

Johanna Nieminen  
Kaisa Teräväinen

# Gynekologisen sytologian kuvamateriaali opetuskäyttöön

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalyttikko, AMK

Bioanalytiikan koulutusohjelma

Opinnäytetyö

8.11.2016

Tekijä(t) Otsikko	Johanna Nieminen ja Kaisa Teräväinen Gynekologisen sytologian kuvamateriaali opetuskäyttöön
Sivumäärä Aika	29 sivua 24.11.2016
Tutkinto	Bioanalyttikko, AMK
Koulutusohjelma	Bioanalytiikan koulutusohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Bioanalytiikka
Ohjaaja(t)	lehtori Heidi Malava
<p>Kohdunkaulan syöpä on rintasyövän jälkeen maailman toiseksi yleisin naisten syöpä. Tautiin sairastuu usein hedelmällisessä iässä olevia naisia. Kohdunkaulan syöpää voidaan ehkäistä tehokkaasti seulonnoilla. Seulonnessa voidaan löytää syövän esiasteita ja hoitamalla pystytään estämään syövän kehittyminen. Solumuutokset löydetään gynekologisen irtosolunäytteen eli papanäytteen avulla.</p> <p>Tässä opinnäytetyössä käsittelemme gynekologisen sytologian näytteenottoa ja gynekologisen irtosolunäytteen mikroskooppista arviointia Bethesda-järjestelmän mukaisesti. Opinnäytetyö tehtiin Metropolia Ammattikorkeakoululle. Ammattikorkeakoululla on laseja irtosolunäytteistä, joita ei ole tarkemmin luokiteltu. Tavoitteena oli käydä läpi koulun gynekologisten näytteiden näytelasit ja etsiä niistä solumuutoksia. Solumuutokset kuvattiin ja merkittiin miltä lasilta muutos on löydetty.</p> <p>Työn tarkoituksena oli tuottaa oppimateriaalia tuleville opiskelijoille sytologian opiskeluun. Työn tuotoksena on näytelasikokoelma gynekologisten näytteiden solu- ja muista tyypillisistä löydöksistä sekä mallikansio, joka sisältää kuvia löydöksistä. Opiskelijat voivat hyödyntää katalogia sytologian opetuksessa. He voivat katsoa laseja ja etsiä niistä solumuutoksia ja opetella tunnistamaan erilaiset muutokset katalogin kuvien avulla.</p>	
Avainsanat	Gynekologinen irtosolunäyte, kohdunkaulan syöpä, kuvamateriaali, papaseulonta

Author(s) Title	Johanna Nieminen, Kaisa Teräväinen Visual learning material for gynecological cytology
Number of Pages Date	29 pages 24 November 2016
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Specialisation option	Biomedical Laboratory Science
Instructor(s)	Heidi Malava, Lecturer
<p>Cervical cancer is, after breast cancer, the second most common cancer in women. The disease often affects women of childbearing age. Cervical cancer can be prevented by effective screening. With cervical screening it is possible to find precancerous lesions and by treating them early to inhibit the development of cancer. Possible cell changes are found by taking a gynecological Pap smear sample.</p> <p>This thesis is about gynecological cytology samples and gynecological smear microscopic evaluation in accordance with the Bethesda system. The thesis is done for Helsinki Metropolia University of Applied Sciences. The Metropolia school have smear sample slides, which are not further classified. The aim is to go through the gynecological samples in school and look for cell changes. The cell changes are described and the glass of which the cell change is found is labeled.</p> <p>The purpose of the study was to produce teaching materials for students coming to study cytology. The product is a collection of cell samples of gynecological findings, as well as a model catalog that contains the pictures of the findings. Students can take advantage of the catalog in their cytology education. They can look at the glasses and look of the cell changes and learn how to identify the various changes by means of a catalog of images.</p>	
Keywords	Gynecological smear, cervical cancer, cervical cancer screening

## Sisällys

1	Johdanto	1
2	Työn tavoite ja tarkoitus	2
3	Sytologian opiskelu AMK:ssa	2
4	Tutkimustietoa papanäytteen merkityksestä syövän estämisessä	2
4.1	Papaseulonta Suomessa	2
4.2	Papaseulonta Euroopassa	5
4.3	Papaseulonnan tulevaisuus	7
5	Gynekologinen irtosolunäyte	8
5.1	Näytteenotto	9
5.2	Näytteenoton virhelähteet	9
5.3	Näytteen värjäys	10
6	Bethesda-luokitus	11
7	Gynekologisen irtosolunäytteen solut	13
7.1	Levyepiteelisoluatypiat	15
7.1.1	Maligniteetin kriteerit	15
7.1.2	ASC-US	15
7.1.3	ASC-H	17
7.1.4	LSIL	17
7.1.5	HSIL	18
7.1.6	Levyepiteelikarsinoma	19
7.1.7	Lieriöepiteelikarsinoma eli adenokarsinoma	19
7.2	Normaalista poikkeavat mikrobit	19
7.2.1	Actinomyces	19
7.2.2	Trichomonas	20
7.2.3	Herpes Simplex	21
7.2.4	Hiiva	21
7.2.5	Emättimen normaali bakteerifloora, sekafloora ja bakteerivaginoosi	21
8	Opinnäytetyön prosessi ja mallikansion tuottaminen	22
9	Pohdinta	24



## 1 Johdanto

Kohdunkaulan syöpä on rintasyövän jälkeen maailman toiseksi yleisin naisten syöpä. Tautiin sairastuu usein hedelmällisessä iässä olevia naisia. Kohdunkaulan syöpää voidaan ehkäistä tehokkaasti seulonnoilla. Seulonnassa voidaan löytää syövän esiasteita ja hoitamalla pystytään estämään syövän kehittyminen. (Kohdunkaulan syöpää ehkäisevä seulonta.)

Suomessa kohdunkaulan syöpä oli vuonna 2014 naisten 19. yleisin syöpä. Syöpätapauksia oli 175 kappaletta ja niiden osuus oli 1,1 % kaikista naisten syövistä. (Suomen syöpärekisteri 2016.) Suomessa 1960-luvulla aloitetun väestöpohjaisen seulonnan vuoksi kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus sekä syöpäkuolleisuus ovat vähentyneet merkittävästi. Vuosittain todetaan noin 150 – 160 uutta syöpätapausta ja 50 – 70 kuolemaa. Seulonnassa löydetään vuosittain yli 600 syövän esiastetta tai varhaisvaihetta, jotka voidaan parantaa. Arvioiden mukaan seulonnalla voidaan estää 200 syöpätapausta vuodessa. Valtioneuvoston asetuksen mukaan seulontaan kutsutaan kaikki 30 – 60 vuotiaat naiset viiden vuoden välein. Joissakin kunnissa kutsutaan myös nuorempia ja vanhempia naisia. Joka vuosi kutsutaan noin 250 000 naista, joista noin 70 % osallistuu seulontaan. (Kohdunkaulan syöpää ehkäisevä seulonta.)

Bioanalyytikon työhön kuuluu kohdunkaulan syövän seulonnassa ja muussa yhteydessä otettujen irtosolunäytteiden esikatselu. Sytologiaa opiskellaan kaikissa ammattikorkeakouluissa, joissa koulutetaan bioanalytikoita. Kuvamateriaalilla on tärkeä merkitys solujen tunnistamisen oppimisessa.

Opinnäytetyö tehdään Metropolia Ammattikorkeakoululle ja tarkoituksena on tuottaa sytologian kuvamateriaalia opetuskäyttöön. Ammattikorkeakoululla on laseja irtosolunäytteistä, joita ei ole tarkemmin luokiteltu. Tarkoituksena on käydä läpi koulun gynekologisten näytteiden näytelasit ja etsiä niistä solumuutoksia. Solumuutokset kuvataan ja merkitään miltä lasilta muutos on löydetty. Näytteistä tehdään lasikokoelma ja katalogi, jossa on kuvia solumuutoksista. Opiskelijat voivat hyödyntää katalogia sytologian opetuksessa. He voivat katsoa laseja ja etsiä niistä solumuutoksia ja opetella tunnistamaan erilaiset muutokset katalogin kuvien avulla. Eettisyydestä huolehditaan opinnäytetyön aikana peittämällä laseissa mahdollisesti näkyvät henkilötiedot.

## **2 Työn tavoite ja tarkoitus**

Tässä opinnäytetyössä käsittelemme gynekologisen sytologian näytteenottoa ja gynekologisen irtosolunäytteen mikroskooppista arviointia Bethesda-järjestelmän mukaisesti. Työn tarkoituksena on tuottaa oppimateriaalia tuleville opiskelijoille sytologian opiskeluun. Työn tuotoksena on näytelasikokoelma gynekologisten näytteiden solu- ja muista tyypillisistä löydöksistä sekä mallikansio, joka sisältää kuvia löydöksistä. Opinnäytetyön teoriaosassa käymme läpi gynekologisen irtosolunäytteen näytteenoton ja näytteen värjäysmenetelmät sekä gynekologisen irtosolunäytteen normaalin solukuvan, solumuutokset ja solumuutosten eli kohdunkaulan syövän esiasteiden histologisen luokittelun Bethesda-järjestelmän mukaan. Kerromme papaseulonnan merkityksestä kohdunkaulansyövän estämisessä ja joukkopapaseulonnasta Suomessa.

