



TISSUE-TEK® PARAFORM® CORE BIOPSY CAS- SETTE:N KOEKÄYTTÖ PROSTATABIOPSIOILLE

Eevi Mero

Opinnäytetyö
Maaliskuu 2013
Bioanalytiikan Koulutusohjelma
Tampereen Ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan Koulutusohjelma

EEVI MERO

Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n koekäyttö prostatabiopsioille.

Opinnäytetyö 62 sivua, joista liitteitä 5 sivua
Maaliskuu 2013

Eturauhassyöpä eli prostatan adenokarsinooma on yleisin syöpä miehillä Suomessa. Vuositasolla yli 4700 miestä sairastuu siihen ja sen insidenssi on kasvanut eksponentiaalisesti 1960-luvulta lähtien. Eturauhassyövän diagnoosi perustuu eturauhasen kudoksenäytteen eli prostatabiopsian histopatologisiin löydöksiin. Opinnäytetyön aiheena oli Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n koekäyttö prostatabiopsioille Keski-Suomen keskussairaalan patologian laboratoriossa. Tarkoituksena oli verrata uutta Tissue-Tek® Paraform® Biopsy Core Cassette -menetelmää käytössä olevaan Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® System -menetelmään. Tavoitteena oli tuottaa tietoa menetelmien soveltuvuudesta Keski-Suomen keskussairaalan patologian laboratorion käyttöön.

Koekäyttökokemukset kerättiin henkilökunnalta (6 patologia ja 8 laboratoriohoitajaa) kyselylomakkeilla. Kyselyillä tiedusteltiin henkilökunnan ammatillista mielipidettä koekäytössä olevasta menetelmästä. Laboratoriohoitajille osoitetussa kyselyssä selvitettiin, miten heidän mielestään koekäytössä oleva menetelmä soveltuu histologiseen prosessiin laboratoriossa. Kyselyllä kartoitettiin kasetoinnin, valamisen ja näytteiden leikkaamisen kokemuksia verrattuna käytössä olevaan menetelmään. Patologeille osoitetussa kyselyssä tiedusteltiin mielipiteitä leikkeiden laadusta, niiden sijainnista lasilla ja diagnoosin tekemisestä verrattuna käytössä olevaan menetelmään.

Kyselyn tuloksien perusteella laboratoriohoitajat pitivät näytteiden laittamista Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:en melko helppona. Käytössä oleva menetelmä koettiin kuitenkin helpommaksi. Prostatabiopsianäytteiden valaminen koekäyttökasetilla koettiin helpommaksi kuin käytössä olevalla menetelmällä. Näytteiden leikkaamista mikrotomilla pidettiin hyvin vaikeana koekäyttökasetilla. Patologien kyselyn vastaukset osoittivat uuden menetelmän sopimattomuutta osaston toimintaan. Leikkeitä pidettiin repaleisina ja ryppyisinä ja osa vastaajista koki niiden sijainnin lasilla hankalana. Käytössä olevalla menetelmällä tehtyjä leikkeitä pidettiin hyvälaatuisina. Vastauksien perusteella patologeilla oli herännyt epäily, että ovatko kaikki biopsiat edustettuina lasilla, koska leikkeet olivat fragmentoituneet. Patologien mielestä leikkeiden laatu, yhtenäisyys ja ryppyttömyys helpottavat diagnoosin tekemistä.

Kyselyiden tuloksista todettiin, että Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette ei sovellu osaston käyttöön. Tulevaisuudessa voitaisiin selvittää, miten prostatabiopsian ottaminen paksummalla, 16 Gaugen neulalla, vaikuttaa näytteen laatuun ja diagnoosin tekemiseen.

Asiasanat: eturauhassyöpä, histopatologia, kuduskuljetuskasetti, prostatabiopsia.

ABSTRACT

Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

EEVI MERO

Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette Test run for Prostate Biopsies

Bachelor's thesis 62 pages, appendices 5 pages
March 2013

Prostate cancer aka prostate adenocarcinoma is the most common cancer among Finnish men. Every year over 4700 men are diagnosed with it and its morbidity has increased exponentially since 1960's. The diagnosis of prostate cancer is based on the histopathological findings of a prostate biopsy specimen. The topic of this bachelor's thesis dealt with the testing of the Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette for prostate biopsies in the Pathology Laboratory of Central Finland Central Hospital. The purpose of this thesis was to compare this new Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette method to the Tissue-Tek® Uni-Cassette® System used currently for prostate biopsies. The aim was to examine the suitability of the methods for the laboratory.

Experiences of the testing of the new cassette were collected from the staff, including 6 pathologists and 8 laboratory technologists, with a questionnaire. The questionnaire inquired about the respondent's professional opinions about the test method. The questionnaire for the laboratory technologists focused on the suitability of this new method for the process of histology. The questions dealt with issues such as the placement of the prostate biopsies in the new cassette, embedding the cassette and sectioning specimens on an object glass and comparing it to the method in use now. The questionnaire for the pathologists concentrated on the quality of the tissue slices set on an object glass, the position of the slices and making a diagnosis in comparison to the currently used method.

According to the results of the survey, the laboratory technologists thought that the tissue placement to the Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette was quite easy. However, they felt that the method used currently was easier for the tissue placement. The results showed that embedding was found easier with the new method. Prostate biopsy sectioning with a microtome was found to be extremely hard with the new method. The pathologists considered the new method unsuitable for the department. They found the tissue sections ragged and wrinkly, and some of the pathologist found the position of the sections difficult on the object glass. The sections made with current method were considered to be of good quality. Because of the fragmentation in the sections, the pathologists seemed to be concerned if all of the biopsies were represented. The pathologists thought that the quality, cohesion and unwrinkled sections made it easier to diagnose prostate cancer.

The conclusion was that the Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette is not suitable for the department. In future it could be examined how specimen quality and making the diagnosis would be affected if the prostate biopsy was taken with a heavier 16 Gauge needle.

Key words: prostate cancer, histopathology, tissue embedding cassette, prostate biopsy

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	6
2	PROSTATA	7
2.1	Rakenne ja toiminta	8
2.2	Muutokset prostatassa.....	9
2.2.1	Prostatan adenokarsinooma.....	9
2.2.2	Prostatiitti	12
2.2.3	Benigni Prostatahyperplasia (BPH Benign prostatic hyperplasia)	12
2.3	Prostatan tutkiminen	14
2.3.1	PSA	14
2.3.2	Tuseeraus ja kaikukuvaus	17
2.3.3	Prostatabiopsia	17
2.3.4	Histopatologia	21
3	PROSTATABIOPSIAN HISTOLOGINEN TUTKIMUSPROSESSI	24
3.1	Fiksaatio.....	24
3.2	Kudoskuljetus	25
3.3	Valu ja leikkaus	25
3.4	Prostatabiopsioiden histologinen värjäys.....	28
4	KUDOSKULJETUSKASETIT	31
4.1	Käytössä oleva menetelmä.....	31
4.2	Koekäytössä oleva menetelmä.....	32
5	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	36
6	MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT	37
7	TUTKIMUKSEN TOTEUTUS	38
8	TUTKIMUSTULOKSET JA NIIDEN TARKASTELU	39
9	POHDINTA.....	46
	LÄHTEET.....	52
	LIITTEET	57
	Liite 1. Saatekirje	57
	Liite 2. Kysely Patologeille	58
	Liite 3. Kysely Laboratoriohoitajille	60

LYHENTEET JA TERMIT

Adenokarsinooma	Rauhaskudoksen esim. eturauhasen epiteelisoluista peräisin oleva syöpä
ASAP	Atypical small acinar proliferation, eturauhassolujen atypia
Atypia	Poikkeama normaalista kudoksesta, pre-neoplastinen muutos
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia, Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu
K-S ks	Keski-Suomen keskussairaala
Metastaasi	Syövän etäpesäke
Neoplasia	Hyvän- tai pahanlaatuinen kasvain
PAD	Patologisanatominen diagnoosi, annetaan mikroskopoinnin perusteella
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia, invansiivisen karsinooman alkumuoto
Prostatabiopsia	Eturauhasen karkeaneulanäyte
PSA	Prostataspesifinen antigeeni
TRP	Tuseeraus per rectum, eturauhasen tunnistelu peräsuolen kautta
TRUS	Eturauhasen kaikukuvaus

1 JOHDANTO

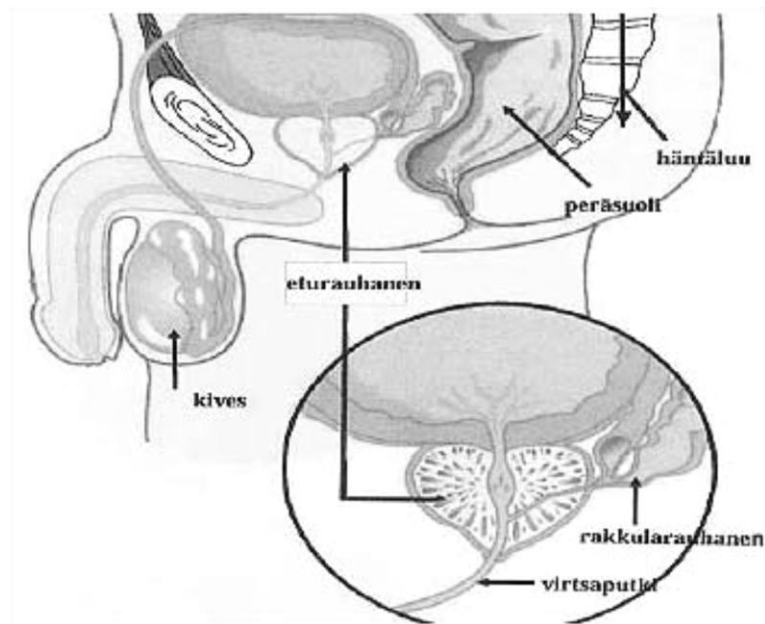
Opinnäytetyön aiheena on Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n koekäyttö prostata- eli eturauhasbiopsioille Keski-Suomen keskussairaalan patologian laboratoriossa. Tissue-Tek®:n uutta biopsioille tarkoitettua kasettia on tarkoitus koekäyttää ja selvittää kyselylomakkeilla sen ominaisuuksia ja mahdollisia etuja ja hyötyjä. Tavoitteena on selvittää koekäytössä olevan menetelmän vaikutus diagnoosin tekemiseen, sekä selvittää onko uusi tuote helpompi, nopeampi, käytännöllisempi osaston toiminta huomioiden. Hankkeen tuloksia on tarkoitus hyödyntää työelämässä. Opinnäytetyön tarkoituksena on verrata Tissue-Tek® Paraform® Biopsy Core Cassette:a, prostatabiopsioiden tekemiseen, käytössä olevaan Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® System-menetelmään. Tavoitteena on saada tieto, kumpi menetelmä on K-S ks:n patologian laboratorion käyttöön paremmin soveltuva.

Eturauhassyöpä eli prostatan adenokarsinooma on Suomen yleisin syöpä. Vuositasolla jopa yli 4700 miestä sairastuu siihen (Suomen Syöpärekisteri 2010). Eturauhassyövän diagnoosi perustuu eturauhasen kudoksenäytteen histopatologisiin löydöksiin, kliiniseen tutkimiseen ja laboratoriotutkimuksiin (Käypä hoito-suositus 2007). Eturauhassyövän diagnosointi vaatii prostatabiopsian teon, jolloin prostatasta saadaan histologiset näytteet (Matlaga, Eskew & McCullough, 2003, 12). Vuosittain prostatabiopsioita otetaan Keski-Suomen keskussairaalassa noin viideltäsadalta potilaalta (Lundstedt 2013). Histologinen näyte otetaan koepaloina eli biopsioina eturauhasesta peräsuolen kautta (Kellokumpu-Lehtinen, Joensuu & Ruutu, 2010, 436). Histologia tarkoittaa kudospia ja johtaa erilaisten prosessien kautta solujen mikroskooppiseen tutkimiseen.

Toimeksiantaja on Keski-Suomen keskussairaalan (myöhemmin K-S ks) patologian laboratorio, jossa työelämän asiantuntijoina toimivat sairaalasolubiologi Reino Pitkänen ja Laboratoriohoitaja Sirpa Kotka. Opinnäytetyön ohjaajana toimii TtM, Lehtori Heidi Malava.

2 PROSTATA

Prostata on yksi miehen sukurauhasista ja se tuottaa yhdessä kivesten ja siemenrakkularauhasen kanssa siemennestettä. Prostatan toimintaan vaikuttavat miessukupuolihormonit eli androgeenit. Tärkein androgeeni on kivesten erittämä testosteroni. (Nienstedt ym. 2004, 436–438.) Hormonit stimuloivat eturauhasen toimintaa ja vaikuttavat mm. eturauhassolujen uusiutumiseen. Prostata on retroperitoneaalisesti sijaitseva päärynän muotoinen elin, joka ympäröi virtsaputkea, sekä virtsarakon kaulaa (kuva 1).

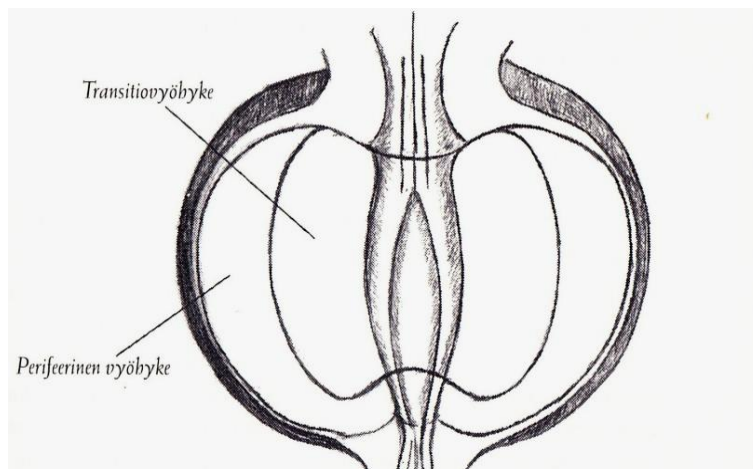


KUVA 1. Prostata (rauhanen, www.eturauhassyopa.info. Muokattu)

Anatomisesti eturauhanen voidaan jakaa neljään vyöhykkeeseen. Nämä vyöhykkeet ovat patologisille muutoksille merkityksellisiä alueita. Vyöhykkeet ovat sentraalinen, transitionaalinen, periuretraalinen ja perifeerinen vyöhyke. (Kujala 2012b, 800.) Perifeerinen eli ääreisvyöhyke kattaa noin 75 % eturauhasesta. Sentraalinen ja perifeerinen vyöhyke yhdessä edustavat suurinta osaa prostatasta. Suurin osa, eli 80–90 % eturauhasen syövästä alkaa prostatan perifeerisestä vyöhykkeestä. (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 435.)

2.1 Rakenne ja toiminta

Prostata on kooltaan aikuisella noin 4 cm pitkä ja painaa noin 20 g. Muodoltaan se on pyramidimainen ja sen kärki laskee lantion alapohjaan. Prostataa ympäröi sidekudoksinen peitinkalvo. Virtsaputki ja siemenheittotiehyet jakavat sen sivulohkoihin. Sivulohkot jaetaan transitiovyöhykkeeseen ja perifeeriseen vyöhykkeeseen (kuva 2). Takalohko sijaitsee peräsuolta vasten, josta se on tunnisteltavissa. Keskilohko jää virtsaputken ja siemenheittotiehyiden väliin ja etulohko on virtsaputken etupuolella. (Hervonen & Virtanen 2013, 35.)

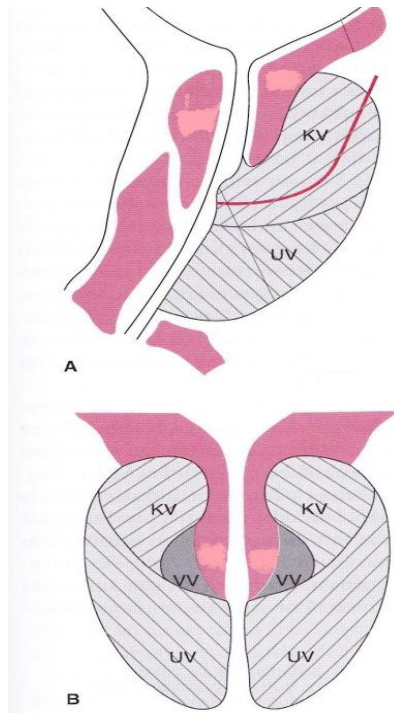


KUVA 2. Eturauhasen perifeerinen ja transitiovyöhyke (Norlén 2008, 25. Muokattu)

Mikroskooppisesti prostata voidaan jakaa neljään vyöhykkeeseen, jotka koostuvat erilaisista kudoksista. McNealin vyöhykejaon mukaan vyöhykkeet ovat etuvyöhyke, keskusvyöhyke, ulkovyöhyke ja välivyöhyke (kuva 3). Etuvyöhyke koostuu lihas- ja sidekudoksesta, keskus- ja ulkovyöhyke rauhaskudoksesta. (Hervonen & Virtanen 2013, 36–37).

Rauhaskudoksessa on noin viisikymmentä pientä erittävää rauhasta (Nienstedt, Hänninen, Arstila & Björkqvist, 2004, 438). Rauhaskudos tuottaa ja varastoi prostatan tuottamaa eritettä. Erite tuotetaan siemennestettä varten. Eritteen tehtävä on muuttaa geelimäinen siemenneste juoksevaan muotoon. Prostatan erite sisältää runsaasti hapanta fosfaasia. Tuotettu erite kulkeutuu laskutiehyitä pitkin virtsaputkeen, jossa se muodostaa 20 % siemennesteestä (Tammela 2013b, 285). Rauhasten välillä on sileää lihaskudosta ja sidekudosta eli stroomaa, jonka määrä vanhemmiten lisääntyy (Tammela 2013, 283).

