



**DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI
GYNEKOLOGISTEN IRTOSOLUJEN
MALIGNIIN VIITTAAVISTA
ATYPIOISTA**

Johanna Itkonen
Karoliina Saarinen

Opinnäytetyö
Lokakuu 2014
Bioanalytiikka

TAMPEREEN AMMATTIKORKEAKOULU
Tampere University of Applied Sciences

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikka
11BIO

Itkonen Johanna & Saarinen Karoliina
Digitaalinen oppimateriaali gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavista atypioista

Opinnäytetyö 58 sivua, joista liitteitä 0 sivua
Lokakuu 2014

Kohdunkaulan syöpä naisilla on toiseksi yleisin syöpä maailmassa ja Suomessa 19:nneksi yleinen. Gynekologisesta irtosolunäytteestä etsitään mahdollisia soluja, jotka ovat peräisin syövästä tai sen esiasteesta. Gynekologisten irtosolututkimusten ja joukkotarkastuksien avulla syöpä voidaan todeta ajoissa ja ehkäistä sen eteneminen. Gynekologiset irtosolututkimukset ja joukkotarkastuskäynnit ovat vähentäneet kohdunkaulansyövän kuolleisuutta Suomessa.

Opinnäytetyö tehtiin Tampereen ammattikorkeakoululle bioanalytiikan koulutusohjelmalle oppimateriaaliksi sytologian-kurssille. Materiaaliksi tarvittiin lisää gynekologisia irtosolunäytteitä vahvimista atypioista mikroskooppiseen tarkasteluun. Työn tarkoituksena oli tehdä gynekologisista maligniin viittaavista atypioista digitaalinen oppimateriaali, joka sisältää skannattuja irtosolunäytelaseja. Tavoitteenamme on parantaa opiskelijoiden sytologian tietoja ja tunnistamistaitoja gynekologisten irtosolunäytteiden osalta.

Työssämme käsittelemme kohdunkaulan syöpää pääpiirteittäin, gynekologisen irtosolututkimuksen vaiheet näytteenotosta mikroskopointiin ja tuloksen raportointiin, oppimisen ja oppimateriaalin teoriaa sekä näytelasien skannauksen periaatteita ja työssämme käytettävien materiaalien ja laitteiden teoriaa. Kerromme myös, miten opinnäytetyön toiminnallinen osuutemme eteni valmiiksi DVD-materiaaliksi.

Tuotoksemme on DVD-materiaali, joka sisältää skannatut näytelasit, niiden tarkasteluun vaadittavan JVSview-ohjelman asennuslinkin sekä näytelasien oikeat vastaukset. Skannatut näytelasit sisältävät irtosolunäytteitä LSIL, HSIL, levyepiteelikarsinoma, endoserviksin adenokarsinoma ja endoserviksin adenokarsinoma in situ-muutoksista. JVSview-ohjelman avulla pystytään tarkastelemaan skannattuja näytelaseja, jotka ovat JPEG2000-kuvaformaatti-muodossa. Näytteitä pystytään tarkastelemaan mikroskopointia vastaavalla tavalla. Näytelasien yhteyteen on lisätty potilaasta tarvittavia esitietoja. Näytteiden vastaukset ovat erillisellä PDF-tiedostolla, jossa on näytelasien oikeat vastaukset Bethesda-järjestelmän (TBS) mukaisesti.

Työtämme pystyy hyödyntämään sytologian mikroskopointitunneilla joko opettajan johdolla tai itsenäisesti tietokoneen äärellä. Irtosolunäytteiden ollessa digitaalisessa muodossa näytteitä pystyy tarkastelemaan paikasta riippumatta ilman mikroskooppia esimerkiksi kotitietokoneelta. Jatkotutkimusaiheeksi esitämme kirjallisen oppimateriaalin tuottamisen vahvimista atypioista sisältäen muun muassa tehtäviä.

Kohdunkaulan syöpä, gynekologinen irtosolunäyte, digitaalinen oppimateriaali, JVSview

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Itkonen Johanna & Saarinen Karoliina
Digital Study Material of Atypical Cells in Vaginal Smear which Suggest Malignancy

Bachelor's thesis 58 pages, appendices 0 pages
October 2014

This study was made for Tampere University of Applied Sciences. It is a cytological study material made for the students of Biomedical Laboratory Science. There was a need for more vaginal smear preparations for microscoping of atypical cells of vaginal smear which suggest malignancy. The purpose of this study was to make a digital study material of vaginal smears which includes scanned vaginal smears from previously mentioned atypical changes. The aim of this study was to improve students' knowledge of cytology and their identification skills of atypical cells in vaginal smear.

In the report we describe cervical cancer, vaginal smear from sampling to microscoping and reporting of results, learning and theory of study material, principles of scanning vaginal smears. We also look into the theory of the study material and devices we need in our study and tell about the producing of our digital material.

We produced a DVD-material which includes scanned vaginal smears (LSIL, HSIL, Squamous Cell Carcinoma, Endocervical Adenocarcinoma and AIS), installation link of JVSview-programme and the right answers of the vaginal smears answered according to The Bethesda System (TBS). JVSview-programme is needed in order to view scanned vaginal smears in the similar way as microscoping.

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	10
2	TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄ.....	12
3	TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ	13
4	KOHDUNKAULAN SYÖPÄ, SEN RISKITEKIJÄT, OIREET JA TYYPITYS.....	14
	4.1. Oireet	15
	4.2. HPV ja muut riskitekijät	16
	4.3. Kohdunkaulan syövän tyypit	18
	4.3.1 Levyepiteelikarsinoma ja sen esiasteet	18
	4.3.2 Lieriöepiteelikarsinoma ja sen esiasteet.....	19
5	GYNEKOLOGINEN IRTOSOLUTUTKIMUS	23
	5.1. Yleistä tutkimuksesta	23
	5.2. Gynekologisen irtosolunäytteen otto	23
	5.3. Papanicolaou-värjäys	26
	5.4. Gynekologisen irtosolunäytteen tarkastelu ja edustavuus	27
	5.4.1 Näytteen tarkastelu.....	27
	5.4.2 Normaalit solut.....	28
	5.4.3 Soludiagnostiikkaa vaikeuttavat tekijät.....	31
	5.5. Gynekologisen irtosolunäytteen tuloksen raportointi	32
6	ATYYPPISET SOLULÖYDÖKSET.....	35
	6.1. Johdanto atyyppisiin solulöydöksiin.....	35
	6.2. LSIL:n sytologiset löydökset	35
	6.3. HSIL:n sytologiset löydökset.....	36
	6.4. Levyepiteelikarsinoman sytologiset löydökset.....	36
	6.5. Adenokarsinoma in situ (AIS) sytologiset löydökset	37
	6.6. Endoservikaalisen adenokarsinoman sytologiset löydökset	38
7	DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI.....	40
	7.1. Oppimisen ja oppimateriaalin merkitys	40
	7.1.1 Oppiminen.....	40
	7.1.2 Oppimiskäsitykset- tyylit ja- strategiat	40
	7.1.3 Oppimateriaali.....	42
	7.2. Digitalisoinnissa käytettävät laitteet ja toiminnot.....	44
	7.2.1 Näytelasien skannaus	44
	7.2.2 Skannauslaitteet.....	45
	7.2.3 JVSview-ohjelma	47

7.2.4 DVD-materiaali.....	47
8 DIGITAALISEN OPPIMATERIAALIN TUOTTAMINEN	48
8.1. Materiaalin hankkiminen	48
8.2. Oppimateriaalin teko.....	49
8.3. Oppimateriaalin käsittely JVSview-ohjelman avulla	50
8.4. Käyttö opetuksessa	53
9 POHDINTA.....	54
LÄHTEET.....	56

LYHENTEET JA TERMIT

Adenokarsinooma	Rauhasepiteelisyöpä.
AGC-FN	Lieriösoluatypia viittaa kasvaimeen (atypical glandular cells, favor neoplasia).
AGC-NOS	Lieriöepiteelin merkitykseltään määrittelemätön atypia (atypical glandular cells not otherwise specified).
AIS	Adenokarsinooma in situ.
Anamneesi	Esitiedot.
ASC-H	Levyepiteeliatypia, HSIL-muutosta ei voida sulkea pois (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL).
ASC-US	Levyepiteelin merkitykseltään määrittämätön atypia (atypical squamous cells of undetermined significance).
Atrofia	Solun koon pieneneminen.
Atypia	Poikkeavuus, solujen tai solun tumien epänormaalius.
Karsinooma in situ	Epiteeliin rajoittunut syöpä.
CIN	Kohdunsuun limakalvonsisäinen muutos (cervical intraepithelial neoplasia).
CIN 1	Kohdunsuun limakalvon sisäinen muutos 1 (lievä dysplasia).
CIN 2	Kohdunsuun limakalvon sisäinen muutos 2 (keskivahva dysplasia).

CIN 3	Kohdunsuun limakalvon sisäinen muutos 3, (dysplasia gravis & carcinoma in situ).
Dehydrinti	Veden poistaminen.
Dysplasia	Epänormaali muutos soluissa, kohdunkaulan syövän esiaste.
Dysplasia gravis	Vahva esiasteastemuutos
Dysplasia levis	Lievä esiastemuutos
Dysplasia moderata	Keskivahva esiastemuutos
Eksofyyttinen	Epiteelin pinnasta ulospäin kasvava.
Ektoserviksi	Kohdunnapukan ulkopinta.
Endofyyttinen	Epiteelin pinnasta sisäänpäin kasvava.
Endoserviksi	Kohdunkaulan kanavan alue, joka on pääosin lieriöepiteelin peittämä.
Epiteeliatypia	Solumuutos, jolla on riski kehittyä pahanlaatuiseksi kasvaimeksi.
Fagosytoosi	Solusyönti, jossa solu ottaa sisäänsä kiinteitä ainehiukkasia.
HSIL	Vahva levyepiteelivaurio (high-grade squamous intraepithelial lesion).
Hyperkromasia	Tuman kromatiini on värjäytynyt voimakkaasti.
Immunosupressio	Immunologisten reaktioiden hillitseminen.

Integroituminen	Yhdentyminen.
JPEG	Joint Photographic Expert Group.
Junktioalue	Levy- ja lieriöepiteelin raja-alue.
Koilosytoosi	HPV:n aiheuttama solumuutos.
Leesio	Vaurio.
LSIL	Lievä levyepiteelivaurio (low-grade squamous intraepithelial lesion).
Maligni	Pahanlaatuinen.
Metaplasia	Muuntuminen toiseksi solutyypiksi.
Morfologia	Sytologiassa tämä tarkoittaa solun koon ja muodon tutkimista.
Musiini	Lima-aine.
Muuntumisalue	Transformation Zone (TZ) on alue kohdunsuulla, jossa lieriöepiteeli korvautuu levyepiteelillä.
Neoplasia	Uudiskasvu.
Nukleoli	Joidenkin solutyypien sisältämiä pieniä ja tiiviitä eosinofiilisiä osia tumassa. Ne ovat osa proteiini synteesiä.
Pikseli	Kuvan muodostukseen liittyviä neliönmuotoisia kuvapisteitä.
Pleomorfinen	Solujen ja/tai tuman koon ja muodon vaihtelevuus.
Rehydointi	Veden palauttaminen.

Resoluutio	Kuvan tarkkuus.
Sekretorinen solu	Limaa erittävä lieriöepiteelisolu.
SIL	Levyepiteelin limakalvonsisäinen vaurio (squamous intraepitelial lesion).
Sinettisormus	Solu, jossa vakuoli on niin laajentunut että se litistää tuman solun reunoille saaden sen näyttämään sinettisormuksesta.
Syöpädiateesi	Sekoitus nekroottisten solujen jätettä, tulehduseritettä ja verta. On melko epäspesifinen, mutta pystyy tarjoamaan sytologille näkyviä vihjeitä leesio mahdollisuudesta.

1 JOHDANTO

Kohdunkaulan tutkimiseen liittyvistä tähytysinstrumenteista on kuvauksia jo antiikin ajoilta, mutta varsinaisen gynekologisen irtosolututkimuksen kehitti tohtori George Nicolas Papanicolaou (1883-1962) 1940-luvulla. Hänen tutkimuksensa kohdistui syöpäpotilaille havaittuihin solumuutoksiin. Samaan aikaan patologi Aurel Babes (1886-1962) julkaisi tutkimuksen kohdunkaulan syövän esiastemuutoksista ja kuvaili yksityiskohtaisesti syövän sytologisia muutoksia. Suomessa gynekologisia irtosolunäytteitä alettiin tutkia 1950-luvun lopulla kliinisen sytologian professorin Sakari Timosen toimesta. Hän tutki aluksi HYKS:n Naistenklinikan potilaiden gynekologisia irtosolunäytteitä. (Vesterinen 2004, 17-34.)

Kohdunkaulan syöpä naisilla on toiseksi yleisin syöpä maailmassa ja Suomessa 19.nneksi yleinen. Suomessa siihen sairastuu vuosittain 140-170 henkilöä ja kuolee 50-70. (Käypä hoito -suositus 2010, 3.) Merkittävimpiä riskitekijöitä sairastua syöpään ovat papilloomavirukset, jotka aiheuttavat infektiota kohdunkaulan alueelle. Virustartunta tapahtuu yleensä suojaamattomassa seksikontaktissa. HPV on yleisin sukupuoliteitse tarttuva mikrobi ja Suomessa tartuntoja tapahtuu noin 300 000 vuosittain. (Vesterinen 2004, 74, 91.)

Gynekologisten irtosolututkimusten ja joukkotarkastuksien avulla syöpä voidaan todeta ajoissa ja ehkäistä sen eteneminen. Gynekologiset irtosolututkimukset ja joukkotarkastuskäynnit ovat vähentäneet kohdunkaulansyövän kuolleisuutta Suomessa. Kohdunkaulansyövän vaikeista esiasteista ja syövästä löydetään gynekologisen irtosolunäytteen avulla 90 %. (Nieminen 1998; Käypä hoito -suositus 2010; Ylikorkala & Tapanainen 2011, 266.)

Gynekologisesta irtosolunäytteestä etsitään mahdollisia soluja, jotka ovat peräisin syövästä tai sen esiasteesta. Näytteestä arvioidaan myös hormonaalista tilannetta sekä sitä käytetään gynekologisten tulehdusten diagnostiikassa. Näytteet otetaan kohdunkaulakanavasta, kohdunsuulta sekä emättimen pohjukasta ja sivellään erilliselle lasille. (Tarnanen, Nieminen, Heikkilä & Vuorela 2010; Fimlab laboratoriot Oy 2012a.)

Valitsimme työmme aiheeksi gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavat atypiat, sillä olemme kiinnostuneet sytologiasta ja haluamme työmme avulla perehtyä gynekologisiin irtosoluihin. Rajasimme työmme vahvimpiin lieriö- ja levyepiteeliatypioihin, koska koulutusohjelmamme tarvitsee lisää näytepreparaatteja oppimateriaaliksi juuri kyseisistä muutoksista. Vahvimpia atypioita ovat LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), levyepiteelikarsinoma, adenokarsinoma ja adenokarsinoma in situ. Käsittelemme muutoksia sytologian kannalta.

Tarkoituksena on laatia digitaalinen oppimateriaali gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavista atypioista bioanalyttikko-koulutusohjelmaamme Tampereen ammattikorkeakoululle. Oppimateriaali sisältää skannauskuvia gynekologisista irtosolunäytteistä, joita voi tarkastella digitaalisesti mikroskooppista katselua vastaavalla tavalla. Tavoitteenamme on parantaa opiskelijoiden tietoja ja tunnistamistaitoja käsittelemiemme gynekologisten irtosolunäytteiden osalta.

Teoreettisessa viitekehyksessä kuvaamme toiminnallista oppinäytetyötä, kohdunkaulansyöpää ja gynekologista irtosolututkimusta näytteenotosta tuloksen raportointiin. Kerromme oppimisen ja oppimateriaalin teoriaa sekä näytelasien skannauksen periaatteita ja työssämme käytettävien materiaalien ja laitteiden teoriaa. Kuvailemme gynekologisten irtosolujen normaaleja soluja – sekä vahvimpien atypioiden (LSIL, HSIL, levyepiteelikarsinoma, adenokarsinoma ja adenokarsinoma in situ) sytologisia ominaisuuksia. Kuvat erilaisista soluista ja solumuutoksista on otettu oppimateriaalina käytettävistä gynekologisista sivelyvalmisteista.

2 TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄ

Oppinnäytetyön tarkoituksena on tuottaa digitaalinen oppimateriaali gynekologisten irtosolunäytteiden maligniin viittaavista atypioista DVD:n muodossa koulutusohjelmamme käyttöön. Näytelasit skannataan niin, että niitä voidaan tutkia mikroskooppista katselua vastaavasti JVSview-ohjelman avulla. JVSview-lyhenne tarkoittaa JPEG2000-kuvaformaattia ja virtuaalista näytelasien katseluohjelmaa. (Isola & Tuominen 2006-2012). Oppimateriaalimme skannatut näytelasit sisältävät erilaisia vahvimpiä syöpään liittyviä atypioita, joita ovat LSIL, HSIL, levyepiteelikarsinooma, endoserviksin adenokarsinooma ja adenokarsinooma in situ. Näytelasien sisältö on rajattu koulun tarpeiden mukaan. Sytologian oppitunneilla on ollut niukasti gynekologisia irtosolunäytteitä vahvimmista atypioista, sillä kyseiset muutokset ovat suhteellisen harvinaisia.

Adenokarsinooma in situ ja adenokarsinooma on rajattu endoservikaalisiin solumuutoksiin. Gynekologinen irtosolunäyte on tärkeässä asemassa endoserviksin adenokarsinooman diagnostiikassa. Endometriumin adenokarsinoomaa emme työssämme käsittele, sillä gynekologinen irtosolunäyte on soveltumaton adenokarsinoomien diagnosointiin. Gynekologisessa irtosolunäytteessä diagnostinen osuvuus endometriumkarsinoomassa on suurimmillaan 50-60 prosenttia. (Koivuniemi 1994, 95, 105.)