## **3 Sytologian opiskelu AMK:ssa**

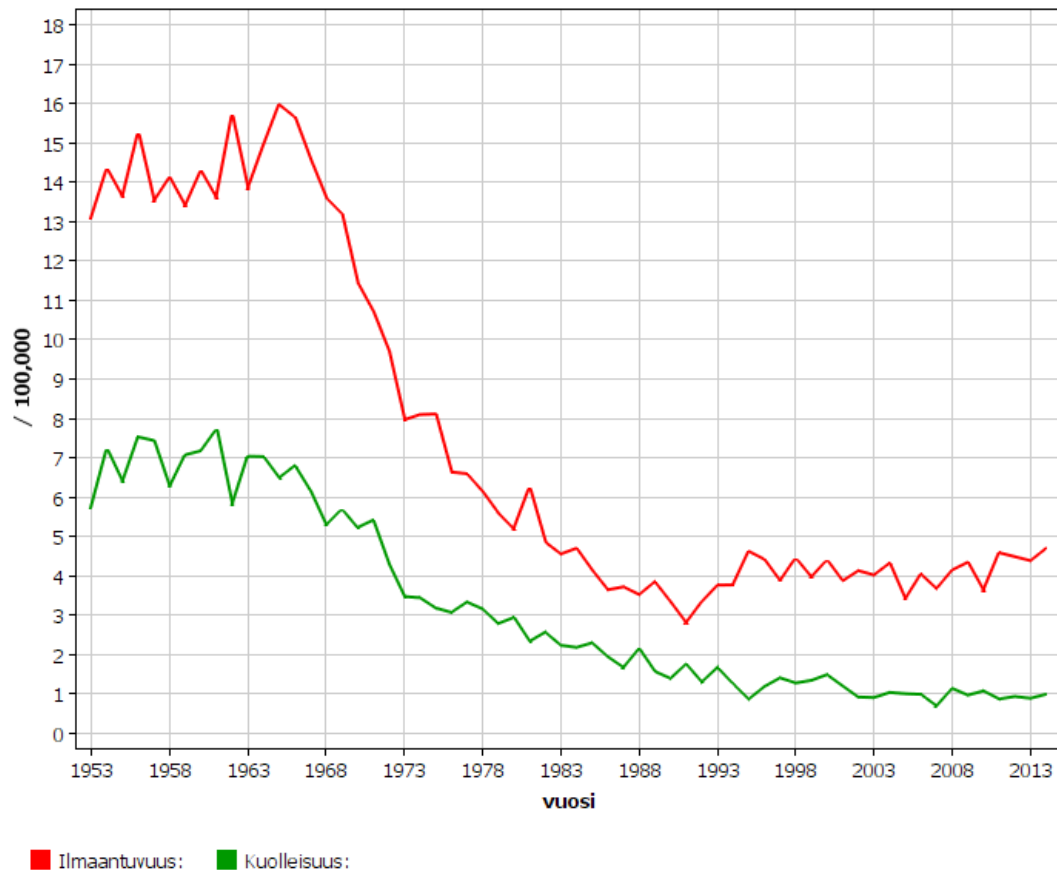
Kliinistä sytologiaa opiskellaan osana bioanalytiikan koulutusohjelmaa kaikissa bioanalytiikan opintoja järjestävissä ammattikorkeakouluissa. Sytologian opetussuunnitelmaan kuuluu sekä yleisen että gynekologisen sytologian näytteenotto, sytologisen näytteen (preparaatin) valmistus- ja värjäysmenetelmät. Oleellinen osa sytologian opintoja on myös näytteen mikroskooppinen arviointi. Bioanalyttikko-opiskelijoiden täytyy tunnistaa virtsan, keuhkojen ja gynekologisten näytteiden normaali solukuva, tyypilliset solulöydökset sekä maligniteetin sytologiset kriteerit. (Opinto-opas Metropolia ammattikorkeakoulu; Opinto-opas Tampereen ammattikorkeakoulu; Opinto-opas Savonia ammattikorkeakoulu: 2016.)

## **4 Tutkimustietoa papanäytteen merkityksestä syövän estämisessä**

### **4.1 Papaseulonta Suomessa**

Kohdunkaulan syövän seulonta papakokeella alkoi Suomessa vuonna 1963. Kunnilla on velvollisuus järjestää maksuton seulonta 30 - 60 -vuotiaille naisille viiden vuoden välein. Poikkeavan sytologisen näytteen antaneet kutsutaan 1 - 2 vuoden välein uuteen seulontaan. Noin 70 % kutsutuista osallistuu seulontaan. Kansallinen seulontaohjelma

vähensi nopeasti kohdunkaulan syöpiä ja syöpäkuolleisuutta. 1990-luvun alkuun mennessä ikävakioidut syöpätapaukset ja kuolleisuus kohdunkaulan syöpään olivat vähentyneet 80 %. (Anttila ym. 1999: 59 - 60, 63.) Kuviossa 1 on havainnollistettu kohdunkaulan syövän esiintymistä ja kuolleisuutta Suomessa.



Kuvio 1. Kohdunkaulan syövän ikävakioidut ilmaantuvuus ja kuolleisuusluvut Suomessa. (Engholm ym. 2016; Engholm ym. 2010)

Anttilan ym. (1999: 59 - 65.) tutkimuksessa tarkasteltiin kohdunkaulan syövän esiintymistä ja kuolleisuutta Suomessa vuosina 1963 - 1995 Suomen syöpärekisterin joukkotarkastusrekisterin tilastojen perusteella. Dysplasioita löytyi seulonnoissa noin 0,3 % joka vuosi. Lieviä, keskivahvoja ja vaikeita dysplasioita (sisältäen CIS (carcinoma *in situ*)) löytyi kaikkia noin 0,1 % ja invasiivista syöpää noin 0,01 %. 10 viimeisen tarkasteluvuoden aikana ikäkohtaiset keskivahvat ja vaikeat dysplasiat sekä invasiiviset syöpätapaukset olivat lisääntyneet, mutta lievät dysplasiat ja CIS eivät olleet lisääntyneet. Ikävakioidut kohdunkaulan syöpätapaukset olivat suurimmillaan 1960-luvun alussa,



jolloin oli noin 15 tapausta  $10^5$  naisvuotta kohden, ja pienimmillään 1991, jolloin oli 2,8 tapausta  $10^5$  naisvuotta kohden. Sen jälkeen tapausten määrä alkoi nousta. Vuonna 1995 syöpätapauksia oli  $4,5/10^5$  naisvuotta. Kuolleisuus kohdunkaulan syöpään laski jatkuvasti. Kohdunkaulan levyepiteelisyöpätapaukset vähentyivät seulonnan vuoksi, mutta adenokarsinooman määrä pysyi tasaisena. 1990-luvulla molempien syöpätyyppien määrä lisääntyi. 40 - 54 -vuotiailla kohdunkaulan syöpätapaukset vähenivät lähes 90 % vuodesta 1965 vuoteen 1990, kunnes nousivat vuoteen 1995. Myös 25 - 39 -vuotiaiden syöpätapaukset nousivat merkittävästi vuosina 1991 - 1995. Yli 55-vuotiaiden syöpätausten määrät jatkoivat laskuaan. Syöpätapausten määrä oli 1,54-kertainen kunnissa, joissa osallistumisaktiivisuus seulontaan oli alle 66 % verrattuna niihin kuntiin joissa osallistumisaktiivisuus oli vähintään 80 %. (Anttila ym. 1999: 59-64.)

Alle 40-vuotiaiden naisten kohdunkaulan syövän ilmaantuvuus on lähes kaksinkertais-  
tunut 1990-luvun alun jälkeen (Nieminen - Timonen 2014: 2391). Vuoden 1995 jälkeen ikävakioidujen kohdunkaulan syöpätapausten määrä on pysynyt tasaisena. Vuosina 2009 - 2013 syöpätapauksia oli  $4,2/10^5$  naista. Ikävakioidu syöpäkuolleisuus on myös pysynyt tasaisena vuodesta 2002 lähtien. Vuosina 2009 - 2013 kuolleisuus oli  $0,9/10^5$  naista. (Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti, Suomi - kohdunkaula 2015.)

Anttilan ym. (1999: 59 - 65.) tutkimuksessa todetaan, että kohdunkaulansyövän yleistyminen nuorempien naisten keskuudessa voi johtua riskitekijöiden lisääntymisestä. Seksuaalinen käyttäytyminen on muuttunut, mikä on saattanut lisätä esimerkiksi HPV-infektioiden määrää. Myös nuorten naisten tupakointi on lisääntynyt, mikä kasvattaa syöpäriskiä. Muutokset ja puutteet seulontaohjelman tehokkuudessa ovat myös voineet vaikuttaa syöpätapausten määrään. Nuorten naisten alhainen osallistumisaktiivisuus seulontaan vaikutti syöpätapausten määrän kasvuun. Kuolleisuuden jatkuva lasku kertoo syöpähoitojen hyvästä tasosta. Nuorten naisten syöpätapausten lisääntymisen vaikutus kuolleisuuteen voi viedä useita vuosia. Suomessa on muihin maihin verrattuna pisimmät seulontavälit naisille, joilla on normaalit papanäytteet. Tutkimuksen mukaan syöpätapausten määrä ei lisääntynyt seulontavälin loppua kohden, joten seulontaväliä ei ole tarpeen lyhentää. Riskiryhmiä tulee seuloa tiiviimmin, koska invasiivisilla syöpätapauksilla on yhteys aiempiin epäilyttäviin löydöksiin. (Anttila ym. 1999: 61-64.)

Papaseulonnan lisäksi Suomessa otetaan vuosittain 300 000 spontaania papanäytettä (Lönnberg - Anttila - Luostarinen - Nieminen 2012: 1355). Niemisen, Kallion, Anttilan ja

Hakaman (1999: 56 - 57.) tutkimuksen mukaan seulontaan osallistuvilla on 75 % pienempi riski sairastua kohdunkaulan syöpään kuin niillä jotka eivät käy seulonnassa eivätkä spontaanissa papakokeessa tai gynekologilla. Sairastumisriski on yhtä pieni niillä seulontaan osallistuvilla, jotka käyvät spontaanissa papakokeessa tai gynekologilla kuin niillä jotka eivät käy. Seulontaan osallistumattomien riski sairastua oli noin 40 % pienempi niillä naisilla jotka kävivät spontaanissa papakokeessa tai gynekologilla kuin niillä jotka eivät käyneet lainkaan papakokeessa. Seulonnalla on merkittävä vaikutus kohdunkaulan syövän estämisessä verrattuna pelkkiin spontaaneihin papanäytteisiin. Tutkimuksen tuloksiin on voinut vaikuttaa se, että spontaaneihin papakokeisiin saattaa hakeutua naisia, joilla on pienempi sairastumisriski. Seulonnan etuja ovat säännölliset näytteenotot viiden vuoden välein ja näytteenoton ja sytologisten diagnoosien jatkuva laadunvalvonta. (Nieminen - Kallio - Anttila - Hakama 1999: 56 - 57.)

Lönnerbergin, Anttilan, Luostarisen ja Niemisen (2012: 1354, 1358 - 1360.) uudemmassa tutkimuksessa havaittiin että seulonnan ulottamisella nuorempiin 25 - 29 -vuotiaisiin naisiin ei ollut vaikutusta kohdunkaulan syövän estämisessä. Seulontakäisillä naisilla osallistuminen vähensi sairastumisriskiä 47 %. 30 - 39 -vuotiailla vaikutus oli pienempi kuin 40 - 64 -vuotiailla, joiden riski väheni yli 50 %. Myös 65-vuotiaiden seulonnalla voitiin vähentää syöpäriskiä ja seulottujen riski oli pienempi vielä 80-vuotiaanakin. Seulontaohjelmia olisi perusteltua laajentaa myös 65-vuotiaille, koska suuri osa syövästä on seulontaiän ohittaneilla naisilla. (Lönnerberg - Anttila - Luostarinen - Nieminen 2012: 1354, 1358 - 1360.)

#### 4.2 Papaseulonta Euroopassa

Kohdunkaulan seulontaohjelmat alkoivat Euroopassa 1950 ja 1960 -luvulla. Sen jälkeen papatestaus on kehittynyt lähes kaikissa EU-maissa. EU:n uusissa jäsenmaissa Itä-Euroopassa on omat haasteensa seulonnoissa. Niillä on erilainen seulontahistoria ja suuremmat kohdunkaulan syövän esiintyvyy- ja kuolleisuusluvut kuin vanhoilla jäsenmailla. Osasyynä on pienemmät resurssit. Väestötason seulonnat EU:ssa ovat laajentuneet, mutta kattavat silti vain noin kolmanneksen 140 miljoonan naisen kohderyhmästä. (Ronco - Anttila 2009: 2629-2631.)