Rauhassolukon erottaa stroomasta rauhasia ympäröivä kahden solukerroksen muodostama epiteeli (Hervonen & Virtanen 2013, 35).



KUVA 3. McNealin vyöhykejako. A) Sagittaalileikkaus B) Frontaalitaso. KV on keskusvyöhyke, UV ulkivyöhyke ja VV välivyöhyke (Hervonen & Virtanen 2013, 37. Muokattu)

2.2 Muutokset prostatassa

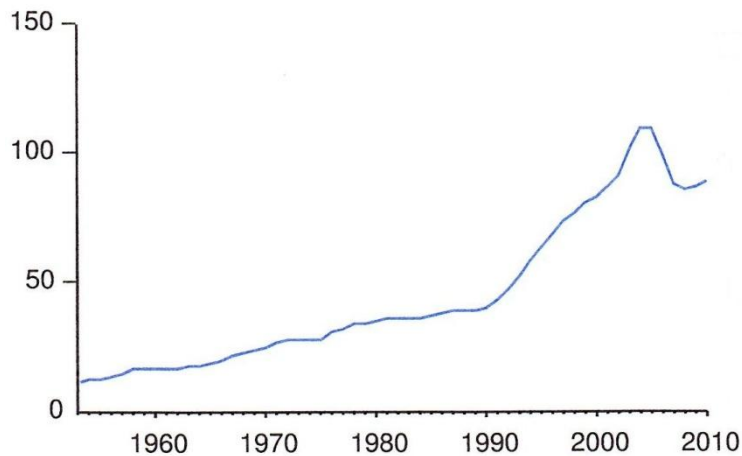
Mikroskooppisesti prostatassa voidaan todeta useanlaisia muutoksia. Opinnäytetyössä käsittelen yleisimpiä muutoksia, joita ovat adenokarsinooma, intraepiteliaalinen neoplasia eli PIN, ASAP (atypical small acinar proliferation), inflammaatio ja benigni hyperplasia.

2.2.1 Prostatan adenokarsinooma

Prostatan adenokarsinooma eli eturauhassyöpä on Suomessa nykyään toiseksi yleisin kuolemaan johtava syöpä miehillä. 98 % eturauhasen syöivistä on adenokarsinoomaa.

(Kujala 2012a, 804.) Eturauhasen syöpä kehittyy eturauhasen solujen alkaessa muuttua pahanlaatuisiksi.

Eturauhassyövän insidenssi eli ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa eniten kaikista syöpätapauksista. Eturauhassyöpää voidaankin Suomessa kutsua jo kansantaudiksi. Insidenssin kasvu on 1960-luvulta alkaen eksponentiaalista (kuva 4) ja löydöksen määrä on 12-kertainen vuoden 1960-lukuun verrattuna. (Nenonen & Lehtoranta 2010, 715–719.) Noin yksi kymmenestä miehestä sairastuu eturauhassyöpään. Obduktion perusteella on todettu yli 50-vuotiaista miehistä jopa puolella olevan diagnosoimaton eturauhassyöpä. Länsimaissa on miehellä 40 % riski saada prostatan adenokarsinooma elinaikanaan, kuoleman riskin ollessa vain 3 %.



KUVA 4. Eturauhassyövän ikävakioitu ilmaantuvuus /100 000 (NORDCAN 2013. Muokattu)

Ilmaantuvuus kasvaa 50 ikävuoden jälkeen ja keskimääräinen sairastumisikä on 70 vuotta. (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 434). Eturauhassyöpää todetaan erittäin harvoin alle 40-vuotiailla. Alle 60-vuotiaillakin sitä todetaan vain 5 %:lla. Arviolta 60 % eturauhassyövästä on paikallisia ja potilaiden viiden vuoden suhteellinen elossaololuku on 99,8 %. Kuolleisuus eturauhassyöpään johtuu usein sen myöhäisestä diagnosoinnista, vähäisten oireiden ja sijainnin vuoksi. Tämä johtaa usein myös eturauhassyövän metastasointiin (Kujala 2012a, 804). Metastasoituneiden eturauhassyöpien viiden vuoden suhteellinen elossaololuku on 46 %. (Sankila 2010, 6-7.)

Vuonna 2011 todettiin Suomessa 4719 eturauhassyöpätapausta. Keskimääräinen vuosittainen taso on noin 4700 diagnoosia. Ilmaantuvuus vuonna 2011 oli 85,6/ 100 000 ikävuotta kohden ja eturauhassyöpään menehtyneitä 886 miestä eli 18,8 % sairastuneista. (Suomen syöpärekisteri 2010.) Eturauhassyöpäpotilaiden suhteellinen elossaololuku on 92 % (Tammela 2013a, 261). Eturauhassyöpä on usein krooninen sairaus ja suurin osa miehistä joilla se todetaan, eivät kuole siihen vaan sen kanssa. Eturauhassyöpä on yleisin teollistuneissa länsimaissa ja korreloi elintason kanssa. (Tammela 2013a, 252). Yksi osasy eturauhassyöpien lisääntymiseen voi olla eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun eli benignin prostatahyperplasian lääkehoito, esimerkiksi finasteridilla, jonka suojissa syöpä voi ”salaa” kasvaa. Finasteridin käyttäjillä anatomian muuttuminen ja eturauhasen kutistuminen voi johtaa siihen, että syöpä ei löydy prostatabiopsiasta ennen kuin se on edennyt pidemmälle ja mahdollisesti metastasoitunut. Eturauhassyöpä metastasoituu herkästi luustoon ja maksaan. (Ruutu & Rannikko 2004, 525–527.)

Eturauhassyövän riskitekijöitä ovat henkilön ikä, etninen tausta, sukuhistoria etenkin lähisukulaisilla, sekä geneettinen variaatio androgeenin biosynteesissä ja metaboliassa. Ravinnon sisältämä runsas lihan ja rasvan käyttö lisää riskiä sairastua eturauhassyöpään (Kellokumpu-Lehtinen, Joensuu & Ruutu, 2010, 436). Perinnöllinen eturauhassyöpäalttius on vallitsevasti periytyvä. Eturauhassyövän syntyyn ja alttiuteen liittyy useita eri geenejä mm. HPC2/ELAC2 ja HPC1/RNASEL. Toisaalta geneettisen alttiuden etiologia on hyvin heterogeeninen. (Aittomäki, Kääriäinen, Mecklin & Oivanen, 2010, 71.) Pohjoismaisen kaksostutkimuksen mukaan eturauhassyöpäriskistä 43 % tulee suvusta (Tammela 2013a, 252).

Eturauhassyövällä ei ole tyypillisiä kliinisiä oireita. Ne ovat usein yhdenmukaisia benignin prostatahyperplasian kanssa, jossa virtasuihku heikentyy ja virtsaamistarve tiheytyy. Oireet voivat kuitenkin ilmentyä myöhemmin, sillä ne esiintyvät eri vyöhykkeillä eturauhasta. (Nenonen & Lehtoranta 2010, 715–719.) Luustokivut ovat yleinen syy haakeutua lääkäriin ja usein niiden syynä on eturauhassyövän luustometastaasit. Kliinisten oireiden ilmentyessä syöpä onkin usein edennyt pitkälle. Tämä kliinisten oireiden vähyys puoltaa PSA-arvon, etenkin kokonais-PSA:n ja vapaan PSA:n suhteen seuraamista ikääntyvillä miehillä.

Eturauhassyöpä edellyttää aina patologisanatomisen diagnoosin (PAD). Histopatologisesti tyypillinen prostatan adenokarsinoma on rauhasrakenteinen. Adenokarsinoomassa

eturauhassyöpäsoluilta puuttuu tyvisolukko ja basaalimembraani. Atypia tumissa vaihtelee, yhteistä niille on suurentuneet tumajyvässet. Etureuhasen adenokarsinoomissa on yleensä useita histologisia variantteja. (Kujala 2012a, 805.) Etureuhassyövälle annetaan myös TNM-luokitus, joka kuvastaa tuumorin kokoa, alueellisten imusolmukkeiden tilaa ja etäpesäkkeitä (Etureuhasen syöpä 2009).

Intraepiteliaalinen neoplasia eli PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) on invansiivisen prostatan adenokarsinooman alkumuoto ja riskitekijä. Ainoa tapa diagnosoida PIN, on prostatabiopsian histopatologinen mikroskopointi. (Kujala 2012a, 808–809). Etureuhasolujen atypia eli ASAP (atypical small acinar proliferation) on myös etureuhassyövän riskitekijä ja vaatii prostatan seuraamista uusilla prostatabiopsioilla (Käypä hoitosuositus 2007).

2.2.2 Prostatitiitti

Erilaiset prostatitiitit eli prostatatulehdukset ovat yleisiä sairauksia. Niiden diagnosointi on usein vaikeaa ja hoitojen tulokset huonot. Tulehdukset sijaitsevat useimmiten prostatan ulkovyöhykkeessä, ne kroonistuvat herkästi ja altistavat etureuhassyövälle. Miehellä virtsatieinfektio aiheuttaa prostatitiitin lähes aina. Tulehdus voi tulla myös peräsuolesta tai imu- ja verisuonia pitkin (Leskinen 2013, 276–277). Patologi löytää yli 90 %:ssa prostatanäytteitä tulehdussoluja. Kliiniset oireet todetaan vain osassa tapauksia. (Saarelma 2013.)

Prostatitiiteihin luetaan akuutit ja krooniset bakteeri-infektiot, krooninen prostatitiitti eli lantion krooninen kiputila, sekä oireeton prostatitiitti. Bakteeri-infektio todetaan 10 %:lla potilaista (Leskinen 2013, 275–276). Histopatologisesti tulehdukset havaitaan prostatan perifeeriseltä vyöhykkeeltä, kuten maligniteetitkin. Useat ja pitkäaikaiset tulehdukset aiheuttavat solutasolla atrofiaa. (Kujala 2012b, 800–801.)

2.2.3 Benigni Prostatahyperplasia (BPH Benign prostatic hyperplasia)

Benigni prostatahyperplasia eli hyvänlaatuinen etureuhasen liikakasvu on hyvin yleinen neoplasia miehillä (Tammela 2013b, 283). Prostata alkaa kasvaa kokoa noin 40-

ikävuoden tienoilla. BPH ei ole syöpää, eikä siitä sellaista yleensä kehitykään. Tosin se voi mahdollistaa salakavalan syövän kasvamisen, sillä kasvaimen havaitseminen vaikeutuu prostatan kasvaessa. BPH kohdistuu lähinnä transitiovyöhykkeen soluihin ja muodostaa suurentuneet sivulohkot, johtaan usein virtsaamisongelmiin kuten kerääntymis- ja tyhjennysongelmiin. Virtsaamisongelmat johtuvat virtsaputken litistymisestä ja ulosvirtausesteestä. Mikroskooppista benigniä prostatan hyperplasiaa esiintyy jopa 80 %:lla 60-vuotiaista. (Tammela 2013b, 283–284.)

Benigni prostatan hyperplastinen muutos ilmenee sekä epiteliaalisessa kudoksessa, että stroomassa aiheuttaen adenooman eli liikakasvuosan. Benigni prostatahyperplasia aiheuttaa PSA:n nousua veressä, mutta vähemmän kuin prostatan adenokarsinoomakudos. Varsinainen rauhaskudos työntyy pois benignin prostatahyperplasian alta ja puristuu sidekudoskapselia vasten, jolloin PSA:a vuotaa verenkiertoon. PSA-arvoa seuraamalla voidaan tarkkailla prostatamuutoksien kehittymistä. Prostatan benigni hyperplasia aiheuttaa PSA:n hidasta nousua ja nopeasti kehittyvä nousu prostatan adenokarsinoomaa. (Tammela 2013b, 283, 285–286.)

Liikakasvun aiheuttaa kivesten erittämä testosteronin aktiivinen metaboliitti (DHT), epätasapaino estrogeeni- ja androgeeniaktiivisuudessa. Benignin prostatahyperplasian oletetaan johtuvan myös ympäristötekijöistä kuten ravinnon laadusta (Perttilä 2013). Erotusdiagnostiikassa käytetään mm. tuseerauslöydöksiä ja prostatabiopsian histopatologisia löydöksiä. (Tammela 2013b, 285, 288–289.)

Prostatan benigniä hyperplasiaa voidaan hoitaa mm. lääkkeillä, höyläysleikkauksella (TURP), avoimella adenooman poistolla ja lämpöhoidoilla. Hoitomuoto valitaan oireiden, potilaan ja eturauhasen koon mukaan. (Tammela 2013b, 290–291.) Lääkkeenä voidaan käyttää mm. finasteridia, josta on tehty useita erilaisia tutkimuksia. Ruutu & Rannikko (2004) totesivat finasteridin vaikuttavan prostatan anatomian muuttumiseen siten, että mm. pienet ääreisvyöhykkeen lateraaliosan syövät voivat jäädä prostatabiopsian ulottumattomiin. Artikkelissaan he viittasivat tutkimukseen, jossa kuitenkin todettiin finasteridi-potilaiden eturauhassyöpäriskin pienenemän olevan 24,8 %. Johtopäätökseenään Ruutu & Rannikko (2004) totesivat, että finasteridi saattaa estää ns. kilttien syöpien kehittymistä ja kasvua, mutta seuloa esiin aggressiivisemmat eturauhassyövän muodot.

2.3 Prostatan tutkiminen

Yleistynyt käytäntö prostataoireiden tutkimisessa, kliinisen tutkimuksen lisäksi, on veren PSA-arvo, vapaan PSA:n osuus, pieni verenkuvat (B-PVK), alkalinen fosfataasi (P-AFOS) ja virtsan perustutkimus (Laboratoriokokeet 2013). Verenkuvat usein muuttuu maligniteeteissä, etenkin jos syöpä on levinnyt luustoon jossa verisolujen muodostus tapahtuu. Alkalinen fosfataasi kohoaa luustotaudeissa ja indikoi luustometastaaseja. Ensimmäinen kliininen tutkimus on tuseeraus peräsuolen kautta. Eturauhassyöpätutkimus tehdään prostatabiopsianäytteistä histologisin menetelmin (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 434–437).

2.3.1 PSA

PSA eli prostataspesifinen antigeeni on prostatan erittämä proteiini. Seerumin PSA:n määrittäminen on hyvin elinspesifinen, mutta ei kuitenkaan eturauhassyöpäspesifinen laboratoriotutkimus. PSA määritetään herkillä immunokemiallisilla menetelmillä seerumista kokonaismääränä ja vapaana (sitoutumattomana) proteiinina (Penttilä 2003, 200). Prostatan manipulointi, esimerkiksi tuseeraus, voi kasvattaa ohimenevästi PSA-arvoa, kuten prostatiitti ja benigni prostatahyperplasiakin, näissä harvemmin kuitenkaan yli 10 µg/l. Eturauhassyövässä prostatan normaalit rauhasrakenteet ja eturauhassyöpäsolujen solukalvot muuttuvat ja syövän vaurioittamat kudokset vuotavat PSA:a verenkiertoon, jolloin PSA:n seerumipitoisuus kohoaa. 20 % aktiivista hoitoa vaativista eturauhassyövistä eivät nosta PSA-arvoa yli viitealueen (Nenonen & Lehtoranta 2010). Tämä heikentää testituloksen luotettavuutta eturauhassyöpää epäiltäessä. Parhaiten eturauhassyövän riskiä kuvaa kokonais-PSA:n ja vapaan PSA:n suhde (taulukko1).

TAULUKKO 1. Vapaan PSA:n osuus ja eturauhassyövän todennäköisyys (Jousimaa, Alenius, Atula, Kattainen, Kunnamo & Teikari, 2012)

Vapaan PSA:n osuus, kun kokonais-PSA on välillä 4-10 µg/l (%)	Eturauhassyövän todennäköisyys %
0–10	56
10–15	28
15–20	20
20–25	16
yli 25	8

Vapaan PSA:n osuus laskee etenkin prostatan adenokarsinoomassa ja ratkaisevaa on kokonais-PSA:n ja vapaan-PSA:n suhteellinen osuus (Matlaga ym. 2003, 12–13). Kokonais-PSA:n viitearvot ovat ikäryhmittäin, sillä PSA-arvo suurenee iän ja eturauhasen kudoksen kasvun myötä (taulukko 2). Kokonais-PSA-arvo ja syövän todennäköisyys korreloivat keskenään (taulukko 3).

TAULUKKO 2. Kokonaisprostataspesifisen antigeenin normaalit viitearvot, ikäkaumin (Tammela 2013, 253)

Ikä	Määrä alle µg/l
40–49	2,5
50–59	3,5
60–69	4,5
70–79	6,5

Kohonnut PSA-arvo ei ole absoluuttinen syövän mittari, eikä se aina ole merkki eturauhassyövästä. Ennemmin tulisi seurata PSA-arvon nousua ja nousunopeutta (Nenonen & Lehtoranta 2010, 715–719). PSA:n nousunopeus yli 0,75 µg/l/v ennustaa eturauhassyöpää paremmin kuin kokonais-PSA (Jousimaa ym., 2012, 99–102).

