

EMAKAKAELA, TUPE JA VULVA VÄHIEELSETE MUUTUSTE DIAGNOOSIMINE, JÄLGIMINE JA RAVI

HPV-VASTASE VAKTSINEERIMISE SOOVITUSED

ENSi ravijuhend, versioon 3

Kinnitanud Eesti Naistearstide Seltsi, Eesti Kolposkoopia Ühingu, Eesti Perearstide Seltsi, Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi ja Eesti Ämmaemandate Ühingu juhatused

Koostajad: Inga Aavik, Lee Padrik, Terje Raud, Katrin Täär, Piret Veerus

Konsultant: Arno Uppin

Juhendi eesmärgiks on tagada emakakaela vähieelsete muutuste diagnoosimise, jälgimise ja ravi ühesugused tõenduspõhised põhimõtted Eestis. Juhend on suunatud naistearstidele, onkogünekoloogidele, sünnitusabi ja günekoloogia eriala residentidele, perearstidele, naha- ja suguhaiguste arstidele ja ämmaemandatele.

Juhend annab ülevaate emakakaela-, tupe- ja vulvavähi epidemioloogiast, organiseeritud ja oportunistlikust sõeluuringust Eestis. Juhend pakub emakakaela jälgimiseks soovitusi, mis sõltuvad naise vanusest ning põhinevad Pap- ja HPV-analüüsi kasutamisel. Juhend käsitleb emakakaela, tupe ja vulva düsplaasiate jälgimise, ravi ja ravijärgse kontrolliga seonduvaid küsimusi ning annab soovitusi HPV-vastaseks vaktsineerimiseks.

Juhend on soovituslik.

Käesolev juhend asendab Eesti Naistearstide Seltsi juhatuse 24.08.2007 kinnitatud „Emakakaela vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi” ravijuhendi versiooni 2.

Sisukord

A. LÜHENDID JA TÕENDUSPÕHISUSE MÄÄRATLUS	5
1. Lühendid	5
2. Tegevussoovituste tõenduspõhisuse määratlus	8
B. EMAKAKAELA VÄHIEELSETE SEISUNDITE DIAGNOOSIMINE, JÄLGIMINE JA RAVI	8
1. Emakakaelavähi epidemioloogia Eestis	8
2. Taust	11
2.1. Organiseeritud sõeluuring Eestis	11
2.2. Oportunistlik sõeluuring Eestis	12
2.3. HPV infektsiooni kulg ja seos emakakaelavähiga	12
3. Emakakaela uuringu ja diagnostika meetodid	13
3.1. Günekotsütoloogiline test e Pap-test	13
3.1.1. Konventsionaalse Pap-testi teostamise tehnika	13
3.1.2. Vedelikul baseeruva (ingl liquid-based) Pap-testi teostamise tehnika	15
3.1.3. Pap-testi kvaliteeti ebasoodsalt mõjutavad faktorid	15
3.1.4. Pap-testi adekvaatus	15
3.1.5. Pap-testi omadused	16
3.2. HPV-test	16
3.2.1. HPV-testi omadused ja testile esitatavad nõuded	16
3.2.2. HPV-analüüsi määramise kliinilised näidustused ja vastunäidustused	17
3.3. Kolposkoopia	17
3.3.1. Kolposkoopilise uuringu teostamine	17
3.3.2. Kolposkoopia näidustused	18
3.3.3. Vastunäidustused kolposkoopiaks	18
3.3.4. Kolposkoopia tüsistused	18
3.3.5. Normaalne kolposkoopiline leid	18
3.3.6. Mitteadekvaatne kolposkoopiline uuring	19
3.3.7. Kolposkoopial kasutatav IFPCPC kehtestatud terminoloogia	20
3.3.8. Kolposkoopilise uuringu hinnang	21
4. Soovitused emakakaela uuringuks	21
4.1. Vanusepiirid	21
4.1.2. Uuringu algus	21
4.1.3. Uuringu lõpp	22
4.2. Uuringute intervall	22
4.2.1. Soovitused 21–29a naistele	22
4.2.3. Soovitused 30–65a naistele	23
4.3. Naiste kontroll pärast hüsterektoomiat	24

5. Jälgimine ja taktika emakakaela muutuste korral	24
5.1. 30a või vanemate HPV-positiivsete naiste jälgimine (joonis 7)	24
5.2. Pap-testis ASCUS	25
5.2.1. ≥25aastaste naiste jälgimine ASCUSe korral (joonis 8)	25
5.2.2. 21–24aastaste naiste jälgimine ASCUSe korral (joonis 9)	25
5.2.3. 65aastaste ja vanemate naiste jälgimine ASCUSe korral	26
5.2.4. Rasedate jälgimine ASCUSe korral	26
5.3. Pap-testis ASC-H	26
5.3.1. ≥25aastaste naiste jälgimine ASC-H korral (joonis 10)	26
5.3.2. 21–24aastaste naiste jälgimine ASC-H korral (joonis 11)	27
5.4. Pap-testis LSIL	27
5.4.1. ≥25aastaste naiste jälgimine LSILi korral (joonis 12)	27
5.4.2. 21–24aastaste naiste jälgimine LSILi korral (joonis 9)	27
5.4.3. Rasedate jälgimine LSILi korral (joonis 13)	28
5.4.4. Postmenopausaalses eas naiste jälgimine LSILi korral	28
5.5. Pap-testis HSIL	28
5.5.1. ≥25aastaste naiste jälgimine HSILi korral (joonis 14)	28
5.5.2. 21–24aastaste naiste jälgimine HSIL korral (joonis 11)	28
5.6. Pap-testis AGC	29
5.6.1. ≥25aastaste naiste jälgimine AGC korral (joonis 15 ja 16)	29
5.6.2. 21–24aastaste naiste jälgimine AGC korral	30
5.6.3. Rasedate jälgimine AGC korral	30
5.6.4. Healoomuliste glandulaarsete muutuste jälgimine	30
5.7. Pap-testis AIS	30
5.7.1. Taktika AISi korral	31
5.8. Taktika invasiivse kartsinoomi kahtluse korral	31
6. Tservikaalsete düsplaasiate jälgimine ja ravi	31
6.1. Kolposkoopia tulemuste jälgimine	31
6.1.1. ≥25aastastel naistel kolposkoopial lesioon puudub (leid negatiivne) või esineb CIN1	31
6.1.2. 21–24aastastel naistel: kolposkoopial lesioon puudub või CIN 1(joonis 19)	32
6.1.3. ≥25aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3 (joonis 20)	33
6.1.4. 21–24aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3 (joonis 21)	33
6.1.5. Rasedad ja CIN2/3	33
6.2. CINi ravimeetodid	33
6.3. CIN1 ravi	35
6.3.1. CIN1 ravi ≥25aastastel naistel	35
6.3.2. CIN1 ravi 21-24aastastel naistel	35
6.3.3. Rasedus ja CIN1	35
6.4. CIN2 ja CIN3 ravi	35
6.4.1. CIN2 ja CIN3 ravi ≥25aastastel naistel	35
6.4.2. CIN2/3 ravi 21-24aastastel naistel (joonis 21)	36
6.4.3. Rasedus ja CIN2/3	36
6.5. CIN2/3 ravijärgne jälgimine ⁵²	36
6.5.1. CINi ravijärgse jälgimise soovitus	36

C. TUPE JA VULVA VÄHIEELSETE SEISUNDITE DIAGNOOSIMINE JÄLGIMINE JA RAVI	37
2. Tupe vähieelsed seisundid	38
2.2. Tupe düsplaasiate klassifikatsioon	38
2.3. Näidustused tupe kolposkoopiaks ja tupe kolposkoopia tehnika	38
2.4. Tupe düsplaasiate ravi	40
3. Vulva vähieelsed seisundid	41
3.1. Vulva vähieelsete seisundite epidemioloogia	41
3.2. VINi klassifikatsioon	41
D. HPV-VASTANE VAKTSINEERIMINE	43
1. HPV vaktsiinid	43
2. HPV vastase vaktsineerimise soovitus	45
3. HPV vaktsineerimise eriolukorrad	45
3.1. Vaktsineerimine HPVst põhjustatud haiguste olemasolu korral	45
3.2. Üle 26aastaste naiste vaktsineerimine	46
3.3. Vaktsineerimine raseduse ajal	46
3.4. Immunokomprimeeritud isikute vaktsineerimine	47
4. Emakakaelavähi sõeluuring vaktsineeritud naistel	47
E. KIRJANDUSE LOETELU JA LISAD	48
1. Kirjanduse loetelu	48
2. Lisad	54
2.1. Joonised, mis käsitlevad emakakaela jälgimist	54
Joonis 7. ≥ 30 a hrHPV-positiivsete ja Pap-testis NILM või Pap-test teadmata naiste jälgimine	54
Joonis 8. ≥ 25 aastaste naiste jälgimine ASCUSe korral (joonis 8)	55
Joonis 9. 21–24aastaste naiste jälgimine ASCUSe ja LSILi korral	56
Joonis 10. ≥ 25 aastaste naiste jälgimine ASC-H korral (joonis 10)	57
Joonis 11. 21–24aastaste naiste jälgimine ASC-H ja HSILi korral	58
Joonis 12. ≥ 25 aastaste naiste jälgimine LSILi korral	59
Joonis 13. Rasedate jälgimine LSILi korral	60
Joonis 14. ≥ 25 aastaste naiste jälgimine HSILi korral (joonis 14)	61
Joonis 15. Kõikide naiste jälgimine AGC korral	62
Joonis 16. AGC edasine jälgimine	63
Joonis 17. ≥ 25 aastastel naistel: adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASCUS, LSIL või HPV16/18-positiivne, histoloogias \leq CIN1	65
Joonis 18. ≥ 25 aastastel naistel: adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASC-H või HSIL, histoloogias \leq CIN1	66
Joonis 19. 21–24aastastel naistel: kolposkoopial lesioon puudub või esineb CIN1	67
Joonis 20. ≥ 25 aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3	68
Joonis 21. 21–24aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3	69

2.2.Tabelid	70
Tabel 1. Reidi Kolposkoopia indeks	70
Tabel 2. Modifitseeritud Reidi kolposkoopia indeks	71
Tabel 3. Swede kolposkoopia indeks	73
Tabel 4. Kliinilis-kolposkoopiline indeks	74

A. Lühendid ja tõenduspõhisuse määratlus

1. Lühendid

AIS (ld *adenocarcinoma in situ*) – silinderepiteelist lähtunud vähi varajane vorm

ASC-H (ingl *atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud, mille puhul ei saa välistada kõrge astme intraepiteliaalset lesiooni (HSIL)

ASCUS (ingl *atypical squamous cells of undetermined significance*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised skvamoossed (lameepiteeli) rakud

AGUS (ingl *atypical glandular cells of undetermined significance*) – kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed (silinderepiteeli) rakud

AGC (ingl *atypical glandular cells*) – atüüpilised glandulaarsed rakud

AGC-NOS (ingl *atypical glandular cells, not otherwise specified*) – endotservikaalsed, endometriaalsed või muu kindlaks määramata tähendusega atüüpilised glandulaarsed rakud, tõenäoliselt reaktiivsed

AGC-FN (ingl *atypical glandular cells favor neoplasia*) – endotservikaalsed, endometriaalsed või muu täpsustamata asetsusega atüüpilised glandulaarsed rakud, tõenäoliselt neoplastilised

CCI (ingl *clinical-colposcopix index*) – kliinilis-kolposkoopiline indeks

CIN (ingl *cervical intraepithelial neoplasia*) – emakakaela intraepiteliaalne neoplaasia, mis jaotatakse 3 raskusastmesse:

- CIN1 – kerge astme düsplaasia
- CIN2 – mõõduka astme düsplaasia
- CIN3 – raske astme düsplaasia

CIN1+ – kerge astme düplaasia ja kõik sellest raskemad düplastilised muutused

CIN2+ – mõõduka astme düplaasia ja kõik sellest raskemad düplastilised muutused

CIN3+ – raske astme düplaasia ja kõik sellest raskemad düplastilised muutused

CIS (ld *carcinoma in situ*) – vähi varajane vorm

CKC (ingl *cold knife conization*) – skalpelliga konisatsioon

DALY (ingl *disability adjusted life year*) – enneaegse surma tõttu kaotatud eluaastad + aastad, mida inimene pole elanud täie tervise juures; summaarse tervisekaotuse ehk haiguskoormuse näitaja, mis ühendab haigestumusest ja suremusest tingitud tervisekaod

DES (ingl *diethylstilbestrol*) – dietüülstilbestrool

ECC (ingl *endocervical curettage*) – emkakaelakanali abrasioon

IFCPC (ingl *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*) – Rahvusvaheline Emakakaela Patoloogia ja Kolposkoopia Föderatsioon

FUTURE (ingl *the Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*) – neljavalentse vaktsiini kliiniline uuring

HPV (ingl *human papillomavirus*) – inimese papilloomiviirus

hrHPV (ingl *high-risk human papillomavirus*) – kõrge riski inimese papilloomiviirus

HSIL (ingl *high-grade squamous intraepithelial lesion*) – kõrge astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon

LEEP (ingl *loop electrosurgical excision procedure*) – ekstsioon elektrilinguga, mis on Ameerikas kasutatav sünonüüm LLETZile

LLETZ (ingl *large loop excision of the transformation zone*) – transformatsioonitsooni ekstsioon elektrilinguga

LSIL (ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*) – madala astme lamerakuline intraepiteliaalne lesioon

NILM (ingl *negative for intraepithelial lesion or malignancy*) – normaalse Pap-testi vastus:

analüüsis ei esine intraepiteliaalset lesiooni ega pahaloomulisi muutusi

Pap-test (ingl *Papanicolaou's test*) – günekotsütoloogiline test

PATRICIA (ingl *P*Apilloma TRial against Cancer In young Adults)) – kahevalentse vaktsiini kliiniline uuring

SCJ (ingl *squamocolumnar junction*) – lame- ja silinderepiteeli ühendusjoon emakakaelal

SIL (ingl *squamous intraepithelial lesion*) – lamerakuline intraepiteliaalne lesioon

SKP – sisemajanduse koguprodukt

TBS (ingl *the Bethesda system*) – Bethesda süsteem, mis on emakakaela ja tupe tsütoloogiliste diagnooside kirjeldamise süsteem

TZ (ingl *transformation zone*) – transformatsioonitsoon

VAIN (ingl *vaginal intraepithelial neoplasia*) – tupe intraepiteliaalne neoplaasia e düsplaasia

VAIN1 – kerge tupe düsplaasia

VAIN2 – keskmine tupe düsplaasia

VAIN3 – raske tupe düsplaasia

VIN (ingl *vulval intraepithelial neoplasia*) – vulva intraepiteliaalne neoplaasia e düsplaasia

VIN1 – kerge vulva düsplaasia

VIN2 – keskmise vulva düsplaasia

VIN3 – raske vulva düsplaasia

YLD (ingl *years lived with disability*) – haigusega elatud eluaastad

YLL (ingl *years of life lost*) – haiguse tõttu kaotatud eluaastad

2. Tegevussoovituste tõenduspõhisuse määratlus

A (Kõrge tõenduse kvaliteedi tase) – tegevussoovitus põhineb vähemalt ühel korrektselt tehtud randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemustel või mitmeid uuringuid hõlmava meta-analüüsi tulemustel.

B (Mõõdukas tõenduse kvaliteedi tase) – tegevussoovitus põhineb: (a) korrektselt tehtud kontrollitud randomiseerimata uuringul saadud tulemustel; (b) prospektiivsel või retrospektiivsel kohortuuringu tulemustel; (c) mitut uuringukeskust kaasava juht-kontrolluuringu tulemustel.

C (Madal tõenduse kvaliteedi tase) – tegevussoovitus põhineb korrektselt tehtud mitme teineteisest sõltumatu jälgiva uuringu tulemustel, haigusjuhtumite kirjeldustel ning eelnevates punktides loetletud uuringute tulemuste üle kandmisel uurituga ligilähedastele seisunditele.

D (Väga madal tõenduse kvaliteedi tase) – tegevussoovitus põhineb ekspertarvamustel, kliinilisel kogemusel ja hea kliinilise praktika taval, puuduvad eeltoodud punktides loetletud uuringud.

Juhendis ei ole soovitude tugevust ja nõrkust gradueeritud, kuid see peegeldub kasutatud sõnastuses. Näiteks sõnastus “on soovituslik” näitab tugevat poolt-soovitust ja sõnastus “on lubatud” nõrka poolt-soovitust. Näiteks on tugeva vastu-soovituse korral kasutatud sõnastust “ei ole õige; ei ole soovituslik” ja nõrga vastu-soovituse korral sõnastust “ei tohiks”.

B. Emakakaela vähieelsete seisundite diagnoosimine, jälgimine ja ravi

1. Emakakaelavähi epidemioloogia Eestis

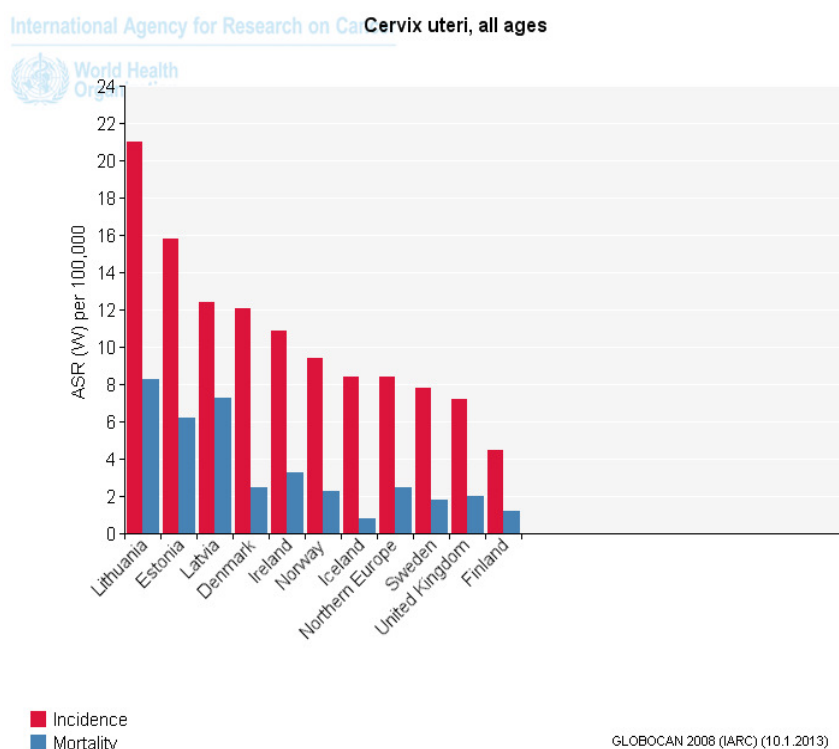
Emakakaelavähk on Eestis naistel esinevatest günekoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest esinemissageduselt teisel kohal ja üldse kolmas pahaloomulistest kasvajatest esmashaigestumuse osas.¹ 2008. aastal esines 195 emakakaelavähi esmasjuhtu.² Emakakaelavähi haigestumise kõrgpunkt on 40. ja 69. eluaasta vahel.² Emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja 100 000 naise kohta oli 2008. aastal 18,1.³

Emakakaelavähk on Eestis naistel kuues sagedamini esinev surmapõhjus pahaloomuliste kasvajate hulgas, sh teine günekoloogiliste kasvajate seas.¹ 2011. aastal suri Eestis emakakaelavähki 77 naist.²

Emakakaelavähi haigestumus ja suremus on Eestis üks kõrgemaid Euroopas (joonis 1) ja ka maailmas.

Emakakaelavähi esmashaigestumus Eestis on suurenenud nooremates vanuserühmades (joonis 2). Emakakaelavähi suremus on Eestis pärast 2004. aastat pisut tõusnud (joonis 3). Emakakaelavähk on Eestis kõrgel kohal pahaloomuliste kasvajate tõttu kaotatud eluaastate osas (joonis 4).

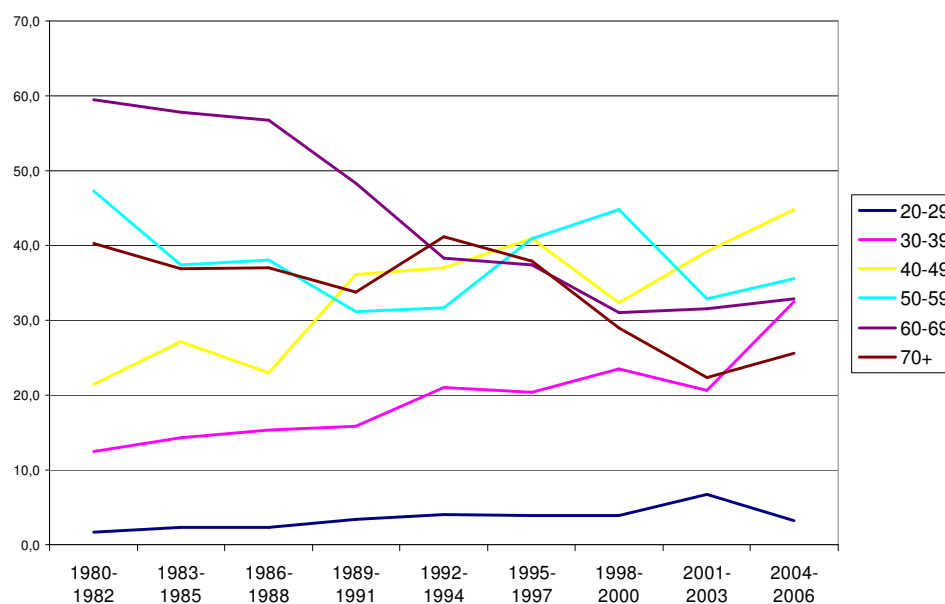
Joonis 1. Emakakaelavähi esmashaigestumus ja suremus eri Põhja-Euroopa riikides



Allikas: Globocan 2008

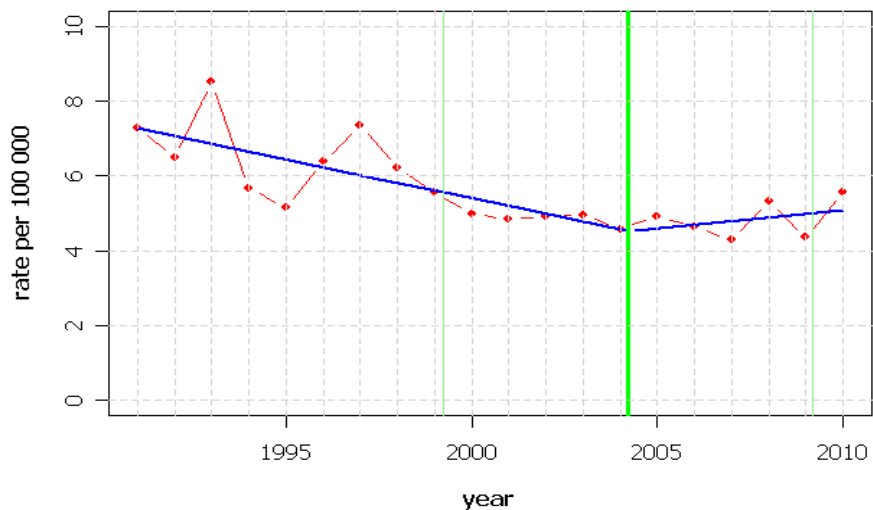
Joonis 2. Emakakaelavähi haigestumuse ajatrendid vanuserühmiti Eestis, 1980–2006

Haigestumuskindaja 100 000 naise kohta



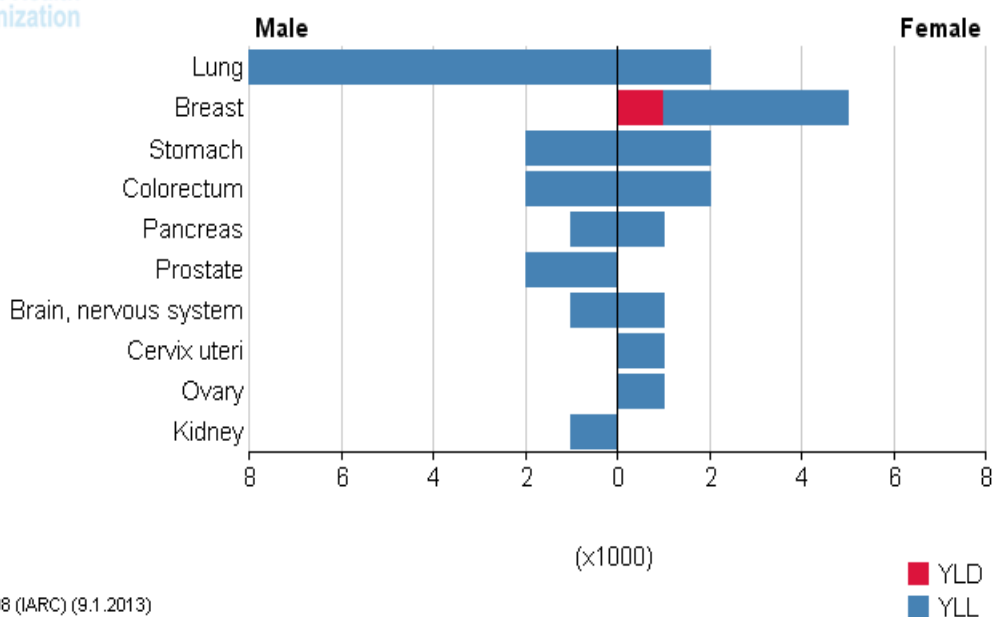
Allikas: Eesti Vähiregister

Joonis 3. Emakakaelavähi suremus Eestis, ajatrend 1990–2011



Allikas: Globocan 2008

Joonis 4. Eri pahaloomuliste kasvajate tõttu kaotatud eluaastad Eestis



GLOBOCAN 2008 (IARC) (9.1.2013)