Vuonna 2004 EU:ssa kohdunkaulan syöpään sairastui 31 000 naista ja lähes 14 000 kuoli. 15 vanhan EU:n jäsenvaltion ja 10 uuden välillä on huomattava ero kohdun-

kaulan syövän esiintymisessä ja kuolleisuudessa. Ikävakioituja syöpätapauksia on uusissa valtioissa  $16,7/10^5$  naista ja vanhoissa  $9,5/10^5$  naista. Kuolleisuus on uusissa maissa  $10,7/10^5$  naista ja vanhoissa  $4,9/10^5$  naista. Syöpätaakka oli pienin Suomessa ja suurin Liettuassa. Suomessa ikävakioidut syöpätapaukset olivat  $4,7/10^5$  naista ja Liettuassa  $17,2/10^5$  naista. Kuolleisuus oli Suomessa  $1,1/10^5$  naista ja Liettuassa  $10,0/10^5$  naista. Kumulatiiviset syöpätapaukset ja kuolleisuus 75 vuoden ikään mennessä olivat Suomessa 0,38 % ja 0,12 %, kun Liettuassa luvut olivat 1,64 % ja 0,94 %. Liettuassa kumulatiivinen kuolleisuus oli kahdeksankertainen suomeen verrattuna. Uusissa EU-maissa kohdunkaulan syöpään kuolee ennen 75 vuoden ikää useampi kuin yksi sadasta naisesta, mikä on kaksinkertainen määrä vanhoihin jäsenmaihiin verrattuna. Itä-Euroopan kuolleisuusluvut olivat vuonna 2004 samansuuntaisia kuin Länsi-Euroopassa useita vuosikymmeniä sitten. Korkeamman kuolleisuuden syynä on ilmeisesti riittämätön seulonta. Itä ja Länsi-Euroopan kuolleisuuserojen suuruus verrattuna syöpätapausten määrän eroon kertoo heikommasta syövästä selviytymisestä. Erot voivat johtua siitä, että Itä-Euroopassa diagnostiikka on kehittyntä, mutta syöpähoidot eivät ole yhtä tehokkaita kuin Länsi-Euroopassa. Kohdunkaulan syöpä on edelleen merkittävä terveysongelma Euroopassa. Euroopan Neuvosto suosittelee kohdunkaulan syövän seulontaa kaikille jäsenmaille. Syöpätapausten määrää ja kuolleisuutta analysoimalla on voitu osoittaa seulonnan tehokkuus kohdunkaulan syövän ehkäisyssä. (Arbyn - Raifu - Autier - Ferlay 2007: 1708 - 1711, 1713.)

Britanniassa papanäytteitä on otettu 1960-luvulta lähtien pääasiassa nuorilta naisilta. Kansallinen seulontaohjelma alkoi vuonna 1988, jolloin näytteenotto laajeni myös vanhempien naisten keskuuteen. Alle 35-vuotiaiden syöpäkuolleisuus kolminkertaistui vuodesta 1967 vuoteen 1987 Englannissa ja Walesissa. HPV-infektioiden lisääntyessä kuolleisuus olisi noussut tulevaisuudessa ilman kansallista seulontaa. Seulontaan kutsutaan 25-64 -vuotiaat naiset 3 - 5 vuoden välein ja poikkeavia näytteitä antaneita seurataan tiheämmin. Seulonnan kattavuus on noin 80 %. Ennen seulontaohjelmaa papanäytteillä estettiin 40 % nuorten naisten kohdunkaulan syöpäkuolemista. Seulontaohjelman avulla estetään Englannissa vuosittain noin 4500 eli 80 % kohdunkaulansyövästä johtuvaa kuolemaa. Kuolleisuus kohdunkaulan syöpään on pienempi niiden naisten keskuudessa, joiden seulonta on aloitettu nuorempina. (Peto - Gilham - Fletcher - Matthews 2004: 249 - 256.)

Norjassa otetaan paljon papanäytteitä spontaanisti. Kohdunkaulan syövän seulontaohjelma alkoi vuonna 1995. Seulontaohjelmassa lähetetään suosituskirje papakokeeseen

hakeutumisesta, jos naisen edellisestä näytteestä on kulunut 3 vuotta. Ohjelman tavoitteena on lisätä näytteenoton kattavuutta erityisesti yli 50-vuotiaiden osalta, mikä laskisi kohdunkaulan syöpätapausten määrää. 25 - 69 -vuotiaiden naisten syöpätapaukset lisääntyivät 1950-luvun alusta 1970-luvun alkuun, jolloin tapausten määrä alkoi laskea, pysyen vakaana 1980-luvun puolivälistä alkaen. Ikävakioitujen syöpätapausten määrä oli vuosina 1992 - 98 keskimäärin  $12,1/10^5$  naista ja vuosina 1999 - 2000  $9,5/10^5$  naista. Vuosina 1999 ja 2000 syöpätapaukset laskivat 22 % edellisiin seitsemään vuoteen verrattuna. Kohdunkaulan levyepiteelisyövän määrä laski 24 % vuosina 1999 - 2000 vuosien 1992 - 98 tasosta, mutta adenokarsinooman määrä pysyi vakaana. Suurin lasku oli 50 - 69 -vuotiailla naisilla. Heillä myös papanäytteiden määrä lisääntyi merkittävästi seulonnan alkamisen jälkeen. Seulontaohjelman myötä papanäytteeseen tulleet naisilta, joilla edellisestä näytteestä oli kulunut pitkä aika, löytyi enemmän pahanlaatuisia muutoksia ja invasiivista syöpää kuin niiltä naisilta, jotka olivat käyneet säännöllisesti näytteenotossa. Säännöllisesti tutkitut naiset saivat useammin LSIL-diagnoosin eli heillä oli lievempiä solumuutoksia ja harvemmin tutkittujen diagnoosi oli yleisemmin HSIL tai syöpä. Lievät solumuutokset oli pystytty hoitamaan ennen kuin ne kehittyivät syöväksi, jos muutos oli huomattu ajoissa. Seulontaohjelma vähensi syöpätapausten määrää Norjassa. (Nygård - Skare - Thoresen 2002: 86 - 89.)

#### 4.3 Papaseulonnan tulevaisuus

Kohdunkaulan syövän seulontaan on kehitetty uusia menetelmiä. Automaattiset papanäytteen analysaattorit ovat käytössä nestepapanäytteille ja HPV-testi saattaa korvata osittain perinteisen papaseulonnan. Nestepapanäytteestä voidaan tutkia immunosytokemian menetelmillä molekyyli-markkereita, jos papanäytteessä on ollut lieviä atypioita. (Nieminen - Timonen 2014: 2391 - 2393.)

Nestepapanäyte otetaan samalla tavalla kuin perinteinen papa-näyte, mutta lastojen ja harjan solut irrotetaan nesteeseen, joka kiinnittää näytteen. Solususpensio imeytetään filteriin ja painetaan objektilasille. Nestepapanäyte on helpompi esitarkastaa, ja näytteen laatu on parempi. Nestepapan analysointiin voidaan käyttää automaattista laitteistoa. Loput solunäytteestä voidaan käyttää HPV-testiin tai immunosytokemiallisiin tutkimuksiin. Nestepapan tarkkuus ja herkkyys eivät kuitenkaan eroa perinteisestä papakoikesta. Immunosytokemian menetelmät voivat parantaa papakoikeen tarkkuutta tulevaisuudessa. (Nieminen - Timonen 2014: 2391 - 2393.)

HPV-virus on merkittävä tekijä kohdunkaulan syövän synnyssä. HPV-virus voidaan osoittaa syöpäkudoksesta tai esiasteesta DNA- tai RNA-testillä. HPV-testi on paljon papakoetta herkempi. HPV-testin käyttäminen on vähentänyt syöpää enemmän kuin papakoe. HPV-testillä voidaan huomata aiemmin hoitoa vaativat syövän esiasteet. Negatiivisen HPV-testituloksen saaneilla on seuraavan viiden vuoden aikana 70 % vähemmän vahvoja esiasteita kuin negatiivisen papanäytteen antaneilla. HPV-infektiot ovat hyvin yleisiä nuorilla alle 30-vuotiailla naisilla, mutta ne paranevat yleensä itsestään. HPV-seulontaa ei suositella nuorille naisille, mutta yli 30-vuotiailla testin tarkkuus on sama kuin papakokeella ja iäkkäillä tarkkuus on papakoetta parempi. (Nieminen - Timonen 2014: 2393.)

Malilan ym. (2012: 2142 - 2144, 2146) tutkimuksen mukaan HPV-testi ja perinteinen papakoe ovat yhtä herkkiä eli niillä huomataan yhtä hyvin syöpään johtavat progressiiviset leesiot, mutta HPV-testillä tuli enemmän yli diagnostiikkaa eli sillä havaittiin enemmän ei-progressiivisia leesioita, jotka eivät johtaneet syövän kehittymiseen. HPV-testin pre-invasiivisten leesioiden yli diagnostiikka aiheuttaa ylimääräisiä tutkimuksia ja hoitoja, joista on paljon harmia ja pelkoa tutkimuksiin joutuneille naisille sekä kuluja yhteiskunnalle. Tutkimuksen mukaan HPV-testin yli diagnostiikasta johtuvat harmit olivat suurempia kuin papakokeen yli diagnostiikan aiheuttamat harmit. Molemmilla menetelmillä oli yhtä hyvät edut syövän estämisen kannalta. (Malila ym. 2013: 2142 - 2142, 2146.)

THL suosittelee papakoetta 25 ja 30 -vuotiaiden seulontaan ja HPV-seulontaa 65-vuotiaaksi asti. HPV-positiivisten seuranta jatkettaisiin sen jälkeenkin. Vuonna 2013 aloitettu HPV-rokoteohjelma muuttaa seulontakäytäntöjä ja HPV-infektioiden yleisyyttä. Australiassa ja Skotlannissa rokote on ollut käytössä pidempään ja siellä HPV:n aiheuttamat solumuutokset ovat huomattavasti vähentyneet ja rokottamattomilla on esiintynyt laumasuojaa. Rokotetuista ikäluokista lähtien seulontaan pitäisi käyttää kaikille HPV-testiä. Papakoe tulee olemaan edelleen tärkeä jatkotutkimus HPV-positiivisille ja diagnostinen testi oireisille potilaille. (Nieminen - Timonen 2014: 2391, 2394.)