Tavoitteena on parantaa bioanalytiikko-opiskelijoiden gynekologisten solujen tietoja ja tunnistamistaitoja. Työmme lisää oppilaiden oppimismahdollisuuksia sytologian kursseilla, koska työmme ansiosta oppilaiden oppimateriaali lisääntyy. Digitaalisen oppimateriaalin ansiosta oppilaat pystyvät tutkimaan samaa näytelasia digitaalisessa muodossa DVD:ltä ajasta ja paikasta riippumatta, jolloin jokaisella opiskelijalla on yhdenvertaiset oppimismahdollisuudet. Näytelasit eivät poikkea toisistaan sisällön suhteen, sillä skannattu näyte on jokaiselle katsojalle samanlainen.

Tehtävämme on luoda DVD-materiaali edellä mainituista skannatuista näytemateriaaleista. DVD:hen sisällytämme JVSview-ohjelman, jonka avulla voidaan näytelaseja tarkastella tietokoneelta. Ohjelma sisältää toimintoja, joissa voidaan muokata näytelasin tietoja sekä muuttaa näytteen kirkkautta, kontrastia ja värikylläisyyttä. Lisäämme DVD:hen erillisen tiedoston näytelasien vastauksista.

3 TOIMINNALLINEN OPINNÄYTETYÖ

Toiminnallinen opinnäytetyö on vaihtoehto tutkimukselliselle opinnäytetyölle, jossa yhdistyy käytännön toteutus ja raportointiosuus. Käytännön osuus voi olla ohjeistamista, opastamista, toiminnan järjestämistä tai järjeistämistä tietyllä toteutustavalla. Toteutustapoja ovat ohje, ohjeistus, opastus, tapahtumien tai näyttelyiden järjestäminen, kirja, kansio, vihko, cd-rom, portfolio tai verkkosivut. Opinnäytetyön idean ja tavoitteiden tulee olla hyödynnettävissä, tiedostettuja, harkittuja ja perusteltuja. (Hakala 2004, 35; Vilka & Airaksinen 2003, 9, 26.)

Opinnäytetyön tulisi olla työelämälähtöinen ja käytännönläheinen, jossa ilmenee asiantuntijuutta ja tekijänsä itsenäistä ajattelua sekä tietojen ja taitojen hallintaa osoittavaa kirjoittamista. Se on aiheeltaan ja toteutustavaltaan riittävän perusteltu ja syvälinen. Opinnäytetyöllä voidaan luoda yhteyksiä työelämään ja syventää tietoja ja taitoja itseä kiinnostavalla alalla. (Hakala 2004, 29, 31; Vilka & Airaksinen 2003, 10,16.)

Opinnäytetyö on olennaista rajata tietylle kohderyhmälle, jotta tuotos voidaan tehdä sen mukaan oikeanlaiseksi. Opinnäytetyön sisältö ratkaisee, kelle työ on kohdennettu. Kohderyhmän rajausta auttaa valitsemaan perustellusti sopivimman sisällön työhön, auttaa asiansisällön rajauksessa sekä hyödyntää opinnäytetyön asiansisällössä hyödynnettävyyden arvioinnissa. (Vilka & Airaksinen 2003, 38-40.)

Toiminnalliseen opinnäytetyöhön liittyy produktio eli tuotos ja raporttiosuus. Produktiolla kirjallinen osuus, joka on sisällön kannalta tarkoituksenmukaista kirjoitustyyliä ja halutulle kohderyhmälle tarkoitettua. Raportointiosuus on teksti, joka kirjoitetaan produktiosta sisällöstä. Siitä selviää, mitä työssä on tehty, millainen oli työprosessi ja millaisiin tuloksiin ja johtopäätöksiin on päädytty. (Vilka & Airaksinen 2003, 65, 129.)

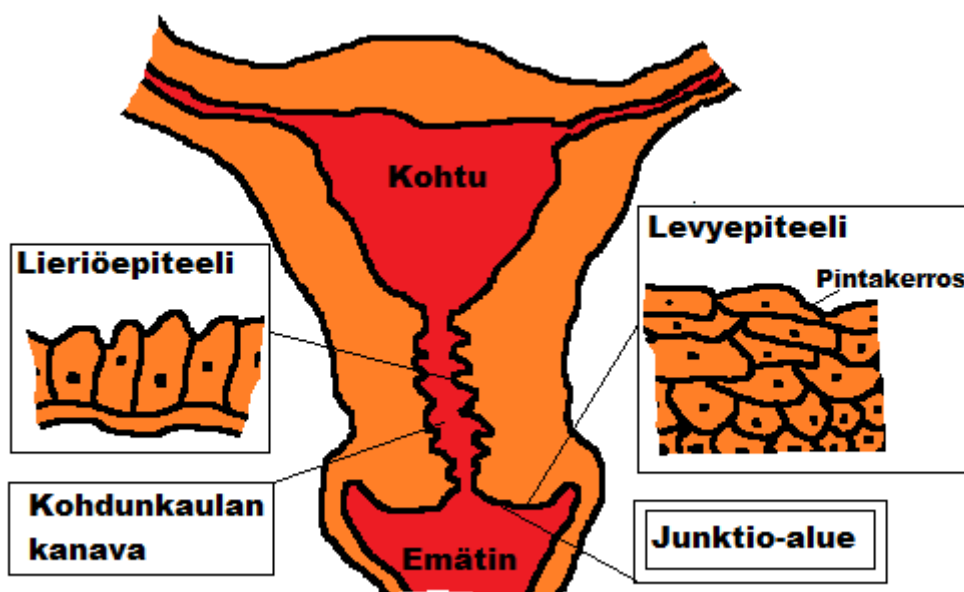
Työmme on toiminnallinen opinnäytetyö, koska se sisältää raportointiosuuden sekä tuotoksen. Raportointiosuudessa käsittelemme teoriaa, jota tarvitaan näytteläsi tarkastelussa oppimisen kannalta. Raportointiosuudessa kerromme kokonaisuuden näytteläsi skannauksesta oppimateriaalin tuottamiseen. Tuotoksena on DVD-materiaali, joka sisältää skannatut näytteläsi, JVSview-ohjelman asennuslinkin sekä näytteläsi oikeiden vastausten tiedoston.

4 KOHDUNKAULAN SYÖPÄ, SEN RISKITEKIJÄT, OIREET JA TYYPITYS

Kohdunkaulan syöpä (Carcinoma Cervicis Uteri) on toiseksi yleisin naisten syöpä maailmassa. Suomessa todetaan vuosittain noin 160 uutta kohdunkaulan syöpää. Kohdunkaulansyövästä noin 40 % on adenokarsinomia ja 60 % levyepiteelikarsinomia. Ilmaantuvuus ja kuolleisuus serviksissä levyepiteelikarsinomoissa on laskenut 60-luvulla aloitettujen papaseulontojen ansiosta. (Mäkinen, Carpén, Kosma, Lehto, Paavonen, Stenbäck 2012, 839.)

Kohdunkaulan syöpää ennaltaehkäistään ja diagnosoidaan gynekologisten irtosolunäytteiden, oireiden, sekä fysikaalisten löydösten perusteella. Säännöllinen gynekologisen irtosolunäytteenotto vähentää 90 % naisen riskiä kuolla kohdunkaulan syöpään. (Norwitz & Schorge 2006, 63.)

Kohdunkaulan muuntumisalue, jossa on krooninen suuren riskin HPV-infektio, on levyepiteeli- ja rauhassolusyövän yleisin syntypaikka (Vesterinen 2004, 111). Kohdunkaulan muuntumisalue/muuntumisvyöhyke/junktio (transformation zone, TZ) on raja-alue, jossa kohdunkaulakanavan lieriöepiteeli ja kohdunsuun levyepiteeli kohtaavat. Lieriöepiteeli muuntuu junktio-alueella metaplastisesti epäkypsän levyepiteelin kautta kypsäksi levyepiteeliksi. (Rohan & Shah 2004, 8.) Kuvassa 1 on esitetty junktio-alueen anatominen sijainti.



Kuva 1. Junktio-alueen anatominen sijainti. (mukaillen Vesterinen 2004, 21.)

Mitä vahvempi atypia, sitä todennäköisemmin kohdunkaulansyöpä kehittyy. Invasiivinen syöpä kehittyy kuitenkin vain harvoin vahvemmistakaan esiasteista. Varsinkin lievät esiasteet paranevat usein itsestään. Lievillä muutoksilla on noin yhden prosentin riski kehittyä invasiiviseksi kohdunkaulan syöväksi. (Vesterinen 2004, 89.)

Kohdunkaulan syöpä leviää suoraan viereisten kudosten läpi, imuteitse ja harvemmin veriteitse. Kasvain voi levitä emättimen limakalvoon, kohdunkaulan yläosaan ja myometriumin eli kohtulihaksen alaosaan. Se voi levitä myös paraservikaalisia eli kohdunkaulan viereisiä imusuonia myöten parametraaliseen (kohdun viereinen) ja paravaginaaliseen (emättimen viereinen) kudokseen, sekä iliakaalisiin (suoliluu), obturatorisiin (tukkeutunut), sakraalisiin (ristiluu) ja para-aortaalisiin (aortan viereisiin) imusolmukkeisiin. (Joensuu, Roberts, Teppo, Tenhunen 2007, 458)

Kasvainmerkkiainetasot vaihtelevat eri alatyypeissä. SCC eli levyepiteelikarsinoma-antigeeni on koholla 67 % levyepiteelikarsinoomissa ja 25 % adenokarsinoomissa. CA 125 on glykoproteiini, jota esiintyy sikiön epiteelialueen kudoksissa sekä naisten genitaalialueella. CA125 taso on koholla 26 % levyepiteelikarsinooma tapauksista, kun taas adenokarsinoomissa se on koholla 52-83%. Myös SCC-ag eli levyepiteelisyövän anti-geenin pitoisuus on noussut noin 60 %:lla kohdunkaulan levyepiteelisyöpäpotilaista. Kasvainmerkkiainemäärityksistä on hyötyä taudin seurannassa, mutta niitä ei käytetä taudin diagnosointiin. (Focus Oncologiae 2004, 57; Fimlab Laboratoriot Oy 2013b; Vesterinen 2004, 119.)

4.1. Oireet

Kohdunkaulan syöpään liittyvät oireet ovat muun muassa lisääntynyt valkovuoto, kohdunkaulan verenvuototaipumus, toistuvat epäsäännölliset vuodot, yhdynnän jälkeinen verenvuoto sekä vatsakivut. Vatsakipuja esiintyy vasta taudin myöhäisvaiheessa. Kohdunkaulan syövän esiasteet eivät yleensä oireile. Kohdunkaulan syöpään liittyvä HPV-infektio voi sen sijaan aiheuttaa kutina- ja kirvelyoireita. (Vesterinen 2004, 113; Joensuu ym. 2007, 458.)

4.2. HPV ja muut riskitekijät

Ihmisen papilloomavirus (HPV) -infektio on keskeisin taustatekijä kohdunkaulan syövän synnyssä. Lähes kaikki invasiiviset kohdunkaulan syövät sisältävät high-risk HPV tyyppisiä (Gershenson, McQuire, Gore 2004, 36).

Yli 80 % naisista saa HPV-infektion nuorena aikuisena. HPV-infektio on yleensä oireeton ja paranee 1-2 vuodessa. (Mäkinen ym. 2012, 835.) HPV infektoi ihmisen pääasiassa seksuaalisen kontaktin kautta. (Munoz 1992, 25).

Tähän mennessä on löydetty yli 80 HPV-alatyyppeä, joilla on erilaisia onkogeenisia ominaisuuksia. Ainakin 40 HPV-alatyyppeä pystyy aiheuttamaan infektion genitaalialueella. HPV-tyypit jaotellaan niiden malignointikykyyn perustuen low-risk ja high-risk tyyppisiin. Low-risk HPV- tyyppisiä ovat 6, 11, 42, 43 ja 44, liittyvät kondyloomaan ja lieviin epiteelivaurioihin (CIN 1). High-risk HPV-tyyppejä ovat 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ja 68. Ne ovat yhteydessä invasiiviseen syöpään ja lisäksi korkean asteen vaurioihin. (CIN 2 ja CIN 3). (DeCherney, Goodwin, Nathan, Laufer, Roman 2013, 808)

HPV-infektio aiheuttaa joko latentin oireettoman infektion tai aktiivisen infektion, jossa HPV replikoituu, muttei integroidu genomiin, aiheuttaen kondyloomaa ja CIN 1 muutoksia. (DeCherney ym. 2013, 819.) HPV voi aiheuttaa myös neoplastisia muutoksia liittäen onkogeeni-HPV:tä ihmisen genomiin. HR-HPV (high risk) tyypit infektoivat muuntumisalueen limakalvoa erityisellä tavalla. Tätä tapahtumaa on pidetty keskeisenä tapahtumana syövän esiasteiden kehittymiselle. HPV:n E6 ja E7 -geenit ilmentyvät syövässä. HR-HPV:n DNA integroituu kohdunkaulan solujen genomiin. Integroituuessa E2-geenin toimintaan liittyy häiriö, joka voi johtaa viruksen E6- ja E7-onkogeenien liialliseen ilmentymiseen, sekä proteiinien p53:n ja Rb:n (solusyklin säätelyn kannalta keskeisiä proteiineja) inaktivoitumiseen. HR-HPV-infektion pitkittyminen, viruksen integroituminen isäntäsolun genomiin ja perimän epävakauteen liittyvät sekundaariset somaattiset mutaatiot voivat aiheuttaa esiasteiden (CIN 1-3) kautta invasiiviseen karsinoomaan. Kohdunkaulan syöpä kehittyy kuitenkin vain pienelle osalle HR-HPV-infektioon sairastuneista. (Mäkinen ym. 2012, 835-836.; DeCherney ym. 2013, 819.)

Kohdunkaulan lievät syövän esiasteet paranevat yleensä. Myös syöpävaarallisten HPV-tyyppien aiheuttamat limakalvovauriot paranevat huomattavasti useammin kuin kroonistuvat ja etenevät esiasteiden kautta syöväksi. Elimistön puolustusjärjestelmä toimii infektoituneita soluja vastaan. Elimistö tunnistaa helposti vieraiksi HPV-tartunnan saaneet solut, jotka poistetaan. (Focus Oncologiae 2004, 27.)

HPV-infektio on kohdunkaulan syövän keskeisin riskitekijä. HPV-infektio ei ole kuitenkaan yksinään riittävä etiologinen tekijä. Syövän esiasteiden kehittymisen ja syövän riskiä lisäävät myös muut tulehdukset, kemialliset, hormonaaliset immunologiset ja geneettiset tekijät. Näitä ovat yhdyntöjen varhainen aloittamisikä, partnereiden runsaus, partnereiden riskejä sisältävä sukupuoli-ikäyttyminen, tupakointi, yhdistelmäehkäisyvälineiden pitkäaikainen käyttö, immunosuppressio tai HIV-infektio, sekä muut gynekologiset infektiot erityisesti klamydia. Lukuun ottamatta tupakointia, levyepiteeli- ja adenokarsinooman riskitekijät ovat kutakuinkin samanlaisia. Kohdunkaulan levyepiteelisyövän riski on lisääntynyt tupakoivilla verrattuna niihin naisiin, jotka eivät ole koskaan tupakoineet. (Käypä hoito -suositus 2010; DeCherney ym. 2013, 819.)

Monia erilaisia tekniikoita on kehitetty HPV:n löytämiseen näytteestä. Kaksi eniten käytettyä tekniikkaa ovat Hybrid Capture 2 (HC-2) ja polymeerasiketjureaktio (PCR). Näillä kahdella testillä on samanlainen sensitiivisyys ja spesifisyys. PCR on kuitenkin vaikeampi rutiinikäytössä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan HC-2:lla on yli 90 % sensitiivisyys ennakoitaessa korkean asteen CIN-muutoksia tai kohdunkaulan syöpää. Vertailevissa tutkimuksissa on myös todettu, että HPV-testi on sensitiivisempi kuin sytologisissa tutkimuksissa ollaan pystytty saavuttamaan. HPV-testaus voi olla väline sytologisesti määriteltyjen väärin negatiivisten löytymiseen. (Gershenson ym. 2004, 36.)

Vaikka HPV-infektio on yleinen, etenkin nuorilla naisilla, CIN ja kohdunkaulansyöpä ei kuitenkaan ole. Tämän vuoksi on kyseenalaista miettiä HPV:n osoittamisen syrjäyttävän kokonaan sytologisen seulonnan. Suurin osa naisista, joilla on HPV-infektio, eivät kehitä syöpää. (Gershenson ym. 2004, 37.)

4.3. Kohdunkaulan syövän tyypit

Kohdunkaulan syöpä voidaan luokitella histologisesti kahteen päätyyppiin. Nämä ovat levyepiteelisyöpä (squamous cell carcinoma, SCC) ja rauhassolusyöpä (adenocarcinoma, AC). Syöpä kehittyy yksittäisistä infektoituneista soluista. Solukloonit erilaistuvat joko levy- tai lieriöepiteelisyöväksi. Päätyyppien lisäksi löytyy myös niiden yhdistelmämuotoa, joita kutsutaan adenosquamoottisiksi karsinoomiksi. (Vesterinen 2004, 111.)

4.3.1 Levyepiteelikarsinooma ja sen esiasteet

Levyepiteelikarsinooma koostuu atyyppisestä levyepiteelisolukosta joka tunkeutuu epiteelin tyvikalvon läpi alla olevaan stroomakudokseen eli se on invasiivinen karsinooma. Mikroinvasiivinen karsinooma (MIC) tarkoittaa kasvainta, jonka invaasio on enintään 5 mm. (Koivuniemi 1994, 85.)

Levyepiteelikarsinooma jaotellaan keratinisoituvaksi ja keratinisoitumattomaksi syöväksi. Solut pystytään erottamaan helposti levyepiteelisoluiksi hyvin erilaistuneessa karsinoomassa. Huonosti erilaistuneessa karsinoomassa solut ovat yleensä niukkasytoplasmaisia ja tuma-atypia ja pleomorfia on voimakasta. Mitooseja esiintyy paljon ja keratiinin muodostus puuttuu. (Mäkinen ym. 2012, 840.)