TAULUKKO 3. PSA-pitoisuus ja eturauhassyövän todennäköisyys (Jousimaa ym. 2012)

Plasman kokonais- PSA- pitoisuus µg/l	Eturauhassyövän todennäköisyys %
0–2	1
2–4	15
4–10	25
yli 10	yli 50

Pelkän PSA-arvon perusteella tehtävä prostatabiopsia johtaa usein eturauhassyöpälöydöksiin, jotka eivät vaadi hoitoa tai aiheuta kuolemaa. Kun tehdään eturauhassyöpälöydös, joka ei lisää potilaiden kuolleisuutta tai aiheuta oireita, puhutaan yli diagnostiikasta. (Rannikko & Ruutu 2007, 2161–2164.) Yli diagnostiikka johtaa helposti potilaan ylihoitoon. Ylihoito ei ole kansantaloudellisesti kannattavaa, eikä potilaan elämänlaatua parantavaa. Ylihoito voidaan korvata ns. aktiiviseurannalla ja hoitoa annetaan vasta kun se on aiheellista. Suomen FinnProstata-tutkimusryhmä onkin liittynyt kansainväliseen eturauhassyövän aktiiviseurantatutkimukseen (PRIAS, Prostate Cancer Research International: Active Surveillance) (Rannikko & Ruutu 2007, 2161–2164). Tutkimustuloksia aiheesta saadaan myöhemmin tutkimuksen edetessä.

PSA-testien lisäksi voidaan tehdä PCA3-geenitesti. PCA3-testi on virtsasta tehtävä eturauhassyöpägeenin lähettiRNA-tutkimus. Tätä voidaan käyttää etenkin silloin kun PSA-arvo on koholla, mutta prostatabiopsianäytteet ovat adenokarsinooman osalta negatiiviset. Testitulokset korreloi mahdollisen eturauhassyöpäkasvaimen koon ja eturauhaskapselin läpikasvun kanssa. (Tammela 2013a, 253–254.) Kirjallisuuskatsauksessaan Taari, Hotakainen, Saijonkari, Grahn ja Leipälä (2010) toteavat PCA3-testin olevan spesifisyydeltään yli 70 % ja herkkyiden 50 % luokkaa. Toisin kuin PSA-arvo, PCA3 ei koho eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa. Testin herkkyys on parempi kuin PSA-kokeen, mutta yksinään se ei ole riittävä eturauhassyövän diagnoosiin tai sen poissulkuun. (Taari ym., 2010, 1627–1628.)

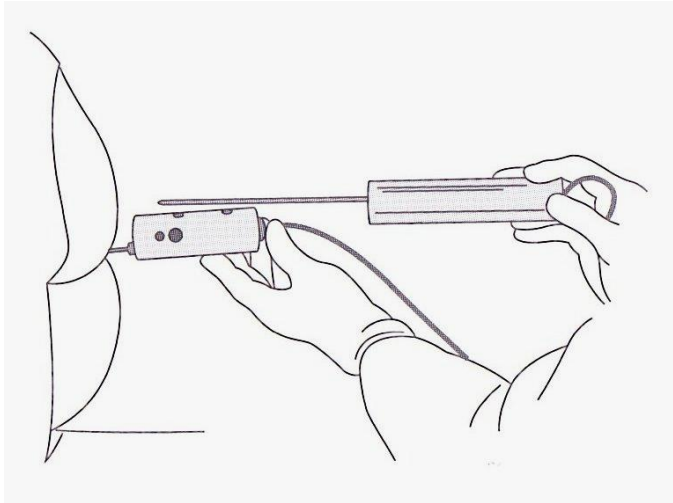
2.3.2 Tuseeraus ja kaikukuvaus

Tässä yhteydessä tuseerauksella tarkoitetaan prostatan palpointia eli tunnustelua peräsuolen kautta (tuseeraus per rectum TPR). Tuseerauksessa tunnustellaan prostatan kokoa, symmetrisyyttä, mahdollisia kovettumia, kyhmyjä ja aristavuutta. (Tammela 2013a, 253.) Prostatan tuseerauserkkyys on hyvä sillä sen erottaa peräsuolesta vain ohut peitinkalvo ja sidekudos (Hervonen & Virtanen 2013, 35). Perusteellisen tuseerauksen merkitys eturauhassyövän löytämiselle on suuri diagnoosia tehdessä. Vuosittaisella tuseerauksella voidaan seurata muutoksia prostataassa. Vuonna 1998 todettiin että pelkkä tuseeraus on kuitenkin hyvin epätarkka menetelmä eturauhassyövän löytämiselle. (Matlaga ym. 2003, 12–19.)

Prostatan kaikukuvaus eli TRUS (transrectal ultrasound) on kuvantamismenetelmä, jolla selvitetään prostatan koko, muoto ja kaikurakenne. Sen avulla voidaan tunnistaa prostatan eri vyöhykkeet, virtsaputki ja siemenheittotiehyet (Käypä Hoito-Suositus 2007). Transrektaalilla ultraäänitutkimuksella ei voida kuitenkaan poissulkea eturauhassyöpää. Yksinään se on hyvin epäspesifinen tutkimus eturauhassyöville. (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 436.) Kaikukuvauksen avulla pystytään ottamaan prostatabiopsiat tarkasti halutuista kohdista.

2.3.3 Prostatabiopsia

Prostatabiopsia tehdään tarvittaessa ja kun halutaan tutkia onko potilaalla eturauhassyöpää. Peräsuolen kautta tehtävässä eli transrektaaliossa, ultraääniohjatussa näytteenotossa (TRUS), otetaan biopsioita prostatan eri lohkoista (kuva 5). Peräsuolen kautta tehtävällä ultraäänitutkimuksella voidaan myös nähdä, onko potilaalla benigniä prostatahyperplasiaa ja/ tai sen koko ja kasvualue. (Punnen & Nam 2009, 193.) Prostatabiopsia tekniikkana on hyvin siedetty ja nopeasti tehtävä tutkimus, joka harvoin johtaa vaikeisiin haittavaikutuksiin. Toisinaan on ilmennyt rektaalivuotoa, hematuriaa, prostatiittia ja urosepsistä. (Punnen & Nam 2009, 195).



KUVA 5. Koepalan ottaminen prostatasta (Tammela 2013a, 254. Muokattu.)

Prostatabiopsian indikaatioita ovat ikäsidonomainen PSA-arvo, vapaan PSAn osuus, jatkuvasti kohoava PSA-arvo, PSA-tiheys, tuseerauslöydös eli malignisuspektialue sekä aiemmin tehty PIN-/ ASAP-löydös. Transrektaalinen ultraääniohjattu biopsioiden ottaminen on lisännyt todennäköisyyttä löytää syöpä ja se on ainoa tapa tehdä eturauhas-syöpädiagnoosi. 1991 otettiin käytännöksi prostatabiopsian tekeminen yksin PSA-arvon ylittyessä 4.0 ng/ml. Määritettäessä PSA:a ja vapaata PSA:a on todettu, että vapaan PSAn osuus on pienempi prostatasyöpäpotilailla. Tuserauslöydös on ehdoton indikaatio prostatabiopsian ottamiselle. PIN- ja ASAP-muutokset ovat premaligneja eturauhasen muutoksia. Nykyinen tieto osoittaa, että histopatologinen PIN-löydös johtaa jopa 79 %:lla potilaista prostatan adenokarsinomaan. Histopatologinen ASAP-löydös johtaa syöpään jopa 49 %:lla potilaista. (Matlaga ym. 2003, 12–19.)

Prostatabiopsiat otetaan prostatakudoksesta jousella varustetulla neulan laukaisumekanismilla, puristamista välttämällä. Kudoksen puristus voi johtaa artefaktiin ja kudostalouden muutokseen. Kudoksen fiksointi on tärkeä osa näytteenottoa ja prostatabiopsiat tulee välittömästi laittaa fiksaatiiviin, jotta niiden kudostalouden rakenteet säilyvät mahdollisimman alkuperäisinä. Fiksaatiivina käytetään sairaalassa sovittua ainetta, useimmiten 10 %:sta puskuroitua formaliinia. Prostatabiopsianäytteitä otettaessa tulee huomioida histopatologisen tutkimuksen preanalyttisten virheiden välttämistä, kuten esimerkiksi näytteen vaurioitumista, liian pientä näytemäärää ja väärää näytteenottoa. Tärkeää on myös oikea fiksaatiivi, näytteen oikea kuljetus laboratorioon ja riittävät esi- ja lähetetiedot. (Aho 2006, 45.)

Prostatabiopsianäytteen ottamiseen käytetään läpimitaltaan 1,2—1,6 millimetrin leikkaavaa neulaa. Neulan koko määrittelee näytteen patologisesti karkeaneulanäytteeksi. Näyteneulan koko on pääsääntöisesti 18 Gauge x 200mm. Kahdessa tutkimuksessa verrattiin 16 Gaugen ja 18 Gaugen neulaa toisiinsa, suhteuttaen näytteen laatu ja potilaalle koituvat haitat. Tutkimukset osoittivat näytteiden olevan histopatologisesti laadukkaimpia käytettäessä paksumpaa 16 Gaugen neulaa. Potilaalle aiheutuvat haitat ja kivunkokemukset eivät tästä kasvaneet. (Inal, Öztekin, Uğurlu, Kosan ym. 2012, 98.)

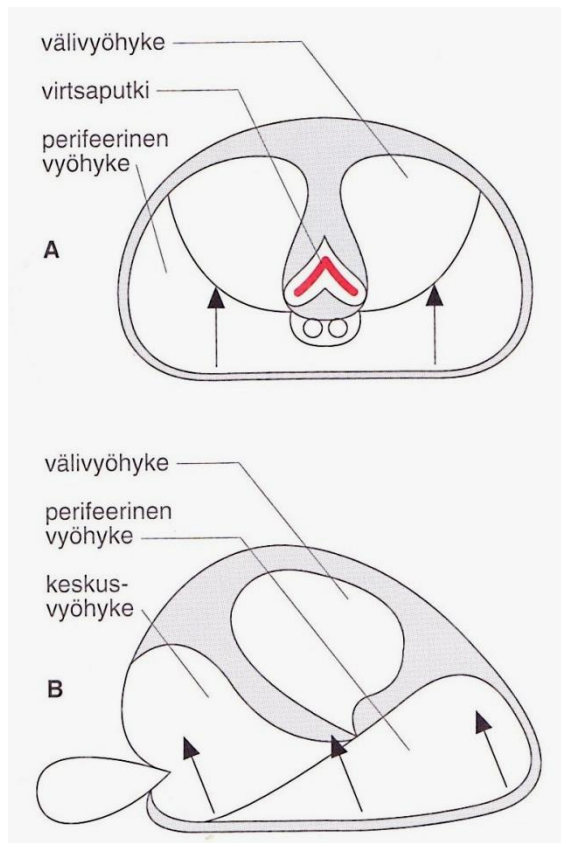
Vuonna 1989 otettiin käyttöön ensimmäinen systemaattinen biopsiatekniikka, sekstanttitekniikka. Sekstanttitekniikassa otetaan prostatabiopsioita kolme kummastakin lohkos- ta ja se on ollut ”kultainen ohje” urologien keskuudessa, kunnes uudempia tekniikoita on kehitelty. Sekstanttitekniikan ongelma on ollut kuitenkin sen todennäköisyys löytää adenokarsinoomakudos prostatasta, sillä vääriä negatiivisia löydöksiä ilmeni olevan jopa 30 %:a. (Matlaga ym. 2003, 13.)

Viimeisen vuosikymmenen aikana on ollut maailmanlaajuisesti useita erilaisia tekniikoita prostatabiopsioiden tekemiseen. Erilaisten prostatabiopsiatekniikoiden tavoitteena on löytää mahdollinen adenokarsinooma prostatasta. Tekniikat eroavat toisistaan biopsiamäärältä ja ottokohdalta. Näytteiden tulisi edustaa prostatan etu-, keskus- ja ulkovo- vyöhykettä. (Matlaga ym. 2003, 14; Dimenstein 2009, 108.) Wienissä tehdyssä tutki- muksessa todettiin, että paras syövän löytymistodennäköisyys saadaan valitsemalla tek- niikka ja biopsiamäärä potilaan iän ja prostatakoon perusteella (Thrasher 2006, 419– 420). Artikkelissaan Inal ym. (2008) toteavat prostatabiopsiatekniikoista olevan paljon keskustelua urologien keskuudessa. Biopsiamäärästä ja -tekniikoista on useita eri tutki- muksia ja niiden tulokset ovat kiisteltyjä käytännön työssä. Useimmat protokollat suo- sittelevat nykyään prostatabiopsioiden suuntautuvan lateraaliseen perifeeraaliseen vyö- hykkeeseen. (Punnen & Nam 2009 s. 192–199; Patel, Jones, Zhou, Schoenfield & Ma- gi-Galluzzi 2007, 355.) Yleisin nykyinen käytäntö on ottaa potilaalta 10–12 biopsianäy- tettä (McCormack ym., 2012, 97; Lundstedt 2013).

European association of urology (EAU) ohjeistaa ottamaan prostatabiopsianäytteitä vä- hintään kahdeksan, mutta enintään kaksitoista kappaletta. EAU:n mukaan sekstanttitek- niikan näytemäärä on riittämätön ja kahtatoista prostatabiopsiaa suurempi määrä taas ei lisää syövän löytymistodennäköisyyttä (Guidelines on prostate cancer 2012, 18; Sur, Borboroglu, Roberts & Amling, 2004, 131). Otettava prostatabiopsiamäärä tulisi määrit-

tää potilaskohtaisesti ja malignisuspektialueista tulisi aina ottaa näytteitä. (Guidelines on prostate cancer 2012.)

Eräs tutkimus osoitti useimpien prostatasyöpien alkavan prostatan dorsaaliosan kärjen perifeerivyöhykkeeltä, jolloin perifeerisen vyöhykkeen prostatabiopsiat ovat merkityksellisimpiä syövän löytämiseen ja seurantaan (Punnen & Nam 2009, 195). Tällöin syöpäkudos voi myös tuntua kyhmyinä tuseerauksessa. Vain noin 15–25 % eturauhassyövästä esiintyy transitionaalisessa vyöhykkeessä ja ovat usein sattumalöydöksiä (Kujala 2012a, 804). Punnen & Nam (2009) myös kirjoittavat artikkelissaan syövän löytymisen olevan 81–95 %:a todennäköisempää, jos näytteenottotekniikka ja biopsiamäärä on suhteutettu prostatan kokoon ja näytteet on otettu lateraalisuunnassa perifeerisestä vyöhykkeestä (kuva 6).



KUVA 6. Koepalojen otto: A) prostata poikittaissuunnasta B) prostata pitkittäissuunnasta, nuolet kuvaavat biopsianeulan kulkua. (Tammela 2013a, 254. Muokattu.)

2.3.4 Histopatologia

Histopatologia tarkoittaa sairauksien aiheuttamien kudosuutosten tutkimista histologisista leikkeistä mikroskooppisesti. Histopatologinen prosessi käsittää kaksi eri vaihetta. Ensimmäisessä eli teknisessä vaiheessa kudisleike valmistetaan ja värjätään. Toisessa eli analyttisessä vaiheessa patologi tekee johtopäätökset ja diagnoosin histokemiallisesti värjätyistä prostatabiopsianäytteistä. Värjätyistä prostatabiopsioista ilmenee solujen koko, muoto ja tumarakenne (Franssila 2010, 82).

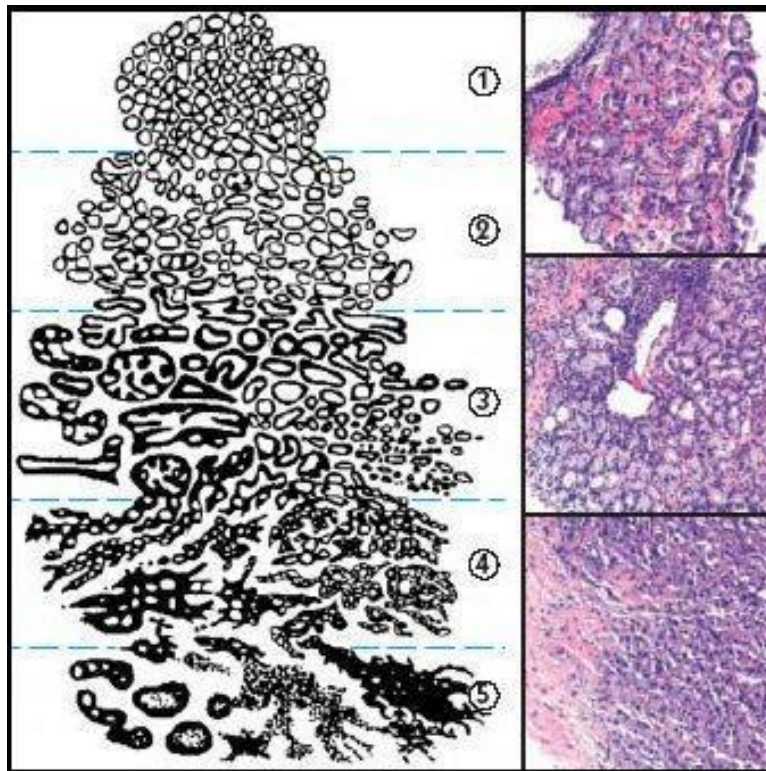
Sairauksien aiheuttamat kudus- ja solumuutokset näkyvät kudisleikkeissä normaalista kudusmorfologiasta poikkeavina. Erilaiset tautitilat aiheuttavat lukuisia erilaisia muutoksia kudusmorfologiassa ja niiden tunnistaminen, sekä morfologinen diagnosointi ovat oleellinen osa taudin hoitoa ja hoidon ennustetta (Rantala & Lounatmaa 1998, 78). Patologis anatomisen diagnoosin prostabiopsiasta antaa patologi. PAD on osittain subjektiivinen, sillä näytteessä ei ole mitattavia arvoja, vaan diagnoosi perustuu patologin tietoihin ja kokemukseen. Prostatabiopsian tulkitseminen on haastavaa näytteen niukuudesta ja huonosta laadusta johtuen (Franssila 2010, 82–83). Diagnoosia tehdessä on hyvä muistaa, että prostatabiopsiat edustavat vain pientä osaa prostataa, eikä niistä pysyviä tulkitsemaan syöpäkasvaimen tilavuutta. (Kujala, 2010.) Tulkintaongelmat kasvavat näytteen laadun huonontuessa. Harvinaista on kuitenkin väärä maligni-diagnoosi tai väärä benigni-diagnoosi. Epäselvissä tapauksissa patologit usein konsultoivat toisiaan. (Franssila 2010, 85; Kujala 2010, 27.) Prostatabiopsioista voidaan havaita useita erilaisia muutoksia, joista tärkein on prostatan adenokarsinooma.