## **5 Gynekologinen irtosolunäyte**

Gynekologinen irtosolunäyte on sytologinen näyte, johon irrotetaan soluja kohdunsuulta kolmesta eri kohdasta, emättimestä (vaginänäyte), kohdunsuulta (portionäyte) ja

kohdunkaulakanavasta (endoservixnäyte). Näytteet sivellään (samalle) objektilasille aina samalla tavalla siten, että vaginanäyte on lasin hiososasta kauimpana, keskellä on portionäyte ja lähimpänä hiososaa on endoservixnäyte. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

Suomessa gynekologisen irtosolunäytteen ottaa useimmiten näytteenottaja laboratoriossa (laboratoriohoitaja, sairaanhoitaja tai lähihoitaja), mutta esimerkiksi yksityisellä lääkäriasemalla näytteenottaja voi myös olla lääkäri. Näyte kiinnitetään objektilasille ja värjätään Papanicolau-värjäysmenetelmällä. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

Värjäyksen jälkeen näyte tutkitaan valomikroskoopin avulla; Bioanalytiikot/laboratoriohoitajat käyvät läpi näytelasin solu solulta eli esitarkastavat näytteen. Jos soluissa havaitaan muutoksia, bioanalytiikko merkitsee lasille muutoskohdan, jonka patologi katsoo ja antaa lausunnon. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

## 5.1 Näytteenotto

Gynekologinen irtosolunäyte otetaan kohdunsuulta kolmesta eri kohdasta: Vaginanäyte otetaan emättimestä, taka- tai sivuseinäämästä. Portionäyte otetaan kohdun ulkosuuta ympäröivältä junktioalueelta. Junktioalue on raja-alue, josta näytteeksi otetaan sekä vaaleaa levyepiteelisolukkoa että punoittavaa lieriöepiteelisolukkoa. Näyte otetaan siten, että lastaimen koverrettu pää työnnetään kohdun ulkosuulle ja sitten kierretään lastainta kohdunsuun ympäri melko voimakkaasti, jolloin saadaan irrotetuksi soluja. Endoservix eli kohdunkaulanäyte otetaan näytteenottoharjalla kohdunkaulasta. Näyte sivellään lasille heti näytteenoton jälkeen, näytteen sivelyssä tulisi välttää hankaamista, jotta solut eivät mene rikki. Näyte ei myöskään saisi olla liian paksu, jolloin solut eivät värjäydy kunnolla. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

## 5.2 Näytteenoton virhelähteet

Varsinkin endoservix- ja portionäytteitä otettaessa voi limakalvo alkaa vuotamaan verta, runsas veri voi haitata näytteen tutkimista, pieni määrä verta näytteessä ei haittaa.

Tästä syystä myöskään kuukautisten aikana näytettä ei suositella otettavaksi. Liiallinen veri, kohdunsuulla oleva valkovuoto ja lima pitää puhdistaa ennen näytteenottoa.

Näytteenotossa ei pitäisi myöskään käyttää muuta liukasteita kuin keittosuolaliuosta, sillä liukastegeelit näkyvät mikroskoopissa ja häiritsevät näytteen mikroskopointia. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016; Nieminen 2007.)

Näytteen niukkuus ja solujen hajoaminen ovat tärkeitä virhelähteitä. Hyvässä näytteessä pitää olla tarpeeksi tunnistettavia soluja. Soluja pitää olla vaginasta, portiolta ja endoservixiltä (Solomon-Kurman 2002). Jos solut ovat rikkoutuneet lasilla, niitä ei voi tunnistaa, rikkoutuminen johtuu usein liian voimakkaasta sivelystä objektilasille (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016).

Näytteenotossa virhettä voi aiheuttaa myös huono fiksointi eli näytteen kiinnitys lasille. Tärkeää on, että näytelasi laitetaan fiksointiliukokseen heti näytteenoton jälkeen, jolloin se ei ehdi kuivua ennen fiksointia. Kuivuminen ennen kiinnitystä huonontaa värjäyksen laatua. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

Näytteen pakkauksessa ja lähetyksessä täytyy ottaa huomioon, että näyte on kuivunut ennen pakkausta (kuivaus vähintään 20 minuuttia) ja että näyte ei saa olla samassa pakkauksessa formaliiniin pakattujen näytteiden kanssa, koska höyrystynyt formaliini pilaa näytteen. (Gynekologinen irtosolunäyte: 2016.)

### 5.3 Näytteen värjäys

Papanicolau - värjäysmenetelmää käytetään useimpien sytologisten näytteiden värjäykseen. Värjäys kehitettiin syöpädiagnostiikkaa varten jo 1940-luvulla. Värjäyksessä saadaan erityisen hyvin esiin tuman rakenne sekä varsinkin epiteelisolujen sytoplasma. Ensin värjätään solujen tumat hematoksyliinillä. Menetelmässä hematoksyliini tarttuu tuman DNA:n fosforihapporyhmiin. Värjäyksessä käytetään regressiivistä menetelmää, jossa näyte ensin ylivärjätään ja myöhemmin ylimääräinen tumaväri erotellaan differentaatioissa suolahapolla. Tuman sytoplasma värjätään Orange G (OG-6) ja EA-50 värjäysliuoksilla. OG-6 on negatiivisesti varautunut ja se kiinnittyy sytoplasman proteiinien positiivisesti varautuneisiin sitoutumiskohtiin. OG-6 värjää solujen keratiinin oranssiksi, tämä paljastaa levyepiteelisyöväälle tyypillisen keratinisaation. EA-50 värjäysliuos sisältää eosinia ja light green väriä. Light green värjää vihreäksi ainakin levy-

epiteelin intermediaalisolut, lieriösolut, metaplastiset solut, aineenvaihdunnallisesti aktiiviset solut, histiosyytit ja adenokarsinoomasolut. Eosiini taas värjää punaiseksi levyepiteelin pintasolut sekä punasolut. (Aho: 2000.)

## 6 Bethesda-luokitus

Bethesda-järjestelmä kehitettiin Yhdysvalloissa vuonna 1988, Yhdysvaltojen kansallisen syöpäinstituutin (NCI) järjestämässä tilaisuudessa, joka järjestettiin Bethesda nimisessä kaupungissa. Haluttiin luoda terminologiaan yhtenäinen järjestelmä kohdunkaulan sytologisten diagnoosien raportointiin. Järjestelmän päivitetty, Bethesda 2001, versio on kansainvälisesti käytössä kohdunkaulan sytologisten diagnoosien raportoinnissa. (Solomon - Kurman 2002.) Suomessa järjestelmä otettiin käyttöön vuonna 2006 (Gynekologinen irtosolunäyte. Käypä hoito suositus 2010).

Aloitettaessa arvioimaan gynekologista irtosolunäytettä Bethesda-järjestelmän mukaan, ensin arvioidaan näytteen niin sanottu riittävyys. Näytteen riittävyydelle on järjestelmässä määritelty spesifiset kriteerit; Potilaan ja näytteen identifikaatio, kliiniset esitiedot, näytteen tekninen tutkittavuus sekä näytteen solukoostumus ja junktioalueen näytteenoton onnistuminen. (Birdsong-Davey 2015.)

Potilaan ja näytteen oikea identifikaatio ja kliiniset esitiedot ovat edellytys näytteen tutkimiselle. Oikea identifikaatio on tärkeä myös siksi, että voidaan tarvittaessa paikantaa ja tutkia potilaan mahdolliset aiemmin otetut näytteet diagnoosia tehtäessä. (Nieminen 2007.)

Näytteen tekninen tutkittavuus eli laatu tarkoittaa yleensä näytteenoton onnistumista. Laatua arvioitaessa kiinnitetään huomiota näytteen verisyteen, liiallinen punasolujen määrä voi vaikeuttaa muiden solujen tunnistamista. Pieni verisyys ei kuitenkaan haittaa näytteessä. Solujen pysyminen ehjänä näytteenoton aikana ja värjäyksen onnistuminen ovat myös tärkeitä laatutekijöitä, jotka vaikuttavat solujen luotettavaan tunnistamiseen. (Nieminen 2007.)

Bethesda-järjestelmässä on määritelty riittävä näytteen solukoostumus siten, että riittävässä näytteessä on löydettävissä hyvin tunnistettavia lieriösoluja ja lisäksi kohdunkaulakanavan soluja (endoservix), potilailla joilla on kohtu. (Solomon-Kurman



2002.) Aikaisemmin vaadittiin, että näytteessä on metaplastisia lieriösoluja, metaplastiset solut ovat peräisin kohdunkaulan ja portion junktioalueelta, jossa solutyyppi muuttuu toiseksi (Birdsong-Davey 2015: 25-19). Junktioalueen solujen esiintymistä pidetään tärkeänä siksi, että solumuutokset muodostuvat usein juuri raja-alueelle, jossa eri solutyyppit kohtaavat (Nieminen 2007). Bethesda-järjestelmän uusimmassa, vuoden 2014 versiossa, vaatimuksesta junktioalueen solujen esiintymisestä on luovuttu, mutta laboratoriovastaukseen laitetaan kuitenkin maininta solujen läsnäolosta tai puuttumisesta. Mainintaan metaplastisten solujen läsnäolosta vaaditaan vähintään kymmenen tunnistettavaa metaplastista solua. (Birdsong-Davey 2015: 25-19.)

Kun näytteen riittävyys on arvioitu, tutkitaan onko näytteessä epiteelisoluatypia vai ei epiteelisoluatypiaa. Epiteelisoluatypiat on jaettu kategorioihin solumuutoksen vakavuuden mukaan. (Solomon-Kurman 2002.)

Taulukko 1. Epiteelisoluatypioiden luokittelu Bethesda-järjestelmässä (Solomon – Kurman 2002).

<b>Levyepiteeliatypia</b>	
ACS-US, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance	Määrittelemätön levyepiteeliatypia
ASC-H, Atypical Squamous Cells-Cannot Exclude an HSIL	levyepiteeliatypia HSIL muutosta ei voi poisulkea
LSIL, Low grade Squamous Intraepithelial Lesion	lievä epiteelivaurio
H-SIL, High-grade Squamous Intraepithelial Lesion	vahva epiteelivaurio
Squamous cell carcinoma	levyepiteelikarsinoma
<b>Lieriöepiteeliatypia</b>	
AGC-NOS, Atypical glandular cells no otherwise specified	lieriöepiteeliatypia endocervixin soluissa, merkitys epäselvä
AGC-FN, Atypical glandular cells favor neoplasia	Epäily neoplasiasta
Adenocarcinoma in situ	Adenokarsinoma

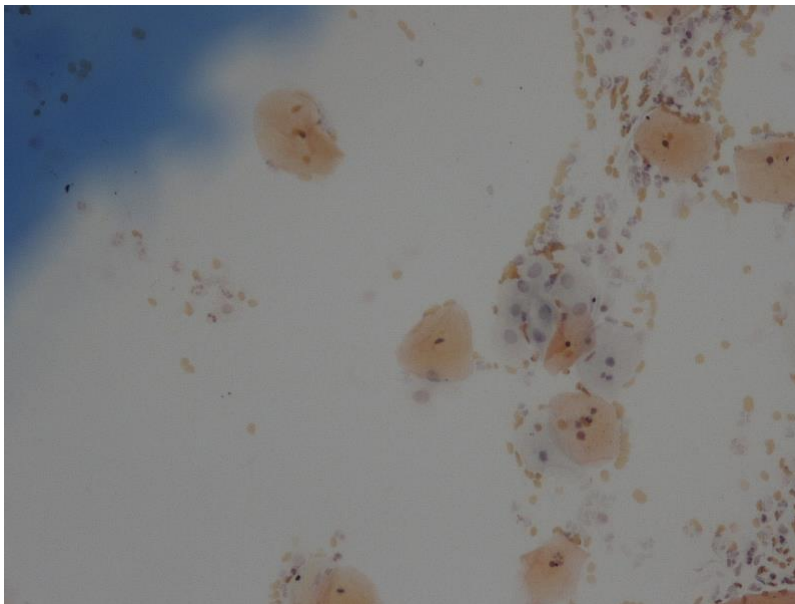
Gynekologisessa irtosolunäytteessä voi olla muita muutoksia, joihin ei liity syövän kehittyminen. Nämä muutokset raportoidaan tulehduksellisina muutoksina tai reaktiivisina muutoksina. Tulehduksellisia muutoksia (infektioiden aiheuttajia) ovat; Hiiva, Trichomonas, Actinomyces, Herpes simplex ja Gardnerella vaginalis. Reaktiivisia, hyvänlaa-

tuisia solumuutoksia ovat regeneraatio eli solujen korjautuminen, sädevauriot ja atrofinen vaginiitti. (Solomon-Kurman 2002.)

