

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Vedelikul baseeruv günekotsütoloogiline uuring (1 klaas)
Taotluse number	1340
Kuupäev	23.03.2019

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud tervishoiuteenus ei ole praegu tervishoiuteenuste nimekirjas. Vedelikul baseeruv tsütoloogia on alternatiivne meetod konventsionaalsele Pap testile ja võib asendada senimaani kasutuses olevat konventsionaalset Pap testi kõikidel Eestis kehtivatel näidustustel. Organiseeritud sõeluuringu sihtrühma kuuluvad vastavalt emakakaelavähi sõeluuringute juhendile naised vanuses 30–55 eluaastat, kellele tehakse konventsionaalne Pap-test negatiivse tulemuse korral iga 5 aasta järel. Leitud muutuste diagnostika, jälgimise ja ravi soovitused on antud Eesti Naistearstide Seltsi poolt koostatud ravijuhises(1). Lisaks organiseeritud sõeluuringule toimib Eestis ka laiaulatuslik oportunistlik sõeluuring, millele langeb 91 % kõikidest teostatud Pap testidest aastas(2).

Ei ole olulist erinevust vedelikul baseeruva tsütoloogia ja konventsionaalse tsütoloogia sensitiivsuses ja spetsiifilisuses emakakaela raske astme muutuste tuvastamisel(3). Mitteadekvaatsete analüüsides hulk on oluliselt väiksem ja mikroskoopiline uuring on kuni 30% kiirem(4). Teiste riikide teadusuuringute andmeil on mitteadekvaatsete testide vahemik 0,6-4,1% (5). Vähi Sõeluuringute registrisse teostatud teabepäringu kohaselt üle-eestilised andmed mitteadekvaatsete Pap testide määra suhtes puuduvad.

Vedelikul baseeruva tsütoloogia eeliseid on logistilised. Kasutades vedelikul baseeruvat tehnikat esineb meil võimalus klinitsisti poolt võetud Pap testi biomaterjalist teostada HPV analüüsi ja vastupidi. Seega on võimalik vältida ühte ämmaemanda või arsti lisaviisi. Naistele, kes vaatmata korduvatele isiklikele kutsetele ei ole tervishoiutöötaja juurde analüüsi andma tulnud on võimalik pakkuda isevõetavat HPV testi. Kuid isevõetavate analüüsides rakendamisel ei saa samast biomaterjalist määrata Pap testi. Põhjus on selles, et valideeritud HPV PCR analüüsid on kõrge riski HPV DNA määramisel sama usaldusväärsed kui klinitsisti poolt võetavad analüüsid, kuid isevõetava Pap testi usaldusväärsus on madalam(6). Tsütoloogid ja tsütotehnikud eelistavad vedelikul baseeruvat tsütoloogiat, kuna preparaadi vaatamine on tänu rakkude ühekordsele asetsusele lihtsam(7).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Eesti Vähiregistri andmetel oli 2015 aastal emakakaelavähi vanusestandarditud haigestumuskordaja 100 000 inimese kohta 14,2(8). Pahaloomulistest kasvajatest oli emakakaelavähk Eestis 2009–2013 aastate andmeil 15–29-aastaste naiste seas kolmandal

ning 30–49-aastaste naiste seas teisel kohal. Ehkki Eesti riiklik vähistrateegia aastaiks 2007–2015 nägi ette emakakaelavähki haigestumuse 20%-lise vähenemise, on haigestumus aja jooksul hoopis oluliselt suurenenud(9).

