



**SAVONIA**

OPINNÄYTETYÖ - YLEMPI AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO  
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

# NÄKÖKULMIA KOHDUNKAULASYÖVÄN JOUKKOSEULONNAN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUTEEN ETELÄ-KARJALAN TERVEYDENHUOLLOSSA

TEKIJÄ: Hanna Turunen

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala			
Koulutusohjelma/Tutkinto-ohjelma Bioanalytiikan kliinisen asiantuntijan tutkinto-ohjelma			
Työn tekijä(t) Hanna Turunen			
Työn nimi Näkökulmia kohdunkaulasyövän joukkoseulonnan kustannusvaikuttavuuteen Etelä-Karjalan terveydenhuollossa			
Päiväys	10.05.2020	Sivumäärä/Liitteet	41
Ohjaaja(t) TTt, yliopettaja Leena Tikka			
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystoimisto (Eksote)			
Tiivistelmä			
<p>Tämä opinnäytetyö on kehittämistehtävä, johon on koottu olemassa olevaa tietoa (Rantanen ja Toikko 2009) kohdunkaulan syövän seulontaan liittyen. Etelä-Karjalassa seulonnan on järjestänyt Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystoimisto (Eksote), ja seulonnan menetelmänä käytössä on ollut papakoe. Seulontaan ovat oikeutettuja osallistumaan 30–60-vuotiaat naiset. (Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystoimisto.) Opinnäytetyön tarkoitus on verrata papakokeena ja HPV-testauksena tehtävän seulonnan taloudellista kannattavuutta Etelä-Karjalan alueelle. Opinnäytetyön tavoite on kehittää Etelä-Karjalan alueen kohdunkaulan syövän joukkoseulontaa kustannusvaikuttavuudeltaan kannattavammaksi.</p> <p>Kohdunkaulan syövän seulontaan käytetyt resurssit eivät kohdenna nykyisellään optimaalisella tavalla. Heini Salon (2017) väitöskirjan mukaan kustannusten jakautuminen ohjelmoidun seulonnan ja opportunistisen ohjelman välillä ei ole kannattava, koska jopa 71 % kustannuksista ohjautuu ohjelman ulkopuolisiin testeihin. Näin ollen kustannukset pitäisi saada kohdennettua paremmin ohjelmoituun seulontaan, jota tulee kehittää HPV-testaukseen pohjautuvaksi. Kohdunkaulan syövän seulonta tulisi aloittaa 25 ikävuodesta ja jatkaa 65 ikävuoteen saakka. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011.)</p> <p>Tutkimusten mukaan HPV-testipohjainen seulonta on papakoetta herkempi. Lisäksi HPV-testaus antaa mahdollisuuden omanäytteenottoon, jolloin mahdollistuisi kaikenlaisen kohdunkaulasyövän seulonnan ulkopuolelle jäävien tutkiminen. Opinnäytetyön tulosten perusteella kustannuksien osalta HPV-testaus olisi kannattavampaa, jolloin omanäytteenotto ei nostaisi kustannuksia nykyiseltään. Myös seulontaiän nostaminen voisi olla mahdollista kustannussäästön perusteellakin.</p>			
Avainsanat kirjallisuuskatsaus, HPV, kohdunkaulasyöpä, joukkoseulonta			
Hanna Turunen			

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Master's Degree Programme in Biomedical Laboratory Science			
Author(s) Hanna Turunen			
Title of Thesis Perspectives on the cost-effectiveness of mass cervical cancer screening in South Karelian health care			
Date	10.05.2020	Pages/Appendices	41
Supervisor(s) TTt, assistant matron Leena Tikka			
Client Organisation /Partners South Karelia Social and Health Care District (Eksote)			
<p>Abstract</p> <p>This thesis is a development work in which the existing information (Rantanen and Toikko 2009) related to cervical cancer screening has been compiled. In South Karelia, screening has been organized by the South Karelia Social and Health District (Eksote), and a pap test has been used as a screening method. Women aged 30–60 are eligible to participate in the screening. (South Karelia Social and Health District.) The purpose of the thesis was to compare the economic profitability of screening as a pap smear testing and HPV testing in South Karelia. The aim of the thesis is to develop mass screening for cervical cancer in the South Karelia region to be more cost-effective.</p> <p>The resources used for screen for cervical cancer are not currently optimally targeted. According to the dissertation of Heini Salo (2017), the distribution of costs between a programmed screening and an opportunistic program is not profitable, as up to 71 % of the costs are directed to tests outside the program. Therefore, costs should be better targeted to programmed screening, which should be developed based on HPV testing. Cervical cancer screening should begin at the age of 25 and continue until age of 65. (Department of Health and Welfare 2011.)</p> <p>Studies show that HPV test-based screening is more sensitive than the pap test. In addition, HPV testing allows for self-sampling, which would allow testing of those excluded from all types of cervical cancer screening. Based on the results of the thesis, in terms of costs, HPV testing would be more profitable, in which case self-sampling would not increase costs at present. Increasing the screening age could also be possible based on cost savings.</p>			
Keywords literature review, integrative literature review, HPV, cervical cancer, mass screening			
Hanna Turunen			

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO.....	5
2	IHMISEN PAPILLOOMAVIRUS JA KOHDUNKAULAN SYÖVÄN SEULONNAN TAUSTAA.....	5
2.1	Ihmisen papilloomavirus (HPV) .....	6
2.2	Kohdunkaulan syöpä, sen esiasteiden hoito sekä syövän hoito.....	6
2.3	Ihmisen papilloomaviruksen ja syövän yhteys.....	8
2.4	Kohdunkaulasyövän seulonta Suomessa .....	10
2.5	Lait, asetukset ja suositukset .....	12
2.6	Kohdunkaulasyövän seulontamenetelmät .....	13
2.7	Kohdunkaulan syövän seulonta Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteissä .....	13
2.8	Irtosolututkimus eli Papa-koe.....	16
2.9	HPV-testi.....	19
2.9.1	HPV-testin herkkyys suhteessa irtosolututkimukseen .....	19
2.9.2	Itse otettava HPV-testinäyte .....	21
2.9.3	HPV-testauksen kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyviä tutkimuksia .....	22
3	TALOUELLINEN ARVIOINTI.....	23
3.1	Päätöksenteko terveydenhuollossa .....	24
3.2	Näyttöön perustuva diagnostiikka ja vaikuttavuus .....	24
3.3	Taloudellisessa arvioinnissa käytettäviä menetelmiä .....	25
4	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄ.....	26
5	KOHDUNKAULASYÖVÄN SEULONNAN KUSTANNUKSET .....	26
5.1	Irtosolunäytteinä tutkittavien joukkotarkastusnäytteiden kustannuksia .....	26
5.2	HPV-testien tutkimukseen liittyviä kustannuksia .....	27
6	TULOKSET.....	29
6.1	HPV-testin kannattavuus nykyiseen menetelmään nähden.....	29
6.2	Xpert HPV-testin ja Hologicin Aptima HPV -testin kustannukset.....	29
6.3	Omanäytteenottona tehtävän HPV-testauksen kannattavuus .....	31
7	POHDINTA .....	32
7.1	Eettisyyden arviointi.....	32
7.2	Luotettavuuden arviointi.....	32
7.3	Tulosten hyödynnettävyys .....	33
	LÄHTEET.....	37

## 1 JOHDANTO

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys (30.4.2011) ottaa kantaa kohdunkaulan syövän tehokkaimpaan menetelmään, mikä on toiminut vahvana vaikuttajana Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin valitsemaan seulontamenetelmään vuoden 2019 alusta alkaen (Auvinen 2019). THL:n (Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen) selvityksen mukaan seulontaa tulisi kehittää erityisesti HPV-testauksen (human papillomavirus test) avulla samalla vähentäen organisoidun seulonnan ulkopuolisten testausten määriä. Selvitys suosittelee vähentämään nuorten naisten ylitestausta ja mahdollistamaan nykyisen seulontaiän (65 vuotta) ylittäneiden seulontaa, kun testitulokset on ollut HPV-positiivinen. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011.)

Opinnäytetyössä tarkastellaan näkökulmia kohdunkaulan syövän seulontamenetelmän valintaan Etelä-Karjalan alueella. Etelä-Karjalassa seulonnan on järjestänyt Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteiden keskeinen yksikkö (Eksote), ja seulonnan menetelmänä käytössä on ollut papakoe. Seulontaan ovat oikeutettuja osallistumaan 30–60-vuotiaat naiset. (Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteiden keskeinen yksikkö.) Seulonnan laboratorio-osuudet on hoitanut vuoden 2020 alusta lähtien Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä (HUS).

Sosiaali- ja terveysalan ylemmän ammattikorkeakoulututkinnon (YAMK) tavoitteena on kehittää opiskelijoita asiantuntijatehtäviin. Tavoitteena on, että opiskelija on kykenevä ottamaan vastuuta työyhteisön, organisaation ja alan kehittämisen sekä johtamisen kehittämiseen. (Savonia 2019.) Tämä opinnäytetyö on kehittämistehtävä, jossa kootaan tavoitteellisesti olemassa olevaa tietoa (Rantanen ja Toikko 2009) kohdunkaulan syövän seulontamenetelmistä ja niiden kustannuksista. Vuosittaiset seulontakustannukset (organisoitu ja opportunistinen ohjelma) ovat Suomessa 37,6 miljoonaa euroa ilman HPV-rokotusohjelmaa (Salo 2017). Tämän vuoksi on tärkeää kehittää seulontamenetelmiä sekä tehokkaammiksi että kattavammiksi. Tämä opinnäytetyö ottaa kantaa erityisesti testausmenetelmän kannattavuuden valintaan sekä omanäytteenoton mahdollistamiseen organisoituun seulontaan osallistumattomille. Näin ollen opinnäytetyössä otetaan vastuuta organisaation ja alan kehittämiseen. Mahdollinen menetelmän muuttuminen vaatii myös työyhteisön toiminnan kehittämistä muuttuvien toimintatapojen osalta, mutta näitä osa-alueita ei varsinaisesti käsitellä opinnäytetyössä.

