki haigestumist edukalt ennetanud ja suremust vähendanud riikides (Hollandis, Soomes ja Ühendkuningriigis) analüüsitakse programmi tegevust ja tulemusi põhjalikult ja avaldatakse vastav aruanne regulaarselt – vähemalt kord aastas. Muuhulgas auditeeritakse kõik vähijuhud, et välja selgitada, miks vaatamata programmi olemasolule haigust ennetada ei õnnestunud. Kõigis tulemuslikes programmides töötatakse pidevalt sihtrühma optimaalse hõlmatuse saavutamise ja hoidmise nimel.

5.3. Sõeluuringu korraldus Eestis

Eestis alustati emakakaelavähi sõeluuringu pilootprojektiga 2003. aastal ja rahvastikupõhise sõeluuringuprogrammi jõuti 2006. aastal [81]. Alates 2003. a korraldasid emakakaelavähi sõeluuringut SA Vähi Sõeluuringud koostöös Eesti Haigekassaga. Aastast 2007 on Eesti Haigekassa koostööpartneriks Tervise Arengu Instituut (TAI) ja TAI partneriks kuni 2015. aastani omakorda SA Vähi Sõeluuringud.

2003. aastal kaasati uuringusse kutse alusel 30–40-aastased naised ning uuringumahuks oli kavandatud 10 000 naist. Kutseid saadeti välja 12 960 ja sõeluuringus osales 2808 naist (21,7%). Pilootuuring viidi läbi viies tervishoiuasutuses: Ida-Tallinna Keskhaiglas, Lääne-Tallinna Keskhaiglas, AS Fertilitases, TÜK Naistekliinikus ja Narva Haiglas. Kõik Pap-testid analüüsiti Ida-Tallinna Patoloogiateenistuse laboratooriumis, kus toimus ka testide kvaliteedikontroll.

2004. aastal laienes emakakaelavähi sõeluuringu võimalus kõigisse maakondadesse ja sõeluuringu raames võetud Pap-teste analüüsis seitse laboratooriumi. Sellel aastal ei saadatud sihtrühmale isiklike kutseid, vaid naisi teavitati sõeluuringu vajalikkusest ja uuringuid teostavatest asutustest meedia vahendusel. [82]

2005. aastal korraldati uuringud sarnaselt 2004. aastaga, kaasates 19 tervishoiuasutust ja 7 laboratooriumi üle Eesti. Sõeluuringusse kaasati 25–54-aastased ravikindlustatud naised, osale sihtrühmast saadeti isiklik kutse. Eesti Haigekassa Tartu osakonnas saadeti kõigile Eesti Haigekassa kaudu ravikindlustatud 35- ja 40-aastastele naistele (1965. ja 1970. aasta sünnikohordid) koju infoleht emakakaelavähi kohta ja personaalne kutse uuringus osalemiseks. Teistes piirkondades jätkati teavitamist ja uuringule kutsumist peamiselt meedia vahendusel [83]. Tol aastal osales projektis 6552 naist, sh Eesti Haigekassa Tartu osakonna 7000-st kutsutust 2400 naist. [82]

Tabelis 7 on esitatud aastatel 2006–2018 emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringusse kutsutud sünnikohordid. 2006. ja 2007. aastal kaasati uuringusse viis sünnikohorti (35–55-aastased naised) kõigist maakondadest ja sihtrühmale saadeti posti teel kutse koju. Alates 2008. aastast laiendati sõeluuring 30-aastastele naistele ja tänaseni kutsutakse Eestis emakakaelavähi sõeluuringule 30–55-aastased ravikindlustatud naised iga 5 aasta järel ehk iga naine saab läbida sõeluuringu 6 korda.

Tabel 7. Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringusse kutsutud sünnikohordid Eestis 2006.–2018. a

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1952													
1953													
1954													
1955													
1956													
1957													
1958													
1959													
1960													
1961													
1962													
1963													
1964													
1965													
1966													
1967													
1968													
1969													
1970													
1971													
1972													
1973													

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
1974				■					■				
1975					■					■			
1976						■					■		
1977							■					■	
1978			■					■					■
1979				■					■				
1980					■					■			
1981						■					■		
1982							■					■	
1983								■					■
1984									■				
1985										■			
1986											■		
1987												■	
1988													■

2015. aastal loodi TAI juurde vähi sõeluuringute register, eesmärgiga analüüsida ja regulaarselt hinnata sõeluuringuprogrammide kvaliteeti ja tõhusust vähi ennetuses ja varajases avastamises [84]. Register on digitaalne, tervishoiutöötajatelt laekuvad sõeluuringute andmed registrisse E-tervise infosüsteemi (www.e-tervis.ee) vahendusel ning teistest riiklikest registritest ja andmekogudest (rahvastikuregistrist, surma põhjuste registrist, vähiregistrist, Eesti Haigekassast) automaatsete päringutena üle X-tee andmevahetuskihi [84].

Nimelise kutse sõeluuringu sihtrühma kuuluvale naisele saadab sõeluuringute register postiga rahvastikuregistris olevale aadressile ning samaaegselt saadetakse ka elektroonne kutse E-tervise patsiendiportaali, kus see on nähtav saatekirjade all. Sõeluuringust jäetakse välja naised, kellel puudub ravikindlustus. [85] Samuti ei kutsuta sõeluuringule naisi, kellele on vähiregistri või tervise infosüsteemi andmetel viimase viie aasta jooksul enne sihtrühma loomist diagnoositud häbeme pahaloomuline kasvaja (RHK-10 järgi diagnoosikood C51), tupe pahaloomuline kasvaja (C52), emakakaela pahaloomuline kasvaja (C53), emakakeha pahaloomuline kasvaja (C54), emaka täpsustamata osade pahaloomuline kasvaja (C55), platsenta ehk emakoogi pahaloomuline kasvaja (C58) või emakakaela *carcinoma in situ* (D06) [9; B. Aasmäe, Tervise Arengu Instituut. Isiklik kommunikatsioon. 03.01.2018]. Kutset ei ole võimalik saata naistele, kellel rahvastikuregistris aadress puudub või on mittetäielik [85].

Naiste teavitamisse uuringu vajadusest ja võimalustest peaksid emakakaelavähi sõeluuringute juhendi kohaselt kaasatud olema naistenõuandlad ja perearstid, kellele haigekassa saadab igal aastal I kvartali jooksul info nende nimistu vastaval aastal sõeluuringule kutsutavatest naistest [85].

2016. aastal kuulus sünniaasta järgi emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma ehk elas rahvastikuregistri andmetel alaliselt Eestis 56 606 sihtvanuses naist [86], kellest 269 jäeti sõeluuringust välja seetõttu, et neil oli viimase 5 aasta jooksul juba diagnoositud emakakaelavähk [87]. Lisaks arvati sõeluuringust (kutse saajate) hulgast välja veel 11 465 naist, neist 6065 ravikindlustuse puudumise ning 4338 Pap-testi tegemise tõttu samal aastal enne planeeritavat kutsete väljasaatmist [88]. Mittetäieliku aadressi tõttu ei olnud võimalik kutset saata 518 naisele ning 544 oli kas surnud või Eestist alaliselt lahkunud [88]. Ei ole teada, kui suure osa 2016. aastal enne kutsete väljasaatmist juba Pap-testi teinud 4338 naise puhul oli tegemist oportunistliku uuringuga ning kui paljud teadlikult (vanuse järgi sihtrühma kuuludes) ise sõeluuringule pöördusid. Kokkuvõttes ei saadetud 2016. aastal kutset 20%-le sünniaasta järgi sõeluuringu sihtrühma kuuluvatest naistest.

Kutse emakakaelavähi sõeluuringul osaleda (eesti ja pöördel vene keeles) sisaldab infolehte uuringu vajaduse ja läbiviimise üksikasjadega. Kutsel on märgitud uuringule registreerimise tähtaeg (soovituslikult 1 kuu), kuid registreeruda saab kogu vastava kalendriaasta jooksul. Uuringus osalemiseks ei pea naine kutset ootama jääma – kui tema sünniaasta on vastava aasta kutsesaajate nimekirjas, võib ta helistada sobivaimasse sõeluuringut teostavasse raviasutusse, olenemata haigekassa kindlustuspiirkonnast [85, 89]. Uuringul mitteosalenud naistele saadetakse korduv kutse uuringul osalemiseks sama kalendriaasta novembris-detsembris [85].

Emakakaelavähi sõeluuringu Pap-testi võtab ämmaemand spetsiaalse sõeluuringuvastuvõtu käigus. Sõeluuringu raames võetud Pap-teste analüüsivad kõigi Eesti suuremate haiglate (Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla, Viljandi Haigla) laborid ning SYNLAB ja dr I. Reinmaa labor.

Sõeluuringut viis aastatel 2015–2017 Eestis läbi 21 raviasutust, kellega Eesti Haigekassa sõlmib sellekohased lepingud (vt tabel 8), kus on ette nähtud sõeluuringu testide piirarvud poolaasta kaupa.

Tabel 8. Eesti Haigekassa lepingupartnerid emakakaelavähi sõeluuringu testide teostamiseks aastatel 2015–2017 ja ühe ravijuhu keskmine maksumus 2017. aasta lepingutes [90]

	2015 ravi- juhud	2016 ravi- juhud	2017 ravi- juhud	Ravijuhu maksumus €, 2017
Kõik 21 raviasutust kokku	17 230	16 247	16 391	
<i>Lepingute summad kokku €</i>	<i>293 732</i>	<i>298 450</i>	<i>376 092</i>	
<i>Keskmine ravijuhu maksumus €</i>	<i>17,05</i>	<i>18,37</i>	<i>22,95</i>	
Ida-Tallinna Keskhaigla AS	3200	3170	3929	22,05
Lääne-Tallinna Keskhaigla AS	1200	1200	1144	20,38
Põhja-Eesti Regionaalhaigla SA	495	700	866	27,94
TÜ Kliinikum SA	1800	1689	1501	22,77
Ida-Viru Keskhaigla	394	309	318	18,86
Narva Haigla	1500	1399	1149	21,93
Pärnu Haigla SA	1300	1202	1401	30,70
Läänemaa Haigla SA	233	200	222	22,52
Raplamaa haigla SA	400	388	359	21,39
Hiiumaa Haigla	114	120	125	21,74
Kuressaare Haigla SA	418	412	467	25,08
Jõgeva Haigla SA	153	262	159	21,13
Põlva Haigla AS	184	244	290	27,94
Valga Haigla AS	271	239	235	25,02
Lõuna-Eesti Haigla AS	240	195	205	22,53
Viljandi Haigla SA	248	289	335	23,00
Rakvere Haigla	800	628	513	21,75
Järvamaa Haigla AS	180	153	140	21,69
Fertilitas AS	1200	1056	1023	19,09
Medicum AS	2100	1889	1727	22,12
Arvenos OÜ	800	503	283	17,22

Tabelist nähtub, et ravijuhu keskmise maksumuse vahe eri raviasutustes võib olla kuni kahekordne (min 17 ja max 31 eurot). Selle põhjus ei ole selge, kuid tuleb arvestada, et see mõjutab ilmselt sõeluuringu kättesaadavust ja kvaliteeti raviasutuses.

Eesti Haigekassa planeerib sõeluuringu finantseerimist vastavalt eelmiste aastate lepingute täitmisele ja eeldatavale hõlmatusele. Lepingutes ette nähtud testide koguarv (17 000) katab sihtrühma vajadusest (55 000 naist) kolmandiku. Lepingu piirarvu ületamisel on raviasutusel võimalik taotleda lisalepingut. Raviasutustel on lepingutes piirarvud poolaastate kaupa, samas naistel on vabadus valida kohta, kuhu uuringule pöörduda.

Testitulemuse teatamise viisis lepitakse naisega kokku pärast testi tegemist. Enim levinud praktika järgi helistab naine tulemuste teadasaamiseks teatud kellaajal ja telefonil. Vastuse võib edastada ka kirjalikult, kasutades vastavalt testi tulemusele spetsiaalselt selleks välja töötatud vastusevorme. Uuringuvastus ei sisalda delikaatseid isikuandmeid, vaid üksnes infot, kas naine vajab kordusanalüüsi või täiendavaid uuringuid. Kui Pap-testi ei ole võimalik tõlgendada ehk see osutub mitteadekvaatseks, kutsutakse naine kordustesti tegema. [85]

HPV-testi teevad Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla laborid ja SYNLAB.

Sõeluuringu kulud Eestis

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammi kulud olid 2016. aastal kokku ligi 402 000 eurot.

Eesti Haigekassa tasus 15 893 naisele osutatud sõeluuringuteenuste eest 310 000 eurot [M. Bambus, Eesti Haigekassa. Isiklik kommunikatsioon. 15.11.2017] ja teavituse eest ligikaudu 35 000 eurot [T. Kõiv, Eesti Haigekassa. Isiklik kommunikatsioon. 23.10.2017].

Tervise Arengu Instituudil kulus sõeluuringukutsetele 15 888,51 eurot [M. Jaansoo, Tervise Arengu Instituut. Isiklik kommunikatsioon. 01.02.2018]. Vähi sõeluuringute registri kulud 2016. aastal olid 52 600 eurot, sh personalikulu 45 100 eurot ja majanduskulu (tagasisideüritus andmete esitajatele ning rahvusvahelistest töökoosolekutest osavõtmise) 7500 eurot. Lisaks eraldati registrile 2016. aastal investeerinute eelarvena 70 000 eurot. Neist registri kuludest võib teiste vähisõeluuringute (rinna- ja jämesoolevähk) kõrval emakakaelavähi sõeluuringuga seotuks lugeda kolmandiku ehk ligikaudu 41 000 eurot. [M. Marjamäe, Tervise Arengu Instituut. Isiklik kommunikatsioon. 30.01.2018]

5.4. Sõeluuringu tulemuslikkus Eestis

Poliitikauuringute keskus Praxis koostas 2009. aastal auditi „Emakakaelavähi ennetamise projekt 2003–2008“ [82]. Selleks ajaks oli Eestis sõeluuringus kokku osalenud 38 692 naist ja neist 1691-l olid emakakaelas tuvastatud rakumuutused, st saadud normile mittevastav uuringutulemus. Auditi olulisemateks soovitusteks oli projekti juhtimise osas dokumentatsiooni haldamise täiustamine ja projektis toimivate protsesside kaardistamine. Suurimat lisaväärtust annaks sihtrühma suurendamine ja mittekindlustatud isikute kaasamine sõeluuringusse. Nimetatud ja teisi soovitusi ei ole rakendatud ja sõeluuring on jätkunud senisel kujul.

Viimase 10 aasta jooksul ei ole emakakaelavähi sõeluuringu tulemuslikkust Eestis meetodiliselt hinnatud ja selle kohta ametlikult esitatavad andmed on ebausaldusväärsed. Nimelt oli Eesti Haigekassa aastaaruannete tulemuskaartide alusel emakakaelavähi sõeluuringu hõlmatus 2015. aastal 74,8% ja 2016. aastal 73,5%. Selline kõrge tase on saavutatud nii, et sõeluuringu hõlmatusse arvestatakse nii sõeluuringu kui ka eriarstiabi raames tehtud Pap-testid kolme viimase aasta jooksul, mitte ainult sõeluuringusse kutsumise aastal tehtud ennetuse testid. Taolise arvestuse abil jääb Eesti Haigekassa nõukogule ja avalikkusele mulje, et emakakaelavähi sõeluuring töötab üsna hästi.

Kui tulemuskaardi kõrvale võtta Eesti Haigekassa teenuste tegelik statistika, siis ennetuse koodiga on Pap-testidest ainult 15%, st organiseeritud sõeluuringuprogrammi raames tehtud testid on suures vähemuses võrreldes eriarstiabi raames tehtavate diagnostiliste testidega (vt tabel 9). Tabelis 9 olev rida „Ennetuse arvega isikud“ on kooskõlas Eesti Haigekassa lepingumahutudega (vt tabel 8) ja selle alusel on sihtrühma hõlmatus ligilaudu 25–30%.

Tabel 9. Pap-testide arvud ja emakakaelavähi ennetus Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste statistika alusel aastatel 2010–2016, teenusekoodid 66807, 66809 ja 66811 [91]

	2010	2012	2014	2016
Pap-testide koguarv	310 778	185 747	166 982	144 908
sh ennetuse koodiga*	37 491	21 886	21 047	21 216
Ennetuse osakaal	12%	12%	13%	15%
Ennetuse koodiga arvega isikute arv	–	–	14 560	15 892

*RHK-10 järgi diagnoosikood Z12.4: Eri-sõeluuring emakakaelakasvaja avastamiseks [9]

2015. aastal loodi Eestis vähi sõeluuringute register, mille eesmärk on Vabariigi Valitsuse kinnitatud põhimääruse alusel „vähi sõeluuringute korraldamine, uurin-
gukutsete edastamine ning sõeluuringute käigus tehtud uuringute, saadud uuringu-
andmete ja raviandmete analüüsimine, et tagada sõeluuringute kvaliteet, tõhususe
hindamine ja vähi varajane avastamine ning luua võimalus epidemioloogiliseks
uurimistööks“ [92].

Tegemist on Eesti esimese registriga, kuhu andmed patsientide kohta peaksid kogunema tervise infosüsteemi kaudu, vt registri põhimääruse §11 [92]. Andmete esitaja ja edastaja on määratud järgmiselt:

(1) Tervise infosüsteemi vahendusel esitavad registrile andmed kõik tervishoiu-
teenuse osutajad, kes teevad vastaval aastal sõeluuringu sihtrühma kuuluvale
patsiendile esmased analüüsid või uuringud ning avastatud patoloogia korral
lisauuringud ja ravi.

(2) Registrile edastab §-des 5–8 nimetatud asjakohased andmed tervise infosüsteem.

Vähi sõeluuringute registri esimest ülesannet „vähi sõeluuringute korraldamine“
ei ole põhimääruses avatud ning Tervise Arengu Instituudile (TAI-le) ei ole ühegi
teise õigusaktiga antud volitusi ega juhtimisinstrumente selle ülesande täitmiseks.

Jätkuvalt on Eesti Haigekassa kanda sõeluuringute kommunikatsiooniplaani koos-
tamine, avalik teavitustöö, perearstide informeerimine ning elanikkonna küsi-
mustele vastamine infotelefonil 16363. TAI korraldab koostöös Eesti Vähiliiduga
vähiteemalisi kampaniaid.

Loetletud ülesannetest on register 2017. aastal suuteline edastama uuringukutseid,
kuid mitte analüüsima sõeluuringu toimimist, sest registrisse ei laeku tervise
infosüsteemist andmeid vastavalt ettenähtud andmekoosseisule ja oodatud mahule.
Tabelis 10 on näha, et tervise infosüsteemis kajastuvad andmed vaid 55% uurin-
gul käinute kohta, mistõttu registrit tuleb täiendada andmetega Eesti Haigekassa
andmebaasist.

Tabel 10. Emakakaelavähi sõeluuringu hõlmatus vähi sõeluuringute registri and-
metel [93]

	2015	2016
Sõeluuringu sihtrühm (a)	56 737	56 606
Kutse saadetud (b)	43 103	44 872
Uuringul käinud registri andmetel (c)	14 342	14 019

	2015	2016
Uuringul käinud registri ja Eesti Haigekassa andmetel kokku (d)	26 087	26 030
Sihtrühma hõlmatus registri andmetel (c÷a)	25,4%	24,9%
Sihtrühma hõlmatus registri ja Eesti Haigekassa andmetel kokku (d÷a)	46,0%	46,0%
Sihtrühma hõlmatus (c÷a)	34,1%	32,8%

Aastal 2016 ei saadetud kutseid sihtrühmast 6065 naisele (10,8%), sest neil ei olnud ravikindlustust ja 518 naisele, kelle kohta puudus aadress, samuti 4338 naisele, kes olid enne kutse saatmist juba uuringul käinud. Seega on kõigi organisatsiooniliste möödalaskmiste tulemusena emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma hõlmatus Eestis olnud püsivalt alalävine, st selliselt korraldatud sõeluuringust ei saagi kasu tõusta.

Võrreldes Eesti sõeluuringu tulemusi teiste Euroopa Liidu liikmesriikidega, selgub 2017. aastal koostatud üleeuroopalisest kokkuvõttest, et Eestis osales sõeluuringus (2014. aasta andmeile tuginedes) 57,5% kutse saanud naistest [5], kuid samas oli kõigist sihtrühma naistele tehtud sõeltestidest vaid 20% tehtud organiseeritud programmi raames [4]. Altobelli *et al.* 2010. aasta andmetele tugineva ülevaate kohaselt oli sõeluuringus osalemise määr Eestis 24,4% [69].

Emakakaelavähi suremuse osas eristus Eesti üleeuroopalisel võrdluses enamikust teistest riikidest seetõttu, et suremus ei olnud võrreldes varasemaga (2004 vs. 1970) vähenenud [69] ning esmashaigestumus oli aastaks 2012 võrreldes varasimate kättesaadavate andmetega (1983–1987) oluliselt suurenenud – 14,2-lt juhult 19,9-le juhule 100 000 inimese kohta [4].

6. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusus

Järgnevalt antakse ülevaade emakakaelavähi sõeluuringus kasutatavate testide (HPV- ja Pap-test) kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe uuringutes käsitletakse lisaks esmastesti valikule ka muid sõeluuringut puudutavaid aspekte. Enamasti hinnatakse nendes kulutõhususe uuringutes teatud hulka sõeluuringu strateegiaid, mis on defineeritud esmasuuringu, jätku-uuringute, sõeluuringu intervalli ning sõeluuringuga alustamise ja lõpetamise kaudu. Sel juhul on eesmärgiks pigem sõeluuringu eri strateegiate võrdlemine, mitte ühe sõeluuringu/-testi kulutõhususe võrdlemine teisega.

Raporti eesmärgiks oli võrrelda HPV-testil (tervishoiutöötja võetud või enesevõetud) põhineva emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust Pap-testil põhineva sõeluuringuga (vt lisa 1). Seega kaasati ülevaatesse kõik uuringud, kus hinnati HPV-testi ja Pap-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiate kulusid ja tervisetulemeid eesmärgiga hinnata emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust. Need kulutõhususe uuringud jagunevad võrdlusrühma järgi kolmeks:

- uuringud, kus kõiki autorite välja pakutud võimalikke sõeluuringu strateegiaid (sh HPV-testi ja Pap-testi esmastestina kasutatavad strateegiad) võrreldakse sõeluuringu puudumisega ning leitakse vastavad ICERid;
- uuringud, kus kõiki autorite poolt välja pakutud võimalikke sõeluuringu strateegiaid võrreldakse kehtiva, enamasti mõne Pap-testil põhineva emakakaelavähi sõeluuringu strateegiaga ning leitakse vastavad ICERid;
- uuringud, kus kõik autorite poolt välja pakutud võimalikud sõeluuringu strateegiad (sh HPV-testi ja Pap-testi esmastestina kasutatavad strateegiad) järjestatakse kulude või tulemite järgi kasvavalt. Siis jäetakse analüüsist kõrvale strateegiad, mis on domineeritud teiste strateegiate poolt ning arvutatakse ICERid võrreldes eelmise strateegiaga ainult selliste strateegiate jaoks, mis võiksid olla kulutõhusad. Tihti esitatakse sellisel juhul analüüsi tulemused ainult n-ö võimalike kulutõhusate strateegiate kohta.

Siinsest analüüsist jäeti raporti eesmärgist lähtuvalt välja mitmed emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe uuringud. Väljajätmise põhjuseks ei olnud seejuures uuringute halb kvaliteet, vaid Eesti kontekstis huvi pakkuva võrdluse puudumine. Näiteks jäeti välja uuringud, kus ei olnud ühe sõeluuringu strateegiana konventsionaalset tsütoloogilist uuringut (Pap-testi), vaid HPV-testiga võrreldi vedelikupõhist tsütoloogilist uuringut (LBCd). Samas nendes riikides, kus on juba üle mindud LBCle, võibki peamine küsimus olla HPV-testi kulutõhusus võrdluses LBCga, mitte enam Pap-testiga. Peale selle jäeti välja uuringud, kus ei olnud võimalik võrrelda

Pap-testil ja HPV-testil põhineva sõeluuringu kulusid ja tervisetulemeid omavahel, sest puudus ligipääs algandmetele. Nendel juhtudel on tegemist klassikalise kulutõhususe analüüsi tulemuste esitamise viisiga olukorras, kus võrreldavaid strateegiaid on palju (ja tüüpiliselt emakakaelavähi sõeluuringu kontekstis nii on) ning pigem võib arvata, et selline analüüs on hea kvaliteediga. Siinse raporti eesmärk oli kirjeldada nii tervishoiutöötaja kui ka enesevõetud HPV-testi kulutõhusust emakakaelavähi sõeluuringus, võrreldes neid konventsionaalse Pap-testiga. Enesevõetud HPV-test erineb tervishoiutöötaja võetud testist just tundlikkuse ja spetsiifilisuse, aga ka hinna poolest. Kuna kõik sisendid, sealjuures testide tundlikkus ja spetsiifilisus, ning hinnad sõltuvad alati konkreetsest uuringust, ei ole siinkohal põhjust enesevõetud HPV-testi käsitleda eraldiseisvalt.