Levyepiteelikarsinooma alkaa usein muuntumisalueella. Karsinooma voidaan nähdä kolposkoopissa tai makroskooppisesti kohdun ulkosuun alueella eksofyttisenä (epiteelin pinnasta ulospäin kasvava), haavautuvana ja helposti verta vuotavana tuumorina. Kasvutapa voi olla myös endofyyttinen (sisäänpäin kasvava), jolloin kasvainkudos voi suurentaa endoserviksini ”tynnyrimäiseksi”, vaikka portiossa ei nähdä muutoksia. (Mäkinen ym. 2012, 839.)

Levyepiteelisyöpä voi kehittyä esiasteiden kautta. Levyepiteelivauriot (Squamous intraepithelial lesion (SIL)) liittyvät HPV:hen niin, että HPV-infektio aiheuttaa soluissa muutoksia ja sitä kautta voi syntyä levyepiteelisyöpä. Nämä muutokset luokitellaan alemman ja ylemmän tason kategorioihin. Lievä levyepiteelivaurio eli low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) käsittää solumuutoksia, joita voidaan sanoa HPV-muutoksiksi (koilosytoosi) ja vähäiseksi dysplasiaksi tai servikaaliseksi epiteelineopla-

siaksi luokassa CIN 1. Korkean asteen levyepiteelivaurio eli high-grade intraepitheel lesion (HSIL) käsittää keskitason ja vaikean dysplasian sekä karsinooma in situ tai CIN-luokat 2 ja 3. Korkean riskin HPV:t liittyvät LSIL:iin ja HSIL:iin, mutta suuremmalla todennäköisyydellä liittyvät HSIL:iin. (Solomon & Nayar 2004, 89-90.)

Syövän esiasteet eli dysplasiat luokitellaan WHO:n luokituksen mukaan vaikeutensa mukaan kolmeen luokkaan: lievään (levis), keskivaikeaan (moderata) ja vaikeaan asteeseen (gravis). Tuma- ja kerrosrakennemuutokset lisääntyvät vaikeusasteiden mukaan. Dysplasia graviksessa solumuutokset ulottuvat epiteelin syvimpään kolmannekseen. (Joensuu ym. 2007, 257.)

Dysplasioiden rinnalla käytetään CIN (cervical intraepithelial neoplasia) -luokitusta, jotka eritellään mikroskooppisen morfologian perusteella. CIN1:ssä ilmenee lievääasteinen kypsymishäiriö ja tuma-atypia on yleensä lievää. Useasti nähdään koilosyyttejä HPV-infektion seurauksena. (Mäkinen ym. 2012, 837-838.)

CIN 2 vastaa keskivaikeaa dysplasiaa ja tuma-atypia on korostunutta. Epäkypsiä solumuotoja ja mitoosikuvioita, usein atyyppisiäkin, voidaan löytää epiteelin alimman 2/3 alueella. Muutos CIN3 luokassa on monoklonaalinen ja sitä pidetään neoplastisena. CIN 3 luokka pitää sisällään dysplasia graviksen, sekä karsinooma in situ:n. Atypia-aste ja mitoosien määrät ovat suuret. Leviämistä voi tapahtua rauhaskäytäviin, mutta CIN3:ssa ei todeta invasiivista kasvua. (Joensuu ym. 2007, 257; Mäkinen ym. 2012, 837-838.)

TAULUKKO 1. Kohdunkaulan levyepiteeliatypioiden luokittelu. (Vesterinen 2004, 42.)

DYSPLASIAAT	CIN-LUOKAT	BETHESDA JÄRJESTELMÄ
Dysplasia levis	CIN 1	LSIL
Dysplasia moderata	CIN 2	HSIL
Dysplasia gravis	CIN 3	HSIL
karsinooma in situ	CIN 3	HSIL

4.3.2 Lieriöepiteelikarsinooma ja sen esiasteet

Kohdunkaulan lieriöepiteelikarsinooma eli adenokarsinooma on lieriöepiteelin invasiivinen syöpä. Joskus lieriöepiteelikarsinooman esiasteena toimii epiteelinsisäinen eli intraepiteliaalinen adenokarsinooma in situ, jonka muuntuminen invasiiviseksi adenokarsinoomaksi saattaa kestää 5-6 vuotta. Lievempien lieriöepiteelimuutosten kliininen merkitys ja suhde adenokarsinoomaan ovat epäselviä. Adenokarsinooman ja adenokarsinooma in situ:n erottaminen niin sytologisesti kuin histologisesti voi olla vaikeaa. (Koivuniemi 1994, 91.)

Yleensä lieriöepiteelikarsinooma alkaa kohdun kaulakanavan eli endoserviksin lieriöepiteelistä. Joskus karsinooma on levittäytynyt portion eli ektoserviksin puolelle. Myös kohdunkaulan limakalvopoimut, polyypit ja endometriosisipesäkkeet voivat olla kasvaimen alun sijainteina. (Koivuniemi 1994, 91.)

Kohdunsuu voi näyttää kasvaimen varhaisvaiheessa punoittavalta ja tasaiselta. Myöhäisemmässä syövän vaiheessa kohdunsuu voi olla herkästi vuotava, kyhmyinen, polyypimainen tai haavautunut. Kasvaimen sijaitessa korkealla endoserviksissä, kohdunsuu saattaa näyttää normaalilta. (Koivuniemi 1994, 93.)

Histologisesti kohdunkaulan lieriöepiteelikarsinoomat luokitellaan mm. solutyypin tai rakenteen, alkuperäkudoksen sekä erilaistumisasteen perusteella. Kudosperäisyyden perusteella jaotellaan kaksi päätyyppiä. Ne ovat tavanomaiset karsinoomat, joissa kasvaimen alkuperä on endoserviksin lieriöepiteelisolukossa ja reservisolusta lähtöisin olevat karsinoomat. Endoservikaalinen adenokarsinooma kuuluu tavanomaisten adenokarsinoomien ryhmään. Endoservikaalista adenokarsinoomaa on noin 75 % kaikista adenokarsinoomista (Koivuniemi 1994, 93.)

HPV-18 kytkeytyy adenokarsinoomaan. Adenokarsinooma ei ole yhtenäinen tautiryhmä. Adenokarsinoomasta pystytään osoittamaan histologisesti useita alatyyppejä. Alatyyppejen joukosta on pystytty osoittamaan myös syöpiä, jotka eivät ole HPV-positiivisia. Yksi HPV-negatiivinen syöpä on harvinainen ja pitkälle erilaistunut minimal deviation adenocarcinoma. Kyseinen syöpä käyttäytyy aggressiivisesti. (Vesterinen 2004, 112-113; Focus Oncologiae. 2004. 56-57)

Adenokarsinoomat luokitellaan edelleen histologisesti hyvin, kohtalaisesti ja huonosti erilaistuneisiin karsinoomiin. Adenokarsinoomien sytologiseen osuvuuteen vaikuttavat

erilaistumisaste ja sijainti. Adenokarsinoomien ollessa hyvin erilaistuneita, niistä peräisin olevat lievästi atyyppiset solut voivat olla vaikeasti tunnistettavissa maligneiksi. Myös näytteenotto voi olla hankalaa kasvaimen kohdalta tai jäädä puutteelliseksi, jos kasvain sijaitsee korkealla endoserviksissä. (Koivuniemi 1994, 93-95)

Adenokarsinoomien ilmaantuvuus on lisääntymässä suhteessa levyepiteelikarsinoomien esiintyvyyteen. Nykyään adenokarsinoomien ilmaantuvuus on noussut jo neljännekseen kaikista kohdunkaulansyövistä. Syy tähän voi olla se, että kohdunkaulansyövän esiasemutokset löydetään gynekologisesta irtosolunäytteestä helpommin kohdunnapukasta kuin kohdunkaulankanavassa tai sen läheisyydestä ilmaantuvat rauhassolumuutokset. Tästä johtuen kohdunkaulankanavan ja sen läheisyyden muutokset pystyvät helpommin huomaamatta kehittymään pahanlaatuisiksi syöviksi. Adenokarsinooman diagnosointia vaikeuttaa Papa-näytteen heikko osuvuus, joka on 50-60 %. Vastaava luku levyepiteelimuutosten kohdalla on 80-90 %. (Vesterinen 2004, 113; Joensuu ym. 2007, 257; Focus Oncologiae 2004, 56-57.)

Endoserviksin adenokarsinoomassa gynekologinen irtosolunäyte on kuitenkin tärkeässä asemassa syövän diagnostiikassa. Endoserviksin adenokarsinoomissa diagnostinen osuvuus on ollut parhaimmillaan noin 70 % gynekologisissa irtosolunäytteissä. (Koivuniemi 1994, 95.)

Endometriumin ja endoserviksin karsinoomien erottaminen sytologisesti toisistaan voi olla vaikeaa. Histologinen varmistusnäyte on tarpeen. Irtosolunäytteessä voidaan nähdä myös karsinoomasoluja, jotka ovat peräisin munanjohtimista, munasarjoista tai vatsaontelosta. Löydökset yritetään luokitella. Alkuperän epäselvyyden vuoksi löydökset diagnosoidaan adenokarsinoomaksi ja lausuntoon lisätään merkinnät alkuperän epäselvyydestä. (Haukkamaa 2000, 78-79.)

Invasiivinen endoservikaalinen adenokarsinooma todetaan keskimäärin 56 vuoden ikäisenä, mutta ikähajonta on suuri. Tärkein endoservikaalisen adenokarsinooman oire on epänormaali emättimen verenvuoto, jota esiintyy 75%:ssa tapauksista. 10-20% taudeista on oireettomia. (Shambayati 2011, 123.)

Ennuste on huonompi kuin cervixin levyepiteelikarsinoomassa, sillä endoservikaalisella adenokarsinoomalla on taipumus muodostaa aikaisin imusolmukkeen etäpesäkkeitä.

Viiden vuoden elossa pysymisen ennuste on 48-56 % luokkaa (vastaava levyepiteelikkarsinooman luku on 68 %). Viiden vuoden elossa pysymisen odote riippuu paikallisen taudin laajuudesta ja mahdollisista imusolmuke-etäpesäkkeistä. (Shambayati 2011, 123)

5 GYNEKOLOGINEN IRTOSOLUTUTKIMUS

5.1. Yleistä tutkimuksesta

Valtakunnallisten joukkotarkastusseulontojen syövän ja sen esiasteiden havaitsemiseen vaikuttaa seulontavälin pituus. Yleensä seulonta tehdään 3-5 vuoden välein riippuen paikkakunnasta. Jos seulontaväli pitenee, syövän ehkäisy seulonnan avulla heikkenee. Seulontaan osallistuminen 25-35-ikäisillä on yleensä heikkoa, mikä taas vaikuttaa seulonnan vaikuttavuuteen niin, että nuorilla syöpätapausten määrä on hieman kasvanut, kun taas yli 40-vuotiaiden syöpätapaukset ovat pysyneet kutakuinkin samoina. Joukkoseulontojen osallistumisprosentit kertovat sen, että nuoret käyvät vähemmän seulonnoissa kuin vanhemmat ihmiset. Esimerkiksi 25-vuotiaiden osallistumisprosentti on 55 %, kun taas 40-vuotiailla 70 % ja 65-vuotiailla yli 75 %. Syövän ehkäisemiseen vaikuttaa myös seulonnassa saatujen löydösten jatkotutkimukset ja hoidot. (Käypä hoito -suositus 2010; Ihalainen 2010, 35.) Gynekologisen irtosolututkimuksen on todettu kuitenkin olevan tehokkuudeltaan ja kustannus-hyötysuhteeltaan tehokkain tapa seuloa syöpää (Käypä hoito -suositus 2010).

Joukkoseulonnat auttavat eniten levyepiteelin esiastemuutosten havainnoimisessa, koska niiden löydökset ovat runsaita ja atypiakriteerit ovat selkeämmät kuin muilla atypioilla ja niiden esiasteilla. Adenokarsinooman esiasteiden tunnistaminen on vaikeaa, koska niiden solumorfologia on huonosti tunnettu ja kohdunkaulan alueella esiasteiden ulkoasu on monimuotoista. (Ylikorkala & Tapanainen 2011, 267.)

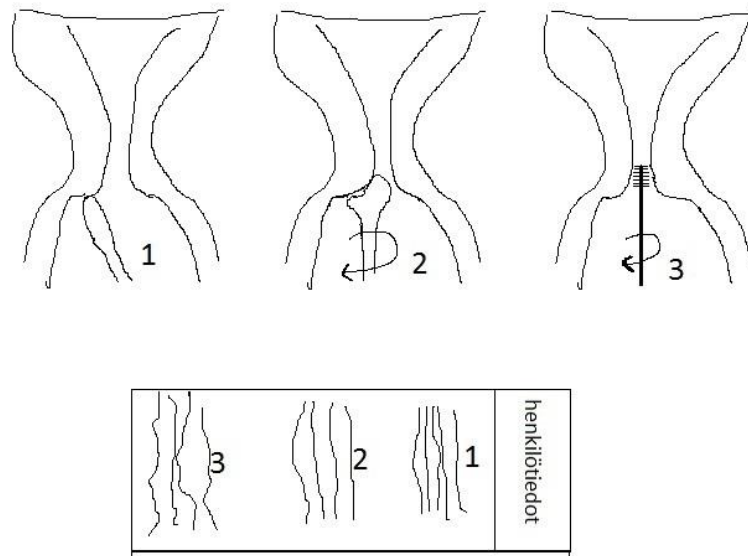
5.2. Gynekologisen irtosolunäytteen otto

Gynekologisella irtosolunäytteellä tutkitaan kohdunkaulan ja runko-osan maligneja kasvaimia ja niiden esiasteita tai seurataan kyseisten sairauksien hoitoa. Tutkimuksella selvitetään myös gynekologiset tulehdukset ja epäselvät vuodot. (Matikainen, Miettinen & Wasström 2010, 126.) Gynekologisen irtosolututkimuksen läheteeseen merkitään potilaan nimen ja syntymäajan lisäksi olennaisia tulosten tulkintaan vaikuttavia tietoja, joita ovat lähettämisen syy, kuten seulonta, hoidon seuranta tai infektioepäily, edellisten kuukautisten alkamispäivämäärä, kuukautiskierron pituus, hormoni- ja ehkäisylääkitys,

paikallishoito, sytostaatti- tai sädehoito, kierukan käyttö, ehkäisytablettien merkki, aikaisemmat tutkimustulokset sekä kliiniset tiedot, kuten rakkulat tai haavaumat näytteenottoaikassa. (Tuokko, Rautajoki & Lehto 2008, 73; Ylikorkala & Tapanainen 2011, 268.) Kuukautiskierron vaihe selvitetään asiakkaalta sen takia, jotta voidaan verrata solulöydöksiä näytteenoton ajankohdan normaaliin tilanteeseen (Matikainen ym. 2010, 127).

Syövän ja sen esiasteiden tutkimista varten verinen vuoto ei välttämättä häiritse, mutta kuukautisvuodon aikaan tutkimusta ei tule tehdä. (Tuokko ym. 2008, 73; Matikainen ym. 2010, 128). Gynekologinen näyte olisi hyvä ottaa 28 vuorokauden kuukautiskierron 20.-25. päivinä, jolloin estrogeenin vaikutuksesta solut lisääntyvät ja kasvavat ja saavat aikaan limakalvon paksuuntumisen. Samalla progesteronin vaikutus voidaan havaita soluista. (Matikainen ym. 2010, 127.)

Näyte otetaan kolmesta paikasta: (1) emättimen taka-pohjukasta, (2) kohdun ulkosuun reuna-alueelta sekä (3) kohdun kaulakanavasta. Näytteet sivellään objektilasille niin, että ensimmäinen (1) näyte tulee kauemmaksi matta-pinnasta, toinen (2) näyte sivellään keskelle lasia ja kolmas (3) näyte lähimmäksi matta-pintaa. Jos kohtu on poistettu, otetaan näyte vain vaginasta. Jos kohdun runko-osa on poistettu, voidaan näyte ottaa normaalisti. Jos näytteenottoalueella tai sen lähistöllä näkyy jotain poikkeavaa, kuten punoitusta, rakkuloita, haavoja, vaalea tai verestävä alue, otetaan siitä näyte uudelle objektilasille ja lähetteeseen kirjataan syy, miksi on toinen lasi otettu. (Tuokko ym. 2008, 73-74; Matikainen ym. 2010, 131.)



KUVA 2. Gynekologisen irtosolunäytteen otto. (Mu-
kaillen Tuokko, Rautajoki & Lehto 2008, 75.)

Kuvassa 1 esitetään, kuinka näyte sivellään objektilasille. Vaginanäyte (1) otetaan emät-
timen takapohjukasta puulastaimen pyöreällä päällä voimakkaasti hangaten, jotta epitee-
lisoluja tarttuu riittävästi lastaimeen. Lastaimella sivellään soluja objektilasille kevyesti
poikittaisin ja yksisuuntaisin vedoin, jotta solut eivät hajoa. Tarkoitus on saada lasille
soluja eikä vaan limaa ja verta. Portionäyte (2) otetaan kohdunsuun reuna-alueelta puu-
lastaimen lovipäällä, jonka kapeampi pää työnnetään kohdun suuhun ja lastainta kierre-
ttään portion ympäri hieman vinossa asennossa keräten soluja lastaimeen. Solut sivellään
lasille vaginanäytteen viereen. Jos limakalvot ovat kuivat, voidaan lastain kostuttaa fy-
siologisella keittosuolaliuoksella ennen näytteenottoa. Tämä näyte on tärkeä, koska so-
lumuutokset sijaitsevat tällä junktioalueella, jossa levyepiteeli muuttuu lieriöepiteeliksi.
Endoserviksnäyte (3) otetaan kohdun kaulakanavalta soluharjalla. Harjaa pyöräytetään
puoli kierrosta eli 180° ja sivellään solut pyörivin liikkein lasille. Kaikki kolme näytettä
sivellään samalle puolelle lasia ja niin, että lasilta pystyy erottamaan jokaisen kolmen
näytteen. Näytettä tulee sivellä riittävästi lasille, mutta ei saa olla paksuja solukasoja.
Näyte fiksoidaan välittömästi joko fiksaatiosumutteella tai 96 % alkoholissa vähintään
15 minuuttia, koska sivelyvalmisteen päästessä kuivumaan solut menettävät muotoaan
ja värjäytyvyyttä. Fiksaation jälkeen lasien annetaan kuivua 20 minuuttia, pakataan lä-
hetyskoteloihin ja lähetetään laboratorioon erilleen formaliininäytteistä, jotta höyrysty-

nyt formaliini ei pilaa näytettä. (Tuokko ym. 2008, 74-76; Ylikorkala & Tapanainen 2011, 267-268; Matikainen ym. 2010, 131, Huslab 2014.)