2. Taust

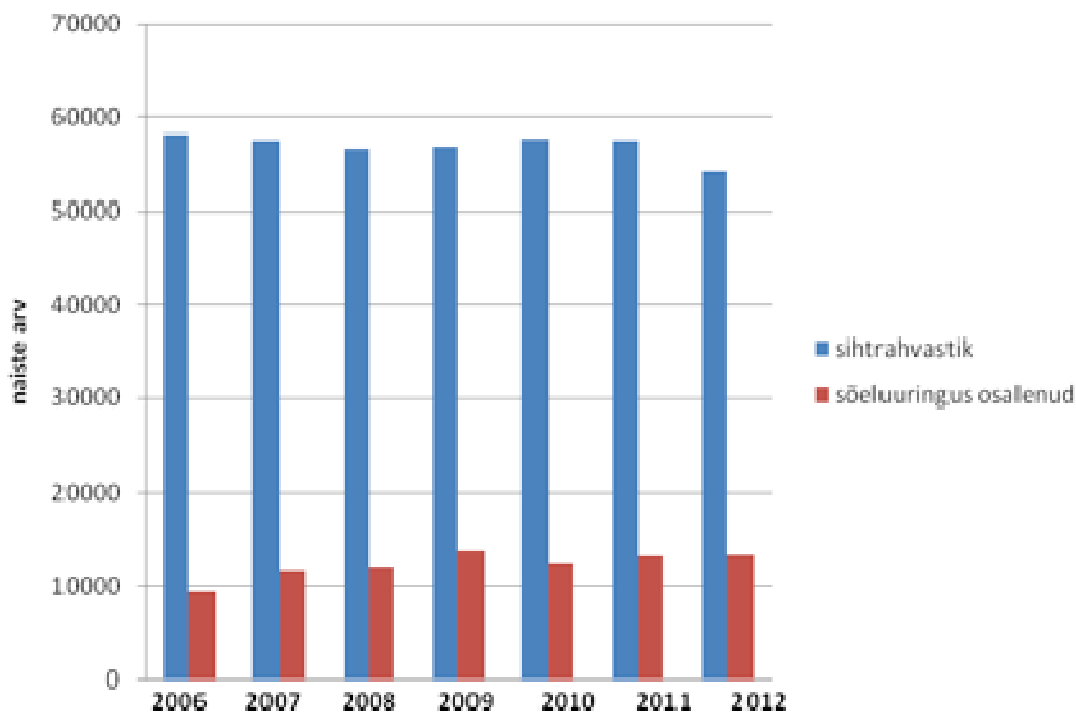
2.1. Organiseeritud sõeluuring Eestis

Emakakaelavähi organiseeritud sõeluuring algas Eestis üleriigiliselt aastal 2006. Sõeluuringu sihtrühma kuuluvad vastavalt Riiklikule Vähistrateegiale⁴ ja emakakaelavähi sõeluuringute juhendile⁵ naised vanuses 30–59 eluaastat, kellele tehakse konventsionaalne Pap-test negatiivse tulemuse korral iga 5 aasta järel. Sõeluuringule kutsutakse posti teel saadetava kutse kaudu, millele on lisatud sõeluuringut tutvustav infoleht. Sõeluuringuid on võimalik teha 20 raviasutuses üle Eesti, valiku teeb iga sõeluuringul osaleja ise ning registreerib end telefoni teel erikoolituse saanud ämmaemanda vastuvõtule. Uuringu tulemusest teavitatakse sõeluuringul osalejaid telefoni või e-kirja teel. Sõeluuringu käigus avastatud patoloogia korral toimub edasine jälgimine ja ravi vastavalt käesolevale ENSi juhendile.

Üheks suuremaks sõeluuringu probleemiks on naisrahvastiku vähene hõlmatus: Eestis on rahvastikupõhine hõlmatus püsinud 20–24% piires (joonis 5). Teiste riikide kogemus näitab, et sõeluuring on efektiivne, kui selles osaleb vähemalt 70% sihtrühmast. Üheks madala hõlmatus põhjuseks on senine otsus jätta sõeluuringusse kaasamata ravikindlustuseta naised. Sõeluuringu teostamist ja selle tõhususe jälgimist raskendab ka keskse sõeluuringute registri puudumine.

Joonis 5. Rahvastikupõhine hõlmatus emakakaelavähi sõeluuringus Eestis, 2006–2012

Allikas: Eesti Statistikaamet, Eesti Haigekassa



2.2. Oportunistlik sõeluuring Eestis

Oportunistlike sõeluuringute osakaal Eestis on ääretult suur: igal aastal teostatakse Eestis väljaspool sõeluuringut umbes 140 000–160 000 Pap-testi, seega tehakse ligikaudu 90% kõigist Pap-testidest organiseeritud sõeluuringu väliselt. Oportunistlik sõeluuring raiskab inim- ja rahalist ressursi ning süvendab sotsiaalset ebavõrdsust. Seetõttu tuleks igati julgustada naisi andma profülaktilist Pap-testi ainult sõeluuringuprogrammi raames.

2.3. HPV infektsiooni kulg ja seos emakakaelavähiga

Genitaalne HPV levib sugulisel ja genitaalsel nahk-naha kontakti teel. Harva on võimalikud ka perinataalne, transplatsentaarne⁶ ja mittesuguline ülekandmine. Üle 2/3 seksuaalselt aktiivsetest naistest nakatub elu jooksul mingi HPV tüübiga.⁷ HPV infektsiooni esinemissagedus on suurim noortel mõne aasta jooksul pärast suguelu algust. Eestis on 15–24aastaste noorte seas keskmine vanus esimese seksuaalvahekorra ajal 16,1 aastat⁸ ja üldine HPV levimus on kõrgeim 21–25aastaste vanusegrupis⁹.

Umbes 90% HPV infektsioonidest on mööduvad ja paranevad iseenesest. Emakakaelavähi tekke tingimuseks on kõrge riski HPV genotüübi põhjustatud persisteeruv infektsioon.

HPV ülemaailmne levimus emakakaelavähis on 99,7%.¹⁰ HPV tüüp 16 vastutab ligikaudu 55–60% ja esinemissageduselt järgmine HPV tüüp 18 10–15% emakakaelavähi juhtude tekke eest.¹⁰⁻¹² 12 järgmist emakakaelavähi korral kahanevas järjekorras esinevat kõrge riski HPV tüüpi on 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 56, 51, 39, 68 ja 73.**Error! Hyperlink reference not valid.** Loetletud 14 kõrge riski HPV tüüpi põhjustavad 94% kõikidest emakakaelavähkidest maailmas.

HPV16, HPV18, HPV31, HPV33 ja eriti HPV16 põhjustatud persisteerivate infektsioonidega naised on oluliselt ohustatud vähieelsete seisundite tekkeks. Euroopas on HPV16 osakaal HSILiga naistel 52% ja see on kõige sagedasem HPV tüüp. HPV18, osakaaluga 6%, on neljandal kohal.¹⁴ CIN3 või raskema muutuse (CIN3+) tekke eeldatav tõenäosus 2aastase HPV16 persistentsi korral on järgneva 12 aasta jooksul 26,7%.¹⁵ Ravimata CIN3-l on 30 aasta jooksul 30% tõenäosus progresseeruda vähiks. HPV on kõikide sageli esinevate ja enamiku harva esinevate emakakaelavähi histoloogiliste tüüpide põhjustaja. HPV tüübid 16, 18 ja 45 tekitavad 94% kõikidest adenokartsinoomi juhtudest maailmas.¹¹

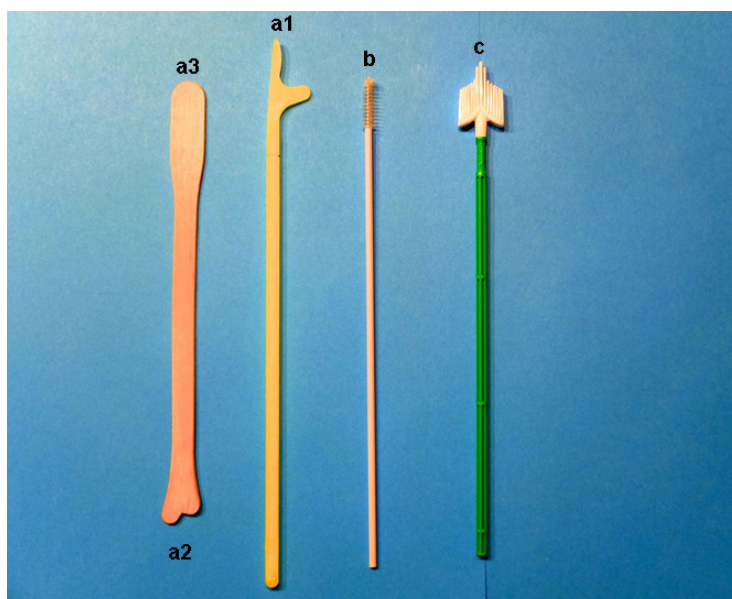
3. Emakakaela uuringu ja diagnostika meetodid

3.1. Günekotsütoloogiline test e Pap-test

Pap-test on günekotsütoloogiline test, mille käigus uuritakse tupevõlvilt, emakakaelalt ja emakakaelakanalist spaatli või harjaga võetud rakukaape preparaati, mis on värvitud Papanicolaou värviseguga mikroskoopiliseks uuringuks (Pap-preparaat). Testi esitles esimest korda 1941. aastal dr George Papanicolaou. Testi standardiseerimine viidi lõpule Bethesda süsteemi kasutuselevõtmisega 1988. aastal ja viimati revideeriti seda 2001. aastal. Eestis kasutatakse Pap-testi hindamisel Bethesda süsteemi (TBS) (<http://nih.techriver.net>)NCI).

3.1.1. Konventsionaalse Pap-testi teostamise tehnika

Materjal võetakse ekto- ja endotserviksilt. Tuleb kasutada ühte kolmest meetodist (A).¹⁶



Joonis 6. Aplikaatorid: a) spaatlid: a1) pikendatud tipuga Aylesbury spaatel; a2) Ayre spaatel; a3)ümar spaatel, b) endotservikaalne hari, c) tservikaalne hari.

- Pikendatud tipuga Aylesbury spaatel üksinda (joonisel 6a1). Materjal kogutakse korruga endo- ja ektotserviksilt ning kantakse pikisuunas spaatli mõlemalt poolelt klaasile.
- Kombinatsioon kas Ayre spaatel (joonisel 6a2) või ümar spaatel(joonis 6a3)ektotserviksi jaoks ja endotservikaalne hari (ingl *brush*; joonisel 6b) endotserviksi jaoks. See on parim meetod juhul, kui transformatsioonitsoon asub kõrgel kaelakanalis, näiteks menopausi korral, kui on eelnenud emakakaelakaela kirurgiline protseduur või kui esineb väljendunud ektroopion. Säilitades kaelaga pidevat kontakti ja haarates transformatsioonitsooni, tõmmatakse spaatliga rohkem kui 360kraadise ringja liigutusega üle ektotserviksi. Hari sisestatakse 2/3 ulatuses kaelakanalisse ja liigutatakse seda ringjalt 90–180 kraadi ulatuses. Materjal rullitakse harjalt vastupidises suunas võtmisele sujuva liigutusega pikisuunas klaasi välimisele kolmandikule ja tõmmatakse spaatlilt ristisuunas klaasi keskmisele kolmandikule. Endotserikaalset harja ei tohiks mitte kunagi kasutada ainsa vahendina.
- Tservikaalne hari üksinda (ingl *broom*; joonisel 6c). Parim meetod rasedate ja kergesti veritseva emakakaela korral. Harja liigutatakse viis korda ringjalt 360 kraadi kellaosuti liikumise suunas nii, et pikemad harjased haaravad kaelakanali ja lühemad *portio*. Materjal kantakse harja mõlemalt küljelt pikisuunas klaasile.

Materjal fikseeritakse kohe, asetades klaasi vähemalt 10 minutiks 95% etüülalkoholi konteinerisse, tilgutades lahust klaasile või kasutades aerosool-fiksaatorit. Viimasel juhul tuleb klaasi hoida vähemalt 20 cm kaugusel pihustist, et vältida rakkude mehaanilist purunemist ja pühkumist alusklaasilt.¹⁷

3.1.2. Vedelikul baseeruva (ingl liquid-based) Pap-testi teostamise tehnika

Analüüs võetakse sarnaselt konventsionaalsele Pap-testile. Kogutud materjal loputatakse transportlahuses. Laboris eraldatakse lima, veri ja muu kõrvaline materjal ning rakud kantakse tsentrifuugimise või filtratsioonitehnika abil ühekihiliselt alusklaasile. Need värvitakse Papanicolaou järgi ja hinnatakse sarnaselt konventsionaalsele testile. Samast on võimalik määrata HPV-analüüsi jpm.

Ei ole olulist erinevust vedelikul baseeruva tsütoloogia ja konventsionaalse tsütoloogia sensitiivsuses ja spetsiifilisuses HSILi suhtes, kuid vedelikul baseeruva tsütoloogia puhul on ebaadekvaatsete analüüside hulk oluliselt väiksem (A).¹⁸ Eestis ei ole vedelikul baseeruvat tsütoloogiat veel rakendatud.

3.1.3. Pap-testi kvaliteeti ebasoodsalt mõjutavad faktorid

- Menstruatsioon, veritsus suguteedest
- Tupe- ja emakakaelapõletik
- Seksuaalvahekord 24 tunni jooksul enne analüüsi andmist
- Tugev tupeatroofia (menopaus)
- Rasedus, sünnitusjärgne periood ja laktatsiooni periood, põhjuseks reaktiivsed muutused
- Eelnev manipulatsioon või keemiline ärritus – bimanuaalne vaginaalne vaatlus, lubrikant, ultraheligeel, desinfitseeriv kreem, spermitsiid, vaginaalne ravim, tupeloputus, spermitsiid või äädikhappe test kolposkoopial (vähem kui 24 tundi tagasi), eelnev Pap-test (vähem kui 3 nädalat tagasi), emakakaela kirurgia (vähem kui 3 kuud tagasi)
- Kiiritusravi

3.1.4. Pap-testi adekvaatsus

Bethesda süsteemi järgi hinnatakse test adekvaatseks või mitteadekvaatseks. Preparaadid, kus üle 75% materjalist varjab veri, põletikuline materjal või kuivamisdefektid, mis on katkised või mille puhul patsiendi identifitseerimine ei ole võimalik, loetakse mitteadekvaatseks ja vastuses märgitakse ära mitteadekvaatsuse põhjus.

Ainult silinderepiteeli rakkude esinemine preparaadis muudab selle ebapiisavaks ja klinitsist peab sellisel juhul otsustama, kas võtta uus prepraat.

Olenemata HPV-analüüsi tulemusest (teadmata, tegemata või negatiivne), on mitteadekvaatse Pap-testi tulemuse korral soovituslik Pap-testi korrata 2–4 kuu pärast (D). Tulemuse korral, kus

HPV-test on positiivne ja Pap-test mitteadekvaatne, on soovituslik korrata Pap-testi 2–4 kuu pärast või suunata naine kolposkoopiale (C).

Kuigi uuringud on pidevalt näidanud tsütoloogiliste abnormsuste kõrgemaprotsendilist esinemist nende Pap-testide puhul, kus transformatsioonitsoon on haaratud¹⁹, ei ole pikaajalised uuringud näidanud suurenenud riski raske astme düsplaasiateks või vähiks naistel, kelle Pap-testis pole transformatsioonitsoon haaratud.²⁰ Transformatsioonitsooni haaratuse indikaatoriks on endotservikaalsete rakkude või metaplastiliste rakkude esinemine. Seega preparaadid, kus transformatsioonitsoon ei ole haaratud (silinderepiteeli- või metaplastilised rakud puuduvad), loetakse adekvaatseks ja analüüsi kordama ei pea. CIN2+ vastu ravi saanud naiste suurenenud risk düsplaasiateks ja emakakaelavähiks ei ole seotud transformatsioonitsooni puudumisega Pap-testis.²¹

3.1.5. Pap-testi omadused

Pap-testi sensitiivsus ja spetsiifilisus ei ole täpselt teada. Sensitiivsus CIN2 ja raskemate muutuste suhtes madala tsütoloogilise lävendi puhul on 70–80%, mis on suhteliselt kõrge. Kõrge tsütoloogilise lävendi puhul sensitiivsus langeb ja spetsiifilisus tõuseb. Ühendatud andmed kõikidest Euroopa ja Põhja-Ameerika uuringutest (üle 60 000 naise), kus võrreldi tsütoloogia ja HPV-analüüsi sensitiivsust ja spetsiifilisust CIN2+ suhtes, andsid tsütoloogia sensitiivsuseks 53% ja spetsiifilisuseks 96%.²²

3.2. HPV-test

Arusaam HPV kõrge riski infektsiooni ja emakakaelavähi tekke riski vahelisest seosest on viinud molekulaarsete HPV-analüüside väljatöötamiseni.

Emakakaelavähi sõeluuringus omab tähtsust ainult kõrge riski HPV määramine.

Madala riski HPV ei seostu emakakaelavähi tekke riski tõusuga ja ei oma kliinilist rolli emakakaelavähi sõeluuringus ega abnormse tsütoloogiaga naiste hindamises. HPV analüüsi määramise soovituste all on tekstis edaspidi alati mõeldud hrHPV määramist.

3.2.1. HPV-testi omadused ja testile esitatavad nõuded

Võrreldes Pap-testiga omab HPV-test CIN2+ ja CIN3+ suhtes kõrgemat sensitiivsust, kuid madalamat spetsiifilisust ning on paremini korratav.

Kliinilises praktikas kasutusel olevad HPV-testid peavad olema valideeritud ja vastama kindlatele nõuetele.

Lähtudes Meijeri ja kaasautorite valideerimise kriteeriumitest²³, saab primaarses skriiningus valideeritaks lugeda järgmisi HPV-teste: Hybrid Capture (HC2), GP5+/6+ PCR (ingl *polymerase chain reaction*, ee polümeraasi ahelreaktsioon), cobas® 4800 PCR (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA) ja Real Time PCR (ee reaalaaja polümeraasi ahelreaktsioon) (Abbott Molecular, Des Plaines, IL, USA).²⁴

Mitmed teised kliinilises praktikas kasutatavad hrHPV DNA-testid võivad olla piisavalt täpsed, kuid hetkel veel mitte Meijeri kriteeriumitele vastavalt valideeritud.

Eestis on kliinilises praktikas kasutusel hrHPV genotüpiseerimise erinevad meetodid.

3.2.2. HPV-analüüsi määramise kliinilised näidustused ja vastunäidustused

Eksisteerib piisav tõendus põhjus, et hrHPV-analüüsi võib kasutada järgmistel juhtudel (A):

- 1) HPV-analüüs primaarses sõeluuringus üksinda või koos Pap-testiga;
- 2) ASCUSE jälgimises;
- 3) emakakaela düsplaasiate ravijärgses jälgimises.

HPV analüüsi ei tohiks kasutada:

- 1) < 30 aastaste naiste sõeluuringus eraldiseisva analüüsina või koos Pap testiga va. ASCUSE jälgimises;
- 2) meestel ja naistel HPV-st põhjustatud teiste vähkide ja genitaaltüügaste sõeluuringus;
- 3) mehel, kelle naispartneril on diagnoositud HPV infektsioon.

3.3. Kolposkoopia

Kolposkoopia on emakakaela, tupe ja vulva uuring kolposkoobi abil. Kolposkoop on binokulaarne mikroskoop, mis võimaldab emakakaela, tupe ja vulva epiteeli ja veresoonte 6–40kordset suurendust. Kolposkoopilise uuringu eesmärgiks on üles leida ja lokaliseerida kahtlased lesioonid, hinnata nende ulatust ning raskusastet, võtta sihtbiopsiat ja aidata sellega kaasa õige jälgimis- või ravitaktika valikul.

3.3.1. Kolposkoopilise uuringu teostamine

Oluline on informeerida patsienti uuringu vajalikkusest ning kirjeldada uuringu käiku. See tagab kolposkopisti ja patsiendi vahel parema koostöö. Parim aeg kolposkoopilise uuringu tegemiseks on menstruatsioonitsükli 10.–14. päev.

24 tundi enne uuringut ei ole soovitatav:

- kasutada vaginaalseid ravimeid, lubrikante ja spermitsiide;
- teha tupelopotust;
- olla vaginaalses seksuaalvahekorras;
- võtta emakakaelt analüüse.

Emakakael peab olema täies ulatuses nähtav. Kui tupe külgsseinad segavad emakakaela visualiseerimist täies ulatuses, on tarvis kasutada lateraalseid vaginaalseid ekstraktoreid. Enne

kolposkoopilise uuringu algust võib emakakaela vajadusel puhastada kas füsioloogilise lahusega või 3% soodalahusega.

Emakakaela abnormaalse leiu visualiseerimiseks kasutatakse 3–5% äädikhappe lahust, toimeaeg 1 minut.

Lugoli lahuse kasutamine kolposkoopilisel uuringul on soovituslik, kui äädikhappe test ei anna oodatud tulemust.

3.3.2. Kolposkoopia näidustused

- Emakakaela tsütoloogilises uuringus leitud HSIL või ASC-H
- Püsiv LSIL, ASCUS
- Esmakordne LSIL või ASCUS ja hrHPV positiivne
- AGC
- HPV16/18 positiivne ≥ 30aastane naine
- Mitteadekvaatne Pap-test ja hrHPV positiivne ≥ 30aastane naine
- Korduv (2 järjestikust) mitteadekvaatset Pap-testi ja hrHPV negatiivne ≥ 30aastane naine
- Korduv (2 järjestikust) mitteadekvaatset Pap-testi ja HPV teadmata (kõigis vanuserühmades)
- Silmaga nähtavad lesioonid emakakaelal, vulval, tupe limaskestal
- Ebaselged verejooksud genitaalidest, kontaktverejooksud

3.3.3. Vastunäidustused kolposkoopiaks

- Absoluutsed vastunäidustused puuduvad
- Äge genitaaltrakti põletik
- Menstruatsioon

3.3.4. Kolposkoopia tüsistused

- Esinevad üliharva
- Mõnikord on võimalik verejooks pärast sihtbiopsiat (esineb sagedamini raseduse ajal või pärast laiaulatuslikku ekstsisiooni)

3.3.5. Normaalne kolposkoopiline leid

Kolposkoopiline uuring on adekvaatne (diagnostiline), kui kolposkopist näeb:

- emakakaela täies ulatuses – algset lameepiteeli ja silinderepiteeli ning nende omavahelist ühenduspiiri (SCJ);
- emakakaela transformatsioonitsooni täies ulatuses;
- olemasolevaid abnormaalsusi täies ulatuses.

Normaalne kolposkoopiline leid peab täitma kolm esimest kriteeriumi ja välistama lesiooni emakakaedal. Olemasolevaid abnormaalsusi on tarvilik kirjeldada (pildistada, fikseerida arvutis).

3.3.6. Mitteadekvaatne kolposkoopiline uuring

Kolposkoopiline uuring loetakse mitteadekvaatseks (mittediagnostiliseks), kui mõni eelnevast neljast kriteeriumist ei ole täidetud. Kui silinderepiteeli ja lameepiteeli ühenduspiir on nähtav endotservikaalse peegli abil, loetakse läbivaatus adekvaatseks (piisavaks).