Raportisse kaasati kokku kaheksa kulutõhususe artiklit, millest kaks põhinevad TTH raportitel (vt ptk 2).

6.1. Kulutõhususe uuringute kirjeldus

Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 11. Ühes uuringus on eraldi välja toodud, et HPV-testi all mõeldakse enesevõetud testi. Ülejäänud uuringute puhul ei ole testi läbiviijat mainitud ja võib arvata, et tegemist on tervishoiutöötaja võetud testiga. Raportisse kaasatud kaheksast artiklist kolm hindas kulutõhusust Euroopa riikides, kaks Kanadas, üks Iraanis, üks Kolumbias ja üks Lõuna-Aafrika Vabariigis. Lisaks kaasati raportisse Saksamaa ja Kanada TTH raportid, mille mõlema põhjal on avaldatud ka kulutõhususe artiklid, mis kuuluvad nende kaheksa raportisse kaasatud artikli hulka. Seega võivad need TTH raportid anda pigem täiendavat informatsiooni sisendite, eelduste ja tulemuste kohta, mida ei ole artiklites nii detailselt kajastatud, ning need ei ole käsitletavad eraldiseisvate allikatena.

Kulutõhususe hindamiseks on nendes uuringutes kasutatud enamasti Markovi kohortmudelit, ühel juhul ka mikrosimulatsiooni mudelit. Mudelites kasutati kas ühiskonna perspektiivi (neljal juhul) või tervishoiu rahastaja perspektiivi (neljal juhul). Kuna sõeluuringu tulem ilmneb pikema perioodi, tüüpiliselt inimese eluea jooksul, on mudelite ajaperspektiiv oodatav eluiga või jälgitakse inimesi kuni surmani. Enamikes mudelites on tsükli pikkus 1 aasta, ühel juhul ka lühem periood (1 kuu). Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti määruga 3–5% aastas.

Sõeluuringu strateegiate tulemuslikkust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER). Täiendkulu tõhususe määr leiti võrreldes kõiki ülejäänud strateegiaid ühe

konkreetsse strateegiaga (sõeluuringu puudumine, praegune tavapraktika) või võrreldes eelmise strateegiaga, st võrdlusaluse strateegia oli alati erinev. Täiendkulu tõhususe määr esitati enamasti võidetud kvaliteetse eluaasta või võidetud eluaasta kohta. Lisaks esitati mitmes uuringus info ka teiste tulemusnäitajate kohta, näiteks avastatud emakakaelavähi juhtude ja emakakaelavähi surmade kohta.

Tabel 11. Emakakaelavähi kulutõhususe uuringute kirjeldus

Uurimus	Riik	Perspek- tiiv	Mudel	Tsükli pikkus	Ajaperspektiiv	Kulud	Tervise- tulem	Aastane diskon- teerimismäär (kulud/tervise- tulemid)
Nahvijou <i>et al.</i> 2016 [94]	Iraan	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohortmudel	1 aasta	Eluiga	USA dollar	QALY	3%
Östensson <i>et al.</i> 2012 [95]	Rootsi	Ühiskond	Markovi kohortmudel	1 aasta	Kuni 85-aastaseks saamiseni	Euro	LY	3%
van Rosemalen <i>et al.</i> 2011 [96]	Holland	Ühiskond	Mikro-simulatsioonimudel	NA*	Eluiga	Euro	QALY	3%
Sroczyński <i>et al.</i> 2011 [97] ja Saksamaa TTH raport [98]	Saksamaa	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohortmudel	1 aasta	Eluiga	Euro	LY	3%
Vijayaraghavan <i>et al.</i> 2010 [99]	Kanada	Ühiskond	Markovi kohortmudel	1 kuu	Eluiga	Kanada dollar	QALY	5%
Chuck 2010 [100] ja Kanada TTH raport [101]	Kanada	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohortmudel	1 aasta	Kuni 80-aastaseks saamiseni	Kanada dollar	QALY	5%
Vijayaraghavan <i>et al.</i> 2009 [102]	Lõuna-Aafrika Vabariik	Ühiskond	Markovi kohortmudel	?	Eluiga	Lõuna-Aafrika rand	QALY	3%
Andres-Gamboa <i>et al.</i> 2008 [103]	Kolumbia	Tervishoiu rahastaja	Markovi kohortmudel	1 aasta	Eluiga (kuni 76-aastaseks saamiseni)	USA dollar	LY	3%

NA – not applicable; mittekohaldatav

*Mudelis modelleeritakse seisundis viibimise aega, st et ei arvestata üleminekutõenäosustega mingi fikseeritud pikkusega tsükli jooksul

Lühendid: QALY – kvaliteetne eluaasta (ingl quality-adjusted life year); LY – eluaasta (ingl life year)

6.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused

Raportisse kaasatud uuringutes varieerusid nii kulutõhususe hindamise metoodika kui ka vaatlusalused sõeluuringu strateegiad. Kulutõhususe analüüsid oli enamasti eesmärk leida teatud riigi kontekstis kõige kulutõhusam strateegia emakakaelavähi sõeluuringuks, mitte üksnes võrrelda erinevaid sõeluuringuid/-teste omavahel või sõeluuringu puudumisega. Seega vaadatakse kulutõhususe uuringutes lisaks esmastestide valikule ka sõeluuringu intervalle, jätku-uuringuid jms ning ühes uurin-gus hinnatud strateegiate arv võib olla ka üle 20. Tabelis 12 on esitatud siinsesse raportisse kaasatud uuringute peamised tulemused baasstsenaariumi tingimustes. Tabelis on toodud info võrreldavate strateegiate kohta, vastavad tervisetulemid (emakakaelavähi juhud, eluaastad, QALYd) ja kulud ning tulemused ja järeldused.

Kulutõhususe uuringutes leiti, et võrreldes sõeluuringu puudumisega vähendaks mistahes sõeluuringu strateegia emakakaelavähi juhte. Sõeluuringu olemasolul on suurem tõenäosus, et emakakaela muutused avastatakse enne nende vähiks arenemist. Üldiselt võib paralleelselt suurenedavastatud vähieelsete seisundite (CIN 1–3) arv, kuid seda uuringute tulemustes ei kajastatud. Samuti mõjutab avastatud vähijuhtude arvu sõeluuringu intervall. Naiste sagedasem testimine võimaldab paremini jälgida ja diagnoosida kõiki muutusi, lisaks kiiremini diagnoosida neid muutusi, mis testide tundlikkuse tõttu on varasemalt jäänud avastama. Kulutõhususe uuringutes leiti, et mida sagedamini (st lühema intervalliga) ja mida rohkem eluea jooksul sõeluuringut korratakse, seda vähem emakakaelavähke avastatakse. See viitab samuti sellele, et võimalikud emakakaela muutused avastatakse sel juhul enne nende vähiks arenemist. Teaduskirjanduse põhjal (vt ptk 5.1) on soovituslik sõeluuringu intervall tsütoloogilise uuringu kasutamisel 3–5-aastat ning HPV-testi korral vähemalt 5 aastat (vanemates vanuserühmades kuni 10 aastat) [3]. Kulutõhu-suse uuringute tulemuste põhjal saab öelda ka, et sama sõeluuringu intervalli korral võiks HPV-testil põhinev sõeluuring võrreldes Pap-testil põhineva sõeluuringuga vähendada emakakaelavähki haigestumust.

Peale selle hinnati uuringutes erinevate strateegiate lõikes elatud eluaastaid või kvaliteetseid eluaastaid. Tulemusi esitati nii absoluutarvudes kui ka tervisevõiduna. Kulutõhususe uuringutes leiti, et võrreldes sõeluuringu puudumisega kaasneks mis-tahes sõeluuringu strateegiaga rohkem (kvaliteetseid) eluaastaid, sealjuures sama sõeluuringu intervalli korral võiks HPV-testil põhineva sõeluuringuga kaasneda rohkem (kvaliteetseid) eluaastaid kui Pap-testil põhineva sõeluuringuga. Kuna uuringutes leiti, et sõeluuringu intervall mõjutab avastatud vähijuhtude arvu, mõju-tab see ka elatud eluaastaid ja kvaliteetseid eluaastaid. Kulutõhususe uuringutest on näha, et kui sõeluuringu intervall on lühem või sõeluuringu kordasid on elu

jooksul rohkem, saavutati rohkem nii eluaastaid kui ka kvaliteetseid eluaastaid. Lühem intervall ei pruugi sealjuures alati tähendada rohkem sõeluuringu kordasid elu jooksul. Kui näiteks võrrelda kahte strateegiat, kus esimeses on sõeluuringu intervall 4 aastat ja sõeluuring toimub vanuses 30, 34, 38 ja 42 ning teises strateegias on sõeluuringu intervall 5 aastat, aga sõeluuring toimub vanuses 30, 35, 40, 45, 50, siis esimesel juhul on sõeluuringu kordasid inimese elu jooksul vähem. Ühelt poolt võiks emakakaelavähi juhtude arvu vähenemisega väheneda ka emakakaelavähi surmade arv ning see mõjutab nii elatud eluaastaid kui ka kvaliteetseid eluaastaid. Teiselt poolt võib tulemuste põhjal arvata, et emakakaelavähi juhtude ärahoidmisega kaasnev võit elukvaliteedis on suurem kui vähieelsete seisundite ülediagnoosimisest tulenev elukvaliteedi halvenemine.

Kulusid hinnati uuringutes erinevates valuutades ning vaadeldi erinevaid perspektiive. Samas on näha, et sõeluuringu rakendamine on kallim kui sõeluuringu puudumine ja sõeluuringu kogukulu on seda suurem, mida lühem on sõeluuringu intervall või mida rohkem on sõeluuringu kordasid elu jooksul. Enamasti leiti, et sama sõeluuringu intervalli korral võiks HPV-testil põhinev sõeluuring olla kogukuludelt kallim kui Pap-testil põhinev sõeluuring.

Kokkuvõttes leiti, et sama sõeluuringu intervalli korral võiks HPV-testil põhinev sõeluuring olla kallim ja efektiivsem kui Pap-testil põhinev sõeluuring. Mitmete erinevate strateegiatega hulgast kõige kulutõhusamat valides jõuti kaheksast uuringust seitsmes järeldusele, et kulutõhus sekkumine võiks olla mõni HPV-testi (enamasti vaatasid autorid erinevaid HPV-testil põhinevaid strateegiaid ja need varieerusid ka uuringute lõikes) esmastestina kasutatav emakakaelavähi sõeluuring. Emakakaelavähi sõeluuringus konventsionaalse Pap-testi ja enesevõetud HPV-testi kulutõhusust hinnati ühes uuringus. Seal jõuti järeldusele, et enesetestimine HPV suhtes võiks Rootsis olla kulutõhus.

Tabel 12. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe uuringute tervisetulemid, kulud ja tulemused

Uurimus	Sõeluuringu strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused
Nahvijou <i>et al.</i> 2016 [94]	1) Pap-test 2) HPV-test Uuringus võrreldi 11 võimalikku sõeluuringu strateegiat. Sõeluuringuga alustamise vanuse varieerus vahemikus 21–35 aastat ja võimalikud sõeluuringu intervallid olid 3, 5, ja 10 aastat. Sõeluuring lõpetati 65-aastastel naistel.	Sõeluuringu puudumisel elasid naised 24,406 QALYt. Sõeluuringuga elati 24,409–24,414 QALYt. Sõeluuringu puudumisel oleks kokku 1321 emakakaelavähi juhtu. Sõeluuringuga väheneks emakakaelavähi juhtude arv kuni 184-ni (Pap-test alates 21. eluaastast 3-aastase intervalliga). Võrreldes HPV-testi ja Pap-testi 30-aastastel naistel 5-aastase intervalliga, oleks emakakaelavähi juhte vastavalt 259 ja 281. Samas näiteks Pap-testil põhineva emakakaelavähi sõeluuringu korral 30-aastastel naistel intervalliga 3 aastat, oleks 208 vähijuhtu. Võit tervisetulemis oli suurem kui sõeluuringu intervall oli lühem ja sõeluuringuga alustati nooremalt.	Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 13,93 USA dollarit. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral jäi kulu vahemikku 42,89–192,04 USA dollarit. Kulud olid suuremad kui sõeluuringu intervall oli lühem ja sõeluuringuga alustati nooremalt.	Kõige kulutõhusamaks strateegiaks loeti võrreldes sõeluuringu puudumisega HPV-testil põhinevat sõeluuringut 35-aastastel naistel 10-aastase intervalliga (ICER = 8875 USA dollarit QALY kohta). Sel juhul saavutati 24,409 QALYt kuluga 42,89 USA dollarit.
Östensson <i>et al.</i> 2013 [95]	1) Pap-test 2) HPV-test (enesevõetud) Strateegiate jaoks varieeriti lisaks sõeluuringu intervalli (2, 3, 5 või 3/5 aastat).	Sõeluuringu puudumisel elasid naised 28,7135 diskonteeritud eluaastat (LY). Erinevate sõeluuringu strateegiate korral elasid naised 28,7331–28,7400 diskonteeritud eluaastat (LY). Sõeluuring Pap-testiga vähendas võrreldes sõeluuringu puudumisega riski haigestuda emakakaelavähki 48,1–65,1%, sõeluuring HPV-testiga alates 35. eluaastast 56,0–85,1%. Sama sõeluuringu intervalli juures vähendab HPV-testi kasutamine sõeluuringu emakakaelavähi haigestumise riski rohkem kui Pap-testi kasutamine.	Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 303 eurot. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral jäi kulu vahemikku 1151–1918 eurot.	Sõltuvalt sõeluuringu intervallist varieerusid efektiivseks loetud sõeluuringu strateegiatest HPV-testil põhineva sõeluuringu ICERid vahemikus 43 000 – 180 000 eurot võidetud LY kohta võrreldes järjestikuseid programme. Enesetestimine HPV suhtes võiks Rootsisis olla kulutõhus.

Uurimus	Sõeluuringu strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused
van Rosmalen <i>et al.</i> 2012 [96]	<p>1) tsütoloogiline uuring</p> <p>2) HPV-test</p> <p>Kui esmastestina kasutati tsütoloogilist uuringut, siis vaadeldi olukorda, kus jätkuuring oli kas samuti tsütoloogiline uuring või HPV-test; HPV-testil põhineva sõeluuringu jaoks eeldati, et jätkuuring on tsütoloogiline uuring.</p> <p>Kõikide strateegiate jaoks varieeriti sõeluuringu kordasid (eluea jooksul 3–10), sõeluuringu intervalli (3–10 aastat), sõeluuringuga alustamise vanust (25, 27, 30 või 32) ning tsütoloogilist testi (Pap-test või LBC).</p>	<p>Efektiivseks loetud sõeluuringu strateegiatest saavutati HPV-testil põhineva sõeluuringuga 695–1006 QALYt 100 000 naise kohta ja tsütoloogilise uuringu põhise sõeluuringuga 501–618 QALYt 100 000 naise kohta (diskonteeritud).</p> <p>Sõeluuringu kordade arvu suurenemisega väheneks prognoositav emakakaelavähi juhtude arv. Võrreldes tsütoloogilisel uuringul ja HPV-testil põhinevat sõeluuringut, võiks sama intervalliga ja sama sõeluuringu kordade arvuga strateegiate võrdluses HPV testiga uuringu tulemusel esineda mõnevõrra vähem emakakaelavähi juhte.</p> <p>Efektiivseks loetud sõeluuringu strateegiatest oleks kolme sõeluuringu korra puhul tsütoloogilisel uuringul põhineva sõeluuringuga 389–415 ja HPV-testil põhineva sõeluuringuga 362–366 emakakaelavähki 100 000 naise kohta. Lisaks leiti, et sõeluuringu kordade arvu kasvuga väheneb avastatud emakakaelavähi juhtude arv.</p>	<p>Efektiivseks loetud sõeluuringu strateegiatest varieerusid HPV-testil põhineva sõeluuringu kulud vahemikus 3,1–14,6 mln eurot 100 000 naise kohta. Tsütoloogilisel uuringul põhineva sõeluuringu korral olid kulud vahemikus 1,8–2,4 mln eurot.</p>	<p>Efektiivseks loetud sõeluuringu strateegiatest HPV-testil põhineva sõeluuringu ICERid varieerusid vahemikus 9558 – 122 508 eurot QALY kohta võrreldes järjestikuseid programme. Tsütoloogilisel testil põhinev sõeluuring oli kulutõhus ainult maksevalmiduse juures 7000 eurot QALY kohta. Alla 32-aastaste naiste jaoks oli tsütoloogilisel testil põhinev sõeluuring kulutõhusam kui HPV-testil põhinev sõeluuring.</p> <p>Kõikides kulutõhusates strateegiates kasutati tsütoloogilistest uuringutest Pap-testi.</p> <p>Sõeluuringu intervalli pikendamine ja HPV-testile üleminek võib muuta sõeluuringut efektiivsemaks ja vähendada kulusid.</p>
Sroczyński <i>et al.</i> 2010 [98] ja Saksamaa TTH raport [98]	<p>1) Sõeluuring puudub</p> <p>2) Pap-test</p> <p>3) HPV-test</p> <p>4) Kombineeritud Pap-test ja HPV-test</p> <p>Uuringus võrreldi 18 võimalikku sõeluuringu strateegiat. Strateegiate jaoks varieeriti lisaks sõeluuringu intervalli (1, 2, 5 või 10 aastat) ja jätku-uuringuid.</p>	<p>Sõeluuringu puudumisel elasid naised 28,83 diskonteeritud eluaastat (LY). Erinevate sõeluuringu strateegiate korral elasid naised 28,86–28,88 diskonteeritud eluaastat (LY).</p> <p>Kõigi sõeluuringu strateegiate jaoks leiti, et sõeluuringus 1-aastase intervalliga on emakakaelavähi juhtude arv 100 000 naiste kohta väiksem kui 2- või 3-aastase intervalliga, st sõeluuringu kordade arvu sagenemisega väheneks prognoositav emakakaelavähi juhtude arv. Võrreldes Pap- ja HPV-testil põhinevat sõeluuringut omavahel, võiks sama intervalliga ja sama sõeluuringu kordade arvuga strateegiate võrdluses HPV-testil põhineva sõeluuringu tulemusel esineda mõnevõrra vähem emakakaelavähi juhte. Võrreldes HPV-testi ja Pap-testi 5-aastase intervalliga, oleks emakakaelavähi juhte vastavalt 867 ja 1450 100 000 naise kohta.</p>	<p>Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 87 eurot. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral jäi kulu vahemikku 159–637 eurot.</p>	<p>HPV-testil põhinev sõeluuring on efektiivsem kui Pap-testil põhinev sõeluuring. ICER jäi vahemikku 2600 (Pap-test 5-aastase intervalliga) – 155 500 (iga-aastane HPV-test alates 30. eluaastast, enne seda Pap-test) eurot võidetud eluaasta kohta.</p> <p>HPV-testil põhinev sõeluuring on efektiivsem kui Pap-testil põhinev sõeluuring ja võib olla kulutõhus, kui sõeluuringu intervall on 2 aastat (ICER = 28 400 eurot võidetud eluaasta kohta) või pikem.</p>

Uurimus	Sõeluuringu strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused
Vijayaraghavan <i>et al.</i> 2010 [99]	1) Sõeluuring puudub 2) Pap-test 3) HPV-test 4) Kombineeritud Pap-test ja HPV-test Uuringus võrreldi 8 võimalikku sõeluuringu strateegiat. Strateegiate jaoks varieeriti lisaks sõeluuringu intervalli (1 või 3) ja jätku-uuringuid.	Sõeluuringu puudumisel elasid naised 17,7817 diskonteeritud kvaliteediga kohandatud eluaastat (QALE; ingl <i>quality-adjusted life expectancy</i>). Erinevate sõeluuringu strateegiate korral elasid naised 17,8196–17,8272 diskonteeritud kvaliteediga kohandatud eluaastat (QALE). Pap-testil põhinev sõeluuring vähendas võrreldes sõeluuringu puudumisega emakakaelavähi avaldumust 74–85%, HPV-testil põhinev sõeluuring 87–89%.	Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 368 Kanada dollarit. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral jäi kulu vahemikku 753–930 Kanada dollarit.	Võrreldes sõeluuringu puudumisega jäid ICERid erinevate sõeluuringu strateegiate korral vahemikku 9616 – 12 397 Kanada dollarit QALY kohta. Kõik HPV-testil põhinevad sõeluuringu strateegiad domineerisid iga-aastase Pap-testimise üle ja vähendasid kulusid 9–13%. Kõige efektiivsem oli strateegia, kus nii esmas- kui ka jätku-uuringuna kasutati HPV-testi.
Chuck 2010 [100] ja Kanada TTH raport [101]	1) Pap-test 2) LBC 3) HPV-test Strateegiate jaoks varieeriti lisaks sõeluuringu intervalli (1, 2 või 3 aastat) ja jätku-uuringuid.	Kõikide sõeluuringu intervallide korral leiti, et võrreldes Pap-testi-põhise sõeluuringuga, kus jätku-uuring oli ka Pap-test, saavutati kõikide HPV-testi esmastestina kasutatavate strateegiate korral vähem QALYsid ja esines rohkem emakakaelavähke ja emakakaelavähi surmasid. Sellele järgnesid strateegiad, kus esmastestina kasutati Pap-testi (jätku-uuringuna HPV-test) ning LBC-testi esmastestina.	Kõikide sõeluuringu strateegiate korral oli kulu seda suurem, mida sagedasem oli sõeluuring.	Kõige kulutõhusamaks alternatiiviks võiks olla Pap-testil põhinev sõeluuring, kus jätkuuringuks on Pap-test või HPV-test (viimane tehakse ASC-Use korral üle 30-aastastele naistele).
Vijayaraghavan <i>et al.</i> 2009 [102]	1) Sõeluuring puudub 2) Pap-test 3) HPV-test 4) Kombineeritud Pap-test ja HPV-test Uuringus võrreldi 6 võimalikku sõeluuringu strateegiat. Strateegiate jaoks varieeriti lisaks jätku-uuringuid (Pap-testi korral kas uus Pap-test või HPV-test ja HPV-testi korral kas Pap-test või kolposkoopia).	Sõeluuringu puudumisel elasid naised 23,6811 diskonteeritud kvaliteetset eluaastat. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral elasid naised 23,6924–23,7318 diskonteeritud kvaliteetset eluaastat. Sõeluuringu puudumisel oleks Quebecis aastas 1282 emakakaelavähi juhtu. Sõeluuringuga väheneks emakakaelavähi juhtude arv kuni 145-ni (HPV-test). Sõeluuringu kordade sagenemisega väheneks prognoositav emakakaelavähi juhtude arv. 3-aastase intervalli korral oleks Pap-testi-põhise sõeluuringuga (jätkuuring HPV-test) 291 vähijuhtu ja HPV-testil põhineva sõeluuringuga (jätku-uuring Pap-test) 163 vähijuhtu.	Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 91 767 Lõuna-Aafrika randi. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral jäi kulu vahemikku 92 185 – 92 557 Lõuna-Aafrika randi.	Võrreldes sõeluuringu puudumisega jäid ICERid sõltuvalt sõeluuringu strateegiast vahemikku 13 270 – 41 977 Lõuna-Aafrika randi QALY kohta.

Uurimus	Sõeluuringu strateegiad	Tervisetulemid	Kulud	Tulemused
Andres-Gamboa <i>et al.</i> 2008 [103]	<p>1) Sõeluuring puudub</p> <p>2) Pap-test</p> <p>3) HPV-test</p> <p>Uuringus võrreldi 5 võimalikku sõeluuringu strateegiat. Strateegiate jaoks varieeriti lisaks sõeluuringu intervalli.</p>	<p>Sõeluuringu puudumisel elasid naised 28,4 diskonteeritud eluaastat. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral elasid naised 28,5–32,1 diskonteeritud eluaastat. Sealjuures HPV-testil põhinevad sõeluuringu strateegiad olid efektiivsemad kui Pap-testil põhinevad sõeluuringu strateegiad.</p>	<p>Sõeluuringu puudumisel oli kulu naise kohta 223 USA dollarit. Erinevate sõeluuringu strateegiate korral oli kulu 491–715 USA dollarit, sealjuures odavam oli neist HPV-test 5-aastase intervalliga ja kalleim HPV-test 3-aastase intervalliga.</p>	<p>HPV-testil põhinev sõeluuring on Kolumbias kulutõhus alternatiiv.</p>

6.3. Kulutõhususe uuringute kokkuvõte

Kulutõhususe uuringutes vaadatakse enamasti lisaks esmastestide valikule ka erinevaid sõeluuringu intervalle, jätku-uuringuid jms ning võrreldavate strateegiate arv ühes uuringus võib olla suurem kui 20. Seega ei saa ICERite põhjal teha üheseid järeldusi. Samuti ei ole eri uuringutes leitud ICERid omavahel võrreldavad. Samas saab nende uuringute põhjal teha üldisi järeldusi sõeluuringu sageduse ja esmastesti mõju kohta kuludele ja tervisetulemitele.