2000-luvulla Suomeen tullut neste-Papa-menetelmässä (liquid based cytology) näyte otetaan samaan tapaan kuin perinteisessä näytteessä, mutta kaikki kolme näytettä huuhdotaan näyteastian kiinnitysliuokseen. Kiinnitysliuosastia sisältää 20 ml metanolipohjaista kiinnitysainetta sekä limaa ja verta hajottavia aineita. Astia toimitetaan mahdollisimman nopeasti laboratorioon, jossa valmistetaan tasalaatuinen yksisolukerroksinen näytepreparaatti koneellisesti, värjätään ja mikroskopoidaan. Nestepapassa solujen morfologia näkyy usein selvempänä kuin sivelynäytteissä, koska verisyys, limaisuus ja liian paksu näyte eivät haittaa mikroskopointia. Haittapuolina pidetään kalleutta, erikoisvälineiden tarvetta, solujen alkuperäisen paikan häviämistä sekä merkityksellisten solujen niukkuutta. Tutkimustulokset osoittavat kuitenkin, että neste-Papa ja tavallinen hyvin otettu sivelynäyte eivät eroa toisistaan laadullisesti. (Tuokko ym. 2008, 76; Ylikorkala & Tapanainen, 268.)

5.3. Papanicolaou-värjäys

Papanicolaou-värjäys kehitettiin 1940-luvulla syöpädiagnostiikkaa varten. Värjäyksessä saadaan solujen tumat ja sytoplasma hyvin esille. Papanicolaou-värjäys soveltuu etanolilla kiinnitettyihin sively-, solusentrifugi- ja suodatinnäytteisiin. Kuivuneiden näytteiden solujen solulimat ja tumat saattavat värjäytyä epätäydellisesti. Etanoli säilyttää hyvin solujen rakenteen, mutta pienentää niiden kokoa. (Aho 2000, 142.)

Papanicolaou-värjäys jakautuu kolmeen vaiheeseen: tumavärjäys, ensimmäinen sytoplasmavärjäys ja toinen sytoplasmavärjäys. Ensimmäisessä vaiheessa näyte rehydroidaan laskevassa alkoholisarjassa eli solut saadaan vedelliseen ympäristöön. Tumat värjätään hapetetulla hematoksyliinillä eli hemateiinilla punaisiksi. Tavallisin hematoksyliini on Harrisin hematoksyliini, joka on kemiallisesti elohopeaoksidilla hapeuttua hemateiinia. Värjäysaika vaihtelee puolesta kymmeneen minuuttiin riippuen siitä, tapahtuuko värjäys käsin vai koneella. Käsin tehtynä värjäysajat ovat lyhyempiä. Hematoksyliiniä seuraa sinistys, jossa vesijohtovedellä saadaan punaiset tumat värjättyä tumman sinisiksi. Tämän jälkeen näyte dehydroidaan nousevassa alkoholisarjassa sytoplasmavärjäksiä varten. (Aho 2000, 143-144; Shambayati 2011, 32-33.)

Sytoplasmavärejä on kaksi: OG-6 (orange-G-6-fosfovolframihappo) ja EA (eosiiniatsuri). Molempien värjäysaika vaihtelee 1-5 minuutin väliltä ja huuhteluihin käytetään 95 % etanolia. Sytoplasmavärin avulla mikro-organismit tulevat myös esille. OG on hapan väri, joka voimistaa eosiin sitoutumista soluihin EA-käsittelyn aikana. Se, kumpi väreistä, OG vai eosini, on happamampi määrää sytoplasmavärjätymisen. OG:n fosfovolframihappo kiinnittää värin valkuaisaineisiin. Keratiini värjättyy oranssiksi, jolloin saadaan esille patologinen solujen keratinisoituminen. Samoin eosinofiilien jyvät ja levyepiteelin pintasolut värjättyvät. EA on kahden tai kolmen värin muodostava kokonaisuus, joka sisältää eosini Y:tä (Y= yellowish) ja light green-väriä. Light green on hapan väri, joka värjää vihreiksi aineenvaihdunnalliset aktiiviset solut, levyepiteelin intermediaaliset solut, parabasaaliset solut, lieriösolut, metaplastiset solut, histiosyytit, leukosyytit, adenokarsinomasolut ja erilaistumattomat karsinooman solut. Eosiini on myös hapan väri, joka värjää punaiseksi levyepiteelin pintasolut, punasolut ja värekarvat. (Aho 2000, 143-145.)

Muuntelemalla värjäyksen happamuutta, väripitoisuutta tai fosfovolframihapon pitoisuutta voidaan vaikuttaa siihen, tuleeko värjäystuloksesta eosini- vai light green- voitoinen. Paksu solukasa värjätty keskeltä punaiseksi eosini-värillä ja reunoilta light green-värillä. Kuivuneet solut värjättyvät eosinilla light green-värin sijaan. (Aho 2000, 144-145.)

Värjäyksessä käytettävien reagenssien vaihtamisesta ja suodattimesta on huolehdittava riittävän ajoissa. Light green-väri on hyvin valoherkkä. Kaikkia värejä tulisi säilyttää peitettynä ja ilmatiiviissä astioissa. Värjäys kestää 20-40 minuuttiin riippuen, onko kyseessä käsi- vai konevärjäys. (Aho 2000, 143, 145.)

5.4. Gynekologisen irtosolunäytteen tarkastelu ja edustavuus

5.4.1 Näytteen tarkastelu

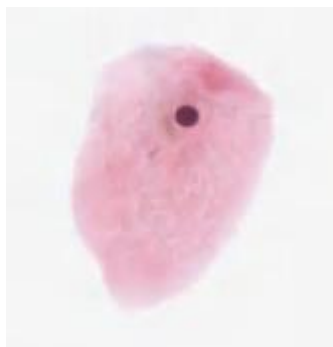
Patologian laboratoriossa työskentelee pieni ammattikunta sytologian esitarkastajia. Esitarkastajien tehtävänä on mikroskopoida erilaisia sytologisia näytteitä. Esitarkastaja tarkastelee jokaisen solun mikroskoopissa arvioiden solun normaaliutta, mahdollista tulehdusmuutosta tai viitteitä hyvän- ja pahanlaatuisiin muutoksiin. Muutokset merki-

tään lasille ja annetaan alustava lausunto patologin lopullista tarkastelua varten. (Salomaa 2008, 26.)

Näytteessä tulisi olla oikealta morfologialtaan 8000:sta 12000:een levyepiteelejä, jotta näyte voi olla edustava. Solujen määrä useampia näkökenttiä kohden kertoo, onko näyte edustava. Esimerkiksi yhdessä näkökentässä näkyy 1400 solua, joten kuuden näkökentän tarkastelu riittää näytteen edustavuuteen. (Solomon & Nayar 2004, 3, 7.) Riittävä gynekologinen irtosolunäyte sisältää 200 000-300 000 solua, jotka esitarkastajat tarkastelevat. (Ylikorkala & Tapanainen 2011, 268.)

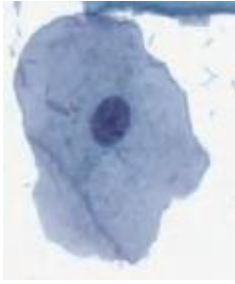
5.4.2 Normaalit solut

Emättimen pintaa verhoaa keratinisoitumaton levyepiteeli, jonka solujen kypsymiseen vaikuttaa munasarjojen hormonaalinen säätely. Vaginanäytteen levyepiteelejä on luokiteltu niiden kypsymisen mukaan. Pintasolut ovat suuria, läpimitaltaan 40-60 µm, monikulmaisia ja litteitä. Niiden sytoplasma on ohutta ja värjätty useimmiten asidofiilisesti. Pintasoluilla on pyknoottinen tuma, joka on rakenteeton, tumma tai läpinäkymätön ja läpimitaltaan 6 µm. Pintasolut esiintyvät usein yksittäisinä tai löyhinä ryhminä. (Koivuniemi 1994, 23, 27.)



KUVA 3. Pinterroksen solu (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

Keskikerrossolut ovat pienempiä (25-60 µm) soluja, ja ovat yleisiä sivelyvalmisteissa. Niillä on suurempi tuma kuin pintasoluilla. Niiden kromatiini on hienojakoista ja sytoplasma värjätty Papanicolaou-värjäyksellä vaalean vihreäksi. Solun muoto on yleisesti ottaen kulmikas. (Cook 2006, 229; Koivuniemi 1994, 25.)



KUVA 4. Keskikerroksen solu (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

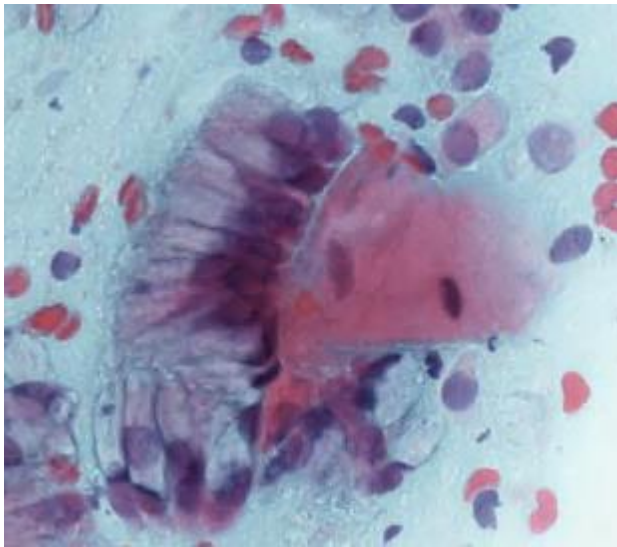
Syvän kerroksen solut vieläkin pienempiä soluja 20-30 μm . Solu on pyöreä tai ovaalin muotoinen. Niillä on isompi tuma, jossa on karkeampaa kromatiinia. Sytoplasma värjäytyy Papanicolaou-värjäyksellä tummemman vihreäksi kuin keskikerroksen solut. Syvän kerroksen solut ovat vähemmän yleisiä sivelynäytteessä. (Cook 2006, 229.)



KUVA 5. Syvän kerroksen solu (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

Tyvisoluja voi esiintyä irtosolunäytteessä vaurion (tulehdus, haavauma yms.) tai epiteelin atrofian yhteydessä. Tyvisolut ovat pieniä, läpimitaltaan 8-10 μm niukkasytoplasmaisia. Kromatiini on hienojakoista ja nukleolit pieniä. Sytoplasma värjäytyy basofiilisesti. Tyvisolut ovat epätarkkarajaisia, pyöreitä tai soikeita. (Koivuniemi 1994, 25.)

Kohdunkaulaa eli portiota verhoaa levy- tai lieriöepiteeli riippuen siitä, missä kohtaa junktioalueella levyepiteeli muuttuu lieriöepiteeliksi. Nuorilla sukukypsyysikäällä olevilla naisilla junktioalue sijaitsee useimmiten kohdunkaulan alueella, kun taas menopausilla olevilla naisilla junktioalue on vetäytynyt ylös kohdun kaulakanavan eli endoserviksin alueelle. Junktioalueella esiintyy metaplastista levyepiteeliä, joka on normaalia fysiologista ilmiötä. Ne ovat pienten syvän kerroksen solujen kokoisia, pyöreitä, soikeita tai kulmikkaita. Tuma/sytoplasma-suhde on suuri. Kromatiini on tasajakoista ja normaalia runsaampaa. Sytoplasma on basofiilista, tiivistä ja joskus vakuolisoitunutta. Soluja esiintyy ryhminä. (Koivuniemi 1994, 27, 31.)



KUVA 6. Lieriöepiteelisoluja (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

Endoservikaaliset lieriöepiteelisolut ovat limaa erittäviä eli sekretorisia tai värekarvallisia soluja. Sekretoristen solujen tuma on muodoltaan pyöreä tai soikea ja kooltaan 7-10 μm . Kromatiini on tasaista ja hienojakoista ja pieniä nukleoleja voi olla yksi tai kaksi. Sytoplasma värjäytyy lievästi basofiilisesti. Sytoplasma voi olla hienojyväistä tai hienojakoisesti vakuolisoitunutta. Pikarisolut ovat lieriöepiteelejä. Näiden sytoplasmassa on kookkaita vakuoleja, jotka litistävät tuman solun toiseen päähän. Värekarvalliset solut ovat pienempiä kuin sekretoriset solut. Solujen päätelevyssä voi olla tummemmin värjäytyvä tuhoutuneiden värekarvojen tyvikappale. Tuma on samankaltainen kuin sekretorisissa soluissa ja sijaitsee keskellä solua. (Koivuniemi 1994, 29.)

Muita soluja gynekologisissa irtosolunäytteissä ovat erytrosyytit, neutrofiilit, lymfosyytit, plasmasolut sekä histiosyytit. Erytrosyyttien läpimitta on 6-7 μm ja ne värjäytyvät punaisiksi. Niitä esiintyy kuukautisten aikana, keskenmenon uhatessa, kasvainten ja tulehdusten yhteydessä sekä voimakkaan näytteenoton yhteydessä. (Koivuniemi 1994, 38.)

Neutrofiilit ovat läpimitaltaan 10-12 μm . Niitä esiintyy runsaasti kuukautisten yhteydessä ja kierron loppuvaiheessa. Niiden määrä on lisääntynyt pahalaatuisten kasvainten ja tulehdusten yhteydessä. (Koivuniemi 1994, 38.)

Lymfosyytit ovat läpimitaltaan 8-12 μm . Niissä on iso pyöreä basofiilinen tuma, joka täyttää suurimman osan solusta. Niissä on vain pieni määrä sytoplasmaa, joka on myös basofiilistä. Ne ovat harvinaisia normaalissa sivelynäytteessä ja jos niitä löytyy paljon,

se on merkki kroonisesta tulehduksesta. Plasmasoluissa on suurempi määrä basofiilistä sytoplasmaa. Solun tuma ei ole solun keskellä. (Cook 2006, 231.)

Histiosyytit eli makrofaagit voivat olla monenmuotoisia, joka voi tehdä niiden tunnistamisesta hankalaa. Ne ovat isompia kuin muut leukosyytit (16-20 µm). Niissä on suuri vaaleasti värjäytynyt tuma, joka ei sijaitse solun keskellä. Niiden sytoplasman värjäytyvyys riippuu siitä, miten aktiivisia ne ovat ja erityisesti siitä ovatko ne sillä hetkellä fagosytoimassa. Yleisin sytoplasman väri on vaalean vihreä. Sytoplasma on usein vakuolisoitunut ja voi näyttää vaahtomaiselta jos vakuoleja on paljon. Vakuoleissa saattaa olla jätettä (muun muassa bakteereita), jota on jäänyt yli fagosytoidusta aineksesta. Normaalista sivelnäytteestä löytyy yleensä vain muutama histiosyytti, joten suurempi määrä viittaa tulehdukseen. (Cook 2006, 231.)

Oikealla tekniikalla otettu gynekologinen irtosolunäyte on luotettava. Hyvässä näytteessä on soluja koko junktio- ja muuntumisalueelta sekä ulompana portiosta ja kohdun kaulakanavasta (Yli-Korkala & Tapanainen 2011, 267).

5.4.3 Soludiagnostiikkaa vaikeuttavat tekijät

Atyyppisilla soluilla on huomattu olevan tietty korrelaatio muutoksen vaikeusasteeseen. Niukassa näytteessä ei tätä korrelaatiota pystytä huomaamaan. Jos näyte todetaan niukaksi, yksikin normaalista poikkeava solu on merkitsemisen arvoinen. (Koivuniemi 1994, 82.)

Epäkypsä metaplasia saattaa aiheuttaa epäilystä atyyppisesta solusta. Dysplasian mahdollisuus otetaan huomioon, jos epäkypsät metaplastiset solut ovat runsasplasmaisia. Reaktiivisessa atypiassa solujen kromatiini voi olla karkeaa, mutta tasaisesti jakautunutta, kun taas syöpäsoluissa se on epätasaista ja kokkareista. Degeneraatio aiheuttaa muutoksia sekä normaaleissa että atyyppisissä soluissa muuttaen niiden tumien, sytoplasman ja kromatiinien värjäytyvyyttä, koostumusta ja muotoa. Soluja pyritään arvioimaan hyvin säilyneistä soluista. Atrofisissa soluissa esiintyy tuma/sytoplasma-suhteen häiriintymistä. Tuma on suurentunut ja sen kromatiini tasaisen sameaa ja rakenteetonta. Sytoplasma voi olla keratinisoitunutta ja tuma pyknootinen. IUD-ärsytys aiheuttaa lie-riösoluatypiaa, jossa on vakuolisoituneita soluja ja tummasti värjäytyneet pienet tumat. (Koivuniemi 1994, 82-84.)

5.5. Gynekologisen irtosolunäytteen tuloksen raportointi

Suomessa käytetään nykyään kahta erilaista vastauskäytäntöä gynekologisen irtosolunäytteen raportointiin. Suurin osa laboratorioista on siirtynyt käyttämään Bethesda-järjestelmää ja osa käyttää vielä perinteistä luokitusta. Jotkut laboratoriot ovat liittäneet Bethesda-järjestelmään Papanicolaoun mukaiset maligniteetti- ja puhtausasteet. Viimeisiin vuosiin saakka gynekologisen irtosolunäytteen raportointiin on käytetty Papanicolaoun luokkajakoa. Luokkia on yhdestä viiteen, jossa luokka 1 viittaa normaaliin löydökseen ja luokka 5 maligniin löydökseen. (Tuokko ym. 2008, 76; Nieminen 2014.)