3.3.7. Kolposkoopia kasutatav IFPCP kehtestatud terminoloogia

Üldine hinnang		Adekvaatne/mitteadekvaatne. Põhjus – põletik, veritsus, armistumine. SCJi nähtavus – täielikult nähtav, osaliselt nähtav, ei ole nähtav. TZi tüüp – 1, 2, 3.
Normaalne kolposkoopia leid		Algne (originaalne) lameepiteel, küps lameepiteel, atroofia. Silinderepiteel, ektoopia. Metaplastiline lameepiteel, <i>ovula Nabothi</i> , avatud näärmed.
Patoloogiline kolposkoopia leid	Üldpõhimõtted	Lesiooni lokalisatsioon – TZ sees või väljas, lokaliseerida kvadranti ja kella numbrilaua positsiooni järgi. Lesiooni suurus – mitu kvadranti katab.
	I aste – madala astme muutus (nõrk muutus)	Õhuke atsetovalge epiteel, irregulaarne (geograafilise maakaardi sarnane) serv. Korrapärane peen mosaiiksus ja punktsioon.
	II aste – kõrge astme muutus (tugev muutus)	Mattvalge atsetovalge epiteel. Kiire atsetovalge ala ilmumine. Ebakorrapärane jäme mosaiiksus ja punktsioon. Teravad servad, kolle kolde sees.
Mittespetsiifilised muutused		Leukoplaakia (keratoos, hüperkeratoos), erosioon.
Kahtlus invasioonile		Atüüpilised veresooned. Lisaks kergesti purunevad,

	haprad veresooned, ebatasane lesiooni pind, eksofüütne pind, nekroos, haavandumine, nähtav tuumor.
Mitmesugused muutused	Kongenitaalne TZ, kondüloomid, polüüp, stenoos, ravijärgne muutumine, kaasasündinud anomaaliad, endometriooos, põletik.

3.3.8. Kolposkoopilise uuringu hinnang

Maailmas on kasutusel erinevaid kolposkoopilise leiu hindamise süsteeme. Neist tuntumad on Reidi kolposkoopia indeks (tabel 1), modifitseeritud Reidi indeks (tabel 2), Swede indeks (tabel 3) ja kliinilis-kolposkoopiline indeks (CCI) (tabel 4). Eestis kasutatakse valdavalt Reidi kolposkoopia indeksit.

Hinnatakse emakakaela transformatsioonitsooni või emakakaelal oleva lesiooni servi, värvi ja veresoonestikku ning vajadusel värvumust joodiga. Swede kolposkoopia indeksil on lisaks neljale klassikalisele parameetrile (värvumine äädikhappega, värvumine joodiga, kolde piirjoon ja veresoonte joonis) hinnatud ka lesiooni suurust. Kliinilis-kolposkoopilise indeksi korral hinnatakse lisaks patsiendi vanust ja suitsetamisharjumust. Leidudele antakse punkte skaalal 0, 1 ja 2. Kokkuliidetud punktisumma korreleerub hästi emakakaela muutuse raskusastmega.

4. Soovitused emakakaela uuringuks

4.1. Vanusepiirid

Erinevas vanuses naistele Pap-testi teostamisest saadav kasu ja kahju on erinev. Seetõttu sõltuvad soovitused naise vanusest.²⁵

4.1.2. Uuringu algus

Olenemata suguelu algusest või teistest riskifaktoritest, ei ole soovitatav alustada emakakaela Pap-testi võtmisega enne 21. eluaastat (B).²⁶

Teismeliste skriinimine viib nende düsplaasiate diagnoosimise ja ravini, millel on suur tõenäosus spontaanselt regresseeruda ja tõstab reproduktiivsuse riski, olles seetõttu potentsiaalselt kahjulik.²⁶

Emakakaelavähk on teismeliste ja noorte naiste seas harvaesinev. Emakakaelavähi esinemissagedus teismeliste seas ei ole langenud, olenemata nelja aastakümne jooksul suurenenud sõeluuringu hõlmatuses selles vanusegrupis.²⁶

Kiiresti progresseeruvaid emakakaelavähke teismelistel ja noortel naistel ei ole võimalik sõeluuringute abil ära hoida.²⁷

Teismeliste emakakaelavähi ennetusprogrammid peavad keskenduma HPV-vastasele vaksineerimisele, mis enne suguelu algust teostatuna on ohutud, kõrge efektiivsusega²⁸ (A) ja kuluefektiivsed.

4.1.3. Uuringu lõpp

Üle 65aastaste naiste jälgimise võib lõpetada, kui eelnevad testid on olnud negatiivsed ja naise anamneesis ei ole viimase 20 aasta jooksul esinenud CIN2 või sellest raskemat muutust. Eelnev negatiivne jälgimine tähendab 3 negatiivset Pap-testi või 2 negatiivset kaksiktesti (Pap-test koos HPV-testiga) viimase 10 aasta jooksul ja neist viimane on antud viimase 5 aasta sees. Jälgimispiiri vanuseliselt ületanud naistel, kes varem pole uuringutel käinud või kelle uuringute tulemused on teadmata, on soovituslik kinnitada negatiivne tulemus 3 negatiivse Pap-testiga (intervall 3 aastat) või 2 negatiivse kaksiktestiga (intervall 5 aastat) Kui jälgimine on lõpetatud, ei ole õige seda mis tahes põhjusel uuesti alustada isegi siis, kui naisel on uus seksuaalpartner.

Uus kõrge riski HPV infektsioon üle 65aastastel naistel peaks enamikul juhtudest spontaanselt paranema ja ainult väikesel hulgal naistest muutub infektsioon persisteeruvaks.²⁹ Lähtudes HPV infektsiooni loomulikust kulust, on ebatõenäoline, et peale 65. eluaastat tekkinud CIN3-I on küllaldaselt aega naise eluea jooksul vähiks progresseeruda. Vanemas populatsioonis ületavad üleravimisest põhjustatud riskid sõeluuringust saadava kasu.

Naistel, kellel on olnud spontaanselt regresseerunud või ravitud CIN2, CIN3 või AIS, tuleb jätkata uuringutega vähemalt 20 aastat, isegi kui testimisega ületatakse 65 aasta vanusepiir, kuna risk haigestuda emakakaelavähki on umbes 5–10 korda kõrgem kui üldrahvastikul.³⁰

4.2. Uuringute intervall

4.2.1. Soovitused 21–29a naistele

21–29a naistele on soovitatav ainult Pap-test iga 3 aasta tagant.

Kuna 2- või 3aastane intervall selles vanusegrupis annab ühesuguse eluaegse vähiriski languse³¹, on 3aastase intervalli korral uuringustest saadav kasu ja kahju kõige paremini tasakaalus (B).

Kuna puudub tugev tõendus põhjus, siis ei ole õige skriinida mis tahes vanuses naisi igaaastaselt ükskõik mis meetodiga. Iga-aastane skriining viib suure hulga mittevajalike uuringute ja raviprotseduurideni, kuid tõstab ennetatavate vähkide hulka väga vähe.³¹

Randomiseeritud uuringud ei anna piisavalt kõrget tõendus põhjust suurendada mis tahes vanuserühmas eelneva negatiivse Pap-testi korral sõeluuringu intervalli üle 3 aasta.

Alla 30aastaste naiste kõrge HPV levimuse tõttu³², mida kinnitab ka Eestis läbiviidud uuring⁹, ei ole õige 21–29a naise HPV-testiga skriinida, nii eraldiseisva kui ka kaksiktestiga.

4.2.3. Soovitused 30–65a naistele

30–65a naistele on soovituslik Pap-test koos HPV-testiga (kaksiktest) või HPV-analüüs üksinda iga 5 aasta tagant (eelistatud variandid) või Pap-test üksinda iga 3 aasta tagant (lubatud variant).

Pap-test üksinda (lubatud variant) 3aastase intervalliga

3aastane intervall tagab sobiva sõeluuringust saadava kasu ja kahjude vahekorra selles vanusegrupis. Puudub tõendus põhjust, mis toetaks pikemat intervalli ka eelneva negatiivse Pap-testi korral.³³ Kolme viimase aasta jooksul riiklikus sõeluuringus osalenud naiselt ei ole vaja lisa Pap-testi võtta.

Pap-test koos HPV-testiga (kaksiktest) või HPV-analüüs üksinda 5aastase intervalliga (eelistatud variandid)

Kõrge tõendus põhjustusega on näidatud, et kliiniliselt valideeritud HPV DNA-test 30aastastel ja vanematel naistel primaarses sõeluuringus on efektiivsem kui Pap-test ja HPV-negatiivsete naiste skriiningu intervalli võib ohutult pikendada vähemalt 5 aastani (A).

Modelleerivad uuringud on näidanud et üle 30a naiste kaksiktestimine 5aastase intervalliga annab väiksema kolposkoopiatega hulga ja sarnase või kergelt madalama vähiriski, võrreldes tsütoloogilise testimisega 3 aasta tagant.

Randomiseeritud uuringud näitavad oluliselt madalamat CIN3+ ja isegi emakakaelavähi kumulatiivhaigestumust algselt HPV DNA suhtes negatiivsetel 30aastastel ja vanematel naistel, võrreldes Pap-negatiivsete naistega. (A)

Sõeluuring ainult HPV-testiga annab samasuguse katse kui kaksiktest (HPV ja Pap), kuna CIN3+ ja vähi risk naistel on ainult vähesel määral madalam, kui mõlemad testid on negatiivsed (HPV ja Pap), võrreldes naistega, kelle HPV-test on negatiivne ja Pap-test positiivne.²⁴

Võrreldes lamerakulise vähi avastamisega, on tsütoloogia olnud adenokartsinoomi avastamisel ebaefektiivsem (A).³⁴

HPV-testi lisamine tsütoloogiale tõstab adenokartsinoomi ja sellele eelnevate muutuste avastamise tõenäosust.

HPV-testi kasutamise korral oportunistlikus sõeluuringus tuleb rangelt jälgida 5aastast intervalli, kuna sagedasem testimine tõstab mittevajalike kolposkoopiatega ja ravi protseduuride hulka.³¹

4.3. Naiste kontroll pärast hüsterektoomiat

Kui hüsterektoomia on teostatud koos emakakaela eemaldamisega ja anamneesis puudub CIN2 või raskem muutus, ei ole edasine jälgimine vajalik.

- CIN puudub, ei ole regulaarselt kontrollitud – kaksiktest 6 kuud pärast hüsterektoomiat
- CIN, piirid puhtad – kaksiktest 6 kuud ja 24 kuud pärast hüsterektoomiat
- CIN piiridel või ei ole teada – jälgimine, nagu emakakael oleks alles

Tupevähk on väga harva esinev günekoloogiline kasvaja, seetõttu ei ole sõeluuring tupevähi suhtes õigustatud.

Pärast supratservikaalset hüsterektoomiat kuulub naine tavapärasele jälgimisele.

5. Jälgimine ja taktika emakakaela muutuste korral

5.1. 30a või vanemate HPV-positiivsete naiste jälgimine (joonis 7)

HrHPV-positiivsete Pap-test NILM naiste jälgimine

Prospektiivsetest uuringutest pärinev kõrge tõendus põhjus näitab, et selle grupi lühiajaline risk CIN3 suhtes on kaugelt madalam, võrreldes naistega, kes on HPV-positiivsed ja kel on Pap-testis ASCUS või LSIL (B).³⁵ Seetõttu ei ole kõikide HPV-positiivsete naiste kohene kolposkoopiale suunamine õige. Kuna kõik Eestis kasutusel olevad hrHPV-testid genotüpiseerivad HPV16 ja HPV18, siis on meil ühe HPV-analüüsiga olemas täpsustav informatsioon HPV16 või HPV18 positiivsuse suhtes.

Soovitatakse üht kahest võimalusest (B):

- suunata naine kohe kolposkoopiale, kui tulemus on HPV16/18-positiivne ja Pap-testis NILM;
- korrata mõlemat testi 12 kuu pärast:
 - HPV positiivne või Pap-testis \geq ASCUS tulemuse korral suunata naine kolposkoopiale;
 - HPV negatiivne ja Pap-testis NILM tulemuse korral korrata kaksiktesti 3 aasta pärast.

Taktika hrHPV-positiivse leiu korral (Pap-test võtmata või teadmata)

Mitmed prospektiivsed uuringud on kinnitanud kõrgemat absoluutset CIN3+ tekke riski HPV16/18-positiivsetel naistel, võrreldes mingi teise kõrge riski HPV-positiivsete naistega.³⁶

- HPV16/18-positiivse naise võib suunata kolposkoopiale Pap-testi etappi läbimata

- Ülejäänud hrHPV tüvede puhul tuleb võtta kohe tsütoloogia

5.2. Pap-testis ASCUS

ASCUS on üks kõige sagedamini esinev patoloogilise Pap-testi vastus. ASCUSega kaasneb madal risk CIN3+ tekkeks, kuna 1/3–2/3 juhtudest ei ole see seotud HPV infektsiooniga^{35,37}. Teadaolevalt on üle 30aastastel naistel ASCUSe korral CIN3+ tekkerisk 5 aasta jooksul 3%.³⁸

Naistel, kellel ASCUSe korral esineb HPV16/18 infektsioon, on kahekordne risk CIN3+ tekkeks, võrreldes naistega, kellel koos ASCUSega esineb mõni muu kõrge riski HPV infektsioon.^{38,39}

5.2.1. ≥25aastaste naiste jälgimine ASCUSe korral (joonis 8)

Naistel, kellel on Pap-testis ASCUS, on emakakaela edasiseks jälgimiseks eelistatud HPV-test (A).

- Negatiivse HPV-testiga naiste puhul on soovituslik korrata kaksiktesti 3 aasta möödudes (B).
 - Positiivse HPV-testiga naiste puhul on soovituslik teostada kolposkoopiline uuring (A).
- Kui kolposkoopial ei leita emakakaedel lesiooni (CIN), tuleb korrata kaksiktesti 12 kuu möödudes (B).
 - Kui 12 kuu möödudes on mõlemad testid negatiivsed, on soovituslik emakakaela reskriining 3 aasta möödudes (analüüsid vastavalt eale: < 30aastastele Pap-test ja > 30aastastele kaksiktest või ainult HPV-analüüs).
 - Edasi jätkata emakakaela tavapärase jälgimisega (B).
 - Naistel, kellel on Pap-testis ASCUS ja HPV-analüüs teadmata, on lubatud Pap-testi kordamine 12 kuu möödudes (B).

Kui järgmine Pap-test on ≥ ASCUS, on soovituslik teostada kolposkoopia.

Kui järgmine Pap-test on negatiivne (NILM), siis jätkata tavapärase jälgimisega (B).

Analüüsi võtmine emakakaelakanalist on eelistatud mitteadekvaatse kolposkoopia korral (B) ja naistel, kellel ektotserviksil lesiooni ei leitud (B).

ASCUSe korral on emakakaela diagnostiline ekstsisioon (LEEP) ilma CIN2+ esinemiseta lubamatu (B).

5.2.2. 21–24aastaste naiste jälgimine ASCUSe korral (joonis 9)

Eelistatud taktikaks on Pap-testi kordamine 2 korda 12kuuliste intervallidega. Kohene kolposkoopia ei ole soovituslik. HPV-testi tegemine on lubatud (B).

- Pap-testi kordamisel:
 - kui 12 kuu möödudes on Pap-testis ASC-H, HSIL või AGUS, on soovituslik teostada kolposkoopia;

- kui 12 kuu möödudes on Pap-testis NILM, ASCUS või LSIL, siis tuleks jätkata emakakaela jälgimist Pap-testiga;
- kui 24 kuu möödudes on Pap-testis \geq ASCUS, on soovituslik teostada kolposkoopia;
- kui mõlemad Pap-testid on negatiivsed, on soovituslik jätkata tavapärase emakakaela kontrolliga (B).
 - HPV-testi tegemisel:
- kui HPV-test on positiivne, siis on esmalt soovituslik korrata Pap-testi 12 kuu möödudes (B). Kohene kolposkoopia või HPV-testi kordamine ei ole näidustatud;
- kui HPV-test on negatiivne, on soovituslik jätkata emakakaela tavapärase jälgimisega (B).

5.2.3. 65aastaste ja vanemate naiste jälgimine ASCUSe korral

Postmenopausaalses eas naistel on ASCUSe jälgimine sama kui üldrahvastikul (B).

65aastastel ja vanematel naistel on ASCUSe ja HPV-negatiivse analüüsi korral eelistatud kaksiktesti kordamine 12 kuu pärast. Lubatud on ka ainult Pap-testi kordamine 12 kuu pärast (B).

5.2.4. Rasedate jälgimine ASCUSe korral

Rasedusaegne ASCUSe jälgimine on sarnane ASCUSe jälgimisega mitterasedal.

On lubatud kolposkoopilise uuringu edasilükkamine sünnitusjärgsesse perioodi (6 nädalat pärast sünnitust) (D). Emakakaelakanali küreetaž raseduse ajal ei ole lubatud (D).

Kui tsütoloogilises ja histoloogilises analüüsis ning esialgsel kolposoopilisel uuringul ei saa diagnoosida CIN2+, on soovituslik järgmine kontroll 6 nädalat pärast sünnitust (D).

5.3. Pap-testis ASC-H

Uuringud on näidanud, et ASC-H korral on risk CIN3+ tekkeks kõrgem kui ASCUSe või LSILi korral.^{40,41} CIN3+ tekkerisk ASC-H korral sõltub samuti vanusest, olles 21–24aastastel naistel madalam kui vanematel naistel.³⁷

Kõrge HPV esinemissagedus ASC-H korral teeb HPV-testi kasutamise emakakaela jälgimiseks sobimatuks.³⁵ Samuti on leidnud kinnitust, et ASC-H ja negatiivse HPV-testi korral on emakakaelavähi tekkerisk 5 aasta jooksul 2%. Antud protsent on liiga kõrge, et rakendada jälgimistaktikat Pap-testi kordamise teel.⁴⁰

5.3.1. \geq 25aastaste naiste jälgimine ASC-H korral (joonis 10)

Sõltumata HPV staatuselt on ASC-H korral soovituslik kolposkoopiline uuring. HPV-testi teostamine enne kolposkoopilist uuringut ei ole soovituslik (B).

5.3.2. 21–24aastaste naiste jälgimine ASC-H korral (joonis 11)

On soovituslik kolposkoopia (B). Edasine jälgimine sama nagu HSILi korral vanuserühmas 21–24 aastat.

5.4. Pap-testis LSIL

LSILi korral on emakakaela muutuste teke sarnane situatsiooniga, kus esineb ASCUS ja kõrge riskiga HPV infektsioon⁴² ning seega on jälgimistaktika soovitatavalt samasugune. LSILi korral on HPV infektsiooni esinemissagedus kõrge, kuni 77%.⁴³ Antud protsent näib liiga kõrge, et kasutada HPV-analüüsi kolposkoopilise uuringu vajaduse hindamiseks.

Analüüsides on ilmnunud, et LSILi korral on CIN3+ tekkerisk 21–24aastastel naistel madalam kui vanematel naistel.^{37,44} Seetõttu ei ole 21–24aastastel naistel LSILi korral soovituslik kasutada kohe kolposkoopilist uuringut. LSILi ja HPV-negatiivse analüüsi korral on CIN3+ tekkerisk väga madal ja sarnane ASCUSe korral esinevale riskile.³⁷

5.4.1. ≥25aastaste naiste jälgimine LSILi korral (joonis 12)

LSILi ja HPV-positiivse testi korral või kui HPV staatus pole teada, on soovituslik kolposkoopiline uuring (A). Edasine jälgimine vastavalt ravijuhendile.

- LSILi ja HPV-negatiivse testi korral on eelistatud kaksiktesti kordamine 12 kuu möödudes. Samas on lubatud ka kolposkoopiline uuring.
- Kui 12 kuu möödudes on Pap-test \geq ASCUS või HPV-test positiivne, on soovituslik kolposkoopiline uuring.
- Kui 12 kuu möödudes on Pap-test NILM ja HPV-test negatiivne, on soovituslik korrata mõlemaid teste 3 aasta möödudes.
- Kui mõlemad testid on negatiivsed, tuleb jätkata tavapärase emakakaela jälgimisega (D).
-

5.4.2. 21–24aastaste naiste jälgimine LSILi korral (joonis 9)

21–24aastastele naistele on LSILi jälgimisel soovituslik korrata Pap-testi 2 korda 12kuuliste vahedega (B). Kolposkoopia ei ole soovituslik (B).

- Testi kordamisel:
 - kui 12 kuu möödudes on Pap-testis ASC-H või HSIL, on soovituslik teostada kolposkoopiline uuring;
 - kui 24 kuu möödudes on Pap-testis \geq ASCUS, on soovituslik teostada kolposkoopiline uuring;

- kui 24 kuu möödudes on Pap-testis NILM, tuleb jätkata tavapärase emakakaela jälgimisega (B).

-

5.4.3. Rasedate jälgimine LSILi korral (joonis 13)

Raseduse ajal on LSILi korral eelistatud kolposkoopiline uuring (B), kuid on lubatud ka kolposkoopia edasilükkamine sünnitusjärgsesse perioodi (6 nädalat pärast sünnitust) (D). Emakakaelakanali abrasioon ei ole lubatud (D). Kui tsütoloogilises ja histoloogilises analüüsis ning esialgsel kolposoopilisel uuringul ei saa diagnoosida emakakaela CIN2+, on soovituslik järgmine kontroll 6 nädalat pärast sünnitust(D). Tsütoloogiline või kolposkoopiline lisauuring raseduse ajal ei ole soovituslik (D).

5.4.4. Postmenopausaalses eas naiste jälgimine LSILi korral

Postmenopausaalses eas naistel on LSILi korral (HPV-test negatiivne või HPV staatus teadmata) lubatud kasutada ühte kolmest taktikast: võtta HPV-analüüs, korrata Pap-testi 6 ning 12 kuu möödudes või kohene kolposkoopiline uuring (D).

- Kui HPV-test on negatiivne või kolposkoopial lesiooni ei leitud, on soovituslik korrata Pap-testi 12 kuu möödudes.
- Kui HPV-test on positiivne või korduvas Pap-testis on \geq ASCUS, on soovituslik kolposkoopia (B).
- Kui 2 järjestikulist Pap-testi on negatiivsed, siis jätkata emakakaela tavapärase jälgimisega (B).

5.5. Pap-testis HSIL

HSILi korral esineb naistel märkimisväärne risk emakakaela pahaloomuliste muutuste tekkeks. Umbes 60% naistest on leitud emakakaelal CIN2+ muutused.^{41,45}

HSILi ning hrHPV infektsiooni korral on üle 30aastastel naistel 5 aasta jooksul CIN3+ tekkerisk 50% ja emakakaelavähi tekkerisk 7%.⁴⁶ HSILi ja negatiivse HPV-analüüsi korral, mis on ebatavaline, on CIN 3+ tekkerisk 5 aasta jooksul 29% ja 7% juhtudest areneb emakakaelavähk.⁴⁶

5.5.1. \geq 25aastaste naiste jälgimine HSILi korral (joonis 14)

HSILi korral on soovituslik kolposkoopiline uuring (B).

Jälgiv taktika Pap-testi või kaksiktesti kordamisega ei ole lubatud (B).

Mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu korral HSILiga on soovituslik diagnostiline ekstsisioon linguga (B).

5.5.2. 21–24aastaste naiste jälgimine HSIL korral (joonis 11)

HSILi korral on 21–24aastastele naistele soovituslik kolposkoopiline uuring. Kohene ekstsisioon linguga ei ole lubatud (B).

- Kui histoloogiliselt CIN2 ja CIN3 diagnoos ei kinnitu, on soovituslik 24kuuline jälgimine, korrates 6kuuliste vahedega Pap-testi ja kolposkoopilist uuringut. Jälgimise eelduseks on adekvaatne kolposkoopia ja negatiivne histoloogia või CIN1 vastus kaelakanali analüüsis (C).
- Kui jälgimise ajal kolposkoopilises uuringus diagnoositakse raske astme düsplaasia või Pap-testis püsib HSIL ühe aasta jooksul, on soovituslik kordusbiopsia (D).
- Kui jälgimise ajal on Pap-testis < HSIL ja kolposkoopilisel uuringul visuaalselt HSIL ei kinnitu, on lubatud biopsiat mitte võtta (D).
- Kui 24 kuu jooksul püsib Pap-testis HSIL, kuid histoloogiliselt CIN2+ diagnoos ei kinnitu, on soovituslik diagnostiline ekstsisioon linguga (D).
- Kui kolposkoopia on mitteadekvaatne või kaelakanali analüüsis on leitud CIN2, CIN3 või CIN2/3, on soovituslik diagnostiline ekstsisioon (B).
- Pärast kaht järjestikulist negatiivset Pap-testi ja kolposkoopial raske astme düsplaasia muutuste puudumist on soovituslik jätkata tavapärase emakakaela kontrolliga (C).
- Kui histoloogiliselt kinnitub CIN2, CIN3, siis edasine jälgimine vastavalt ravijuhistele (D). Vt HSIL 21–24aastastel naistel ja noored naised vanuses 21–24 aastat ja CIN2, CIN3 (vt joonis 11 ja 21).