## 2 IHMISEN PAPILLOMAVIRUS JA KOHDUNKAULAN SYÖVÄN SEULONNAN TAUSTAA

Tämän luvun tarkoitus on selventää, mikä on ihmisen papilloomavirus (HPV) ja mikä on kyseisen viruksen ja kohdunkaulan syövän yhteys. Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä syöpäkuolemien aiheuttajista (Bützow ja Stenbäck 2012: 839). Tämän vuoksi Suomessa on aloitettu reilu puoli vuosisataa sitten kohdunkaulan syövän seulonta, jonka aloittamisesta tulee vuoden 2020 alussa täyteen 50 vuotta. Valtioneuvoston seulonta-asetuksen mukaan Suomen kunnat

ovat veloitettuja järjestämään seulonta viiden vuoden välein 30–60-vuotiaille naisille. (Anttila, Heinävaara ja Sarkeala.) Seulonnan järjestämistä varten on myös tehty uudistuvien menetelmien pohjalta uusia suosituksia, jotka pohjautuvat tutkittuun tietoon. Luvussa esitetään myös muutamia kohdunkaulan syövän tutkimusta käsitteleviä tutkimuksia, joilla on vaikutusta kohdunkaulan syövän seulonnan menetelmän valintaan.

## 2.1 Ihmisen papilloomavirus (HPV)

Ihmisen papilloomavirukset (human papilloma virus, HPV) kuuluvat pienikokoisiin vaipattomiin papovaviruksiin (Vaheari 1997: 812). Papilloomavirusten luokittelu papovavirussukuun perustuu niiden kapsidirakenteeseen ja biokemialliseen koostumukseen. Papilloomavirusten luokittelu puolestaan tapahtuu viruksen isäntäalueen sekä nukleiinihappojen läheisyyden mukaan. (Pfister ja Fuchs 1987: 1, 11). Papilloomaviruksia tunnetaan lähes 100 tyyppiä (Vaheari 1997: 812). Nukleotidihomologialtaan eri papilloomavirustyyppit poikkeavat toisistaan 50 % tai enemmän. Eri papilloomavirustyyppit numeroidaan järjestyksessä kansainvälisen sopimuksen mukaan alkaen tyyppistä 1. Yleisesti virukset ryhmitellään kuitenkin vain kahteen ryhmään: matalan riskin (low-risk) ja korkean riskin (high-risk) papilloomaviruksiin. Yleisimmät syöpää aiheuttavat HPV-tyypit ovat HPV 16 ja HPV 18, mutta hyvin pienellä joukolla naisista kohdunkaulasyöpään on liittynyt matalan riskin HPV-tyypit 6 ja 11. (Koss 2007: 288, 289.) Kaikkineen syöpää aiheuttavia ihmisen papilloomaviruksia katsotaan olevan 14 (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011).

## 2.2 Kohdunkaulan syöpä, sen esiasteiden hoito sekä syövän hoito

Rintasyövän jälkeen kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti toiseksi yleisin naisten syöpä, mutta se on kuitenkin yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja. Muuttuneet seksuaaliset käytännöt, kuten aikaisemmin aloitettu sukupuolielämä sekä vaihtuvat partnerit, tupakointi, pitkäaikainen yhdistelmäpillereiden käyttö sekä immunosuppressiiviset tilat suurentavat sairastumisriskiä. (Bützow ja Stenbäck 2012: 839–840.)

Kohdunkaulan syöpää ja sen esiasteita on tutkittu eniten ihmisen syövästä (Koss 2007: 283). Kohdunkaulan levyepiteelikarsinoomassa eli -syövässä on kyse invasoivasta eli epiteelin tyvikalvon läpi tunkeutuvasta atyyppisen solukon kasvusta. Levyepiteelikarsinomia on sekä keratinisoivia että keratinisoitumattomia, ja hyvin erilaistuneet karsinoomat on helpompi tunnistaa levyepiteelikarsinoomaksi kuin huonosti erilaistuneet. (Bützow ja Stenbäck 2012: 839–840.)

Levyepiteelisyövän esiasteet jaetaan WHO:n (World Health Organization) luokituksen mukaisesti kolmeen vaikeusastetta kuvaavaan luokkaan eli CIN (cervical intraepithelial neoplasia) -luokkaan, joista CIN3 on vakavin. Luokittelu perustuu mikroskooppisen solumorfologian arviointiin. Normaali portion epiteeli on monikerroksista ja alimpana on yksirivinen basaalisolukko. Lievässä dysplasiassa (dysplasia levis, mild cervical dysplasia) eli CIN1-tasoisessa muutoksessa atyyppista, kypsymätöntä ja mitoottisesti aktiivista solukkoa on epiteelin alakolmanneksen alueella ja tuma-atypia on yleensä lievä. Tällöin on usein epiteelin pinnalla nähtävissä HPV-infektioille tyypillisen solumuutoksen

aiheuttamia soluja eli koilosyyttejä aktiivisen infektion merkinä. Kun atyyppista ja epäkypsää solukkoa sekä mitoosikuvioita on 2/3:n epiteelin korkeudesta, on kyseessä kohtalainen dysplasia (dysplasia moderata) eli CIN2-tasoinen muutos. Muutoksen ulottuessa koko epiteelin korkeudelle, on kyseessä vahva dysplasia (dysplasia gravis ja carcinoma in situ) eli CIN3-tasoinen epiteelimuutos. Vahvassa atypiassa kypsymistä voi olla nähtävissä ainoastaan aivan pintakerroksessa, muutoin atypian aste sekä mitoosien määrät ovat suuret. (Bützow ja Stenbäck 2012: 837–839.) Muutoksista CIN2- ja CIN3-tasoiset muutokset voivat hoitamattomina edetä kohdunkaulan syöväksi (WHO 2013).

Papa- tai HPV-testillä löydetyn kohdunkaulan epiteelin kypsymishäiriön tai dysplasian löytymisen jälkeen tutkitaan kohdunkaula kolposkopiolla, koska kudosuutoksen luonnetta ja vaikeusastetta ei voida määrittää ainoastaan sytologisen tutkimuksen tai HPV-testin perusteella (Käypä hoito 2016). Kolposkopiolla tutkitaan suurentavan optisen laitteen avulla kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttimien alueita. Tutkimus tehdään ilman puudutusta tai lääkitystä gynekologisen tutkimuksen yhteydessä. Tutkimuksen yhteydessä voidaan ottaa aiemman irtosolututkimuksen tuloksen perusteella limakalvolta kudospäytteitä patologin tutkimusta varten. (Tiitinen 2018: artikkeli dlk00146.) Sytologinen löydös ei välttämättä korreloi diagnostisen histologisen muutoksen kanssa. Histopatologinen tutkimus kuvaa kohdunsuun todellista tilannetta, kun tutkimuksessa on riittävän kokoiset (yli 3 mm) näytteet. (Käypä hoito 2016.)

Poikkeavat limakalvoalueet näkyvät kolposkopiassa etikkapenslauksella (visual inspection with acetic acid, VIA) vaaleana ja jodiväryyksessä tummana, mikä helpottaa pienten kudospäytteiden eli biopsioiden ottokohdan valinnassa. Lisäksi kolposkopiassa tarkastellaan mahdollisia poikkeavia verisuonikuvioituksia. Vahvojen esiasteiden (CIN2 ja CIN3) kohdalla hoito tapahtuu kolposkopian yhteydessä kirurgisella kohdunkaulan muutosalueen poistolla paikallispuudutuksessa. Kirurginen syövän esiasteen poisto tehdään useimmiten sähkösilukan eli loopin avulla, ja toimenpidettä kutsutaan konisaatioksi. (Bützow ja Stenbäck 2012: 838.) Hoidon tarkoitus on, että muutosalue poistetaan kokonaan, mutta kirurgisen toimenpiteen yhteydessä on myös huomioitava potilaan fertiilitetti sekä mahdolliset raskaustoiveet. Näin ollen nuorten naisten hoito vaatii erityistä harkintaa. (Käypä hoito 2016.)

Suurin osa lievistä kypsymishäiriöistä (CIN1) paranevat itsestään. Vahvatkin esiasteet saattavat parantua hoitamattomana niin, että syöpäriskiksi jää 10–15 %:iin. Muutoksen etenemistä ei voida kuitenkaan ennustaa, joten kohdunkaulan muuntumisalueen hoito kirurgisella poistolla tehdään varmuuden vuoksi. CIN3-tasoisissa dysplasiassa solutason muutokset täyttävät syövän kriteerit, mutta tällöin atyyppinen solukko ei läpäise tyvikalvoa eli kyseessä ei ole invasiivinen kasvu eikä metastasoinnin riskiä ole. Suomessa tehokkaan kohdunkaulasyövän seulonnan vuoksi varsinaisten syöpien määrät ovat vähentyneet niin, että vuosittain todetaan noin 160 uutta kohdunkaulasyöpää. Löydettyistä syöivistä noin 60 % on levyepiteelikarsinomia ja noin 40 % adenokarsinomia. (Bützow ja Stenbäck 2012: 838.)

Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) 2011 julkaiseman raportin perusteella Suomessa todetaan vuosittain noin 150 kohdunkaulan syöpätapausta, joista noin kolmasosa johtaa kuolemaan.

Esiasteita löydetään vuosittain noin 2800, joista noin 2000 on keskivaikeita. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011.) Syöpäjärjestöjen julkaisemalta sivustolla on linkki NORDCANin (Association of the Nordic Cancer Registries) tilastojen pohjalta tehtyyn tiivistelmään Suomen kohdunkaulasyövän tilastoista. Tämän mukaan uusien syöpien määrä vuodessa (2012-2016) on 168 vuotuisen keskimääräisen muutoksen ollessa 10 vuodessa +2,2 %. (NORDCAN.) Kohdunkaulan syövän hoidon menetelmien valintaan vaikuttaa taudin levinneisyys. Suomessa leikkaushoito on käytössä kaikissa tapauksissa, joissa potilaan kunto ja taudinlevinneisyys sen mahdollistavat. Kemosädehoito on käytössä vain niille, joita ei leikata. Etäpesäkkeiden löydyttyä voidaan käyttää lisäksi liitännäishoitona säde- ja solunsalpaajahoitoa. (Grenman ja Leminen 2013.)