Kulutõhususe uuringutest selgub, et võrreldes sõeluuringu puudumisega on igasugune sõeluuring kallim ja ka efektiivsem. Kulutõhususe uuringutest tuleb välja, et rohkem eluaastaid ja kvaliteetseid eluaastaid saavutatakse sõeluuringutega, mille intervall on lühem või osalemise kordasid on elu jooksul rohkem.

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringu kulutõhususe uuringute ülevaatesse kaasati teaduskirjanduse otsingu tulemusel kaheksa varasemat uuringut. Neist seitsme põhjal saab hinnata tervisemõju võrreldes sõeluuringu puudumisega, neist nelja uuringu põhjal kvaliteetsetes eluaastates (QALYdes) ja kolme uuringu põhjal eluaastates (LY). Nelja uuringu põhjal andis Pap-testil põhinev sõeluuring võrreldes sõeluuringu puudumisega võidu 0,003–0,0453 QALYt ja HPV-testil põhinev sõeluuring 0,003–0,0455 QALYt. Kolme uuringu järgi andis Pap-testil põhinev sõeluuring võrreldes sõeluuringu puudumisega võidu 0,0205–0,2 eluaastat ja HPV-testil põhinev sõeluuring 0,0196–3,7 eluaastat. Samuti leiti, et sama sõeluuringu intervalli korral on HPV-testil põhinev sõeluuring kallim kui Pap-testil põhinev sõeluuring. Kokkuvõttes jõudsid autorid seitsmes uuringus kaheksast järeldusele, et erinevatest kulutõhusatest strateegiatest annab suurima tervisevõidu mõni HPV-testil põhinev sõeluuringu strateegia (iga riigi jaoks oli täpsem määratlus erinev ja sõltus ka maksevalmidusest).

7. Sõeluuringu kulutõhusus Eestis

7.1. Kulutõhususe hindamise eesmärk

Kulutõhususe hindamise eesmärk on hinnata Pap- ja HPV-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiatega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Kulude identifitseerimisel lähtuti raportis tervishoiuteenuse rahastaja perspektiivist.

Kulutõhususe analüüsis on hinnatud järgmisi aspekte:

- ära hoitud haigusjuhud (emakakaelavähi eelsed seisundid ja emakakaelavähi juhud);
- ära hoitud emakakaelavähi surmad;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- emakakaelavähi sõeluuringu ja raviga seotud kulud.

Kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana (ICER) kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta.

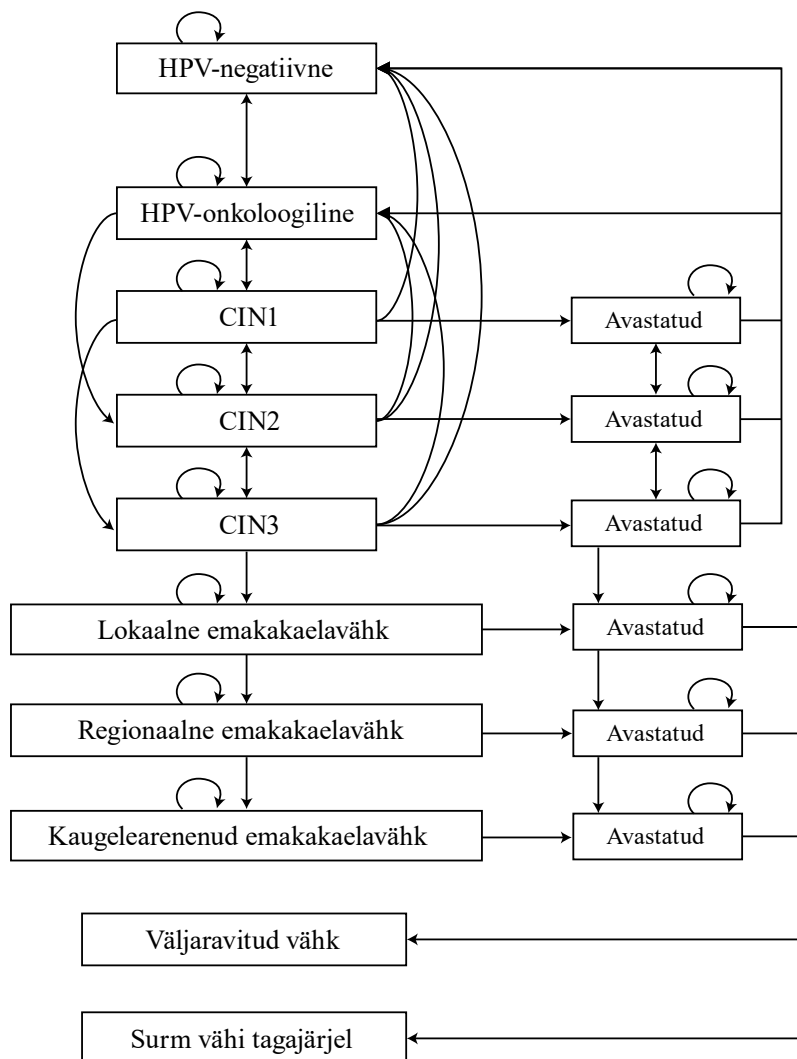
Kuna kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, teostakse lisaks baasstsenaariumile ka tundlikkuse analüüs. Tundlikkuse analüüsi (ingl *sensitivity analysis*) abil hinnatakse, kas ja kui palju sõltuvad majandusliku hindamise tulemused kasutatud eeldusest ja sisenditest. Määramatus (ingl *uncertainty*) kulutõhususe hinnangus võib olla põhjustatud kas mudeli sisendparameetrite varieeruvusest (ingl *parameter uncertainty*) või mudeli struktuuri valikust ja tehtud eeldustest (ingl *model uncertainty*).

7.2. Mudeli struktuur

Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse Markovi kohortmudelit, mida iseloomustab uuritavate jaotamine üksteist välistavate tervise-seisundite vahel vastavalt haiguse arengu etapile ja rakendatavatele ravimeetoditele. Kulude ja tervisetulemite modelleerimine Markovi mudeliga võimaldab seostada tehtud kulutused saavutatud tervisetulemitega. Mudelis hinnatakse rahvastikupõhise Pap- või HPV-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiatega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Markovi ahela alguses on rühm inimesi ehk kohort, kes hakkavad vastavalt kindlaks määratud ülemineku-tõenäosustele liikuma läbi valitud tervise seisundite. See protsess toimub kindlaks määratud ajaperioodi jooksul ja seisunditega, milles isik perioodi jooksul viibib, saab seostada nendes olemise väärtused – kulud ja tulemid. Kohordi liikumisel

läbi Markovi ahela tervisetulemid ja kulud kumuleeruvad. Tulemusena leitakse otsusega kaasnevad kvaliteetsed eluaastad ja kulu ning täiendkulu tõhususe määr.

Kulutõhususe mudel konstrueeriti programmis TreeAge Pro 2017 (TreeAge Software Inc). Mudeli struktuuri ning terviseseisundite valikul lähtuti teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe uuringutest. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe mudelid koosnevad üldiselt kahest osast – HPV nakkuse loomulik kulg ning HPV-st põhjustatud terviseseisundite avastamine, mis võib toimuda sõeluuringu käigus või sümptomite avaldumisel. Kuna varasemalt on HPV nakkuse loomulikku kulgu Eestis modelleeritud kahes HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe uuringus [11, 28], on need mudelid koos sisenditega aluseks ka siinses analüüsis. Võrreldes HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe mudelitega, on siinses analüüsis teemast lähtuvalt detailsemalt modelleeritud emakakaelavähi avastamist (sh valikuid emakakaelavähi sõeluuringus). Markovi kohortmudeli lihtsustatud struktuur on esitatud joonisel 3. Mudeli sisendid põhinevad samuti teaduskirjandusel ja Eesti andmetel.



Joonis 3. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe mudeli lihtsustatud struktuur

Mudelis on haigus jagatud seitsmeks järjestikuseks seisundiks: suure onkogeense riskiga HPV nakkus (väikese onkogeense riskiga HPV nakkust ei modelleerita), emakakaelavähi eelsed seisundid (CIN 1–3) ning emakakaelavähk (lokaalne, regionaalne, kaugele arenenud). Mudelis eeldatakse, et nii CIN 1–3 kui ka emakakaelavähi korral esineb ka HPV nakkus. Mõningatel juhtudel võib kerge astme düsplaasia (CIN 1) esineda ka ilma HPV-infektsioonita. Samas suur osa kerge astme düsplaasiatest ei vaja kohe ravi ja suurel osal naistest taanduvad need iseeneslikult. Lisaks ei progresseeru kerge astme düsplaasia kunagi emakakaelavähiks ning seega ei ole põhjust arvata, et see eeldus mõjutaks oluliselt analüüsi tulemusi.

Vähieelsed seisundid (CIN 1–3) ja emakakaelavähk võidakse avastada sõeluuringu käigus, sealjuures arvestatakse mudelis nii süstemaatilise kui ka oportunistliku (ehk pöördumisel teostatud) testimisega. Lisaks võidakse vähk avastada sümptomite avaldumisel.

7.3. Mudeli eeldused ja sisendid

Mudeli sisendite valikul lähtuti Eesti ja teaduskirjanduse andmetest. Kõiki mudelis leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse baasstsenaariumis 5% aastas. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse ka väiksema diskonteerimismäära (3%) mõju analüüsi tulemustele.

7.3.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Eesti HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe raportites [11, 28] jälgiti HPV nakkuse loomulikku kulgu alates 12. eluaastast. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe hindamisel on olulised kulud ja tervisetulemid, mis tekivad alates sõeluuringuga alustamise vanusest. Riigiti võib emakakaelavähi sõeluuringuga alustamise vanus varieeruda, kuid Eestis alustatakse sõeluuringuga 30-aastaselt ja seda eeldatakse ka kõikide kulutõhususe analüüsis vaadeldud strateegiate jaoks. Analüüsis hinnatakse emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust HPV vastu mittevaktsineeritute kohordis.

Sõeluuringu tulem ilmneb pikema perioodi, tüüpiliselt patsiendi eluea jooksul. Kuna mudeli struktuuri ja sisendite valikul lähtuti varasematest kulutõhususe mudelitest, jälgitakse mudeli baasstsenaariumis hüpoteetilist 12-aastaste HPV vastu vaktsineerimata tüdrukute kohorti 100-aastaseks saamiseni, kuid tervisetulemeid ja kulusid arvestatakse alates 30. eluaastast. Sarnast metoodikat, kus kulusid ja

tervisetulemeid hinnati alates sõeluuringuga alustamise vanusest, kuid HPV nakuse loomulikku kulgu simuleeriti nooremast vanusest, on kasutatud ka Berkhofi *et al.* [104] kulutõhususe uuringus.

7.3.2. Terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused

Simulatsiooni alguses jaguneb modelleeritav kohort terviseseisundite vahel (vt mudeli kirjeldust ptk 7.2). Analüüsis eeldatakse sarnaselt HPV-vastase vaktsineerimise raportitele [11, 28], et 12-aastaste tüdrukutest on HPV suure onkogeense riskiga tüüpidega nakatunud 4,2% ja ülejäänud on HPV negatiivsed.

Terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused kirjeldavad haiguse loomulikku kulgu ilma sekkumiseta. Emakakaelavähi loomulikku kulgu jälgitakse mudelis aastaste tsüklite kaupa. Siinses raportis lähtuti mudeli üleminekutõenäosuste valikul Eesti HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe raportites [11, 28]. Teatud seisundite puhul rakendati võrreldes varasemate raportitega täiendavat kalibreerimist. Haigestumistõenäosuste kalibreerimisel võeti võrdluseks andmed HPV levimuse kohta Eestis [15] ning uuemad avaldumus- ja suremuskordajad Eesti Vähiregistri ja Eesti Statistikaameti andmebaasidest [105, 106]. Emakakaelavähi progresseerumise tõenäosuste jaoks kasutati uuemaid andmeid mujal maailmas avaldatud kulutõhususe uuringutest.

Mudelis kasutatavad aastased terviseseisunditevahelised üleminekutõenäosused koos allikatega on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused seisundite lõikes ühe aasta jooksul

Seisund	Üleminekutõenäosus*	Allikas
HPV-negatiivne (HPV-neg)		
HPV-neg → HPV-onkoloogiline (onk)	0–0,220	Kalibreeritud Eesti HPV levimusele [15]
HPV-onk		
HPV-onk → HPV-neg	0,068–0,552	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [107]
HPV-onk → CIN 1	0,083	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
HPV-onk → CIN 2	0–0,013	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 1		
CIN 1 → CIN 2	0–0,149	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]

Seisund	Ülemineku- tõenäosus*	Allikas
CIN 1 → CIN 3	0–0,030	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 1 → HPV-neg	0–0,202	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 1 → HPV-onk	0–0,023	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 2		
CIN 2 → CIN 3	0–0,106	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 2 → HPV-neg	0,171	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [107]
CIN 2 → HPV-onk	0,019	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [107]
CIN 2 → CIN 1	0,242	Obradovic <i>et al.</i> 2010 [108]
CIN 3		
CIN 3 → lokaalne vähk	0,010–0,095	Kalibreeritud 2012.–2015. aasta haigestumuse ja 2014.–2016. aasta suremuse andmetele [105, 106]
CIN 3 → HPV-neg/HPV-onk	0–0,007	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [107]
CIN 3 → CIN 2	0,014	Kulasingam <i>et al.</i> 2008 [107]
Emakakaelavähk		
Lokaalne → regionaalne vähk	0,293	Sroczynski <i>et al.</i> [97]
Regionaalne → kaugemale arenenud vähk	0,313	Sroczynski <i>et al.</i> [97]

*Vahemikud tähistavad vanusespetsiifilisi üleminekutõenäosuseid

Emakakaelavähi avastamise puhul arvestati ka sümptomite avaldumise tõenäosusega. Raportis eeldatakse, et sümptomid esinevad lokaalse emakakaelavähi puhul 14,1%-l, regionaalse vähi puhul 38,2%-l ning kaugemale arenenud vähi puhul 86,7%-l haigestunutest [107–109].

7.3.3. Emakakaelavähi sõeluuring

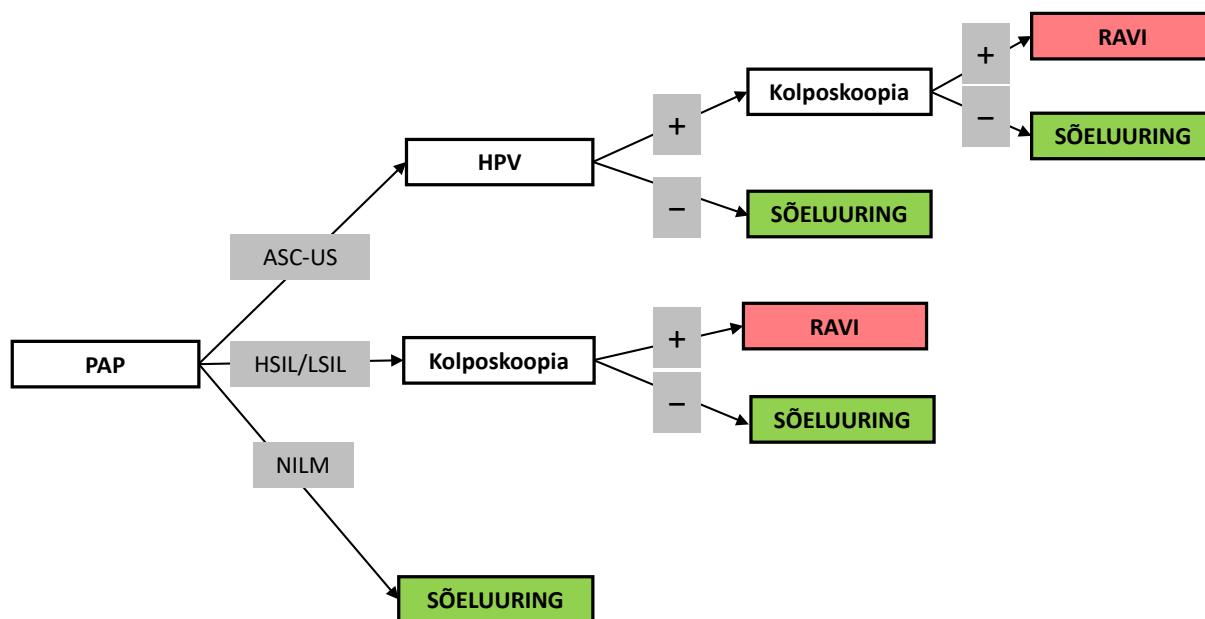
Analüüsis hinnatakse Pap- ja HPV-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiatega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Lisaks eeldatakse mudelis, et nii Pap- kui ka HPV-testil põhineva sõeluuringu puhul toimub paralleelselt ka oportunistlik Pap-testil põhinev testimine. Oportunistliku testimise korral on jätku-uuringute valikud samasugused kui Pap-testil põhineval organiseeritud sõeluuringul.

Sõeluuringu esmastestid

Pap-testi jaoks kogutakse emakakaela pinnalt ja kaelakanalist epiteelrakke, mida töödeldakse ning seejärel vaadeldakse mikroskoobis. Eestis on kasutusel Pap-testi vastuse hindamiseks Bethesda süsteem. Bethesda süsteem on emakakaela ja tupe tsütoloogiliste diagnooside kirjeldamise süsteem. Bethesda süsteem eristab normipärased leiud (NILM), kindlaks määramata tähendusega atüüpilised rakud (ASC-US) ning muud rakulised muutused (HSIL, LSIL jne).

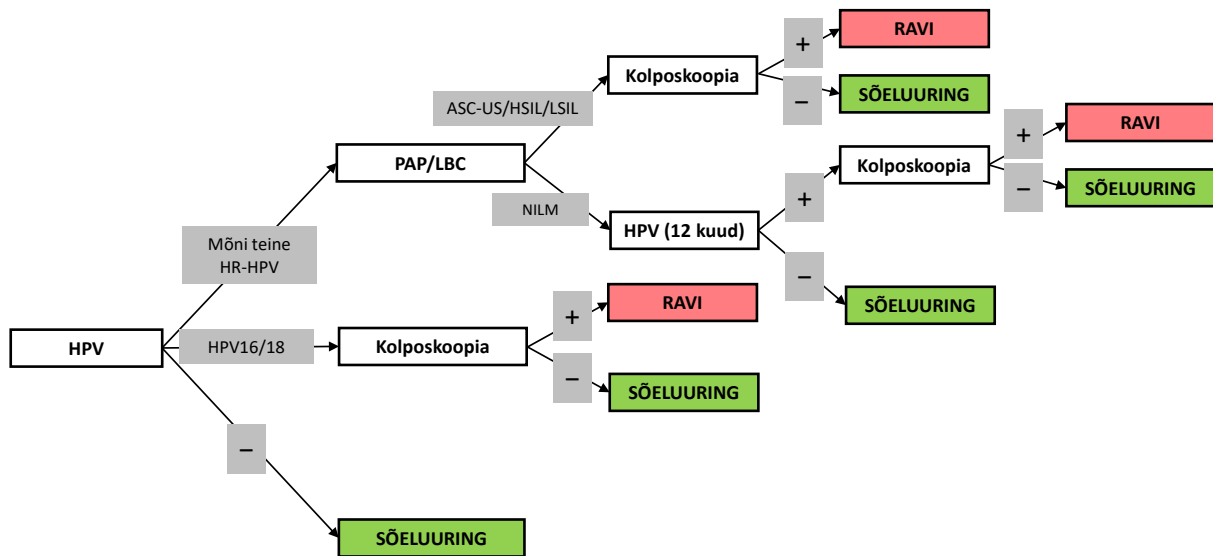
HPV-test on mõeldud inimese papilloomiviiruse (HPV) suure vähiriskiga tüvede väljaselgitamiseks. Uuringuteks kasutatav suure riski HPV-test peab avastama enim levinud suure vähiriskiga genotüüpe ning eristama genotüüpe 16 ja 18.

Seega ei anna kumbki test vastust emakakaelavähi eelsete seisundite või emakakaelavähi olemasolu kohta. Positiivne testitulemus tähendab tavaliselt jätku-uuringuid, millest lõpliku diagnoosi annab kolposkoopiline uuring koos biopsia ja histoloogilise uuringuga. Kulutõhususe mudelis kasutatud võimalikud jälgimisskeemid on toodud joonistel 4 ja 5.



PAP – Pap-test; HPV – HPV-test; ASC-US (ingl *atypical squamous cells of undetermined significance*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud; HSIL (ingl *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon; LSIL (ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon. ‘RAVI’ tähistab haigusseisundi diagnoosimisel ravi algust. ‘SÕELUURING’ tähistab tavapärasesse sõeluuringuprogrammi naasmist. Üleminekutõenäosused sõltuvad vastavast haigusseisundist.

Joonis 4. Sõeluuringu skeem, kui esmastestiks on Pap-test



PAP – Pap-test; HPV – HPV-test; LBC (ingl *liquid-based cytology*) – vedeliku-põhine tsütoloogia; ASC-US (ingl *atypical squamous cells of undetermined significance*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud; HSIL (ingl *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon; LSIL (ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon.

‘RAVI’ tähistab haigusseisundi diagnoosimisel ravi algust. ‘SÕELUURING’ tähistab tavapärasesse sõeluuringuprogrammi naasmist. Üleminekutõenäosused sõltuvad vastavast haigusseisundist.

Joonis 5. Sõeluuringu skeem, kui esmastestiks on HPV-test

Tuginedes Euroopa emakakaelavähi sõeluuringu kvaliteedi tagamise juhendile [2, 3], vaadeldakse analüüsis lisaks joonisel 5 toodud strateegiale ka olukorda, kus kõik positiivse tulemusega naised suunatakse tsütoloogilisele uuringule. Sellisel juhul ei suunataks ka HPV 16/18 genotüübiga naise otse kolposkoopilisele uuringule.

Mitteadekvaatsed tulemused

Kõikide testide ja analüüside puhul esineb olukordi, kus test/analüüs ei ole loetav, s.o nn mitteadekvaatseid tulemusi. Sellisel juhul eeldatakse, et naine kutsutakse tagasi kordusanalüüsiks ja talle tehakse uus test. Kolmest vaatlusalusest testist on mitteadekvaatsete testide osakaal suurim Pap-testi korral (vt ptk 4). Kuna kokkuvõttes on mitteadekvaatsete testide osakaal minimaalne ning ka Pap-testi puhul on analüüsi võtjate koolitamisega võimalik viia mitteadekvaatsete testide osakaal alla 1%, eeldatakse mudelis kõikide testide jaoks, et mitteadekvaatsete tulemuste osakaal on 0%.