5.6. Pap-testis AGC

AGC on harva esinev⁴⁷ ja halvasti hinnatav⁴⁸ tsütoloogilise analüüsi vastus. AGC korral võib olla tegemist emakakaela polüübi ja metaplaasiaga, kuid samuti emakaõõne, emakakaela, munasarja, munajuha ning teiste lokaliseerimiste adenokartsinoomiga.⁴⁹ Vähirisk on madalam noorematel kui 35aastastel naistel, kuid CIN2+ tekkerisk on kõrge ning seetõttu on emakakaela kolposkoopiline hindamine õigustatud igas vanuses. Üle 30aastaste naiste hulgas on AGC korral CIN3+ tekkerisk 9% ja vähirisk 3%.^{46,47}

Emakakaela adenokartsinoom on seotud HPV infektsiooniga ja seda on võimalik avastada HPV-testiga. Samas, endomeetriumi adenokartsinoomi korral ei esine seost HPV infektsiooniga ning HPV-testi abil ei saa määratleda neid naisi, kelle peal tuleks rakendada emakakaela jälgimises vähem invasiivseid uuringuid. Negatiivne HPV-test näitab enam riski endomeetriumi kui emakakaela adenokartsinoomile.⁵⁰ Endomeetriumi adenokartsinoomi risk on madalam noortel naistel, kellel puuduvad endomeetriumi vähi riskifaktorid, kuid märkimisväärselt kõrgem vanematel naistel ja neil noorematel, kellel esinevad endomeetriumi vähi riskifaktorid.

5.6.1. ≥25aastaste naiste jälgimine AGC korral (joonis 15 ja 16)

- Kui tsütoloogilises analüüsis esinevad atüüpilised silinderepiteeli rakud või *adenocarcinoma in situ* (välja arvatud endomeetriumi atüüpilised rakud), on olenemata HPV staatuselt soovituslik kolposkoopia ja emakakaelakanali histoloogiline analüüs (B). Pap-testi kordamine ei ole soovituslik (D).
- Kõigile üle 35aastastele naistele on soovituslik emakaõõne histoloogiline analüüs (koos kolposkoopia ja emakakaelakanali histoloogilise analüüsiga) (B).
- Alla 35aastastele naistele on soovitatav emakaõõne histoloogiline analüüs (koos kolposkoopia ja emakakaelakanali analüüsiga) juhul, kui neil esineb risk emakaõõne

neoplaasiaks. Riskigruppi kuuluvad naised, kellel esineb ebaselge põhjusega vaginaalne veritsus ning viited kroonilisele anovulatsioonile.

- Kui tsütoloogilises analüüsis esinevad atüüpilised endomeetriumi rakud, on soovitatav esmalt teostada emakakaelakanali ja endomeetriumi histoloogilised analüüsid.
- Kui emakaõõne patoloogiat ei leita, siis on edasiseks uuringuks soovitatav kolposkoopia (B).
- Kui esialgses tsütoloogilises analüüsis esines AGC-NOS ning kolposkoopial ei leitud CIN2+ lesiooni, siis on edasiseks jälgimiseks soovitatav kaksiktest 12 ja 24 kuu möödudes.
- Kui mõlemad testid on patoloogiat, on soovitatav teostada kaksiktest 3 aasta möödudes.
- Kui mõni 12 või 24 kuu testidest on patoloogiline, on soovitatav teostada kolposkoopiline uuring (B).
- Kui esialgses tsütoloogilises analüüsis esines AGC-NOS, kuid atüüpilisi emakakaelakanali ja endomeetriumi rakke ei leitud, aga kolposkoopial diagnoositi CIN2+ lesioon, siis toimub jälgimine vastavalt ravijuhisele.
- Kui esialgses tsütoloogilises analüüsis esines AGC-FN või emakakaela AIS ning kolposkoopilisel uuringul ei leitud invasiivseid muutusi, on soovitatav teostada emakakaela diagnostiline konisatsioon (B). Soovituslik oleks konisatsioon ühes tükis ning vajalik on löikejoonte hindamine (B).

5.6.2. 21–24aastaste naiste jälgimine AGC korral

Jälgimistaktika AGC korral on kõikidele vanusegruppidele ühesugune (B).

5.6.3. Rasedate jälgimine AGC korral

Jälgimistaktika on sama kui mitterasedate puhul (D), kuid emakakaelakanali ja endomeetriumi analüüs on raseduse ajal vastunäidustatud.

5.6.4. Healoomuliste glandulaarsete muutuste jälgimine

Premenopausaalses eas asümptomaatilistel naistel, kellel esinesid tsütoloogilises testis healoomulised endomeetriumi rakud, endomeetriumi strooma rakud või histiotsüüdid, ei ole edasised uuringud soovituslikud (B).

Postmenopausaalses eas asümptomaatilistel naistel on healoomuliste endomeetriumi rakkude korral soovituslik teostada ka emakaõõne kontroll (B).

Naistele, kellel on teostatud hüsterektoomia ja kellel tsütoloogilises testis esinesid healoomulised glandulaarsed rakud, ei ole edasised uuringud soovituslikud (B). Hüsterektomia järgselt ei ole edasised uuringud naistele, kellel esinesid tsütoloogilises testis healoomulised glandulaarsed rakud, soovituslikud.

5.7. Pap-testis AIS

AISi esinemissagedus on madal, kuid näitab viimastel aastatel tõusutendetsi.⁵¹ AISi diagnoosimine on kolposkoopial raske, kuna muutused on sageli minimaalsed ning raskesti interpreteeritavad. AIS levib edasi kaelakanalisse ning paremaks diagnoosimiseks on soovitatav emakakaela ekstsissioon. AIS võib olla multifokaalne ning seetõttu ei anna puhtad löikejooned

konisatsiooni preparaadis kindlust, et haigus on täielikult eemaldatud. Invasiivse vähi diagnoosi ei saa välja lülitada ilma emakakaela diagnostilise konisatsioonita.

5.7.1. Taktika AISi korral

Naistel, kellel ei ole enam plaanis sünnitada, on esmaseks ravimeetodiks hüsterektoomia. AISi diagnoosi korral on soovituslik konsulteerida ravitaktika suhtes onkogünekoloogiga.

5.8. Taktika invasiivse kartsinoomi kahtluse korral

Võimalusel teostada kolposkoopia koos ekstsisioonbiopsiaga või suunata patsient kohe onkogünekoloogi vastuvõtule.

6. Tservikaalsete düsplaasiate jälgimine ja ravi

6.1. Kolposkoopia tulemuste jälgimine

6.1.1. ≥25aastastel naistel kolposkoopial lesioon puudub (leid negatiivne) või esineb CIN1

6.1.1.1. Adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASCUS, LSIL või HPV16/18-positiivne, histoloogias ≤ CIN1: (joonis 17)

- korrata kaksiktesti 12 kuu pärast (< 30a naistel ainult Pap-test) (B):
 - kui 12 kuu pärast on kaksiktest negatiivne, siis teostada 3 aasta pärast kaksiktest (< 30a naistel ainult Pap-test);
 - Kui 3 aasta pärast on kaksiktest (< 30a naistel ainult Pap-test) negatiivne, võib pöörduda tavapärase jälgimise juurde (B);
 - Kui Pap-testis leitakse ≥ ASCUS või HPV on positiivne, siis teha kolposkoopia (D).

6.1.1.2. Adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASC-H või HSIL, histoloogias ≤ CIN1 (joonis 18) –

on soovitav valida üks kolmest võimalusest:

- korrata kaksiktesti 12 ja 24 kuu pärast (< 30a ainult Pap-test) (B):
 - kui mõlemal korral on testid negatiivsed, siis korrata 3 aasta pärast;
 - kui HPV on kaksiktestis ühelgi korral positiivne või Pap-testis leitakse ≥ ASCUS (v.a HSIL), siis teha kolposkoopia;
 - kui Pap-testis on HSIL, siis teostada emakakaela konisatsioon.
- teise valikuna võib teostada ka emakakaela diagnostilise konisatsiooni;
- kolmanda võimalusena on lubatud üle vaadata tsütoloogiline, histoloogiline ja kolposkoopiline leid ning käituda vastavalt leitud tulemustele (B).

6.1.1.3. Mitteadekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASCUS, LSIL või HPV16/18-postiivne, histoloogias \leq CIN1:

- kui kogu TZ ei ole kolposkoopial nähtav, tuleb lisaks biopsia võtmisele teostada ka emakakaelakanali abrasioon (ECC);
- kui ECC leid on negatiivne või CIN1, rakendada jälgimistaktikat nagu CIN1 korral, lisades järelkontrollis ka emakakaelakanali analüüsi (B).

6.1.1.4 Mitteadekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASC-H või HSIL, histoloogias \leq CIN1:

- kui ECC leid on negatiivne või CIN1, rakendada jälgimistaktikat nagu CIN1 korral, lisades järelkontrollis ka emakakaelakanali analüüsi (B).

Diagnostiline emakakaela konisatsioon on soovituslik, kui kolposkoopia on mitteadekvaatne või ECCl leitakse CIN2+ või täpsustamata düsplaasia ning kui patsienti on varasemalt ravitud emakakaela düsplaasia tõttu (D).

6.1.2. 21–24aastastel naistel: kolposkoopial lesioon puudub või CIN 1(joonis 19)

6.1.2.1. Tsütoloogias ASCUS, LSIL, histoloogias \leq CIN1:

- Pap-test 12 kuu pärast (HPV-test ei ole lubatud (B));
- kui Pap-testis $<$ ASC-H/HSIL, korrata Pap-testi 12 kuu pärast. Kui Pap-testis $>$ ASC-H/HSIL, siis suunata kolposkoopiale;
- kui 12 kuu pärast taas Pap-test negatiivne, siis jätkata tavapärase jälgimisega (B);
- kui Pap-testis \geq ASCUS, siis suunata kolposkoopiale.

6.1.2.2. Tsütoloogias ASC-H, HSIL, histoloogias \leq CIN1:

- võib rakendada jälgimistaktikat 24 kuud (kui kolposkoopia on adekvaatne ja ECC on negatiivne või CIN1) (D);
- 6kuuliste intervallidega teostada Pap-test koos kolposkoopiaga;
- kui jälgimisperiodil on 2 järjestikust Pap-testi ja kolposkoopiat negatiivsed, siis jätkata tavapärase jälgimisega;
- kui jälgimisperiodil leitakse Pap-testis HSIL või kolposkoopial CIN2+ astme lesioon, tuleb teostada biopsia (D) ja käituda vastavalt selle vastusele;
- kui 24 kuu pärast püsib HSIL, kuid kolposkoopial CIN2+-le viitavat lesiooni ei leidu, on soovitatav teostada emakakaela diagnostiline konisatsioon (B);
- kui kolposkoopia on mitteadekvaatne või ECC leid on $>$ CIN1, võib teha emakakaela diagnostilise konisatsiooni (B).

6.1.3. ≥25aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3 (joonis 20)

Kui kolposkoopial võetud biopsias või emakakaelakanali abrasioonimaterjalis leitakse CIN2, CIN3 või CIN2/3, on üldjuhul soovitatav teostada emakakaela konisatsioon (v.a noored naised ja rasedad – vt vastav lõik -> CINi ravi).

6.1.4. 21–24aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3 (joonis 21)

Noortel naistel on CIN2/3 regressiooni tõenäosus suur ning progressiooni risk invasiivseks vähiks väike. USA andmetel on emakakaelavähi esinemissagedus selles vanuserühmas 1,4 emakaelavähi juhtu 100 000 naise kohta aastas (Benard, Watson et al. 2012).

Histoloogiliselt kinnitatud CIN2/3 korral võib teostada emakakaela konisatsiooni või adekvaatse kolposkoopilise leiu korral rakendada jälgimistaktikat (vt joonis 20). CIN2 puhul on soovitatav jälgiv taktika.

Adekvaatse kolposkoopia korral on lubatud emakakaela jälgimine 24 kuu jooksul⁵², teostades nii Pap-testi kui kolposkoopiat 6kuulise intervalliga 12 kuu jooksul (D).

- Kui 2 järjestikust Pap-testi on negatiivsed (NILM) ja kolposkoopial lesiooni ei visualiseeru, teostada kaksiktest 12 kuu möödudes (D). Kui 12 kuu jooksul püsib Pap-testis HSIL ja kolposkoopial esinev leid on sama või süvenenud, tuleb teha uus biopsia (D).
- Kui kaksiktest on patoloogiata (Pap-testis NILM; HPV negatiivne), siis teostada uus kaksiktest 3 aasta möödudes. Kui kaksiktest on patoloogiline, korrata kolposkoopia koos biopsiaga (D).

Kui rakendati jälgimistaktikat ning 24 kuu jooksul on püsinud CIN2/3, on soovitatav teostada emakakaela konisatsioon (B).

Mitteadekvaatse kolposkoopia ja CIN3 korral on eelistatud emakakaela konisatsioon (B).

6.1.5. Rasedad ja CIN2/3

Raseduse ajal avastatud CIN2/3 korral on eesmärgiks välistada emakakaela invasiivne vähk. CIN2/3-ga rasedatel on soovitatav teostada kolposkoopia igal trimestril (mitte tihedamini kui 12nädalase intervalliga) (B) kuni 36. rasedusnädalani. Korduv biopsia on vaja võtta vaid juhul, kui tsütoloogias on kahtlus invasiivsele vähile või kolposkoopiline leid süveneb. Kordusuuringud on lubatud lükata sünnitusjärgsesse perioodi – teostades Pap-testi ja kolposkoopia mitte varem kui 6 nädalat pärast sünnitust (B). Diagnostilist emakakaela konisatsiooni on lubatud teostada vaid invasiivse vähi kahtluse korral. Kõikidel naistel, kellel raseduse ajal esines CIN2/3, on soovitatav korrata Pap-testi ja kolposkoopiat mitte varem kui 6 nädalat pärast sünnitust (D).

6.2. CINi ravimeetodid

Emakakaela düsplaasiaga naiste puhul on oluline valida taktika, mis aitaks vältida düsplaasia võimalikku progressiooni emakakaelavähiks, samas tuleb hoiduda üleravimisest muutuste korral, mis suure tõenäosusega ise regresseeruvad.

Emakakaela vähieelsete seisundite ravi vajadus ja meetod sõltub tsütoloogilise, kolposkoopilise ja histoloogilise (biopsia) uuringu tulemustest ning patsiendist (vanus, raseduse olemasolu/rasestumise soov, ravisooetus). CIN1 puhul on progressiooni võimalus emakakaelavähiks minimaalne, samas raske astme düsplaasia puhul on vähirisk kõrge. CIN3-I on 30% risk 20 aasta jooksul progresseeruda emakakaelavähiks.⁵³ Üldjuhul tuleks ravida CIN2+ emakakaela düsplaasiaga naisi. Ravi eesmärgiks on emakakaela transformatsioonitsooni ja sellega koos ka lesiooni (düsplastilise epiteeli) eemaldamine. Ravimeetoditena on kasutusel ablatiivsed ja ekstsisioonimeetodid. Eelistatud ravimeetod on ekstsisioon, kuna see võimaldab saada materjali histoloogiliseks uuringuks ning seeläbi püstitada korrektset diagnoosi ja hinnata löikejoonte puhtust. Samas, nii ablatiivsete kui ekstsisioonimeetodite raviefektiivsus on võrdväärselt ligi 90%.⁵⁴

a) Ablatiivsed (destruktiivsed) meetodid:

- krüoteraapia,
- laservaporisatsioon,
- diatermokoagulatsioon.

Ablatiivse (destruktiivse) ravi tingimused:

- adekvaatne kolposkoopiline uuring (kogu TZ nähtav);
- täielikult visualiseeritav lesioon;
- silinderepiteeli haaratust ja invasiooni välistav histoloogiline diagnoos;
- tsütoloogiline ja histoloogiline diagnoos ühtivad;
- pindmine lesioon, läbimõõt < 2 cm, ei haaraks rohkem kui neljandiku emakakaela pinnast;
- vajalik adekvaatne aparatuur.

b) Ekstsisioonimeetodid

- Emakakaela konisatsioon:
 - elektrilinguga (kõige sagedamini kasutatav) – LEEP/LLETZ – ravi efektiivsus 94–98%⁵³;
 - laseriga;
 - skalpelliga – CKC – soovitatav invasiivse haiguse, emakakaelakanalis asuva lesiooni/silinderepiteeli düsplaasia korral.

Mujal maailmas on teatud juhtudel kasutusel ka nn *see and treat*⁵³ meetodika, kus kolposkoopia tegemisega samal visiidil teostatakse ka lokaalanesteesia emakakaela konisatsioon. Meetod on mõeldud kasutamiseks juhul, kui kolposkoopia on selgelt tegemist CIN2+ emakakaela düsplaasiaga või on kahtlus halva ravisooetusega patsiendile, kes tõenäoliselt ei tuleks hiljem ravile. Meetodi eeliseks on emakakaela vähieelse seisundi kohese ravimise võimalus, seega väheneb visiitide arv ning muidu kehva ravisooetusega patsiendid saavad õigel ajal ravi. Samas, meetodi rakendamine tõstab üleravimise riski, kuna on näidatud, et ligi 20% naistest, kellel on teostatud emakakaela konisatsioon, ei leitud tegelikult emakakaela konisaadis düsplaasiat. Antud ravimeetod ei ole esmavalikuks, kuid arvestades konkreetset haigusjuhtu, võib seda rakendada, kuid mitte alla 30aastastel naistel.

- Emakakaela amputatsioon
- Hüsterektomia (kui on kaasuv günekoloogiline patoloogia, mille puhul on näidustatud ka emakakeha eemaldamine või kui lesioon asub emakakaelakanalis)

Eelistatult soovitatakse kasutada ekstsisioonimeetodeid, kuna antud ravi tulemusena saadakse materjal ka histoloogiliseks uuringuks, mis võimaldab hinnata, kas kogu lesioon on eemaldatud (lõikejoonte puhtus). Ekstsisioonil tuleks võimalusel kogu lesioon eemaldada ühes tükis. Soovituslik on teostada emakakaela konisatsioon menstruaaltsükli esimeses faasis.

6.3. CIN1 ravi

6.3.1. CIN1 ravi ≥25aastastel naistel

Üldjuhul CIN1 patsiendid ravi ei vaja, kuna kuni 80% sellistest lesioonidest regresseerub iseenesest 2 aasta jooksul.⁵⁵ < 15% CIN1 progresseerub CIN2/3-ks 2 aasta jooksul⁵⁶, seega enamik CIN1 juhtudest ei arene edasi raske astme düsplaasiaks.

Kui CIN1 lesioon püsib rohkem kui kaks aastat, võib teostada emakakaela konisatsiooni.⁵³

Ravimeetoditest sobivad adekvaatse kolposkoopilise leiu korral nii ablatsioon kui emakakaela konisatsioon. Kui kolposkoopia on mitteadekvaatne või emakakaelakanali abrasioonil leitakse CIN2/3 või düsplaasia aste ei ole määratav, on soovitatav ravimeetod emakakaela konisatsioon. Hüsterektomia CIN1 raviks ei ole lubatud.⁵²

6.3.2. CIN1 ravi 21-24aastastel naistel

CIN1 ravi selles vanuserühmas, sõltumata varasemast tsütoloogilisest leiust, ei ole soovituslik.

6.3.3. Rasedus ja CIN1

Raseduse ajal avastatud CIN1 ei vaja sekkumist, kuna risk CIN2/3 ja emakakaelavähi tekkeks on madal ning CIN1 sünnitusjärgse regressiooni osakaal on suur.⁵⁷

6.4. CIN2 ja CIN3 ravi

6.4.1. CIN2 ja CIN3 ravi ≥25aastastel naistel

Kuna CIN2 ja CIN3 progressiooni risk on suur, siis on soovitatav antud muutuste puhul rakendada ravi. CIN2 progresseerub CIN3-ks 22% tõenäosusega ning invasiivseks vähiks 5% tõenäosusega.⁵⁸

CIN3-l on kuni 40%⁵⁹ tõenäosus progresseeruda ravimata jätmisel invasiivseks vähiks. Spontaanne regressioon võib toimuda 32–47% juhtudest. CIN2/3 jälgimine tsütoloogia ja kolposkoopiaga ei ole üldjuhul lubatud (v.a rasedate ja noorte naiste puhul) (B). Eelistatud ravimeetod on emakakaela konisatsioon. CIN2/3 korral on hüsterektomia esmavaliku ravimeetodina vastunäidustatud (B).

6.4.2. CIN2/3 ravi 21-24aastastel naistel (joonis 21)

Vt vastav lõik kolposkoopia tulemuste jälgimise juures.⁵²

6.4.3. Rasedus ja CIN2/3

Raseduse ajal CIN2/3 ei ravita, kuna ravi rakendamine on seotud märkimisväärsete riskidega rasedusele ning nende lesionide regressiooni tõenäosus pärast sünnitust on suur.⁶⁰ Diagnostilise emakakaela konisatsiooni võib teostada vaid juhul, kui on kahtlus invasioonile (B).

6.5. CIN2/3 ravijärgne jälgimine⁵²

Kõiki naisi, kellel on ravitud emakakaela düsplaasiat, ohustab düsplaasia kordumine ning nad vajavad regulaarset postoperatiivset jälgimist. Emakakaela düsplaasia tõttu ravi saanud naistel on emakakaelavähi risk 4 korda kõrgem⁶¹ kui neil, kellel pole CINi esinenud. 10% ravitud naistest taastekib CIN2+.⁶² Pärast ravi jääb emakakaelavähi tekke risk kõrgeks vähemalt 20 aastaks.⁶³ Pärast ebaefektiivset ravi ilmneb korduv düsplaasia kõige sagedamini 2 aasta jooksul pärast ravi.⁶⁴

Jälgimistaktikat mõjutab rakendatud ravimeetod – pärast ablatiivset ravi ei ole võimalik hinnata lõikejoonte puhtust. Mittetäieliku ekstsiooni/ablatsiooni korral esineb hiljem CIN2+ kuni 18%, täieliku ekstsiooni korral 3% ravitud naistest.⁶⁵

Lõikejoonte haaratuse korral on tõenäosus CINi kordumiseks suurem, kuid see pole ainuke riskitegur.⁶⁶ Emakakaela düsplaasia retsidiivi esineb sagedamini vanematel (> 30a), eelnevalt raske astme düsplaasia tõttu ravitud naistel. Samuti naistel, kellel asus lesioon emakakaelakanalis ja kellel vaatamata ravile jääb püsima HPV infektsioon.

Kaksiktesti tundlikkus CIN2+ retsidiivi suhtes on 96–100% ning negatiivne ennustatav väärtus 99%, mistõttu on kaksiktest düsplaasia retsidiivi ennustamiseks parim meetod.

6.5.1. CINi ravijärgse jälgimise soovitused

Pap-test + HPV-test 6 ja 24 kuud pärast ravi.^{62,67}

- Kui testid on negatiivsed, on soovitatav korrata kaksiktest 3 aasta pärast (B). Kui kaksiktest on negatiivne, jätkata tavapäraselt jälgimist vähemalt 20 aastat (D).
- Kui kaksiktestis on ühelgi korral HPV positiivne või Pap-testis leitakse ≥ ASCUS, tuleb teha kolposkoopia.
- Kui düsplastiline epiteel ulatus lõikejoonele, võib teostada korduva konisatsiooni (D).
- CIN2+ retsidiivi korral võib teha konisatsiooni või hüsterektoomia (B).

C. Tupe ja vulva vähieelsete seisundite diagnoosimine jälgimine ja ravi

1. Tupe- ja vulvavähi epidemioloogia

Tupe- ja vulvavähi esmashaigestumus ning suremus on Eestis väga madalad. 2008. aastal esines Eestis kokku 25 häbeme- ja tupevähi esmasjuhtu, standarditud haigestumuskordaja 100 000 naiselaniku kohta oli 3,5. Enam haigestuvad üle 50aastased naised ja viimase kümne aasta jooksul on nende paikmete vähihaigestumus langenud.³

Tupe- ja vulvavähki suri aastal 2008. aastal Eestis 13 naist, 2009. aastal 9, 2010. aastal 10, 2011. aastal 25 ja 2012. aastal 14 naist.⁶⁸

2. Tupe vähieelsed seisundid

2.1. Tupe vähieelsete seisundite olemus ja tekkepõhjused

Ei ole täpselt teada, kuid tõenäoliselt on need sarnased emakakaela ja vulva düsplaasia tekkepõhjustega. Sagedaseim põhjus on HPV infektsioon, kerge tupe düsplaasiaga naistest on 100% HPV-positiivsed, mõõduka ja raske tupe düsplaasia korral 90%. HPV16 esineb 53–57% raske tupe düsplaasia ja tupevähi juhtudel.⁶⁹ Tupe düsplaasia esineb oluliselt sagedamini neil naistel, kellel on eelnevalt diagnoositud emakakaela või vulva düsplaasia või pahaloomuline haigus. Enamik lesioone (90%) asuvad tupe ülemises kolmandikus. 65% naistest, kellel on diagnoositud tupe düsplaasia, on kaasuvana ka emakakaela düsplaasia.^{70,71} Kui emakakaelal oli düsplaasia, siis on pärast hüsterektoomiat tupe düsplaasia tekkerisk 5% ja see võib välja kujuneda suhteliselt pika aja (4–13 aasta) jooksul pärast operatsiooni.^{72,73}

2.2. Tupe düsplaasiate klassifikatsioon

VAIN1 – kerge tupe düsplaasia

VAIN2 – mõõdukas tupe düsplaasia

VAIN3 – raske tupe düsplaasia

Tupe düsplaasia ei põhjusta kaebusi ja valdav enamik tupe düsplaasiatest diagnoositakse muutunud Pap-analüüsi kaudu. Tupe düsplaasia kahtlusel on näidustatud tupe kolposkoopiline uuring.