### 2.3 Ihmisen papilloomaviruksen ja syövän yhteys

Syrjänen (2017) kertoo artikkelissaan, kuinka *Acta Cytologica* vuoden 1976 viimeisessä numerossa (Meisels ja Fortin: *Acta Cytol* 1976; 20: 505-509) sekä vuoden 1977 ensimmäisessä numerossa (Purola ja Savia: *Acta Cytol* 1977, 21: 26-31) julkaistiin hyvin samankaltaiset artikkelit HPV:n ja kohdunkaulasyövän sidonnaisuudesta. Nämä tutkimukset käynnistivät ihmisen papilloomaviruksen (HPV) ja kohdunkaulan syövän esiasteiden yhteyden tutkimukset. Näistä artikkeleista Purola ja Savia olivat jättäneet *Acta Cytologica* julkaisunsa jo maaliskuussa 1975, ja siinä tuodaan selkeästi esille, että sukupuolielinten syylien, kondyloomien virusperäisyydestä ei ole epäilystäkään. Artikkelit osoittivat myös, että havaittujen sytologisten muutosten, ns. koilosyyttien perusteella oli havaittavissa myös litteät kondyloomat, jotka rinnastetaan syövän esiasteisiin. Näitä virstanpylväinä toimivia dokumentteja on seurannut lukuisi tutkimuksia, jotka ovat tehneet HPV:stä tärkeimmän ihmisen tuumoriviruksen. (Syrjänen 2017.)

Suurin osa HPV-rokottamattomista naisista saa yleensä nuorena aikuisena gynekologisen HPV-infektion. Infektio jää kuitenkin usein oireettomaksi ja paranee itsestään (Bützow ja Stenbäck 2012, 835). 90 % HPV-infektiosta parantuu ihmisen tehokkaalla immuunijärjestelmällä 6–24 kuukaudessa. Parantumisaikaan vaikuttavat mm. virustyyppi ja immuunivaste. (Auvinen ja Paavonen 2010.) Kohdunkaulan syövän etiologiassa HPV-infektio on välttämätön, mutta kaikki infektiot eivät siis johda syöpään. Katsotaankin, että ihmisen immuunipuolustus ei ole tällöin kyennyt parantamaan tehokkaasti infektiota. (Auvinen ja Paavonen 2010.) HPV on onnistunut välttämään ja muokkaamaan luontaista immuunivastetta sekä viivyttämään hankinnaisen antigeenispesifisen immuunivasteen kehittymistä. (Auvinen ja Paavonen 2010.) Kroonistunut tulehdus voi kehittyä syövän esiasteeksi, mutta niistäkin vain osa muuttuu syöväksi (Tiitinen 2018). Epäonnisemmassa tilanteessa normaalin solukon muuntuminen syöväksi vie 7–15 vuotta (Syöpäjärjestöt).

Viruksen DNA on yksistään syöväälle altistava (karsinogeeninen) eli se on riittävä muuntamaan eli transformoimaan soluja (Auvinen ja Paavonen 2010: artikkeli mbg05807). Kohdunkaulasyövän taustalla on aina HPV, ja syöpäsolukosta löytyykin poikkeuksetta HPV-DNA:ta ja HPV:n varhaisia geenejä E6 ja E7. E6- ja E7-proteiinit estävät apoptoosia inaktivoimalla solusyklin tärkeitä säätelymolekyylejä. (Bützow ja Stenbäck 2012, 835.) E6-proteiini reagoi p53-säätelygeenin kanssa hajottaen sen. Tämä säätelygeeni ohjaa DNA:n transkriptiota solusyklin G1-vaiheessa. E7-proteiini



reagoi puolestaan hajottavasti Rb-geenin kanssa, joka säätelee solujen siirtymistä solusyklissä G1-vaiheesta G2-vaiheeseen. Lisäksi solusyklin inaktivointi vaatii välimolekyylejä. Yleisesti oletetaan, että E6- ja E7-proteiinien suhde vaikuttaa kohdunkaulan karsinooman syntyyn johtaviin tapahtumiin. (Koss 2007: 290.)

Ihmisen immuunikatovirus eli HIV (Human immunodeficiency virus) aiheuttaa potilailla T-solujärjestelmän heikentymistä. HPV-infektiossa T-soluvaste on erityisen tärkeä, joten HIV-positiivisilla HPV-infektioit, uusiutuvat syyvät sekä toistuvat neoplasiat ovat selvästi yleisempiä muuhun väestöön verrattuna. HIV aiheuttaa immuunipuolustuksen peruuttamattoman häiriintymisen, jolloin immuunipuolustus ei pysty estämään vakavan solumuutoksen tai syövän kehittymistä. (Auvinen ja Paavonen 2010.)

Ihmisen papilloomavirusten elinikä on lyhyt ja niiden elinkaari riippuu isäntäsolujen elinkaaresta. Virukset eivät siten tuhoa solua. Tästä syystä virukset eivät aiheuta solutuhon kautta tulehdusta eikä immuunipuolustusta. Virukset vapautuvat solusta vasta, kun solut kuolevat luonnollisesti epiteelin pinnan saavutettuaan. Näin immuunipuolustus ei saa viestiä elimistössä olevasta patogeenistä. (Auvinen ja Paavonen 2010, Koss 2007: 289, 290.)

HPV virus kykenee siis saavuttamaan täyden kypsyyden vasta epiteelin pintasolukossa. Pintasolukossa viruksen infektoimat solut voi tunnistaa infektiolle spesifisistä solumuutoksista. Näitä soluja kutsutaan koilosyyteiksi. Koilosyyteissä infektion vaikutuksesta tumamuutosten lisäksi tuman ympärillä on nähtävissä kirkastuma (halo), joka painaa sytoplasman ohueksi nauhaksi solun reunoille. Syvemmän kerroksen soluissa viruksia ei ole nähtävissä, joten virus voidaan diagnosoida näistä soluista DNA-testillä (Koss 2007: 289–291.) tai monistamalla proteiinien E6- ja E7-mRNA:ta (Tisi, Garguilo, ym. 2019).

HPV-infektion kroonistuttua ja solumuutosten pahentuessa virusmäärät lisääntyvät. Suurimman syöpäriskin aiheuttajat ovat suuren riskin HP-viruksia (hrHPV), joita ovat esimerkiksi HPV 16 ja HPV 18. Muut kohdunkalan syöpää aiheuttavat virukset on esitelty taulukossa 1. Kokonaisuudessaan noin 12 % naisten ja 3–5 % miesten kaikista syöivistä on HPV:n aiheuttamia. (Auvinen 2013.) HPV-rokotusohjelman rokotteet antavat suojaa HPV 16 ja 18 vastaan (Terveystieteiden tutkimuskeskus ja hyvinvoinnin laitos 2011).

Taulukko 1. HPV-virusten aiheuttamat syöpätyypit (mukailen Auvinen 2013).

Syöpätyyppi	Virustyyppi	HPV-positiivisten osuus
<b>Kohdunkaula</b>	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68	100 %
<b>Vulva</b>	16, 18	40–50 %
<b>Penis</b>	16, 18	50 %
<b>Vagina</b>	16, 18	70 %
<b>Peräaukko</b>	16, 18	80–90 %

<b>Suunielu (kieli, tonsillat)</b>	16, 18, 33, 45	5–50 %
<b>Kynnenalus (nail bed)</b>	16	noin 70 %
<b>Ei-melanoottiset ihosyövät</b>	5, 8	> 30 %
<b>Ruokatorvi</b>	16	noin 20 %
<b>Keuhkosyöpä</b>	?	?

Kohdunkaulan pintasolukkoon eli levyepiteeliin muodostuu suurin osa kohdunkaulan syövästä, jolloin kyseessä on levyepiteelikarsinooma. Jos syöpä saa alkunsa kohdunkaulakanavan rauhassolukosta, niin kyseessä on adenokarsinooma. Valtaosaltaan syövät ovat levyepiteelikarsinoomia. Niiden esiasteet ovat myös adenokarsinooman esiasteita helpommin papaseulonnessa havaittavia. (Syöpäjärjestöt.) HrHPV-DNA:ta löytyy kohdunkaulan levyepiteelikarsinooman lisäksi myös adenokarsinoomista, mutta rauhassolulähtöisten syöpien patogeneesissä merkitys on tuntemattomampi (Bützow ja Stenbäck 2012, 836).

Adenokarsinoomia löytyykin hyvin harvoin papa-seulontojen yhteydessä. Yksi syy on lieriöperäisten maligniteettien esiasteiden huonosti tunnettu solumorfologia. Diagnostiikkaa hankaloittaa lieriösolukon normaalistikin monimuotoinen ilmiasu, joka vaikeuttaa erityisesti lievempien lieriöatypioiden tunnistamista papanäytteistä. Levyepiteeliperäiset esiastemuutokset ovat usein runsaampia ja niiden tunnistaminen morfologisesti on selkeästi helpompaa selkeiden atypiakriteereiden vuoksi. (Nieminen ja Jakobsson 2019.)

## 2.4 Kohdunkaulasyövän seulonta Suomessa

Kohdunkaulasyövän joukkoseulonnan tarkoitus on etsiä kohdunkaulan syövän esiasteita sekä syöpää. Seulonnan tarkoitus ei ole etsiä muita gynekologisia syöpiä, vaikkakin toisinaan niitä löydetään myös seulonnan yhteydessä. Suomessa on seulottu kohdunkaulan syöpää yli 50 vuotta. Seulontaohjelma on ollut kansanterveydellisesti ja -taloudellisesti merkittävää. Kohdunkaulasyöpien esiintyvyys on laskenut tänä aikana 14,25 %. Seulontakutsut lähetetään viiden vuoden välein 30–64-vuotiaille kohdeikäryhmittäin. (Suomen syöpärekisteri 2017.) Valitettavasti seulonnan ulkopuolelle jää kuitenkin naisia tutkimatta, koska keskimäärin vain noin 74 % kutsutuista osallistuu ohjelmaan. Usein myös syövät löytyvät juuri näistä tutkimatta jääneistä naisista. (Anttila ym. 2010).