Uuringute tundlikkus ja spetsiifilisus

Uuringud on näidanud, et HPV-test on tundlikum, kuid vähem spetsiifiline kui tsütoloogiline uuring (vt ptk 4.4). Mudeli struktuurist lähtuvalt kasutati sisendeid testide tundlikkuse kohta van Rosmaleni *et al.* [96] kulutõhususe uuringust. Mudelis kasutatavad spetsiifilisuse andmed põhinevad 2017. aasta Cochrane'i meta-analüüsil (vt tabel 5). Siinses analüüsis eeldati, et LBC tundlikkus ja spetsiifilisus on samad kui Pap-testil. Analüüsis kasutatud testide tundlikkus ja spetsiifilisus on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. Analüüsis kasutatud testide tundlikkus ja spetsiifilisus [96]

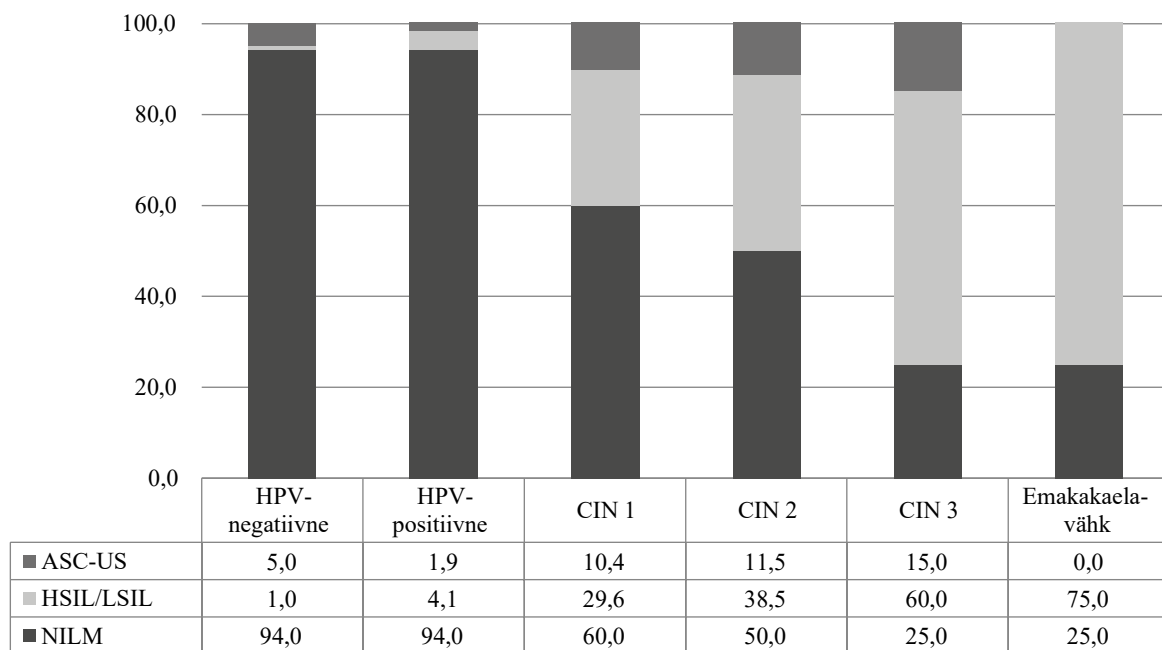
Sisend	Väärtus
Tsütoloogiline uuring (Pap-test ja LBC)	
Tundlikkus CIN 1 suhtes	40%
Tundlikkus CIN 2 suhtes	50%
Tundlikkus CIN 3 suhtes	75%
Tundlikkus emakakaelavähi suhtes	75%
Spetsiifilisus	94%
HPV-test	
Tundlikkus suure riskiga HPV suhtes	94%
Spetsiifilisus suure riskiga HPV suhtes	91,5%

Mudelis eeldati lisaks, et kolposkoopiline uuring koos biopsia ja histoloogilise uuringuga diagnoosib tervises seisundi 100% täpsusega.

Pap-testi ja HPV-testi tulemus sõltuvalt tervises seisundist

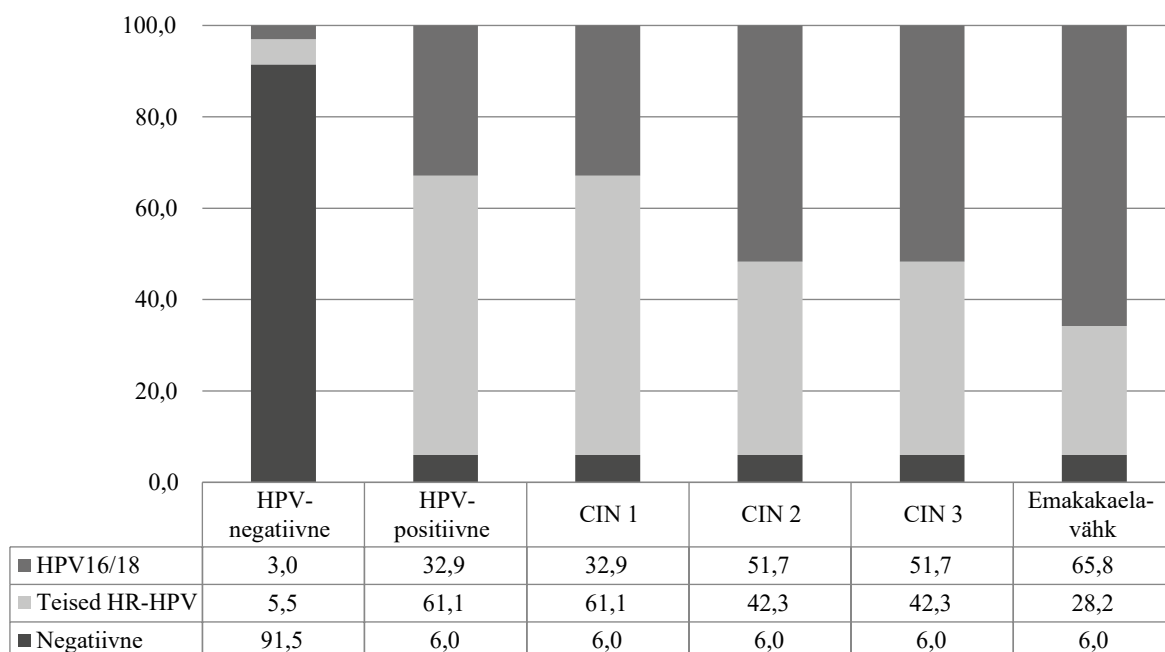
Testi tulemus sõltub nii testi omadustest (tundlikkus, spetsiifilisus) kui ka tervises seisundist (HPV-negatiivne, HPV-positiivne, CIN 1 jne). Laias laastus võib nii Pap-testi kui ka HPV-testi vastused liigitada positiivseteks ja negatiivseteks. Mudelis eristatakse Pap-testi jaoks eraldi positiivsetest tulemustest ASC-US ja HPV-testi jaoks HPV genotüüpe 16/18.

NILMi osakaal leidude seas on Pap-testi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. ASC-US osakaal kõikidest positiivsetest vastusest on kõikide tervises seisundite korral peale emakakaelavähi arvutatud Bigras *et al.* uuringus [110] esitatud andmete põhjal ja CIN 1–3 jaoks täiendavalt korrigeeritud vastavalt eksperdi hinnangutele (HPV-negatiivne 84%, HPV-positiivne 31%, CIN 1 26%, CIN 2 23% ja CIN 3 20%). Mudelis eeldati, et emakakaelavähi korral ei saa testi vastus olla ASC-US. Pap-testi vastused erinevate tervises seisundite korral on esitatud joonisel 6.



Joonis 6. Pap-testi tulemused erinevate tervises seisundite korral

Negatiivsete testide osakaal oleneb HPV-testi tundlikkusest ja spetsiifilisusest. Suure onkogeense riskiga HPV tüüpidest on ligikaudu 35%-l juhtudest tegemist HPV16/18 nakkusega [15]. Sama eeldatakse ka valepositiivsete tulemuste kohta HPV-negatiivsetel naistel. Mudelis eeldati, et 35% CIN 1, 55% CIN 2–3 ja 70% emakakaelavähi juhtudest on seotud HPV16/18 nakkusega [107]. HPV-testi tulemused erinevate tervises seisundite korral on esitatud joonisel 7.



Joonis 7. HPV-testi tulemused erinevate tervises seisundite korral

Oportunistlik testimine

Mudelis arvestatakse 2008. aasta Eesti Haigekassa raviarvete põhjal hinnatud Pap-testimise vanusespetsiifiliste tõenäosustega Eesti naistel, s.o arvesse võetakse nii sõeluuringu käigus tehtud teste kui ka oportunistlikku testimist. Sõltuvalt vanuserühmast oli aasta jooksul Pap-test tehtud kokku 0–39,4%-l vanuserühma kuuluvatest naistest, sealjuures sõeluuringuga kaetud vanuserühmades jäi see osakaal vahemikku 20,1–38,0%. Sõeluuringuga kaetud vanuserühmades oli sõeluuringu Pap-test tehtud 16,6–22,0%-l naistest. Ülejäänud juhud loetakse oportunistlikuks testimiseks. Kõik väljaspool sõeluuringuga kaetud vanuserühmi tehtud testid loeti oportunistliku testimise alla. Eesti Haigekassa andmete kohaselt on oportunistliku testimise osakaal sõeluuringu sihtrühma kuuluvate naiste seas (vanuses 30–59) keskmiselt 10,6% aastas.

Sõeluuringu strateegiad

Sõeluuringu strateegiate defineerimise aluseks on esmastesti, sõeluuringu intervalli, jätku-uuring(ute) ja sõeluuringu sihtrühma määramine. Sõeluuringu intervall ja sihtrühma vanusevahemik määravad ühtlasi iga strateegia jaoks sõeluuringu kordade arvu naise eluea jooksul.

Siinses analüüsis võrreldakse kokku kaheksat strateegiat kahe võimaliku sõeluuringu hõlmatuse juures. Esimene neist vastab praegusele sõeluuringu korraldusele Eestis, kus esmastestina kasutatakse Pap-testi ja sõeluuringule kutsutakse 30–59-aastaseid naisi 5-aastase intervalliga. Jätku-uuringutena kasutatakse sõltuvalt Pap-testi vastusest kas HPV-testi (kui Pap-testi vastus on ASC-US) või kolposkoopilist uuringut (kui Pap-testi vastus on muu kui NILM või ASC-US). Praegust emakakaelavähi sõeluuringut Eestis iseloomustab väike hõlmatus (ligikaudu 25%) ja oportunistliku Pap-testimise suur osakaal. Ülejäänud strateegiad kirjeldavad olukordi, kus muutuks sõeluuringu sihtrühm (30–59-aastaste asemel 30–64-aastased), sõeluuringu intervall (5 aasta asemel 3 aastat) või muudetaks sõeluuringu esmastesti (Pap-testi asemel HPV-test).

7.3.4. Ravimise ja ravi õnnestumise tõenäosus

Ravimise ja ravi õnnestumise tõenäosus sõltub haigusseisundi raskusest. Teaduskirjanduses on leitud, et suur osa nii HPV nakkustest kui ka kerge astme düsplaasiatest taandub iseeneslikult ega vaja ravi. Seega eeldatakse mudelis, et HPV nakkust ilma raku- ja koemuutusteta (CIN-de või vähita) ei ravita – viirusevastane ravi puudub. Lisaks arvestatakse eksperdihinnangutele tuginedes, et CIN 1 diagnoosimise järgselt

vajab ravi ainult pool naistest ning ülejäänud jäävad jälgimisele ja diagnoosile kohest ravi ei järgne. Kõikide ülejäänud terviseseisundite puhul eeldatakse, et diagnoosile järgneb kohe ka ravi.

Mõningatel juhtudel ravi kohe ei õnnestu või kestab kauem kui aasta. Emakakaelavähi eelsete seisundite ravi õnnestumise tõenäosused pärinevad Insinga *et al.* [109] uuringust. Mudelis eeldati, et CIN 1 ravi õnnestumise tõenäosus oli 97% ning CIN 2 ja CIN 3 korral 93%. Kuna emakakaelavähi eelsete seisundite (CIN 1–3) ravi kestab reeglina alla aasta, on need tõenäosused ülekantavad aastasteks tõenäosusteks. Samas uuringus eeldati, et naised, kes on 5 aastat pärast emakakaelavähi diagnoosi elus, võib lugeda terveks. Seega kasutati ravi õnnestumise tõenäosuse hindamiseks 5 aasta suhtelise elulemuse andmeid. Suhteline elulemus kirjeldab vähipatsientide elulemust võrreldes üldrahvastikuga. Insinga *et al.* [109] mudelis oli ravi õnnestumise tõenäosus lokaalse emakakaelavähi korral 92%, regionaalse vähi korral 55% ja kaugete arenenud vähi korral 17%. Siinses mudelis võetakse aastase ravi õnnestumise tõenäosuse hindamise aluseks samad hinnangud, kuid eeldatakse ka, et ravi õnnestumise tõenäosus vanuse kasvades väheneb (vt tabel 15).

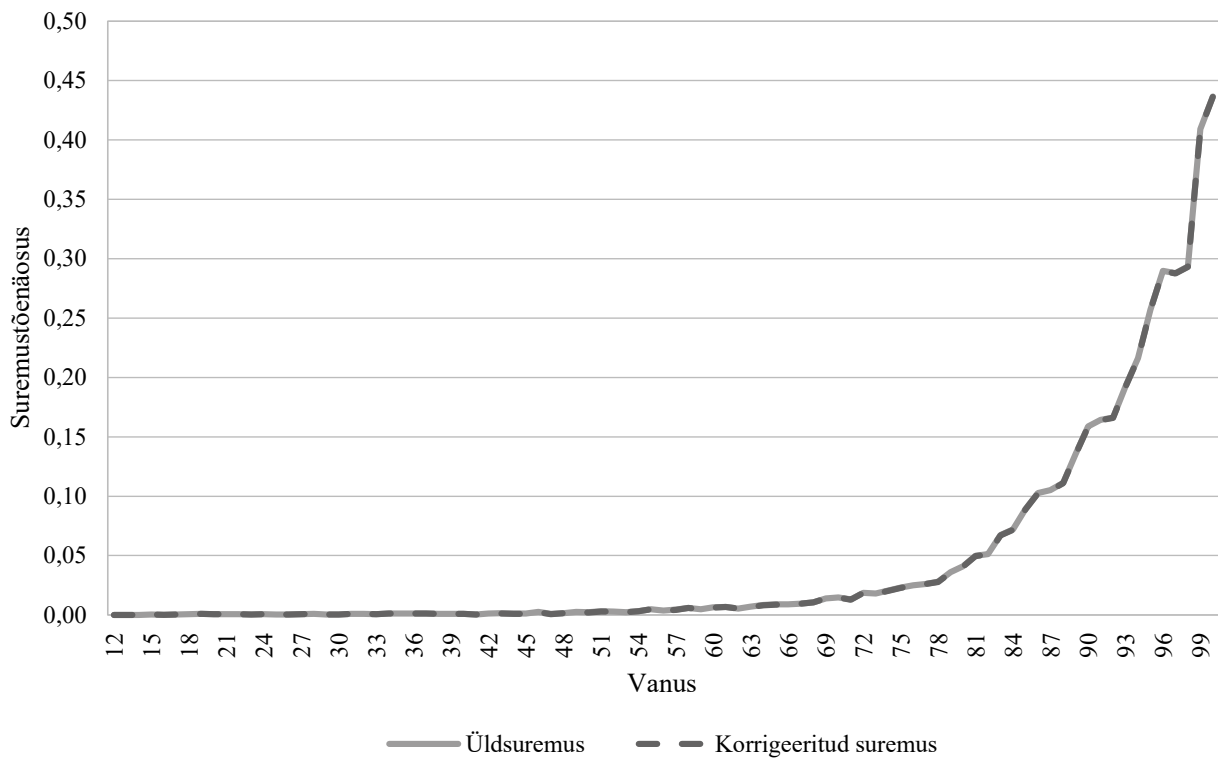
Tabel 15. Mudelis kasutatud vanusespetsiifiline emakakaelavähi ravi õnnestumise tõenäosus aastas

Vanuserühm	Lokaalne vähk	Regionaalne vähk	Kaugele arenenud vähk
12–49	0,9200	0,5500	0,1700
50–59	0,7820	0,4675	0,1445
60–69	0,6647	0,3974	0,1228
70–79	0,5650	0,3377	0,1044
80–89	0,4802	0,2871	0,0887
90-aastased ja vanemad	0,4082	0,2440	0,0754

Pärast õnnestunud ravi on võimalik, et HPV nakkus jääb püsima. HPV-staatus pärast emakakaela ravi sõltub ajast, millal analüüs pärast ravi on võetud ja resektsioonijoonte puhtusest (kui lõikejooned on puhtad, on ka HPV enamasti negatiivne). Peale selle sõltub nakkuse püsimine HPV tüübist ning mõnel juhtudel ka patsiendi vanusest. Mudelis arvestatakse, et 10% jääb HPV nakkus pärast õnnestunud CIN 1–3 ravi püsima [99]. Emakakaelavähi diagnoosi korral eeldatakse mudelis, et patsient liigub seisundisse 'välja ravitud vähk' ja tema puhul uue HPV nakkusega mudelis ei arvestata.

7.3.5. Suremus

Mudelis arvestatakse nii vanusespetsiifilist kui ka emakakaelavähist tingitud suremust. Eesti naiste suremustõenäosused saadi Statistikaametist 2016. aasta seisuga [111]. Üldsuremuse tõenäosus kasvab mudelis vastavalt naiste vanuse kasvuga. Üldsuremuse andmeid korrigeeriti 2014.–2016. aasta andmete põhjal emakakaelavähi (C53) suremusega. Emakakaelavähi surmajuhtude arvud [112] ja aasta keskmine naiste arv vanuserühmiti [113] saadi Statistikaameti andmebaasist. Mudelis kasutatud suremuse andmed on esitatud joonisel 8.



Joonis 8. Üldsuremus ja selle korrigeerimine

Tõenäosused emakakaelavähi diagnoosiga naisel surra emakakaelavähki pärinevad Elbasha *et al.* kulutõhususe uuringust [114]. Seejärel viidi mudeli prognoos sisendite kalibreerimisega vastavusse Eesti Vähiregistri emakakaelavähi 2014.–2016. aasta suremusega. Emakakaelavähki suremise tõenäosus sõltub vähi staadiumist ja naise vanusest (vt tabel 16).

Tabel 16. Mudelis kasutatud vanusespetsiifiline emakakaelavähi suremus aastas

Vanuserühm	Lokaalne vähk	Regionaalne vähk	Kaugele arenenud vähk
12–29	0,0091	0,1742	0,5577
30–39	0,0078	0,1157	0,5330
40–49	0,0135	0,1859	0,6071
50–59	0,0321	0,1707	0,6851
60–69	0,0710	0,2974	0,7098
70–79	0,1960	0,4833	0,9139
80–89	0,2160	0,3860	0,8030
90-aastased ja vanemad	0,0420	0,1760	0,5460

7.3.6. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis hinnatakse väljundina erinevate sõeluuringu stsenaariumite lõikes emakakaelavähi ja emakakaelavähi surmade ning kvaliteetsete eluaastate (QALY) arvu. Siinses analüüsis on baasstsenaariumis kasutatud samu elukvaliteedi hinnanguid kui Eesti 2015. aasta HPV-vastase vaksineerimise kulutõhususe raportis [11]. Need hinnangud on ühtlasi sarnased ka teiste emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhusust hindavate uuringutega, kuid üks-ühele neid mudelite struktuurierinevuse tõttu võrrelda ei saa.

Inimese tervisega seotud elukvaliteet on hinnatav skaalal 0–1, kus 0 vastab surmale ja 1 parimale võimalikule elukvaliteedile. Analüüsis eeldatakse, et terve (HPV-negatiivse) naise tervisega seotud elukvaliteet on 1. Teadaolevalt HPV nakkus elukvaliteedi halvenemist ei põhjusta ja seega on ka HPV nakkusega naiste tervisega seotud elukvaliteet 1. HPVst põhjustatud haigusseisundite korral sõltub elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest. Kuni haigusseisund ei põhjusta kaebusi, ei ole põhjusta arvata, et inimese elukvaliteet erineks terve inimese elukvaliteedist. Seega arvestatakse elukvaliteedi halvenemist alates haigusseisundi diagnoosimisest, mis võib olla seotud sümptomite avaldumise või ravi alustamisega.

Mudelis arvestatakse emakakaelavähi eelsete seisundite (CIN 1–3) kestuseks alates diagnoosimisest 6 kuud [115]. Tuginedes elukvaliteedi hinnangutele haigusepisoodi ajal, arvutati aastased elukvaliteedi hinnangud. Emakakaelavähi korral eeldati samuti, et elukvaliteet halveneb alates diagnoosist ja et elukvaliteet on halvem,

kuni vastav seisund püsib, s.o kuni haiguse progresseerumise, inimese terveks saamise või surmani.

Mudelis eeldatakse sarnaselt Eesti HPV-vastase vaktsineerimise kulutõhususe mudelile [11], et lokaalse emakakaelavähiga patsientide elukvaliteet on ravijärgselt 5 aasta jooksul halvem (0,84), aga alates 6. aastast võrdne terve inimese elukvaliteediga (1). Regionaalsest ja kaugele arenenud vähist paranenute elukvaliteet oli kuni elu lõpuni halvem kui tervel inimesel (0,84).

Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud eri terviseseisundite ajal ning aastased elukvaliteedi hinnangud on esitatud tabelis 17.

Tabel 17. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

Terviseseisund	Elukvaliteet terviseseisundi ajal	Aastane elukvaliteet
Terve	1	1
CIN 1	0,91	0,955
CIN 2–3	0,87	0,935
Lokaalne emakakaelavähk	0,76	0,76
Regionaalne emakakaelavähk	0,67	0,67
Kaugele arenenud emakakaelavähk	0,48	0,48
Välja ravitud vähk*	0,84	0,84

*Lokaalse emakakaelavähi puhul eeldatakse, et alates 6. aastast on välja ravitud vähiga patsiendi elukvaliteet võrdne terve inimese elukvaliteediga

Elukvaliteedi hinnangute mõju analüüsi tulemustele on kontrollitud tundlikkuse analüüsis, kus elukvaliteet halveneb vastavalt 20% võrra vähem või rohkem kui baasstsenaariumis. Lisaks vaadeldakse ka olukorda, kus kõigi vähist paranenute aastane elukvaliteet on ravijärgselt alates esimesest aastast võrdne terve inimese elukvaliteediga.

7.3.7. Uuringute ja visiitide kulu

Uuringute ja visiitide kulude hindamiseks lähtuti mudelis Eesti Haigekassa 2017. aasta hindadest. Kuludest arvestati nii emakakaelavähi sõeluuringus ja diagnostikas kasutatavate testide (Pap-test, LBC, HPV-test), kui ka diagnoosi kinnitamiseks vajalike uuringute (kolposkoopiline uuring, biopsia ja histoloogiline uuring) maksumusega. Lisaks uuringute kuludele, võib sellele lisanduda ämmaemanda-

õe- või arstivisiidi maksumus (LBCle jätku-uuringuna visiiditasu ei lisandu, sest see on tehtav samast biomaterjalist kui algne HPV-test).

Eesti Haigekassa teenuste hinnakirja kohaselt oli skriinija hinnatud Pap-testi hind 7,63 eurot (teenus 66807) ning skriinija ja patoloogi hinnatud Pap-testi hind 10,38 eurot (teenus 66809). Mudelis eeldatakse, et kui Pap-testi tulemuseks on normleid (NILM), siis on arvel teenus koodiga 66807 ning kui tulemus kaldub normist kõrvale (on patoloogiline), siis teenus koodiga 66809. LBC korral lisandub kulule ka filtri hind. LBC hind on mudelis arvestuslikult 6 eurot rohkem kui Pap-testi hind, mis tugineb eksperdihinnangutele ja Eesti Haigekassale esitatud taotlusele [116]. HPV-testi hind on Eesti Haigekassa teenuste hinnakirja põhjal 29,82 eurot. See ei erista vedelikupõhist ja n-ö kuiva HPV-testi. Samuti kuulub testi hinna sisse genotüüpiseerimine. Seega eeldatakse mudelis sõltumata HPV-testi valikust sama hinda.

Diagnoosi kinnitamiseks on vajalik kolposkoopiline uuring koos biopsia ja histoloogilise uuringuga. Kolposkoopiline uuring on uuring, mille abil täpsustatakse emakakaela rakuliste muutuste ulatus ja tähendus. Rakumuutuste esinemisel võtab uuringut läbi viiv arst emakakaelalt väikese koetüki ehk biopsia, mis saadetakse histoloogilisele uuringule. Enamasti võetakse ühe uuringu ajal 2–4 (keskmiselt 3) biopsiat. Histoloogiline uuring võimaldab täpsustada rakulisi muutusi ja nende ulatust ning otsustada edasise ravi üle. Mudelis arvestatakse, et kõikidele inimestele, kellele tehakse kolposkoopia, tehakse ka pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (teenus 66823). Kolmandikule on lisaks vaja teha ka immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring (teenus 66804). Seega maksavad keskmiselt diagnoosi kinnitamiseks vajalikud uuringud 70,96 eurot ($39,64 + 3 \times 2,30 + 13,67 + 1/3 \times 32,24 = 70,96$).

Eesti Haigekassa 2016. aasta andmete põhjal oli sõeluuringu arvetele (eri-sõeluuring emakakaelakasvaja avastamiseks; diagnoosikood Z12.4) märgitud visiidina kas ämmaemanda iseseisev vastuvõtt ($n = 10\ 612$), õe iseseisev vastuvõtt ($n = 2372$), eriarsti esmane vastuvõtt ($n = 3116$) või eriarsti korduv vastuvõtt ($n = 182$). Arvestades vastavate teenuste hindadega aastal 2017, on sõeluuringu-visit (Z12.4) kaalutud keskmine hind 12,33 eurot. Seega arvestatakse mudelis, et sõeluuringu-visit (esmastest ja vajadusel sellele järgnev test, kui uus visit on sealjuures vajalik) maksab 12,33 eurot ja ülejäänud juhtudel (diagnoosi kinnitamine, oportunistlik testimine) lisandub uuringute hinnale eriarsti esmane visit hinnaga 20,15 eurot.