2.3. Näidustused tupe kolposkoopiaks ja tupe kolposkoopia tehnika

- Pap-testis on muutused, aga emakakael on terve, emakakael puudub või emakakaela kolposkoopia leid ei korreleeru Pap-testiga.
- Palpeeritav, nähtav tupe lesioon.
- Immuunsupressiooniga patsiendid kinnitatud emakakaela või vulva lesiooniga.
- Eelnevalt ravitud premaliigsed või maliigsed tupe lesioonid.
- Ebaselge tupevoolus.
- Ebaselge veritsus.
- Ebaselge valu, düspareuunia.
- *In utero* DES (*diethylstilbestrol*) toime looteas.

- Enne planeeritavat konisatsiooni, kui on erinevused Pap-testis, emakakaela biopsia histoloogias ja kolposkoopia leius.

Tupe kolposkoopia tehnika ei erine oluliselt emakakaela kolposkoopiast. Lesioonide paremaks esiletoomiseks kasutatakse 3–5% äädikhappelahust, kuid võrreldes emakakaela uuringuga, peab toimeaega olema pikem – 3–5 minutit. Kõik tupe lesioonid ei tule pärast äädikhappega töötlemist nähtavale, mistõttu tupe kolposkoopiaal soovitatakse kindlasti kasutada ka 50–60% Lugoli lahust. Nähtavatest lesioonidest tuleb võtta biopsia, milleks kasutatakse biopsiatange (emakakaela) või väikest koagulatsioonilingu.

Enamus lesioone on leitavad tupe ülemises kolmandikus, sagedamini tagumisel (tupe võlvis) või eesmisel seinal, mosaiikset joonist esineb harva (nähtav CTZi ja adenomatoosi korral), iseloomulikud on karedad, ogalise pinnaga lesioonid, nn piigid.

2011. aastast on kasutusel tupe kliiniline/kolposkoopiline terminoloogia – vt tabel 1.

Tabel 1. Tupe düsplaasiatele iseloomulik kolposkoopiline leid

Madala astme tupe düsplaasiale iseloomulik leid	Kõrge astme tupe düsplaasiale iseloomulik leid
<ul style="list-style-type: none"> • Mitmekoldeline • Kondüloomid (vulval → 30% ka tupes) • Peen difuusne punktilisus • Difuussed väikesed atseetovalged alad • Kirjud joodnegatiivsed alad – kilpkonna kilbi muster • Väikesed joodnegatiivsed ogad, piigid 	<ul style="list-style-type: none"> • Ühekoldeline • Tugevalt atseetovalged, pärlmutrivarjundiga • Veresoonte joonis puudub • Selgete regulaarsete piiridega • Pinnast kõrgemal • Joodnegatiivsed (sinepi värvi) • Epiteel koordunud (atroofia korral) • Atüüpilised veresooned – võimalik pahaloomulisusele viitav tunnus

2.4. Tupe düsplaasiate ravi

VAIN1 regresseerub enamuses spontaanselt, VAIN3 loetakse prekantseroosseks seisundiks. 5 aasta jooksul regresseerub kõikidest tupe düsplaasiatest 78%, VAIN jääb püsima 13% juhtudest ja invasiivne vähk areneb 9% juhtudest.⁷⁴

- VAIN1 korral rakendada jälgivat taktikat:
 - korrata tsütoloogiat ja kolposkoopiat 4–6 kuu pärast.
- VAIN2, VAIN3 korral rakendada ravi. Ravimeetodi valik sõltub lesiooni suurusest, raskusastmest ja patsiendi vanusest. Eelistatud meetod on kirurgiline väljalõikamine (skalpell, CO2 laser, LLETZ/LEEP) Teised ravimeetodid on ablatsioon, radioteraapia ja medikamentoosne ravi (lokaalselt triklooratsetüülhape, 5-fluorouratsiil, östrogeen, interferoon, imiquimod). Peale ravi on vajalik pikaajaline tsütoloogiline ja kolposkoopiline jälgimine retsidiivide välistamiseks.⁷⁵

3. Vulva vähieelsed seisundid

3.1. Vulva vähieelsete seisundite epidemioloogia

Vulva vähieelsed seisundid on lameepiteelist lähtunud vulva intraepiteliaalne neoplaasia (VIN) ja mittelameepiteelist lähtunud vulva Paget'i tõbi ja vulva melanoom in situ.

Lameepiteelist lähtunud düsplaasiat esineb oluliselt sagedamini. Tõeline VINi esinemissagedus on täpselt teadmata, sest VIN võib sageli olla asümptomaatiline ja jääda tähelepanuta, kuid teada on, et VINi esinemissagedus on viimastel aastakümnetel oluliselt tõusnud ja esineb sagedamini ka noortel naistel. Alla 35aastaste naiste hulgas on VINi juhtude arv kolmekordistunud. Kui enne 1970. aastat diagnoositi VIN enamasti 50.–60. eluaastal, siis tänapäeval on ligikaudu pooled VINi diagnoosi saanud patsiendid alla 40 . Hiljutised uuringud näitavad, et VINi esinemissagedus suureneb kuni vanuseni 40–49 ja väheneb siis järk-järgult, samas vulvavähi esinemissagedus vastupidiselt suureneb kuni 60.–69. eluaastani.^{76,77} Noortel naistel on VIN sageli mitmekoldeline ja seda põhjustab HPV. Ligikaudu 80% vulva düsplaasia haigetest on HPV-positiivsed, 3/4 vulva düsplaasiatest – 77,7% – on seotud HPV16-ga.⁷⁸

3.2. VINi klassifikatsioon

Praegu meil kasutatav vulva düsplaasiate klassifikatsioon:

I. Lamerakuline

- VIN1 – kerge vulva düsplaasia
- VIN2 – keskmine vulva düsplaasia
- VIN3 – raske vulva düsplaasia

II. Mittelamerakuline

- Paget'i haigus
- *Melanoma in situ*

Alates 2004. aastast soovitab ISSVD (ingl *International Society for Study of Vulvovaginal Disease*) kasutada uut lamerakulise düsplaasia terminoloogiat.

- Tavalist tüüpi VIN
 - Siia kuuluvad: tüükaline VIN (ingl *warty type*); basaloidne VIN(ingl *basaloid type*); segatüüpi VIN (tüükaline/basaloidne).
- Diferentseerunud tüüpi VIN
- VIN, mis ei sobi kahte eelmisesse rühma, võib liigitada mitteklassifitseeritud tüübiks (ingl *unclassified type*). Siia kuulub näiteks väga harva esinev pagetoidset tüüpi VIN, mis on lameepiteelist lähtunud ja ei ole sama, mis Pageti tõbi.

Uues klassifikatsioonis on VIN1 välja jäetud, sest on väga harva diagnoositav ja seda ei ole võimalik eristada reaktiivsetest ja HPV puhustest muutustest. VIN2 ja VIN3 eraldi ei klassifitseerita ja käsitletakse koos.

Tavalist tüüpi VIN esineb enamasti nooremas eas (30–40), on seotud HPV infektsiooniga, sageli mitmekoldeline ja suitsetamine tõstab oluliselt selle tekkeriski. Basaloidne VIN regresseerub harvemini kui tüükaline ja võib sagedamini progresseeruda invasiivseks vähiks. Tavalist tüüpi VIN on enamasti asümptomaatiline, mitmekoldeline, lesioonid on sageli nahapinnast kõrgemad, karedad ja muutunud värvusega – valged, pruunid, punakad.

Diferentseerunud VIN areneb vanemaealistel ühekoldelise protsessina krooniliste nahahaiguste (*lichen sclerosus*, *lichen simplex chronicus*, *lichen planus* jt) foonil. *Lichen sclerosus*'e haigetel on 5% risk haigestuda vulvavähki.⁷⁹ Diferentseerunud VIN on sageli sümptomaatiline, põhjustades sügelust, kipitust, valu. Sageli esinevad erosioonid, tihked infiltraadid, hüperpigmenteerunud alad.

WHO kasutab endiselt 3 astmelist jaotussüsteemi (VIN 1, VIN 2 ja VIN 3)

Mittlamerakulise vulva düsplaasiate klassifikatsioon ei ole muutunud.

3.3. Vulva kolposkoopia näidustused ja tehnika

- Pinnast kõrgemad lesioonid
- Limaskestast, nahavärvi muutused: valged, punased, hüperpigmenteerunud alad
- Erosiivsed, haavandunud alad
- Oletatavad kondüloomid, mis ei allu konservatiivsele ravile
- *Lichen sclerosus* ja kroonilistest nahahaigustest põhjustatud lamerakuline hüperplaasia, mis ei allu medikamentoosle ravile
- Muul põhjusel kahtlus invasiivsele protsessile

Sarnaselt kolposkoopiale kasutatakse 3–5% äädikhapet, toimeaeg pikem, 2–5 min. Vulva kolposkoopial on lesioonide hindamine raskem kui emakakaela kolposkoopial. Paksemal karvadega kaetud nahal ei teki tüüpilisi mosaiiksuse või punktilisusega atsetovalgeid alasid. Selliseid muutusi võib näha ainult õhemal karvadeta aladel (väikesed häbememokad). Kõikidelt vulva lesioonidelt tuleb diagnoosi täpsustamiseks võtta biopsia. Melanoomi kahtluse korral ei soovitata võtta biopsiat, vaid teostada koheselt laialdane ekstsisioon tervete kudede piires (1–2 cm), laiaulatusliku kolde korral on biopsia võtmine lubatud. (A)

3.4. Vulva düsplaasiate ravi

- VIN1 korral rakendada vajadusel vulva kondüloomidele vastavat ravitaktikat

- VIN2 ja VIN3 kuuluvad enamasti ravile, kuid väga erandjuhtudel näiteks ajutiselt langenud immuunsusega patsientidel: rasedad, hiljuti kortikosteroidravi või suitsetamise lõpetanud naised jm., võib kasutada ka jälgimistaktikat.

Raviks kasutatakse erinevaid meetodeid:

- **kirurgiline(eelistatud)** – väljalõikamine tervete kudede piires (0,5 – 1 cm), laserekstsioon, laserablatsioon, vulvektoomia. Kirurgiline väljalõikamine on eelistatud ravimeetod diferentseerunud VINi, Paget'i haiguse ja melanoomi kahtluse korral;
- **medikamentoosne** – imiquimod ja harva kasutatavad 5-FU (Fluorouracil) ja α -interferoon.

Retsidiivide risk pärast VINi ravi on kõrge – 39% pärast lokaalset ekstsiooni, 70% pärast laserablatsiooni, 90% pärast 5-FUd. Häid tulemusi on saadud VIN2 ja VIN3 ravimisel imiquimodiga – kuni 90% paranemine.⁸⁰

Järelkontroll on vajalik 6 ja 12 kuud peale esmast ravi ja edaspidi iga-aastaselt pikema aja vältel, et välistada retsidiivide teket.

21% VINiga patsientidest on leitud ka patoloogiline anaalne Pap-test, mistõttu soovitatakse VINiga patsientidel kaaluda ka anaalse Pap-testi tegemist.

D. HPV-vastane vaktsineerimine

1. HPV vaktsiinid

HPV-vastase profülaktilise vaktsiini väljatöötamisega on avanenud võimalus ennetada ja vähendada haigestumist emakakaelavähki. Olukorras, kus arenenud riikides, sh Eestis, suureneb just noorte naiste haigestumus emakakaelavähki, on HPV-vastane vaktsineerimine kõigile kasulik.⁸¹ Arvestades olukorda Eestis (suhteliselt suur haigestumus emakakaelavähki ja kogu skriinitavat kontingenti mittehõlmav skriiningprogramm), on ka meil vaktsineerimisest kasu. Sotsiaalministeeriumi tellitud Eestis läbiviidud kulutõhususe analüüsi põhjal hoitakse vaktsineerimise korral 10 000 tüdruku suurusel kohordil nende eluea jooksul ära 76 emakakaelavähi haigus- ja 25 surmajuhtu, lisaks mitusada vähieelsetesse seisunditesse haigestumist.^{82,83}

HPV alatüüpe 16 ja 18 seostatakse kõige enam emakakaela invasiivsete haigusseisunditega.⁸⁴ Need alatüübid põhjustavad 70% kõigist emakakaelavähi juhtudest ning kõrge astme lamerakulistest intraepiteliaalsetest vähieelsetest seisunditest (CIN2 ja CIN3).⁸⁵

Euroopas on HPV16 osakaal HSILiga naistel 52% ja see on kõige sagedasem HPV tüüp. HPV18 on 6% neljandal kohal.¹⁴

Ainus Eestis teostatud HPV levimusuuring on näidanud, et 18–35aastaste naiste seas, kelle Pap-testi vastus oli teadmata, on kuni 38% nakatunud HPVga. Emakakaelavähi suhtes kõrge onkogeense riskiga HPVga oli nakatunud 21% naistest, sh 6,4% HPV16 ja 0,6% HPV18 tüvega.⁹ Retrospektiivses analüüsis, kus hinnati kolposkoopiale suunatud HSILiga naiste HPV levimust,

oli kõige levinum tüüp HPV16 ja seda esines 54,5% uuritutest, HPV18 oli 3,5 % sageduselt 5. kohal.⁸⁶

Naistel on lubatud vaksineerimine kahe- ja neljavalentse vaktsiiniga, et ennetada suguelundite (emakakaela, häbeme ja tupe) prekantseroosseid kahjustusi ja emakakaelavähki, mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega. Vaksineerimine neljavalentse vaktsiiniga on lubatud, et ennetada genitaaltüükaid, mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Meestel on lubatud vaksineerimine neljavalentse vaktsiiniga, et ennetada genitaaltüükaid, mis on põhjuslikult seotud kindlate HPV tüüpidega.

Vaksineerimine mõlema vaktsiiniga on lubatud alates 9-ndast eluaastast.

WHO on 2013. aastal avaldanud kokkuvõtte HPV vaktsiinide ohutusest. Raporti järgi on mõlemad vaktsiinid jätkuvalt ohutud ja raporti koostamise ajaks oli kogu maailmas manustatud üle 175 miljoni vaktsiinidoosi. Ei leitud suurenenud riski venoossele trombembooliale, Guillain-Barré sündroomile, insuldile või anafülaksiale.

Nii kahe- kui neljavalentse vaktsiini puhul ulatub PATRICIA ja FUTURE'i uuringute kohaselt HPV-naiivsete vaksineerimisel efektiivsus HPV16 ja HPV18 põhjustatud CIN2 ja raskema astme düsplaasia ennetamises > 90%.

Vaktsiinid annavad mõningast riskikaitset vaktsiinidega otseselt mitte seotud HPV tüüpide tekitatud infektsioonide ja vähieelsete seisundite suhtes.⁸⁸ Statistiliselt olulist, kuid limiteeritud riskikaitset täheldati HPV31, HPV45 ja HPV33 tekitatud 6kuulise püsiva infektsiooni ja CIN2+ suhtes.^{87,89} Kas riskikaitse efektiivsus on püsiv ja milline on see võrreldes vaktsiinis sisalduvate tüüpide efektiivsusega, vajab veel selgitamist.⁸⁷

Tõestatud kaitse kestvus pärast 3doosilise manustamisskeemi lõpetamist on sõltuvalt vaktsiinist 8–9 aastat⁸⁷, kuid ei ole teada kaitse edasine kestvus ja on võimalik, et tulevikus võib osutuda vajalikuks lisadoosi manustamine, kindlustamaks pikaajalist immuunsust.

2. HPV vastase vaktsineerimise soovitus

Eesti Naistearstide Seltsi soovitus HPV vaktsiinide osas ühtivad WHO 2009. aastal välja antud soovitustega.⁹⁰

Esmane sihtrühm: 9(10)–13 tüdrukud ja poisid

Teisene sihtrühm: 14–15aastased tüdrukud ja poisid ja 16–26aastased naised ja mehed, kes ei ole varem vaktsineerinud või kes ei ole saanud kõiki vaktsiiniannuseid.

Kuna HPV vaktsiinid on kõige efektiivsemad isikutel, kes on vaktsineerimise ajal naiivsed vaktsiinides sisalduvate HPV tüüpide suhtes, siis on soovituslik vaktsineerida enne võimalikku kokkupuudet HPVga, seega enne seksuaalelu algust.

Vaktsineeritavaid tuleks teavitada sellest, et kliinilistest uuringutest saadud andmed ei näita, et vaktsiin omaks ravitoimet olemasolevatele kõrvalekalletele Pap-testi tulemustes, HPV nakkustele või genitaaltüügastele. HrHPV DNA-positiivsuse määramist ei tohiks kasutada enne vaktsineerimist, kuna on ebatõenäoline, et naised on infitseerunud kõigi nelja vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga.

Seksuaalselt aktiivsed naised, kes ei ole nakatunud mitte ühegi vaktsiinis sisalduva HPV tüübiga, võivad saada vaktsineerimisest kuni saajaprotsendilist kasu. Nakatunud naiste vaktsineerimine annab neile kaitse vaktsiinis sisalduvate HPV tüüpide eest, millesse nad veel nakatunud ei ole.

Uuringud on näidanud, et vaktsineerimine annab neile 16–26aastastele naistele, kes on neljavalentse vaktsiini mingi hrHPV tüübi suhtes seroposiitvused, kuid vaktsineerimise hetkel DNA-negatiivsed, selle HPV tüübi tekitatud CIN2+ suhtes, ligi 100% (95% UV: < 0–100) kaitse.⁹¹

3. HPV vaktsineerimise eriolukorrad

3.1. Vaktsineerimine HPVst põhjustatud haiguste olemasolu korral

HPV vaktsiiniga võib vaktsineerida naise, kelle Pap-testi tulemus on positiivne, kelle HPV DNA-test on positiivne, või kellel esinevad kondüloomid. Neljavalentse vaktsiini efektiivsus HPV6/11/16/18 nakkusega seotud CIN3 ja olenemata HPV tüübist põhjustatud CIN3 suhtes 16–25aastaste naiste FUTURE I ja FUTURE II uuringute ITT kohordis oli vastavalt 45,1% (95% UV: 29,8–57,3) ja 16,4% (95% UV: 0,4–30,0) ning efektiivsus HPV6/11/16/18 nakkusega seotud ja olenemata HPV tüübist põhjustatud VIN2/3 ja VAIN2/3 suhtes oli vastavalt 78,5% (95% UV: 55,2–90,8) ja 50,7% (95% UV: 22,5–69,3).⁹²

ITT (ingl *intention-to-treat general study population*) on ravikavatsusega üldine populatsioon FUTURE'i uuringutes kuhu kuuluvad seksuaalselt aktiivsed naised olenemata tsütoloogiast, HPV DNAST ja seroloogiast, eelneva või olemasoleva HPV infektsiooni ja kahjustusega naised, kellele manustati vähemalt üks vaktsiiniannus.

Kahevalentse vaktsiini efektiivsus HPV16/18 nakkusega seotud CIN3 ja olenemata HPV tüübist põhjustatud CIN3 suhtes oli PATRICIA uuringu TVC kohordis vastavalt 45,7% (95% UV: 22,9–62,2) ja 45,6% (95% UV: 28,8–58,7).⁹²

TVC (ingl *total vaccinated cohort*) on üldine populatsioon kahevalentse vaktsiini uuringutes, kuhu kuuluvad seksuaalselt aktiivsed naised olenemata tsütoloogiast, HPV DNAST ja seroloogiast, eelneva või olemasoleva HPV infektsiooni ja kahjustusega naised, kellele manustati vähemalt üks vaktsiiniannus.

3.2. Üle 26aastaste naiste vaktsineerimine

On lubatud vaktsineerida üle 26aastasi naisi. Neljavalentse vaktsiini efektiivsus 24–45 aasta vanustel naistel HPV6/11/16/18-ga seotud püsiva infektsiooni (6 kuud), suguelundite tüügaste, häbeme ja tupe kahjustuste, igat liiki CINi, adenokartsinoomi (AIS) ja emakakaelavähi suhtes FUTURE III uuringu PPE kohordis oli 88,7% (95% UV: 78,1–94,8) ja ITT kohordis 47,2% (95% UV: 33,5–58,2).⁹³ PPE (ingl *per-protocol susceptible population*) on protokollile vastav populatsioon neljavalentse vaktsiini uuringutes, kuhu kuuluvad protokollile järgivad, negatiivse Pap testiga naised, kes on esimesel uuringu päeval ja kuni 1 kuu pärast 3. vaktsiiniannust asjakohaste HPV alatüüpide suhtes negatiivsed ja kellele manustati 3 vaktsiiniannust.

Randomiseeritud topelpimedas III faasi kliinilise uuringu (HPV-015) põhjal oli kahevalentse vaktsiini efektiivsus üle 26aastastel naistel HPV16/18 tekitatud püsiva infektsiooni suhtes ATP kohordis 82,9% (97,7% UV: 53,8–95,1) ja TVC kohordis 47% (97,7% UV: 25,4–62,7).⁹⁴

ATP (ingl *according to protocol*) on protokollile vastav populatsioon kahevalentse vaktsiini kliinilistes uuringutes kuhu kuuluvad seksuaalselt aktiivsed, algselt HPV16/18 suhtes DNA- ja seronegatiivsed, protokollile järgivad naised, kellel on normaalne või madala astme tsütoloogia uuringu alguses ja kes võisid olla mingi muu hrHPV suhtes positiivsed.

Uuringud näitavad, et vaktsiinid on efektiivsed ka vanematele, vaktsiinides sisalduvate HPV tüüpide suhtes negatiivsetele naistele.

3.3. Vaktsineerimine raseduse ajal

Raseduse ajal HPV vaktsiini manustada ei soovitata. Vaktsiini kasutamist ei ole seostatud rasedusaegsete tervisehäiretega või kõrvaltoimetega arenevale lootele.⁸⁷ Andmed rasedusaegse vaktsineerimise kohta on siiski piiratud. Kui vaktsineerimise käigus selgub, et naine on rase, tuleks vaktsineerimist jätkata pärast sünnitust. Vahelesekumist ei ole vaja, kui selgub, et

vaktsineerimine on toimunud raseduse ajal. HPV vaktsiiniga võib vaktsineerida rinnaga toitvaid naisi.

3.4. Immunokomprimeeritud isikute vaktsineerimine

HPV neljavalentse vaktsiiniga võib vaktsineerida isikuid, kelle immuunsüsteem on kas haiguse või ravimi võtmise tõttu nõrgestatud^{95,96} ning kes on seetõttu kõrge riski rühmas HPV infektsiooni ja selle põhjustatud haiguste tekkeks (HIV-positiivsed, siirdatud organiga patsiendid jt immunosupresseerivat ravi saavad haiged). Uuringutega on tõestatud, et HPV neljavalentne vaktsiin on nendes sihtrühmades ohutu ja immunogeenne. Kuid vajalikud on täiendavad uuringud vaktsiini tõhususe kohta immuunokomprimeeritudel.

Kahevalentset HPV vaktsiini ei ole uuritud immuunokomprimeeritud isikutel.

3.5. HPVst põhjustatud haiguste ravijärgne vaktsineerimine

HPV infektsioonist põhjustatud haiguste tõttu kirurgilise ravi läbinud naiste vaktsineerimine aitab edaspidi vähendada HPV infektsioonist põhjustatud haiguste esinemissagedust.