Kohdunkaulasyöpää on seulottu Suomessa vuodesta 1963 asti. Kaikissa Suomen sairaanhoitopiireissä seulotaan ainakin 30–64-vuotiaat ja osassa 25–65-vuotiaat. Vuonna 2015 seulontakutsu lähetettiin 272 000 naiselle ja heistä seulontaan osallistui 69 %. Tästä ryhmästä 94 % sai normaalin tuloksen ja 4 % sai suosituksen riskiseulontaan. Osassa sairaanhoitopiireistä henkilöt ovat saaneet riskikutsun myös oireisiin, kuten yhdynnän yhteydessä esiintyvään veriseen vuotoon, perustuen. Seulottavista noin 1,3 % eli 2 400 henkilöä sai lähetteen kolposkopiaan ja muihin jatkotutkimuksiin. Tällä seurauksella histologisella varmuuksella todettiin 660 esiastetta ja 27 kohdunkaulasyöpää. Täten kymmentä tuhatta seulottua kohden löytyi yksi syöpätapaus, kun

seulontojen alussa se oli jopa seitsemän syöpää kymmentä tuhatta tutkittua kohden. (Suomen Syöpärekisteri 2017.)

Seulonnan tuloksena kohdunkaulasyövän taakka on Suomessa vähentynyt noin 80 % papakokeiden ja syöpähoitojen kehityksen myötä seulontatutkimusten alusta. Erytisesti kohdunkaulasyövän ilmaantuvuus ja kuolleisuus on vähentynyt 45-vuotiailla ja sitä vanhemmilla, mutta alle 35-vuotiailla ei juurikaan. Kuitenkin nuoremmillakin syöpien levinneisyysaste on merkittävästi lieventynyt ja parempia hoitotuloksia on saatu säästävällä hoidolla. Tällä hetkellä esiastediagnostiikan on arvioitu maksavan 1 000 euroa kun histologiset biopsiat ovat negatiiviset. Vahvan esiasteen hoito ja tutkimukset maksavat 3 000 euroa ja yksittäisen syövän kustannukset ovat noin 17 000. (Suomen Syöpärekisteri 2017.) On siis myös taloudellisesti merkittävää, että muutokset havaitaan mahdollisimman varhain.

Vuonna 2011 julkaistun terveyden ja hyvinvoinninlaitoksen raportin mukaan Suomessa kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden aiheuttamat terveydenhuollon hoitokustannukset ovat 9,3 miljoonaa euroa vuodessa. Organisoidun seulonnan näytteet kustantavat 5,1 miljoonaa euroa ja opportunistiset (Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskus) 17,8 miljoonaa euroa. Kaikkineen pääasiassa papakokeena tutkitut näytteet kustantavat Suomessa vuositasolla 22,9 miljoonaa euroa. (Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 2011). Heini Salo on väitöskirjassaan (2017) huomionnut organisoidun seulonnan kustannuksien lisäksi myös seulonnan ulkopuoliset tutkimukset. Tällöin vuosittaisen seulontaluonteisten papakokeiden määrä on 446 000, joista aiheutuvat vuosittaiset kustannukset ovat vuosittain 22,4 miljoonaa euroa. Tutkimuksista 55 % on tehty organisoidun seulonnan ulkopuolella. Näihin tutkimuksiin kuuluvat yksityissektorilla sekä kunnallisessa terveydenhuollossa tehdyt seulonnan ulkopuoliset tutkimukset. Näiden tutkimusten kustannukset ovat kokonaiskustannuksista 71 %. HPV-testauksen vuosittaiset kustannukset ovat tämän väitöskirjan mukaan 22,3 miljoonaa euroa. Lievien solumuutosten hoitojen kustannukset ovat 15,5 miljoonaa euroa ja syöpien hoidon 3,6 miljoonaa euroa. (Salo 2017.)

Kohdunkaulasyöpäseulonta on ollut kansanterveydellisesti ja kansantaloudellisesti vaikuttavaa. Valtakunnallisesti kuitenkin on ollut merkittäviä eroja diagnostiikan laadussa ja toimintakäytännöissä. Tämän seurauksena ohjelmaa on yhtenäistettävä ja kehitettävä. Lisäksi seulonnan ulkopuolella tutkitut ja hoidetut pitäisi saada rekisteröityä ohjelmaan jo senkin vuoksi, että päällekkäiset tutkimukset lisäävät kustannuksia. Lisäksi seulontaohjelman kohdeikä nuorempien naisten papatestausta tulisi vähentää. Alle 25-vuotiailla on paljon enemmän infektioita, mutta heillä tulehdukset paranevat suurimmalta osin. Liialliset tutkimukset ja hoidot rasittavat siten turhaan diagnostiikkaa sekä aiheuttavat turhaa psyykkistä kuormitusta. (Suomen Syöpärekisteri 2017.) Yksityissektorilla ja perusterveydenhuollossa tehdyt ylimääräiset seulontatestit aiheuttavat ylimääräisiä lisäkustannuksia, koska kustannukset ovat noin kolminkertaisia organisoituun seulontaan verrattuna (Terveyden ja hyvinvoinnin laitost 2011).

Käytössä oleva rokoteohjelma antaa suojan HPV-tyyppejä 16 ja 18 vastaan. Nämä ovat yleisimpiä syöpää aiheuttavia viruksia, mutta rokote ei suojaa henkilöä muilta viruksilta. Syöpää aiheuttavia

ihmisen papilloomaviruksia katsotaan olevan 14, joten rokotettujen tulisi osallistua seulontaan. Katsotaan kuitenkin niin, että rokote suojaa niin hyvin, että massiivista papatestausta nykyisellä mallilla ei kannata jatkaa. Menetelmä olisi jatkossa saavutettaviin hyötyihin nähden aivan liian kallista. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011.)

## 2.5 Lait, asetukset ja suositukset

Terveydenhuoltolaki (1326/2010) 14 § määrittelee, että kunta on vastuussa ohjelman mukaisen seulonnan järjestämisestä: *"Kunnan on järjestettävä alueellaan valtakunnallisen seulontaohjelman mukaiset seulonnat. Kunta voi lisäksi järjestää seulontoja ja terveystarkastuksia tietyn taudin tai sen esiasteen toteamiseksi tai taudin aiheuttajan löytämiseksi."* Terveydenhuoltolain 23 §:n mukaan mm. seulonnoista voidaan antaa tarkempia säännöksiä, jonka vuoksi on tehty asetus seulonnasta. (Terveydenhuoltolaki 1326/2010, 14 §.)

Valtioneuvoston asetus seulonnasta (339/2011) määrittelee väestön tai tietyn väestöosan tutkimuksia tai näytteiden ottamista tietyn taudin tai sen esiasteen toteamiseksi tai taudin aiheuttajan löytämiseksi. Asetuksessa määritellään, että kohdunkaulan syöpää tulee seuloa 30–60-vuotiailta naisilta viiden vuoden välein, ja kunnat ovat vastuussa seulontaohjelman asianmukaisista laadunhallinta- ja laadunvarmistusmenettelyistä. Kuntien tulee seurata ja arvioida prosessin laatua ja testien luotettavuutta säännöllisesti. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos puolestaan seuraa ja arvioi käytössä olevia seulontaohjelmia ja käytettäviä menetelmiä yhdessä muiden alan toimijoiden kanssa. (Valtioneuvoston asetus seulonnasta 339/2011.)

World Health Organization (WHO) on tehnyt 2013 ohjeistuksen kohdunkaulan syövän esiasteiden seulontaan ja hoitoon. Ohjeistuksen mukaan seulonta tulisi aloittaa 30-vuotiaista ja jatkaa vanhempiin, koska iän myötä kohdunkaulan syövän riski kasvaa. Suosituksen mukaan etusijalla tulisi olla 30–49-vuotiaiden naisten seulonta sen sijaan, että seulontatestien määrä maksimoidaan naisten elinaikana. Jopa yksikin seulonta elinaikana on hyödyllinen. Seulontavälit riippuvat taloudellisista resursseista sekä infrastruktuurista. WHO:n suosituksessa seulontatesteinä voi toimia HPV-testi, sytologinen irtosolututkimus tai etikkahappokäsittely (VIA). Etikkahappokäsittely soveltuu kuitenkin vain naisille, joilla muuntumis- eli transformaatiovyöhyke on näkyvillä. Yleisesti vaihdevuosien jälkeen transformaatiovyöhyke siirtyy endokervikaaliseen kanavaan. (WHO 2013.)

WHO:n asiantuntijapaneelin ehdotuksen mukaan seulonnan menetelmänä voidaan käyttää joko HPV-testiä tai sytologiaa maissa, joissa on olemassa kolposkopiaan johtava, korkealaatuinen seulonstrategia. Useimmissa paneelin ehdotuksissa kuitenkin seulontamenetelmäksi ehdotetaan HPV-testiä, joka yhdistetään positiivisen tuloksen jälkeen kolposkopiaan sekä etikkahappokäsittelyyn. (WHO 2013.)

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) vuonna 2011 julkaisema raportti kehottaa kehittämään seulontaa HPV-testaukseen pohjautuvaksi ja siten seulontaohjelman optimoinnilla vähentämään organisoidun seulonnan ulkopuolisten gynekologisten irtosolututkimusten tutkimista. THL

suosittelee, että seulonta aloitetaan 25 ikävuodesta ja jatketaan 65 ikävuoteen saakka. Seulonnan ensisijaisena menetelmänä tulisi käyttää ihmisen papilloomaviruksen osoittavaa testiä, varsinkin 35-vuotiaista alkaen. Jos kuitenkin 65-vuotiaalla on positiivinen tulos, niin seulontaa tulisi jatkaa 85 ikävuoteen saakka tai siihen asti, että HPV-testi on negatiivinen. THL suosittelee, että pappaseulontaa tulisi vähentää ja opportunistisilta papakokeilta poistettaisiin sairausvakuutuskorvaus. (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011.)

## 2.6 Kohdunkaulasyövän seulontamenetelmät

Suomessa, seulonnan yhteydessä on tutkittu terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (2011) raportin perusteella hieman alle 500 000 irtosolunäytettä (papakoe) (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011). Papakokeen rinnalla on Suomessa käytetty jo muutamia vuosia HPV-testiä jatkohoitojen ja hoidettujen esiasteiden seurannassa. Nyt kuitenkin 35 vuotta täyttäneiden kohdalla on ehdotettu käytettäväksi seulontamenetelmäksi siirtymistä irtosolunäytteestä korkean riskin HPV-testiin. Suomessa ollaankin siten vähitellen siirtymässä HPV-seulontaan niin, että ainoastaan positiivisen HPV-testituloksen jälkeen tutkitaan papakoe. Jatkotutkimukset määräytyvät papakokeen tuloksen perusteella. (Tiitinen 2018.)