Eturauhassyövän eli prostatan adenokarsinooman diagnosoinnissa käytetään Suomessa WHO-luokitusjärjestelmää ja Gleason-pisteytystä. WHO:n luokitusjärjestelmän mukaan arvioidaan muutoksen pahanlaatuisuusaste (gradus), kasvaimen tarkka tyyppi ja levinneisyys (stage) (Roberts & Joensuu 2010, 76). WHO:n luokituksella saadaan seitsemän erilaista gradusta, huomioiden histologinen löydös (pisteet 0–4) ja tuma-atypia (pisteet 1–3). WHO:n luokituksen kliininen merkitys eturauhassyövässä on nykyään pienempi kuin Gleason-pisteytyksen (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 435).

Gleason-luokituksen perusteena on prostatan rauhasarkkitehtuuri ja sytologisen atypian aste (Martikainen 2001, 4393–4397). Gleasonin pisteytyksessä eli erilaistumisluokituksessa huomioidaan kasvaimen rauhasarkkitehtuurin lisäksi syövän heterogeenisyys (ku-

va 7). Gleason-pisteet jakautuvat viiteen morfologiseen tyyppiin, jossa näytteistä määritetään yleisin eli vallitseva syöpätyyppi ja toiseksi yleisin eli väistynyt tyyppi. Väistynyt tyyppi edustaa vähintään 5 %:a kasvaimen alasta. Gleasonin kokonaispisteet saadaan laskemalla yhteen yleisimmän kasvaintyyppin ja väistynän kasvaintyyppin pisteet (2-10) (kuva 8).

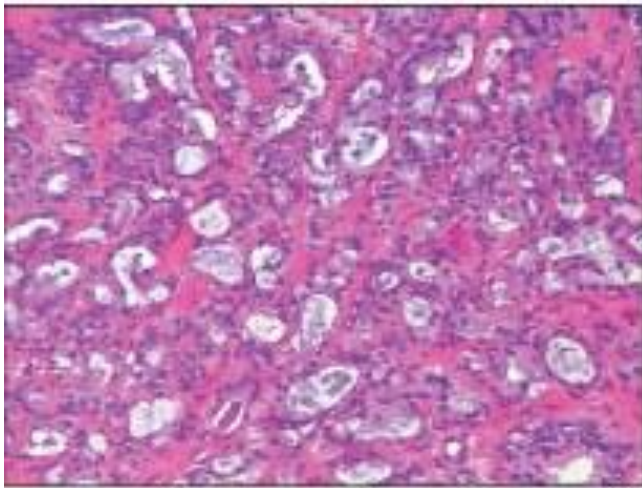
Gleason-pisteytyksen yksi tarkoitus ilmentää syövän prognoosia eli ennustetta. Sen rooli on keskeinen, arvioitaessa yksittäisen potilaan eturauhassyöpää (Leppilähti, 2010). Eturauhassyövän hyvä ennuste tarkoittaa syöpäsolujen olevan hyvin erilaistuneita eli morfologisesti lähempänä alkuperäissoluja. Gleason-pistesummaltaan alle viiden jäävää muutosta ei tulisi raportoida, ylidiagnosoinnin vuoksi. (Boccon-Gibod, van der Kwast, Montironi, Boccon-Gibod & Bono, 2004, 177–181.)



KUVA 7. Gleason-pisteytyks (www.prostate-cancer.org. Muokattu).

Vaikka näyteala on pieni prostatabiopsiassa, tutkimuksissa on huomattu, että Gleasonin pisteytyks antaa kohtalaisen hyvän arvion eturauhassyövän laadusta. Eräässä tutkimuksessa verrattiin prostatabiopsiatulosta radikaaliprostatektomiaresekaatin eli kokonaisen prostatan tuloksiin. (Martikainen 2001, 4393–4397.) On myös todettu prostatabiopsian

Gleason-pisteytyksen olevan todennäköisesti eturauhassyöpää aliarvioiva. Gleason-pisteytyksen ja WHO:n luokituksen tekoa hankaloittaa prostatan adenokarsinooman pieni osuus prostatabiopsianäytteissä, eivätkä tulokset välttämättä korreloi syövän todellisen tilavuuden kanssa. Prostatabiopsianäytteestä on helpompi tehdä vallitsevan tyypin pisteytys kuin väistyvän tyypin pisteytys, joka vaikuttaa Gleasonin kokonaispisteisiin. Rajatapauksissa tulisikin käyttää vain vallitsevan tyypin pisteitä. Erityisen vaikeaa pisteytys on matala-asteisen prostatan adenokarsinooman tapauksessa. Martikaisen (2001) mukaan yksi Gleason-pisteytyksen haasteista on tulkintaongelma patologioiden välillä. Tuloksena on usein prostatabiopsian aligradeeraus. Gleason-pisteytys riippuu paljon patologin kokemuksesta ja kokenut uropatologi on paras diagnoosin teossa (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2010, 435).

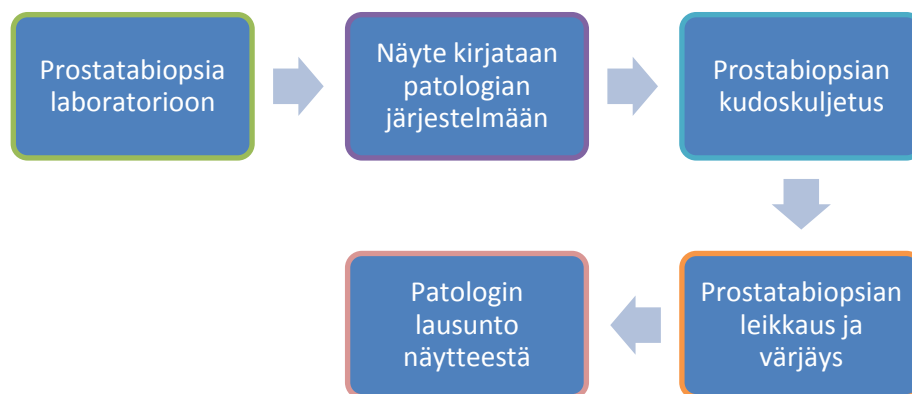


KUVA 8. Eturauhasen adenokarsinooma prostatabiopsianäytteessä. Gleason-luokka 7 (3+4). Kymmenkertainen suurennos (www.cancernetwork.com. Muokattu.)

3 PROSTATABIOPSIAN HISTOLOGINEN TUTKIMUSPROSESSI

Prostatabiopsianäytteet saapuvat laboratorioon fiksatiivissa. K-S ks:ssa käytäntönä on ottaa biopsiat kahteen eri purkkiin. Yhdessä purkissa on yhden lohkon näytteet ja ne on kerrottu lähetetiedoissa. Näytteitä otetaan kuusi yhdestä lohkosta, eli 12 yhteensä. (Lundstedt 2013.) Myös suspektialueista otetaan näytteet. Esi- ja lähetetietojen tulee olla täydelliset, jotta diagnoosi voidaan tehdä. Näytteen kulku laboratoriossa on kuvattu kuviossa 1.

Histologian perusmenetelmä on parafiinitekniikka, jota käytetään Keski-Suomen Keskusairaalan prostatabiopsianäytteille. Parafiiniseos on pitkä hiili-vetyketju, joka kuumennettaessa 40–70° asteeseen sulaa juoksevaksi. Parafiinin ominaisuuksia käytetään hyödyksi valussa. Korkeassa lämpötilassa sulava parafiini on usein kovempaa kuin alhaisemmassa lämpötilassa sulava. (Bancroft & Gamble 2008, 87.)



KUVIO 1. Prostatabiopsian kulku laboratoriossa.

3.1 Fiksaatio

Fiksoinnin tarkoituksena on prostatabiopsiakudoksen morfologian säilyttäminen mahdollisimman alkuperäisenä, bakteerien tappaminen ja kudoksen autolyysin estäminen (Rantala & Lounatmaa 1998, 65). Fiksatiivilla pyritään säilyttämään myös kudoksen molekyyliarakenteet mahdollisimman muuttumattomana. Fiksatiiveja on useita erilaisia ja sen valinta on yleensä kompromissi, joka perustuu kudoksesta haluttuun tietoon. Eni-

ten käytetty fiksaatiivi on formaldehydin vesiliuoksen 10 %:nen laimennos. Puskuroitu formaliini tunkeutuu kudoksiin hyvin stabiloiden kudoksien molekyyliisidoksia. (Rantala & Lounatmaa 1998, 65.) Biopsianäytteille on saatavilla myös eosiinilla värjättyjä fiksaatiiveja, joiden tarkoitus on edesauttaa biopsian jatkokäsittelyä.

3.2 Kudoskuljetus

Kudoskuljetus on näytteen kudosprosessointia, joihin kuuluvat seuraavat vaiheet: vedenpoisto, kirkastus ja parafiinin imeytys. Jokaisen vaiheen toteuttaa määrätty liuos ja tarkkaan valittu käsittelyaika. (Bancroft & Gamble 2008, 83–84.) Kudoskuljetuksen on tarkoitus saattaa näyte muotoon, jollaisena se voidaan lopulta leikata leikkeiksi objektilaseille. Fiksoituneen prostatabiopsianäytteen prosessi alkaa veden poistolla eli dehydrioinnilla. Näyte käsitellään nousevalla alkoholisarjalla ja liuottimilla, joiden tarkoitus on poistaa kudoksesta sekä fiksaatiivi, että vesi. Parafiinin saamiseksi kudokseen tarvitaan väliliuotin, joka menee kudokseen, korvaten alkoholin. Tällöin parafiinin tulee olla liukoinen väliliuottimeen. Yleisin käytetty väliliuotin on ksyleeni. Se ottaa kudoksessa alkoholin paikan ja korvautuu hyvin parafiinilla. (Rantala & Lounatmaa 1998, 65.) Ksyleeni myös kirkastaa kudoksenäytteen, tehden siitä läpikuultavan. Parafiini kovettaa kudoksen ja toimii tukimateriaalina. Kudoskuljetus on helppoin tehdä muovisessa näyte-kasetissa, jossa on näytteen identifiointitiedot (Rantala & Lounatmaa 1998, 65).

Saapuneet prostatabiopsianäytteet asetetaan kudoskuljetuskasettiin, joka sisältää näytteen identifiointitiedot, pitää näytteen paikallaan kudoskuljetusprosessin aikana, toimii kantana ja mikrotomikiinnikkeenä näyteparafiiniblokille. (Rantala & Lounatmaa 1998, 68).

3.3 Valu ja leikkaus

ERSPC eli The European Randomised Study of screening for Prostate Cancer:n mukaan prostatabiopsia tulisi valaa kukin yksittäiseen blokkiin., mutta käytännössä tämä on hyvin työlästä laboratoriolle. Niinpä vakiintunut käytäntö ja minimivaatimus ERSPC:n mukaan on valaa yhden lohkon prostatabiopsianäytteet samaan blokkiin. Suspektialueen biopsiat tulee valaa omaan blokkiin. Urologeille on tärkeää tieto siitä, kummassa loh-

kossa prostataa syöpä esiintyy. Näytteet tulee siis identifioida hyvin. Prostatabiopsioilla on tapana mennä kiemuralle fiksatiivissa, jota voidaan pyrkiä estämään laittamalla näytteet ennen kuduskuljetusta kahden nylon-tyynyn väliin. Näytettä oikaisemalla ja venyttämällä ennen fiksatiivin laittoa sen kiemuraisuus vähenee, mikä voi johtaa jopa 7 % parempaan syövän löytymistodennäköisyyteen (Bostwick & Meiers 2008, 473). Valaessa on huomioitava että biopsiat eivät mene päällekkäin tai lomittain parafiiniblokkiin. Kaikkien näytteiden tulee olla edustettuina. (Van der Kwast, Lopes, Santonja, Pihl, Neetens, Martikainen, Di Lollo, Bubendorf, Hoedemaeker & ERSPC, 2003, 337.)

Kuduskuljetuksen jälkeen prostatabiopsianäyte valetaan sulaan parafiiniin, käyttäen metallista muottia (kuva 9). K-S ks:ssa käytetään käsinvaluumenetelmää (kuva 10). Näytteet tulee saada mahdollisimman suoraan ja kiinni muotin pohjaan, jolloin leikkauspinnaksi tulee näyte. Kanneksi metallimuotille tulee kuduskuljetuksessa käytetty kasetti, joka toimii samalla mikrotomin kiinnitystukena. Kun metallimuotti jäähdytetään kylmälustalla (kuva 11), parafiini kovettuu ja syntynyt parafiiniblokki irtoaa muotista. (Rantala & Lounatmaa 1998, 68.)



KUVA 9. Valussa käytettävä metallimuotti. (Kuva: Eevi Mero 2013)

Prostatabiopsiat tulee saada samaan tasoon parafiinia, tällöin näytteitä menee hukkaan mahdollisimman vähän ja niitä riittää mahdollisiin jatkotutkimuksiin, esimerkiksi immunohistokemiaan.



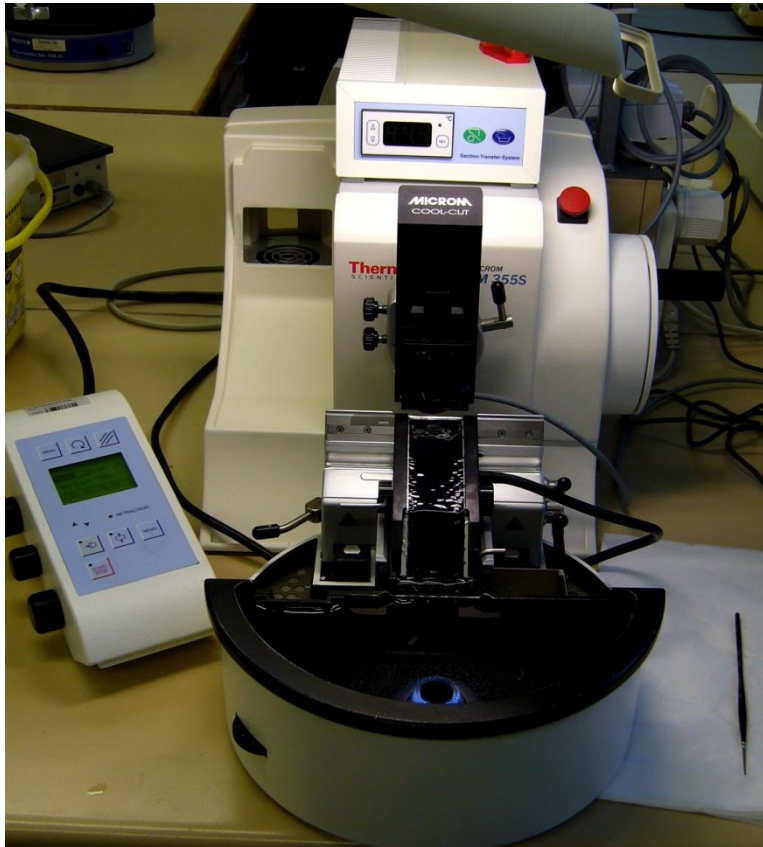
KUVA 10. Thermo Scientific- käsivaluuautomaatti. Vasemmalla jäädytyslevy. Oikealla valuupiste ja kuumalevyt. (Kuva: Eevi Mero 2013)



KUVA 11. Valettu näyteblokki kylmälevyllä kovettumassa. (Kuva: Eevi Mero 2013)

Leikkeiden teko prostatakudoksenäytteestä tapahtuu liuku- tai rotaatiomikrotomilla (kuva 12). Leikepaksuus on riippuvainen näytteestä, mutta tarkoituksena on saada mahdollisimman ohuita, ehjiä, rypyttömiä ja tasalaatuisia leikkeitä, joissa olisi yksi tai kaksi solutasoa. Kahden tai kolmen solutason leikkeet vaikeuttavat diagnosoimista ja johtavat näytteen ylivärjäytymiseen, tällöin tumia on vaikea erottaa näytteestä (Bostwick & Meiers 2008, 472). Ennen leikkausta parafiiniblokki jäädytetään kylmälevyllä, joka edesauttaa tasaisten leikkeiden leikkaamista. Prostatakudospinta höylätään tasaiseksi esiin, ennen varsinaisten leikkeiden tekoa. Prostatabiopsialeikkeet laitetaan pensselin

avulla ensin huoneenlämpöiseen vesihauteeseen ja sitten oikeenomaan 45°C:n vesihau- teeseen. Vesihau-teelta oienneet prostatabiopsialeikkeet siirretään objektilasille, sen jäl- keen kuivumaan ja kiinnittymään lämpölevylle. (Rantala & Lounatmaa 1998, 69.) K-S ks:n patologian laboratoriossa on käytäntönä leikata näytteet kahdesta tasosta värjättä- väksi ja säilyttää yksi lasi immunohistokemiallisia tutkimuksia varten. Immunohistoke- miallinen värjäys tehdään patologin pyynnöstä.