Bethesda-järjestelmän mukaan gynekologisesta irtosolunäytteestä tutkitaan myös niin sanottu hormonivaikutus. Näytteen solukuvan antamaa tietoa verrataan esitietoihin potilaan iästä ja esimerkiksi hormonihoidosta. Löydösten perusteella ilmoitetaan vastaako näyte potilaan ikää ja esitietoja. (Nieminen 2007.)

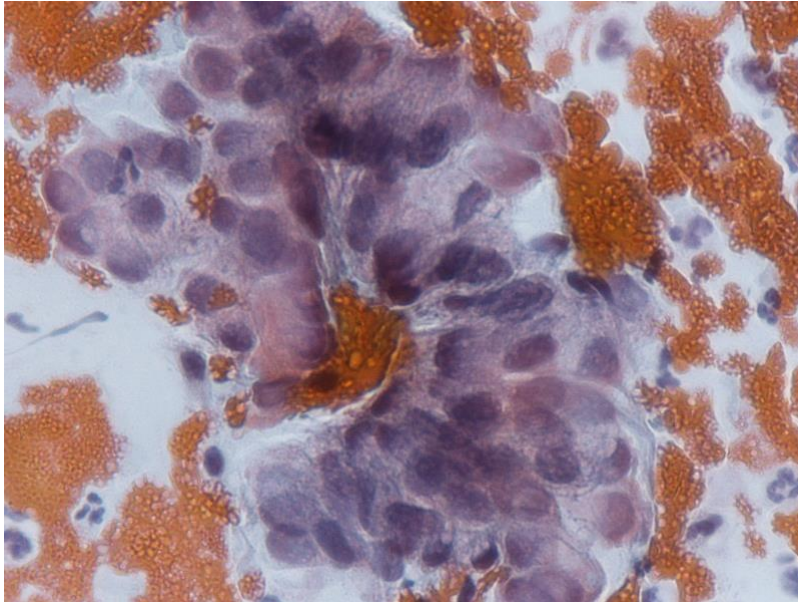
## 7 Gynekologisen irtosolunäytteen solut

Gynekologisen irtosolunäytteen normaalit solut ovat kerrostuneita levyepiteelisoluja, jotka jaotellaan niiden kypsyysasteen mukaan tyvikerroksen soluiksi, syvänkerroksen soluiksi, keskikerroksen soluiksi ja pintakerroksen soluiksi. Tyvikerroksen solut ovat pieniä, pyöreitä tai soikiomaisia soluja, joilla on pieni sytoplasma. Tyvisoluja ei yleensä esiinny gynekologisessa irtosolunäytteessä, ainoastaan vaurion yhteydessä, silloin näyte on atrofisen. (Koivuniemi 1994: 25.)



Kuvio 2. Pintakerroksen soluja, keskikerroksen soluja ja syvänkerroksen soluja, verta, 10 x (Nieminen – Teräväinen 2016).

Syvän kerroksen epiteelisolut ovat hieman suurempia kuin tyvikerroksen solut. Ne voivat esiintyä yksittäin tai rykelminä, jolloin ne ovat kulmikkaita. Keskikerroksen soluissa solujen sytoplasma suurenee, mutta tumakoko on melko samanlainen kuin syvänkerroksen soluissa. Ne ovat kooltaan melko suuria levymäisiä soluja, usein monikulmaisia. Voivat esiintyä sekä yksittäin että ryhmissä. (Koivuniemi 1994: 25.)



Kuvio 3. Värekarvallisia lieriöepiteelisoluja ja verta 40x, endoservix (Nieminen – Teräväinen 2016).

Kohdunkaulakanavan soluja ovat lieriöepiteelisolut, jotka ovat värekarvallisia, limaa tuottavia soluja. Ne esiintyvät usein ryhmissä ”hunajakennomaisesti” sijoittuneena. Portion junktioalueella normaaliin solukuvaan kuuluu sekä levyepiteelisoluja että lieriöepiteelisoluja, junktioalueella on löydettävissä myös metaplastista solukkoa, jossa kohdunkaulakanavan lieriöepiteeli muuttuu levyepiteelisoluiksi. Metaplastiset solut ovat syvän kerroksen solujen kokoisia, voivat olla pyöreitä tai kulmikkaita, ne esiintyvät usein ryhminä, ”pihakivilaattamaisena” rakenteena. (Koivuniemi 1994: 25; Malava 2016.)

## 7.1 Levyepiteelisoluatyypit

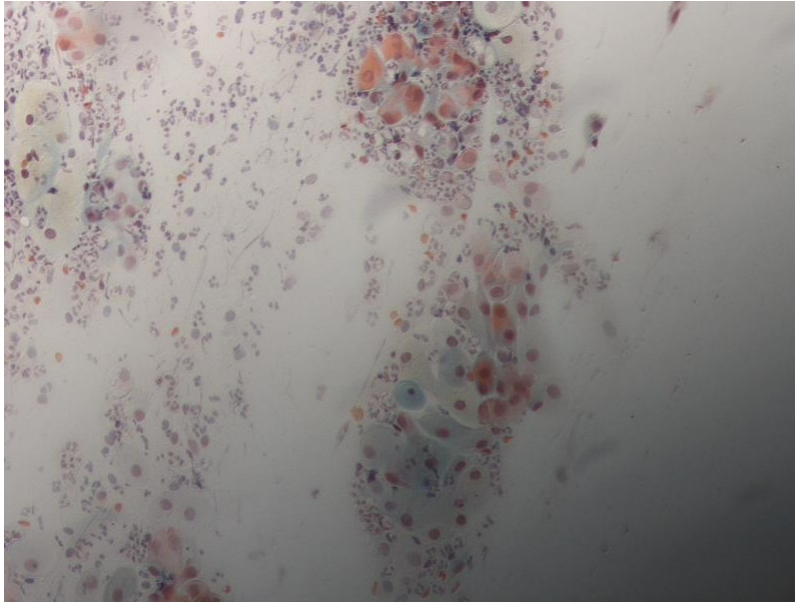
### 7.1.1 Maligniteetin kriteerit

Normaalisti saman kypsyysvaiheen solujen tumakoko ei juurikaan vaihtele. Dysplasioissa ja maligneissa soluissa tumakoko voi vaihdella merkittävästi. Malignien solujen tumakoko on suurentunut ja tuma-sytoplasmasuhde häiriintynyt. Normaalin epiteelisolun tuma on pyöreä tai soikea, mutta premalignin tai malignin solun tuma on epämuotoinen. Tuma voi olla kulmikas, ulokkeinen tai siinä voi olla sisäänpainaumia, monikulmaisuutta tai se voi olla pitkulainen. Malignin tai premalignin solun tuma on hyperkromaattinen, koska tuman kromatiini on lisääntynyt ja se värjäytyy voimakkaasti. Normaalin solun kromatiini on tasaisesti jakautunutta, hienorakeista ja vaaleaa. Solun muuttuessa maligniksi, kromatiini tulee karkeaksi ja epäsäännöllisesti jakautuneeksi. Solussa voi myös esiintyä heterokromatiinia eli tiivistynyttä kromatiinia, joka värjäytyy tummemmaksi ja erottuu selvemmin. Kromatiinikasaumat voivat aiheuttaa myös paksuuntuneen tumakelmun. (Stenbäck - Klemi 2012.)

Suuresta kasvunopeudesta johtuen maligneissa soluissa voi esiintyä nukleoleja, jotka ovat epäsäännöllisen muotoisia, kuten kulmikkaita, soikeita, sauvan- tai pisaranmuotoisia. Premalignit ja malignit solut voivat olla kaksi- tai monitumaisia. Maligneissa soluissa voi joskus harvoin olla myös mitooseja, jotka ovat kuvioiltaan epänormaaleja. Dysplastisissa soluissa on vain vähäisiä sytoplasmamuutoksia. Sytoplasma on värjäytynyt vaihtelevasti. Se voi olla niukempaa tai heikommin värjäytynyttä. Invasiivisissa kasvaimissa solujen välinen koheesio on heikentynyt, mikä johtaa atyyppisten solujen suureen määrään näytteessä. (Stenbäck - Klemi 2012.)

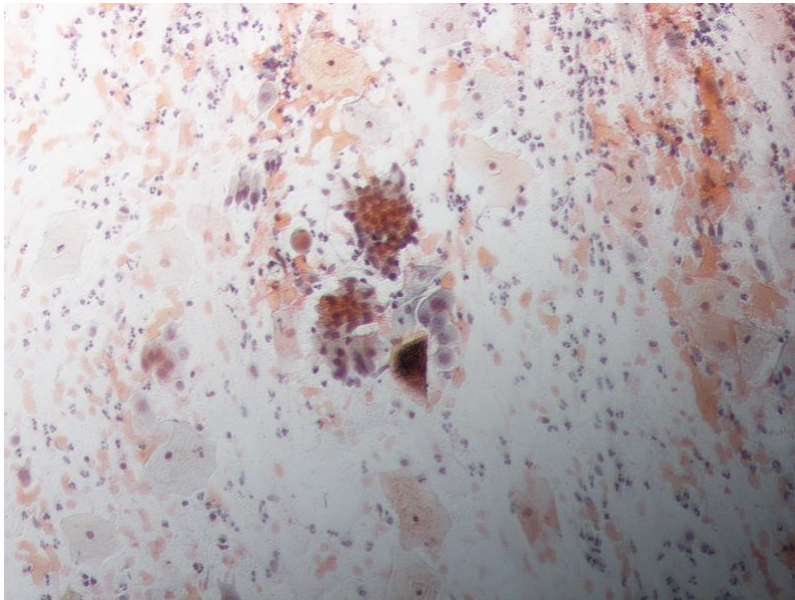
### 7.1.2 ASC-US

ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) tarkoittaa merkitykseltään määrittämätöntä atypiaa levyepiteelisoluissa. ASC-US on normaalin ja LSIL- löydöksen välissä, kun löydetyt muutokset eivät täytä LSIL kriteerejä. (Fadi W. Abdul-Karim, Celeste N. Powers, Jonathan S Berek, Mark E. Sherman, Sana O. Tabbara, Mary K. Sidaway 2015: 105-107.)