Perinteisen lasille siveltävän papanäytteen rinnalla on käytössä myös nestepapatutkimus. Tämä menetelmä on käytössä Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirissä. Nestepapanäyte otetaan kumiharjalla kohdunkaulakanavan alueelta sekä endokervikaali-harjalla kohdunkaulakanavasta erikoisvalmisteiseen nesteeseen. Nesteessä olevat solut viedään koneellisesti objektilasille, minkä jälkeen morfologinen tutkimus etenee edellä kuvatulla morfologisella tutkimuksella. Nestepapanäytteestä voidaan tehdä myös HPV-testi. (Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri.)

Fimlabin alueella on otettu HPV-testaus osaksi seulontaa jo noin 2010-luvun puolesta välistä lähtien (Suomen syöpärekisteri). Huslab on kuitenkin aloittanut ensimmäisenä Suomessa omanäytteenottona otettujen HPV-testinäytteiden tutkimisen. 6000 helsinkiläistä seulontaan osallistumattomia saa kutsun omanäytteenottoon. Henkilöt on valittu satunnaisesti. Omanäytteenottopakkauksen eli vaginanäytteenottoon tarvittavat näytteenottovälineet ja ohjeistuksen he saavat ilmoittauduttuaan kutsun saatuaan sähköisesti tai puhelimitse. Näytteenottopakkaus lähetetään joko kotiin tai sen voi noutaa kahdesta eri Huslabin toimipisteestä. (Huslab 2018.)

## 2.7 Kohdunkaulan syövän seulonta Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteissä

Suomen Syöpärekisteri on julkaissut (päivitetty 09.05.2019) seulontatilastot vuosilta 2013–2017. Tämän mukaan vuonna 2017 kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan kutsutuista osallistui Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteisiin eli Eksoten alueella 73,7 % (vuonna 2016 73,3 %, 2015 72,3 %, 2014 72,1 % ja 2013 73,8 %). Tilaston mukaan tutkimukseen jättää siten osallistumatta vähintään joka neljäs kutsuttu 30–60-vuotias. Kokonaisuudessaan Eksotessa tutkittiin 3983 papanäytettä eli tutkimatta osallistumattomuuden vuoksi jäi 1421 näytettä. Seulontatilaston mukaan tutkituista löytyi

histologisella varmennuksella kolme HSIL-tasoista (keskivahva tai vahva dysplasia) muutosta. LSIL-tasoisia muutoksia oli 13. Näiden tietojen perusteella voidaan siten olettaa, että tutkimatta jääneiden joukossa voisi siten olla ainakin yksi hoitoa vakava muutos. (Suomen Syöpärekisteri 2017.)

Etelä-Karjalan kohdunkaulasyövän joukkoseulontanäytteet on tutkittu Eksoten patologian laboratoriossa. Joukkoseulontanäytteiden tutkiminen papakokeella on alkanut Eksotessa vuonna 2010. Aluksi joukkopapanäytteitä ottivat terveydenhoitajat, mutta 2000-luvun alkupuolella näytteenottovastuu siirtyi Eksoten laboratorioille. (Värri 2019.) Vuosittain Eksotessa kohdunkaulasyövän joukkoseulontaan kutsutaan keskimäärin 5643 30–60-vuotiasta naista (ks. taulukko 2). Arvio perustuu Syöpäjärjestöjen julkaisemaan seulonnan tilastointiin koko maan, erityisvastuualueiden sekä sairaanhoitopiirien osalta vuosilta 2013–2016. Seulontaan kutsuttavien sekä seulontaan osallistuvien naisten määrät ovat näiden neljän vuoden osalta hyvin samansuuntaisia, ja Eksoten alueella seulontaan osallistuu vuosittain noin 73 % kutsutuista. Tiedossa ei ole, tutkitaanko seulontaan osallistumattomia seulonnan ulkopuolella vai ovatko he kokonaan gynekologisen tutkimuksen ulkopuolella. Prosentuaalisesti osallistuvien määrät Etelä-Karjalassa ovat hieman koko Suomen keskiarvoa korkeammat. Selvästi heikointa osallistuminen vuosina 2013–2016 on ollut Pohjois-Savossa ja parhaiten seulontaan osallistutaan Länsi-Suomessa. (Suomen Syöpärekisteri 2017.)

Taulukko 2. Etelä-Karjalan joukkoseulontaan kutsuttujen sekä osallistujien lukumääriä vuosina 2013–2016. Taulukko pohjautuu Syöpäjärjestöjen 21.06.2018 päivittämään tilastoon, johon on koottu tilastoja vuosilta 2013–2016.

Kohderyhmä	Ikäryhmäseulonta: 30–60					Riskiryhmäseulonta			
Kohdeväestö, kutsut ja tarkastukset	Ikäryhmäseulonta: 30–60	Suomen Ka (2013–2016)				Riskiryhmäseulonta			
	lkm. /%	2013	2014	2015	2016	E-K Ka	Suomen Ka (2013–2016)	E-K Ka	Suomen Ka (2013–2016)
Kohdeväestö	n	5664	5742	5637	5513	5639,00	244076,75		
Kutsuttu	n	5660	5730	5661	5520	5642,75	242624,00	277,50	14780,00
Kutsuttu väestöstä	%	99,40	99,80	100,4	100,1	99,93	99,43		
Tarkastettu n	n	4184	4144	4096	4044	4117,00	170423,50	131,25	10658,50
Tarkastettu kutsutuista	%	73,90	72,30	72,30	73,30	72,95	70,23	47,48	72,38

Laboratoriossa kirjataan kutsutun asiakkaan paperiläheteelle esitäyttämät esitiedot järjestelmään ja tehdään pyyntö. Otetut papanäytteet on lähetetty Eksoten patologian laboratorioon, missä ne on kirjattu potilastietojärjestelmään (Qpati), numeroidaan ja värjätään Papanicolaoun-värjäysmenetelmällä. Värjätyt ja peitellyt lasit mikroskopoi kauttaaltaan erikoiskoulutettu esitarkastaja ja kirjaa paperiselle läheteelle sekä potilastietojärjestelmään ehdotuksen vastauksesta. Eksotessa näytteet on vastattu Papa- sekä Bethesda 2011 -luokituksella. Esitarkastajan arvion mukaan Papa-luokkaan 2–5 luokitellut näytteet menevät aina patologin arvioitavaksi. Näytteen vastaavan patologin mukaan normaalien eli luokan 1 näytteiden kohdalla joukkotarkastusnäytteissä on ollut erilaiset käytännöt. Joko kaikki luokan 1 näytteet menevät patologin tarkasteltavaksi ja hän

vahvistaa esitarkastajan ehdotuksen tai muuttaa sitä tai vain 10 % Papa-luokan 1 saaneista näytteistä kulkee patologin kautta. Tällöin esitarkastaja vastaa suoraan 90 % normaaleista näytteistä, joten hänellä on vastuu lopullisen vastauksen luotettavuudesta. Eksotessa esitarkastus tapahtuu yhden esitarkastajan toimesta, koska henkilöstötilanne ei ole mahdollistanut kahden esitarkastajan saman näytteen esitarkastusta. Toki konsultaatiota tapahtuu esitarkastajien sekä esitarkastajien ja patologin välillä näytteiden kohdalla, joiden tulkinnassa on epävarmuutta tai esitarkastajalla on tarvetta mielipiteensä tukemiseen.

Eksotessa joukkotarkastusnäytteiden tulostasoa on samaa luokkaa kuin muualla Suomessa (Suomen syöpärekisteri 2017). Tulostasoa on selvennetty taulukoissa 3 ja 4. Taulukossa 4 papanäytteiden löydöksiä tarkastellaan solulöydöksiä perusteella otettujen kudosis- eli histologisten näytteiden tuloksiin. Näytteiden tutkimuksen laatu on siis Syöpäjärjestöjen tilastoinnin perusteella hyvällä tasolla, mutta tutkijatilanne on valitettavan haavoittuvainen. Toistaiseksi tilanne on sekä esitarkastajien että patologiensa osalta hyvä. Esitarkastajan perehdytys on pitkä (noin vuosi), varsinkin kun perehdytykseen yhdistyy gynekologisten näytteiden lisäksi myös muiden solunäytteiden tulkinta. Patologiensa kohdalla taas Suomen paikoittain vähäinen patologiensa tilanne tuo haasteita. Kumpaankaan ammattiryhmään ei siten ole nopeasti saatavilla uutta henkilökuntaa muutostilanteissa kuten eläköitymistä yhteydessä.

Taulukko 3. Tutkittujen näytteiden tuloksia Etelä-Karjalan joukkopapaseulonassa verrattuna koko Suomen prosentuaalisiin tietoihin. Taulukko pohjautuu Syöpäjärjestöjen 21.06.2018 päivittämään tilastoon, johon on koottu tilastoja vuosilta 2013–2016.

Kohderyhmä	Ikäryhmäseulonta: 30–60						Riskiryhmäseulonta			
	Tulokset	lkm./%	2013	2014	2015	2016	E-K Ka	Suomen Ka (2013–2016)	E-K Ka	Suomen Ka (2013–2016)
Tarkastettu	n	4184	4144	4096	4044	4117,00	170770,00	131,25	10658,50	
Lähete jatkotutkimuksiin	n	37	38	11	21	26,75		9,75		
Lähete jatkotutkimuksiin	%	0,90	0,90	0,30	0,50	0,65	0,88	7,35	4,93	
Suositus riskiryhmäseulontaan	n	238	299	230	233	250,00		16,25		
Suositus riskiryhmäseulontaan	%	5,70	7,20	5,60	5,80	6,08	4,28	12,38	11,23	
Negatiivinen tai normaali	n	3909	3807	3855	3788	3839,75		105,25		
Negatiivinen tai normaali	%	93,40	91,90	94,10	93,70	93,28	94,78	80,28	83,83	
Ei tutkittavissa tai tieto puuttuu	n	0	0	0	2	0,50		0,00		
Ei tutkittavissa tai tieto puuttuu	%	0,00	0,00	0,00	0,10	0,03	0,00	0,00	0,00	

Taulukko 4. Jatkotutkimuksiin lähetettyjen kudoksetulosten tulostasoa Etelä-Karjalassa vuosina 2013–2016 sekä edellä mainittujen vuosien keskiarvo koko Suomen alueelta. Taulukko pohjautuu Syöpäjärjestöjen 21.06.2018 päivittämään tilastoon, johon on koottu tilastoja vuosilta 2013–2016.