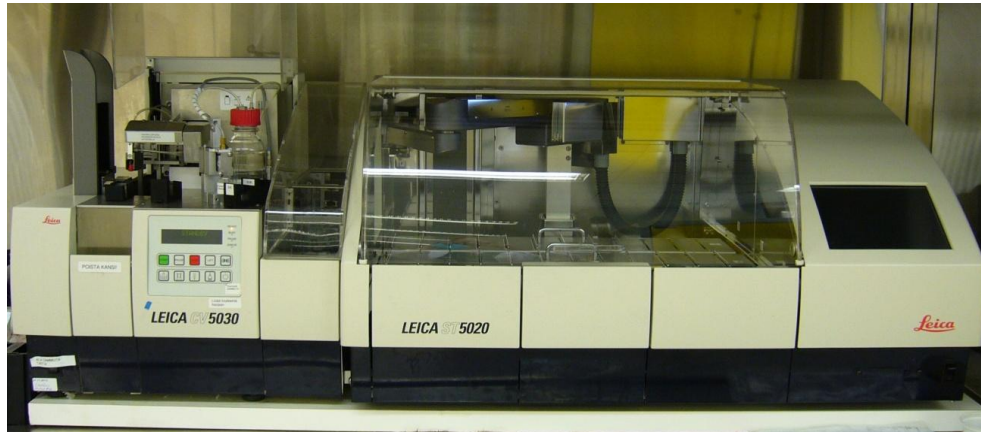


KUVA 12. Thermo Scientific- rotaatiomikrotomi. (Kuva: Eevi Mero 2013)

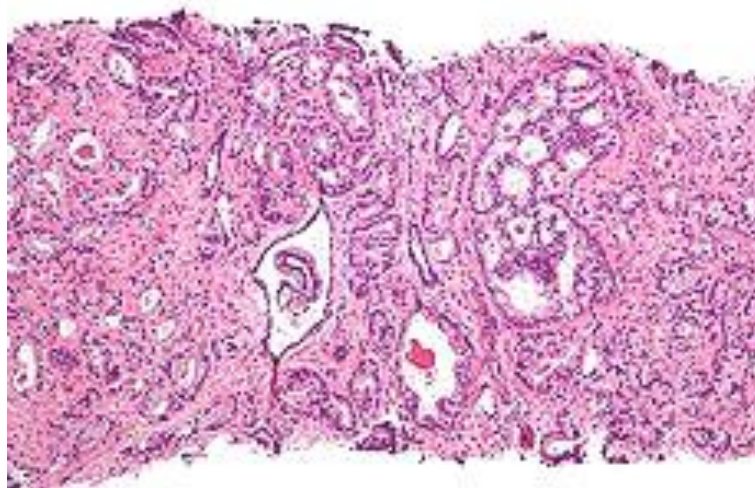
3.4 Prostatabiopsioiden histologinen värjäys

Värjäämättömän prostatabiopsianäytteen taitekerroin on lähes sama kuin objektilasin, joten ilman värjäystä soluja ei voida erottaa objektilasilta (Rantala & Lounatmaa 1998, 72). K-S ks:n patologian osastolla prostatabiopsianäytteille tehdään aina hematoksyliini- eosiinivärjäys (HE) värjäysautomaatilla (kuva 13). HE-värjäys on yleisin ja käytetyin kudosten perusvärjäys, jossa hematoksyliini toimii tumavärinä ja eosini vastavärinä,

värjäten sytoplasman ja tukikudoksen (kuva 14). Väriaineet sitoutuvat kudoksiin erilaisilla kemiallisilla reaktioilla. (Rantala & Lounatmaa 1998, 73–75.)



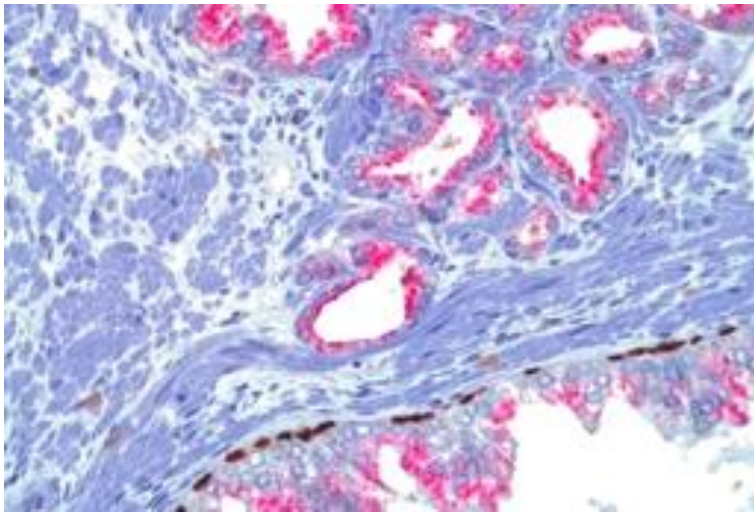
KUVA 13. Leica-värjäysautomaatti. (Kuva: Eevi Mero 2013)



KUVA 14. Prostatabiopsian adenokarsinooman Hematoksyliini-Eosiini-värjäys (www.wikipedia.org. Muokattu).

Prostatabiopsioille on K-S ks:n patologian laboratoriossa käytössä immunohistokemiallinen värjäys, rasemaasi(AMACR)/ p63-kaksoisvärjäys, jolla päästään tarkempaan diagnoosiin etenkin epäselvissä tapauksissa (kuva 15). Immunohistokemiallisesti voidaan osoittaa syöpäsoluiksi epäiltyjen sytoplasmasta AMACR-antigeeni (α -metyyliasiyyli-CoA rasemaasi) ja samalla osoittaa, että näiden solujen muodostamissa rauhasissa ei ole basaalisoluja p63-antigeenin suhteen positiivisina (Arvilommi, 2011).

Molekyylipatologisin menetelmin voidaan tutkia HPC2/ELAC2- ja HPC1/RNASEL-geenien mutaatioita eturauhassyövän diagnoosissa ja hoitolinjojen valinnoissa. HPC2/ELAC2-geenin mutaatioilla on osoitettu olevan merkitystä eturauhassyövän synnyssä väestötasolla, mutta muutosten vaikutukset HPC1/RNASEL-geenissä ovat edelleen kyseenalaisia. (Rökman 2004, 3–4.) HPC2/ELAC2-geenin mutaatioilla on löydetty yhteys eturauhassyövän riskin kasvamiseen (Wang, McDonnell, Elkins, Slager, Christensen, Marks, Cunningham, Peterson, Jacobsen, Cerhan, Blute, Schaid & Thibodeau, 2001, 6494). Molekyylipatologisilla tutkimuksilla toivotaan olevan hyötyä mm. hoitoihin huonosti reagoivien eturauhassyöpien hoidossa.



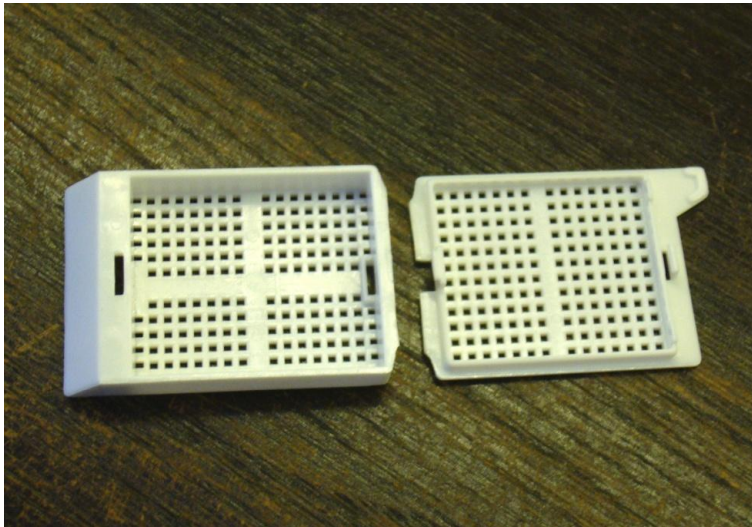
KUVA 15. Eturauhassyöpä AMACR/ p63- värjäys. AMACR- alueet näkyvät punaisena ja p63-alueet ruskeana (www.epshp.fi. Muokattu)

4 KUDOSKULJETUSKASETIT

Prostatabiopsianäytteen kuduskuljetuksessa, valussa, leikkaamisessa ja säilytyksessä tarvitaan kuduskuljetuskasetteja (Rantala & Lounatmaa 1998, 68). K-S ks:n patologian osasto käyttää prostatabiopsioiden teossa Sakuran Tissue-Tek®-kasetteja. Prostatabiopsianäytteet laitetaan kasetin sisälle kuduskuljetukseen, valussa kasetti toimii parafiiniblokin kantana ja mikrotomissa kiinnitystukena. Kasetti sisältää myös näytteen identifiointitiedot.

4.1 Käytössä oleva menetelmä

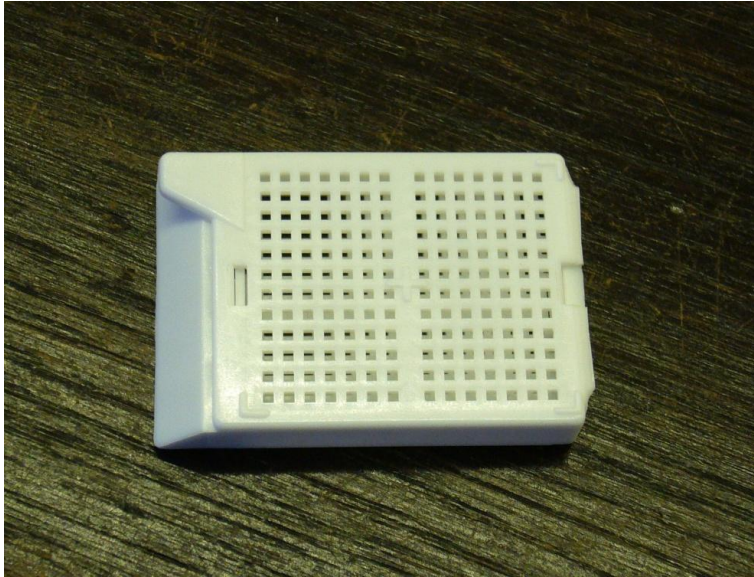
Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® System:



KUVA 16. Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® avoinna (Kuva: Eevi Mero 2013)

Kasetti on hyvin pienireikäistä materiaalia, mikä mahdollistaa pienten prostatabiopsianäytteiden pysymisen kasetin sisällä. Reikäkoko on 1x1mm ja se mahdollistaa optimaalisen liuosten vaihtumisen kasetin sisällä kuduskuljetuksessa (kuva 16). Kasetti on suunniteltu erilaisille biopsianäytteille ja, siinä on mukana tiiviisti kiinnittyvä kansiosa (kuva 17). (Our Products 2012.) K-S ks:n patologian laboratoriossa on käytäntönä laittaa prostatabiopsianäytteet lisäksi kahden tiheään kudotun nylon-palan väliin, jotta ne

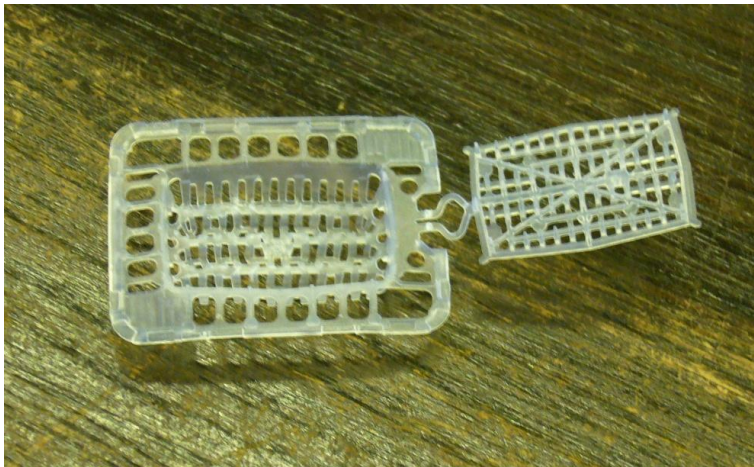
pysyvät paikallaan ja ehjänä kuduskuljetuksen aikana. Tämä on prostatabiopsioiden kuduskuljetuksessa yleinen ja suosittu käytäntö (Dimenstein 2009, 113).



KUVA 17. Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® suljettuna (Kuva: Eevi Mero 2013)

4.2 Koekäytössä oleva menetelmä

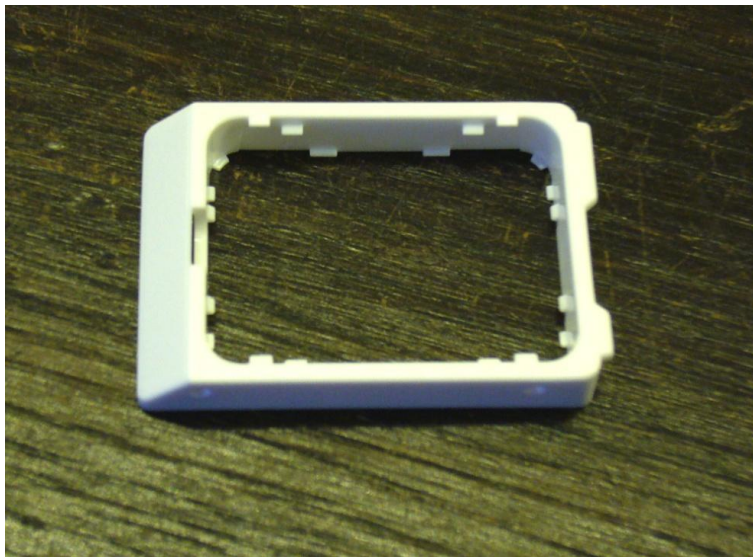
Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:



KUVA 18. Paraform® -sisäkasetti (Kuva: Eevi Mero 2013)

Sakuran Tissue-Tek® on valmistanut kasettimateriaaleja kehittämästään Paraform®-materiaalista. Tämä ominaisuuksiltaan uudenlainen, parafiinin kaltainen materiaali, on

mahdollistanut sisemmän näytekasetin leikkaamisen mikrotomilla. Koekäyttökasetti koostuu kahdesta osasta; sisemmästä Paraform®- kasetista (kuva 18), johon näytteet suljetaan kannen avulla ja ulommasta kasetista, joka toimii kehyksenä ja mikrotomin kiinnitystukena (kuva 19). Sisäkasetti on kooltaan 13mmx20mm ja sisältää neljä näytekaivoa. Näytekaivo on tarkoitettu biopsioille, joiden läpimitta on 0,8–1,2 mm ja pituus 3–18mm. Prostatabiopsianäytteet laitetaan näytekaivoihin, joissa niiden pysymistä edesauttaa kannen tiheä piikitys. Niiden tarkoituksena on pitää näytteet samassa tasossa ja paikallaan kuduskuljetuksen aikana. (Placing productivity in a new light 2004.)



KUVA 19. Paraform®-cassette; ulkokuori, jonka sisäreunalla sisäkasetin pidikkeitä (Kuva: Eevi Mero 2013)

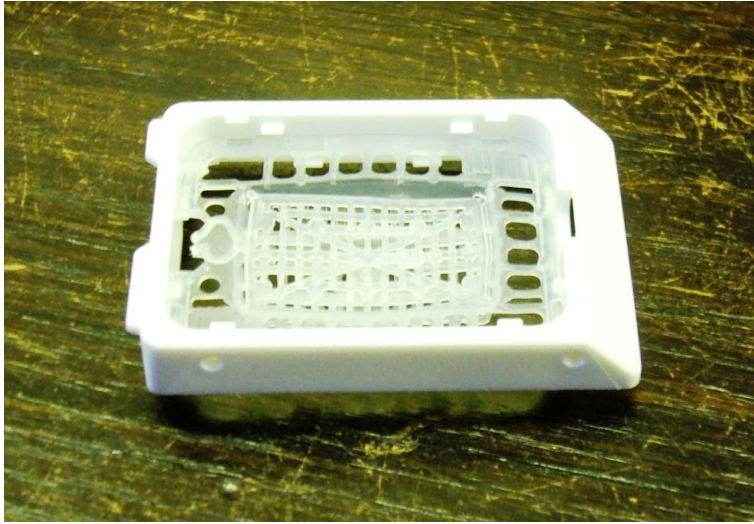
Prostatabiopsianäytteiden kasetoinnissa auttaa tumma tausta, esimerkiksi paperi. Paraform®-kasetin kansi suljetaan niin, että kaikki neljä kulmaa lukittuu näytekaivojen päälle. Näytekaivojen ja kannen välissä voidaan käyttää sinistä nylon-inserttiä, joka helpottaa näytteiden näkymistä ja leikkeiden tekoa. Sen tarkoitus on myös pitää näytteitä samassa tasossa ja ennaltaehkäistä näytekudosten hukkaleikkeitä. Kasettia käyttäen valettu näyte tulee leikata pitkittäissuunnassa, hyvin viilennettynä (-10°C). (User Guide. Tissue-Tek® Paraform®. Paraform® Core biopsy cassette.)