Kuvio 4. ASC-US, keratinisoituneita levyepiteelisoluja, tumasyttoplasmasuhte muuttunut, tumat suurentuneet osassa soluista, portio (Nieminen – Teräväinen2016).

ASC-US paranee yleensä itsestään, eikä tarvitse hoitoa, jatkotutkimuksena on papanäytteen uusiminen (Jatkotutkimukset ja -toimenpiteet ASC-US-löydöksessä. Käypä hoito -suositus. 2010).



Kuvio 5. ASC-US, yhtenäinen muodostelma keratinisoituneita soluja, suurentuneita ja vaihtelevan kokoisia tumia, neutrofiilejä runsaasti, verta (Nieminen – Teräväinen 2016).

ASC-US löydöksen tuntomerkkejä ovat solun tuman suurentuminen noin kahdenkolmenkertaiseksi verrattuna normaaliin keskikerroksen levyepiteelisolun tumaan tai kaksinkertaiseksi verrattuna metaplastiseen levyepiteelisolun tumaan. Tuman ja sytoplasman suhteen muutos - tuman koko suurentunut verrattuna sytoplasman kokoon. Tuman muodon muutokset, monitumaisuus sekä muutokset tuman kromatiinissa. Solut ovat usein keratinisoituneita tai soluissa on havaittavissa epätäydellistä koilosytoosia. (Fadi W. Abdul-Karim ym 2015: 105-107.)

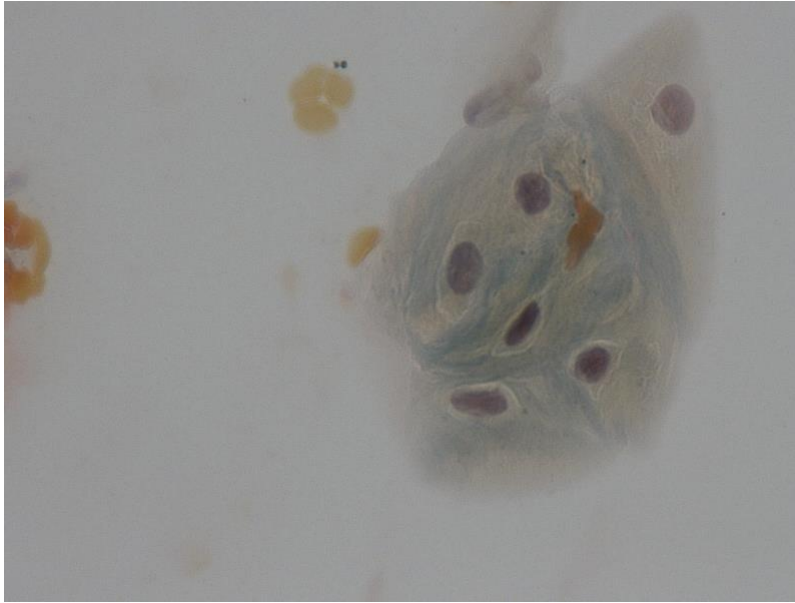
### 7.1.3 ASC-H

ASC-H on epänormaali löydös PAPA näytteessä, ASC-H tarkoittaa muutosta levyepiteelisoluihin josta HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) -muutosta ei voida poissulkea, joka hoitamattomana voi kehittyä syöväksi (Gynekologinen irtosolunäyte. Käypä hoito-suositus 2010).

Solut ovat pieniä, epäkypsiä, tuman ja sytoplasman suhde on muuttunut. Tuman koko on noin 1,5-2,5 kertainen normaaliin verrattuna. Solut ovat ryhmittyneet pieniin, korkeintaan kymmenen solun ryhmiin tai esiintyvät yksittäin, soluja on määrällisesti niukasti. (F.W. Abdul-Karim ym. 2015: 118-119.)

### 7.1.4 LSIL

LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) tarkoittaa lievää atypiaa levyepiteelisoluihin. LSIL:n aiheuttaa HPV eli ihmisen papilloomavirus ja se on yleinen poikkeava löydös PAPA-testissä. LSIL poistuu yleensä itsestään ilman hoitoa mutta joskus epänormaalit solut kehittyvät syöväksi ja voivat levitä vieressä olevaan normaaliin solukuodukseen. (Michael R. Henry - Donna K. Russel - Ronald D. Luff - Marianne U. Prey – Thomas C. Wright jr – Ritu Nayar 2015. 2015: 136-138.)



Kuvio 6. Koilosyyttejä (Nieminen – Teräväinen 2016).

LSIL solumuutokset näkyvät kypsissä keskikerroksen tai pintakerroksen levyepiteelisoluisissa. Solut ovat suurikokoisia, tuman koko enemmän kuin kolminkertainen normaaliin soluun verrattuna, tumien koot vaihtelevat. voi esiintyä monitumaisuutta, tumat ovat yleensä hyperkromaattisia ja tuman kromatiini on epätasaista ja karkeaa. Näytteessä on usein koilosyyttejä eli soluja, joiden tuman ympärillä on tyhjä, väritön ympyrä. (M.R. Henry ym. 2015: 136-138.)

#### 7.1.5 HSIL

HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) tarkoittaa vahvaa (keskikerroksen) epiteelisoluisissa olevaa vauriota sekä epäilyä syövän esiasteesta. HSIL vaatii aina jatkohoidon, yleensä kolposkopian. (Gynekologinen irtosolunäyte. Käypä hoito –suositus 2010). HSIL muutoksessa solut ovat pienempiä ja epäkypsempiä kuin LSIL muutoksessa. Solut voivat olla yksittäin tai ryhmissä. Ryhmässä olevat solut ovat usein hyperkromisia ja kasvavat hallitsemattomassa epäjärjestyksessä. Tumat ovat suurentuneet, tuma on karkeakromatiininen ja hyperkrominen. Tuma-sytoplasma suhde on muuttunut siten, että sytoplasma on pienentynyt voimakkaasti, huomattavasti enemmän kuin LSIL- muutoksessa. Solujen ja tumien muoto saattaa olla epänormaali. (M.R. Henry ym. 2015: 147-148.)

### 7.1.6 Levyepiteelikarsinooma

Papanäytteessä levyepiteelikarsinooma näkyy solujen voimakkaana epäjärjestyksenä. Näytteessä näkyy soluja (solujen tumia) jotka ovat venyneet tai muuten epänormaalien muotoisia. Solujen tuma-sytoplasmasuhde on voimakkaasti muuttunut. Solut voivat pieniä tai suuria, karsinooma voi olla pieni- tai suurisoluinen. Usein levyepiteelisolut ovat sijoittuneet ryhmiin, jolloin niiden tumat ovat hyperkromaattisia. Solut voivat olla keratinisoituneita tai ei-keratinisoituneita. (M.R. Henry ym. 2015: 179-182).

### 7.1.7 Lieriöepiteelikarsinooma eli adenokarsinooma

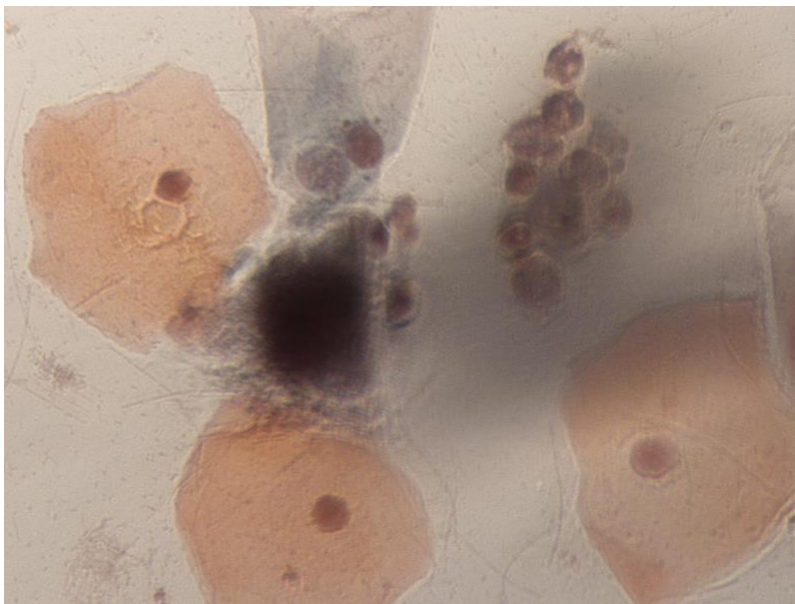
Endoservixin lieriösolujen karsinoomassa solujen tuma on suurentunut, hyperkrominen ja nähtävissä on mitoottista aktiivisuutta. Solut ovat ryhmissä päällekkäin toistensa kanssa ja lieriösoluille tyypillinen hunajakennomainen ranne on hajonnut. (David C. Wilbur – David C. Chhieng – Barbara Guidos – Din R. Mody 2015: 211-214.)

## 7.2 Normaalista poikkeavat mikrobit

### 7.2.1 Actinomyces

Sädesieni, Actinomyces on grampositiivinen, anaerobisesti kasvava bakteeri, joka kasvaessaan muodostavat rihmoja joilla tarttuvat ympäristöönsä. Tärkein aktinomykoosin aiheuttaja on Actinomyces Israeli. (Koivuniemi 1994: 50.) Actinomyces bakteerin esiintyminen liittyy usein ehkäisykierukan käyttöön, jopa 25 %:lla kierukan käyttäjistä löytyy papanäytteestä Actinomyces (Daniel F.I Kurtyz – Paul N. Staats – Nancy A. Young – Marluce Bibbo – Terrence J. Colgan – Marianne U. Prey – Rity Nayar 2015: 82).





Kuvio 7. Actinomyces (Nieminen – Teräväinen 2016).

Actinomyces näkyy papanäytteessä tummana pumpulipalloa muistuttavana organismina. Yleensä Actinomyces aiheuttaa myös voimakkaan tulehduksen eli papanäytteessä on runsaasti neutrofiilejä sekä sekafloora tai bakteeri vaginooosi. (D.F.I. Kurtycz ym. 2015: 82-83.)

### 7.2.2 Trichomonas

Trichomonas vaginalis on siimaeläimiin kuuluva loinen, se elää ihmisen sukupuolielimissä ja tarttuu ihmisestä toiseen sukupuoliteitse. Loinen aiheuttaa trikonomiaasi seksitaudin. Taudin oireita naisilla on runsas, pahan hajuisen, kellertävän värinen valkovuoto sekä kirvely virtsatessa. Miehillä trikonomiaasi on usein oireeton. (Nieminen 2011: 297.) Trichomonas-loinen on usein päärynän muotoinen tai soikea, se on noin leukosyytin kokoinen ja sillä on tuma, joka on sijoittunut erikoisesti, usein reunan vierestä. Loisen flagella on nähtävissä mikroskooppisesti. (D.F.I Kurtycz ym. 2015:74.)