The Bethesda System 2001 (TBS 2001) on gynekologisen irtosolunäytteen sytologiseen tutkimukseen käytetty raportointijärjestelmä. TBS 2001 on kansainvälisesti hyväksytty raportointijärjestelmä ja kansainvälinen sytologiayhdistys (IAC) suosittelevat sen käyttöä. TBS 2001:n viimeisin versio on tehty vuonna 2001. Suomessa joukkotarkastusnäytteiden raportoinnissa on käytetty Bethesda 2001- luokitusta vuodesta 2006 lähtien. Käypä hoito -suosituksen 2010 mukaan yhtenäisyyden ja laadun kannalta olisi tärkeää käyttää Bethesda- järjestelmää myös muissakin kuin joukkotarkastusnäytteissä. Aiemmin käytetystä Papa-luokituksesta tulisi luopua kokonaan. (Käypä hoito -suositus 2010.)

Bethesda-luokitus kehitettiin, sillä Papanicolaou-luokitus ei vastannut nykyaikaisinta käsitystä kohdunkaulan ja emättimen neoplasioista eikä papa-luokille ollut histopatologisia vastineita terminologiassa. Papanicolaou-luokituksen mukaisesti ei pystytty antamaan käyttökelpoisia diagnooseja hyvänlaatuisille muutoksille ja papa-luokitus ei ollut enää maailmanlaajuisesti vertailukelpoinen, sillä lukuisia erilaisia modifikaatioita oli alettu käyttää. (Koivuniemi 1994, 62.)

TBS-vastaus jaetaan kolmeen osaan, joita ovat näytteen laadunarviointi, yleinen luokitus sekä kuvaileva eli deskriptiivinen diagnoosi. Vastauksessa voi olla myös lausunto suosituksineen. Laadunarvioinnissa sytologi ottaa huomioon tekniset ominaisuudet (näytteen värjäys, identifikaatiomerkinnät ja kiinnitys), esitiedot (ks. lähete) ja solukuvan (määrä, paksu, ohut, tulehdussolut, levy- ja lieriösolut). Vastaukseen lisätään lausunto näytteen laadusta (hyvä, tyydyttävä tai ei tulkittavissa). Yleinen luokitus jaottelee solumuutokset normaaliksi solukuvaksi, hyvänlaatuisiksi solumuutoksiksi ja epiteelisoluatypioiksi. Kuvaileva diagnoosi-osiossa muutosten luonnetta kuvataan mahdollisimman tarkasti. (Haukkamaa 2000, 74.)

Epiteelisoluatypiat jaotellaan levy- ja lieriösoluperäisiin muutoksiin. Tällä jaottelulla pyritään parantamaan lieriösolumuutosten diagnostiikkaa sekä pyritään tuomaan esille kohdunkaulansyövän esiasteiden ja syövän riski. Bethesda-luokitus jaottelee myös syöpäriskittömät tulehdukselliset ja reaktiiviset muutokset eli ei-epiteeliatypiat. (Käypähoito-suositus 2010.) Taulukossa 2 on esitetty Bethesda-järjestelmän luokittelut ja vastaukset.

Bethesda-järjestelmä luokittelee levyepiteelisyövän esiasteet lieväasteisiksi LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), sekä vahva-asteisiksi (high-grade SIL) muutoksiksi. SIL-luokittelu on korvannut CIN- ja dysplasia luokitukset. (Koivuniemi 1994, 62) Kaksijako on muodostettu, sillä esiastemuutoksien aste-erojen diagnostinen toistettavuus on onnistunut huonosti niin sytologisesti kuin histologisestikin. ASCUS tarkoittaa lieviä levyepiteelin merkitykseltään määrittelemättömiä atypioita. Tähän joukkoon luokitellaan solumuutokset, joilla ei näyttäisi olevan infektiivistä eikä reaktiivista alkuperää. ASCUS-muutokset eivät viittaa sytologisesti esiasteisiin tai varmaan HPV-muutokseen. (Haukkamaa 2000, 78.)

Lieriösoluatypiat (AGC) jaotellaan luokkiin AGC-NOS ja AGC-FN, AGC-EM, adenokarsinoma in situ ja adenokarsinoma. AGC-FN tarkoittaa, että lieriösoluatypia viittaa kasvaimen ja AGC-NOS viittaa lieriöepiteelin merkitykseltään määrittelemättömään atypiaan ja ACG-EM tarkoittaa, että näytteessä on atyyppisiä endometriumsoluja. AGC-FN on vahvempi muutos kuin AGC-NOS. (Räisänen 2010.)

Lieriöepiteelisoluatypiat jaotellaan sellaisenaan endoserviksin ja endometriumin solupe-
räisiksi. Alkuperä voi olla myös määrittämätön. Bethesda-järjestelmässä eritellään adenokarsinomat endoserviksin adenokarsinoomaksi ja endometriumin adenokarsinoomaksi. Myös muualta tulleet karsinoomasolut yritetään luokitella alkuperän mukaan. (Haukkamaa 2000, 78-79.)

Irtosolututkimuksessa todetut vahvemmat solumuutokset, niiden laatu ja paikka varmistetaan histologisesti. Varmistaminen suoritetaan kolposkopiolla eli kohdunsuun ja emättimen tähytyksellä, jossa otetaan koepalat histologista tutkimusta varten. Irtosolututkimus, joka on vastattu Bethesda-järjestelmän mukaan auttaa erityishuomiota kaipaavien kohteiden löytymisessä. (Focus Oncologiae 2004, 42.)

TAULUKKO 2. The Bethesda System 2001 (Mukaihen Käypä hoito -suositus 2010)

Luokitus	Vastaus
Näytetyyppi	Sivelyvalmiste, neste-Papa
Näytteen edustavuus	Riittävä
	Riittävä, lieriösolut puuttuvat
	Tulkinta epävarma (syy)
	Ei tulkittavissa (syy)
Yleinen luokitus	Ei epiteelisoluatypia
	Epiteelisoluatypia
	Muu muutos, ks. Lausunto
Normaalista poikkeavat mikrobit	Bakteerivaginoosi, clue-soluja
	Sekafloora
	Sieni
	Actinomyces
	Trichomonas vaginalis
	Herpes
Reaktiiviset muutokset	Tulehdus
	Regeneraatio
	Sädetysmuutos
	Ehkäisykierukan aiheuttama muutos
Muu ei-neoplastiset muutokset	Endometriaalisia soluja yli 50-vuotiaalla
	Lieriösoluja kohdunpoiston jälkeen
	Atrofia
	Sytolyysi
Levyepiteeliatypia	ASC-US
	ASC-H (HSIL-muutosta ei voida sulkea pois)
	LSIL (lievä epiteelivaurio)
	HSIL (vahva epiteelivaurio)
	Levyepiteelikarsinoma
Lieriöepiteeli	AGC-NOS endoserviksin soluissa, merkitys epäselvä
	AGC-FN endoserviksin soluissa, epäily neoplasiasta
	Endometriumien soluissa, merkitys epäselvä
	Endometriumien soluissa, epäily neoplasiasta
	Alkuperä ei määritettävissä, merkitys epäselvä
	Alkuperä ei määritettävissä, epäily neoplasiasta
	Alkuperä ei määritettävissä, merkitys epäselvä
	Alkuperä ei määritettävissä, epäily neoplasiasta
	Adenocarcinoma in situ
	Adenokarsinoma
Hormonivaikutus	Kypsyysindeksi
	Vastaa ikää ja esitietoja
	Ei vastaa ikää ja esitietoja (syy)
	Ei voida tulkita (syy)
Lausunto	

6 ATYYPPISET SOLULÖYDÖKSET

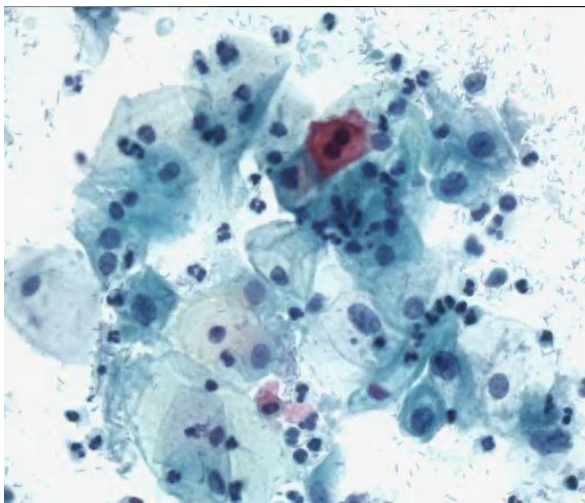
6.1. Johdanto atyyppisiin solulöydöksiin

Epiteelisolut voidaan identifioida ja erottaa toisistaan niiden morfologisten ja värjäytyvyysominaisuuksien perusteella. Ensisijaisesti neoplastiset ja normaalit solut voidaan erottaa toisistaan niiden tuman morfologian perusteella. (Shambayati 2011, 80.)

Tumarakenteiden muutokset viittaavat muutokseen solun toiminnassa, sillä tuma on solun aineenvaihdunnan ja muiden toimintojen johtokeskus. Sytoplasman muutokset antavat tietoa lähinnä solutyypistä ja erilaistumisasteesta. Sytoplasman muutokset ovat diagnostiikan kannalta vähäisempiä. (Koivuniemi 1994, 74.)

6.2. LSIL:n sytologiset löydökset

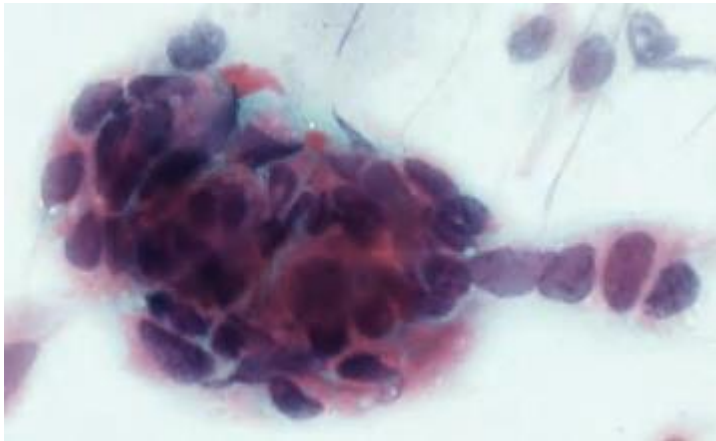
Solut sijaitsevat yksittäin tai levyssä. Sytologisia muutoksia esiintyy tavallisesti kypsien solujen tai pintakerrossolujen sytoplasmassa. Solujen tuma on yleensä laajentunut yli kolminkertaiseksi normaaliin soluun verrattuna, joten tuma-sytoplasma-suhde on kasvanut. Soluissa esiintyy hyperkromasiaa. Tuman koko, määrä ja muoto vaihtelevat sekä voi esiintyä kaksi- tai monitumaisuutta. Kromatiinissa esiintyy karkeaa granulaa, joka on epäselvää tai tiheän läpinäkymätöntä. Nukleolia harvoin näkyy tai se voi olla huomaamaton. Tumakalvon muoto on usein epäsäännöllinen, mutta voi olla myös tasainen. Solujen sytoplasma voi olla tiheä tai keratinisoitunutta. (Solomon & Nayar 2004, 90.)



KUVA 7. LSIL (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

6.3. HSIL:n sytologiset löydökset

Sytologiset muutokset vaikuttavat soluihin niin, että ne ovat pienempiä ja kypsymättömmämpiä kuin LSIL-solut. Solut sijaitsevat yksittäin, levyinä tai ne ovat yhtenäisenä. Solujen koko vaihtelee LSIL solujen tyyppisestä koosta basaalisolutyyppiin soluihin. Tuman hyperkromasiaan liittyy tuman koon ja muodon vaihtelua. Kromatiini voi olla hienoa, karkeaa tai jakaantunutta. Tumakalvo on melko epäsäännöllinen ja usein näkyy painaumuksia. Nukleolia ei yleensä näy, mutta jos HSIL esiintyy endoservikaalisen rauhasen alueella, voi nukleoli esiintyä. Sytoplasman ulkonäkö voi vaihdella, se voi olla epäkypsää, pitsimäistä, hienoa tai tiheästi metaplastista. Joskus sytoplasma on kypsää ja tiheästi keratinisoitunutta. (Solomon & Nayar 2004, 98.)



Kuva 8. HSIL (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

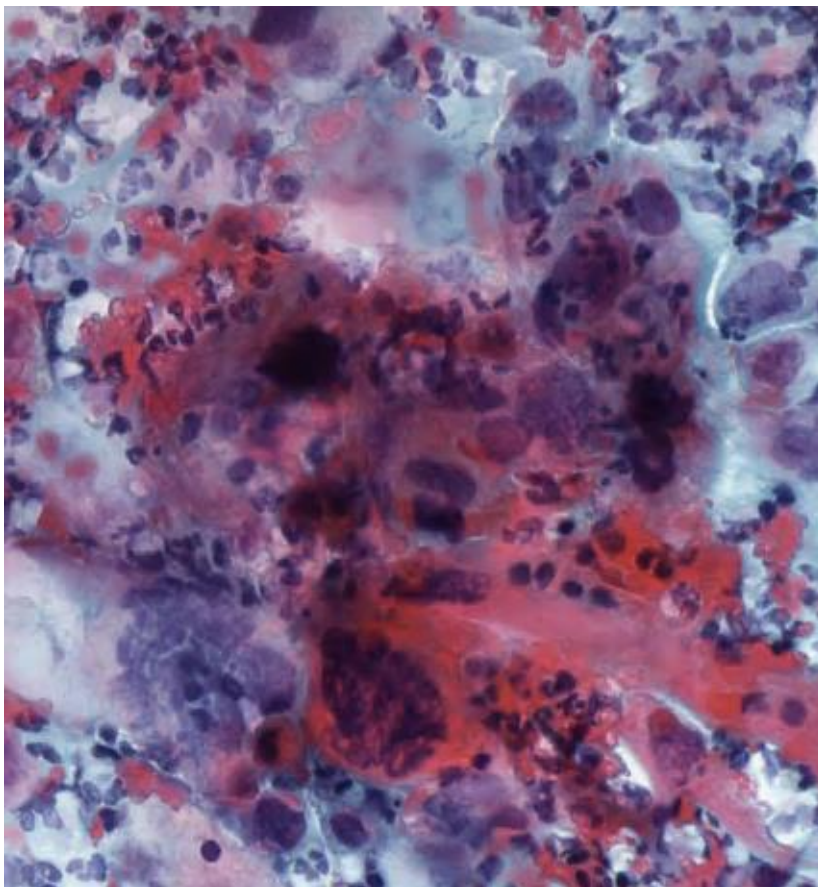
6.4. Levyepiteelikarsinooman sytologiset löydökset

Levyepiteelikarsinooma on yleisin kohdunkaulan pahanlaatuinen kasvain. Vaikka Bethesda-systeemi ei vaadi alaluokittelua, on kuitenkin yleistä jakaa kasvaimet keratinisoituviin ja keratinisoitumattomiin luokkiin. (Austin 2014.)

Keratinisoituneessa levyepiteelikarsinoomassa yleensä löytyy vain muutamia soluja, jotka ovat joko yksittäin tai harvemmassa tapauksessa rykelmissä. Tyypillisesti soluissa esiintyy merkittävää solujen koon ja muodon vaihtelua sekä sytoplasman eosinofiliaa. Tumien koko vaihtelee merkittävästi. Osassa soluista tumat ovat pitkulaisia. Tumat ovat usein vahvasti hyperkromaattisia. Tumakalvot ovat epäsäännöllisiä. Kromatiini voi olla

joko karkeaa tai rakenteetonta ja sameaa hyperkromasiaa. Runsaasti nukleoleja voi esiintyä. (Koivuniemi 1994, 89; Solomon & Nayar 2004, 116.)

Keratinisoitumattomassa levyepiteelikarsinoomassa solut sijaitsevat yleensä yksin tai rykelmissä ja solujen solukalvon reunat erottuvat huonosti. Solut ovat useasti jonkun verran pienempiä kuin HSIL solut, mutta monet ulkoiset ominaisuudet ovat kuitenkin samanlaisia. Solujen tumat ovat epätasaisesti jakaantuneet ja tumassa on karkeaa ja kokkareista kromatiinia. Näytteessä esiintyy tuumoridiateesia (kudosroskaa) ja vanhaa verta. (Solomon & Nayar 2004, 116.)

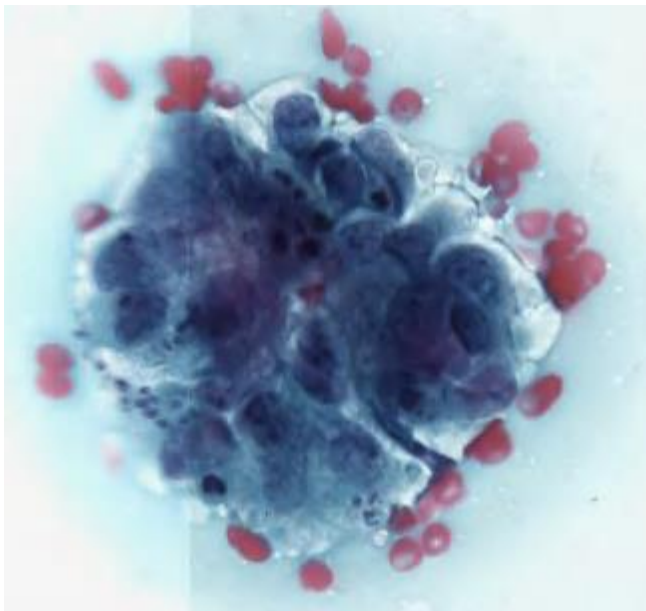


KUVA 9. Levyepiteelikarsinooma (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

6.5. Adenokarsinooma in situ (AIS) sytologiset löydökset

Endoservikaalinen adenokarsinooma in situ luokitellaan tuman laajentumisen, hyperkromasian, kerrostuneisuuden ja mitoottisen aktiivisuuden perusteella. Adenokarsinooma ei ole kuitenkaan invasiivinen. Endoservikaalisessa adenokarsinooma in situissa solut esiintyvät laatoittain, rykelmissä, liuskoittain ja rosette-muodostelmissa. Solujen

tumat ovat suurentuneita ja solut ovat limittäytyneet/päällekkäin samalla menettäen hujakennomaisen rakenteen. Jotkut solut esiintyvät selvinä pylväsmäisinä soluina. Solurykelmät ovat järjestäytyneet paaluitamaisesti. Sytoplasmiset hännät työntyvät reunoilta sulkamaisesti. Solujen tumat ovat suurentuneet, tumien koko vaihtelee. Tumien muoto voi olla ovaali tai pitkulainen ja kerrostunut. Tuma on yleensä hyperkromaattinen ja kromatiini on usein tasaisesti levittäytyntä, karkeaa ja rakeista. Tuman nukleoli on yleensä pieni tai huomiota herättämätön. Mitooseja ja apoptoosirakennelmia nähdään usein. Solujen tuma/sytoplasma suhde on suurentunut. Sytoplasman ja musiinin määrä on vähentynyt. Tausta on yleensä puhdas ja selkeä. Taustalla ei esiinny tuumoridiateesia tai tulehduksellista roskaa. Atyypisiä levyepiteelisoluja saattaa löytyä, jos rinnalla on levyepiteelivaurio. (Solomon & Nayar 2004, 137.)