Uudet Tissue-Tek® Paraform®-cassette-kokoelmat julkaistiin 35 NSH Convention Trade Show in 2009 -tapahtumassa. Varsinaisesti ne on suunniteltu käytettäväksi valua-automatilla, mutta soveltuvat myös käsin valettavaksi. (Dimenstein 2013.) Prostatabiopsianäyte asetetaan sisempään Paraform®-kasettiin, joka on oma kokonaisuutensa ja

jossa on karkeaneulanäytteille lovia, joihin näytteet asetellaan. Sisemmän kasetin kansi suljetaan ja tämän jälkeen sitä ei tarvitse enää avata. Sisempi Paraform®-kasetti laitetaan ulomman kasetin pidikkeiden väliin (kuva 19). Ulkoisen kasettikuoren sisällä oleva Paraform®-kasetti siirretään kokonaisuudessaan valun aikana metallimuottiin, koskematta itse prostatabiopsianäytteisiin. Sisäkasetti laitetaan tamperin (kuva 20) avulla alempiin kannen pidikkeisiin (kuva 21). Tällöin prostatabiopsianäytteet sisältävä sisäkasetti asettuu alemmalle tasolle ja lähemmäksi metallimuotin pohjaa. Metallimuotti täytetään sulalla parafiinilla 30° kulmassa ja jäädytetään jäälevyllä. Kanneksi tulee kasetin ulkokuori, joka toimii myös parafiiniblokin pidikkeenä mikrotomissa. (User Guide 2010, 17.)



KUVA 20. Tamperi (User Guide, 2010. Muokattu)



KUVA 21. Suljettu Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy- kasetti (Kuva: Eevi Mero 2013)

Paraform®-kasetti mahdollistaa näytteen käsittelyn vähemmällä työvaiheilla ja koskettamatta itse näytteisiin, nopeuttaen valmistusprosessia huomattavasti. Menetelmän kuvataan olevan nopeampi ja kustannustehokkaampi ja se mahdollistaa potilaiden nopeamman hoidon. (Placing productivity in a new light 2004.)

5 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää millainen Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette on ominaisuuksiltaan verrattuna käytössä olevaan Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® System -menetelmään ja soveltuuko Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette prostatabiopsioiden histologiseen tekniikan ja diagnoosin tekoon K-S keskussairaalan patologian laboratoriossa. Tavoitteena on saada tieto, kumpi menetelmä on K-S ks:n patologian laboratorion käyttöön paremmin soveltuva.

Tutkimuskysymyksinä ovat:

1. Onko Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette käyttöominaisuuksiltaan parempi kuin käytössä oleva menetelmä, kun huomioidaan aika, biopsioiden järjestys, valu ja parafiinileikkeiden teko?
2. Soveltuuko Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette K-S ks patologian osastolle prostatabiopsioiden tutkimiseen ja diagnosointiin?

6 MENETELMÄLLISET LÄHTÖKOHDAT

Menetelmiksi yhdistyvät sekä kvalitatiivinen, että kvantitatiivinen tutkimus. Menetelmät täydentävät toisiaan ja joita on vaikea tarkkarajaisesti erottaa toisistaan. Yksinkertaisilla laskennallisilla tekniikoilla voidaan tulkita kvalitatiivisen tutkimuksen tuloksia. (Hirsjärvi, Remes & Sajavaara, 2009, 136–137.)

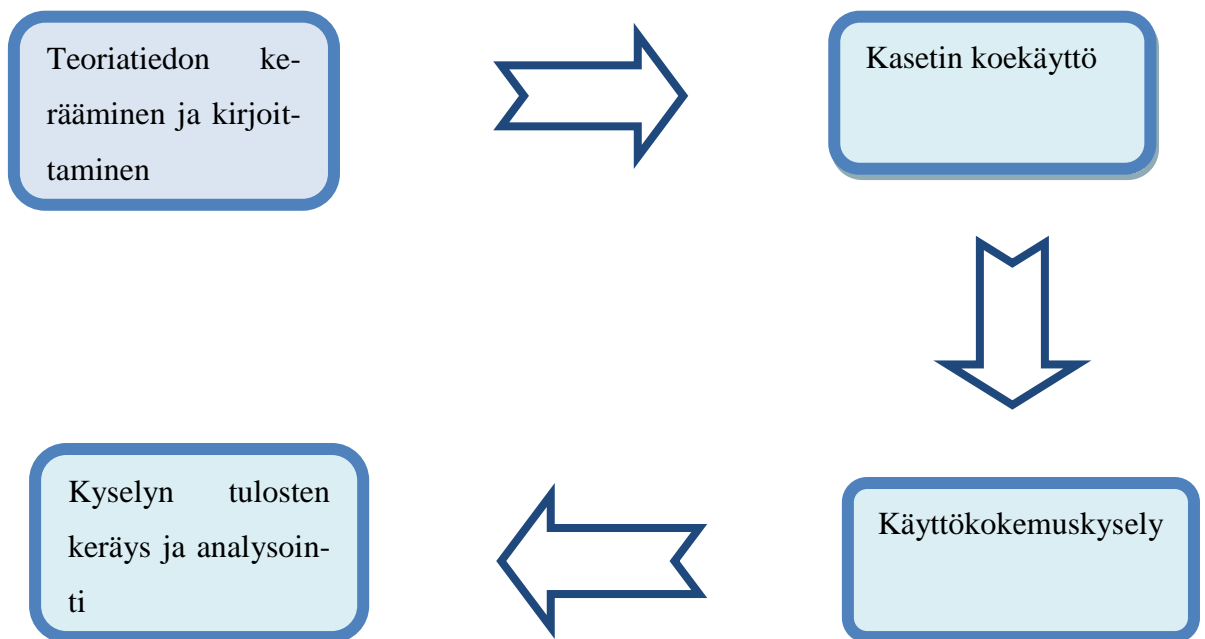
Menetelmä hyödyntää tietoa, joka on saatu suoraan aistihavainnoista ja loogisista päättelyistä. Todellisuus muodostuu objektiivisesti rakentuvista asioista. Menetelmä kuvaa tutkittavan asian mitattavia ominaisuuksia, joista voidaan tehdä tilastollisia havaintoja. (Hirsjärvi ym. 2009, 160–161.) Lisäksi menetelmä kuvaa asian laadullista luonnetta eli sitä minkälainen tutkittava asia on. Kohdetta pyritään kuvaamaan mahdollisimman kokonaisvaltaisesti. (Hirsjärvi ym. 2009, 161.)

Tässä tutkimuksessa aineisto kerätään kyselylomakkeilla. Kyselyillä kerätään tietoa koekäytössä olevasta menetelmästä. Näihin kuuluu prostatabiopsian histologiset työvaiheet, sekä prostatabiopsianäytteiden analysointi ja diagnoosin teko. Kyselylomakkeilla kerätään työntekijöiden käyttökokemuksia koekäytössä olevasta menetelmästä verrattuna käytössä olevaan menetelmään.

7 TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n koekäyttö Keski-Suomen keskussairaalan patologian laboratoriossa aloitettiin keväällä 2012. Potilaan näytteet tulevat K-S ks:n patologian laboratorioon kahdessa eri purkissa, molempien lohkojen näytteet omassaan. Kasetin koekäyttö suoritettiin siten, että puolet potilasnäytteistä asetettiin koekäytössä olevaan kasettiin ja toinen puoli käytössä olevaan kasettiin. Näin saatiin yhden potilaan näytteet tehtyä vertailussa olevilla menetelmillä. Laboratoriohoitajat osallistuivat koekäytössä olevan kasetin testaamiseen kaikissa prosesseissa.

Koekäytön päätyttyä kerättiin opinnäytetyöhön tutkimusmateriaalia kyselylomakkeilla (liitteet 2 ja 3). Patologeille ja laboratoriohoitajille oli omat kyselylomakkeet. Lomakkeilla oli tarkoitus saada tietoa koekäytössä olevan kasetin käyttöominaisuuksista, joilla selvitettiin kasetin soveltuvuutta laboratorion rutiinikäyttöön.

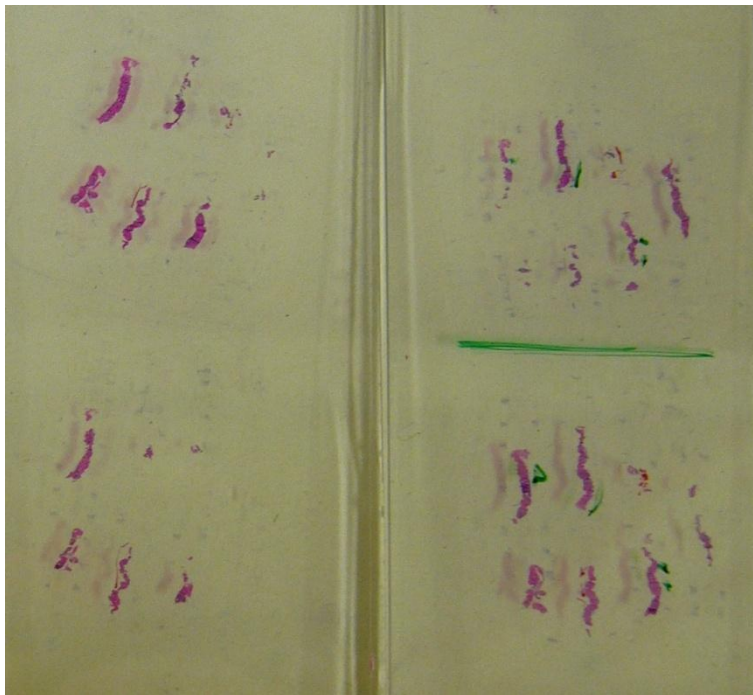


KUVIO 2. Opinnäytetyön eteneminen

8 TUTKIMUSTULOKSET JA NIIDEN TARKASTELU

Kyselyihin osallistuneiden määrä oli hyvä. Osastolla on kuusi täysipäiväistä patologia ja yksi sairaalaselubiologi, joista kaikki vastasivat kyselyyn. Osaston kahdeksasta histologisessa prosessissa työskentelevästä laboratoriohoitajasta viisi vastasi kyselyyn. Kokonaisuudessa viidestätoista henkilöstä kaksitoista vastasi kyselyyn.

Laboratoriohoitajien kysymykset koskivat histologisen näytteen prosessointia laboratoriossa. Kyselylomake koekäytössä olevasta menetelmästä sisälsi kysymyksiä prostatabiopsianäytteiden kasetoinnista, valamisesta ja leikkeiden teosta objektilasille mikrotomilla. Vastajat pitivät kuitenkin hankalana erityisen kiemuraisten prostatabiopsianäytteiden asettamisen Paraform®-materiaalista tehdyn sisäkasetin näytekaivoihin. Käytössä oleva menetelmä koettiin helpommaksi, sillä näytteitä ei tarvitse asetella niin tarkasti kasetointivaiheessa. Käytössä olevan menetelmän näytteiden kasetointia helpotti niiden laittaminen kahden tiheään kudotun nylon-palasen väliin. Vastajien mielestä työkokemus helpotti pienien ja kiemuraisten (kuva22) näytteiden käsittelyssä.



KUVA 22. Leikkeistä voidaan havaita näytteiden kiemuraisuus (Kuva: Eevi Mero 2013)

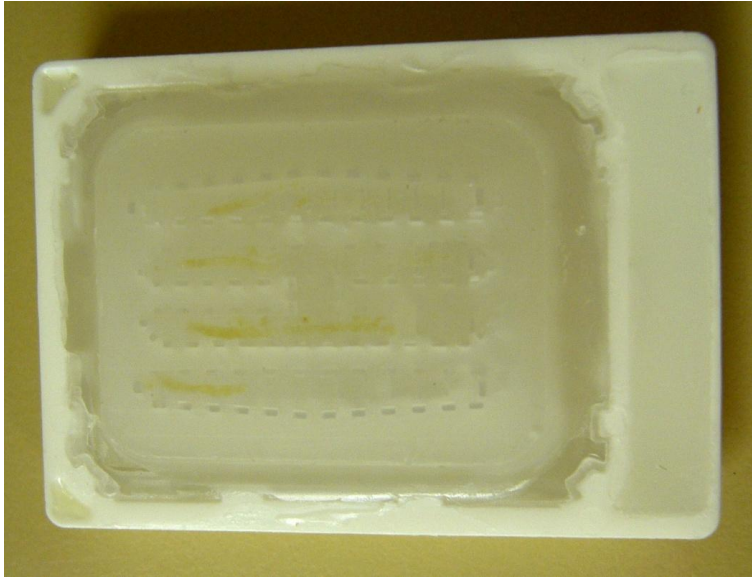
Vastaajien mielestä prostatabiopsioiden valaminen koekäytössä olevalla menetelmällä oli helppoa. Verrattuna käytössä olevaan menetelmään se oli myös huomattavasti nopeampaa. Tämä osoittautui käytettävyyden kannalta Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n parhaaksi ominaisuudeksi. Puolet vastaajista piti näytteiden valamista helpompina käytössä olevalla menetelmällä. Puolet oli sitä mieltä, että prostatabiopsioiden valaminen käytössä olevalla menetelmällä on vaikeaa, hidasta ja vaatii erityistä huolellisuutta saada prostatabiopsiat samaan tasoon.

Laboratoriohoitajien mielestä koekäyttökasetin suurimmaksi ongelmaksi osoittautui sen hidas ja vaikea leikkautuvuus mikrotomilla. Leikkausaloituskohdan löytäminen tuntui vaikealta ja erityisen hankalaksi osoittautui havaita, milloin kaikki näytteet ovat esillä samassa tasossa. Blokin tasoituksessa näytteitä meni hukkaan. Paraform®-materiaali tylsytti terää nopeammin kuin tavallinen parafiiniblokki, joka johti mm. leikkeiden rypypisyyteen ja leikkeen murtumiseen. Leikkeistä ei aina saatu yhtä ohuita kuin käytössä olevalla menetelmällä. Sisäkasettiosan koettiin repivän näytettä mukanaan, mikä aiheutti leikkeiden repaleisuutta ja fragmentoitumista. Laboratoriohoitajista käytössä olevan menetelmän parafiiniblokista (kuva 23) on helpompi havaita prostatabiopsianäytteet, kuin Paraform®-materiaalista (kuva 24).



KUVA 23. Käytössä olevalla menetelmällä tehty, valettu blokki alapuolelta (Kuva: Eevi Mero 2013)

Näytteiden huono erottuminen koekäyttökasetin näyteblokista, sekä leikkeiden huono laatu johtivat siihen, että osa näytteistä leikkautui läpi (kuva 25). Näin ei tulisi tapahtua, jotta näytettä olisi käytettävissä mahdollisiin jatkotutkimuksiin.



KUVA 24. Valettu Paraform®-blokki (Kuva: Eevi Mero 2013)

Kokeilun aikana leikkeitä alettiin laittaa tavallisen objektilasin sijasta Superfrost®-lasille, jotta leikkeet pysyisivät paremmin lasilla värjäysprosessissa. Tällä pyrittiin turvaamaan potilasnäytteen säilyminen. Superfrost®-objektilasi on huomattavasti kalliimpi kuin laboratoriossa prostatabiopsioille käytettävä tavallinen objektilasi. Nykyisellä menetelmällä leikkeitä mahtuu yhdelle objektilasille enemmän, sillä biopsiat ovat lähellä toisiaan. Koekäytössä olevalla menetelmällä näytteiden leikkaaminen koettiin vaativan suurempaa huolellisuutta kun käytössä olevalla menetelmällä. Käytössä olevalla menetelmällä leikkaaminen koettiin helpoksi, mutta tarkkuutta vaativaksi.



KUVA 25. Koekäytössä oleva menetelmä, valettu blokki alapuolelta (Kuva: Eevi Mero 2013)

Laboratoriohoitajat kokivat käytössä olevan menetelmän korvaamisen koekäytössä olevalla menetelmällä hankalaksi ja työlääksi. Vastaajat olivat menetelmän vaihtoa vastaan. Näytteiden sekä leikelaadun koettiin kärsivän, mikäli menetelmä vaihdettaisiin. Näytebiopsioiden ohkaisuus koettiin hankalaksi varsinkin uudella kasetilla. Leikkaaminen oli hidasta, vaikeaa ja näytettä koettiin menevän hukkaan. Potilasnäytteiden leikelaatu herätti huolta laboratoriohoitajissa diagnoosin teon kannalta.

Laboratoriohoitajien mielestä käytössä olevan menetelmän korvaaminen koekäytössä olevalla menetelmällä ei ole osaston toiminnalle hyödyllistä ja vaarantaa potilasnäytteiden laadun ja määrän. Koekäyttömenetelmän hyväksi ominaisuudeksi koettiin vain näytteiden helppo valaminen.

Patologeille osoitettu kysely koski näytteiden laatua, leikkeiden sijaintia ja diagnoosin tekoa verrattuna käytössä olevaan menetelmään. Yli puolet vastaajista koki leikelasien tulkitsemisen vaikeahkoksi koekäytössä olevalla menetelmällä, kun taas käytössä olevalla menetelmällä se koettiin helpoksi tai melko helpoksi. Näytemäärää pidettiin koekäytössä olevalla menetelmällä liian pienenä ja leikkeitä repaleisina. Osa leikkeistä oli liian paksuja ja ylivärjättyneitä (kuva 26). Prostatabiopsiat olivat fragmentoituneita, vaikkakin morfologia oli säilynyt soluissa hyvin. Kudosmateriaali koettiin vähäisemmäksi kuin käytössä olevalla menetelmällä. Värjättyvyys oli samanlainen kummallakin

menetelmällä silloin kun leike oli ohut. Kuvassa 27 nähdään ero käytössä olevan menetelmän ja koekäytössä olevan menetelmän välillä. Lasi I on tehty nykyisellä menetelmällä ja lasit II/1, II/2 ja II/3 ovat tehty koekäytössä olevalla menetelmällä. Leikkeiden määrässä, laadussa ja fragmentoituneisuudessa on huomattavat erot.