Kõik analüüsis kasutatud Eesti Haigekassa teenused ja nende hinnad 2017. aastal on toodud lisa 3.

7.3.8. Ravikulud

Emakakaelavähi eelsete seisundite (CIN 1–3) esimese aasta ravikulud pärinevad Uusküla *et al.* [117] uuringust. Kuna kulud järgnevatel aastatel on enamasti väiksemad kui esimesel aastal, on järgnevate aastate kuludeks arvestatud 10% esimese aasta kulutustest. Emakakaelavähi ravikulud on arvutatud Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi alusel [11]. Mudelis on eeldatud, et jätkuaasta ravikulu on 30% esimese ravიაasta kuludest.

Erinevatest aastatest (2008, 2013, 2014) pärit kulusisendeid korrigeeriti 2017. aasta tervishoiu hinnaindeksiga [118]. Mudelis kasutatud sisendid on toodud tabelis 18.

Tabel 18. Mudelis kasutatud ravikulud eurodes

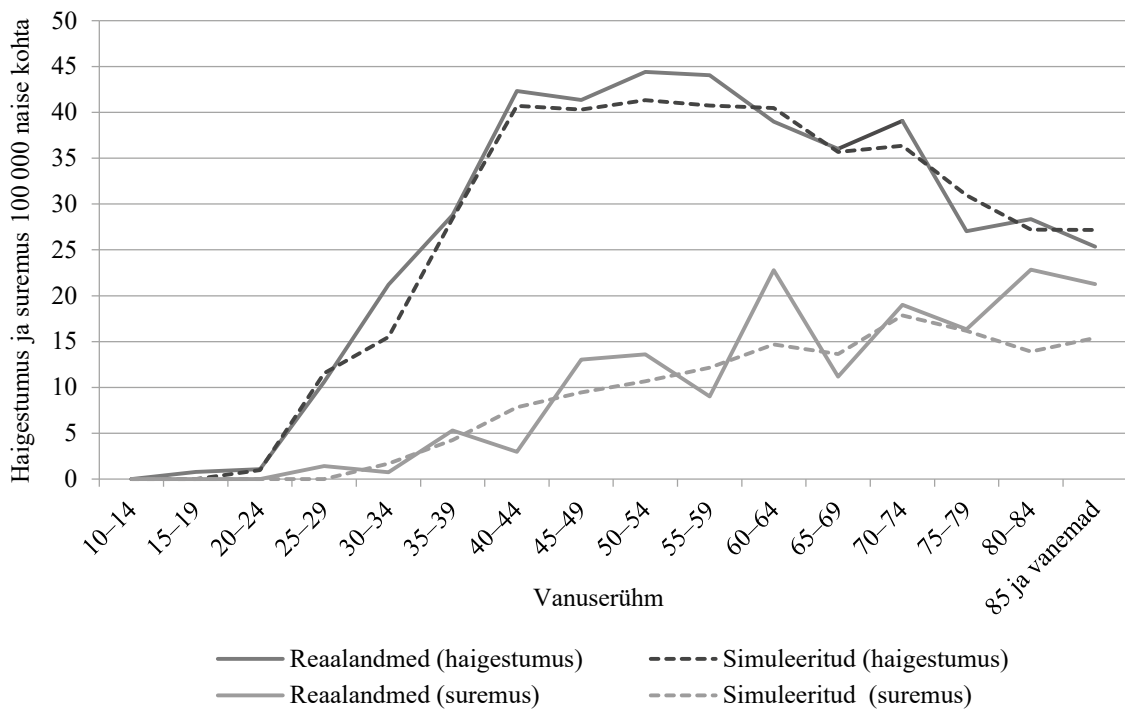
Terviseseisund	Kulu €	Allikas
CIN 1 ravi	206,63	Uusküla <i>et al.</i> [117]
CIN 1 jätkuravi kulu aastas	20,66	Eeldus
CIN 2 ravi	355,12	Uusküla <i>et al.</i> [117]
CIN 2 jätkuravi kulu aastas	35,51	Eeldus
CIN 3 ravi	621,10	Uusküla <i>et al.</i> [117]
CIN 3 jätkuravi kulu aastas	62,11	Eeldus
Emakakaelavähi 1. ravიაasta	3981,70	Vörno <i>et al.</i> [11]
Emakakaelavähi ravi iga järgneva aasta kohta	1194,51	Eeldus

7.3.9. Töövõimetushüvitiste kulud

Lisaks otsestele ravikuludele on emakakaelavähi puhul mudelis arvestatud, et keskmiselt puuduvad tööealised naised (15–65-aastased) mistahes staadiumis emakakaelavähi avastamise järgselt töölt 40 päeva [119]. Eestis kolme esimest päeva ei hüvitata, tööandja maksab hüvitist haigestumise 4. päevast kuni 8. päevani ja Eesti Haigekassa maksab töötajale hüvitist töölt puudumise 9. päevast, kusjuures hüvitise määr on 70%. Eesti Haigekassa andmetel oli keskmine töövõimetushüvitis päevas 2016. aastal 17,50 eurot [120]. 2017. aasta tervishoiu hinnaindeksiga korrigeerimise järel on hinnanguline ühe päeva töövõimetushüvitis 17,69 eurot. Seega on emakakaelavähki haigestumise puhul arvestatud töövõimetushüvitise kulu 32 päeva eest 17,69 eurot päevas, s.o 566,08 eurot. Statistikaameti andmetel oli 2016. aastal 15–64-aastaseid naisi põhitööna palgatööl ligikaudu 275 000 [121] ja sama aasta aastakeskmise naiste arv selles vanuses 436 323 [113], st palgatöoga hõivatute määr 15–65-aastaste naiste seas oli ligikaudu 63%.

7.4. Mudeli kalibreerimine

Kuna haiguste loomulik kulg, levik, ravi kättesaadavus ja tulemuslikkus on riigiti erinevad, rakendatakse tihti kulutõhususe uuringutes sisendite kalibreerimist. Kalibreerimise eesmärk on üleminekutõenäosuste muutmise (vähendamise või suurendamise) kaudu viia mudeli prognoos mõõdetavate suuruste (nt haigestumine, paranemisvõimalus, suremus jms) kohta vastavusse konkreetse riigis kogutud andmetega. Siinses analüüsis kalibreeriti teadukirjandusest pärit sisendid sedasi, et mudeli prognoos vastaks sõeluuringu praeguse stsenaariumi korral Eesti HPV levimusele ning emakakaelavähi haigestumusele ja suremusele. Joonisel 9 on näidatud emakakaelavähi haigestumus ja suremus mudeli prognoosi ja reaalandmete alusel pärast kalibreerimist.



Joonis 9. Emakakaelavähi haigestumus ja suremus vanuserühmiti 100 000 naise kohta mudeli ja reaalandmete põhjal

8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siinses peatükis esitatakse esmalt baasstsenaariumi tulemused ja seejärel tundlikkuse analüüs, kus käsitletakse sisendite muutmise mõju tulemustele.

8.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdihinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 7.3 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- HPV nakkuse haiguskoormus (Eesti andmed ja teaduskirjandus);
- testide tundlikkus ja spetsiifilisus (teaduskirjandus);
- haigusseisunditega kaasnev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- haigusseisundite ravikulu (Eesti andmed ja eksperdihinnang);
- testide hind (Eesti andmed).

Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe hindamiseks jälgiti hüpoteetilist 30-aastaste naiste kohorti 100-aastaseks saamiseni ehk 70 aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tulemused on esitatud 10 000 naise kohta, kuigi tegelik aastakeskmise 30-aastaste naiste arv on Eestis viimase 5 aasta jooksul kõikunud vahemikus 8900–9300. Tabelis 19 on esitatud mudeli prognoositav haigus- ja surmajuhtude kumulatiivne arv kohordis 70 aasta jooksul erinevate sõeluuringu strateegiate korral nii praeguse 25% hõlmatuse kui ka hüpoteetilise 70% hõlmatuse juures. Protsentuaalne muutus tabelites on esitatud võrreldes praeguse Pap-testil põhineva 5-aastase intervalliga sõeluuringuga.

Tabel 19. Emakakaelavähi eelsete seisundite, emakakaelavähi haigusjuhtude ja emakakaelavähi surmajuhtude kumulatiivne arv 10 000 naise kohordis 70 aasta jooksul, kui sõeluuringuga hõlmatus on 25% või 70%

	CIN 1	CIN 2	CIN 3	LCC	RCC	DCC	Vähisurm
HÕLMATUS 25%							
PRAEGUNE SIHTRÜHM*							
Pap-test, intervall 5 aastat	543	200	251	81	62	37	61
Pap-test, intervall 3 aastat	605 (+ 12%)	223 (+ 12%)	260 (+ 4%)	69 (- 15%)	51 (- 18%)	31 (- 16%)	51 (- 16%)
HPV-test, intervall 5 aastat	705 (+ 30%)	227 (+ 14%)	237 (- 6%)	75 (- 7%)	53 (- 15%)	31 (- 16%)	53 (- 13%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	700 (+ 29%)	227 (+ 14%)	241 (- 4%)	73 (- 10%)	52 (- 16%)	32 (- 14%)	54 (- 11%)
LAIENDATUD SIHTRÜHM**							
Pap-test, intervall 5 aastat	558 (+ 3%)	203 (+ 2%)	255 (+ 2%)	81 (+ 0%)	61 (- 2%)	35 (- 5%)	59 (- 3%)
Pap-test, intervall 3 aastat	628 (+ 16%)	229 (+ 15%)	262 (+ 4%)	70 (- 14%)	49 (- 21%)	28 (- 24%)	47 (- 23%)
HPV-test, intervall 5 aastat	735 (+ 35%)	235 (+ 18%)	240 (- 4%)	72 (- 11%)	51 (- 18%)	29 (- 22%)	50 (- 18%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	729 (+ 34%)	234 (+ 17%)	241 (- 4%)	71 (- 12%)	51 (- 18%)	31 (- 16%)	52 (- 15%)
HÕLMATUS 70%							
PRAEGUNE SIHTRÜHM*							
Pap-test, intervall 5 aastat	718	252	262	67	43	24	45
Pap-test, intervall 3 aastat	863 (+ 20%)	289 (+ 15%)	262 (+ 0%)	50 (- 25%)	31 (- 28%)	17 (- 29%)	32 (- 29%)
HPV-test, intervall 5 aastat	1099 (+ 53%)	300 (+ 19%)	221 (- 16%)	47 (- 30%)	32 (- 26%)	16 (- 33%)	32 (- 29%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	1092 (+ 52%)	294 (+ 17%)	225 (- 14%)	48 (- 28%)	33 (- 23%)	17 (- 29%)	34 (- 24%)
LAIENDATUD SIHTRÜHM**							
Pap-test, intervall 5 aastat	749 (+ 4%)	260 (+ 3%)	269 (+ 2%)	64 (- 4%)	40 (- 7%)	21 (- 13%)	39 (- 13%)
Pap-test, intervall 3 aastat	921 (+ 28%)	310 (+ 23%)	263 (+ 0%)	44 (- 34%)	26 (- 40%)	14 (- 42%)	26 (- 42%)
HPV-test, intervall 5 aastat	1175 (+ 64%)	314 (+ 25%)	220 (- 16%)	42 (- 37%)	29 (- 33%)	13 (- 46%)	27 (- 40%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	1165 (+ 62%)	313 (+ 24%)	220 (- 16%)	43 (- 36%)	28 (- 35%)	14 (- 42%)	29 (- 36%)

*5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 6 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55) ja 3-aastase intervalli korral 10 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57)

**5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 7 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60) ja 3-aastase intervalli korral 12 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63)

HPV-testile üleminekul suureneks avastatud emakakaelavähi eelsete seisundite arv kuni 35% ja emakakaelavähi juhtude arv väheneks 12–13%. Selline tulemus on suure tõenäosusega seletatav testide erineva tundlikkuse ja spetsiifilisusega. Võrreldes praeguse 5-aastase intervalliga sõeluuringuga, oleks sarnane mõju ka 3-aastase intervalliga sõeluuringul. Emakakaelavähi eelsete seisundite arvu suurenemine võib olla seotud nii sõeluuringust põhjustatud ülediagnoosimisega/üleravimisega kui ka sellega, et potentsiaalselt vähiks arenevad juhud avastataksegi varem, mida näitab ka vähijuhtude arvu vähenemine. Sihtrühma laiendamise mõju emakakaelavähi juhtude arvule on pigem minimaalne. Kui lisada sõeluuringusse üks voor ehk laiendada sihtrühma vanuseni 64 eluaastat ja eeldada sealjuures jätkuvalt väikest hõlmatust (25%), oleks mõju tulemustele oluliselt väiksem. Mudeli järgi suureneks ka sel juhul avastatud emakakaelavähi eelsete seisundite arv ja väheneks emakakaelavähi juhtude arv, kuid see muutus oleks marginaalne. Mõju tulemustele oleks suurem juhul, kui sihtrühma laiendamise juures saavutaks ka suurem hõlmatust.

Emakakaelavähi juhtude ennetamisega on võimalik ära hoida ka nendest põhjustatud surmajuhtude. Modelleeritud surmajuhtude arv on samuti toodud tabelis 19. Praeguse sõeluuringu (Pap-test 5-aastase intervalliga) puhul prognoosib mudel 25% hõlmatuse juures 61 surmajuhtu, sama hõlmatuse korral võiks analüüsis vaadeldud stsenaariumite korral ära hoida 2–14 surmajuhtu (3–23%). Praeguse sõeluuringu (Pap-test 5-aastase intervalliga) puhul prognoosib mudel 70% hõlmatuse juures 45 surmajuhtu, sama hõlmatuse korral võiks analüüsis vaadeldud stsenaariumite korral ära hoida 6–19 surmajuhtu (13–42%).

Nii sihtrühma laiendamine, hõlmatuse suurendamine, kui ka HPV-testile üleminek mõjutaks ka tehtavate kolposkoopiate arvu (vt tabel 20). Siinses analüüsis hinnatakse sõeluuringuga (sh oportunistlik testimine) seotud kolposkoopiate arvu 10 000 30-aastaste naiste kohordil 70 aasta jooksul ning seega ei näita see muutust aastases kolposkoopiate koguarvus Eestis. Samas on selge, et HPV-testile üleminek võiks mõjutada oluliselt ka kolposkoopiate koguarvu. Kuna HPV-testiga suureneks positiivsete vastuste arv, suureneks oluliselt ka kolposkoopiate arv. Analüüsis vaadeldud stsenaariumite korral võiks 25% hõlmatuse juures HPV-testile üleminek tähendada sõeluuringuga seotud kolposkoopiate arvu suurenemist 45–61%. Sihtrühma laiendamisel või hõlmatuse suurenemisel oleks veel täiendav mõju kolposkoopiate arvule.

Tabel 20. Kolposkoopiatega kumulatiivne arv 10 000 naise kohordis 70 aasta jooksul kui sõeluuringuga hõlmatus on 25% või 70%

	Hõlmatus 25%		Hõlmatus 70%	
PRAEGUNE SIHTRÜHM*				
Pap-test, intervall 5 aastat	2228		2816	
Pap-test, intervall 3 aastat	2440	(+ 10%)	3369	(+ 20%)
HPV-test, intervall 5 aastat	3592	(+ 61%)	6564	(+ 133%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	3231	(+ 45%)	5539	(+ 97%)
LAIENDATUD SIHTRÜHM**				
Pap-test, intervall 5 aastat	2279	(+ 2%)	2940	(+4 %)
Pap-test, intervall 3 aastat	2528	(+ 13%)	3608	(+ 28%)
HPV-test, intervall 5 aastat	3819	(+ 71%)	7178	(+ 155%)
HPV-test 2, intervall 5 aastat	3398	(+ 53%)	5989	(+ 113%)

*5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 6 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55) ja 3-aastase intervalli korral 10 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57)

**5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 7 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60) ja 3-aastase intervalli korral 12 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63)

Kogu kohordi (10 000 naist) kohta võidetakse võrreldes praeguse sõeluuringuga (Pap-test 5-aastase intervalliga) 70 aasta jooksul 5% diskonteerimismäära rakendades 25% hõlmatus juures 4–43 QALYt ja 70% hõlmatus juures 7–55 QALYt. Samas kaasneb kõigi vaadeldud strateegiatega võrreldes praeguse sõeluuringuga täiendav kulu (vt tabel 21).

Tabel 21. Sõeluuringu ja ravikulud, QALYd ning täiendkulu tõhususe määr sõeluuringu strateegiatega võrreldes 10 000 naise kohordil 70 aasta jooksul

	Hõlmatus 25%			Hõlmatus 70%		
	Kulud €	QALYd	ICER (€/QALY)	Kulud €	QALYd	ICER (€/QALY)
PRAEGUNE SIHTRÜHM*						
Pap-test, intervall 5 aastat	1 295 445	190 005	–	1 571 322	190 110	–
Pap-test, intervall 3 aastat	1 384 586	190 043	2 332	1 846 544	190 156	5 931
HPV-test, intervall 5 aastat	1 586 386	190 037	9 038	2 405 739	190 156	18 190
HPV-test 2, intervall 5 aastat	1 600 256	190 036	9 786	2 442 360	190 154	19 563

	Hõlmatus 25%			Hõlmatus 70%		
	Kulud €	QALYd	ICER (€/QALY)	Kulud €	QALYd	ICER (€/QALY)
LAIENDATUD SIHTRÜHM**						
Pap-test, intervall 5 aastat	1 303 866	190 009	2 382	1 595 958	190 117	3 402
Pap-test, intervall 3 aastat	1 400 737	190 049	2 425	1 894 167	190 165	5 853
HPV-test, intervall 5 aastat	1 611 571	190 042	8 596	2 478 473	190 164	16 872
HPV-test 2, intervall 5 aastat	1 625 993	190 041	9 260	2 516 486	190 162	18 039

*5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 6 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55) ja 3-aastase intervalli korral 10 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57)

**5-aastase intervalli korral käivad naised sõeluuringus 7 korda (vanuses 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60) ja 3-aastase intervalli korral 12 korda (vanuses 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63)

Sihtrühma laiendamisel (kui muutuks ainult sihtrühm) kujuneb praeguse sõeluuringu strateegiaga võrreldes ühe lisanduva QALY maksumuseks tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 2382 eurot. HPV-testil põhinevale sõeluuringule üleminekul (kui muutuks ainult test) oleks lisanduva QALY hind 9038–9786 eurot. Hõlmatus suurenemisel (kui suureneks ainult hõlmatus) kujuneks lisanduva QALY maksumuseks 2630 eurot ($(1\,571\,322 - 1\,295\,445) \div (190\,110 - 190\,005) = 2630$). Erinevatest strateegiatest võib kulutõhus olla ka Pap-test 3-aastase intervalliga, kuid sõeluuringu intervalli muutmist oleks praktikas keeruline teostada ning see vajaks n-ö üleminekuperioodi. Lisaks tuleks mõelda, et kui pikemas perspektiivis soovitakse üle minna HPV-testile, ei oleks vahepeal sõeluuringu intervalli lühendamine tingimata optimaalne. Ka tuleks mõelda, kuidas võib naise jaoks elu jooksul sõeluuringu voorude arvu suurendamine mõjutada hõlmatusi.

Praeguse sõeluuringu suurim probleem on väike hõlmatus. Kulutõhususe analüüs näitab, et suurim mõju oleks sellel, kui mingite meetmetega suudetaks saavutada sõeluuringuga hõlmatus 70%. Erinevatest sõeluuringu strateegiatest võib kulutõhus olla ka Pap-test 3-aastase intervalliga. HPV-testile üleminekuga saavutatakse võit küll QALYdes, kuid sellega kaasneksid ka lisakulud. Ainult sihtrühma laiendamisel on minimaalne mõju nii tervisetulemitele kui ka kuludele, samas oleks kulu võidetud QALY kohta samuti väike.

8.2. Tundlikkuse analüüs

Enamik mudeli eelduseid ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus sisendite väärtusi muudeti vastavalt muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele, ning neid tulemusi võrreldi baasstsenaariumiga. Analüüsis hinnati ühe sisendi (nt sihtrühma hõlmatus) või sarnaste sisendite (nt kõikide ravikulude) samaaegse muutuse mõju tulemustele. Tegelikult võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- HPV- ja Pap-test on kallimad või odavamad kui baasstsenaariumis;
- elukvaliteedi hinnangud erinevate haigusseisundite korral erinevad baasstsenaariumist;
- ravikulud suurenevad 25%;
- diskonteerimismäär on 3%.

Tundlikkuse analüüsis esitatakse ICERid nelja siinses analüüsis olulise võrdluse kohta. Analüüsis vaadeldakse, kuidas muutub ICER erinevate stsenaariumite korral, kui üle minna 3-aastasele intervallile Pap-testiga, kui laiendada sihtrühma, kui minna üle HPV-testile või kui suureneb hõlmatus.

8.2.1. Testide hinnad

Eesti Haigekassa teenuste hinnakirjale tuginedes eeldati mudeli baasstsenaariumis, et Pap-testi hind on sõltuvalt hindajast kas 7,63 või 10,38 eurot, LBC on 6 eurot kallim (13,63 eurot ja 16,38 eurot) ning HPV-testi hind on 29,82 eurot. Tabelis 22 on toodud täiendkulu tõhususe määra võrdlus baasstsenaariumiga olukorras, kus Pap- või HPV-test oleks 25% võrra kallim või odavam.

Tabel 22. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes baasstsenaariumist erinevate Pap- ja HPV-testi hindade korral

	3-aastasele intervallile üleminek	Sihtrühma laiendamine	HPV-testile üleminek	Hõlmatuse suurenemine
Baasstsenaarium	2 332	2 382	9 038	2 630
Variant 1 – Pap-test on 25% odavam	2 097	2 136	9 507	2 368
Variant 2 – Pap-test on 25% kallim	2 567	2 629	8 569	2 893
Variant 3 – HPV-test on 25% odavam	2 288	2 335	6 909	2 581
Variant 4 – HPV-test on 25% kallim	2 376	2 680	11 167	2 680

Kui esmastest on Pap-test, siis ICER on seda väiksem, mida odavam on test ise ja vastupidi. Kui minna üle HPV-testile, oleks ICER väiksem just väiksema HPV-testi hinna juures.

8.2.2. Elukvaliteedi hinnangud

Baasstsenaariumis lähtuti teaduskirjanduses kasutatud elukvaliteedi hinnangutest, kus terve inimese elukvaliteedi hinnang oli 1 ning HPVst põhjustatud haigusseisundite korral sõltus elukvaliteet haiguse raskusest ja tervishoiuteenuste rakendamise vajadusest (vt tabel 16, ptk 7.3.6). Kuna tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud sõltuvad hindajast, riigist, hindamise meetodist ja muudest teguritest, analüüsi tundlikkuse analüüsis olukorda, kus vähist paranenute elukvaliteet muutub ravijärgselt võrdseks terve inimese elukvaliteediga. Lisaks hinnati stsenaariumeid, kus HPVst põhjustatud terviseseisundi tõttu elukvaliteedi hinnangu halvenemine on 20% väiksem või suurem kui baasstsenaariumis. Ravijärgse elukvaliteedi hinnangu ja HPVst põhjustatud haigusseisunditest tingitud elukvaliteedi halvenemise mõju kulutõhususe mudeli tulemustele on esitatud tabelis 23.

Tabel 23. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes sõltuvalt muutusest elukvaliteedis

	3-aastasele intervallile üleminek	Sihtrühma laiendamine	HPV-testile üleminek	Hõlmatuse suurenemine
Baasstsenaarium	2 332	2 382	9 038	2 630
Variant 5 – ravijärgne elukvaliteedi hinnang 1	2 827	2 645	11 786	3 251
Variant 6 – elukvaliteet halveneb 20% vähem	2 335	2 396	8 808	2 628
Variant 7 – elukvaliteet halveneb 20% rohkem	2 329	2 369	9 280	2 633

Eeldades, et kõigi vähist paranenute ravijärgne elukvaliteet on võrdne 1-ga, st nende elukvaliteet ei erine terve inimese elukvaliteedist, suureneb ICER oluliselt kõikidel juhtudel peale sihtrühma laiendamise. HPVst põhjustatud haigusseisundite tõttu 20% vähenenud või suurenenud elukvaliteedi hinnangu mõju ICERi väärtusele ei ole suur.

8.2.3. Ravikulud

Baasstsenaariumis kasutati ravikulude hindamiseks Eesti andmeid teaduskirjandusest ja Eesti Haigekassa andmebaasi raviarveid. On ilmne, et tulevikus on need kulud suuremad, mistõttu vaatasime, kui palju mõjutab tulemusi ravikulude suurendamine 25% võrra (vt tabel 24).