Võrreldes platseebogrupiga, täheldati neljavalentse vaktsiiniga vaktsineeritud naistel 60 päeva pärast emakakaela konisatsiooni või genitaaltüükad, VAINi või VINi diagnoosi panekut mis tahes HPV infektsioonist põhjustatud haiguste 46,2% (95% UV: 22,5%–63,2%) esinemissageduse langust. Vaktsineeritudel täheldati mis tahes CIN2+ 64,9% (95% UV: 20,1% – 86,3%) esinemissageduse langust ja genitaaltüügaste, VAINi ja VINi 35,2% (95% UV: 13,8%–51,8%) esinemissageduse langust.⁹⁷ Kahevalentne vaktsiin tekitas PATRICIA uuringu TVC-naiivses kohordis 60 või rohkem päeva pärast emakakaela ravi uue või korduva HSILi 58,8% (95% UV: 25,9–78,1) esinemissageduse languse ja TVC kohordis 30,4% (95% UV: 4,9–49,4) HSILi esinemissageduse languse.⁹⁸

4. Emakakaelavähi sõeluuring vaktsineeritud naistel

Vaktsineerimine ei asenda tavalist Pap-testil põhinevat emakakaela sõeluuringut. Kuna vaktsineerimine ei anna kaitset kõikide HPV tüüpide põhjustatud haiguste vastu, siis rakendatakse vaktsineeritud naistele Eestis kehtivaid sõeluuringu soovitusi.

E. Kirjanduse loetelu ja lisad

1. Kirjanduse loetelu

1. IARC, GLOBOCAN, 2010, <http://www-dep.iarc.fr>.
2. TAI, Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, 2008, <http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>
3. TAI, Eesti Vähiregister, 2013
4. TAI, Riiklik Vähistrateegia aastateks 2007-2015, 2007, http://www2.tai.ee/teated/arenduskeskus/Vahistrateegia/Riiklik_vahistrateegia_aastateks_2007_2015est.pdf
5. TAI, Emakakaelavähi sõeluuringute juhend, 2011. http://www.google.ee/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CDEQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.ravijuhend.ee%2Fdownloader.php%3Ffile%3Dguide-46-fulldocument_1&ei=kmAoUs7nHcmJtQbIttoH4Ag&usq=AFQjCNH2Rz2tB9yUt5I4LknHhcAtTZvxGQ&bvm=bv.51773540.d.Yms
6. Sarkola ME, Grenman SE, Rintala MA, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1181-8.
7. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
8. Lõhmus L, Trummal A. HIV/AIDS-i temaatikaga seotud teadmised, hoiakud ja käitumine Eesti noorte hulgas. TAI 2005.
9. Uuskula A, Kals M, Kosenkranius L, McNutt LA, DeHovitz JJ. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis* 2010;10:63.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
11. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048-56.
12. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
13. Muñoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International journal of cancer* 2004;111.
14. Franceschi SD, M.; Muñoz N.; Villa, L.L. . HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006;24S3:26-34.
15. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478-88.
16. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 1999;354:1763-70.

17. NHSCSP. Taking Samples for Cervical Screening a Resource Pack for Trainers. 2006; Publication N°23:1-47.
18. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-77.
19. Vooijs PG, Elias A, van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1985;29:323-8.
20. Bos AB, van Ballegooijen M, van den Akker van Marle ME, Hanselaar AG, van Oortmarssen GJ, Habbema JD. Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathol* 2001:851-5.
21. Huang A, Quinn M, Tan J. Outcome in women with no endocervical component on cervical cytology after treatment for high-grade cervical dysplasia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2009;49:426Y8.
22. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119:1095-101.
23. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124:516-20.
24. Arbyn M, Roncoc G, Anttilad A, et al. Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer Vaccine 2012;30S:F88-F99.
25. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137:516-42.
26. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:73-80.
27. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *Bmj* 2009;339:b2968.
28. Lu B, et al. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Infect Dis* 2011:13.
29. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-24.
30. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721-8.
31. Stout NK, Goldhaber-Fiebert JD, Ortendahl JD, Goldie SJ. Trade-offs in cervical cancer prevention: balancing benefits and risks. *Arch Intern Med* 2008;168:1881-9.
32. Dunne E, Unger E, Sternberg M, Eastwood A. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007:813-9.
33. Miller MG, Sung HY, Sawaya GF, Kearney KA, Kinney W, Hiatt RA. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2003;101:29-37.
34. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191-9.

35. Study A-LT. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;1393-400.
36. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F107-16.
37. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women With HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S36YS42.
38. Stoler MH, Wright TC, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011;135:466-75.
39. Einstein MH, Martens MG, Garcia FA, et al. Clinical validation of the Cervista HPV HR and 16/18 genotyping tests for use in women with ASC-US cytology. *Gynecol Oncol* 2010;118:116-22.
40. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up Testing After Colposcopy: Five-Year Risk of CIN 2+ After a Colposcopic Diagnosis of CIN 1 or Less. *J Low Genit Tract Dis* 2013;5:S69-S77.
41. Massad LS, Collins YC, Meyer P. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82:516-22.
42. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
43. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.
44. Moore G, Fetterman B, Cox JT, Poitras N, Lorey T, Kinney W. Lessons from practice: risk of CIN3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21-24. *J Lower Genit Tract Dis* 2010;14:97-102.
45. Alvarez RD, Wright TC. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007;104:281-9.
46. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50-S5.
47. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, T.J. C, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224-9.
48. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;117:96-102.
49. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114:383-9.
50. Castle PE, Fetterman M, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115:243-8.

51. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005;103:1258-64.
52. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. In: ASCCP Consensus Guidelines Conference, 2012; US; 2012. <http://www.asccp.org>
53. Stern P, Kitchener H. Vaccines for the Prevention of Cervical Cancer;. Oxford University Press 2008:13-22.
54. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001318.
55. Holowaty P, Miller A, Rohan T T, T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999:252.
56. Bansal N, Wright J, Cohen C. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res* 2008:1763-6.
57. Wright TCJ, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007:340.
58. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186.
59. McCredie MR, Sharples KJ, 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;9:425-34.
60. Yost NP, Santoso JT, McIntire DDI, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359.
61. Bleeker MC, Meijer CJ, Berkhof J. Follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Bmj* 2012;345:e7186.
62. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):500-7.
63. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. Long-term mortality in women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2009;116(6):838-44.
64. Martin-Hirsch PP, E. P, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. In: *Cochrane Database Syst Rev*; 2010.
65. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(11):985-93.
66. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):721-8.
67. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M, . Cervical cancer rates among young females in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1117-23.
68. TAI. Eesti Surma põhjuste register. 2013

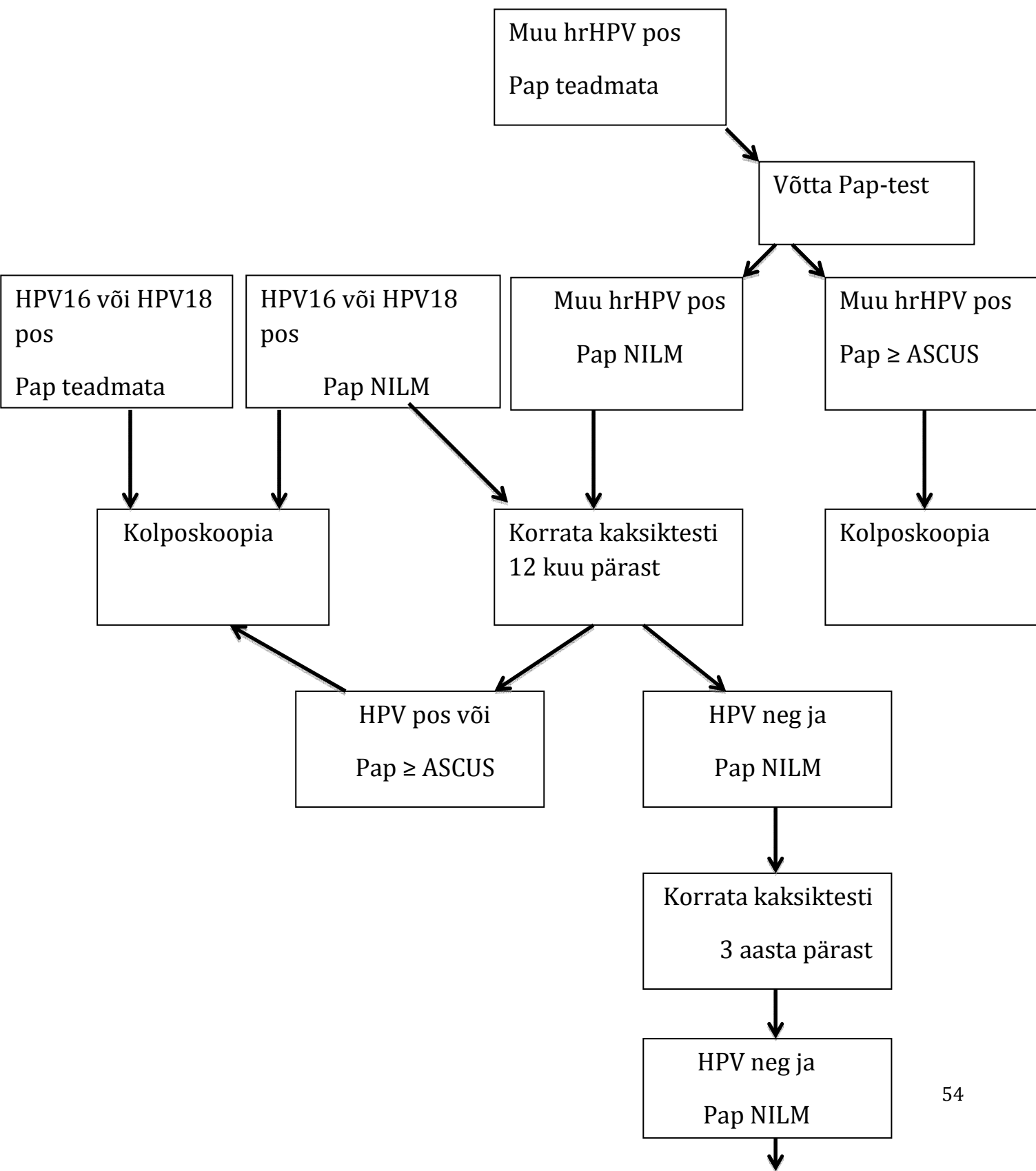
69. Castle PE, Schiffman M, M.C. B, al. e. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004;190(3):458-67.
70. Diakomanolis E, Stephanidis K, Rodolakis H, al. e. Vaginal intraepithelial neoplasia: reports of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:457-9.
71. Dodge JA, Eltabbaj GH, Mount SL, al. e. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-9.
72. Frega A, French D, Piazzè J. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high risk HPV DNA detection. *Cancer Lett* 2007;29:43-5.
73. Gonzalez Bosquet E, Torres A, Busquets M, al. e. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:43-5.
74. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, al. e. Natural History of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991.
75. Gonzalez Bosquet E, Torres A, Busquets M, al. e. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol* 2008;29:43-5.
76. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynaecol Pathol* 2001;20:16-30.
77. Saraiya M, Watson M, Wu X, al. e. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in US 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2865-72.
78. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(7):1611-22.
79. Pinto AP, Miron A, Yassin Y, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia contains Tp53 mutations and is genetically linked to vulvar squamous cell carcinoma. *Modern Pathology* 2010;23(3):404-12.
80. Mathiesen O, Buus SK, Cramers M. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomized, doubleblinded study. *Gynecol Oncol* 2007;1-7:219-22.
81. Paavonen J, Lehtinen M. Papilloomavirusrokote käitöön – häviääkö kohtunkaulan syöpä? *DUDECIM* 2006;122:2409-14.
82. Lutsar K, Liiv K, Palm E, Uusküla A, Kiivet R. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. ; 2011.
83. Lutsar K, Liiv K, Palm E, Uusküla A, Kiivet R. Inimese papilloomiviiruse vastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. ; 2011.
84. Jansen KU, Shaw AR. Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. *Annu Rev Med* 2004;55:319-31.
85. Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer* 2003;31:3-13.
86. Padrik L, Kriisa L, Aavik I, Mäss T, Angerjas T, Haller-Kikkatalo K. The associations of HPV infection with clinical data and cervical pathology. 5th European Congress of the European Federation for Colposcopy and Cervical Pathology. Berlin; 2010.
87. Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review & Meta-E
88. Benedetto S, Carillo-Santistevè P, Lopalco P. Introduction of HPV vaccines in European Union countries – an update: ECDC; 2012.

89. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:781-9.
90. The WHO Position Paper on Vaccines against Human Papillomavirus HPV, 2009, <http://www.who.int/wer/2009/wer8415>
91. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Brown DR, Koutsky LA, Tay EH, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5.
92. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A Review of Clinical Trials of Human Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012;30S F123-F.
93. GARDASIL - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) 2013, <http://www.medicines.org.uk/emc/>
94. Cervarix - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) 2013, <http://www.medicines.org.uk/emc/>
95. Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, Fenton T, Meyer WA, Read JS, Handelsman EL, Nowak B, Sattler CA, Saah A, Radley DR, Esser MT, Weinberg A. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:197.
96. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Jay N, Aboulafia D, Cohn DL, Einstein MH, Saah A, Mitsuyasu RT, Palefsky JM. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis* 2010;2002:1246.
97. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, Huh WK, Sings HL, James MK, Haupt RM. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *Bmj* 2012;344.
98. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89-99.

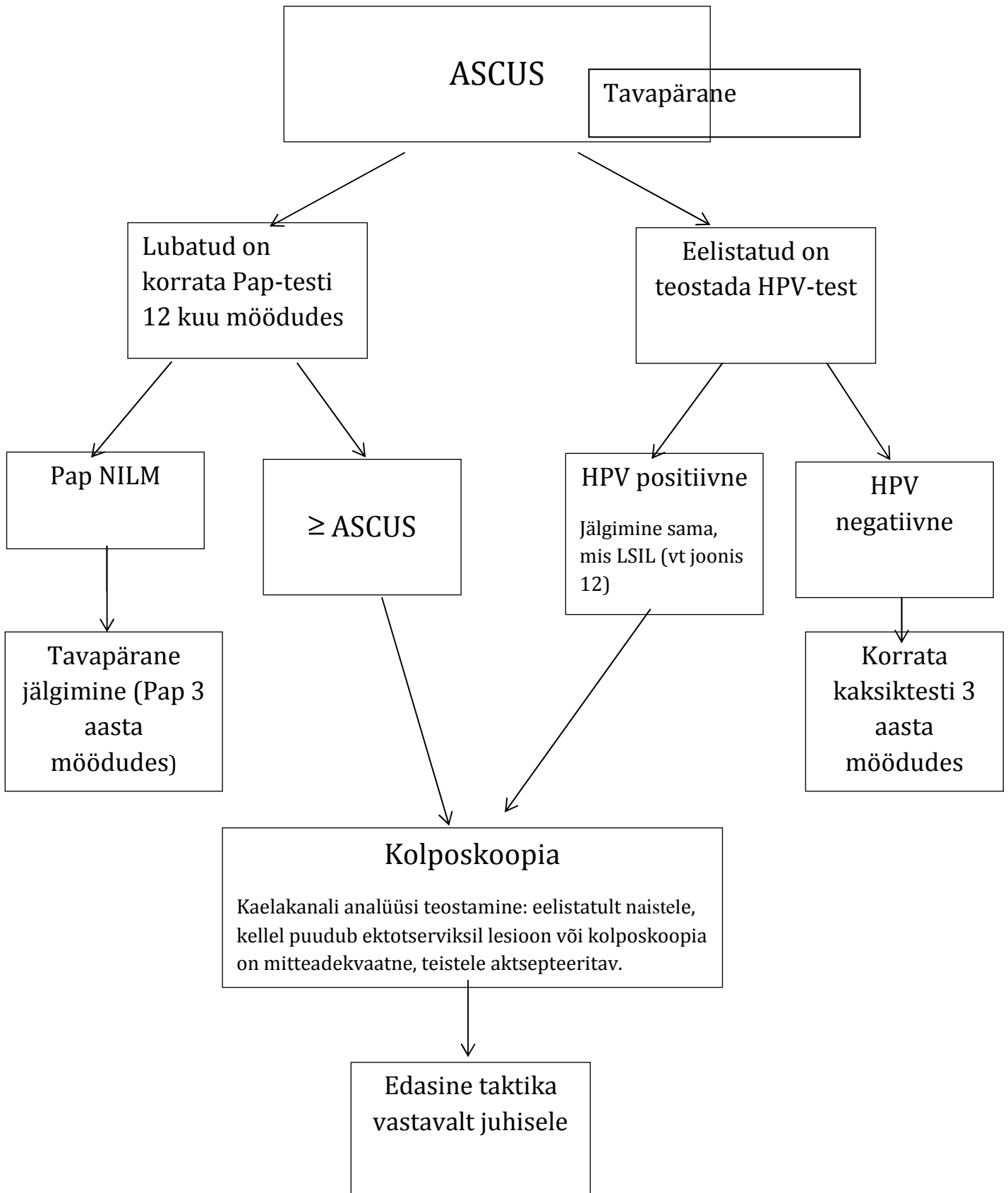
2. Lisad

2.1. Joonised, mis käsitlevad emakakaela jälgimist

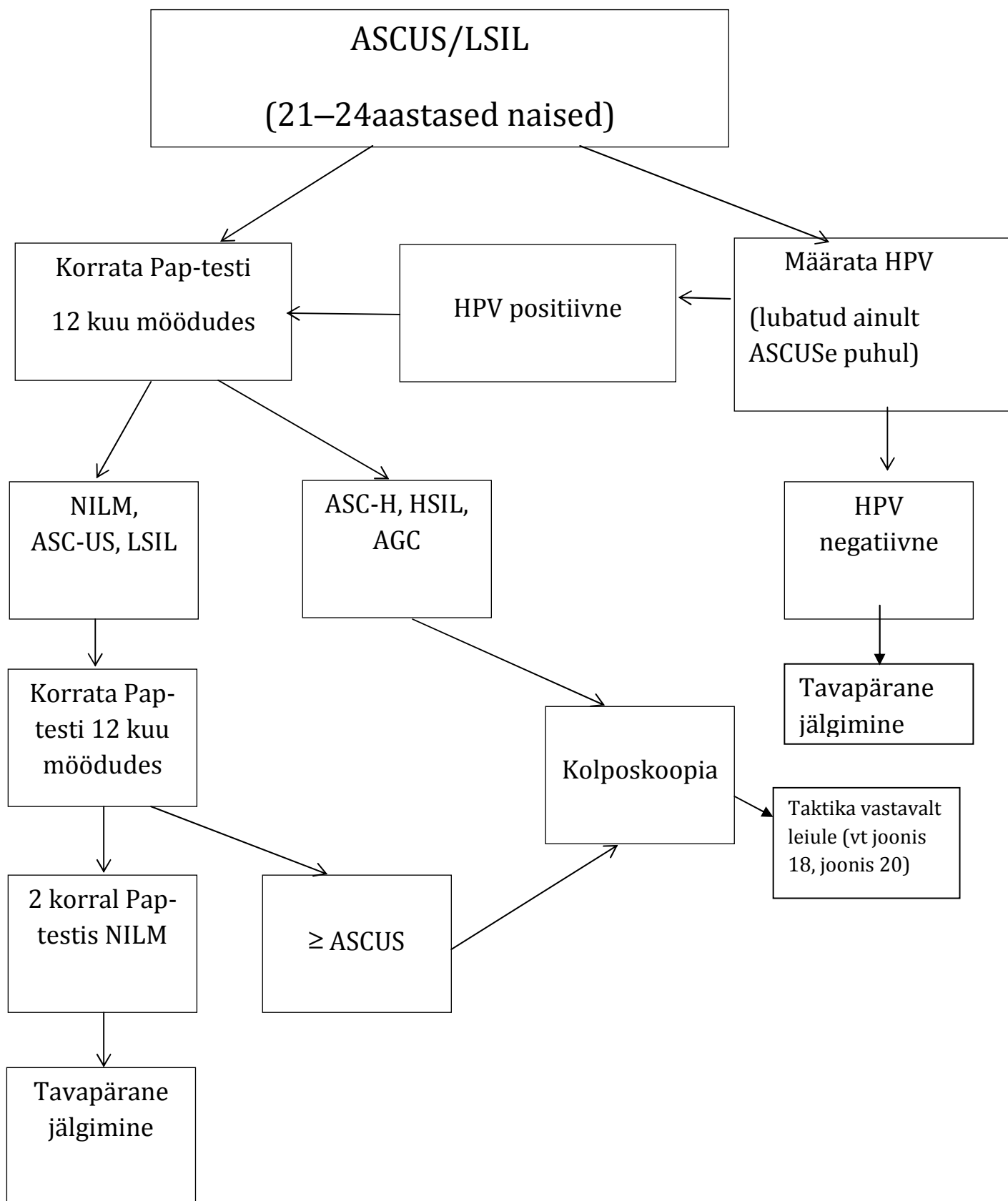
Joonis 7. ≥ 30 a hrHPV-positiivsete ja Pap-testis NILM või Pap-test teadmata naiste jälgimine



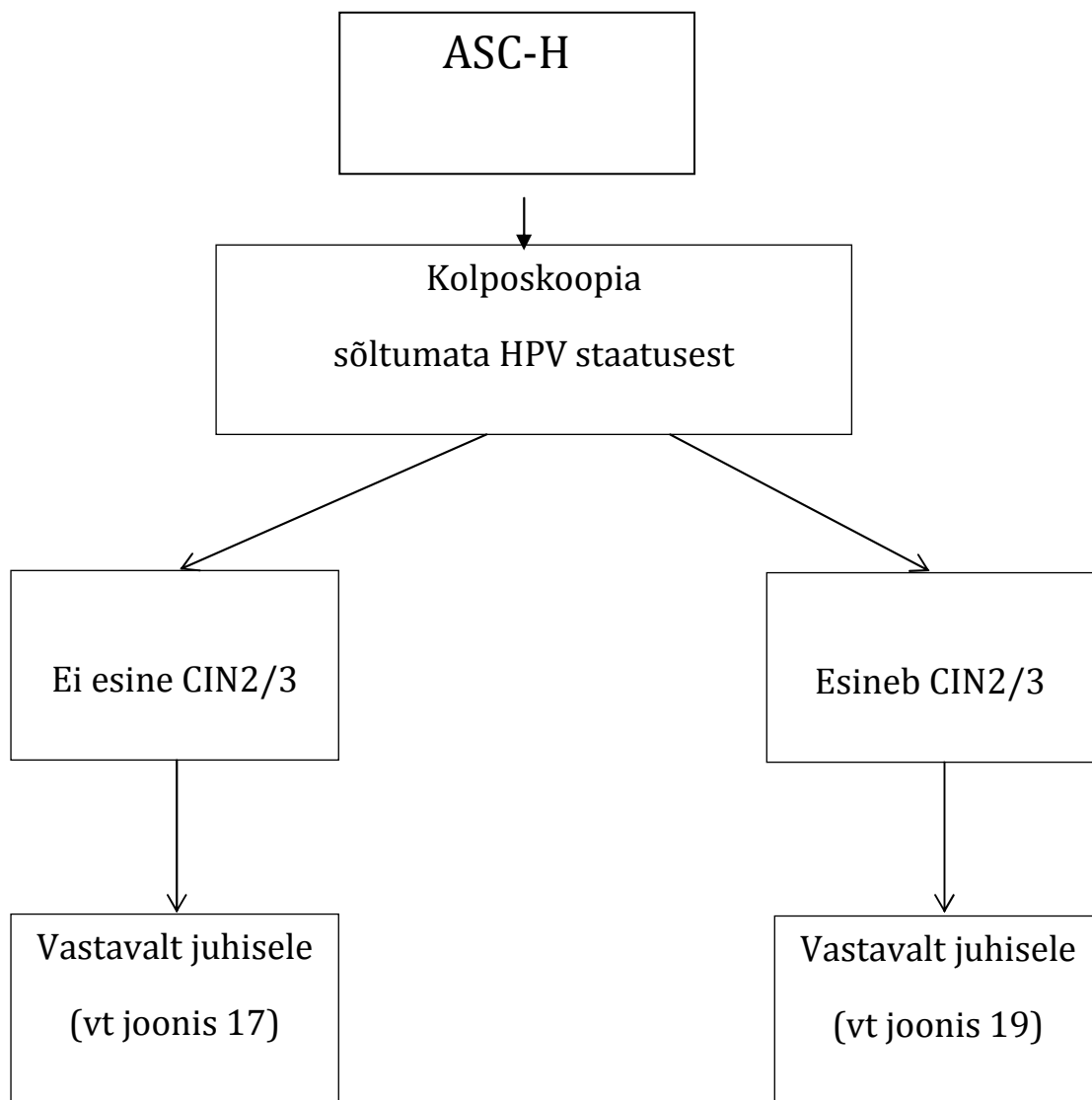
Joonis 8. ≥25aastaste naiste jälgimine ASCUSE korral