Seega on väga oluline, et senimaani mittetoimiv emakakaelavähi sõeluuring jätkuks ja toimuks igakülgne sõeluuringu kvaliteedi parandamine, sealhulgas sõeluuringus kasutatavate analüüside kvaliteedi tõus.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud tõenduspõhised andmed on puudulikud. Seni avaldatud uuringutest on põhjalikeim Arbyn et al. 2008 süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs(3), kus võrreldakse vedelikul baseeruvat tsüstoloogiat konventsionaalse Pap testiga.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Metaanalüüs koosneb 9 uuringust neist:</p> <ul style="list-style-type: none">1 randomiseeritud uuring kohortidega 22,708 ja 22,4661 kahe kohordiga uuring mõlemas 25857 lisauuringut kokku uuritavaid 5433 <p>Uuringutes oli kasutatud kahte liiki uuringu disaini 1) paralleelne testimine ja 2) kahekohordi disain. Esimesel juhul võeti samalt uuritavalt materjal mõlemaks analüüsiks ja teisel juhul saadi materjal sarnasesse uuringurahvastikku kuuluvatelt erinevatelt isikutelt.</p> <p>Uuringu metaanalüüsi lülitamise eelduseks oli, et kõik uuritavad läbisid nn. kolposkoopilise-histoloogilise kuldse tõenduse standardi, mis lubas hinnata testide valiidsust ja välistas kallutatuse CIN2 või raskema muutuse suunas. Randomiseeritud uuringu tulemused lisati metaanalüüsi, mis hindas testide suhtelist sensitiivsust.</p> <p>Metaanalüüsi haaratud uuritavate grupp oli heterogeenne: sõeluuringusse kutsutud, kolposkoopiale suunatud, teadaoleva patoloogilise Pap testiga isikud järelkontrollis ja konisatsioonile suunatud isikud.</p>
---	---

Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Vedelikul baseeruv tsütoloogiline uuring
Võrdlusravi	Konventsionaalne Pap test
Uuringu pikkus	erinev
Esmane tulemusnäitaja	Vedelikul baseeruva tsüstoloogia ja konventsionaalse Pap testi suhteline tundlikkus ja spetsiifilisus HSIL, LSIL ja ASCUS tuvastamisel
Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Vedelikul baseeruva tsüstoloogia ja konventsionaalse Pap testi omadused ei erine oluliselt HSIL ja LSIL tuvastamisel: spetsiifilisus ja tundlikkus on sarnased, kuid vedelikul baseeruv tsüstoloogia on statistiliselt oluliselt vähemspetsiifiline ASCUS'e tuvastamisel, tundlikkus sarnane.</p> <p>Suhteline tundlikkus HSIL+</p> <p>1.05 95% CI: 0.95–1.16 ; P= 0.109</p> <p>Suhteline spetsiifilisus HSIL+</p> <p>0.99 95% CI: 0.98–1.01; P=0,001</p> <p>Suhteline tundlikkus LSIL+</p> <p>1.03 95% CI: 0.96–1.11; P=0.027</p> <p>Suhteline spetsiifilisus LSIL+</p> <p>0.97 95% CI: 0.94–1.01; P< 0.001</p> <p>Suhteline tundlikkus ASCUS</p> <p>1.03 95% CI: 0.97–1.09; P=0.002</p> <p>Suhteline spetsiifilisus ASCUS</p> <p>0.91 95% CI: 0.84–0.98; P< 0.001</p>

Teised tulemusnäitajad	<p>Kas vedelikul baseeruva tsütoloogia omadused võrreldes konventsionaalse Pap testiga on sõltuvuses uuringute erinevatest omadustest :</p> <p>sõeluuringu patsiendid-teadaoleva emakakaela muutusega isikud;</p> <p>paralleelne testimine versus testimine kohortides;</p> <p>ühe materjali jagamine versus materjali kahekorde võtmine</p> <p>kolposkoopia, histoloogia vajadusel versus kolposkoopia, histoloogia alati</p> <p>erinevate vedelikul baseeruva tsüstoloogia meetodite kasutamine</p> <p>ThinPrep, AutoCyte, CellSlide, DNA-Citoliq</p>
Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Vedelikul baseeruva tsütoloogia omadused võrreldes konventsionaalse Pap testiga raskete ja kergete emakakaelamuutuste leidmisel olid metaanalüüsi kaasatud uuringu erinevate tingimuste rakendamisel püsivad.</p>