Tabel 24. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes 25% suuremate ravikulude korral

	3-aastasele intervallile üleminek	Sihtrühma laiendamine	HPV-testile üleminek	Hõlmatuse suurenemine
Baasstsenaarium	2 332	2 382	9 038	2 630
Variant 8 – ravikulud suurenevad 25%	2 215	2 262	8 892	2 505

Tervishoiuteenuste kallinemisel oleks ICERid vaadeldavatel juhtudel väiksemad, st sõeluuring muutuks kulutõhusamaks. Samas on oodatav kokkuhoid ravikuludes minimaalne ning seega ka mõju täiendkulu tõhususe määra väärtusele väike.

8.2.4. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglits olevat diskonteerimismäära (5% aastas), kuid avaldatud uurimustes on peamiselt kasutatud madalamaid diskonteerimismäärasid. Tundlikkuse analüüsis hinnatakse diskonteerimismäära alandamise mõju analüüsi tulemustele (vt tabel 25).

Tabel 25. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes 3% diskonteerimismäära korral

	3-aastasele intervallile üleminek	Sihtrühma laiendamine	HPV-testile üleminek	Hõlmatuse suurenemine
Baasstsenaarium	2 332	2 382	9 038	2 630
Variant 9 – diskonteerimismäär 3%	1 364	1 550	5 020	1 509

Madalama diskonteerimismäära kasutamisel muutub emakakaelavähi sõeluuring kulutõhusamaks kõikides vaadeldud olukordades. Diskonteerimisel on määrav mõju olukordades, kus kulutuste tegemise (antud juhul vaktsineerimise) ja tulemuste saavutamise vahele jääb pikk ajavahemik.

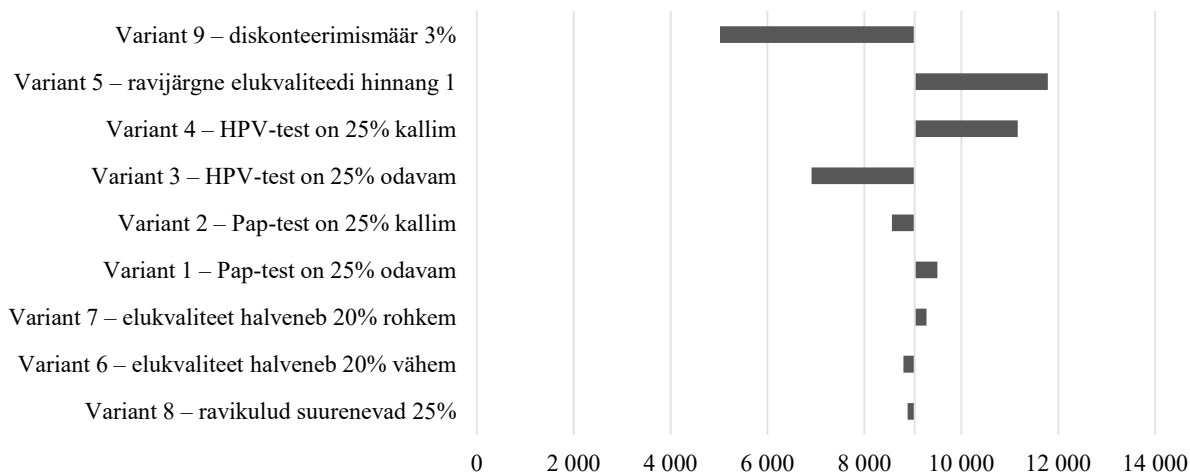
8.3. Kokkuvõtte modelleerimise tulemustest

Emakakaelavähi sõeluuring võimaldab avastada emakakaelavähi eelsed muutused enne nende vähiks arenemist ning sellega vähendada nii emakakaelavähi haigusjuhtude kui ka surmade arvu. Samas avastatakse ja ravitakse sõeluuringu tulemusena enam vähieelseid seisundeid, mis mõnel juhul oleksid võinud taanduda ka iseeneslikult, s.o sõeluuring toob endaga kaasa ülediagnoosimist ja üleravimist.

Sõeluuringust saadav tulu ja tekkiv kulu on otseselt seotud sõeluuringu korraldusega. Eestis on praegu emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühmaks 30–59-aastased naised. Sõeluuringu esmastestiks on konventsionaalne tsütoloogiline uuring (Pap-test). Naisi kutsutakse sõeluuringusse 5-aastase intervalliga ehk viimane sõeluuringu test tehakse vanuses 55 eluaastat. Analüüsis hinnati sõeluuringu kulusid ja tervisetulemeid erinevate sihtrühmade, sõeluuringu intervallide, esmastesti ja jätkuuringute korral. Kuna üheks oluliseks probleemiks praeguse sõeluuringu juures on väike hõlmatus, hinnati lisaks, kuidas mõjutaks tulemusi suurem hõlmatus, s.o kui praeguse ligikaudse 25% asemel oleks hõlmatus 70%.

Kulutõhususe analüüs näitab, et suurim mõju kõikide sõeluuringu strateegiate korral oleks hõlmatus suurenemisel 70%-ni. Eri strateegiatest võib kulutõhus olla ka Pap-test 3-aastase intervalliga, kuid sõeluuringu intervalli muutmist oleks praktikas keeruline teostada ning see vajaks n-ö üleminekuperioodi. Ainult sihtrühma laiendamisel on minimaalne mõju nii QALYdele kui ka kuludele. HPV-testile üleminekuga saavutatakse võit küll QALYdes, kuid sellega kaasneks täiendavad kulud. Baasstsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 3-aastasele intervallile üleminekul 2332 eurot, sihtrühma laiendamisel 2382 eurot, HPV-testile üleminekul (esimese jälgimisskeemiga) 9038 eurot ja hõlmatus suurenemisel 2630 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tõenäoliste stsenaariumide kohaselt jääks ICER 3-aastasele intervallile üleminekul vahemikku 1364–2827 eurot, sihtrühma laiendamisel vahemikku 1550–2680 eurot, HPV-testile üleminekul (esimese jälgimisskeemiga) vahemikku 5020 – 11 786 eurot ja hõlmatus suurenemisel vahemikku 1509–3251 eurot lisanduva QALY kohta. Raporti eesmärgist lähtuvalt on järgnevalt toodud tundlikkuse analüüsi tulemused erinevate stsenaariumite jaoks juhul, kui Pap-testilt minnakse üle HPV-testile (vt joonis 10). Teiste vaadeldud olukordade jaoks on erinevate variantide mõju ICERitele sarnane ning neid joonistena esitatud ei ole.

HPV-testile üleminek



Joonis 10. Täiendkulu tõhususe määr (ICER eurodes lisanduva QALY kohta) valitud sisendandmete muutumise korral

Tundlikkuse analüüsi põhjal mõjutab ICERi väärtust enim diskonteerimismäär, samuti olukord, kus vähijärgne elukvaliteet on võrdne terve inimese elukvaliteediga ehk 1-ga, ning kolmandaks testide hinnad.

9. Eelarve mõju analüüs

Peatükis hinnatakse emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi mõju Tervise Arengu Instituudi ja Eesti Haigekassa eelarvele. Eelarve mõju analüüsis hinnati eraldi sõeluuringu korralduskulusid ja sõeluuringu kulusid. Analüüsis hinnati, kui palju läheb maksma kindlustamata naiste kaasamine, täiendava sünnikohordi lisamine, HPV-testile üleminek ja sõeluuringu suurem hõlmatumus. Eelarve mõju analüüs põhineb Eesti sõeluuringu andmetel (vt ptk 5) ning kulutõhususe mudeli eeldustel ja sisenditel (vt ptk 7).

9.1. Sõeluuringu korralduskulud

Sõeluuringuprogrammi üldised kulud ei sõltu sõeluuringu strateegiast, vaid need on kulud, mis on vajalikud programmi töö efektiivseks korraldamiseks. Sõeluuringu korralduskulud lisanduvad sõeluuringu otsesetele kuludele kõigi eelarve mõju analüüsis vaadeldud variantide puhul.

Sõeluuringute registri tänastest kuludest võib ligikaudu 40 000 eurot lugeda emakakaelavähi sõeluuringuga seotuks (vt ptk 5.3). Et tagada isikupõhine jälgimine vastavalt algoritmile (vt joonised 4 ja 5, ptk 7), arvestatakse, et registrikulud peaksid olema hinnanguliselt kaks korda suuremad, s.o 80 000 eurot. Samuti arvestatakse analüüsis, et nendele kuludele lisanduvad proovide võtmise koolituse ning analüüsimise kvaliteedi tagamise ja kontrolli kulud (40 000 eurot aastas). Kutsete saatmise ja teavituse-/kommunikatsioonikulud on hinnanguliselt 60 000 eurot aastas. Tegelik kulu võib aastati olla erinev ja sõltuda nii sihtrühma suurusest kui ka kampaaniate maksumusest. Seega lisandub sõeluuringu kuludele kõigi variantide puhul korralduskuludena hinnanguliselt 180 000 eurot ($80\,000 + 40\,000 + 60\,000 = 180\,000$), mis on 140 000 eurot rohkem kui praegu. See on täiendav kulu Tervise Arengu Instituudi (vähi sõeluuringute registri) eelarvele.

9.2. Kaasatud sihtrühm

Sõeluuringu sihtrühma ühe aastakäigu (kohordi) suuruseks on hinnanguliselt 9000 naist. Neist 10% ehk 900 on ravikindlustuseta ja neid praegu sõeluuringule ei kutsuta. Aastas kutsutakse sõeluuringule 6 sünnikohorti. Kui eeldada sihtrühma laiendamist ühe sünnikohordi võrra, siis 7 kohorti.

Sõeluuringu hõlmatus varieerub erinevates aruannetes suuresti. Mõnikord vaadatakse hõlmatus pikemal perioodil kui aasta. Eesti kontekstis ei ole alati ka eristatavad oportunistlik testimine ja organiseeritud sõeluuring. Eelarve mõju analüüsis eeldatakse sarnaselt kulutõhususe analüüsile, et sõeluuringu hõlmatus on sihtrühma hulgas 25%. See eeldus põhineb vähi sõeluuringute registri andmetel (vt tabel 10) ja kirjeldab kogu sihtrühma (ehk nii ravikindlustatud kui ka ravikindlustuseta naised) hõlmatus. Seega kui kutsutaks ka kindlustamata naised, võiks hõlmatus olla ligikaudu 27,8%. Analüüsis eeldatakse, et 70% hõlmatus vastab olukorrale, kus kutsutakse nii kindlustatud kui ka kindlustamata naised, ainult kindlustatud naiste kutsumisel oleks hõlmatus vastavalt 63% (vt tabel 26).

Tabel 26. Eelarve mõju analüüsi sisendid

Sisend	Väärtus	Kommentaar
Naiste arv ühes kohordis	9000	
Kindlustatud naiste osakaal	90%	
Hõlmatus 1, kutsutakse ainult kindlustatud	25%	
Hõlmatus 1, kutsutakse ka kindlustamata	27,78%	Arvutuslik: $25\% \times 1/0,9$
Hõlmatus 2, kutsutakse ainult kindlustatud	63,00%	Arvutuslik: $70\% \times 0,9$
Hõlmatus 2, kutsutakse ka kindlustamata	70%	Eeldatakse, et 70% hõlmatus saavutatakse, kui kutsutakse ka kindlustamata naised

Sõeluuringus praegune sihtrühm on 6 kohorti ehk 54 000 naist ja aastas kutsutakse sõeluuringusse hinnanguliselt 48 600 naist ($54\ 000 \times 0,9 = 48\ 600$). Aastas osaleb sõeluuringus hinnanguliselt 13 500 naist ($9000 \times 6 \times 0,25 = 13\ 500$). Tabelis 27 on toodud emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma suurus, kutsutute ja osalevate naiste arv erinevate eelarve mõju analüüsis vaadeldavate strateegiate korral. Analüüsi eeldatakse, et sõeluuringu test (Pap- või HPV-test) ei mõjuta sõeluuringu osalust.

Tabel 27. Emakakaelavähi sõeluuringus sihtrühma suurus, kutsutute ja osalevate naiste arv erinevate strateegiate korral

	Sihtrühma suurus	Kutsutute arv	Osalevate arv
Praegune sõeluuring	54 000	48 600	13 500
Kui kutsutaks kindlustamata naised	54 000	54 000	15 000
Kui laienuks sihtrühm	63 000	56 700	15 750

	Sihtrühma suurus	Kutsutute arv	Osalevate arv
Kui suureneks hõlmatus	54 000	48 600	34 020
Kui kutsutaks kindlustamata naised, laieneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus	63 000	63 000	44 100

9.3. Sõeluuringu tervisemõjud

Emakakaelavähi sõeluuringu potentsiaalse tervisemõju realiseerimiseks Eestis on vaja suurendada hõlmatus ja laiendada sihtrühma. Tabelites 28 ja 29 on toodud kulutõhususe mudeli põhjal leitud tervisetulemid erinevate eelarve mõju analüüsis vaadeldud stsenaariumite jaoks.

Tabel 28. Emakakaelavähi eelsete seisundite, emakakaelavähi haigusjuhtude ja emakakaelavähi surmajuhtude kumulatiivne arv 10 000 naise kohordil 70 aasta jooksul erinevate eelarve mõju analüüsis vaadeldud stsenaariumite jaoks

	CIN 1–3	Emakakaelavähi juhud	Vähisurmad
Praegune sõeluuring	994	180	61
Kui kutsutaks kindlustamata naised	1021	178	57
Kui laieneks sihtrühm	1016	177	59
Kui suureneks hõlmatus	1208	134	41
Kui mindaks üle HPV-testile	1169	159	53
Kui kutsutaks kindlustama naised, laieneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus	1278	125	39
Kui kutsutaks kindlustamata naised, laieneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus ja mindaks üle HPV-testile	1709	84	27

Kui laieneks sihtrühm ja hõlmatus suureneks 70%-ni (sh ravikindlustuseta naised), saaks 10 000 naise kohordi kohta võita täiendavalt 112 diskonteeritud (687 diskonteerimata) kvaliteetset eluaastat (vt tabel 29). Sihtrühma laiendamine ilma hõlmatus suurendamiseta annaks tervisevõiduks 10 000 naise kohta 12 diskonteeritud (87 diskonteerimata) kvaliteetset eluaastat ehk 10 korda vähem.

Tabel 29. Emakakaelavähi sõeluuringu tervisemõjud 10 000 naise kohordil 70 aasta jooksul

	QALYd		Eluaastad	
	Diskonteerimata	Diskonteeritud	Diskonteerimata	Diskonteeritud
Praegune sõeluuring	530 479	190 005	530 952	190 140
Kui kutsutaks kindlustamata naised	530 525	190 013	530 989	190 146
Kui laieneks sihtrühm	530 517	190 009	530 984	190 143
Kui suureneks hõlmatus	531 010	190 097	531 385	190 214
Kui mindaks üle HPV-testile	531 406	190 037	531 128	190 169
Kui kutsutaks kindlustamata naised, laieneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus	531 166	190 117	531 515	190 231
Kui kutsutaks kindlustamata naised, laieneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus ja mindaks üle HPV-testile	531 498	190 164	531 793	190 277

9.4. Sõeluuringu otsesed kulud

Sõeluuringu kulude hulka arvestatakse nii sõeluuringu uuringud/testid ja visiidid kui ka võimalikud jätku-uuringud ja visiidid. Tabeli 8 alusel oli aastal 2017 ühe sõeluuringu maksumus 23 eurot. Kuna HPV-test maksab Eestis ligikaudu 3,75 korda rohkem kui Pap-test, eeldatakse eelarve mõju analüüsis, et HPV-testil põhineva sõeluuringu maksumus on vastavalt 3,75 korda kallim ehk ligikaudu 85 eurot.

9.5. Sõeluuringuprogrammi prognoositav kulu

Sõeluuringu maksumus leiti korrutades osalevate naiste arvu sõeluuringu maksumusega.

Kogukulu 6 kohordi kohta praegu on 310 500 eurot ($13\,500 \times 23 = 310\,500$).

1. **Kui sõeluuringusse kutsutaks ka ravikindlustuseta naised**, oleks hinnanguline sõeluuringu kulu 345 000 eurot ($15\ 000 \times 23 = 345\ 000$). Lisakulu oleks 34 500 eurot.
2. **Kui sõeluuringu sihtrühma laiendatakse ühe kohordi võrra**, st sõeluuringusse kutsutaks ka 60-aastased naised, oleks hinnanguline sõeluuringu kulu 362 250 eurot ($15\ 750 \times 23 = 362\ 250$). Lisakulu oleks 51 750 eurot.
3. **Kui praeguse sõeluuringu sihtrühma hõlmatus suureneks 63%-ni**, oleks hinnanguline sõeluuringu kulu 782 460 eurot ($34\ 020 \times 23 = 782\ 460$). Lisakulu oleks 471 960 eurot.

Eelarve mõju analüüsi põhjal kulub 70% hõlmatus (st ka kindlustamata naiste lisandumist 6 kohordis) saavutamiseks täiendavad 558 900 eurot aastas. Kui lisanduks ravikindlustuseta naised, suureneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus (70%-ni), oleks hinnanguline sõeluuringu kulu 1 014 300 eurot ($44\ 100 \times 23 = 1\ 014\ 300$) ja lisakulu 703 800 eurot.

HPV-testil põhineva sõeluuringuga oleks vastav kulu testide hinnaerinevuse tõttu ligikaudu 3,75 korda suurem ehk 1 164 375 eurot ($13\ 500 \times (23 \times 3,75) = 1\ 164\ 375$) ja lisakulu 853 875 eurot. Kui sealjuures lisanduks ravikindlustuseta naised, suureneks sihtrühm ja suureneks hõlmatus, oleks hinnanguline sõeluuringu kulu 3 803 625 eurot ($44\ 100 \times (23 \times 3,75) = 3\ 803\ 625$) ja lisakulu 3 493 125 eurot.

9.6. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Kõikide vaadeldud sõeluuringu strateegiate puhul suureneksid korralduskulud 180 000 euron, mis on 140 000 euro võrra rohkem kui praegune hinnanguline kulu 40 000 eurot. Need on täiendavad kulud Tervise Arengu Instituudile sõeluuringu juhtimiseks ja selle kvaliteedi tagamiseks. Kindlustamata naiste kaasamisel on testimisega seotud lisakulu Eesti Haigekassa eelarvele 34 500 eurot, 60-aastaste naiste kutsumisel 51 750 eurot, hõlmatus suurenemisel 471 960 eurot ja HPV-testile üleminekul 853 875 eurot. Kui lisanduks ravikindlustuseta naised ning suureneks sihtrühm ja hõlmatus, oleks hinnanguline lisakulu Pap-testi korral 703 800 eurot ning HPV-testi korral 3 493 125 eurot.

Märkused: Eelarve mõju analüüsis lähtuti korraldatud sõeluuringu praegusest hõlmatusest 25%, st kõrvale jäeti nn oportunistlikult testitud naised. Käesolevas eelarve mõju analüüsis arvestati ainult sõeluuringu korralduskulude ja sõeluuringu otsuste kuludega (testimine). Analüüsi ei kaasatud diagnoosi kinnitamiseks tehtavate

jätku-uuringute (kolposkoopiline uuring koos biopsia ja histoloogilise uuringuga) kulude muutusi ega erinevate haigusseisundite ravikulusid. Samuti ei hinnatud oportunistliku testimisega seotud kulude muutusi, mis sõeluuringu hõlmatuse suurenemise korral kindlasti vähenevad.

10. Järeldused

Teemakohase teaduskirjanduse süstemaatiline läbitöötamine ning Eestis viimasel aastakümnel toimunud emakakaelavähi sõeluuringu korralduse ja tulemuslikkuse analüüs võrreldes teiste riikide kogemusega võimaldab teha üldistavad järeldused Eesti olukorra kohta.

Emakakaelavähi esmashaigestumus Eestis on kaks korda suurem Põhjamaade vastavast näitajast, sh koguni neli korda suurem kui Soomes. Emakakaelavähki sureb Eestis aastas ligikaudu 60 naist ning suremus on kolm korda suurem kui Põhjamaades. Viimasel aastakümnel on Eestis haigestumine emakakaelavähki suurenenud ning elulemuse ja suremuse näitajad ei ole muutunud.

Järeldused esitatakse vastustena lähteülesandes esitatud uurimisküsimustele.

Milline on HPV-testi kasutamine Euroopa emakakaelavähi sõeluuringu-programmides?

1. Euroopa Liidus oli 2016. aasta seisuga HPV-test esmasuuringuna kasutusel seitsmes liikmesriigis kas iseseisva testina või koos tsütoloogilise uuringuga, sh mõnes riigis vaid teatud piirkonnas või programmis. Esimese riigina Euroopas läks esmasuuringuna üksnes HPV-testi kasutamisele üle Holland 2017. aastal. Käesoleval ajal viiakse emakakaelavähi organiseeritud sõeluuringuprogrammide raames piirkondlikke HPV-testil põhinevaid pilootprojekte läbi Ühendkuningriigis ja Rootsis. Näiteks Rootsis sõeluuritakse 2018. aastal HPV-testiga üle 50% sihtrühma naistest. Ka Itaalias, kus mõnes piirkonnas (nt Toscanas) on emakakaelavähi organiseeritud sõeluuring juba aastaid põhinenud HPV-testil, on HPV-testi kasutavate piirkondade osakaal aja jooksul pidevalt suurenenud.

Milline on Pap-testi ja HPV-testi diagnostiline usaldusväärsus?

2. Sõeluuringu kontekstis on tõendatud, et kvaliteedinõuetele vastava proovivõtmise korral on konventsionaalse tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) tundlikkus ja spetsiifilisus rahuldaval tasemel. HPV-testi tundlikkus on suurem, samas spetsiifilisus väiksem, mis tähendab, et sõeluuringu käigus leitakse rohkem nii tegelikult vähile eelnevate või vähile iseloomulike muutustega naisi kui ka valepositiivseid tulemusi.

3. HPV-testiga on võrreldes Pap-testiga väiksem tõenäosus, et emakakaelavähi eelsed muutused või vähk jäävad tuvastamata. Samas suurendab HPV-testi kasuta-

mine esmasuuringuna jätku-uuringute vajadust. Sõeluuringus on HPV-testi korral lihtsam tagada ühtselt head analüüside kvaliteeti, sest testi tulemust hinnatakse automaatse analüsaatoriga.

Milline on erinevate test-metoodikate mõju sõeluuringu osalusmäärale ja tulemuslikkusele?

4. Kuna HPV-testi kasutamine sõeluuringute kontekstis alles algas, pole andmeid testide erineva mõju kohta ja tuleb rõhutada, et kogu tõendus emakakaelavähi sõeluuringu kasuteguri kohta põhineb Pap-testi kasutamisel.

5. Teadusuuringutes, kus hinnatakse emakakaelavähi rahvastikupõhise sõeluuringu efektiivsust vähijuhtude avastamise määra ja vähki suremise tõenäosuse alusel, on näidatud, et hästi korraldatud ja piisava hõlmatuses sõeluuring suudab oluliselt (kuni 60–80%) vähendada nii haigestumist kui ka suremust emakakaelavähki. Sõeluuring on tulemuslik üksnes sihtrühma piisava, s.o 60–70% hõlmatuses korral.

Milline on sõeluuringus esmase testina HPV-testi (nii kodus kui tervishoiuteenuse osutaja poolt võetud) kulutõhusus võrreldes kliinikus võetud Pap-testiga?

6. Emakakaelavähi sõeluuringu kulutõhususe alane teaduskirjandus osutab, et võrreldes sõeluuringu puudumisega annab Pap-testil põhinev sõeluuring võidu 0,003–0,0453 QALYt ja HPV-testil põhinev sõeluuring 0,003–0,0455 QALYt iga sõeluuringusse kutsutud naise kohta. Kokkuvõttes näitavad kulutõhususe võrdlusuuringud, et HPV-testi kasutamisel on tervisetulem mõnevõrra parem ja kulud oluliselt suuremad kui Pap-testi kasutamisel.

7. Eesti andmete alusel koostati Markovi mudel, et hinnata Pap- ja HPV-testi esmastestina kasutatavate emakakaelavähi sõeluuringu strateegiatega saavutatavaid tervisetulemeid ja kulusid Eestis. Seni kasutatud Pap-testi asendamisel HPV-testiga oleks ICER sõltuvalt jätku-uuringute valikust 9038–9783 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis jäi ICER vahemikku 5020 – 11 786 eurot QALY kohta. Enim sõltub ICERi väärtus diskonteerimismäärast, vähijärgsest elukvaliteedi hinnangust ja HPV-testi hinnast.