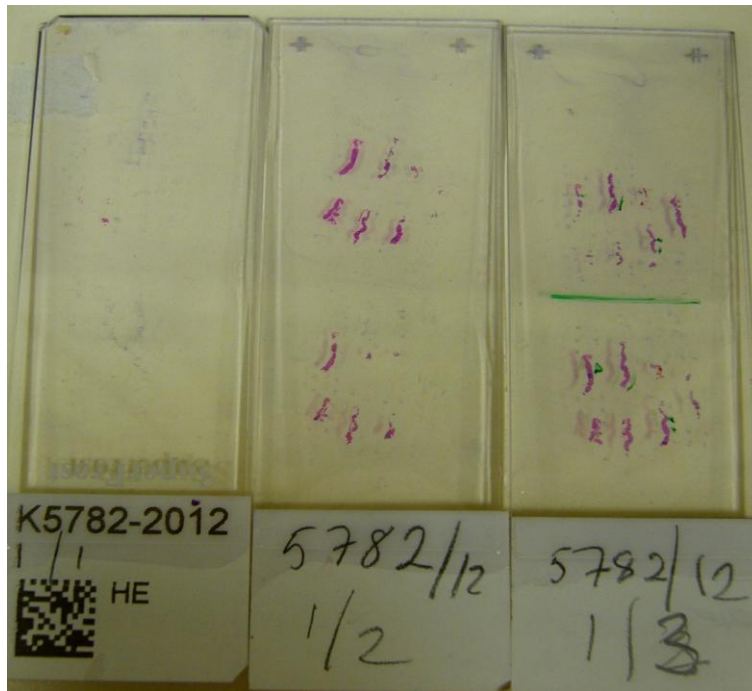
KUVA 26. Koekäytössä olevalla menetelmällä tehtyjä leikkkeitä (Kuva: Eevi Mero 2013)



KUVA 27. Näytelaseja käytössä olevalla (I) ja koekäytössä olevalla menetelmällä (II/1, 2, 3) tehtyinä (Kuva: Eevi Mero 2013)

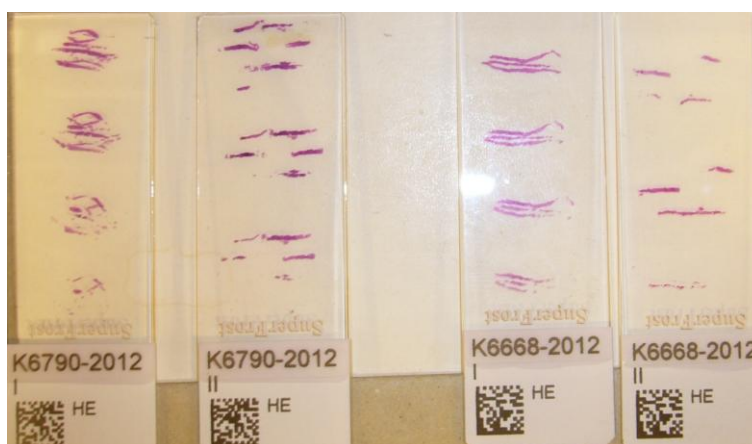
Puolet vastaajista piti leikkeiden sijaintia lasilla vaikeahkona. Käytössä olevalla menetelmällä biopsiat ovat vaakasuunnassa objektilasilla. Koekäyttökasetilla osa leikkeistä oli pystysuunnassa, jotta näytteet mahtuisivat objektilasille. Tämä vaikeutti tulkintaa. Kuvassa 28 nähdään leikkeet pystysuunnassa, laseilla voi myös huomata fragmentaatiot ja biopsioiden eriaikainen leikkaantuvuus. Biopsiat eivät ole valautuneet samaan tasoon, jolloin osan biopsioista tullessa näkyviin, osa on leikkautunut jo läpi. Puolet vastaajista

piti hyvänä, että näytteitä oli harvemmassa ja vähemmän. Leikkeet koettiin hankalaksi tulkita niiden ryppyisyyden vuoksi.



KUVA 28. Näytelaseja, jotka ovat tehty koekäytössä olevalla menetelmällä (Kuva: Eevi Mero 2013)

Osa vastaajista ei pitänyt menetelmien välillä olevaa eroa suurena. Osa leikkeistä oli hyvälaatuisia ja diagnoosi helposti tehtävissä (kuvat 29 ja 30). Kuvassa 29 koekäyttömenetelmällä tehty K6668-2012 II-lasi on diagnoosin kannalta hyvälaatuinen.



KUVA 29. I-lasit ovat tehty käytössä olevalla menetelmällä, II-lasit koekäytössä olevalla menetelmällä (Kuva: Eevi Mero 2013)

Kuvassa 30 I- lasilla on neljä leikettä ja II-lasilla kolme. II-lasin leikkeet ovat hieman ryppyisiä, mutta muuten hyvälaatuisia. Käytössä olevalla menetelmällä leikkeitä mahtuu usein enemmän yhdelle lasille.



KUVA 30. Oikealla oleva leike on tehty käytössä olevalla menetelmällä ja vasemmalla koekäytössä olevalla menetelmällä (Kuva: Eevi Mero 2013)

Kysyttäessä mielipidettä käytössä olevan menetelmän korvaamisesta koekäytössä olevalla menetelmällä vastaajat eivät puoltaneet vaihtoa, etenkin jos sillä ei saavutettaisi merkittäviä teknisiä tai taloudellisia etuja. Osa vastaajista halusi lisää kokemusta uudesta menetelmästä, jotta vaihtoa voisi edes harkita. Vastaajat olivat tyytyväisempiä käytössä olevaan menetelmään.

9 POHDINTA

Opinnäytetyöni tarkoituksena oli tutkia Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n soveltuvuutta Keski-Suomen keskussairaalaan patologian laboratorion käyttöön. Koekäyttökasettia verrattiin ominaisuuksiltaan käytössä olevaan Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette® System – menetelmään. Tavoitteena oli saada tieto, kumpi menetelmästä on soveltuvampi osaston toimintaan. Aihe tuntui mielekkäältä ja merkittävältä. Eturauhassyöpää voidaan pitää sen suuren insidenssin vuoksi lähes Suomalais-miesten kansantautina. Kansantaloudellisesti eturauhassyövän tutkiminen ja hoitaminen ovat merkittäviä. Keski-Suomen alueella prostatabiopsioita tehdään vuosittain jopa 500. Tällöin näytteiden työllistävyys patologian laboratoriossa tulee huomioida. Uuden Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n kehittelyn tarkoitus on ollut helpottaa ja nopeuttaa histologista prosessia, sekä tarjota hyvälaatuisia näytteitä patologeille. Uuden menetelmän oli tarkoitus olla myös kustannustehokas. Käytännössä K-S ks:n patologian laboratoriossa ei tutkimuksen perusteella näin kuitenkaan tapahtunut.

Opinnäytetyöhöni liittyvä teoretinen perustuu alan kirjallisuuteen ja aiheeseen liittyviin uusimpiin julkaistuihin artikkeleihin. Yksi lähde on 1990-luvulta, koska kirjasta ei ole uudempaa painosta ja sen tarjoama perustieto oli mielestäni tarpeellista. Opinnäytetyöhöni liittyi K-S ks:n urologian ylilääkäri Seppo Lundstedtin kanssa käymäni keskustelu prostatabiopsioista, sekä urologi Lasse Lepomäen suorittamien prostatabiopsioiden seuraaminen urologian poliklinikalla.

PSA-testin merkitys on tärkeä kun epäilläään muutoksia eturauhasessa. Testi on edullinen ja korkea tulos indikoi prostatabiopsian tekemistä. Patologeille ja urologeille PSA-arvo antaa kokonaisvaltaisempaa tietoa diagnoosista ja adenokarsinooman hoidoista.

Prostatabiopsianäytteet ovat edellytys eturauhassyöpädiagnosille. Näytelaatu ja näytteiden edustavuus prostatasta ovat tutkimuksen kulmakiviä. Prostatabiopsioiden oikea ottopaikka, näytteiden nopea fiksatiiviin laitto ja hellävarainen käsittely vaikuttavat, sekä näytteen laatuun, että siitä tehtävän diagnoosin oikeellisuuteen. Näistä syistä käsittelin opinnäytetyössäni melko paljon prostatabiopsian ottamista ja yleensä prostatan tutkimista. Preanalytiikan osuus on tärkeä histopatologiassa, lähete- ja esitietojen tulee olla täsmälliset ja näytteiden hyvin identifioitua.

Pienemmälle osuudelle jätin muut löydökset prostatabiopsioista. Adenokarsinooma, syövän levinneisyys ja Gleason-luokitus ovat löydöksistä merkityksellisimpiä potilaan ja urologin kannalta. Opinnäytetyön ulkopuolelle jätin uusintaprostatabiopsiat, joilla seurataan potilaan prostatan muutoksien etenemistä, sekä adenokarsinooman löytymistä prostatalastuista.

Näytteiden onnistunut kuduskuljetus, valaminen, leikkaaminen ja värjääminen ovat merkittäviä prosesseja onnistuneisiin prostatabiopsialeikkeisiin. Leikelasien hyvä laatu helpottaa patologien PAD:n tekemistä, sekä sen oikeellisuutta. Edellä mainitut prosessit vaativat laboratoriohoitajilta tarkkuutta ja huolellisuutta näytteiden käsittelyssä. Prostatabiopsiat ovat hyvin ohuita, kiemuraisia ja usein myös katkenneita saapuessaan laboratorioon. Väriykseltään ne ovat hyvin vaaleita ja huonosti erotettavissa. Kuvassa 31 on Paraform®-materiaaliin valettuja prostatabiopsianäytteitä. Näytteet erottuvat melko heikosti sisäkasetin Paraform®-materiaalista. Parafiini ei ole myöskään valautunut tasisesti kasettiin. Nämä seikat tuovat haasteita histologiseen prosessiin. Käytännössä on kuitenkin osoittautunut, että laadukkaimmat prostatabiopsianäytteet ovat yleensä adenokarsinoomaa. Huonolaatuisimmat näytteet saadaan yleensä prostatiittikudoksesta. Syöpädiagnoosin kannalta onkin siis hyvä, että adenokarsinoomanäytteet ovat kiinteitä, tiiviitä ja helpommin käsiteltäviä.



KUVA 31. Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette, valettu blokki alapuolelta (Kuva: Eevi Mero 2013).

Kuvassa 32 on Sakuran kuva prostatabiopsioista. Näytteen paksuus ja väri poikkeavat huomattavasti K-S ks:n patologian osaston näytteistä. Todellisuudessa näytteet ovat ohuempia, vaaleampia ja kiemuraisempia.



KUVA 32. Valettuja prostatabiopsianäytteitä Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:ssa (User Guide 2010. Muokattu).

Omat käyttökokemukset Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:lla olivat samanlaiset osaston laboratoriohoitajien kanssa. Omissa johtopäätöksissäni on huomioitava kokemuksen puuttuminen kaikissa prosesseissa. Testikudoksena minulla oli prostatan höyläyslastuista tehtyjä suikaleita, jotka eivät vastaa todellisia prostatabiopsianäytteitä. Oikeilla potilaiden prostatabiopsianäytteillä en voinut kasettia kokeilla, niiden ainutlaatuisuuden vuoksi, sillä potilaan diagnoosi ei saa vaarantua. Itse koin näytteiden asettamisen kasettiin melko helpoksi, kuten myös kasetin valamisen. Leikkaaminen oli hankalaa ja leikkeet huonolaatuisia. Mikroskopoin laboratoriohoitajien tekemiä aitoja potilasnäytteitä ja omat huomioni olivat seuraavanlaiset: leikkeet olivat ryppyisempiä koe-käyttökasetilla tehtyinä kuin käytössä olevalla menetelmällä tehtyinä. Leikkeet olivat murtuneita ja murtuneita leikkeenosia oli hankalaa etsiä lasilta. Leikkeet olivat usein paksuja ja sisälsivät useamman kerroksen soluja. Tottumattomana mikroskopijana minua häiritsi myös Paraform®-materiaalin näkyminen lasilla.

Jatkotutkimusaiheita heräsi opinnäytetyön edetessä paljon. Erityistä mielenkiintoa herätti tutkimus näytelaadun mahdollisesta paranemisesta, jos näyte otettaisiin paksummalla, 16 Gaugen neulalla käytössä olevan 18 Gaugen neulan sijaan. 18 Gaugen neulan ulkohalkaisija on 1,2 mm ja 16 Gaugen neulan 1,4 mm. Prostatabiopsian näytevolyyymi

kasvaksi teoriassa jopa 75 % ja näytteet olisivat vähemmän fragmentoituneita (Inal ym., 2008, 270). Minimivaatimus prostatabiopsian halkaisijalle, Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:a käytettäessä, on 0,8 mm, jonka 18 Gaugen neula juuri täyttää (User Guide, 2010). Paksumpi näyte voisi mahdollistaa koekäyttökasetin käytön rutiinidiagnostiikassa. Potilaalle koituvat haitat eivät tämän tutkimuksen mukaan kasva, vaikka neula olisi paksumpi (Inal ym. 2008, 270–273). Tutkijoiden keskuudessa tieto on kuitenkin ristiriitaista. Tulevaisuudessa voisi myös kokeilla miten näytteen laatuun vaikuttaa, jos urologia avustava sairaanhoitaja asettaisi prostatabiopsiat joko paperille, tai Paraform®-sisäkasettiin. Tämä vaatisi sairaanhoitajan kouluttamista tehtävään ja hidastaisi hieman prostatabiopsian tekemistä. Näytteiden hyvä laatu palvelee sekä urologeja, että patologeja ja ennen kaikkea potilaita.

Laboratoriossa voitaisiin kokeilla, että helpottaako näytteiden valamista ja leikkaamista prostatabiopsioiden värjääminen eosiinilla tai musteella ennen kuduskuljetusta. Tällekin löytyy vasta-aiheita erilaisista artikkeleista. Esimerkiksi Oliai (2013) ei kannata näytteiden värjäämistä eosiinilla, mutta sen sijaan mustetta voisi käyttää tarvittaessa. Tämä tutkimus koskee käytettäessä muita fiksatiiveja kuin 10 % formaliinia, joten edelleen voisi tutkia 10 % formaliini-eosiini -fiksatiivia. Tätäkin on kaupallisesti saatavissa mm. Sigma-Aldrich®:lla. Aiheesta löytyy erilaisia tutkimuksia.

Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n kohdalla voisi testata, miten sen valaminen automaattilaitteistolla vaikuttaa prosessiin, sekä testata sinisen vaahtomuovin käyttöä (kuva 33) väriä antavana taustana, näyteleikkeiden teossa. Tämän tutkimuksen koekäytössä leikkeet tehtiin tavallisella mikrotomiterällä ja jatkossa voisi testata myös Paraform®-materiaalille tarkoitettua terää. Erikoisterät ovat käytössä kalliimpia. Merkittävää osaston kannalta olisi tutkia Paraform®-menetelmän kokonaiskustannuksia ja hyödyllisyyttä, jos näitä erilaisia tekijöitä kokeiltaisiin. Itse kasetti on käytössä kalliimpi, kuten myös erikoisterät ja Superfrost®-lasit. Henkilökunnan prosessiin menevä aika vaikuttaa myös kokonaiskustannuksiin.

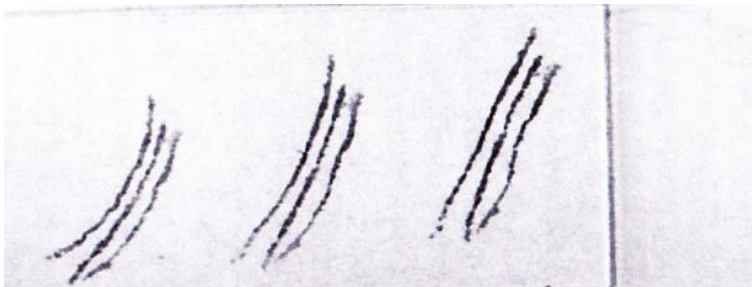
Kasetin teknisiä ongelmia voidaan mahdollisesti korjata käyttämällä erilaisia para-fiinityyppejä. Metodiongelma on kuitenkin suurempi kasetin käytössä histopatologisissa prosesseissa. Prostatabiopsiat tulisi saada valettua samaan tasoon leikkauspintaa, mahdollisimman suorana ja yhtenäisenä. Ongelmakohtia ovat siis kääntyneet, katkeilevat ja

erikokoiset prostatabiopsiat. Pienimmät fragmentoituneet biopsiat vaativat kuitenkin oman, pienemmän, kasettinsa.



KUVA 33. Sininen vaahtomuovi valettuna näytteiden taustalle (User Guide 2010. Muokattu).

Näytteiden hyvää laatua tavoitellessa, kokeilun arvoista voisi olla myös Rogatsch ym. (2000) tutkima menetelmä, jossa urologien ottamat prostatabiopsiat laitetaan ennen fiksointia kuduskuljetuskasettiin. Kuduskuljetuskasetin pohjalla on tiheään kudottu nylon-tyyny, jonka päälle biopsiat laitetaan oikaistuna ja päälle asetetaan toinen nylon-tyyny, jonka jälkeen kasetti suljetaan ja laitetaan fiksatiiviin. Tutkimuksen mukaan näytteiden keskimääräinen pituus leikelasilla oli 26 % parempi kuin menetelmällä, jossa näytteet laitettiin suoraan formaliinifiksatiiviin. Kokeilumenetelmä piti biopsiakudokset paremmin alkuperäisessä muodossaan ja diagnosoitavaa materiaalia oli enemmän. Tutkittavalla menetelmällä prostatabiopsiat ovat suoria ja yhtenäisiä (kuva 34).