KUVA 10. Adenokarsinoma in situ (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

6.6. Endoservikaalisen adenokarsinoman sytologiset löydökset

Sytologisesti endoservikaalinen adenocarcinoma on piirteiltään samantapainen kuin adenokarsinoma in situ (AIS), mutta adenokarsinoomassa voidaan nähdä invaasion piirteitä. Pahanlaatuisissa soluissa on laajentunut, pleomorfinen tuma, joissa on epä säännöllistä kromatiinijakautumaa. Invasiivista adenokarsinoomaa olisi vakavasti harkittava, jos näytteestä löytyy tuumoridiateesia, epätasaista kromatiinin jakautumista tai

makro-nukleoleja. Joissakin erilaistuneissa tapauksissa ei kuitenkaan löydy tuumori-diateesia eikä makro-nukleoleja. (Solomon, & Nayar 2004, 141, 145.)

Endoservikaalisen adenokarsinooman sytologisia piirteitä on lukuisia. Näytteestä voidaan löytää endoservikaalisista soluista muodostuneita pieniä ja hyvin tiiviitä ryhmiä. Monia yksittäisiä pahanlaatuisia soluja voidaan nähdä solukoheesion menetyksen takia. Pleomorfia on helposti havaittavissa huonosti erilaistuneissa muutoksissa. Sytoplasma voi olla vakuolisoitunutta liman erityksen seurauksena. (Shambayati 2011, 124.)

7 DIGITAALINEN OPPIMATERIAALI

7.1. Oppimisen ja oppimateriaalin merkitys

7.1.1 Oppiminen

Verkko-opiskelu ja digitaaliset oppimateriaalit ovat yleistyneet runsaasti opetuksessa. Digitaalisten oppimateriaalien tuotanto on vielä alkuvaiheessa, joten kursseilla käytetään lisänä perinteisiä materiaaleja. Kehitystä digitaalisten oppimateriaalien käytölle tehdään, jotta saadaan opetukseen laadukkaita materiaaleja, joiden käytettävyys ja saatavuus ovat optimaalisia. (Vainionpää 2006, 14.)

Opetukseen käytettävä tietotekniikka uudistaa opetuskäytäntöjä niin, että se tukee ymmärrettävää ja syvällistä oppimista sekä tuo opiskelijat ja opettajat uuteen oppimiskulttuuriin. Oppimisympäristö pyritään luomaan niin, että oppiminen on viihtyisää, hauskaa ja kiinnostavaa. (Järvelä, Häkkinen & Lehtinen 2006, 12, 61.) Tietotekniikan lisääntyessä oppimisessa korostuu itsenäinen työskentely etä- ja monimuoto-opiskelussa, tiedonhakutaidot, kyky arvioida tietoa, kritisoida tietolähteitä sekä monipuoliset tietotekniikkataidot, kuten tekstinkäsittely (Kokkinen, Rantanen-Väntsi & Tuomola 2008, 44).

Motivaatio on suurin tekijä oppimisessa. Ulkoisesti motivoitunut opiskelija haluaa oppia vain saavutettavan palkinnon, kuten arvosanan, takia. Sisäisesti motivoitunut opiskelija taas opiskelee oman mielenkiinnon takia ja pohtii asioita syvällisesti. Motivaatio ohjaa opiskelija oppimisen päämäärän saavuttamiseen. (Järvelä ym. 2006, 61.) Motivaation lisäksi opiskelussa korostuu sen tavoite ja merkitys sekä asenne oppimista kohtaan. (Kokkinen ym. 2008, 14).

7.1.2 Oppimiskäsitykset-, tyylit ja -strategiat

Behavioristinen oppiminen perustuu asteittaiseen etenemiseen opiskelussa, jossa kehitetään opiskelija tietotaitoa ja motivaatiota. Se on johdonmukainen, yksinkertainen ja perustaitoa opettava oppimiskäsitys. Kongitiivinen oppimiskäsitys on laajempaa ja syvällisempää oppimista kuin behavioristinen. Kongitiivisen oppimisen tarkoituksena on käyt-

tää hyödyksi tiedon saantiin, käsittelyyn ja käyttöön liittyviä prosesseja kuten aistimista, havainnointia, ajattelua, muistamista ja päättelykykyä. Oppimisessa luodaan pitkäaikaiseen muistiin lisää tietoa vanhan tiedon päälle. (Vainionpää 2006, 28-29.)

Oppiminen tapahtuu oppimistyylien ja -strategioiden avulla, jotka ovat kullekin opiskelijalle luonteenomaisia. Oppimistyyli on opiskelijan persoonallinen tyyli oppia, kun taas oppimisstrategia on tietty tapa, jolla asia opitaan. Opiskelijan persoonallisuus on suurimmassa roolissa oppimisessa. Persoonallisuus on ihmisen fyysiset ja psyykkiset ominaisuudet, jotka pitävät yllä ihmisen suhdetta itseensä ja kokemuksiinsa. (Vainionpää 2006, 66-67.)

Oppimisstrategiat jaetaan viiteen eri luokkaan: harjoittelu-, elaborointi-, organisointi-, metakongitiivisiin- ja affektiivisiin strategioihin. Harjoittelustrategiassa oppija toistaa tiedon samanlaisena kuin se oppimistehtävässä on. Oppija käyttää apuna muistisanoja, alleviivaamista ja tiedon täsmällistä kopiointia muistiinpanoihin. Elaborointistrategiassa oppija muokkaa oppimistehtävän tiedon itselleen ymmärrettävään muotoon samalla käyttäen hyödyksi aiempaa tietoa, omia kokemuksia ja käytännön esimerkkejä. Oppija voi tehdä myös yhteenvetoja ja vertailla uutta ja vanhaa tietoa toisiinsa. Organisointistrategiassa oppija jäsentelee ja ryhmittelee tietoa esimerkiksi käsitekartan avulla. Metakongitiivisessa strategiassa oppija seuraa oppimistaan oman ymmärryksen arvioinnilla ja kysymysten teolle itselleen. Affektiivisessä strategiassa oppija keskittyy vain opittavaan asiaan ja sulkee ympäriltään muut oppimistehtävään kuulumattomat tunnetilat ja ajatukset. (Järvelä ym. 2006, 107-108.)

Oppimisstrategioita jaotellaan vielä pinta- ja syvätasoon. Pintatason oppimisessa vaikuttaa muististrategiat, ulkoa opettelu ja asioiden yksinkertainen opettelu. Syvätason oppimisessa taas oppija rakentaa tietoa vanhan tiedon päälle, tarkastelee opittavaa asiaa käsitteellisesti ja yhdistää niitä omiin ajatuksiin, hahmottaa kokonaisvaltaisesti asioita sekä tarkastelee opittua asiaa kriittisesti. Syvätason oppijat edistyvät opinnoissa paremmin kuin pintatason oppijat. (Järvelä ym. 2006, 108.)

Oppimistyylit jaetaan neljään ryhmään: visuaaliseen, auditiviseen, kineettiseen ja taktiliseen oppimistyyliin. Visuaalinen oppija oppii parhaiten näköaistin avulla, jolloin opetuksessa käytettävä havaintomateriaali, kuten kuvat, kalvot, kaaviot auttavat opiskelijaa oppimaan. Opiskelija havainnoi itselleen opittavaa asiaa piirtämällä kuvia ja käyt-

tämällä värejä kuvissa ja tekstien alleviivauksessa. Audititiivinen oppija oppii kuuloaistin avulla. Opiskelijalle korostuu kuulemisen merkitys opettajan puheessa, ympäröivissä äänissä ja keskusteluissa. Hän voi toistaa kuulemansa puheen, nauhoittaa opiskeltavan asian ja keskustella asiasta muiden kanssa. Kinesteettinen oppija oppii parhaiten tekemällä ja kokeilemalla. Hänelle teorian ja käytännön kohtaaminen on hyödyksi oppimisessa ja opetustilanteessa ruumiillinen liike tehostaa oppimista. Taktiilinen oppija oppii tuntoaistin avulla. Hänelle käsin kosketeltava oppimateriaali on hyödyksi. Oppimiseen liittyvä tunne-elämys, ryhmätyöt, kuullun ja nähdyn kirjoittaminen ylös sekä vaistonvarainen oivaltaminen ovat opiskelijalle hyödyksi oppimisessa. (Kokkinen ym. 2008, 20-23.)

7.1.3 Oppimateriaali

Oppimateriaali käsitteenä on laajentunut tieto- ja viestintätekniiikan nopean kehityksen vuoksi. Oppimateriaali on kaikki se informaatio, jota opiskelija saa oppimisen aikana oppiainesta sisältävästä tietolähteestä. (Vainionpää 2006, 81.)

Oppimateriaalin on tarkoitus tukea oppimista opetus- ja opiskelukäytössä. Opiskelija voi käyttää oppimateriaalia oman tason, kiinnostuksen ja tarpeen mukaan. Hyvä oppimateriaali aktivoi opiskelijan ajattelua, keskittymistä olennaiseen asiaan, tukee oppimisen kehittymistä sekä ulkoasultaan helppokäyttöinen ja sisällöllisesti tavoitteita tukeva. (Ilomäki 2012, 11; Opetushallitus 2006, 14.)

Oppimateriaalin tavoitteena on oppimisen tukeminen ja virittäminen kysymysten, ongelmaratkaisu-tehtävien ja erilaisten aktiviteettien avulla. Sen tulee olla aktivoivaa ja motivoivaa, jotta kiinnostus oppimiseen tapahtuisi. Oppimateriaalin avulla opiskelija saa elämyksiä ja kokemuksia, jotka muovaavat pysyviä tietojen ja taitojen muutoksia ja kehittävät syväsuuntaunutta oppimista. Oppimateriaalin sisältö riippuu opetukselle asetetuista tavoitteista, opiskeltavasta asiasta sekä kohderyhmästä. (Uusikylä & Atjonen 2002, 141-144.) Taulukossa 2 on esitetty oppimateriaalien luokittelu.

TAULUKKO 3. Oppimateriaalien luokittelu (Uusikylä & Atjonen 2002, 140-141; Vainionpää 2006, 82-85)

kirjallinen oppimateriaali (mm. oppi- ja työkirjat, monisteet)
opettajan materiaalit
kuvamateriaalit
auditiivinen oppimateriaali (mm. äänitteet, levyt)
audiovisuaaliset oppimateriaalit (mm. elokuvat, videonauhat)
digitaaliset oppimateriaalit (CD-ROM, DVD, tietoverkko, tietokonepohjainen materiaali)

Sähköinen oppimateriaali on digitaalisessa muodossa, jossa informaatio (kuva, teksti, ääni) muutetaan teknisesti numeeriseen muotoon ja sitä voidaan käsitellä tietokoneella. Etuina digitaalisessa informaatioissa on helppo tallentaminen ja kopiointi sekä nopea siirtäminen paikasta toiseen. (Keränen, Lamberg & Penttinen 2001, 2; Uusikylä & Atjonen 2002, 148.)

Digitaalisen oppimateriaalin hyötyinä ovat opiskelu oman aikataulun mukaisesti, useiden oppimistyylien (auditiivinen, visuaalinen) yhdistelmä tehostaa oppimista, runsaat mahdollisuudet toteutuksessa, www-sivujen materiaalin käyttö, CD-ROM- ja DVD-levyille paljon materiaalia, yksilöllinen ja ryhmätyöskentelyn mahdollisuus sekä opiskelijoiden kyky tehdä itse digitaalista materiaalia (Uusikylä & Atjonen 2002, 152).

Ongelmia digitaalisessa oppimateriaalissa ilmenee määrän ja laadun suhteissa. Tietokoneiden määrä suhteessa opiskelijoihin on liian pieni, joten oppimateriaalin suunnittelussa tulee ottaa huomioon sen käyttötarkoitus. (Uusikylä & Atjonen 2002, 152.)

7.2. Digitalisoinnissa käytettävät laitteet ja toiminnot

7.2.1 Näytelasien skannaus

Näytteiden skannaus ja siihen liitetty tietokonejärjestelmä on kehitetty Yhdysvalloissa 1980-luvun lopulla. Jatkuva kehittyminen Internet-yhteyksien nopeuksissa, kuvankäsittelyn ja tietotekniikan alalla ovat saaneet digitaalisen mikroskoippoinnin toimimaan. (Hannon-fletcher & Maxwell 2009, 1) Näytelasien skannaaminen digitaaliseen muotoon on yleistynyt 20 vuoden aikana. Skannauslaitteen digitaalikamerassa on optinen erottelukyky, joka mahdollistaa tarkan kuvanlaadun. Nykyisen kehityksen myötä näytteiden koko pinta-alan kuvaus ja kuvausnopeuden kehitys on parantunut. Skannauslaite pystyy tämän digitoitumisen myötä skannaamaan satoja näytteitä vuorokaudessa. (Tuominen 2008, 1.)

Näytteen kuvaus digitaaliseen muotoon tuottaa erityisen paljon informaatiota (jopa satoja gigatavuja näytettä kohden). Tämän vuoksi kuvantamiseen tarvitaan erityismenetelmiä, jotta näytteen kuvaus, käsittely, automaattinen analysointi, jakelu käyttäjille sekä arkistoinnit olisivat mahdollista rutiinityössä. (Tuominen 2008, 4.)

Kuva muodostuu tietokoneen näytölle neliönmuotoisista kuvapisteteistä eli pikseleistä. Pikseleillä on omat väriarvonsa, jotka voivat saada oman lukuarvonsa väliltä 0-255. Nämä lukuarvot määräävät sen, mitä värejä pikselit saavat RGB-värikuvissa. RGB-värikuvien päävärit ovat punainen (red), vihreä (green) ja sininen (blue). Jos kaikki kolme väriä saavat arvon 255, on pikselin väri valkoinen, kun taas arvo on jokaisella 0, on pikselin väri musta. Jos joku väreistä saa arvon 255, on se kyseisen pikselin väri. Pikselikoko on vaaka- ja pystypikseleiden lukumäärä. Kun kuvaa pienennetään, niin pikselien määrää vähennetään ja vastaavasti kuvaa suurentaessa pikselien määrä kasvaa. Kuvan tarkkuutta kutsutaan resoluutioksi. Se määrittelee, kuinka monta pikseliä mahtuu yhdelle tuumalle tai mikrometriä kohden taikka kuinka monta pikseliä on korkeus ja leveysuunnassa, esimerkiksi 400 x 400 pikseliä. Mitä suurempi resoluutio, sitä tarkempi on kuva. Jokaista pikseliä kuvaa yksi bitti, jonka arvo voi olla 1 tai 0 eli valkoinen tai musta. Yhtä pikseliä voi kuvata myös useampi bitti, jolloin voidaan kuvata useampia harmaasävyjä tai värejä. Bittien avulla saadaan siis eri värejä ja sävyjä kuviin. Kahta bittiä kuvaa 2^2 eli 4 eri valoisuusarvoa ja 8-bittistä kuvaa 2^8 eli 256 valoisuusarvoa. 8-

bittistä kuvaa käytetään mustavalkokuvissa. RGB-kuva muodostuu tavallisesti kolmesta 8-bittisestä värikanavasta, joilla saadaan aikaan 24-bittinen värikuva. Jokainen kolme väriä voi esittää 256 eri väriä, joten niiden yhdistelmällä RGB-kuvassa voi esiintyä 256×3 eli 16,7 miljoonaa eri väriä. (Keränen, Lamberg & Penttinen 2001, 61-63; Tuominen 2008, 8.)

Digitaalikuventamisessa kuvasignaali muunnetaan digitaaliseksi signaaliksi CCD-kennon (Charge-Coupled Device) avulla, joka mittaa antureihinsa saapuvaa heijastuvaa, taittuvaa tai läpäisevää valon päävärien punaisen, vihreän ja sinisen komponentteja. Digitaalikuventamisessa kohteen kaikki kolme pääväriä kuvataan samanaikaisesti niin, että vihreää komponenttia kuvataan yhtä paljon kuin punaista ja sinistä yhteensä. Vihreä väri kuvassa on tärkein kuvainformaatio ihmissilmälle. CCD-kenno taltioi käytännössä 50 % vihreästä, 25 % punaisesta ja 25 % sinisestä värikomponenteista. (Tuominen 2008, 5-6; Jokinen 2004, 37-38.)

Mitattu valon määrä kvantisoidaan kokonaisluvuiksi käyttäen kameran laitteistoon sisäänrakennettua A/D-muunninta (analogi-digitaali), jotta kuvattu informaatio saadaan muunnettua digitaaliseksi kuvaksi. Saadut luvut muutetaan halutulle bittimäärälle eli RGB-komponenttien muuttaminen 8-bittisiksi ja edelleen 24-bittisiksi värikuviksi. (Jokinen 2004, 41; Tuominen 2008, 5-6.)