4 Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Vedelikul baseeruva tsüstoloogilise analüüsi võtmisel ei esine märkimisväärseid kõrvaltoimeid. Analüüsi teostamine võib olla minimaalselt ebamugav ja võtmise ajal ja järgselt võib esineda vähest määriverat veritsust, mis on iseenesest mööduv.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Organiseeritud sõeluuringu esmasuuringuna kasutatakse kõige enam Pap testi ehk konventsionaalset tsütoloogilist uuringut. Osades riikides nagu Belgia, Prantsusmaa, Itaalia, Portugal, Rootsi, Norra, Šveits ja Türgi on sellega paralleelselt kasutusele võetud vedelikupõhine tsütoloogiline uuring. Ainult vedelikul baseeruvat tsüstoloogiat primaarse testina kasutavad sõeluuringus: Luksemburg, Iirimaa, Isreal, UK (vanusegrupile 50-64), Taani(vanusegrupile 23-59) (10).

Esimese riigina Euroopas läks Holland 2017.a üle HPV-testi kasutamisele primaarse ja ainsa uuringuna (11). Taani kasutab ainsa uuringuna (vanusegrupile 60-64), Soome, Norra, Itaalia, Prantsusmaa ja Türgi kasutavad HPV testi osades riigi piirkondades ainsa primaarse sõeluuringu testina. HPV test on rakendumas esmasuuringuna ka Saksamaal. Malta kasutab kaksiktestimist(konventsionaalne Pap +HPV, Poola piloodina kaksiktestimist (koventsionaalne Pap + HPV). Rootsis ja UK-s on HPV test asendamas vedelikul baseeruvat tsütoloogiat(10). Väga laialdaselt kasutatakse HPV analüüsi täpsustava teisese testina, nii konventsionaalse, kui vedelikul baseeruva tsüstoloogia järgselt.

Enamikus riikides, kus sõeluuringuprogrammis on kasutusel HPV-test, tehakse vajadusel jätku-uuringuna tsütoloogiline uuring vedelikupõhisel meetodil, sest nii on uuritavalt naiselt võetud bioloogilisest materjalist võimalik laboris lisaks HPV-le kindlaks teha ka rakumuutuste olemasolu, ilma et naine peaks teise testi (jätku-uuringu) tegemiseks uuesti visiidile tulema(12).

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Alternatiivseks meetodiks on taotluses märgitud konventsionaalne Pap test.

Kahjuks ei ole analüüsitud, et millist mõju võiks anda konventsionaalse Pap testi asendamine vedelikul baseeruva tsütoloogiaga emakakaela muutuste avastamise määrale.

Kuna eelpool äratoodud uuringute põhjal avastavad mõlemad testid samaväärselt emakakaela raske astme muutusi, siis pelgalt ühe testi asendamise teisega ei annaks meile lõppeesmärgina emakakaelavähi esinemissageduse langust. Selle tulemuse saavutamiseks tuleks rakendada primaarseks sõeluuringu testiks HPV analüüs, kuna annab Pap testist vähem valenegatiivseid tulemusi(13).

Teadusuuringud on näidanud, et Pap-testiga võrreldes on vedelikupõhise tsütoloogilise meetodikaga kindlaks tehtud rohkem madala astme rakumuutusi (LSIL) – vastavalt SurePath testiga 27% (95% CI 9–48%) ning ThinPrep testiga 12% (95% CI 7–17%) rohkem(12). Seega tõstaks vedelikul baseeruva tsütoloogia kasutusele võtmine kerge astme emakakaela muutuste diagnoosimise hulka, sellest lähtuvalt kolposkoopiliste uuringute ja teiste jätkuuringute (Pap test ja HPV) hulka. Toimuks sõeluuringu negatiivse mõju mõningane suurenemine ja ka kallinemine. Vähi Sõeluuringute Registri andmetel oli patoloogiliste Pap-testide osamäär skriinitud naiste hulgas 2016 aastal 7,24%. Kõige levinum abnormaalne tulemus olid ASC-US (3,74% kõigist teadaolevatest tulemustest), millele järgnesid LSIL (1,47%) HSIL (1,18%) ASC- H (0,65%) ja AGC (0,17%) leiud(14). Vastavalt Eesti Naistearstide Seltsi juhendile tuleks 3,74% juhtudest(ASC-US) alati teostada HPV analüüs(1). Neile rakenduks logistiline kasu vedelikul baseeruva tsüstoloogia rakendumisel(üks visiit vähem). Samas, kuna pole teada mitteadevaatsete Pap testide hulk Eestis, ei saa me väga täpselt hinnata seda kasu poolt, mis tekiks testi adekvaatsuse tõusuga. Ilma täpsema analüüsita on raske öelda, kas eeldatavalt suurenev kerge astme muutuste diagnostika kulu on väiksem kui logistikast tulenev kokkuvõtte. Kulutõhususe aspektist tuleks hinnata variante kus HPV test on Eestis primaarne sõeluuringu test ja sellele järgneks jätku-uuringuna kas konventsionaalne Pap test või vedelikul baseeruv tsütoloogia.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides

aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on mainitud ühte juhendit: ingl. *European Guidelines for Quality Assurance 2010* ja süstemaatilist ülevaadet ingl. *Screening for Cervical Cancer. Human Papillomavirus Testing: A systematic Evidence Review for the U. S. Preventive Services Task Force* 2018.

Esimene neist toetab vedelikul baseeruva tsüstoloogia kasutamist sõeluuringus alternatiivse meetodina. Valideeritud vedelikul põhinev tsütoloogia on tõenduspõhine emakakaela sõeluuringu meetod, tõenduspõhisus A(15).

Teine ei pretendeeri juhendi staatusele, vaid on ülevaade, mille põhjal on võimalik edaspidi juhendeid koostada. Ülevaade hindab HPV testi kasutamist primaarses sõeluuringus ja toob välja selle eeliseid.

Lisada võib ingl. *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* juhendi aastast 2012, kus emakakaelavähi sõeluuringu testina naistele vanuses 21-65 on soovituslik Pap test 3 aastase intervalliga (tõenduspõhisus A). Aksepteeritud on mõlemad meetodid: konventsionaalne Pap test ja vedelikul baseeruv tsüstoloogia(16).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on asjakohaselt kirjeldatud ja esitatud kuluandmeid on hinnatud usutavalt.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Andmed teenuse osutaja, teenuse tüübi, raviarve eriala, teenuse kordade arvu, personali täiendõppe ja valmisoleku kohta on adekvaatselt esitatud.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eesti kogemus on korrektselt välja toodud. Lisaks taotluses esitatud informatsioonile on Ida-Tallinna Keskhaigla soetanud vedelikul baseeruva tsütoloogia aparatuuri(isiklik kontakt).

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Prognoosi aluseks võetud 2017 aasta Haigekassa andmed on põhjendatud. Kuidas jätkub Pap testi kasutamine järgneva 4 aasta jooksul sõltub suuresti sellest, millise testiga läheb organiseeritud sõeluuring edasi. Juhul, kui toimub üleminek HPV põhisele sõeluuringule, väheneb Pap testide hulk organiseeritud sõeluuringus oluliselt.

Koliopoulou *et al.* Cochrane'i süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi tulemuste põhjal võib öelda, et igast 1000-st sõelutud naisest tunnistaks HPV test terveks 879, samas 101-le naisele annaks valepositiivse tulemuse(17). Neile naistele oleks vajalik rakendada täpsustava uuringuna kas Pap test või kolposkoopia ja sellesse gruppi lisanduksid ka veel need 16 õigepositiivset naist. 1000 HPV analüüsi kohta tuleks hinnanguliselt teostada 50-100 Pap testi. Kuidas käitub oportunistlik sõeluuring on raskesti ette prognoositav, kuid on mõjutatud riikliku sõeluuringu tugevusest. Kuna ENS juhendis soovitusena on juba praegu eelistatud testiks 30-65 aastastel naistel HPV test, siis riiklik HPV testi aksepteerimine esmastestina ühtlustaks olukorda. ENS ravijuhendi uuendamine ja uue riikliku emakakaela sõeluuringujuhendi koostamine peab olema kooskõlastatud protsess. Soovituslikuks primaarseks testiks vanusegrupile 21-30(35) eluaastat võiks jääda Pap test 3 aastase intervalliga.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Teenuse seos kehtiva loeteluga ja mõju töövõimetusle on õigesti hinnatud.