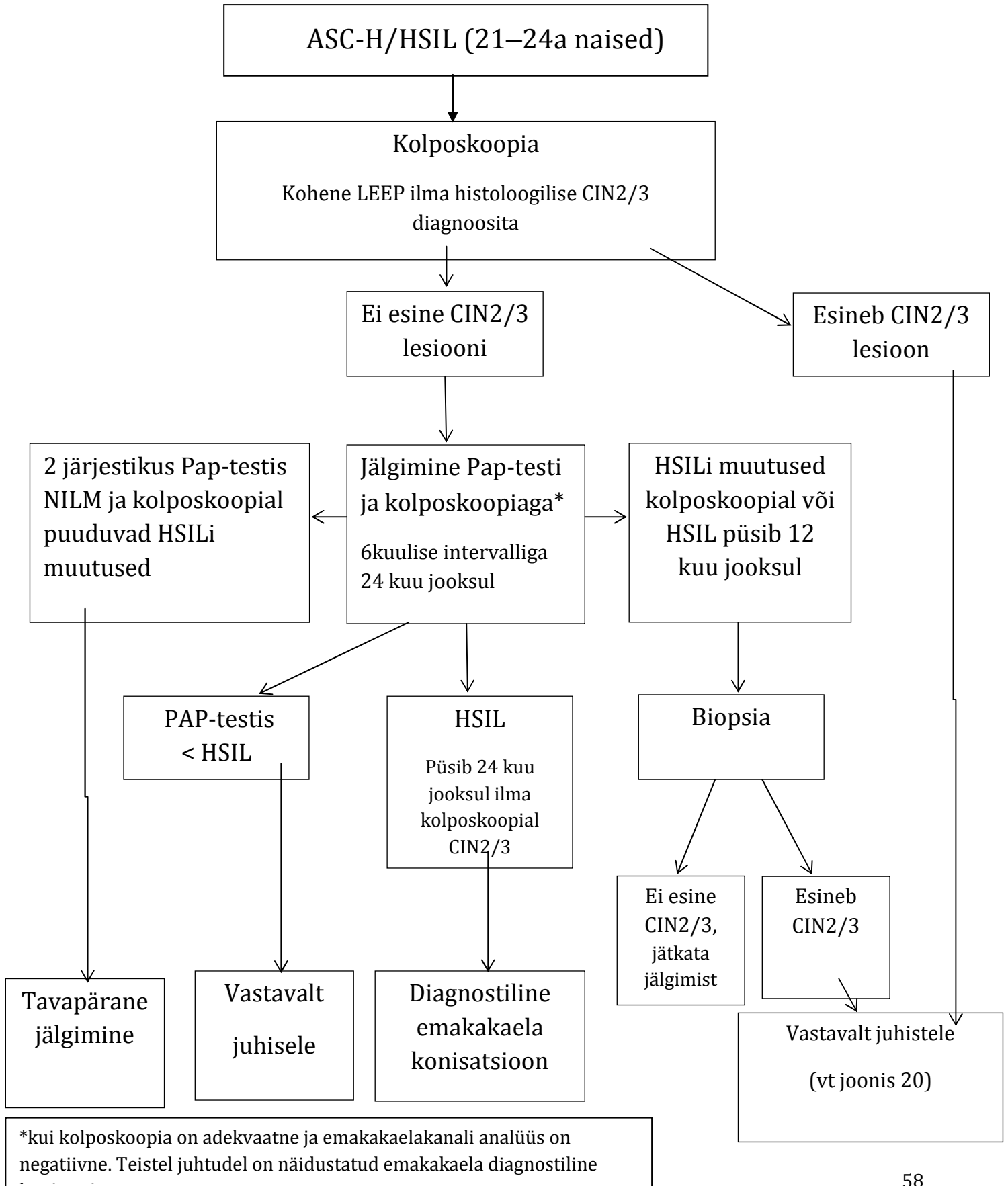
Joonis 9. 21–24aastaste naiste jälgimine ASCUSe ja LSILi korral



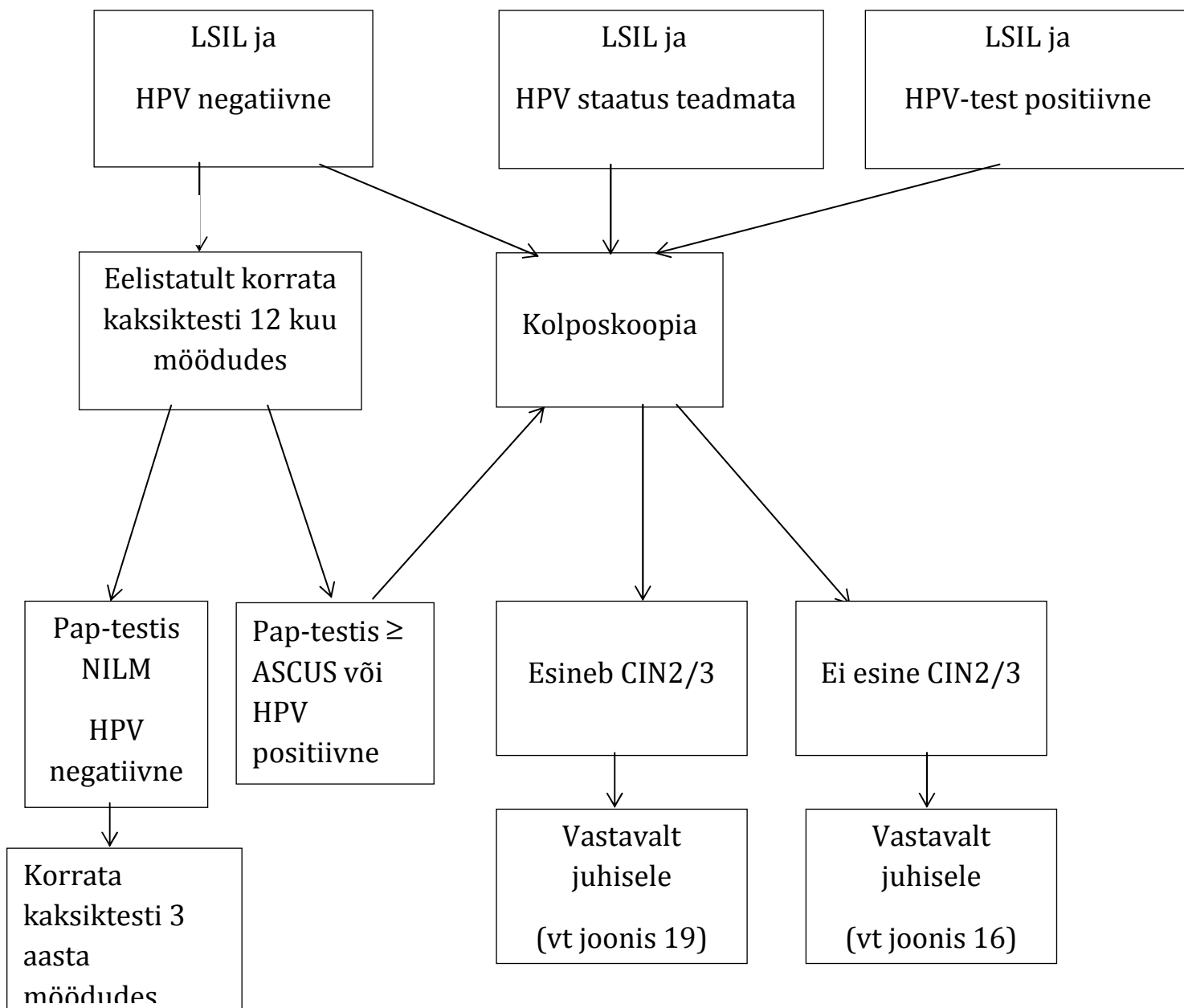
Joonis 10. ≥25aastaste naiste jälgimine ASC-H korral



Joonis 11. 21–24aastaste naiste jälgimine ASC-H ja HSILi korral



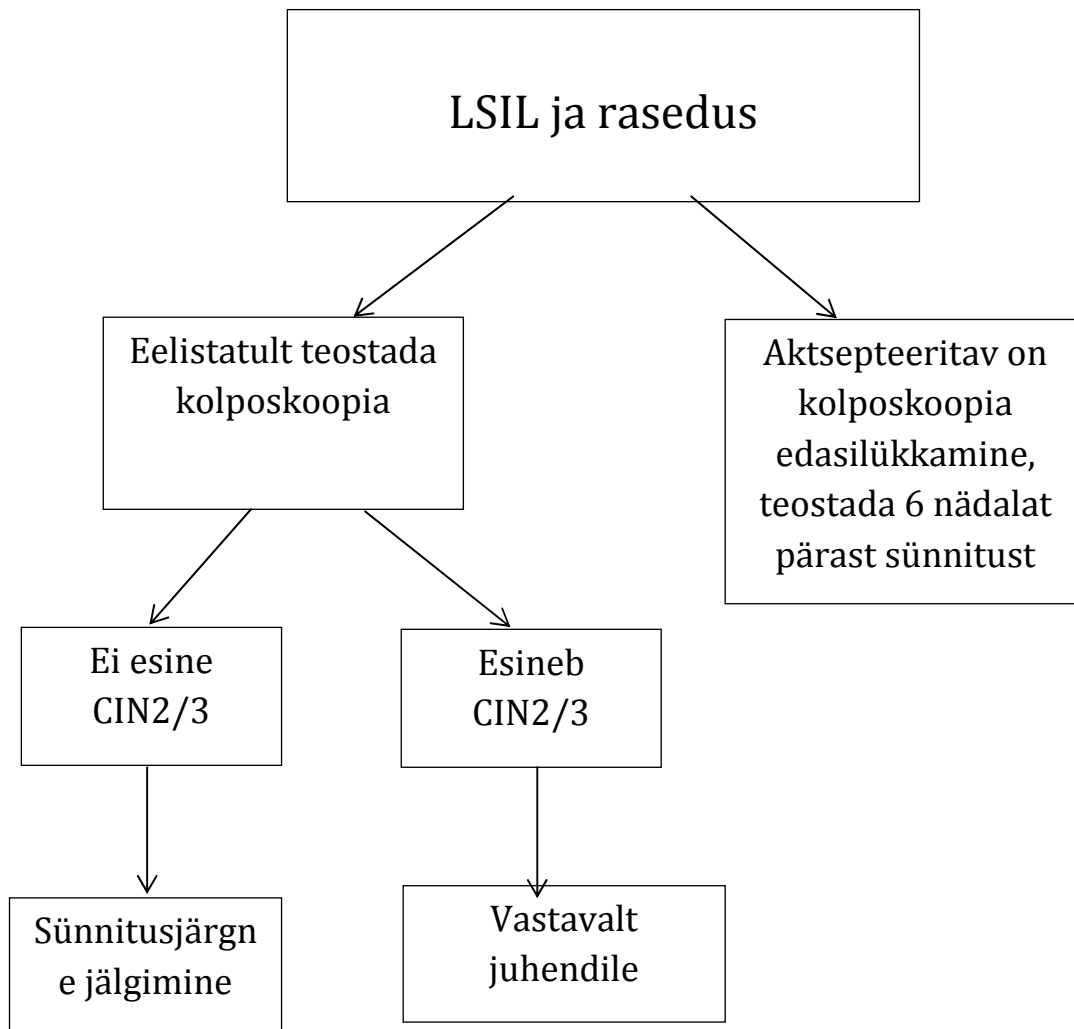
Joonis 12. ≥25aastaste naiste jälgimine LSILi korral



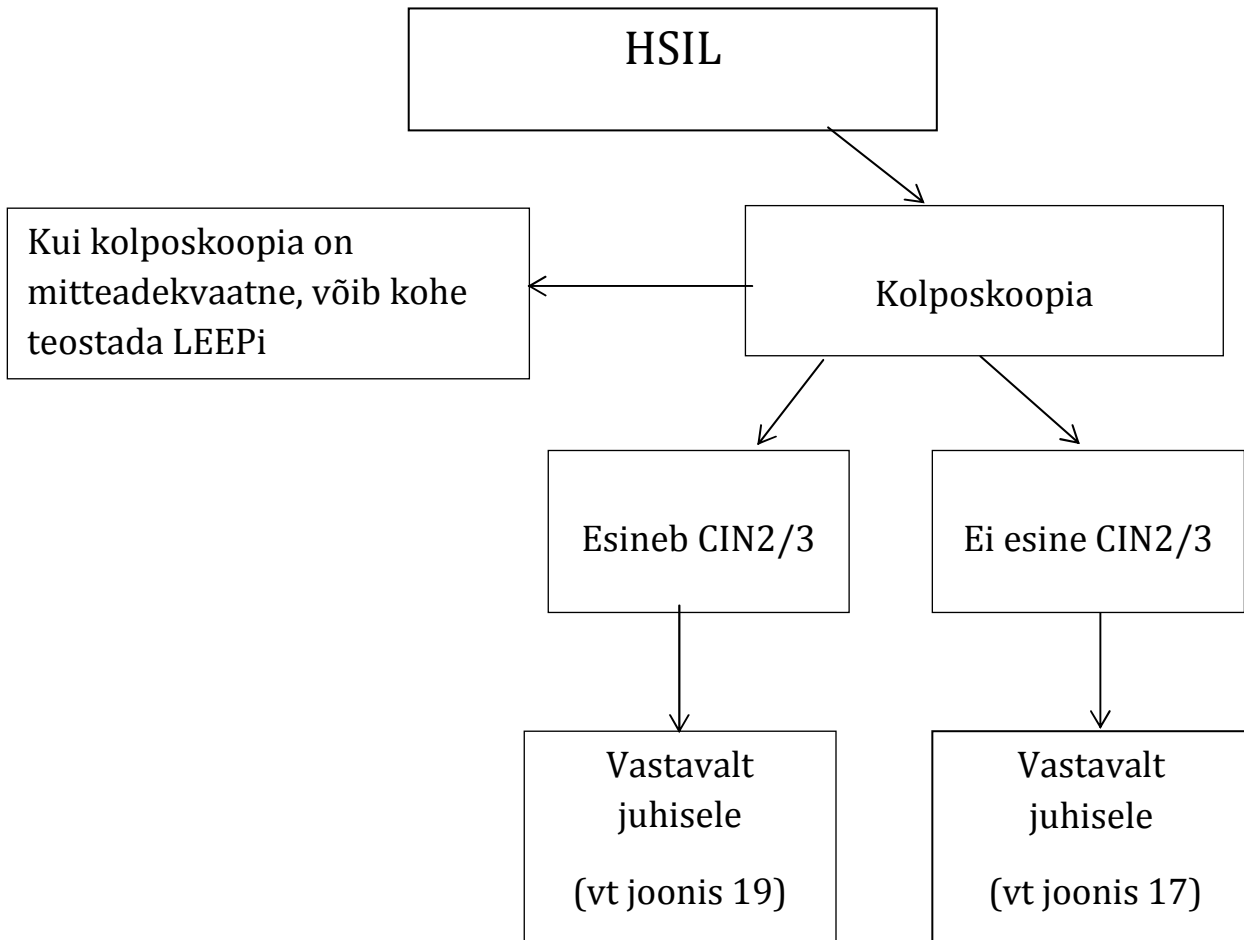
Kolposkoopia:

- Lesioon ei ole nähtav, rasedust ei esine – eelistatud emakakaelakanali analüüs
- Mitteadekvaatne kolposkoopia – eelistatud emakakaelakanali analüüs
- Adekvaatne kolposkoopia ja lesioon nähtav – aksepteeritav emakakaelakanali analüüs

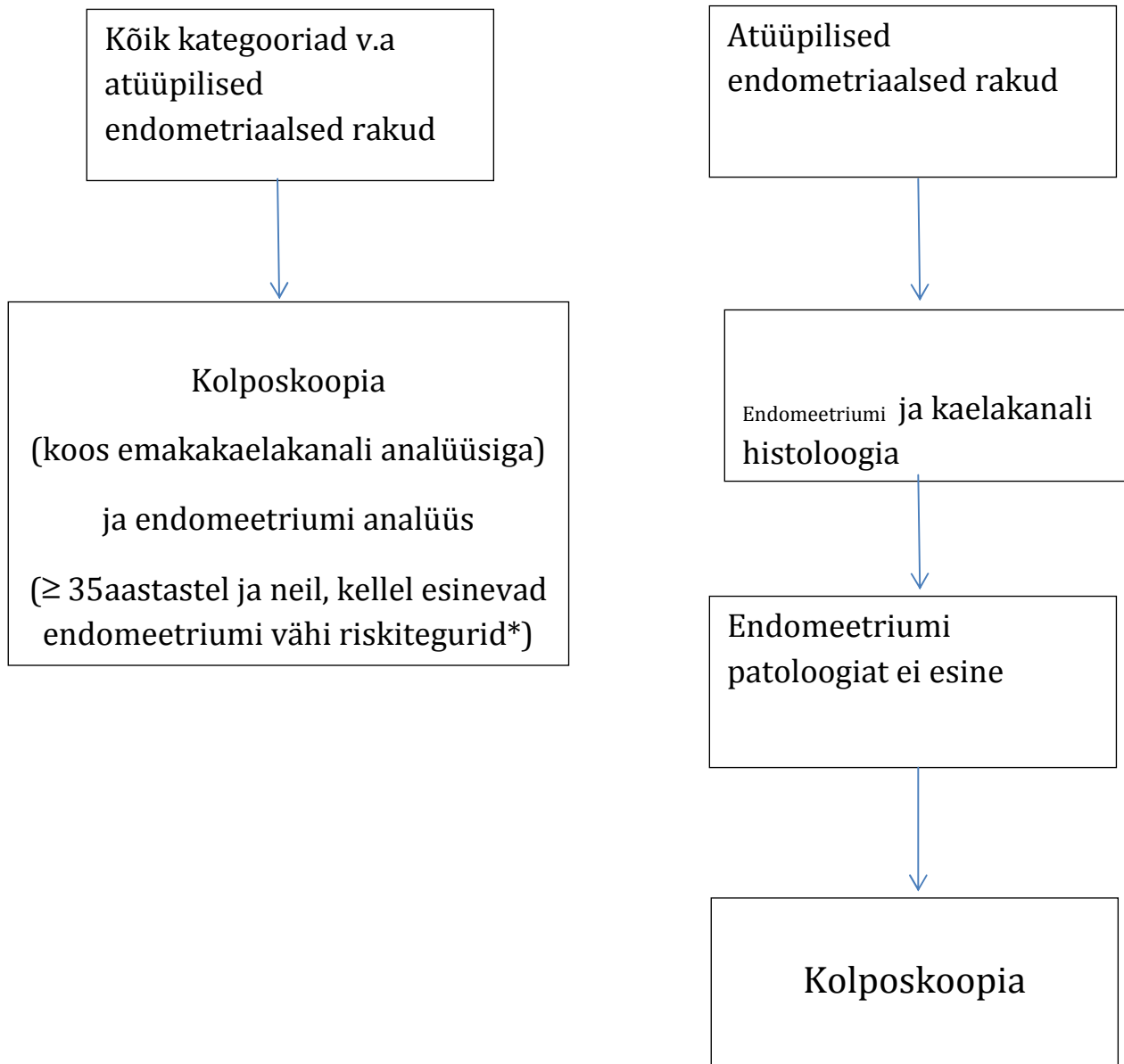
Joonis 13. Rasedate jälgimine LSILi korral



Joonis 14. ≥25aastaste naiste jälgimine HSILi korral

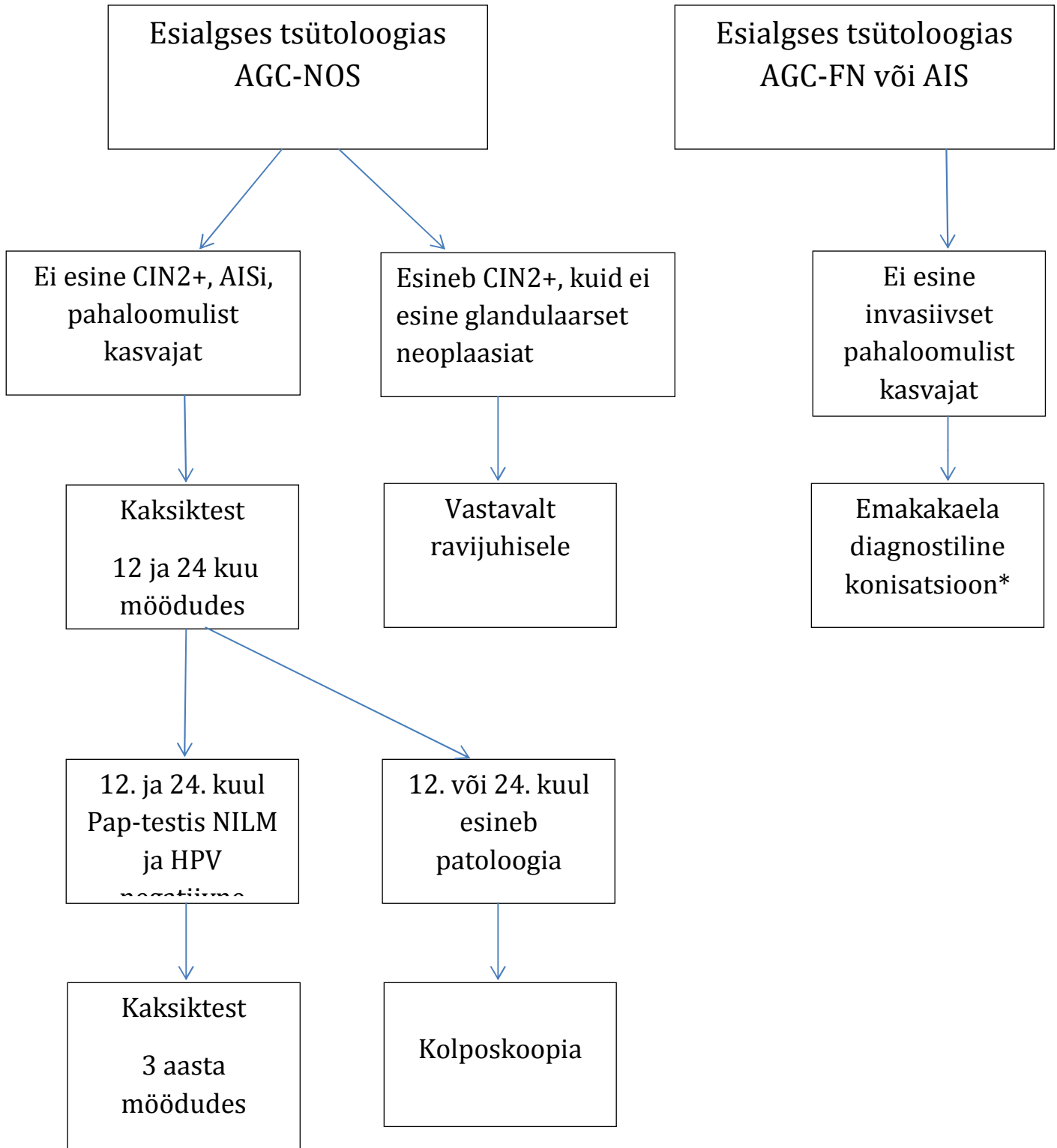


Joonis 15. Kõikide naiste jälgimine AGC korral



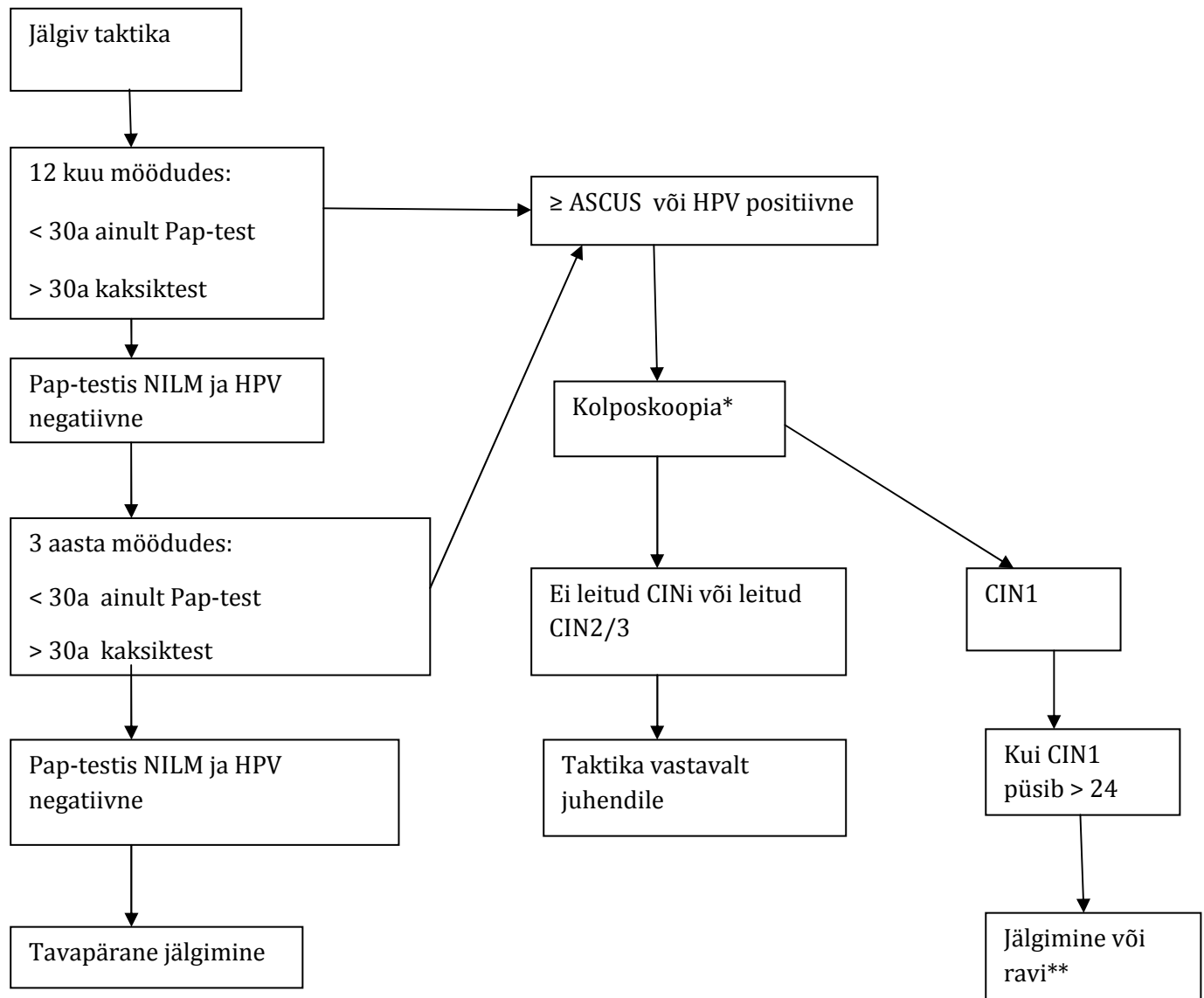
*naised, kellel esineb ebaselge põhjusega veritsus või haigused, millega kaasneb krooniline anovulatsioon

Joonis 16. AGC edasine jälgimine



*koniisaadi lõikejooned peavad olema hinnatavad. Soovitav on konisatsiooniga samaaegselt teostada ka emakakaelakanali analüüs.