### 7.2.3 Herpes Simplex

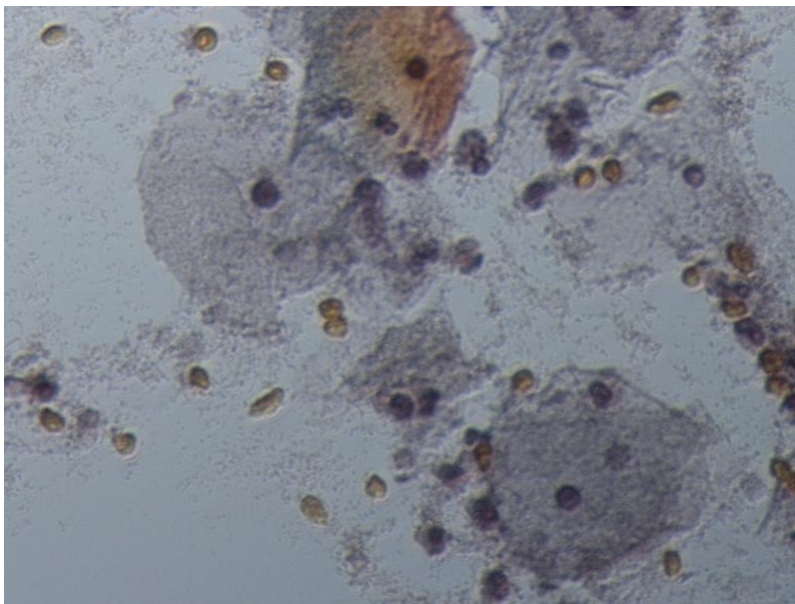
Herpes Simplex Virus on sukupuoliteitse leviävä virus, jonka yleensä aiheuttaa Herpes Simplex 2 eli HSV-2, noin 20 % tartunnoista aiheuttaa Herpes Simplex 1 eli HSV-1. HSV-1 on suun herpesinfektio, joka leviää sukupuolielimiin suuseksin välityksellä. Papanäytteessä aktiivinen HSV infektio näkyy lakkamarjaa muistuttavana, monitumaisena soluna. (Paavonen 2011: 291-293.)

### 7.2.4 Hiiva

Noin 90 % hiivasienitulehduksista on Candida albicans-sienen aiheuttamia. Hiivasieni on opportunistiorganismi, joka lisääntyy usein tilanteessa, jossa emättimen normaali-flooran bakteerit ovat vähentyneet, yleensä mikrobilääkityksen vuoksi. Hiivasieni leviää muodostamalla rihmoja, joilla se voi tarttua epiteelisoluihin. Mikroskoopissa on nähtävissä sienirihmastot tai hiivaitiöt. (Paavonen 2011: 295.)

### 7.2.5 Emättimen normaali bakteerifloora, sekafloora ja bakteerivaginoosi

Bakteerit kuuluvat emättimen normaaliflooraan, yleensä vaginan bakteeriflooraa hallitsee ns. Döderleinen sauvabakteeri, grampositiivinen, fakultatiivisesti anaerobinen maitohappobakteeri. Vaginassa voi olla myös sekä sauva- että kokkibakteereja sekaisin, silloin puhutaan sekafloorasta. Sekafloora voi esiintyä infektion yhteydessä (esim. Trichomonasinfektio) tai se voi olla normaali tila, sekafloora hoidetaan vain silloin, kun se aiheuttaa oireita. Döderleinin sauvabakteeri vallitsee fertiili-ikäisillä naisilla. Kun estrogeenin tuotanto loppuu, vaginan atrofisessa tilassa, sekafloora on normaalifloora. (Koivuniemi 1994.)

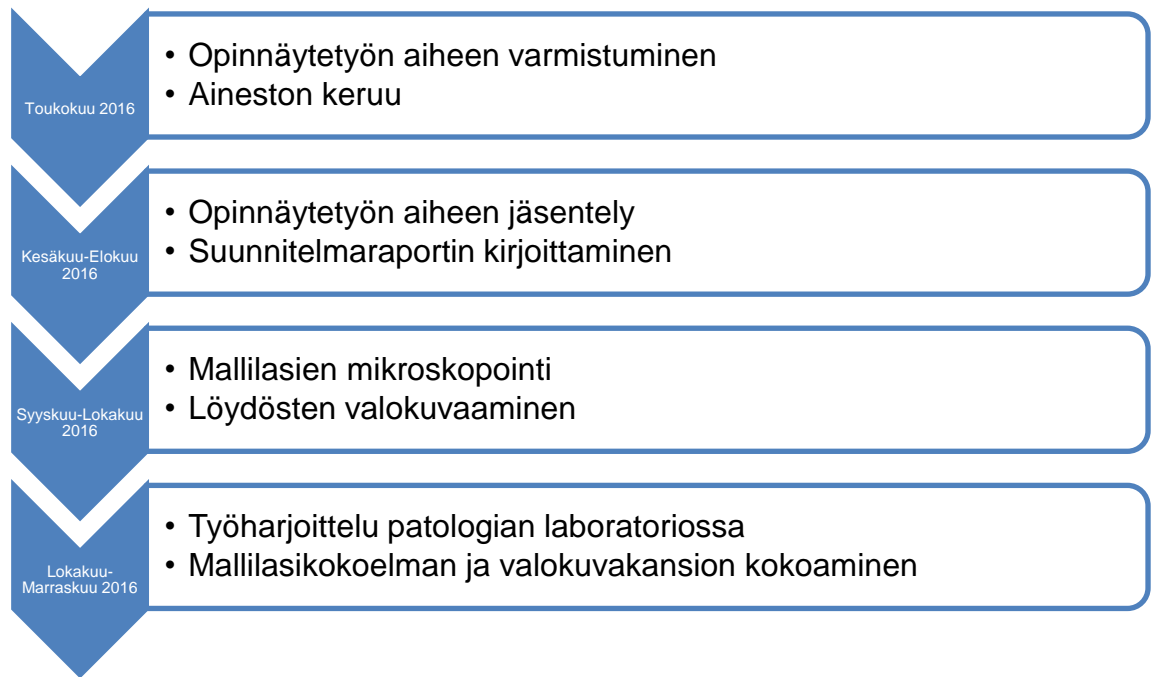


Kuvio 8. clue-soluja (Nieminen – Teräväinen 2016).

Bakteerivaginoosin eli emättimen bakteeriflooran häiriön tunnistaa ns. clue-soluista, jotka ovat vaginan epiteelisoluja, joiden pinnalle on takertunut runsaasti bakteereja (D.F.I. Kurtycz ym. 2015: 80- 82). Bakteerivaginoosin aiheuttaa Gardnerella vaginalis, grampositiivinen sauvabakteeri, jota on emättimen normaalifloorassa pieniä määriä mutta bakteerivaginoosissa bakteerien määrä kasvaa moninkertaiseksi. (Koivuniemi 1994.)

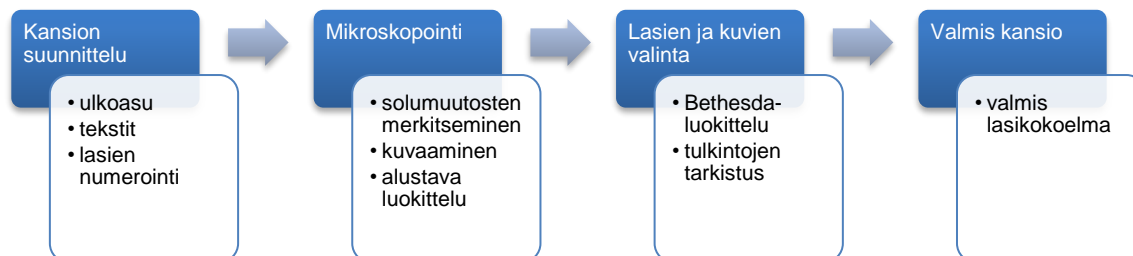
## 8 Opinnäytetyön prosessi ja mallikansion tuottaminen

Opinnäytetyön aihe varmistui toukokuussa 2016, jolloin aloitimme aiheen jäsentelyn. Työ eteni kuviossa 8 esitetyn aikataulun mukaisesti. Tiedonhaku alettiin tehdä touko-kesäkuun vaihteessa. Tietoa haettiin kirjaston kautta kirjallisuudesta ja e-aineistosta. Monet artikkelit olivat saatavilla sähköisesti kirjaston sivujen kautta. Kesän 2016 aikana kirjoitimme opinnäytetyön suunnitelman ja perehdyimme opinnäytetyön teoriaosuuteen.



Kuvio 9. Opinnäytetyön prosessi

Syyskuussa 2016 teimme sopimuksen Metropolia Ammattikorkeakoulun kanssa ja aloitimme näytelasien mikroskopoinnin koululla. Mikroskopoimme ja kuvasimme löydökset syys-lokakuun 2016 aikana. Mikroskopoimme ensin joukon laseja ja merkitsimme tussilla huomaamamme solumuutokset tai muut kiinnostavat kohdat. Sen jälkeen katsoimme laseja yhdessä ja pohdimme mitä muutokset voisivat olla. Numeroimme lasit ja otimme kuvia mikroskoopin kameralla solumuutoksista ja normaaleista gynekologisen irtosolunäytteen soluista. Yritimme ottaa kuvia kattavasti erilaisista solumuutoksista ja myös hyviä esimerkkejä normaaleista levy- ja lieriöepiteelisoluista. Kuvaamisen yhteydessä teimme alustavan luokittelun, mihin Bethesda-luokkaan lasi kuuluu tai mitä merkittävää siinä näkyy. Mallikansion tuottamisprosessi on kuvattu kuviossa 9.



Kuvio 9. Mallikansion tuottaminen

Marraskuussa kokosimme valokuvista kansion ja näytelaseista mallilasikokoelman Metropolia Ammattikorkeakoululle. Valitsimme näytekansioon sopivat kuvat ja ryhmittelimme ne Bethesda-järjestelmän mukaiseen järjestykseen. Tarkistimme ja pohdimme vielä tulkintojamme näytteistä. Tulkinnan apuna käytimme kirjallisuutta. Lisäsimme kuvien yhteyteen myös tarkentavia selityksiä ja lasin numeron, jolta kuva oli otettu. Tulostimme kuvat ja koostimme niistä kuvakansion. Näytelasit järjestimme koteloihin kuvakansion mukaiseen järjestykseen. Loka-marraskuun aikana olimme työharjoittelussa Meilahden patologian laboratoriossa. Opimme siellä lisää sytologiasta ja gynekologisen irtosolunäytteen esitarkastuksesta ja tulkinnasta. Kirjoitimme opinnäytetyön raportin valmiiksi ja esittelimme työmme koululla.

## 9 Pohdinta

Opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä Metropolia Ammattikorkeakoululle sytologian opiskelumateriaalia gynekologisista irtosolunäytteistä. Mikroskopoimme koulun gynekologisten irtosolunäytteiden näytelasit ja otimme kuvia sekä normaaleista että muuntuneista soluista. Teimme kuvista kansion ja ryhmittelimme kuvat ja näytelasit Bethesda-järjestelmän mukaisesti. Opiskelijat voivat katsoa sytologian-opintojaksolla laseja ja

etsiä niistä muutoksia. Kansioista avulla he voivat katsoa mitä muutoksia lasilla on ja miltä ne näyttävät. Kuvat auttavat opiskelijoita oppimaan erilaisten solujen tunnistamista.