7.2.2 Skannauslaitteet

Näytelasien skannaus on saanut alkunsa Yhdysvalloissa vuonna 1960-luvulla, jonka jälkeen kehitys on jatkunut huimaa vauhtia. Digitaalisia näytelaseja käytetään monilla tieteiden sovellusaloilla, kuten tieteellisessä tutkimustyössä, kliinisessä laboratoriodiagnostiikassa ja laadunarviointitoiminnassa. Labquality Oy järjestää laboratoriotutkimuksia ja vieritestejä tekeville yksiköille ulkoisia laadunarviointikierroksia, joissa yksiköt seuraavat omaa laadun toteutumista työssään. Kliinisen sytologian osalta laadunarviointikierrokset koostuvat virtuaalimikroskopianäytteistä, joita tarkastellaan ja vastataan tietokoneen välityksellä. Opetuskäytössä digitaaliset näytelasit ovat hyödyllisiä materiaaleja, koska kalliita mikroskooppeja ei tarvita, mikroskoopista aiheutuvia ongelmia, kuten Köhlerin ilmiötä, ei ole, näytelasien sisältö on sama ja harvinaislaatuaisia näytteitä on jokaisella mahdollisuus tutkia. (Labquality 2014, Hannon-Fletcher 2009, 1, 23-24, 35.)

Näytteiden skannauslaitteita on monen eri valmistajan tuottamia näytelasien määrän sekä perus- ja fluoresoivien näytteiden mukaan. Esimerkkeinä 3DHISTEC-yritys myy Panoramic Desk-laitetta, joka prosessoi yhtä näytelasia kerrallaan, Aperion ScanScope® XT prosessoi automaattisesti 120 näytelasia kerralla ja Hamamatsun NanoZoomer-XR taas 320 näytelasia kerralla. (Hamamatsu 2014; 3DHISTEC 2005-2014; Advanced optical microscopy facility (AOMF) 2006.) Fimlabin patologian laboratoriossa on käytössä Aperion ScanScope® XT-skannauslaite. Laitteella pystytään lataamaan samanaikaisesti 120 näytelasia, joiden koko on 25x75 millimetriä. Skannaus tehdään 20x ja 40x suurennoksilla. Kuvat pakataan JPG2000-kuvaformaattimuotoon, koska kuvat sisältävät valtavan määrän pikseleitä gigatavuina, mutta JPG2000-muodossa ne vievät tilaa vain megatavuina. Suoritusnopeus on alle kaksi minuuttia näytelasia kohden 20x suurennoksella ja se käyttää skannausalueena 15x15 mm aluetta. 40-kertaisella objektiivilla skannaus tapahtuu 0,25 mikrometrin per pikselin resoluutiolla. (ScanScope® XT/XT2 System 2009; Advanced optical microscopy facility (AOMF) 2006; Hannon-Fletcher & Maxwell 2009, 8.)



KUVA 11: Aperion ScanScope® XT-laite (ScanScope XT in action- two minutes, Youtube 2014)

7.2.3 JVSview-ohjelma

JVSview-ohjelma on JPEG2000 virtuaalinen näytelasien katseluohjelma, joka voidaan tallentaa tietokoneen muistiin (Isola & Tuominen 2006-2012). JPEG (Joint Photographic Expert Group) on vuonna 1992 kehitetty digitaalikuviin pakkaamisen standardointiin keskittyvä järjestö. JPEG:stä on kehittynyt yleisin kuvaformaatti luonnollisissa digitaalisissa kuvissa ja sen vahvuutena pidetään kuvamateriaalin pakkaamista hyvin pieneen tilaan. (Jokinen 2004, 149; Tuominen 2008, 17.)

JPEG2000 on standardiperhe, joka toimii digitaalisen signaalikäsittelyn muotoon eli allokemuunnokseen perustuvaan kuvan pakkaukseen (Tuominen 2008, 17). JPEG2000-kuvaformaatti sopii sellaisten kuvien pakkaukseen, jotka ovat monen gigapikselin kokoisia tiedostoja. Tyypillisesti digitaalisen näytelasin kuvakoko on kaksi gigabittiä, mutta se voidaan pakata JPEG2000-kuvaformaattiin 650 megabitin kokoiseksi. JPEG2000-muodossa olevia kuvia on hidasta käsitellä tietokoneella, mutta kuvien pakkaaminen järkevästi käsiteltävien digitaalisten näytelasien muotoon on ehdotonta. (Hannon-Fletcher & Maxwell 2009, 12-13.)

JVSview -ohjelmalla voi katsella korkea resoluutioisia ja suuritiedostoisia kuvia, jotka on pakattu JPEG2000-kuvaformaattiin. Kuvat voidaan tallentaa CD-ROMille, DVD:lle tai etätallentaa internetiin. Näytelasien pakkaamaton kuvatiedosto voi olla 5-20 gigatavua, mutta JPEG2000-kuvaformaattiin pakattuna kuvatiedosto pienenee megatavuihin. (Isola & Tuominen 2006-2012.)

7.2.4 DVD-materiaali

DVD-tekniikkaa käytetään yleensä elokuvien katsomiseen. Se luo tarkan digitaalisen kuvan ja monikanavaisen äänentoiston. DVD-levyt muistuttavat ulkonäöltään CD-ROMia ja käyttökohteet ovat samat eli musiikki, video ja tietokonedata. DVD:n tekniikassa lasersäteestä heijastuva valo muunnetaan biteiksi ja edelleen muodostuvaksi kuvaksi. DVD-levyn peruskapasiteetti on 4,7 Gt, joka on 6,9-kertainen CD-ROMiin verrattuna. Kapasiteettia on saatu suurennettua muuan muassa kasvattamalla levyiltä käytettävää pinta-alaa ja pienentämällä levyn uravälejä. Tekninen siirtonopeus (11,08 Mbit/s) on lähes 10-kertainen CD-ROMiin verrattuna, joista 9,8 megabittiä on videolle ja loput ääniraidalle, tekstitykselle ja ohjaustiedoille. (Järvinen 2007, 149-151.)

8 DIGITAALISEN OPPIMATERIAALIN TUOTTAMINEN

8.1. Materiaalin hankkiminen

Opinnäytetyömme tarkoituksena oli tuottaa sähköinen oppimateriaali gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavista atypioista koulutusohjelmamme sytologisten näytteiden mikroskopointikurssille. Sähköinen oppimateriaali toteutetaan JVSview-ohjelman avulla, jossa skannattuja näytelaseja voidaan tarkastella samaan tapaan kuin mikroskoopissa. Saimme skannatut näytelasit Fimlabin patologian laboratorion.

Kävimme Fimlabin patologian laboratoriossa 17.12.2013 katsomassa meille etsittyjä näytelaseja. Allekirjoitimme myös työaseman käyttäjän salassapito- ja käyttösitoumuksen. Piia Rantakangas toimii Fimlabin patologian osaston esitarkastajana. Hän oli löytänyt meille valmiiksi 16 kappaletta näytelaseja, jotka sisälsivät LSIL-, HSIL-, levyepiteelikarsinoma-, adenokarsinoma- ja adenokarsinoma in situ -löydöksiä. Me tarkastelimme mikroskoopissa näytelaseja ja joista valitsimme kaikki skannattaviksi.

Solubiologi Joanna Ilvesaro skannasi meille näytelasit tammikuun 2014 aikana. Haimme skannatut näytelasit 5.3.2014. Kuvat olivat suoraan JPEG2000- muodossa, jolloin näytelasit saatiin suoraan avattua JVSview-ohjelmalla. JVSview-ohjelma saatiin ladattua suoraan Internetistä ilmaiseksi. Näytelasien mukana toimitettiin näytelasien esitiedot ja gynekologisen irtosolunäytteen vastaukset ja sekä mahdollisen histologisen varmistusnäytteen (PAD) vastaukset.

JVSview-ohjelma on ilmainen internetistä ladattava ja asennettava tiedosto, jonne voi siirtää näytteiden skannauskuvia. Skannauskuvien yhteyteen voi lisätä haluttua informaatiota. Se sisältää toimintoja, joiden avulla kuvien värisävyä voi muuttaa ja kuvaa pystyy katsomaan ja liikuttelemaan tietokoneen hiirellä. Työkalu-välilehdessä voi tarkastella näytteen tietoja. Näytelasien kuvia pystyy myös tarkastelemaan eri suurennoksilla ja koko näytöllä.

8.2. Oppimateriaalin teko

JVSview-ohjelman avulla tarkastelimme näytelaseja ja muokkasimme oppimateriaalia. Yhden näytelaseista jouduimme poistamaan oppimateriaalistamme skannauskuvan ollessa erittäin epätarkka ja samea ja kaksi muuta lasia epäselvyyden takia. Valitsimme 13 näytelasia DVD-oppimateriaaliimme. Käsittelimme näytelaseja ja näytelasien tietoja niin, että jokaisella eri näytteellä oli oma numero. Näin identiteettisuoja säilyi prosessin jokaisessa vaiheessa.

Muokkasimme näytelaseja kesäkuussa 2014 niin, että lisäsimme skannauskuvien yhteyteen näytelasien esitiedot. Esitiedot lisäsimme niin, että ne näkyvät JVSview-ohjelman Comments-kohdassa. Saamissamme näytteiden esitiedoissa oli runsaasti erilaista tietoa. Merkitsimme potilaasta vain tärkeimmät ja olennaisimmat tiedot kuten iän ja sairaustaudan. Potilaan ikä on kirjattu näytteenottohetkellä olevana ikänä. Potilaasta ei kirjattu mitään sellaista henkilökohtaista tietoa, joka voisi aiheuttaa potilaan tunnistamisen.

Gynekologisten irtosolunäytteiden vastaukset on kirjoitettu erilliselle PDF-tiedostolle. Vastaukset on otsikoitu numerojärjestyksessä näytenumeroitten mukaan. Vastaukset sisältävät irtosolunäytteen vastaukset Bethesda-järjestelmän mukaan. Osassa vastauksissa on myös histologisen varmistusnäytteen (PAD) tulos. Päädyimme kirjoittamaan näytelasien vastaukset erilliselle tiedostolle. Tällöin opiskelija tarkastelee näytelaseja itseksensä ja voi sen jälkeen tarkastaa vastaukset. Vastaukset on hyvä katsoa heti mikroskooppin jälkeen, jotta jää mieleen, millainen näyte oli.

Skannauskuvien tarkastelemiseksi tarvitaan JVSview-ohjelma. JVSview-ohjelma mahdollistaa sen, että skannattuja näytelaseja pystytään tarkastelemaan mikroskooppista katselua vastaavasti. Ohjelman avulla pystytään tarkastelemaan näytteitä eri suurennoksilla ja näytelasin eri kohdista. Oppimateriaalin käytön helpottamiseksi oppimateriaaliimme sisältää suoran JVSview-ohjelman asennus-linkin, jolloin ohjelma voidaan helposti asentaa esimerkiksi opiskelijan kotikoneelle, jossa sitä ei vielä ole. JVSview-ohjelma asennetaan valmiiksi muutamalle koulun koneelle patologian laboratorion läheisyyteen, jotta opiskelijat pääsevät koulussa katsomaan näytelaseja.

DVD on sopiva materiaali skannatuille näytelaseille, sillä se sisältää riittävän paljon kapasiteettia suurille tiedostoille. Kaikki näytelasit ovat yhteensä 2,82 Gt kokoinen tie-

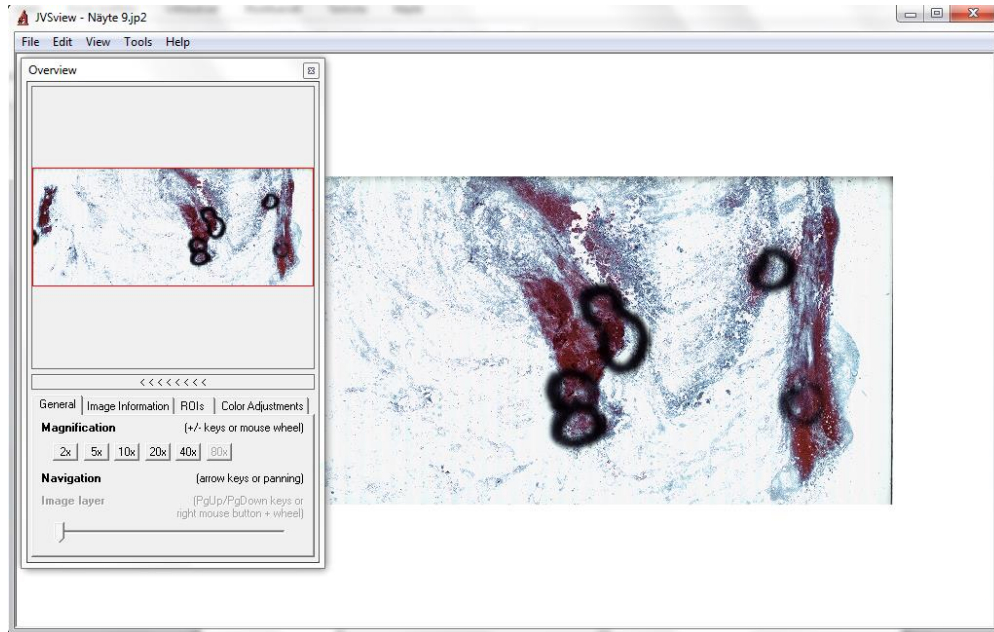
dosto. JVSview-ohjelman asennuslinkki on 2,65 Mt kokoinen tiedosto ja näytelasien vastaukset ovat PDF-tiedostona 45,9 kt kokoinen. Skannatut näytelasit, niiden vastaukset ja JVSview-ohjelman asennus-linkki viedään DVD:lle niin, että opiskelija voi ladata JVSview-ohjelman koneelle linkin kautta ja ohjelmalla avataan DVD:ltä yksi näytelasi kerrallaan.

Käytämme potilaan tietoja vain siinä määrin, että potilaan henkilökohtaiset tiedot eivät ole tunnistettavissa eikä tietosuoja millään tavalla altistu tunnistettavaksi. Kirjaamme potilaan iän juuri sillä hetkellä kuin se oli näytteenottohetkellä eikä potilaasta kerrota mitään tietoa, mikä voisi olla yhdistettävissä tiettyyn henkilöön. Näytteet nimetään numerojärjestyksessä numerosta yksi lähtien. Ohjelma sisältää Help-osion, josta saa apua ohjelman käyttöön. Teimme myös DVD:lle tiedoston, joka sisältää tiedot näytelasein oikeista vastauksista.

8.3. Oppimateriaalin käsittely JVSview-ohjelman avulla

JVSview-ohjelma sisältää toimintoja, joilla saadaan tarkasteltava näytelasi ohjelmaan, muuttamaan näytelasin tietoja, suurentamaan kuvaa, piirtämään havainnointiympyröitä ja lisäämään tietoa siitä sekä muuttamaan kuvan valoisuutta, kontrastia eli värisävyä ja värikylläisyyttä.

File-valikon Open local image-toiminnolla saadaan haluttu näytelasi haettua DVD:n tiedostosta. File-toiminnolla pystytään myös sulkemaan näytelasi (close) tai sulkemaan kokonaan ohjelma (exit). Kuvassa 12 on avattu näytelasi vasemmalta ylälaidasta sijaitsevasta File-valikosta.



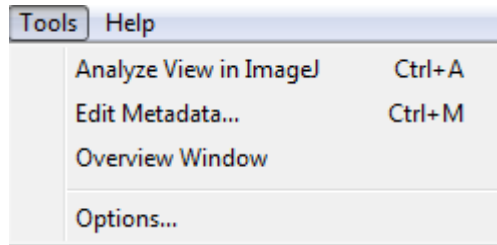
KUVA 12. Näytelasi JVSview-ohjelmassa (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

Näytelasin lisäksi ohjelmaan ilmestyy Overview-laatikko, joissa on erilaisia toimintoja. General- ja Image information-osiosta on kerrottu hieman myöhemmin tässä työssä. ROIs-osio eli Region of Interest sisältää toiminnon, jonka avulla voi piirtää itse lisää ympyröitä näytelasille ja lisätä tietoa siitä tietolaatikon kohdalle.

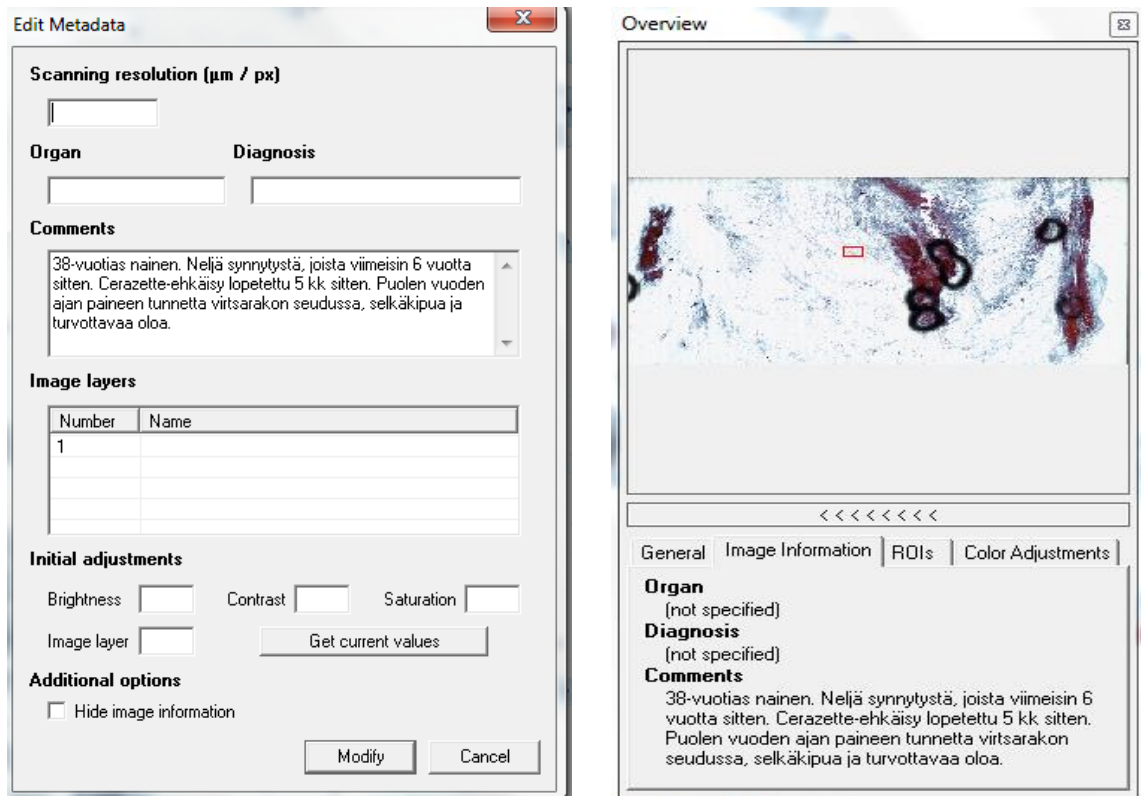
Color adjustment-osiosta voidaan muuttaa näytelasin valoisuutta, kontrastia ja värikylläisyyttä arvojen -100 ja +100 välillä.