Joonis 17. ≥25aastastel naistel: adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASCUS, LSIL või HPV16/18-positiivne, histoloogias ≤ CIN1

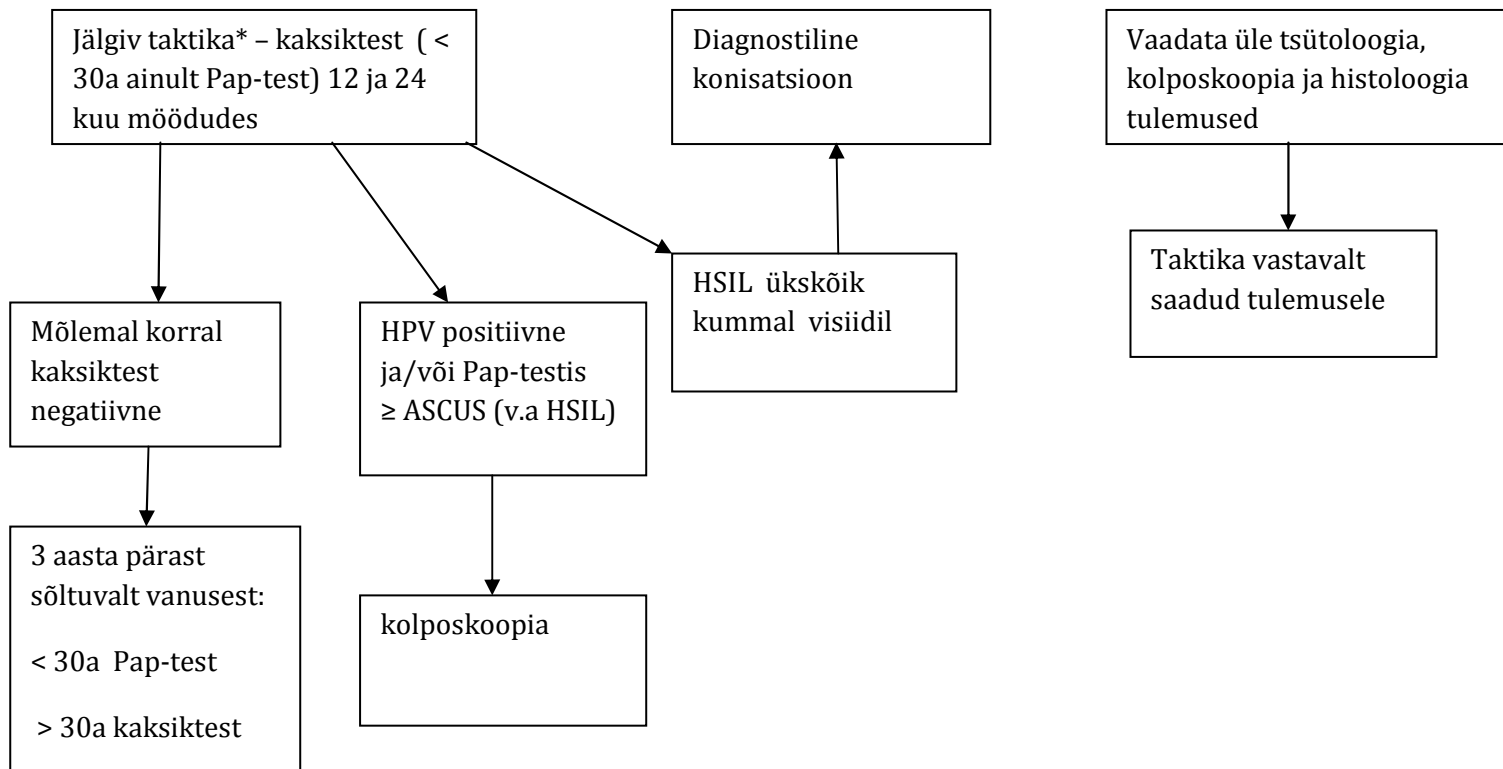


*Mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu korral tuleb lisaks biopsiale teostada emakakaelakanali analüüs.

**Ravimeetodina sobivad nii ablatsioon kui konisatsioon. Mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu, emakakaelakanali analüüsis CIN2+ esinemisel või kui varasemalt on juba teostatud emakakaelale ravi, on eelistatud emakakaela konisatsioon.

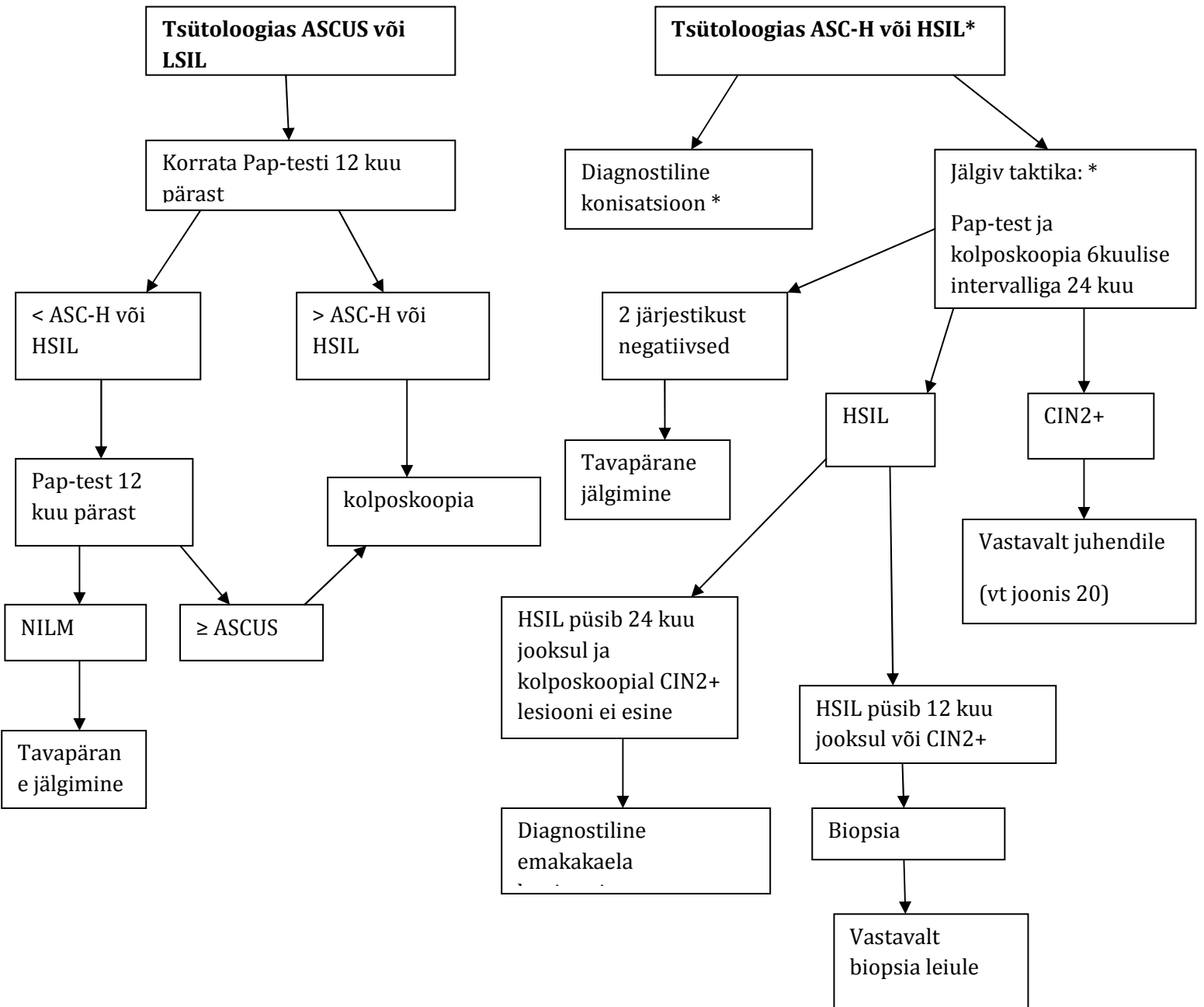
Joonis 18. ≥25aastastel naistel: adekvaatne kolposkoopia, tsütoloogias ASC-H või HSIL, histoloogias ≤ CIN1

Võimalik on valida üks taktika kolmest:



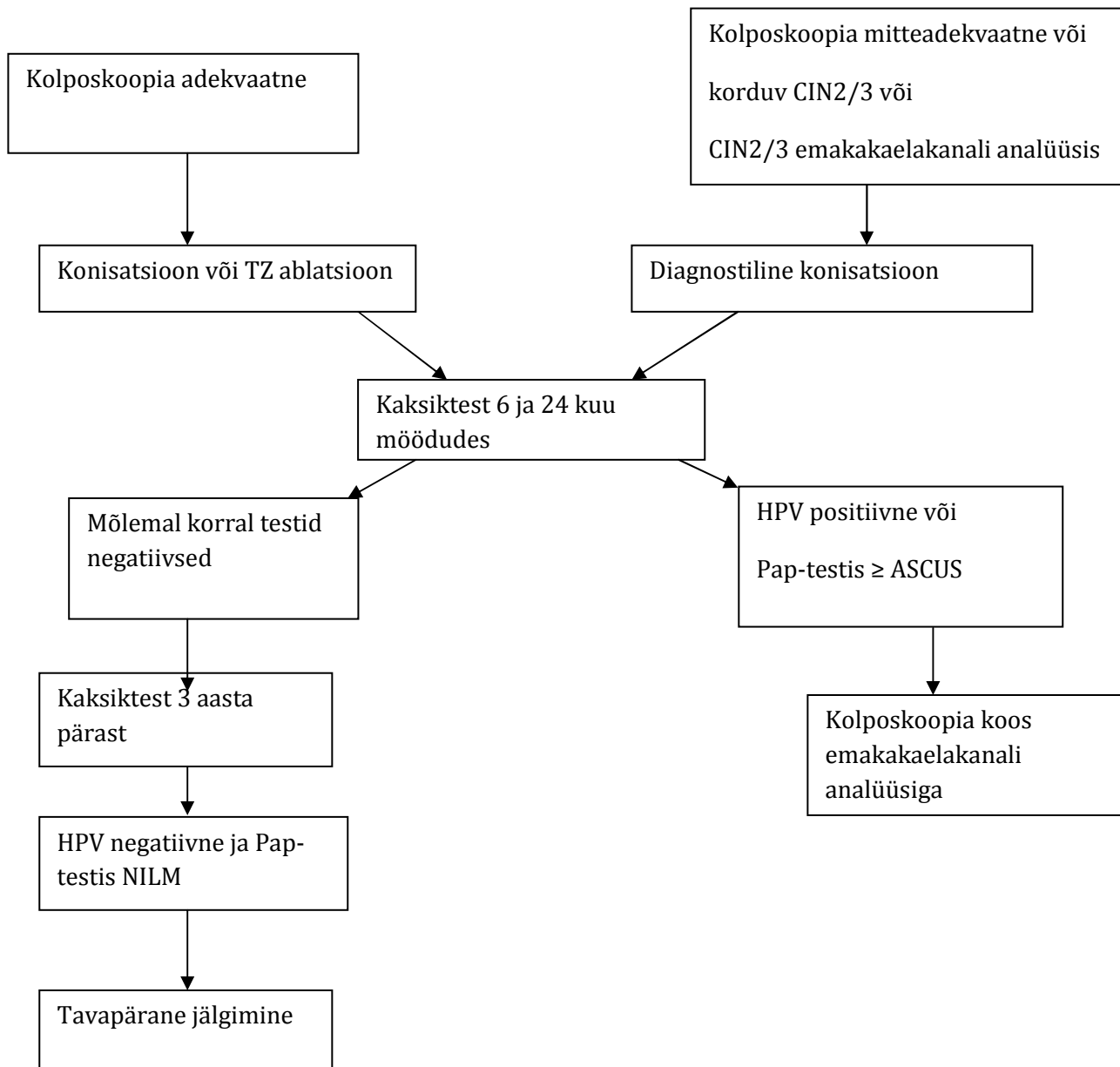
*Jälgimistaktika valimise eelduseks on adekvaatne kolposkoopia. Kui kogu TZ ei ole kolposkoopial nähtav, tuleb teostada emakakaelakanali analüüs. Mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu korral on eelistatud emakakaela

Joonis 19. 21–24aastastel naistel: kolposkoopial lesioon puudub või esineb CIN1

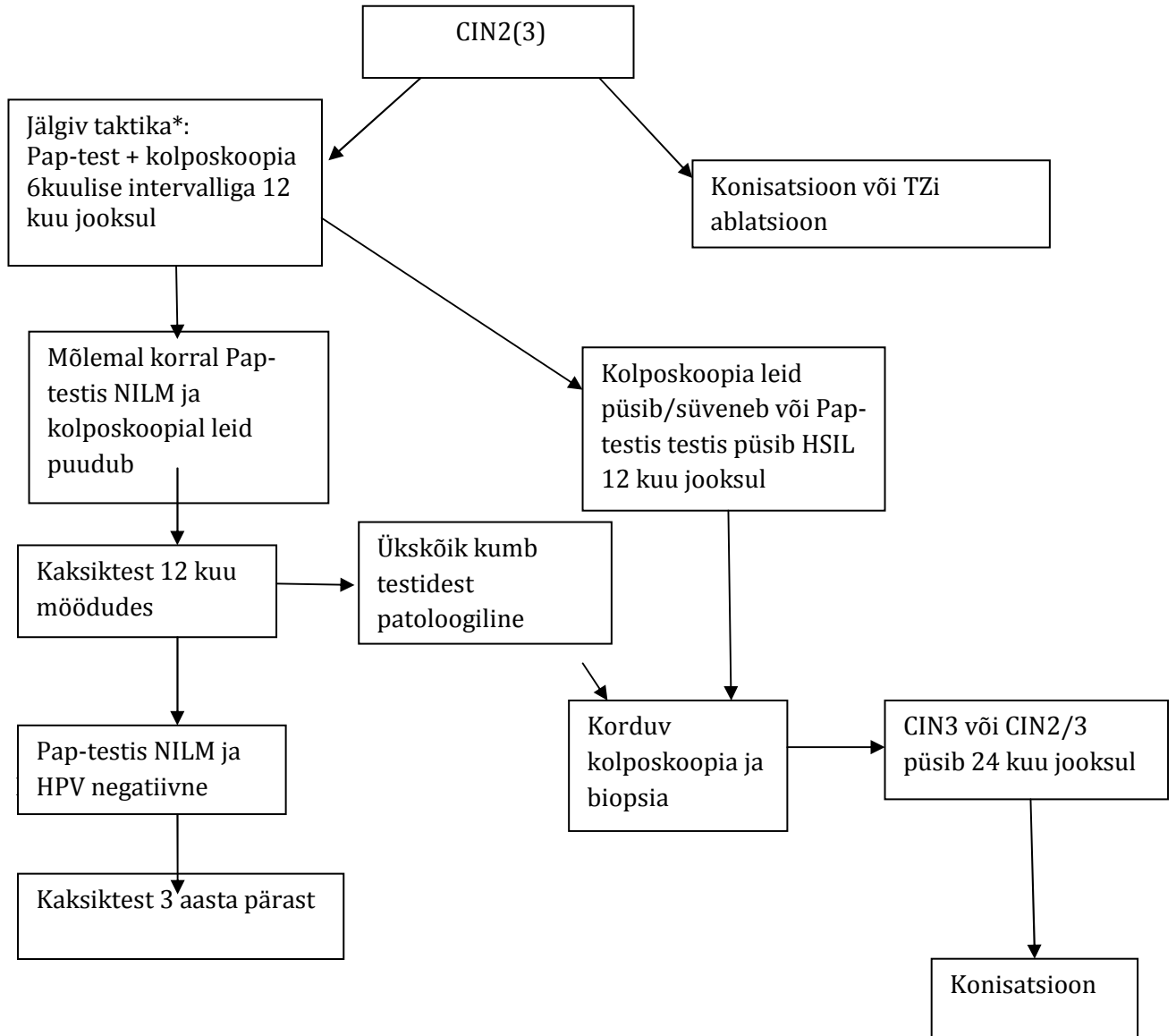


*Jälgimistaktika valimise eelduseks on adekvaatne kolposkoopia. Mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu korral või kui emakakaelakanali analüüsis on leitud > CIN1, on eelistatud emakakaela konisatsioon.

Joonis 20. ≥ 25 aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3



Joonis 21. 21–24aastastel naistel CIN2, CIN3 või CIN2/3



*Jälgimistaktika valimise eelduseks on adekvaatne kolposkoopia. CIN2 korral on soovitatav jälgimine, CIN3 või mitteadekvaatse kolposkoopilise leiu korral on eelistatud emakakaela konisatsioon.

2.2.Tabelid

Tabel 1. Reidi Kolposkoopia indeks

http://www.ut.ee/ARNS/Juhendid/Emakakaela_vahieelsed_seisundid.pdf			
Kolposkoopiline tunnus	0 punkti	1 punkti	2 punkti
Kahjustuskolde piirjoon	Kondülomatoosne või mikropapillaarne pinnajoonis; ebaselge piirjoon; karvase või sulelise iseloomuga piir; sakiline, nurklik, geograafilist piirjooni meenutav kolle; satelliitkollete esinemine.	Sujuva, selgepiirilise joonega, korrapärane sümmeetriline kolle.	Tõusnud või koorunud servaga kolle; kolle kolde sees: tugevama atüüpiaga kolle on ümbritsetud nõrgema atüüpiaga koldega ja nende vaheline piir on selgelt eristatav.
Värvus	Nõrgalt värvuv; pöörduv, ähmane, poolläbipaistev atseetovalge; puhas lumivalge, särava pinnaga lesioon.	Keskmiselt värvuv; hallikas-valge, läikiv pind.	Matt, läbipaistmatu valge, austri-valge, hall.
Veresoonte joonis	Peen punktuatsioon; peen mosaiik; ühtlased, peene läbimõõduga kapillaarid mikropapillaarse või mikrokondülomatoosse joonise vahel.	Veresooned puuduvad.	Jäme punktuatsioon; jäme mosaiik; lai, ebakorrapärane kapillaaride vahe; üksikute kapillaaride patoloogiline laienemine.
0–2 punkti	Normaalne leid; mitteküps metaplaasia, HPV puhused muutused.		

3–4 punkti	CIN1; CIN2		
5–6 punkti	CIN2; CIN3		

Tabel 2. Modifitseeritud Reidi kolposkoopia indeks

http://screening.iarc.fr/doc/colpochapterappendix.pdf			
Kolposkoopiline tunnus	0 punkti	1 punkti	2 punkti
Kahjustuskolde piirjoon	<p>Kondülomatoosne või mikropapillaarne pinnajoonis;</p> <p>ebaselge piirjoon;</p> <p>Karvase või sulelise iseloomuga piir;</p> <p>sakiline, nurklik, geograafilisi piirjooni meenutav kolle;</p> <p>satelliitkollete esinemine.</p>	Sujuva, selgepiirilise joonega, korrapärane sümmeetriline kolle.	<p>Tõusnud või koorunud servaga kolle;</p> <p>kolle kolde sees: tugevama atüüpiaga kolle on ümbritsetud nõrgema atüüpiaga koldega ja nende vaheline piir on selgelt eristatav.</p>
Värvus	<p>Nõrgalt värvuv; pöörduv, ähmane; poolläbipaistev atsetovalge;</p> <p>puhas lumivalge, särava pinnaga lesioon.</p>	Keskmiselt värvuv; hallikas-valge, läikiv pind.	Matt, läbipaistmatu valge, austri-valge, hall.
Veresoonte joonis	<p>Peen punktuatsioon; peen mosaiik; ühtlased, peene läbimõõduga kapillaarid mikropapillaarse või mikrokondülomatoosse joonise vahel.</p>	Veresooned puuduvad.	Jäme punktuatsioon; jäme mosaiik; lai, ebakorrapärane kapillaaride vahe; üksikute kapillaaride patoloogiline laienemine.

Värvumine joodiga	Värvub positiivselt joodiga, andes mahagonpruuni värvuse; ebaoluliste lesioonide värvumine negatiivselt, näiteks kollane värv lesioonil, mis on eelnevate kriteeriumite järgi saanud ≤ 3 punkti.	Osaline värvumine joodiga; tähniline välimus.	Olulise lesiooni värvumine joodiga negatiivselt, näiteks lesioon, mis on saanud eelnevate kriteeriumite järgi ≥ 4 punkti, värvub kollaseks.
0–2 punkti	CIN1		
3–4 punkti	CIN1; CIN2		
5–8 punkti	CIN2; CIN3		

Tabel 3. Swede kolposkoopia indeks

Swede kolposkoopia indeksil on lisaks neljale klassikalisele parameetrile (värvumine äädikhappega, värvumine joodiga, kolde piirjoon ja veresoonte joonis) hinnatud ka lesiooni suurust.

https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/30262/1/gupea_2077_30262_1.pdf

Kolposkoopiline tunnus	0	1	2
Värvumine äädikhappega	puudub; nõrk, läbipaistev	piimjas; pilvine	matt; tugevalt värvuv
Kolde piirjoon ja pind	puudub; hajus	terav; sakiline; geograafilised satelliidid	terav; pinnast kõrgem; koorduv
Veresoontejoonis	peen; regulaarne	puudub	jäme; atüüpiline
Kolde suurus	< 5 mm	5–15 mm või 2 kvadranti	> 15 mm või 3–4 kvadranti või endotservikaalselt mittejälgitav
Värvumine joodiga	pruun	tähniliselt või ähmaselt kollane	selgelt kollane
0–4 punkti	kerge astme muutus (LSIL)		
5–7 punkti	raske astme muutus (HSIL), vajab täpsustamiseks biopsiat		
8–10 punkti	raske astme muutus (90% HSIL) lubatud kasutada nn <i>see and treat</i> meetodit		

Tabel 4. Kliinilis-kolposkoopiline indeks

Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology

Näitaja	0 punkti	1 punkt	2 punkti
Tsütoloogia	madala astme muutus	-	kõrge astme muutus
Suitsetamine	ei	-	jah
Vanus	≤ 30	> 30	-
Värvus (atseetovalge)	poolläbipaistev	läbipaistmatu	-
Kahjustuskolde pindala	≤ 1 cm ²	> 1 cm ²	-
Kapillaaride vaheline ala	peen mosaiik	jäme mosaiik	-
Kahjustuskolde fokaalsus	uni- või multifokaalne kolle	rõngjas kolle	-
Kolde pinnamuster	sile	ebatasane	-
0–2 punkti	ebaoluline kolle		
3–5 punkti	sageli CIN1; CIN2		
6–10 punkti	tavaliselt kõrge astme muutus		