Kohderyhmä						Ikäryhmäseulonta: 30–60		Riskiryhmäseulonta	
		Histologiset löydökset	lkm./%	2013	2014	2015	2016	Suomen Ka (2013– 2016)	E-K Ka
Tarkastettu	n	4184	4144	4096	4044	4117,00	170770,00	131,25	10658,50
Lähete	n	37	38	11	21	26,75	1537,75	9,75	540,25
Kohdunkaulan syöpä	n	0	0	0	0	0,00	16,75	0,00	2,75
Kohdunkaulan syöpä	%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,03
HSIL	n	11	9	3	3	6,50		0,75	
HSIL	%	0,26	0,22	0,07	0,07	0,16	0,27	0,57	1,01
AIS	n	0	0	0	0	0,00		0,00	
AIS	%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,02
LSIL	n	8	15	3	11	9,25		3,00	
LSIL	%	0,19	0,36	0,07	0,27	0,22	0,26	2,25	1,56
Hyvänlaatuinen	n	1	3	2	2	2,00		0,75	
Hyvänlaatuinen	%	0,02	0,07	0,05	0,05	0,05	0,26	0,55	1,90
Muu syöpä	n	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	
Muu syöpä	%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
Ei koepalaa	n	11	7	2	1	5,25		0,00	
Ei koepalaa	%	0,26	0,17	0,05	0,02	0,13	0,01	3,80	0,15
Ei tietoa / epäkelpo näyte	n	6	4	1	4	3,75		0,25	
Ei tietoa / epäkelpo näyte	%	0,14	0,10	0,02	0,10	0,09	0,08	0,18	0,28

## 2.8 Irtosolututkimus eli papakoe

Papakoe, papa-luokitus ja Papanicolaoun värjäysmenetelmä on nimetty kehittäjänsä George Papanicolaoun (1883–1962) mukaan. Vuonna 1928 hän julkaisi ensimmäisen kohdunkaulan sytologiaa koskevan julkaisun, mutta se sai vain vähän huomiota. Vuonna 1943 hän julkaisi tohtori Herbert Trautin kanssa merkittävän kirjan kohdunkaulan syövän diagnostiikasta (Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear). Teoksessa on kuvattu papatesti, jossa solulöydökset luokitellaan mikroskopoimalla. Tulkinnaissa huomioidaan kuukautiskierron aiheuttamat fysiologiset muutokset sekä hormonien ja pahanlaatuisten kasvainten aiheuttamat muutokset emättimen sytologiassa. Papatesti levisi nopeasti edullisuutensa ja luotettavan tulokinnan vuoksi ja siitä tuli kultainen standardi kohdunkaulan sytologian diagnostiikkaan. (Tan ja Tatsumura 2015.)

Papanicolaoun multikromaattista värjäysmenetelmää käytetään solunäytteiden värjäykseen. Perinteisessä Papanicolaoun värjäyksessä käytetään tumaväriä hematoksyliiniä (Etelä-Karjalassa on



käytössä Mayerin hematoksyliini) ja muun materiaalin värjäämisessä OG-6:ta (Orange G) ja EA:ta (Eosin Azure), joka koostuu kolmesta väriaineesta. Kokonaisuudessaan viisi väriainesta värjää näytteen koko spektrin sävyissä: punainen, oranssi, keltainen, vihreä, sininen ja violetti. Onnistuneessa värjäyksessä tumien kromatiinin rakenteen tulisi erottua selvästi, runsaasti keratiinia sisältävät solut ja glykogeeni tulisi värjäytyä keltaiseksi, pinnalliset solut ovat oranssista vaaleanpunaiseen värjäytyviä sekä levyepiteelin keskikerrossolut ja basaalisolut värjäytyvät vihreästä siniseen. Metaplastiset solut voivat värjäytyä sekä vihreiksi että vaaleanpunaisiksi. (IHC World.)

Papanäyte otetaan objektilasille lastainta ja harjaa apuna käyttäen kolmesta eri paikasta. Lasille tulevat näytteet tulee ottaa vaginan pohjukasta, portion eli kohdunkaulan suulta sekä kohdunkaulakanavasta. Lasille soluja pitäisi saada tasaiseksi kerrokseksi, minkä jälkeen solut pitää kiinnittää fiksaatiivilla (96 % etanoli tai kaupallinen spray fiksaatiivi). Fiksoidut näytteet värjätään Papanicolaoun menetelmällä, minkä jälkeen tehdään morfologinen tutkimus. Näytteet esitarkastaa työhön erikoiskoulutettu laboratoriohoitaja tai bioanalyttikko. Lopullisen vastauksen antaa patologi yleensä Bethesda-järjestelmän mukaisesti. Joissain paikoissa on käytössä vielä myös papa-luokitus, missä ei erotella levy- tai lieriösolumuutoksia toisistaan eikä HPV-infektion aiheuttamia muutoksia. Soludysplasioiden lisäksi papanäytteestä voidaan tehdä löydöksiä tulehdusten kuten sienien, trikomonaksen ja virusinfektioista mm. herpesinfektion aiheuttamista muutoksista. Vaginanäytteestä voidaan antaa kypsyysindeksi estrogeenivaikutukseen perustuen. (Klemi ja Stenbäck 2012, 1148–1154.)

Papanäytteiden diagnostiikan tärkeä vaihe on esitarkastus eli nk. skriinaus. Esitarkastaja tutkii jokaisen näytteeksi saadun solun, joita on keskimäärin 200–300 000 solua. Esitarkastaja merkitsee patologille lasilta kaikki poikkeavat solut sekä soluryhmät ja tekee alustavan diagnoosin. Esitarkastajan tehtävä on siten keventää patologin työtaakkaa. Patologi tai sytologi (peruskoulutukseltaan patologi tai gynekologi) tutkii näytteestä erityisesti merkityt alueet ja tekee lopullisen diagnoosin. Joukkotarkastusnäytteiden kohdalla yleisesti patologi tai sytologi katsoo 10–20 % normaaleista näytteistä kustannushyötysuhteen vuoksi. Kaikki seulonnan ulkopuoliset eli ns. diagnostiset papanäytteet tutkii aina patologi tai sytologi. (Nieminen ja Jakobsson 2019: artikkeli njs10303.)

Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteissä, Eksotessa vastaus annetaan papa-luokilla (taulukko 5) sekä Bethesda-järjestelmällä (taulukko 7). Bethesda-järjestelmässä käytettäviä lyhenteitä on selvennetty taulukossa 6.

Taulukko 5. Papa-luokitus (Koivuniemi ja Stenbäck 1994, 11).

<b>Papa-luokka</b>	<b>Sanallinen selitys</b>
<b>0</b>	Riittämätön tai pilaantunut näyte
<b>1</b>	Normaaleja soluja
<b>2</b>	Hyvänlaatuisia epänormaaleja soluja eli benigni atypia
<b>3</b>	Lievästi maligniteetin suhteen epäilyttäviä (malignisuspekteja) solumuutoksia
<b>4</b>	Vahvasti maligniteetin suhteen epäilyttäviä eli vahvasti malignisuspekteja soluja

## 5 Pahanlaatuisia eli maligneja soluja

Taulukko 6. Bethesda-järjestelmässä käytettävät lyhenteet (Käypä hoito -suositus 2016).

<b>Lyhenne</b>	<b>Sanallinen selitys</b>
<b>NILM</b>	Normaali solukuva
<b>ASC-US</b>	Atyyppiset levyepiteelisolut, merkitys epäselvä (atypical squamous cells of undetermined significance)
<b>ASC-H</b>	Atyyppiset levyepiteelisolut, HSIL ei poissuljettavissa (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL)
<b>LSIL</b>	Lieväasteinen levyepiteelimuutos (low-grade squamous intraepithelial lesion)
<b>HSIL</b>	Vahva-asteinen levyepiteelimuutos (high-grade squamous intraepithelial lesion)
<b>AGC-NOS</b>	Muutoin määrittämättömän atyyppiset rauhasolut (atypical glandular cells not otherwise specified)
<b>AGC-FN</b>	Atyyppiset lieriösolut, neoplasia todennäköinen (atypical glandular cells, favor otherwise specified)

Taulukko 7. Bethesda-järjestelmä 2014 (Käypä hoito -suositus 2016).

<b>Luokitus</b>	<b>Vastaus</b>
<b>Näytetyyppi</b>	Sivelyvalmiste / neste-papa
<b>Näytteen edustavuus</b>	Riittävä Riittävä, lieriösolut puuttuvat Tulkinta epävarma (syy) Ei tulkittavissa (syy)
<b>Yleinen luokitus</b>	Ei epiteelisoluatypiaa Epiteelisoluatypia Muu muutos, ks. lausunto
<b>Normaalista poikkeavat mikrobit</b>	Bakteerivaginoosi, clue-soluja Sekafloora Sieni Actinomyces Trichomonas vaginalis Herpes
<b>Reaktiiviset muutokset</b>	Tulehdus Regeneraatio Sädetysmuutos Ehkäisykierukan aiheuttama muutos
<b>Muut ei-neoplastiset muutokset</b>	Endometriaalisia soluja yli 50-vuotiaalla Lieriösoluja kohdunpoiston jälkeen Atrofia Sytolyysi
<b>Levyepiteeliatypia</b>	ASC-US ASC-H (HSIL-muutosta ei voida sulkea pois) LSIL (lievä epiteelivaurio) HSIL (vahva epiteelivaurio) Levyepiteelikarsinooma
<b>Lieriöepiteeli</b>	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
	Adenocarcinoma in situ
	Adenokarsinooma
<b>Hormonivaikutus</b>	Kypsyysindeksi
	Vastaa ikää ja esitietoja
	Ei vastaa ikää ja esitietoja (syy)
	Ei voida tulkita (syy)

Irtosolututkimuksen herkkyuden ja tarkkuuden vuoksi syövän esiasteista löytyy vain 30–90 %. Kuitenkin niin, että vahvemmissa HSIL-tasoisista muutoksista löytyy noin 90 %. Irtosolututkimuksen vastausten taso vaikuttaa jatkotutkimusten määriin. Näin ollen laadunvalvonta on erityisen tärkeässä roolissa. Tämän vuoksi laatusertifiointi voisi olla apuna arvioitaessa irtosolututkimusten laatua. (Käypä hoito 2016.)