8. Enesetestimist HPV suhtes pakutakse mõnes Euroopa riigis sõeluuringuprogrammi raames lisavõimalusena naistele, kes ei soovi tulla tavapärasele sõeluuringule. Enesevõetud HPV-test erineb tervishoiutöötaja poolt võetavast testist tundlikkuse ja spetsiifilisuse, samuti hinna poolest. Tervishoiutöötaja võetud HPV-test on tund-

likum ja spetsiifilisem kui enesevõetud HPV-test. Seega et olla sama kulutõhus kui tervishoiutõõtaja tehtud HPV-test, peaks enesevõetud HPV-test olema odavam kui tervishoiutõõtaja tehtud test. Emakakaelavähi sõeluuringus on konventsionaalse Pap-testi ja enesevõetud HPV-testi kulutõhusust hinnatud ühes uuringus, kus järeldati, et enesetestimine HPV suhtes võiks Rootsis olla kulutõhus. Kuna enesevõetud HPV-testi ei kasutata n-ö klassikalise esmastestina üheski rahvastikupõhises sõeluuringus, siis selle kulutõhusust Eesti oludes ei hinnatud.

Milline on emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma naiste vanusevahemiku laiendamise kulutõhusus võrreldes praeguse sihtrühmaga?

9. Sihtrühma laiendamisel ühe sünnikohordi võrra (kui sõeluuringule kutsutaks ka 60-aastased naised), oleks ICER 2382 eurot QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis jäi ICER vahemikku 1550–2680 eurot QALY kohta. Enim mõjutab ICERi väärtust diskonteerimismäär.

Milline on emakakaelavähi sõeluuringu korralduse muutustega kaasnev eelarvemõju?

10. Kõikide võimalike sõeluuringu strateegiate puhul on sihtrühma maksimaalse hõlmatuse saavutamiseks vajalik suurendada korralduskulusid hinnanguliselt kuni 180 000 euronit aastas. Mistahes sõeluuringu strateegiate rahastamisel ilma hõlmatust suurendamata ei ole sisulist põhjendust. Kui esmasuuringuna kasutatakse Pap-testi, kulub 70% hõlmatuse saavutamise korral (sh ka kindlustamata naiste ja 7 sõeluuritava sünnikohordi kaasamisega) täiendavalt 703 800 eurot aastas. Üleminekul HPV-testile oleks sarnase hõlmatuse korral täiendav kulu 3 493 125 eurot.

Koostatakse Eesti tervishoiusüsteemi arenguid arvestav emakakaelavähi skriiningu organisatoorne mudel.

11. Emakakaelavähi sõeluuringu potentsiaalse tervisemõju realiseerimiseks Eestis on vaja suurendada hõlmatust ja laiendada sihtrühma. Kui hõlmatuse suureneks 70%-ni (sh ravikindlustuseta naised), saaks 10 000 naise kohordi kohta võita täiendavalt 112 diskonteeritud (687 diskonteerimata) kvaliteetset eluaastat. Sihtrühma laiendamine ilma hõlmatuse suurendamiseta annaks 10 000 naise kohta tervisevõiduks 12 diskonteeritud (87 diskonteerimata) kvaliteetset eluaastat ehk 10 korda vähem.

12. Riikides, kus on saavutatud edu emakakaelavähi haigestumise ja suremuse vähendamisel, toimib sõeluuring vastavalt Euroopa sõeluuringute kvaliteedijuhend-

dile. Sõeluuringu tulemuslikkuse tagab sõeluuringu keskne korraldamine vastava institutsiooni (nn juhtasutuse) kaudu. Sõeluuringuid korraldava institutsiooni ülesanneteks on sõeluuringu eesmärkide püstitamine, programmi elluviimise juhtimine, kutsete saatmine ning andmete kogumine ja analüüsimine programmi tulemuslikkuse hindamiseks. Tulemuslikes programmides auditeeritakse kõik vähijuhud ja töötatakse sihtrühma maksimaalse hõlmatuse saavutamise ja hoidmise nimel.

13. Eestis käivitati 2017. aastal HPV-vastase vaktsineerimise riiklik programm. Programmi peamine oodatav toime – emakakaelavähi esmashaigestumuse vähenemine – saabub 20–30 aasta pärast, kui esimesed vaktsineeritud tüdrukud jõuavad kolmekümnendatesse ja neljakümnendatesse eluaastatesse. Emakakaelavähi sõeluuring on lähimatel aastakümnetel peamine võimalus vähendada suremust emakakaelavähki Eestis.

11. Ettepanekud

Toetudes teaduskirjandusele ja teiste riikide kogemusele esitame siinkohal mõned ettepanekud, kuidas parendada Eesti emakakaelavähi sõeluuringut nii, et selle korraldus ja kvaliteet vastaks täielikult rahvusvaheliselt tunnustatud põhimõtetele.

1. Sõeluuringuprogrammide edukuse tagab sõeluuringu keskne juhtimine vastava institutsiooni kaudu, mille ülesanneteks on sõeluuringu eesmärkide püstitamine, programmis osalevate raviasutuste koostöö tagamine, andmete kogumine ja analüüsimine programmi tulemuslikkuse hindamiseks ning programmi erinevatele lülidele kehtestatud kvaliteedinõuete kontrollimine ja kvaliteediarendus.

2. Sotsiaalministeeriumi määrustega tuleks kehtestada igale Eestis toimuvast kolmest sõeluuringust (rinnavähi, emakakaelavähi ja kolorektaalvähi sõeluuringud) kohane organisatsioon, mis reguleeriks piisava detailsusega sõeluuringu riiklikku planeerimist, juhtimist, monitooringut ja järelevalvet, ning määratleda kõigi sõeluuringus osalevate (ravi)asutuste ülesanded ja vastutus ja tagada asutustele rahalised vahendid nende ülesannete täitmiseks.

3. Eestis toimuvate sõeluuringute juhtasutuseks tuleks määrata Tervise Arengu Instituut, mille alla kuulub ka sõeluuringute register. Sõeluuringute juhtasutusele anda vastutus, vahendid ja instrumendid emakakaelavähi sõeluuringu korraldamiseks alates naiste uuringule kutsumisest kuni sõeluuringu tulemuslikkuse hindamiseni vähiregistri andmete alusel.

4. Sõeluuringu kõigi tegevuste rahastamine tuleks koondada samasse juhtasutusse ning sõeluuringu eelarve tuleks moodustada Eesti Haigekassa ja Sotsiaalministeeriumi eraldistest. Ravikindlustuse eelarvest peaks rahastama ainult ravikindlustatud naistele tehtavad testid ja jätku-uuringud. Ülejäänud sõeluuringuga seotud kulud alates teavitamisest ja kvaliteediarendusest kuni ravikindlustuseta naistele tehtud testide ja jätku-uuringuteni peaks katma riigieelarvest sarnaselt teistele ennetavatele ja rahva tervise kaitsele suunatud riiklikele meetmetele.

5. Sõeluuringu esmastestide ja sellega seotud jätku-uuringute tegemine peab olema muudetud sõeluuringu rahastaja jaoks avatud kohustuseks, st et kuigi vastavate teenuste orienteeruvad mahud on mõistlik lepingutesse kirjutada, peavad ennetavate tegevuste eelarved olema paindlikud ega tohi takistada sihtrühma ligipääsu uuringutele ega ravile.

6. Sõeluuringu rahastamine (ja korraldus) on vaja ümber korraldada selliselt, et teenusepõhisest ja lepingumahtudega killustatud mudelist saab patsiendipõhine teenus, kus igale sõeluuringusse kutsutud naisele tagatakse sõeluuringu tulemusele vastav käsitlus ja kõrvalekallete kiire lahendamine.

7. Ravikindlustuseta naistele teha sõeluuring kättesaadavaks ja rahastada riigieelarvest neile tehtud sõeluuringu testid ja vajalikud jätku-uuringud.

8. Laiendada emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma – alates 2019. aastast hakata sõeluuringule kutsuma ka 60-aastasi naisi.

9. Sõeluuringu esmastestide kvaliteedi tõstmiseks käivitada (ja rahastada) bioloogilisest materjalist preparaate tegevate ämmaemandate, õdede ja naistearstide sõeluuringuspetsiifilisi koolitusi, sh kollegiaalne hindamine (ingl *peer-review*).

10. Sõeluuringu käigus tehtud Pap- ja HPV-testide analüüs peab toimuma akrediteeritud ning välises kvaliteedikontrollis osalevates laborites ning väljaspool neid laboreid teostatud teste ei rahastata.

11. Kui on korrastatud sõeluuringu juhtimine ja korraldus ning üles ehitatud esmastestide laboratoorse analüüsi kvaliteedi tagamise süsteem, tuleks võtta esmastestina kasutusele valideeritud HPV-test. Tuleb arvestada, et HPV-testil põhineva emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi käivitamisel suureneb jätku-uuringutena läbiviidavate kolposkoopiatega hulk ja vähieelsete seisundite ravi vajadus.

12. Sõeluuringute registris luua seosed kõigist HPV-testidest ja tsütoloogilistest uuringutest – nii sõeluuringute käigus toimunud kui ka naise pöördumisel ja arstide initsiatiivil teostatud uuringutest – ja nende uuringute tulemustest, et välistada juba uuringul käinud ja terveks tunnistatud naiste kutsumine sõeluuringusse.

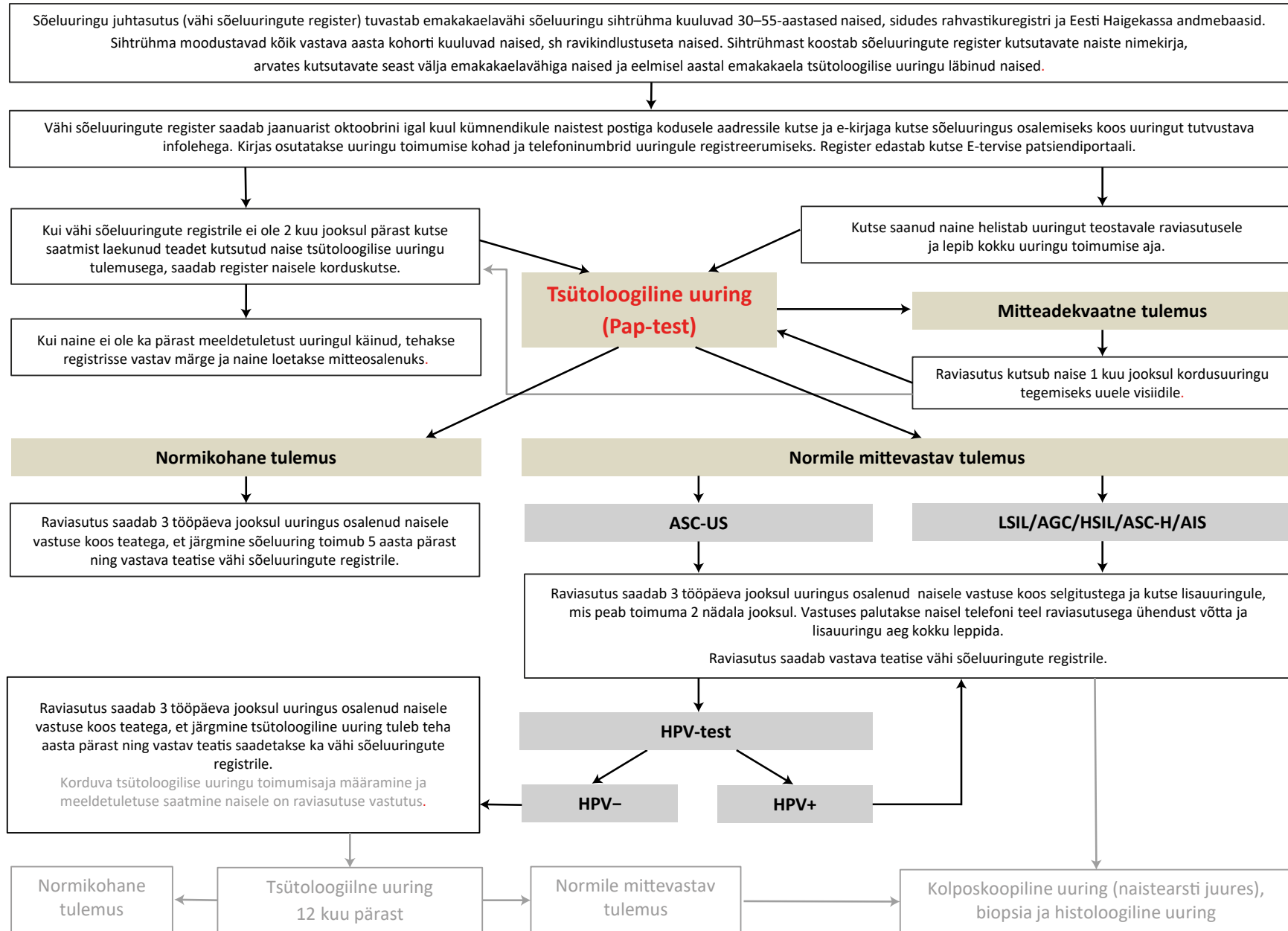
13. Oluline on emakakaelavähi sõeluuringuprogrammi ja HPV-vastase vaktsineerimisprogrammi omavaheline koordineerimine ja infotehnoloogiliste lahenduste loomine andmebaaside vahel. Vähi sõeluuringute registrisse koondada kogu emakakaelavähi ennetamisega seotud tegevused ja informatsioon, sh HPV-vastase vaktsineerimise andmed ning testide ja protseduuride tulemused. Ainult sõeluuringute registri abil saab tagada, et naisi, kellel sõeluuringu käigus on diagnoositud HPVst põhjustatud muutused, jälgitaks ja ravitaks adekvaatselt. Ajal, mil naine jõuab sõeluuringu sihtrühma vanuserühma, peaks sõeluuringu registri andmebaasis sisalduma informatsioon tema HPV-vastase vaktsineerituse kohta.

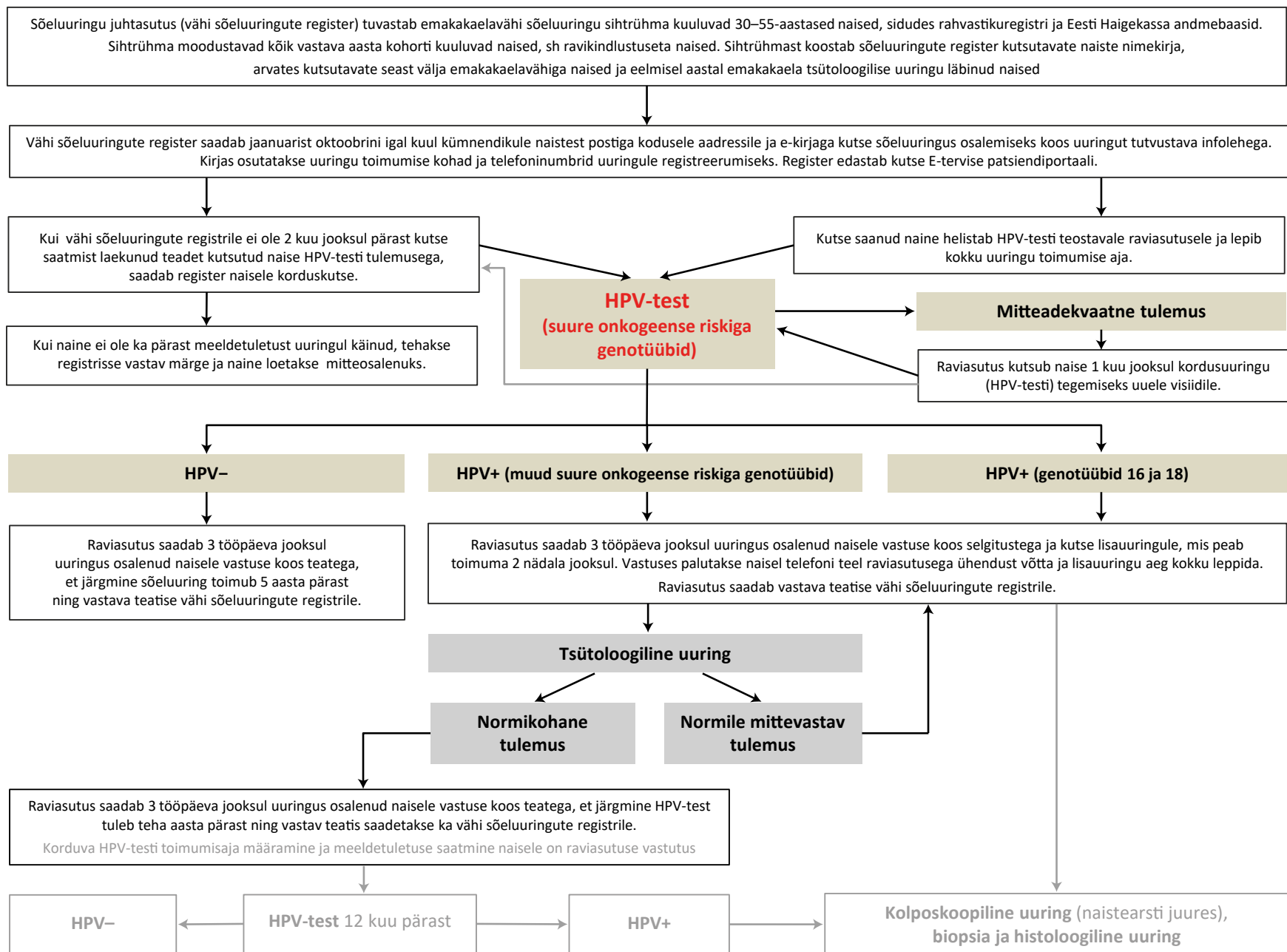
14. Naiste osalemisest emakakaelavähi sõeluuringus tuleb anda sõeluuringute registri kaudu regulaarset tagasisidet perearstidele nende nimistus leitud vähijuh- tude kohta ning sõeluuringule kutsutud, kuid selles mitte osalenud naiste, samuti sõeluuringus osalenud ja normaalse leiuga naiste kohta, et perearstil oleks võimalus personaalselt motiveerida naise sõeluuringus osalema. Selleks luua IT-lahendused, et naise osalemine või mitteosalemine oleks automaatselt seotud naise tervisele.

15. Sõeluuringu hõlmatuse tõstmiseks ümber korraldada kutsete ja korduskutsete saatmise protsess. Korduskutsete saatmist mitte jätta aasta lõpukuudele, vaid saata korduskutse kohe pärast seda, kui naine ei ole tulnud kuu aja jooksul pakutud esmastesti tegema.

16. Viia läbi enesevõetava HPV-testi pilootprojekt nende sihtrühma naiste seas, kes kutse peale sõeluuringusse ei ole tulnud.

Järgnevatel joonistel on algoritmid emakakaelavähi sõeluuringu optimaalsest kor- raldusest Eestis, mis on koostatud vastavalt rahvusvaheliselt tunnustatud headele tavadele sõeluuringute läbiviimisel, kui esmasuuringuna kasutatakse tsütoloogilist uuringut või HPV-testi.





Kasutatud kirjandus

1. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention, vol.10. Lyon: IARC; 2005.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al, eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
3. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, et al, eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed, supplements. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
4. Elfström K, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, et al. Cervical cancer screening in Europe: quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer* 2015;51(8):950–68.
5. Ponti A, Anttila A, Ronco G, et al. Cancer screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening (second report). Brussels: European Commission; 2017.
6. Koliopoulos G, Nyaga V, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8: CD008587.
7. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
8. Padrik P, Everaus H. Onkoloogia õpik arstiteaduskonna 4. kursusele. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2013.
9. World Health Organization. Rahvusvaheline haiguste ja terviseiga seotud probleemide statistiline klassifikatsioon: RHK-10. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 1992. (<http://rhk.sm.ee/>).
10. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89(43):465–92.
11. Võrno T, Nahkur O, Uusküla A, et al. HPV-vastaste vaktsiinide kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.
12. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010;202(12):1789–99.
13. Harper D. Currently approved prophylactic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(12):1663–79.
14. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer. Netherlands: human papillomavirus and related cancers, fact sheet 2017. Barcelona: ICO/IARC Information Centre; 2017. (http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/NLD_FS.pdf).
15. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
16. Schiffman M, Castle P, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890–907.

17. McCredie M, Sharples K, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9(5):425–34.
18. McIndoe W, McLean M, Jones R, et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64(4):451–8.
19. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Cervix uteri - estimated incidence, all ages. Lyon: IARC; 2015.
20. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Cervix uteri - estimated mortality, all ages. Lyon: IARC; 2015.
21. Zimmermann ML, Innos K, Härmaorg P, et al. Vähihaigestumus 2009–2013 ja 20 aasta trendid Eestis. *Eesti Arst* 2017;96(1):11–20.
22. Sotsiaalministeerium. Riiklik vähistrateegia aastateks 2007–2015. Tallinn; 2007.
23. Tervise Arengu Instituut. Vähihaigestumus Eestis 2014. Tallinn; 2016. (http://www.tai.ee/images/PDF/TSO_Viited_/Vähihaigestumus_Eestis_2014.pdf).
24. Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN: cervix uteri incidence (2014), age 0-85+. (14.11.2017). (<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp>).
25. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas: tabel SD22: surmad 100 000 elaniku kohta põhjuse, soo ja vanuserühma järgi, seisuga 21.06.2016.
26. Tervise Arengu Instituut. Vähielulemus Eestis 2010–2014. Tallinn; 2017. (http://www.tai.ee/images/Vähielulemus_Eestis_2010-14.pdf).
27. Innos K, Baburin A, Aareleid T. Cancer patient survival in Estonia 1995–2009: time trends and data quality. *Cancer Epidemiology* 2014;38(3):253–8.
28. Liiv K, Lutsar K, Palm E, et al. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2011.
29. Sotsiaalministeerium. Tervise- ja tööministri määruse „Immuniseerimiskava“ eelnõu seletuskiri. Tallinn: Sotsiaalministeerium; 2017.
30. Nieminen P, Kallio M, Anttila A, et al. Organised vs. spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1999;83(1):55–8.
31. Papanicolaou G, Traut H. Diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:193–206.
32. Gibb R, Martens M. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* 2011;4(suppl 1):S2–11.
33. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition – summary document. *Ann Oncol* 2010;21(3):448–58.
34. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114–9.
35. Denton K, Herbert A, Turnbull L, et al. The revised BSCC terminology for abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2008;19(3):137–57.

36. Bulk S, van Kemenade F, Rozendaal L, et al. The Dutch CISOE-A framework for cytology reporting increases efficacy of screening upon standardisation since 1996. *J Clin Pathol* 2004;57(4):388–93.
37. Eesti Naistearstide Selts. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. HPV-vastase vaksineerimise soovitused. Tartu: Eesti Naistearstide Selts; 2014.
38. Chiappetta C, Lendaro E, Cacciotti J, et al. Primary HPV test screening in cervical cancer: a two-year experience of a single screening center in Latina (Italy). *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(5):569–73.
39. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology* 2013;24(4):254–63.
40. Castle P, Bulten J, Confortini M, et al. Age-specific patterns of unsatisfactory results for conventional Pap smears and liquid-based cytology: data from two randomised clinical trials. *BJOG* 2010;117(9):1067–73.
41. Billette de Villemeur A, Exbrayat C, Garnier A, et al. Evaluation of a combined screening programme for breast, cervical and colorectal cancers in France. *Eur J Cancer Prev* 2007;16(1):26–35.
42. Giorgi-Rossi P, Segnan N, Zappa M, et al. The impact of new technologies in cervical cancer screening: results of the recruitment phase of a large randomised controlled trial from a public health perspective. *Int J Cancer* 2007;121(12):2729–34.
43. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 2007;18(3):133–9.
44. McCrory D, Matchar D, Bastian L, et al. Evaluation of cervical cytology. Evidence report/Technology assessment no 5. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research; 1999.
45. Kuusemäe K. 2013. aastal emakakaelavähi sõeluuringus osalevate laborite auditi raport. Tallinn: SA Vähi Sõeluuringud; 2014.
46. Mody D, Davey D, Branca M, et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. *Acta Cytol* 2000;44(4):496–507.
47. Meijer C, Berkhof J, Castle P, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
48. Smith J, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–32.
49. Khan M, Castle P, Lorincz A, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific hpv testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(14):1072–9.