Opinnäytetyöprosessin aikana opimme paljon lisää sytologiasta ja gynekologisesta irtosolunäytteestä sekä Bethesda-järjestelmästä. Sytologian-opintojaksolla saamamme perustietämys aiheesta syventyi, kun perehdyimme lisää sytologian kirjallisuuteen, tutkimuksiin ja solujen tunnistukseen gynekologisessa irtosolunäytteessä. Kertasimme solujen piirteitä kirjallisuuden ja kurssimateriaalien avulla. Opimme myös prosessityökentelyä, oman toiminnan suunnittelua ja aikatauluttamista.

Prosessi eteni nopeasti, kun saimme aiheen varmistettua keväällä. Saimme työn tehtyä noin puolessa vuodessa. Teimme heti aiheen jäsentelyn ja aloimme kirjoittaa suunnitelmaa kesän aikana. Syksyllä aloitimme näytelasien mikroskopoinnin ja kuvaamisen ja teimme kuvakansion, lasikokoelman ja raportin valmiiksi. Aiheesta oli hyvin tietoa saatavilla sekä kirjallisuutena että tieteellisinä artikkeleina.

Prosessin aikana tuli vastaan joitakin haasteita. Mikroskoopin kanssa oli toisinaan vaikeuksia ja kuvanlaatu oli välillä heikko. Otimme kuvia 10X ja 40X suurennoksilla. Suuremmilla suurennoksilla solujen piirteet erottuisivat paremmin, mutta koska näytteiden esitarkastus tehdään 10X-suurennoksilla, niin samalla suurennoksella otetut kuvat kuvaavat paremmin näkymää mikroskoopilla. Opiskelijoiden on siten helpompi tunnistaa kuvien perusteella lasilla näkemänsä muutokset. Näytelasien laatu oli vaihteleva. Jotkut näytteet olivat huonosti otettuja, niukkoja tai verisiä. Huonolaatuisesta näytteestä ei voi tunnistaa soluja luotettavasti tai ollenkaan, jos solut ovat liian paksuina kasoina tai veren peittämiä.

Gynekologisen irtosolunäytteen tulkinnassa ja diagnoosin teossa ovat oleellisia potilaan esitiedot. Kuukautiskierron vaihe, ikä, hormonihoito ja muut tekijät vaikuttavat tulkintaan. Koulun näytelaseissa ei ollut esitietoja saatavilla, joten niistä ei pystynyt tekemään luotettavia tulkintoja. Bethesda-järjestelmän mukaan tekemämme luokittelu on viitteellinen, koska yksittäisen potilaan näytteen luokittelussa pitäisi huomioida esitiedot. Näytelaseista voi kuitenkin löytää erilaisia soluja ja oppia tunnistamaan levy- ja lieriöepiteelisolut, keskikerroksen solut ja muuntuneita soluja. Kansion kuvien ja lasikokoelman avulla opiskelijat pystyvät vertaamaan normaalia ja muuntunutta solua vierekkäin.

Toivomme, että tekemästämme kansiosta ja lasikokoelmasta on hyötyä bioanalyttikko-opiskelijoiden sytologian opinnoissa. Solujen tunnistamisen opettelu on haastavaa ja aikaa vievää työtä. Kuvallinen kansio selityksineen auttaa solumuutosten tunnistamisen opiskelussa, kun lasilta löydettyjä soluja voi verrata kansion kuviin.

## Lähteet

Aho, Heikki 2000. Sytologiset värjäykset. *Moodi* 4-5/2000 vsk 24. 142,144-145.

Anttila, Ahti - Pukkala, Eero - Söderman, Bengt - Kallio, Mervi - Nieminen, Pekka - Hakama, Matti 1999. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963 - 1995: Recent increase in cervical cancer incidence. *Int. J. Cancer*: 83, 59-65.

Arbyn, M. - Raifu, A. O. - Autier, P. - Ferlay, J. 2007. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Annals of Oncology* 18. 1708 - 1715.

Daniel F.I Kurtzy – Paul N. Staats – Nancy A. Young – Marluce Bibbo – Terrence J. Colgan – Marianne U. Prey – Rity Nayar 2015. Non-Neoplastic Findings. Teoksessa Nayar - Wilbur (toim): *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Switzerland: Springer International Publishing.

David C. Wilbur – David C. Chhieng – Barbara Guidos – Din R. Mody 2015. Epithelial Abnormalities: Glandular. Teoksessa Nayar - Wilbur (toim): *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Switzerland: Springer International Publishing.

Dianne Solomon - Robert Kurman. 2002. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology.

Engholm G - Ferlay J - Christensen N - Bray F - Gjerstorff ML - Klint A - Køtlum JE - Ólafsdóttir E - Pukkala E - Storm HH 2010. NordCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 49(5). 725-36.

Engholm G - Ferlay J - Christensen N - Kejs AMT - Hertzum-Larsen R - Johannesen TB - Khan S - Leinonen MK - Ólafsdóttir E - Petersen T - Schmidt LKH - Trykker H - Storm HH 2016. NordCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 (08.07.2016). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. Saatavilla <http://www.ancre.nu>.

Fadi W. Abdul-Karim - Celeste N. Powers - Jonathan S Berek - Mark E. Sherman - Sana O. Tabbara - Mary K. Sidaway 2015. Atypical Squamous Cells. Teoksessa Nayar - Wilbur (toim): *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Switzerland: Springer International Publishing.

G.G. Birdsong - D.D Davey 2015. Specimen Adequacy. Teoksessa Nayar - Wilbur (toim): *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Switzerland: Springer International Publishing.

HUSLAB preanalytiikan käsikirja. Gynekologinen irtosolunäyte PAPA. 2016. [http://www.huslab.fi/preanalytiikan\\_kasikirja/histologiset\\_ja:sytologiset\\_naytteet/gynekologinen\\_irtosolunayte\\_papa.pdf](http://www.huslab.fi/preanalytiikan_kasikirja/histologiset_ja:sytologiset_naytteet/gynekologinen_irtosolunayte_papa.pdf)

Kohdunkaulan syöpää ehkäisevä seulonta. Suomen syöpärekisteri. Joukkotarkastukset. Ammattilaisille.



<<http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/ammattilaisille/kohdunkaulan-syopaa-ehkaiseva-se/>> Luettu 2.6.2016.

Kohdunkaulan syöpää ehkäisevä seulonta. Suomen syöpärekisteri. Joukkotarkastukset. Yleisölle.

<<http://www.cancer.fi/syoparekisteri/joukkotarkastusrekisteri/yleisolle/kohdunkaulan-syopaa-ehkaiseva-se/>> Luettu 2.6.2016.

Koivuniemi, Ari (toim.) 1994. Kliininen sytologia. Irtosolu-, harjairtosolu- ja ohutneulabiopsiatutkimukset. 1.painos. Forssa: Kandidaattikustannus Oy.

Käypä hoito.fi. Jatkotutkimukset ja -toimenpiteet ASC-US-löydöksessä. Käypä hoito -suositus. 2010. Verkkodokumentti.

<http://www.kaypahoito.fi/web/suositus;jsessionid=B4E8562B172F0E4E6EBB73B862ECEF0A?id=nak05468>. Luettu 19.10.2016.

Käypä hoito.fi. Gynekologinen irtosolunäyte 2010. Verkkodokumentti.

[http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi50049#s8\\_2](http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi50049#s8_2) . Luettu 19.10.2016.

Lönnberg, Stefan - Anttila, Ahti - Luostarinen, Tapio - Nieminen, Pekka 2012. Age-Specific Effectiveness of the Finnish Cervical Cancer Screening Programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21 (8). 1354 - 61.

Malila, Nea - Leinonen, Maarit - Kotaniemi-Talonen, Laura - Laurila, Pekka - Tarkkainen, Jussi - Hakama, Matti 2013. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test - A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland. *Int. J. Cancer* 132. 2141 - 2147.

Michael R. Henry - Donna K. Russel - Ronald D. Luff - Marianne U. Prey – Thomas C. Wright jr – Ritu Nayar 2015. *Epithelial Cell Abnormalities: Squamous Teoksessa Nayar - Wilbur (toim): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Switzerland: Springer International Publishing.

Nayar, Ritu – Wilbur, David J. 2015. *The Pap Test and Bethesda 2014*.

Nieminen, Pekka 2007. Papa –ja endometriumnäyte. Ajankohtaista lääkärintäkirjasta. *Duodecim*. 123:6. Saatavilla myös sähköisessä muodossa <<http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/duo/duo96321-pdf>>.

Nieminen, Pekka - Kallio, Mervi - Anttila, Ahti - Hakama, Matti 1999. Organised vs. Spontaneous pap-smear screening for cervical cancer: A case-control study. *Int. J. Cancer* 83. 55 - 58.

Nieminen, Pekka - Timonen, Tuomo 2014. Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen tulevaisuus. *Duodecim* 130. 2391 - 2395.

Nieminen, Pekka 2011. Diagnoosi ja raportointi. Teoksessa Ylikorkala, Olavi – Tapanaainen, Juha (toim.) 2011. *Naistentaudit ja synnytykset*. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Nygård, J F - Skare, G B - Thoresen, S Ø 2002. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992 - 2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* 9. 86 - 91.

Opinto-opas-ops.tamk.fi. 2016. Verkkodokumentti. <<http://opinto-opas-ops.tamk.fi/index.php/fi/167/fi/49590/16BA/year/2016>> Luettu 30.8.2016.

Opinto-opas-ops.metropolia.fi.2016.Verkkodokumentti.<<http://opinto-opas-ops.metropolia.fi/index.php/fi/16185/fi/118>> Luettu 30.8.2016.

Paavonen Jorma 2011. Gynekologiset infektiot. Teoksessa Ylikorkala, Olavi – Tapainen, Juha (toim.) 2011. Naistentaudit ja synnytykset. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Peto, Julian - Gilham, Clare - Fletcher, Olivia - Matthews, Fiona E 2004. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *The Lancet* 364 (9430). 249 - 256.

Portal.savonia.fi. 2016. Verkkodokumentti. <<http://portal.savonia.fi/amk/fi/opiskelijalle/opetussuunnitelmat?yks=KS&krtid=1023&tab=2>> Luettu 30.8.2016.

Ronco, Guglielmo - Anttila, Ahti 2009. Cervical cancer screening in Europe - Changes over the last 9 years. *European Journal of Cancer* 45 (15). 2629 - 2631.

Stenbäck, Frej – Klemi, Pekka 2012. Irtoisolunäytteen lausunto. Patologia. Verkkokirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Suomen syöpärekisteri 2016. Yleisimmät syövät vuonna 2014, NAISSET. Taulukko. <<http://stats.cancerregistry.fi/stats/fin/vfin0021i0.html>> Luettu 2.6.2016.

Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti, Suomi - kohdunkaula 2015. NORDCAN Association of the Nordic Cancer Registries. Taulukko. <<http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/StatsFact.asp?cancer=212&country=246>> Luettu 15.6.2016.