KUVA 34. Prostatabiopsialeikkeitä (Rogatsch ym. 2000, 1104. Muokattu)

Käyttöohjeen mukaan Paraform®-kasetissa voidaan käyttää myös sinistä vaahtomuovi-inserttiä, jotta biopsiat näkyvät paremmin kasetista. Tämä kuitenkin kuluttaa mikrotoimin leikkausterää enemmän. (User Guide, 2010.) Vaahtomuovi-insertin ongelmana on näytteiden painuminen vaahtomuovin sisään kuduskuljetuksessa, jossa käytetään painetta ja vakuumia. Vaahtomuovi voi myös vahingoittaa haurasta prostatabiopsiamateriaalia. (Dimenstein, 2013.) Yksi koekäyttökasetin ongelmista on Dimensteinin (2010) mukaan se, että prostatabiopsianäytteet pystyvät liikkumaan näytekaivoissa. Tissue-Tek® Paraform® Core Biopsy Cassette:n sisäkasetin kansiosassa on piikkejä, joiden tarkoitus on pitää näyte kaivon pohjalla, sekä tasaisena. Kannen piikkien ongelmana on kuitenkin se, että ne eivät yltä näytteeseen asti ja voivat vahingoittaa haurasta prostatabiopsianäytettä. Dimenstein (2013) toteaaakin, että Tissue-Tek® Paraform®-cassette tarvitsee vielä kehittelyä.

Erityiskiitokset opinnäytetyössäni haluan osoittaa Keski-Suomen keskussairaalan patologisten osaston henkilökunnalle, työelämän asiantuntijoille Reino Pitkäselle ja Sirpa Kotkalle, sekä opinnäytetyön ohjaajalle, Lehtori Heidi Malavalle. Kiitokset myös Urologian Ylilääkäri Seppo Lundstedtille ja Urologi Lasse Lepomeälle. Lämpimät kiitokset myös kaikille, jotka ovat myötävaikuttaneet opinnäytetyöni valmistumiseen.

LÄHTEET

- Aho H. 2006. Histopatologisen tutkimuksen virhelähteet. *Moodi* 1/2006, 45–46. Labquality Oy. Helsinki: yliopistopaino.
- Aittomäki K., Kääriäinen H., Mecklin J-P., Oivanen T. 2010. Periytyvä syöpäalttius. Teoksessa Joensuu H., Roberts P.J., Lyly T. (toim.) *Syöpätaudit*. 3. painos. Porvoo: WS Bookwell Oy.
- Arvilommi M. 2011. Immunohistokemia. Lounais-Suomen patologian laboratorio Oy. Päivitetty 26.12.2012. Tulostettu 19.3.2013. www.lspl.fi.
- Bancroft, J.D. Gamble, M. 2008. *Theory and practice of histological techniques*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier.
- Boccon-Gibod L., Van der Kwast Th. H., Montironi R., Boccon-Gibod L., Bono A. 2004. Handling and pathology reporting of prostate biopsies. *European urology* 46, 177–181.
- Bostwick D.G., Meiers I. 2008. Neoplasms of the prostate. Teoksessa Bostwick D.G, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2. painos. Elsevier Health Sciences. Mosby Elsevier.
- Dimenstein I.B. 2009. Grossing biopsies: An introduction to general principles and techniques. *Annals of Diagnostic Pathology* 13, 106–113.
- Dimenstein I.B. 2010. Sectionable cassette for embedding automation in surgical pathology. *Annals of Diagnostic Pathology* 14, 100–106.
- Dimenstein I.B. 2013. From manual to automatic embedding in surgical pathology. Grossing technology in surgical pathology. Tulostettu 2.2.2013. <http://grossing-technology.com>.
- Eturauhasen adenokarsinooma prostatabiopsiassa. *Cancernetwork*, home of the journal oncology. Tulostettu 19.3.2013. www.cancernetwork.com.
- Eturauhasen syöpä. Päivitetty 6.4.2009. *Syöpäjärjestöt*. Tulostettu 2.2.2013. www.cancer.fi.
- Eturauhassyöpä AMACR/ p63-värjäys. Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri. Tulostettu 19.3.2013. www.epshp.fi.
- Eturauhassyövän ikävakiointi ilmaantuvuus. NORDCAN. 2011. Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti, Suomi- Eturauhanen. Tulostettu 20.3.2013. www-dep.iarc.fr/NORDCAN.
- Franssila K. 2010. Syövän patologia. Teoksessa Joensuu H., Roberts P.J., Lyly T. (toim.) *Syöpätaudit*. 3. painos. Porvoo: WS Bookwell Oy.
- Gleason-pisteytys. Prostate cancer research institute. Tulostettu 12.3.2013. www.prostate-cancer.org.

Guidelines on Prostate Cancer. 2012. Heidenreich A. (chairman), Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau s., Mason M.D., Matveev V., Mottet N., van der Kwast T.H., Wiegel T., Zattoni F. © European Association of Urology 2012. Update February 2012. Tulostettu 3.1.2013.

Hervonen H., Virtanen I. 2013. Miehen sukupuolielinten rakenne. Teoksessa Taari K., Aaltomaa S., Nurmi M., Parpala T., Tammela T. (toim.) Urologia. 3., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Hirsjärvi, Remes & Sajavaara. 2009. Tutki ja kirjoita. 15., uudistettu painos. Tekijät ja Kirjayhtymä Oy. Hämeenlinna: Kariston kirjapaino Oy.

Inal GH., Öztekin VÇ., Uğurlu Ö., Kosan M., Akdemir ÖP., Çetinkaya M. 2008. Sixteen gauge needles improve specimen quality but not cancer detection rate in transrectal ultrasound-guided 10-core prostate biopsies. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 11, 270–273.

Jousimaa J., Alenius H., Atula S., Kattainen A., Kunnamo I., Teikari M. (toim.). 2012. Eturauhassyöpä. Teoksessa Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim.

Kellokumpu-Lehtinen, P., Joensuu, T., Ruutu, M. 2010. Eturauhasen syöpä. Teoksessa Joensuu H., Roberts P.J., Lyly T. (toim.) Syöpätaudit. 3. painos. Porvoo: WS Bookwell Oy.

Kujala P. 2010. Diagnostiikan haasteet PSA-aikakaudella. Syöpäsäätiön XXXVII Symposiumi. 4-5.2.2010, 6-7. Syöpäsäätiö. Painotalo Miktor 2010.

Kujala P. 2012a. Eturauhasen adenokarsinooma. Teoksessa Mäkinen M., Carpén O., Kosma V-M., Lehto V-P., Paavonen T., Stenbäck F. (toim.) Patologia. 1. painos Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Kujala P. 2012b. Eturauhasen rakenne ja taudit. Teoksessa Mäkinen M., Carpén O., Kosma V-M., Lehto V-P., Paavonen T., Stenbäck F. (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Käypä Hoito- Suositus. 1999. Toinen päivitys 14.11.2007. Suomalaisen lääkäriseuran duodecimim ja Suomen urologiyhdistyksen asettama työryhmä. Eturauhassyöpä. Aikakauskirja Duodecim 115 (14):1508, 1-20.

Laboratoriokokeet. 2013. Suomalainen eturauhassyöpä.fi. Tulostettu 3.1.2013. www.suomalaineneturauhassyopa.fi.

Leppilahti M. 2010. Hoitotulosten erot esille. Syöpäsäätiön XXXVII Symposiumi. 4-5.2.2010, 6-7. Syöpäsäätiö. Painotalo Miktor 2010.

Leskinen M.J. 2013. Eturauhastulehdus. Teoksessa Taari K., Aaltomaa S., Nurmi M., Parpala T., Tammela T. (toim.) Urologia. 3., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Lundstedt S. Keski-Suomen Keskussairaalan Urologian Ylilääkäri. Henkilökohtainen tiedonanto. 15.2.2013.

- Martikainen P. 2001. Eturauhassyövän erilaistumisasteen luokitus. Suomen lääkärilehti 43, 4393–4397.
- Matlaga B.R., Eskew L.A., McCullough D.L. 2003. Prostate biopsy: indications and technique. The Journal of Urology 169, 12–19.
- McCormack M., Duclos A., Latour M., McCormack M.H., Liberman D., Djahangirian O., Bergeron J., Valiquette L. & Zorn K. 2012. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: a prospective trial. Canadian Urological Association Journal 6(2), 97–101.
- Nenonen M., Lehtoranta K. 2010. PSA nolla. Suomen lääkärilehti 8/2010, 715–719.
- Nienstedt W., Hänninen O., Arstila A., Björkqvist S-E. 2004. Lisääntyminen. Teoksessa Ihmisen fysiologia ja anatomia. 15., uudistettu painos. Porvoo: WS Bookwell Oy.
- Norlén B.J., Schenkmanis U. 2008. Eturauhassyöpä. Vantaa: WSOY.
- Oliai R. 2013. The process of diagnosing prostate cancer on needle biopsy: pre-analytic factors. Newsletter. ProPath® The leader in pathology services. Urology Pathology. Tulostettu 30.3.2013. www.propath.com.
- Our products. Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette System. 2012. Sakura. Tulostettu 31.3.2012. www.sakuraeu.com/products.
- Patel AR., Jones JS., Zhou M., Schoenfield L. & Magi-Galluzzi C. 2007. Parasagittal biopsies are more important as part of an initial biopsy strategy than as part of repeat biopsy strategy: observations from a unique population. Prostate Cancer and Prostatic Diseases 10, 352–355. Nature Publishing Group.
- Penttilä I. 2003. Kasvainmerkkiaineet ja niiden tutkiminen. Penttilä I. (toim.) Teoksessa Kliiniset laboratoriotutkimukset. Porvoo: WS Bookwell Oy.
- Perttilä I. Eturauhasen liikakasvu. Therapia Fennica.fi. Tulostettu 2.2.2013. www.therapiaFennica.fi.
- Placing productivity in a new light. 2004. Esite. Tissue-Tek® Paraform® Sectionable Cassette System. Sakura Finetek U.S.A Inc.
- Prostatabiopsian adenokarsinooma. Wikipedia, The free encyclopedia. Tulostettu 19.3.2013. www.wikipedia.org.
- Prostata. Eturauhassyöpöpotilaiden tuki ry. Tulostettu 11.3.2013. www.eturauhassyopa.info.
- Punnen S., Nam R.K. 2009. Indications and timing for prostate biopsy, diagnosis of early stage prostate cancer and its definitive treatment: A clinical conundrum in the PSA era. Surgical oncology 18, 192–199.
- Rannikko A., Ruutu M. 2007. Eturauhassyövän aktiiviseuranta on tutkimuksellista. Lääkärilehti 22, 2161–2164.

- Rantala I., Lounatmaa K. 1998. Histologia. Teoksessa Rantala I., Lounatmaa K. (toim.) Biologinen valomikroskopia. Helsinki: Yliopistopaino.
- Roberts, P.J., Joensuu, H. 2010. Kliininen diagnostiikka ja levinneisyysluokittelu. Teoksessa Joensuu H., Roberts P.J., Lyly T. (toim.) Syöpätaudit. 3. Painos. Porvoo: WS Bookwell Oy.
- Rogatsch H., Moser P., Volgger H., Horninger W., Bartsch G., Mikuz G. & Mairinger T. 2000. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimen. *Human Pathology*, Volume 31 (9), 1102–1107.
- Ruutu M., Rannikko A. 2004. Finasteridi ja eturauhassyöpä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 120 (5), 525–527.
- Rökman A. 2004. In search of high-penetrant hereditary prostate cancer susceptibility genes in Finland. Väitöskirja. Tampere: Tampereen yliopistopaino Oy.
- Saarelma O. 2013. Eturauhastulehdus. *Terveyskirjasto-Duodecim*. Päivitetty 22.3.2012. Tulostettu 2.2.2013. www.terveyskirjasto.fi.
- Sankila R. 2010. Eturauhasen syövän epidemiologia. Syöpäsäätiön XXXVII Symposiumi. 4-5.2.2010, 6-7. Syöpäsäätiö. Painotalo Miktör 2010.
- Suomen Syöpärekisteri. Tilastot. Syöpätautien tilastollinen ja epidemiologinen tutkimuslaitos. Päivitetty 2010. Tulostettu 10.11.2012. www.cancer.fi/syoparekisteri.
- Sur RL., Borboroglu PG., Roberts JL. & Amling CL. 2004. A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 7, 126–131. Nature Publishing Group.
- Taari K., Hotakainen K., Saijonkaari M., Grahn R., Leipälä J. 2010. PCA3-geenitesti eturauhassyövän diagnostiikassa. *Suomen lääkäri-lehti*. 18, 1623–1628.
- Tammela T. 2013a. Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu. Teoksessa Taari K., Aaltomaa S., Nurmi M., Parpala T., Tammela T. (toim.) *Urologia*. 3., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Tammela T. 2013b. Eturauhassyöpä. Teoksessa Taari K., Aaltomaa S., Nurmi M., Parpala T., Tammela T. (toim.) *Urologia*. 3., uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Thrasher J.B. 2006. Refining prostate biopsy strategies. *The journal of urology* 175 (2), 419–420).
- User Guide. 2010 Tissue-Tek® Paraform®. Sakura. Tulostettu 31.3.2012. www.sakura.eu.

Van der Kwast H., Lopes C., Santonja C., Pihl C-G., Neetens I., Martikainen P., Di Lollo S., Bubendorf L., Hoedemaeker R.F, members of The Pathology Committee Of the European Randomised Study of Prostate Cancer (ERSPC). 2003. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *Journal of clinical pathology*. 56 (5)/2003, 336–340.

Wang L., McDonnell S.K., Elkins D.A., Slager S.L., Christensen E., Marks A.F., Cunningham J.M., Peterson B.J., Jacobsen S.J., Cerhan J.R., Blute M.L., Schaid D.J., Thibodeau S.N. 2001. Role of HPC2/ELAC2 in hereditary prostate cancer. *Cancer Research*. 61, 6494–6499.

LIITTEET

Liite 1. Saatekirje

Hei!

Olen Bioanalytiikan opiskelija Jyväskylässä. Teen opinnäytetyötä, jonka tarkoituksena on tutkia Tissue-Tek® Paraform® Biopsy Core Cassette:n käyttökokemuksia prostata-biopsioille. Menetelmää verrataan käytössä olevaan Tissue-Tek® III Biopsy Uni-Cassette System- menetelmään. Tavoitteena on saada tietoa, kumpi menetelmä on K-S KS:n patologian laboratorion käyttöön paremmin soveltuva.

Opinnäytetyö sisältää teoretista tietoa prostatabiopsiasta, koekäytössä ja nykyisessä käytössä olevista menetelmistä, sekä prostatabiopsian histopatologisesta tutkimisesta, laboratoriohoitajan näkökulmasta. Käyttökokemustutkimus tapahtuu kyselylomakkeella, joka jaetaan K-S Keskussairaalan patologian osaston laboratoriohoitajille, sekä osaston patologeille. Kyselyn perusteella saadaan vastauksia henkilökunnan käyttökokemuksista koekäytössä olevalle menetelmälle.

Opinnäytetyölle on saatu Keski-Suomen Sairaanhoidopiirin lupa ja sitä ohjaavat Lehtori Heidi Malava, Sairaalasolubiologi Reino Pitkänen ja Laboratoriohoitaja Sirpa Kotka. Annan mielelläni myös lisätietoja halutessanne.

Antamanne tiedot käsitellään luottamuksellisesti, eikä henkilöllisyytenne tule mitenkään esille tutkimuksen missään vaiheessa. Kyselyyn vastaaminen on vapaaehtoista ja siitä voi kieltäytyä.

Vastausaikaa on 13.3 saakka ja kyselylomakkeen voi palauttaa taukokuoneessa olevaan nimettyyn kirjekuoreen.

Pyydän Teitä ystävällisesti vastaamaan oheiseen lyhyeen kyselyyn. Kiitos!

Eevi Mero

P. xxx xxx xxxx

Liite 2. Kysely Patologeille

1 (2)

Vastaa rastittamalla laatikko. Kysymyksen alakohdan tyhjään tilaan voit kirjoittaa perustelujasi.

1. Minkälaiseksi koet värjättyjen näytelasien tulkitsemisen kokeiltavalla menetelmällä?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

2. Entä käytössä olevalla menetelmällä?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

3. Minkälaiseksi koet leikkeiden sijainnin lasilla diagnoosin tekemisessä?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

jatkuu

Perustelut:

4. Minkälaiseksi koet koekäytössä olevan menetelmän käytössä olevaan menetelmään verrattuna?

Helpoksi					Vaikeaksi
1	2	3	4	5	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Perustelut:

5. Miten koet, omin sanoin, nykyisen menetelmän korvaamisen koekäytössä olevalla menetelmällä?

6. Muita ajatuksia koekäytössä olevasta menetelmästä?

Liite 3. Kysely Laboratoriohoitajille

1 (2)

Vastaa rastittamalla laatikko. Kysymyksen alakohdan tyhjään tilaan voit kirjoittaa perustelujasi.

1. Minkälaiseksi koet näytebiopsioiden asettamisen koekäytössä olevaan kasettiin?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

2. Entä käytössä olevaan kasettiin?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

3. Minkälaiseksi koet näytteiden valamisen parafiiniin koekäytössä olevaan kasettiin?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

jatkuu

4. Entä käytössä olevaan kasettiin?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

5. Minkälaiseksi koet näyteleikkeiden tekemisen mikrotomilla koekäytössä olevalla menetelmällä?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

6. Entä käytössä olevalla menetelmällä?

Helpoksi				Vaikeaksi
1	2	3	4	5

Perustelut:

7. Miten koet nykyisen menetelmän korvaamisen koekäytössä olevalla menetelmällä?

8. Muita ajatuksia koekäytössä olevasta menetelmästä