12.1 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Uus teenus võib asendada konventsionaalset Pap testi osaliselt. Ei ole rakendatav isevõetava HPV analüüsi järgselt samale biomaterjalile.

12.2 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ei teki uusi ravijuhte.

12.3 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Teenuste koodid olenevalt sellest, kas sõeluuringut teostab ämmaemand või naistearst, ei kasutata mõlemat korruga. Täiendus: 10.2 Lisandub: Haigustekitaja tüpiseerimine või grupi määramine PCR-meetodil (kood 66612) 31,02 eur.

12.4 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotletavale teenusele ja alternatiivsele teenusele järgnevaid koode ei ole taotluses ära toodud, need on mahukad ja hõlmavad kõiki edasisi emakakaelavähi diagnostikas ja ravis kasutatavaid teenusekoode. Teenusekoodid on leitavad E-tervise Vähi sõeluuringute dokumenteermise nõuetes (18).

12.5 Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Teenuse rakendamine ei oma mõju töövõimetusele.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Taotluses ei ole antud hinnangut patsiendi omaosaluse võimalikkusele.

Organiseeritud sõeluuringu raames teostatavatel analüüsidele ei rakendata omaosalust. Tuleks kaaluda põhjendamatute oportunistlike sõeluuringu analüüside teostamisel patsiendi 100%-lise omaosaluse rakendamist.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses ei ole antud hinnangut teenuse väär-ja liigkasutamise kohta.

Organiseeritud sõeluuringu raames ei esine väär-ega liigkasutust. Küll aga ei ole kontrollitavad oportunistliku sõeluuringu raames teostatavad analüüsid. Oportunistlikus sõeluuringus on kõrge hõlmatus nooremates vanusegruppides, kuid madal hõlmatus kesk- ja vanemaaliste hulgas ning mõju haigestumusele ja suremusele seega vähene(1).

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Pap testi kvaliteeti mõjutavad mitmed patsiendist sõltuvad tegurid: Menstruatsioon, veritsus suguteedest, tupe- ja emakakaelapõletik, seksuaalvahekord 24 tunni jooksul enne analüüsi andmist, tugev tupeatroofia (menopaus), rasedus, sünnitusjärgne periood ja laktatsiooni periood, 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(1).

Vedelikul baseeruva tsütoloogia korral eraldatakse veri, lima ja muu kõrvaline materjal. Seega on selle meetodika korral patsiendi isikupära mõju tulemusele väiksem kui konventsionaalse Pap test puhul, mis väljendubki mitteadekvaatsete analüüside hulga vähenemises.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenus on kohaldatav tervishoiutöötaja poolt võetud Pap testidele.

Teenus ei ole kohaldatav isevõetavatele analüüsidele.

17. Kokkuvõte

Ekspertarvamuses tuginesin Euroopa, Ameerika ja Eesti emakakaelavähi sõeluuringu juhenditele, Pap testi meetodite võrdlevale metaanalüüsile ja Eesti statistiliste andmebaaside andmetele.

Teenust taotletakse alternatiivse meetodina konventsionaalsele Pap testile. Ravijuhendites on vedelikul baseeruv tsütoloogiline uuring soovituslik test emakakaelavähi sõeluuringus(tõenduspõhisus A).

Vedelikul baseeruva tsütoloogia eelised võrreldes konventsionaalse Pap testiga on kergemini ja kiiremini hinnatav preparaat, vähem mitteadekvaatseid analüüse, samast materjalist on võimalik teostada HPV analüüsi ja vastupidi. Negatiivseteks külgedeks on kallim hind, väljaõppe vajadus ja senisest suurema hulga kerge astme muutuste diagnoosimine võimalus ning sellest lähtuvalt suurem jätku-uuringute vajadus.