Edit-toiminnolla voidaan kopioida näytelasi ohjelmasta ja liittää se esimerkiksi Word-asiakirjaan, jolloin koko näytelasi tulee näkyville. View-toiminnolla näytelasia voidaan tarkastella eri suurennoksilla ja koko näyttöruudulla. Näytelasia voi suurentaa myös hiiren rullanäppäimellä. Kuvaa voi myös suurentaa ohjelman omilla suurennoksilla General-osiosta, jotka ovat kaksin, viiden, kymmenen, 20- ja 40-kertaisia suurennokset näytelaseista.

Image information -osioon voi kirjata näytelasin tietoja, jotka löytyvät Tools-valikon Edit metadata-toiminnosta. Kuvat 13, 14 ja 15 havainnollistavat kyseisen osion muokkaamista. Image information-osiosta kerrotaan tietoja näytelaseista, mitkä ovat olennaisia niitä tarkasteltaessa. Edit metadatan avulla kirjassimme jokaisen näytelasin yhteyteen olennaisimmat esitiedot, jotka näkyvät Comments-kentässä.



KUVA 13. Tools-toiminto (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)



KUVAT 14-15. Edit metadata –ja Overview-toiminnot (KUVA: Johanna Itkonen & Karoliina Saarinen 2014)

Tools-toiminnon alla on Analyze View in ImageJ-toiminto, jolla voidaan muokata näyttelisiä esimerkiksi merkitsemällä soluja eri värillä ja tehdä pinta-alamittauksia. ImageJ –toiminto vaatii oman ladattavan tiedoston tietokoneelle.

Help-osiossa on pikaohjeet JVSview-ohjelman käytölle. Contents-osiossa löytyy tarkempaa tietoa ohjelman käytöstä sekä linkkejä käyttöön ja varsinaiseen Internet-sivustoon.

8.4. Käyttö opetuksessa

Tuotoksemme avulla opiskelija voi katsoa gynekologisten irtosolujen maligniin viittaavien atypia -näytelaseja JVSview-ohjelman avulla. JVSview-ohjelman asennuslinkki, 13 kappaletta skannattuja näytelaseja ja näytelasien vastaukset on siirretty DVD:lle, jota voi käyttää tietokoneella. Ohjelma on ilmainen ja se joko ladataan tietokoneelle tai käytetään valmiiksi asennettuna koulun koneella. Näytelasit voidaan yksi kerrallaan avata ohjelmaan.

Näytelaseja voidaan hyödyntää joko oppitunnilla, jolloin opettaja käy yhdessä opiskelijoiden kanssa läpi näytelaseja tai näytelaseja voi käydä itsenäisesti läpi tietokoneella. Näytelasien tiedot löytyvät jokaisen näytteen kohdalta, mutta vastaukset löytyvät DVD:ltä erillisenä tiedostona. Tällöin opiskelija voi itsenäisesti ensin katsoa näytelaseja, jonka jälkeen vastaukset voi katsoa erilliseltä tiedostolta. Opiskelijan on tarkoitus itsenäisesti päästä tutustumaan ohjelman avulla maligniin viittaaviin atypioihin.

9 POHDINTA

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä digitaalinen oppimateriaali gynekologisista maligniin viittaavista atypioista DVD:n muodossa. DVD:hen sisällytettiin skannatut näytelasit, JVSview-ohjelman asennuslinkki sekä näytelasien löydösten vastaukset erillisenä tiedostona. Oppimateriaalina tätä käytetään joko sytologian mikroskopointitunneilla taikka itsenäisen opiskelun ohella.

Aluksi oli tarkoitus saada näytelasit Sytologisten näytteiden mikroskopointi- Moodlekurssille, mutta näytelasien tiedostomuodot olivat liian suuria niiden viemiseen Internetiin, joten päädyimme DVD-materiaaliin. Tuotoksemme näytteiden tarkastelu vaatii JVSview-ohjelman asentamisen tietokoneelle. Ihanteellista olisi ollut, että oppimateriaalia olisi voinut käyttää Moodle -kurssilla. Oppimateriaalin katsominen rajoittuu koulun koneelle, johon JVSview-ohjelma on asennettu. Jos kuitenkin opiskelija haluaa tarkastella näytteitä kotikoneeltaan, DVD:llä on asennuslinkki JVSview-ohjelman asentamista varten. Suora asennuslinkki DVD:llä edesauttaa oppimateriaalin helppokäyttöisyyttä, koska ohjelma on helppo asentaa suoraan asennuslinkin kautta.

Saimme Fimlabin patologian laboratoriosta paljon materiaalia potilaan tiedoista, mutta rajasimme tietoja vain tärkeimpiin asioihin, kuten potilaan ikään ja anamneesiin. Käsitelimme potilaan esitietoja potilaan tietosuojaa kunnioittaen. Luotettavuutta lisäsi skannattujen näytelasien ja potilasvastausten saaminen suoraan Fimlabin patologian laboratoriosta. Olemme itse opiskelleet sytologiaa bioanalytiikan opinnoillamme.

Teoriaosuuden kirjoittaminen oli hyvin itsenäistä meillä molemmilla, koska emme olleet juurikaan samaan aikaan samalla paikkakunnalla. Pystyimme kuitenkin pitämään yhteyttä sähköposteilla ja verkkososiaalisilla menetelmillä, kuten Skype-keskustelulla.

Työmme teoriaosuuteen liitetyt kuvat on otettu opinnäytetyöprosessin loppuvaiheilla. Kuvat on otettu kuva-kaappausena JVSview-ohjelmasta. Kuvat ovat solumuutoksia kyseisiä atypioita sisältävistä laseista. Näytelasien lukumäärä vahvoista muutoksista on vähäinen, sillä mitä vahvemmista muutoksista on kyse, sitä harvinaisempia tapaukset ovat. Materiaalia kuvien ottamiseen oli suhteellisen vähän. Myös osa näytelasien kohdista oli kuvautunut sameasti. Joistakin muutoksista emme saaneet ollenkaan edustavaa

kuvaa. Atypioiden monimuotoisuuden tähden kuvia olisi hyvä olla enemmän. Kuviin emme saaneet välttämättä tyypillisimpiä atypiamuutosten kuvia. Oma kokemusta meillä on sytologiasta erityisen vähän eikä gynekologisten irtosolunäytteiden vahvojen muutosten tunnistaminen ole helppoa. Kuvia ehdimme näyttää vain pikaisesti sytologian esitarkastajalle. Olisimme voineet olla enemmän yhteydessä Fimlabin patologian laboratorioon yhteistyön merkeissä. Silloin olisimme voineet saada paremmin opinnäytetyöhömmä juuri tyypillisiä kuvia ja enemmän esimerkkejä käsittelemistämme muutoksista.

Skannattujen näytelasien mikroskopointi on skannauksen ansiosta yksinkertaista. Skannattujen näytelasien kuvan laatu ei vastaa kuitenkaan täysin todellista mikroskopointikuvaa. Skannattuihin versioihin ei ole mahdollista käyttää mikroruuvia. Mikroruuvia pyörittämällä mikroskoopin kuvaa pystyy tarkentamaan ja tarkastelemaan eri tasoilta. Näytelasit ovat skannattu yhdeltä tasolta, joten ne eivät ole selkeitä joka kohdasta. Näkymän selkeyttämiseksi ja eri tasojen tarkastelemiseksi vaadittaisiin mikroruuvin käyttöä vastaava toiminta. JVSwieV-ohjelma ei tällaista toimintoa mahdollista.

Käsittelimme teoriaosuudessa laajalti kohdunkaulan syöpää, sillä se liittyy opinnäytetyöme aiheeseen. Kohdunkaulan syövän keskeisin aiheuttaja on HPV-infektio (Käypä hoito -suositus 2010). Kohdunkaulan syöpää voidaan ehkäistä HPV-rokotteilla. Nykyään on saatavilla kaksi erilaista rokotetta tärkeimpiä HPV 16 ja HPV 18 –tyyppejä vastaan. Toinen rokote sisältää vaikutuksen pienen riskin tyyppejä 6 ja 11 vastaan. Rokotus tulee antaa nuorille ennen sukupuolielämän aloittamista, jotta kohdunkaulan syöpä voitaisiin tehokkaasti estää. Rokotteet eivät kuitenkaan poista seulonnan tarvetta, sillä rokotteet eivät sisällä suojaa kaikkia HPV-tyyppejä vastaan. (Tarnanen ym. 2010.) HPV-infektion saaneilla rokotuksella ei näyttäsi olevan tehoa (Mäkinen ym. 2012, 835).

Näytelasien skannaus ja niiden tarkastelu tietokoneelta ovat mikroskopointia nykyaikaistetussa muodossa. Sähköisessä muodossa olevat skannatut näytelasit mahdollistavat sen, että jokainen opiskelija näkee muiden opiskelijoiden kanssa identtisen näytelasin, eikä sivelyvalmisteiden välillä ole variaatiota. Sähköistä oppimateriaalia on suhteellisen helppo käyttää, eikä näytteiden tarkastelu vaadi esimerkiksi mikroskooppia tarkasteluun. Se vähentää esimerkiksi paperin käyttöä. Skannatut näytelasit vastauksineen on mielestämme soveltuva materiaali opetuskäyttöön. Jatkotutkimusaiheeksi esitämme kirjallisen oppimateriaalin tuottamisen vahvimista atypioista sisältäen muun muassa tehtäviä.

LÄHTEET

3DHISTEC. 2005-2014. Panoramic DESK. Luettu 28.8.2014.
http://www.3dhistech.com/panoramic_desk

Advanced optical microscopy facility (AOMF). 2005. Aperio Whole Slide Scanner. Luettu 12.3.2014. <http://www.aomf.ca/aperioname.html>

Aho, H. 2000. Sytologiset värjäykset. Moodi 4-5/2000.

Austin, M. 2014. Gyn Atlas Section Four. Cytologystuff.Com. Luettu: 24.9.2014.
<http://www.cytologystuff.com/study/section4d.htm#squamous>

Cook, D.J. 2006. Cellular Pathology. An Introduction to Techniques and Applications. Second edition. United Kingdom: Scion Publishing Ltd.

DeCherney, A., Goodwin, M., Nathan, L., Laufer, N. Roman, A. 2013. Obstetrics & Gynecology. Current Diagnosis & Treatment. 11th edition. United States of America: McGraw-Hill Companies.

Fimlab laboratoriot Oy. 2012a. Gynekologinen irtosolututkimus. Luettu 9.9.2014.
http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6575

Fimlab Laboratoriot Oy. 2012b. CA12-5 antigeeni. Luettu 1.9.2014.
http://www.fimlab.fi/lake/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6616

Focus Oncologiae. 2004. Kohdunkaulan syöpä. Syöpäsäätiön julkaisusarja No 5, 2004. Helsinki: Erweko.

Gershenson, M., McQuire, W., Gore, M. (ed.) 2004. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. 1st edition. Churchill Livingstone.

Hakala, J. 2004. Opinnäyteopas ammattikorkeakouluille. Helsinki: Gaudeamus
 Hamamatsu. 2014. Digital slide scanner. NanoZoomer-XR C12000. Luettu 28.8.2014.
<http://www.hamamatsu.com/jp/en/product/category/5002/5007/C12000/index.html>

Hannon-Fletcher, M. & Maxwell, P. 2009. Advanced techniques in diagnostic cellular pathology. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd.

Haukkamaa, M. 2000. Käytännön gynekologia. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy.

Huslab. 2014. Gynekologinen irtosolunäyte. Luettu 15.5.2014.
<http://huslab.fi/ohjekirja/4044.html>

Ihalainen, S. 2010. Papa-näytteen otto ja tulkinta. Bioanalytiikka 2/2010.

Ilomäki, L. (toim.) 2012. Laatu E-oppimateriaaleihin – E-oppimateriaalit opetuksessa ja oppimisessa. Oppaat ja käsikirjat 2012:5. Opetushallitus. Luettu 30.5.2014.
http://www.oph.fi/download/144415_Laatu_e-oppimateriaaleihin_2.pdf

- Isola, J. & Tuominen, V. 2006-2012. JVS microscope. JPEG2000 Virtual Slide. Luettu 16.9.2014. <http://jvsmicroscope.uta.fi/?q=jvsview>
- Itkonen, J. & Saarinen, K. 2014. Tampereen ammattikorkeakoulu. Bioanalytiikan koulutusohjelma.
- Joensuu, H., Roberts, P., Teppo, L., Tenhunen, M. Syöpätaudit. 2007. Jyväskylä: Gummerus Kirjapaino Oy. Kustannus Oy Duodecim.
- Jokinen, J. 2004. Digikuva. 1. painos. Helsinki: IT-Press.
- Järvelä S., Häkkinen P. & Lehtinen E. (toim.) 2006. Oppimisen teoria ja teknologian opetuskäyttö. Helsinki: WSOY oppimateriaalit Oy.
- Järvinen, P. 2007. Kodin digitekniikka. Kuva, ääni, laitteet & mahdollisuudet. 1. painos. Jyväskylä: WSOYpro/Docendo.
- Keränen, V., Lamberg, N. & Penttinen, J. 2001. Digitaalinen viestintä. 1. painos. Jyväskylä: WSOY/Docendo. Kirjapaino Oy.
- Koivuniemi, A. (toim.) 1994. Kliininen sytologia. Irto- ja harjaintosolu- ja ohutneula-biopsiatutkimukset. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy.
- Kokkinen, A., Rantanen-Väntsi, L. & Tuomola, A. 2008. Aikuisen oppijan kirja. 1. painos. Helsinki: Kirjapaja.
- Käypä hoito -suositus. 2010. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttinten solumuutokset. Luettu 15.5.2014. <http://www.terveyskirjasto.fi/xmedia/hoi/hoi50049.pdf>
- Labquality. 2014. Ulkoiset laadunarviointikierrokset. Luettu 27.8.2014. <http://www.labquality.fi/fi/>
- Matikainen, A.-M., Miettinen, M. & Wasström K. 2010. Näytteenottajan käsikirja. Helsinki: Edita Prima Oy.
- Munoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V., Meheus, A. (ed.) 1992. The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. United Kingdom: International Agency for Research of Cancer.
- Mäkinen, M., Carpén, O., Kosma, V.-M., Lehto, V.-P., Paavonen, T., Stenbäck, F. (toim.) 2012. Patologia. 1. Painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Nieminen, P. 1998. Miten Papa-lausuntoa tulee lukea? Lääketieteellinen aikakauslehti Duodecim. Luettu 15.5.2014. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo80254.pdf>
- Nieminen, P. 2014. Avohoitolääkärin gynekologiset toimenpiteet. Kandidaattikustannus Oy. Luettu 3.9.2014. http://therapiafennica.fi/wiki/index.php?title=Avohoitol%C3%A4%C3%A4k%C3%A4rin_gynekologiset_toimenpiteet
- Norwitz, E., Schorge, J. 2006. Obstetrics & Gynaecology at a Glance. 2nd edition. Australia: Blackwell Publishing Ltd.

Opetushallitus. 2006. Verkko-oppimateriaalin laatukriteerit. Helsinki: Edita Prima Oy.
Rohan, T. & Shah, K. (toim.) 2004. Cervical Cancer: From Etiology to Prevention. Netherlands: Kluwer Academic Publishers.

Räsänen, I. 2010. Lieriösoluatypiat indikaationa kolposkopiaan. Suomalainen lääkäri-seura Duodecim. Julkaistu 25.05.2010. Luettu 4.9.2014.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=nix01579&suositusid=hoi50049>

Salomaa, L. 2008. Sytologian esitarkastajat, ”sytologiassistentit”, piilossa olevat laboratorioyön ammattilaiset! Bioanalyytikko 1/2008.

ScanScope XT in action – two minutes. Youtube 2014.
<https://www.youtube.com/watch?v=4mIDo1YftiY>

ScanScope® XT/XT2 System. 2009. Aperio. Luettu 12.3.2014.
http://www.lri.se/pdf/LRI_ScanScope_XT_new.pdf

Shambayati, B. 2011. Cytopathology. New York: Oxford University Press.
Solomon, D. & Nayar, R. 2004. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 2nd edition. United States of America: Springer Science + Business Media. LLC.

Tarnanen, K., Nieminen, P., Heikkilä, E. & Vuorela, P. 2010. Käyvänhoidon potilasversio. 2010. Kohdunkaulan solu- ja kudosuutokset. Luettu 15.07.2014.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/.../khp00061#s4>

Tuokko, S., Rautajoki, A. & Lehto, L. 2008. Kliiniset laboratorionäytteet -opas näytteiden ottoon varten. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Tuominen V. 2008. JPEG2000-standardin hyödyntäminen virtuaalimikroskopiassa. Tampereen yliopisto. Tietojenkäsittelytieteiden laitos. Tietojenkäsittelyoppi. Pro gradu -tutkielma.

Uusikylä, K. & Atjonen, P. 2002. Didaktiikan perusteet. 1.-2. painos. Helsinki: WSOY.
Vainionpää J. 2006. Erilaiset oppijat ja oppimateriaalit verkko-opiskelussa. Akateeminen väitöskirja. Tampereen yliopisto. Opettajankoulutuslaitos. Luettu 23.5.2014.
<http://tampub.uta.fi/bitstream/handle/10024/67572/951-44-6553-9.pdf?sequence=1>

Vesterinen, E. 2004. Papa-kokeen kertomaa. Solumuutoksesta kohdunkaulan syöpään. Helsinki: Edita Prima Oy.

Vilka, H. & Airaksinen, T. 2003. Toiminnallinen opinnäytetyö. Jyväskylä: Gummerus.

Ylikorkala, O. & Tapanainen, J. (toim.) 2011. Naisten taudit ja synnytykset. Helsinki: Duodecim.