## 2.9 HPV-testi

HPV-infektion diagnostiikka perustuu nukleiinihappojen osoittamiseen. Käytössä oleva liuoshybridisaatiotesti, joka perustuu solu- tai kudoksenäytteessä olevan HPV-DNA:n hybridisaatioon testissä käytettävien koetinten kanssa. Signaalin havaitseminen perustuu alkalisen fosfataasin signaalimonistuman eli fosfataasin reaktioon substraattinsa kanssa ja tämän muodostamaan luminesoivaan reaktiotuotteeseen. Tätä valoa voidaan mitata luminometrillä, minkä voimakkuus ilmaistaan lukuarvona. HPV-testeillä testataan korkean riskin HPV-tyyppejä sekä viittä pienen riskin virustyyppiä. (Auvinen ja Paavonen 2010: artikkeli mbg05807.) HPV-DNA:n sijaan näytteestä voidaan monistaa myös E6/E7 -mRNA:ta, joka on osoitettu spesifisemmäksi menetelmäksi (Tisi, Garguilo, ym. 2019).

Eksoten potentiaalisimmilla yhteistyökumppaneilla (Huslab ja Synlab) on käytössään Hologicin Panther -laitteisto, johon soveltuu Aptima HPV -testit. Aptima HPV-testi havaitsee E6/E7-mRNA:ta, jolla HPV-infektio osoitetaan. Aptima HPV 16/18/45-genotyyppimääritys tunnistaa HPV-tyypit 16, 18 ja 45, jotka ovat maailmanlaajuisesti katsottuna 80 prosenttisesti kohdunkaulan invasiivisten syöpien. (Hologic 2019.) Aptima HPV -testi tunnistaa ihmisen papilloomavirusten E6/E7-mRNA:ta korkean riskin tyypeistä 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 ja 68 erottelematta niitä toisistaan. (Hologic 2017.) Huslabissa on käytössä Aptima HPV -testi (Auvinen 2019).

### 2.9.1 HPV-testin herkkyys suhteessa irtosolututkimukseen

Tutkimukset osoittavat, että HPV-testi on irtosolututkimusta eli papakoetta herkempi kaikissa ikäryhmissä (Jansson 2010; Anttila ym. 2010; Cuzick ym. 2006; Ronco ym. 2013, Campos ym. 2017). Ruotsissa, Hollannissa, Englannissa ja Italiassa tutkittiin HPV-testauksella ja sytologialla satunnaisesti valittuna 176 464 naista, jotka olivat 20–64-vuotiaita. Tämän tutkimuksen perusteella

HPV-testaukseen perustuvan seulonnan tulos tarjoaa 60–70 % paremman suojan invasiivista kohdunkaulan syöpää vastaan, kun verrataan sitä sytologiseen tutkimukseen. Täten tutkijat suosittelivatkin, että yli 30-vuotiaille naisille kohdunkaulasyövän seulonta tehtäisiin HPV-testillä viiden vuoden välein. (Ronco ym. 2013.)

Kuuden Euroopan maan (Tanska, Saksa, Iso Britannia, Ranska, Ruotsi ja Espanja) yhteistutkimuksen perusteella Euroopassa seulontaväli on yleisimmin kolme vuotta. Tutkimus kuitenkin vahvistaa harvemman seulontavälin olevan riittävä, jos käytössä on hrHPV-testaus (testataan korkean riskin HPV-virusia). Negatiivinen HPV-testitulokset suojaa nimittäin huomattavasti (70 %) paremmin myöhemmin kehittyvältä vahvalta epiteelieoplasialta (CIN3) kuin negatiivinen papatutkimustulos. Ennen tutkimusta oli tiedossa, että HPV-testi on irtosolututkimusta herkempi. Tutkimus siten vahvisti kuuden maan yhtenevien tulosten kautta, että HPV-testauksella kuuden vuoden seulontaväli on turvallista ja tehokasta. (Dillner, ym. 2008.)

Testin käyttöä ja tutkimustulosten seuranta tulee kuitenkin harkita eri ikäryhmissä. Yli 35-vuotiaiden naisten seulonnassa positiivisten HPV-testitulosten aiheuttamien lisätutkimusten määrää ei pidetä liian suurena. Kuitenkin nuorempien naisten seulonnassa positiiviset HPV-testitulokset olisivat haaste, koska alle 35-vuotiailla naisilla on paljon HPV-infektioita, jotka usein paranevat itsestään. Nuorempien naisten positiiviset tulokset aiheuttaisivat siten ylimääräistä stressiä tuloksen saaneille sekä ylimääräisiä hoitoja. Näin ollen irtosolututkimus on alle 35-vuotiaiden kohdalla tarkempi eli spesifisempi kuin hrHPV-testi. (Jansson 2010, Dillner, ym. 2008.) Saman asian osoittaa myös Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa tehty laaja tutkimus. Tämä tutkimus paljastaa, että 20–30-vuotiaiden keskuudessa infektioiden määrät ovat suuria ja niiden määrät tasaantuvat 40-ikävuoteen. Nuorilla infektiot myös paranevat paremmin spontaanisti kuin vanhemmilla naisilla. (Cuzick, ym. 2006.) HPV-testaus kannattaisikin siten aloittaa aikaisintaan 30-vuotiaista (Ronco ym. 2013) ja jatkaa mahdollisesti jopa 65 vuoteen. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (2017) mukaan kohdunkaulan syövän esiintyminen ja kuolleisuus alkavat lisääntyä iän myötä.

Myös Etelä-Suomessa on tutkittu rinnakkain HPV-DNA-testausta ja perinteistä sytologiaa vuosien 2003–2007 välisenä aikana otetuista näytteistä. Tutkimus tehtiin joukkoseulontanäytteistä ja kutsuttuna oli 58 282 naista (30–60-vuotiaita), joista puolet eli 29 144 oli tarkoitus seuloa HPV-testauksella. Osallistumisprosentti oli kuitenkin matala, joten perinteiseen seulontatutkimukseen osallistui kutsutuista vain 67,0 % (19 221 naista) ja HPV-testaukseen 66,3 % (19 449 naista). Tutkimus osoitti, että HPV-testaus on erityisesti 30 vuotta täyttäneiden kohdalla merkittävää, koska testi on sensitiivisempi kuin perinteinen sytologia. HPV-seulonta löytää sytologiaa herkemmin syövät ja esiasteet kaikissa ikäryhmissä. (Anttila ym. 2010.)

HPV-mRNA-testi on helmikuussa 2019 julkaistun Italiassa tehdyn pilottitutkimuksen perusteella HPV-DNA-testausta ja sytologiaa spesifisempi. Spesifisyyden parantaminen vaikuttaa erityisesti tarpeettomien kolposkopioiden vähentymiseen ja siten parantaa terveydenhuoltojärjestelmän kustannuksia ja hyötyjä. Tutkimuksen mukaan herkkyys eri menetelmillä (sytologia sekä HPV-DNA- ja HPV-mRNA -testeillä) oli kaikissa tyydyttävä (100 %), mutta spesifisyydessä oli vaihtelua

(sytologia 64,2 %, HPV-DNA 52,4 % ja HPV-mRNA 78,9 %). Käytössä ollut HPV-mRNA-testi tehtiin Aptima-menetelmällä. (Tisi, Garguilo, ym. 2019.)

HPV-testin soveltuvuudesta kohdunkaulasyövän seulontaan on olemassa vahvaa tutkimusnäyttöä, koska aiheesta on useita menetelmällisesti tasokkaita tutkimuksia. Tutkimusten tulokset ovat myös samansuuntaisia eli tulokset ovat toistettavissa. Menetelmällisesti tasokkaan tutkimuksen kriteerit täyttyvät, kun kyseessä on kokeellinen kenttätutkimus koe- ja kontrolliryhmillä. (Korppi, Lauri ja Mäntyranta 2004: 74.)

### 2.9.2 Itse otettava HPV-testinäyte

Seulontaan osallistuvien määrän nousun voisi mahdollistaa niin, että asiakkaille tarjotaan mahdollisuutta itse otettavaan vaginanäytteeseen. Saksassa tehdyn tutkimuksen mukaan itse otettava näyte on yhtä laadukas kuin laboratoriossa otettu näyte. Tutkimuksessa verrattiin kahta 20–30-vuotiaiden naisten ryhmää. Ensimmäisellä ryhmällä (50 naista) oli ollut äskettäin epänormaaleita sytologisia tuloksia ja toinen ryhmä (100 naista) oli ilman sytologisten poikkeavuuksien taustaa. Naiset ottivat omanäytteenottona ruiskumenetelmällä HPV-testinäytteen. Ruiskumenetelmässä käytettiin omanäytteenottolaitetta (Delphi Screener, Delphi Bioscience, BV Scherpenzeel), jossa ruiskutetaan emättimeen ja imetään takaisin ruiskuun 5 ml fysiologista keittosuolaliuosta. Ruiskusta näyte tuli siirtää koodattuihin putkiin ja lähettää 24 tunnin sisällä tutkivaan laboratorioon. Näytteiden vastauksia verrattiin gynekologien ottamiin endokervikaalisiin harjanäytteisiin. Lisäksi osallistujia pyydettiin arvioimaan omanäytteenottoa asteikolla 0 (helppo) – 100 (vaikea). Tämän mediaaniksi muodostui 12. Tutkimuksessa todetaan, että tutkimuksessa käytetty näytteenottolaite oli helppokäyttöinen, ja testi osoitti korkeaa herkkyyttä hr-HPV:n havaitsemiseksi. Näytteen lähetys oli myös helppoa, koska näyte lähetettiin 24 tunnin sisällä eikä lähetyksessä tarvinnut huomioida lähetyslämpötilaa. Näin ollen omanäytteenotto voisi tarjota mahdollisuuden tavoittaa kansanterveydellistä hyötyä seulonnan kattavuuden ja kustannusvaikuttavuuden lisäämiseksi. (Delere, Schuster ym. 2011.)