Võrreldes konventsionaalse Pap testiga ei oma uus teenus eelist emakakaela raske astme muutuste diagnostikas ja ainuüksi ühe meetodi asendamine teisega ei anna tulemust emakakaelavähi haigestumuse languses. Maailmapraktikas on sõeluuringuprogrammides HPV analüüsi rakendamine soodustanud vedelikul baseeruva tsütoloogia kasutuselevõttu, kuna rakendatav uus meetodika võimaldab vähendada sõeluuringu visiitide hulka.

Teenus on kohaldatav tervishoiutöötaja poolt võetud analüüsidele.

18. Kasutatud kirjandus

1. Aavik I et al. Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. Hpv-vastase vaksineerimise soovitusel. Eesti, Tartu, Eesti Naistearstide Selts, 2014, 1-74. kättesaadav https://www.ens.ee/Ravijuhendid/emakakaela_vhieelsete_muutuste_juhis.pdf
2. Eesti Haigekassa, "Eesti Haigekassa haiguste ennetamise arengukava 2016-2019," 2016, 1-26. kättesaadav https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/ennetuse-arengukava_2016-2019.pdf
3. Arbyn M et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008;111:167-77.
4. Arbyn M et al. Is liquid based cytology an effective alternative for the conventional pap smear to detect cervical cancer precursors? A systematic review and meta-analysis. Report No. 10. Brussels, Belgium: Scientific Institute of Public Health; 2003. ^[11]_[SEP]
5. Chiappetta C et al. Primary hpv test screening in cervical cancer: A two-year experience of a single screening center in latina (italy). *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(5):569-73
6. Arbyn M et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(172-83).
7. Randall P et al. Liquid-based cytology in cervical screening: a systematic review. A report for the National Screening Unit of the Ministry of Health. Auckland, New Zealand: Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland; 2004.
8. Tervise Arengu Instituut, "Vähi sõeluuringute register." [Online]. Available: <http://tai.ee/et/tegevused/registrid/vahi-soeluuringute-register>. [Accessed:15.03.2019]. ^[12]_[SEP]
9. Zimmermann ML et al. Vähihaigestumus 2009-2013 ja 20 aasta trendid eestis. *Eesti Arst.* 2017;96(1):11-20

10. Ponti A et al. Cancer screening in the eu: 2nd report on the implementation of the council recommendation. . Lyon, Prantsusmaa: International Agency for Research on Cancer; 2017 09.05.2017.
11. Huijsmans C et al. Hpv prevalence in the dutch cervical cancer screening population (dusc study): Hpv testing using automated hc2, cobas and aptima workflows. BMC Cancer. 2016;16(1):922.
12. Laisaar K-T et al. Inimese papilloomiviiruse (HPV) DNA testi ja emakakaela tsütoloogilise uuringu (Pap-testi) võrdlus emakakaelavähi sõeluuringu esmastestina. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH31 Tartu Ülikool 2018
13. Koliopoulos et al. Cytology versus hpv testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. 2017(Issue 8):Art. No.: CD008587.
14. Anion E. Ülevaade valitud emakakaelavähi sõeluuringu kvaliteedinäitajatest Eestis aastal 2016. Tallinna Tehnikaülikool, magistritöö 2018 kättesaadav <https://digi.lib.ttu.ee/i/?9968>
15. Arbyn M et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – Summary Document. Annals of Oncology, 2010, 21: 448-485 kättesaadav doi:10.1093/annonc/mdp471
16. Saslow D 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 CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2012,62:147-172
17. Koliopoulos et al. Cytology versus hpv testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017. 2017(Issue 8):Art. No.: CD008587.
18. E-tervis. Vähi sõeluuringute dokumenteermise nõuded. Kättesaadav <http://pub.etervis.ee/manuals/V%C3%A4hi%20s%C3%B5eluuringu%20dokumenteermise%20juhend>