50. Bozzetti M, Nonnenmacher B, Mielzinska II, et al. Comparison between hybrid capture II and polymerase chain reaction results among women at low risk for cervical cancer. *Ann Epidemiol* 2000;10(7):466.
51. Lörincz A. Hybrid Capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens: a tool for clinical management of equivocal Pap smears and for population screening. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22(6):629–36.
52. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect* 2015;21(9):817–26.
53. Rossi P, Carozzi F, Collina G, et al. HPV testing is an efficient management choice for women with inadequate liquid-based cytology in cervical cancer screening. *Am J Clin Pathol* 2012;138(1):65–71.
54. Garcia F, Barker B, Santos C, et al. Cross-sectional study of patient- and physician-collected cervical cytology and human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2003;102(2):266–72.
55. Brink A, Meijer C, Wiegerinck M, et al. High concordance of results of testing for human papillomavirus in cervicovaginal samples collected by two methods, with comparison of a novel self-sampling device to a conventional endocervical brush. *J Clin Microbiol* 2006;44(7):2518–23.
56. Budge M, Halford J, Haran M, et al. Comparison of a self-administered tampon ThinPrep test with conventional Pap smears for cervical cytology. *Aust NZ J Obstet Gyn* 2005;45(3):215–9.
57. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders P, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172–83.
58. Leinonen M, Schee K, Jonassen C, et al. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: a methodologic study of the impact of collection devices and hpv assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *Journal of Clinical Virology* 2018;99/100:22–30.
59. Lam J, Elfström K, Ejegod D, et al. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* 2018;118(1):138–44.
60. Ketelaars P, Bosgraaf R, Siebers A, et al. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. *Prev Med* 2017;101:96–101.
61. Health Council of the Netherlands. Population screening for cervical cancer. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2011. (https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201107E_PopulationSCC_0.pdf).
62. Health Council of the Netherlands. Population screening act: renewal of nationwide cervical cancer screening programme: executive summary. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2016. (https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/summary_201608_wbo_vernieuwing_bmhk.pdf).
63. Screening for livmoderhalskræft – anbefalinger. København: Sundhedsstyrelsen; 2012.
64. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2018;143(4):735–45.

65. The Council of the European Union. Council recommendation of 2 december 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Official Journal of the European Union L327, 16.12.2003, p34.
66. Anttila A, Ronco G. Description of the national situation of cervical cancer screening in the member states of the European Union. *Eur J Cancer* 2009;45(15):2685–708.
67. Huijsmans C, Geurts-Giele W, Leeijen C, et al. HPV prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer* 2016;16(1):922.
68. Nordscreen. Cancer screening fact sheet: Finland – cervix – 2016. (<http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cervix-Fact-Sheet-Finland-2016.pdf>).
69. Altobelli E, Lattanzi A. Cervical carcinoma in the European Union. An update on disease burden, screening program state of activation, and coverage as of March 2014. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):474–83.
70. Ministry of Health, Welfare and Sport, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Centre for population screening. (https://www.rivm.nl/en/About_RIVM/Organisation/Centres/Centre_for_Population_Screening).
71. Rozemeijer K, Penning C, Siebers A, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control* 2016;27(1):15–25.
72. Ministry of Health, Welfare and Sport, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Cervical cancer screening in the Netherlands. 2016. (https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Common_and_Present/Newsmessages/2014/Cervical_cancer_screening_in_the_Netherlands).
73. Public Health England. NHS cervical screening programme: colposcopy and programme management. NHSCSP publication number 20. 3rd ed, March 2016. (https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/515817/NHSCSP_colposcopy_management.pdf).
74. Public Health England. NHS Cervical Screening Programme: specification for call/recall service provision. 2010. (<https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-call-and-recall-service-specification>).
75. NHS Digital. Cervical screening programme: England, 2016–17, national statistics. 2017. (https://files.digital.nhs.uk/pdf/t/b/cervical_bulletin_report_2016-17_-_final.pdf).
76. Finnish Cancer Registry. Organising cancer screening. 2018. (<https://cancerregistry.fi/screening/organising-cancer-screening/>).
77. Cancer Society of Finland. Cancer screenings. 2016. (<https://www.cancersociety.fi/publications/reports/cancer-in-finland-2016/cancer-screenings/>).
78. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, et al. Human papillomavirus and related diseases in Finland. Summary report 27 July 2017. Barcelona: ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2017. (<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/FIN.pdf>).
79. Finnish Cancer Registry. Cervical cancer screening. 2018. (<https://cancerregistry.fi/screening/cervical-cancer-screening/>).

80. Finnish Cancer Registry. Screening statistics: cervical cancer. 2015. (<https://cancerregistry.fi/statistics/screening-statistics/>).
81. Paat-Ahi G, Sikkut R, Nurm Ü. Vähiravi sotsiaalmajanduslik analüüs. Tallinn: Praxis; 2016.
82. Poliitikauuringute Keskus PRAXIS. Auditi aruanne. Projekti nimetus: „Emakakaelavähi ennetamise projekt 2003–2008”. Tallinn: Praxis; 2009. (https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/skriiningu_hindamine.pdf).
83. Raud T, Klaar U. Emakakaelavähi varajase avastamise võimalused sõeluuringul. 2003. aastal alustatud sõeluuringu eelprojekt eestis. Eesti Arst 2006;85(12):834–8.
84. Tervise Arengu Instituut,. Vähi sõeluuringute register. 2017. (<http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahi-soeluuringute-register>).
85. SA Vähi Sõeluuringud, Tervise Arengu Instituut. Emakakaelavähi sõeluuringute juhend. Tallinn: TAI; 2011.
86. Tervise Arengu Instituut, vähi sõeluuringute register. 2016. aasta emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma statistiline ülevaade maakondade ja sünniaastate lõikes. Tallinn; 2017. (http://www.tai.ee/images/1.EKV2016_kohordi_statistiline_ulevaade.pdf).
87. Tervise Arengu Instituut, vähi sõeluuringute register. 2016. aasta emakakaelavähi sõeluuringule kutsutavate naiste arv maakondade ja sünniaastate lõikes. Tallinn; 2017. (http://www.tai.ee/images/2_EKV2016_kutsutavad_maakondade_loikes.pdf).
88. Tervise Arengu Instituut, vähi sõeluuringute register. 2016. aasta emakakaelavähi sõeluuringu kutsetega hõlmatud maakondade lõikes. Tallinn; 2017. (http://www.tai.ee/images/3.EKV2016_kutsetega_h%C3%B5lmatus.pdf).
89. Eesti Haigekassa. Vähi sõeluuringud naistele: emakakaelavähi sõeluuring. Tallinn; 2017. (<https://www.haigekassa.ee/soeluuring>).
90. Eesti Haigekassa. Ravi rahastamise lepingud 2015–2017. (<https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/ravi-rahastamise-lepingud>).
91. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste statistika 2010, 2012, 2014, 2016. (<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/aruanded-eelarve-ja-statistika/finantsnaitajad/tervishoiuteenuste-statistika>).
92. Vähi sõeluuringute registri asutamine ja registri pidamise põhimäärus. VV määrus 09.01.2015 nr 5. RT I, 06.07.2016, 24.
93. Tervise Arengu Instituut, vähi sõeluuringute register. Statistika: emakakaelavähi sõeluuringute statistika 2015–2016. (<http://www.tai.ee/et/tegevused/registrid/vahi-soeluuringute-register/statistika>).
94. Nahvijou A, Daroudi R, Tahmasebi M, et al. Cost-effectiveness of different cervical screening strategies in Islamic Republic of Iran: a middle-income country with a low incidence rate of cervical cancer. PLoS One 2016;11(6):e0156705.
95. Östensson E, Hellstrom AC, Hellman K, et al. Projected cost-effectiveness of repeat high-risk human papillomavirus testing using self-collected vaginal samples in the Swedish cervical cancer screening program. Acta Obstet Gynecol Scand 2013;92(7):830–40.

96. van Rosmalen J, de Kok I, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012;119(6):699–709.
97. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, et al. Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany – a decision analysis. *Eur J Cancer* 2011;47(11):1633–46.
98. Sroczynski G, Schnell-Inderst P, Mühlberger N, et al. Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland. Köln: DIMDI; 2010. (https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta265_bericht_de.pdf).
99. Vijayaraghavan A, Efrusy M, Mayrand M, et al. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. *Can J Public Health* 2010;101(3):220–5.
100. Chuck A. Cost-effectiveness of 21 alternative cervical cancer screening strategies. *Value Health* 2010;13(2):169–79.
101. Institute of Health Economics. Human papillomavirus (HPV) testing in Alberta. 2009.
102. Vijayaraghavan A, Efrusy M, Lindeque G, et al. Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):377–83.
103. Andres-Gamboa O, Chicaiza L, Garcia-Molina M, et al. Cost-effectiveness of conventional cytology and HPV DNA testing for cervical cancer screening in Colombia. *Salud Publica Mex* 2008;50(4):276–85.
104. Berkhof J, Coupe V, Bogaards J, et al. The health and economic effects of HPV DNA screening in the Netherlands. *Int J Cancer* 2010;127(9):2147–58.
105. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel RV57: surnud 100 000 elaniku kohta surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi, seisuga 28.11.2017.
106. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatisika ja terviseuuringute andmebaas: tabel PK30: pahaloomuliste kasvajate haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta paikme ja soo järgi, seisuga 14.12.2017.
107. Kulasingam SL, Benard S, Barnabas RV, et al. Adding a quadrivalent human papillomavirus vaccine to the UK cervical cancer screening programme: a cost-effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc* 2008;6:4.
108. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccination alongside cervical cancer screening programme in Slovenia. *Eur J Public Health* 2010;20(4):415–21.
109. Insinga R, Dasbach E, Elbasha E. Epidemiologic natural history and clinical management of human papillomavirus (HPV) disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119.
110. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer* 2005;93(5):575–81.
111. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel RV046: suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi, seisuga 08.09.2017.

112. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel RV56: surnud surmapõhjuse, soo ja vanuserühma järgi, seisuga 13.06.2017.
113. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel RV011: aastakeskmise rahvastik soo ja vanuserühma järgi, seisuga 08.05.2017.
114. Elbasha E, Dasbach E, Insinga R. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007;13(1):28–41.
115. Kulasingam S, Connelly L, Conway E, et al. A cost-effectiveness analysis of adding a human papillomavirus vaccine to the Australian national cervical cancer screening program. *Sex Health*. 2007;4(3):165–75.
116. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus nr 985: vedelikul baseeruv tsütoloogia (1 klaas). (https://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/985_taotlus.pdf).
117. Uusküla A, Mürsepp A, Kawai K, et al. The epidemiological and economic impact of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in Estonia. *BMC Infect Dis* 2013;13:304.
118. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel IA02: tarbijahinnaindeks, 1997 = 100 (kuud), seisuga 08.01.2018.
119. Zechmeister I, Blasio B, Garnett G, et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus-vaccination programs to prevent cervical cancer in Austria. *Vaccine*. 2009;27(37):5133–41.
120. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa aastaraamat 2016. Tallinn; 2017. (https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board_decision_files/2017/otsus_nr.14_lisa_aruanne.pdf).
121. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas: tabel TT260: palgatöötajad põhitööl, seisuga 14.02.2017.

Lisa 1. Lähteülesanne

Raporti eesmärk on analüüsida emakakaelavähi sõeluuringus esmase uuringuna HPV-testi kasutuselevõttuga kaasnevaid kulusid ja muutust tervisetulemis võrreldes praegu kasutatava Pap-testiga.

Taust

Emakakaelavähk on günekoloogiline vähk, mida põhjustavad inimese papilloomiviiruse (ingl *human papilloma virus* ehk HPV) onkogeensed tüübid. Vähi varaseks avastamiseks on paljudes riikides kasutusel emakakaelavähi sõeluuringuprogrammid. Eestis toimub üleriiklik sõeluuring alates 2006. aastast ning sellesse kaasatakse 30–55-aastaseid naisi iga viie aasta järel. Seni on rahvastikupõhine sihtrühma hõlmatus olnud madal ning sõeluuring ei ole saavutanud eesmärki emakakaelavähi haigestumuse ja suremuse vähendamisel.

Teema olulisus

Organiseeritud sõeluuringud (ka oportunistlik skriining) on emakakaelavähi ja vähieelsete seisundite tuvastamiseks seni kasutanud onkotsütoloogilist uuringut (Pap-testi). Pap-testi kogumise ja analüüsiga kaasneb erinevaid potentsiaalseid probleeme (sh hindamise mitte-automatiseeritus; laborianalüüside kvaliteet), mis avaldavad mõju sõeluuringu tulemuslikkusele. Alternatiivina on sõeluuringuis kasutusele võetud HPV suure riskiga tüüpide DNA määramine (edaspidi: HPV-test).

Kuigi HPV-teste on laboratoorses diagnostikas kasutatud kaua, on hiljuti kättesaadavaks muutunud HPV molekulaarsed testid. Viimased on lisanud võimaluse, et materjali kogub uuritav/naine ise (ingl *self-sampling*), mis võib sõeluuringu kontekstis suurendada hõlmatus. Automaatselt hinnatavad testid võivad vähendada laborianalüüsi ressursikulu ning kvaliteediprobleeme ja parandada sõeluuringu kvaliteeti. Alates 2017. a on mitmed riigid (nt Austraalia, Norra ja Holland) oma sõeluuringuprogrammides asendamas tsütoloogilist testi HPV DNA määramisel põhineva meetodikaga. Teaduskirjanduse põhjal võib HPV-testimine olla tõhus emakakaelavähi sõeluuringu meetod ka madala ja keskmise sissetulekuga riikides, eriti Pap-testi madala kvaliteedi korral.

Tehnoloogiad

Pap-test on tsütoloogiline test vähieelsete muutuste ja pahaloomulise kasvaja avastamiseks emakakaelal. Materjal kogutakse emakakaela ekto- ja endotserviksilt ning

hinnatakse mikroskoopiliselt. Pap-test on emakakaelavähi suhtes kõrgelt spetsiifiline (üle 90%), kuid testi tundlikkus on mõõdukas (50–80%). Testi tulemust võivad mõjutada erinevad füsioloogilised seisundid, samuti on Pap-testi tundlikkus ja spetsiifilisus otseselt mõjutatud laboratoorse analüüsi ja tulemuste interpreteerimise kvaliteedist. Testi tehakse 3–5-aastase intervalliga.

Sõeluuringu kontekstis on esmastestina Pap-testi alternatiiviks HPV DNA-d määrav molekulaarne test. Teaduskirjanduse põhjal on HPV suure onkogeense riskiga tüüpide tuvastamise määr enesetestimisel ja arsti kogutud proovil sarnane. Samuti võib enesetestimine suurendada osalusmäära. HPV-test tehakse intervalliga 5 aastat. Raportis võrreldakse Eesti emakakaelavähi sõeluuringu kontekstis Pap-testi tervishoiuteenuse osutaja kogutud HPV-testi ning koduse HPV-testiga.

Sihtrühm

Analüüsi sihtrühmaks on emakakaelavähi sõeluuringusse kutsutavad naised.

Uurimisküsimused ja ülesanded

1. Milline on HPV-testi kasutus Euroopa riikide emakakaelavähi sõeluuringu-programmides?

Lahendus: Koostatakse ülevaade sõeluuringutes esmase testina HPV-testi kasutatavate programmide korraldusest, sh ka lühiülevaade riikide sõeluuringuprogrammidest, kus esimene test on tsütoloogia (nt Holland, Belgia).

2. Milline on Pap-testi ja HPV-testi diagnostiline usaldusväarsus?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade sõeluuringus kasutatavate testide diagnostilise usaldusväarsuse parameetrite (sh testi tundlikkuse ja spetsiifilisuse) kohta. Samuti kirjeldatakse valenegatiivsete ja valepositiivsete tulemuste tõenäosust ja kaasnevaid võimalikke lisauuringuid eri meetodikate puhul.

3. Milline on erinevate test-metoodikate mõju sõeluuringu osalusmäärale ja tulemuslikkusele?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade võrreldavate testide mõjust sõeluuringu osalusmäärale ja tulemuslikkusele

4. Milline on sõeluuringus esmase testina HPV-testi (nii kodus kui tervishoiuteenuse osutaja poolt võetud) kulutõhusus võrreldes kliinikus võetud Pap-testiga?

Lahendus: Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi. Koostatakse kulutõhususe analüüs, kus teaduskirjanduse, Eesti andmete ning eksperdihinnangute põhjal võrreldakse Pap- ja HPV-testidega saavutatavaid tervisetulemeid (sh emakakaelavähi eelseid seisundeid, vähijuhte, surmasid, QALYsid) ja kulusid ning leitakse täiendkulu tõhususe määr (ICER) eluea perspektiivis.

5. Milline on emakakaelavähi sõeluuringu sihtrühma vanusevahemiku 30–60 eluaastale laiendamise kulutõhusus võrreldes praeguse sihtrühmaga 30–55 eluaastat?

Lahendus: Teaduskirjanduse põhjal kirjeldatakse avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi. Koostatakse kulutõhususe analüüsi lisastsenaarium, kus teaduskirjanduse, Eesti andmete ning eksperdihinnangute põhjal võrreldakse erineva vanusevahemikuga sihtrühmade tervisetulemeid (sh emakakaelavähi eelseid seisundeid, vähijuhte, surmasid, QALYsid) ja kulusid ning leitakse täiendkulu tõhususe määr (ICER) eluea perspektiivis.

6. Milline on emakakaelavähi sõeluuringu korralduse muutustega kaasnev eelarvemõju?

Lahendus: Hinnatakse sõeluuringus HPV-testi kasutuselevõtu ning sihtrühma vanusevahemiku laiendamisega kaasnevat kulusid (sh lisauuringute kulu) ravi-kindlustuse eelarvele. Hinnatakse oportunistlike PAP uuringute osatähtsust emakakaelavähi diagnoosimisel, ühtlasi antakse soovitusid nende vähendamiseks.

7. Koostatakse Eesti tervishoiusüsteemi arenguid (esmatasandil toimuv koordineerimine) arvestav emakakaelavähi skriiningu organisatoorne mudel, mis sisaldab ettepanekuid andmehõive (sh self-testide jagamine, tulemuste arhiveerimine) osas, erinevaid jälgimistaktikaid. Antakse hinnang emakakaelavähi sõeluuringu korralduse muutmise põhjendatusest, arvestades mh 2018. a Eesti riiklikku immuniseerimiskavva lisatavat HPV vastast vaktsineerimist.

Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing

Tsütoloogiliste uuringute (sh Pap-testi) usaldusväärsus

((((((((((("cervical cancer" OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR cervix cancer) OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR "cervical dysplasia") OR "cervical neoplasms") OR Papillomavirus infections)))))) AND (((((((("Uterine Cervical Neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) OR ("Mass Screening/methods"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR screening[Title/Abstract] OR screen[Title/Abstract] OR early detection program)))))) AND (((((((("pap smear) OR "cervical smear") OR pap test) OR "Cervical cytology test") OR "cervical cytology samples") OR "Papanicolaou Test"[Mesh])))) AND Europe AND (("2007/01/01"[PDat] : "2017/05/25"[PDat]))

HPV-testide usaldusväärsus

((((((((((("Uterine Cervical Neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) OR ("Mass Screening/methods"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR screening[Title/Abstract] OR screen[Title/Abstract] OR early detection program)))))) AND (((((((("cervical cancer" OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR cervix cancer) OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR cervical dysplasia) OR cervical neoplasms) OR Papillomavirus infections)))))) AND (((("HPV DNA test" OR "human papilloma virus DNA test" OR (HPV AND (self-collection OR self-sampling)) OR HPV DNA detection)) OR "human papillomavirus dna tests"[MeSH Terms])))) AND Europe AND (("2007/01/01"[PDat] : "2017/05/25"[PDat]))

Kulutõhusus

((((((((((((((("Uterine Cervical Neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) OR ("Mass Screening/methods"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) OR screening[Title/Abstract] OR screen*[Title/Abstract] OR early detection program))))))))) AND (((((((((((("cervical cancer" OR "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR cervix cancer) OR "Cervical Intraepithelial Neoplasia"[Mesh]) OR "cervical dysplasia") OR "cervical neoplasms") OR Papillomavirus infections))))))))) AND (((((((("pap smear) OR cervical smear) OR pap test) OR "Cervical cytology test" OR cytology[Title/Abstract]) OR "Papanicolaou Test"[Mesh])))) AND (((((((("HPV DNA test" OR "human papilloma virus DNA test" OR (HPV AND (self-collection OR self-sampling)) OR HPV DNA detection)) OR "HPV based" OR HPV DNA OR "human papillomavirus dna tests"[MeSH

Terms])))))) AND ((((((cost[Title/Abstract] AND effectiveness[Title/Abstract] OR cost-effectiveness[Title/Abstract] OR ((cost[Title/Abstract] AND effectiveness[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])OR (cost[Title/Abstract] AND utility[Title/Abstract] OR (cost[Title/Abstract] AND utility[Title/Abstract] AND analy*[Title/Abstract]) OR cost-utility[Title/Abstract] OR (economic[Title/Abstract] AND evaluation[Title/Abstract]) OR ((economic[Title/Abstract] AND evaluation[Title/Abstract] AND assessment[Title/Abstract]) OR (economic[Title/Abstract] AND burden[Title/Abstract]) OR (cost[Title/Abstract] AND benefit[Title/Abstract])OR (cost-benefit[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR cost-benefit[Title/Abstract] OR (cost[Title/Abstract] AND efficiency[Title/Abstract])))))) AND (("2008/01/01"[PDat] : "2017/12/08"[PDat]))

Lisa 3. Visiitide ja uuringute maksumused 2017. aastal

Teenuse nimetus	Teenuse kood	Hind
Papanicolaou meetodil tehtud ja skriinija hinnatud günekotsütoloogiline uuring	66807	7,63
Papanicolaou meetodil tehtud, skriinija ja patoloogi hinnatud günekotsütoloogiline uuring	66809	10,38
Haigustekitaja tüpiseerimine või grupi määramine PCR-meetodil	66612	29,82
Kolposkoopia	7563	39,64
Biopsia võtmine (välja arvatud operatsiooni ajal)	7004	2,30
Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk)	66823	13,67
Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)	66804	32,24
Eriarsti esmane vastuvõtt	3002	20,15
Eriarsti korduv vastuvõtt	3004	12,85
Õe iseseisev vastuvõtt	3035	10,39
Ämmaemanda iseseisev vastuvõtt	3112	10,46

Allikas: Haigekassa teenuste piirhinnad: <https://www.riigiteataja.ee/akt/129042017007>

Cost-effectiveness of the Estonian cervical cancer screening programme: Pap versus HPV testing

Summary

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of the organized cervical cancer screening programme in Estonia, comparing different HPV and cytology primary testing based strategies.

Methodology: A literature review was conducted on cervical cancer burden and early detection options (HPV and cytology testing), screening programmes in the European Union and guidelines for their quality assurance, and cost-effectiveness of different screening strategies. For the cost-effectiveness analysis of cervical cancer screening a Markov cohort model was developed. A hypothetical cohort of 10,000 30-year-old women was followed in yearly cycles for 70 years. The model input parameters were based on previously published literature, data from the Estonian Health Insurance Fund (social health insurance covering ~95% of Estonian population), Statistics Estonia, the National Institute for Health Development, and expert opinions. The model evaluated the number of pre-malignant lesions (CIN 1–3), cervical cancer cases and mortality, associated costs and quality-adjusted life-years (QALYs) for numerous strategies, varying the coverage, primary test and triage scenarios, and the testing interval. The incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were calculated, comparing each screening strategy to the current screening practice (a Pap-test every 5 years). In addition, budget-impact analysis from the healthcare payers' perspective was carried out.

Results: The analysis demonstrated that in cervical cancer prevention HPV testing might be more effective than Pap testing. Switching from Pap to HPV testing in primary screening would increase the number of premalignant lesions (CIN 1–3) diagnosed, yet a decrease in the number of cervical cancer cases would follow. Keeping the 5-year screening interval, the HPV testing based programme would be more expensive. In the base-case scenario, ICER was estimated at €9,038–9,783 per QALY, depending on patient triage in the programme. In sensitivity analysis, the ICER ranged between €5,020–11,786 per QALY. The ICER was most influenced by the discount rate, the quality of life estimate after curing cancer and the price of the HPV test. When adding one birth cohort to the current target group in the screening programme, the ICER was estimated at €2,382 per QALY, and ranged between €1,550–2,680 per QALY in the sensitivity analysis. The ICER was most influenced by the discount rate. Currently in Estonia the target group coverage is about 25% and direct screening costs €310,500 per year. When increasing the target group coverage to 70%, and adding one birth cohort and women without health insurance to the target group, the additional cost in case of primary Pap testing was estimated at €703,800 per year. When switching to primary HPV testing, the additional cost was estimated at €3,493,125 per year.

Conclusions: Although the ICERs are comparable to the results from previously published cost-effectiveness studies and the organized cervical cancer screening programme is likely to be an effective measure in reducing cervical cancer incidence and mortality in Estonia, no changes in the screening strategy would be justified, unless target group coverage has been improved. To reach the maximum health effect of the cervical cancer screening programme, inclusion of an additional birth cohort and women without health insurance would be needed.

Citation: Laisaar KT, Võrno T, Raud T, Jõers K, Meigas-Tohver D D, Kiiwet RA. *Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA-testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2018.