Vuonna 2012 Ranskassa tutkittiin kustannusvaikuttavuutta kohdunkaulasyövän seulontaan osallistumattomien osalta. Tutkimukseen valittiin 6000 naista, jotka eivät olleet vastanneet ensimmäiseen papanäytteenottokutsuun. Tutkimukseen valitut jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: ei uusintakutsun saaneisiin, papanäytteenottoon uusintakutsun saaneisiin sekä itse otettavan HPV-näytteen saaneisiin. Itse otettava näytteenottopaketti pyydettiin lähettämään virologian laboratorioon PCR-pohjaiseen HPV-testiin. Tutkimuksen tuloksena osallistuminen itse otettavan näytteen -ryhmässä oli kahta muuta ryhmää korkeampi (omanäytteenottoryhmässä 22,5 %, uusintakutsuryhmässä 11,7 % ja ryhmä, johon ei puututtu 9,9 %), mutta näytteenoton kokonaiskustannukset olivat uusintakutsuja korkeammat. Lääketieteellisen talousajattelun näkökulmasta kuitenkin itsenäisen näytteenoton kustannustehokkuus voisi olla parempi kuin uusintakutsun. Tämä havainto perustuu erityisesti suuriin eroihin osallistumisessa sekä tutkimuksessa käytetyn HPV-testin edullisuuteen. Itse otettavien näytteiden kohdalla HPV-testauksen herkkyyden tulisi olla korkealla, jotta se olisi mahdollisesti vaginasta otettunakin yhtä

luotettava kuin terveydenhuollon ammattilaisen ottama näyte. Tämä pohjautuu siihen, että emättimen viruskuorma on kohdunkaulaa alhaisempi. Lisäksi seulontaohjelmaa suunniteltaessa on kiinnitettävä erityistä huomiota logistisiin kustannuksiin kustannustehokkuuden optimoimiseksi. Tutkimuksen johtopäätöksenä todetaan, että itse otettavan HPV-näytteenoton tarjoaminen palautuspostisarjalla on tehokkaampi ja kustannustehokkaampi kuin uusintakutsun lähettäminen kohdunkaulan syövän seulontaan osallistumisen parantamiseksi. (Haguenoer, Sengchanh, ym. 2014.)

Australian Victorian alueella on tehty puhelinhaastattelututkimus (2014). Tutkimuksessa soitettiin 3000 18–69-vuotiaalle naiselle omanäytteenottoa koskien. Kyselyyn vastasi 2526 henkilöä. Haastattelussa oli käytetty terminologiana papatestiä, koska HPV-testauksen ymmärrys oli hyvin heikkoa. Tutkimuksen perusteella 34 % ottaisi näytteen mieluiten itse, 57,2 % luottaa eniten ammattilaisen ottamaan näytteeseen ja 8,7 % ei ollut varmoja. Vähän yli kolmas osa (37,8 %) omanäytteenottoa kannattavista perusteli kantansa mukavuudella, ajan säästöllä ja helppoudella. 31,5 % perusteli vastaustaan omanäytteenoton yksityisemmäksi ja vähemmän kiusalliseksi. Kaikissa vastausryhmissä pohdittiin omanäytteenoton onnistumista niin, että näyte on luotettava. Tämän selittää se, että tutkimuksessa käytettiin terminä papatestiä HPV-testin sijaan. Tämä oli sinällään harhaanjohtavaa, koska papanäytteessä solujen määrän ja näytteenottopaikkojen oikeellisuus ovat tarkempia. HPV-testin näytteenotto on helpompaa. (Mullins, Scalzo ja Sultana 2014.)

### 2.9.3 HPV-testauksen kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyviä tutkimuksia

Ranskassa 2017 tehdyssä tutkimuksessa tarkasteltiin seulontamenetelmiä kustannusvaikuttavuuden kannalta analysoituna. Tutkimuksen tuloksena todetaan, että HPV-testaukseen pohjautuvat 10 tai 5 vuoden välein tehtävät seulonnat ovat kustannusvaikuttavuudeltaan tehokkaimmat. Tutkimuksessa todetaan kuitenkin, että HPV-testauksen pystyttäminen on helpompaa kuin HPV-testaukseen pohjautuvan seulonnan suunnittelu. (Barré ym. 2017.) Kustannusvaikuttavuuden kannalta on tutkittu myös Saksassa (2017) HPV-testauksen ja irtosolunäytteen eroja. Tässä tutkimuksessa on myös tultu siihen tulokseen, että HPV-testaus on papakoetta kustannusvaikuttavuudeltaan tehokkaampi. Tutkimuksessa on laskettu, että taloudellista säästöä saavutetaan HPV-testauksella 41–60 miljoonaa euroa papakoeseulontaan verrattuna. Tutkimuksen mukaan suurin kliininen vaikutus saavutettiin primaarisen HPV-seulonnan genotyyppityksellä, jota seurasi HPV 16/18-positiivisten naisten kolposkopia tai sylogisen näytteen immunohistokemiallisella kaksoisvärjäyksellä värjätty p16/Ki-67 näytteille, joissa oli jokin muu HPV-tyyppi. (Petry ym. 2017.)

Vuonna 2017 on julkaistu Nicaraguassa tehty kustannusvaikuttavuutta koskeva tutkimus, jossa on tutkittu eri vaihtoehtoja HPV-testaukseen pohjautuen. Tutkimuksessa HPV-testauksen kustannusvaikuttavuutta verrattiin kolmen eri vaihtoehdon välillä: HPV-testi yhdistettynä kryohoitoon, HPV-testi yhdistettynä kolposkopian yhteydessä tehtävään etikkahappopenslaukukseen sekä HPV-testin ja sen jälkeisen papakokeen yhdistelmään. Tämän tutkimuksen perusteella kaikkein kustannustehokkain strategia on HPV-testauksen yhdistäminen kryohoitoon. Skenaario, jossa

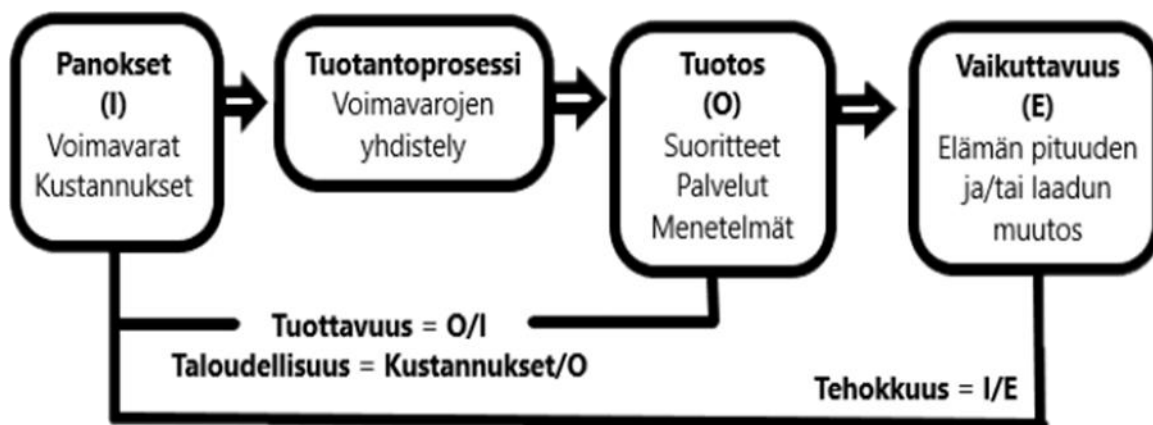
kryohoitoa ei voida käyttää, on HPV-testi yhdistettynä papakokeeseen kustannusvaikuttavuudeltaan tehokkain. (Campos ym. 2017.)

10 vuoden ajan thaimaalaisten 30–65-vuotiaiden naisten seulontanäytteistä tehdyssä kustannusvaikuttavuusanalyysissä (2018) tuloksena oli, että HPV-testauksen käyttäminen kaksoisvärjätyn (p16/Ki-67) sytologian avulla on kustannusvaikuttavuudeltaan tehokkaampi vaihtoehto (ICER 1395 dollaria/QALY, Quality Adjusted Life Years). Tutkimuksen mukaan HPV-testauksen ja kaksoisvärjättyjen irtosolunäytteiden kokonaiskustannukset maksoivat Thaimaassa 71 % enemmän perinteiseen sytologiseen irtosolunäytteeseen nähden. Kustannusero selittyy sillä, että sytologisen näytteen kustannukset ovat erittäin pienet (8,30 dollaria) verrattuna HPV-testiin (17 dollaria) ja p16/Ki-67-kaksoisimmunovärjäykseen (35 dollaria). Tutkimuksen mukaan HPV-testi yhdistettynä kaksoisvärjättyyn sytologiseen näytteeseen lisää herkkyyttä perinteiseen sytologiaan verrattuna 48 % ja sensitiivisyys parani 1 %. Tutkimusmenetelmä myös vähensi vääriä positiivisia 22 %:lla, ja syöpätapausten määrä laski 18,8 %:lla. Kustannuseroista huolimatta tutkimuksen mukaan HPV-testaus kaksoisimmunovärjäyksen kanssa on tehokkaampi vaihtoehto. (Termrungruenglert, Khemapech, ym. 2018.)

### 3 TALOUDELLINEN ARVIOINTI

Lähes kaikki terveydenhuollon toiminnat ovat taloudellisesti tarkasteltuna kannattavia, kun taloudelliset tunnusluvut suhteutetaan toiminnan terveydellisiin vaikutuksiin. Taloudellisten voimavarojen rajallisuuden vuoksi kaikkia hankkeita ei voida toteuttaa, joten ennen uuden hankkeen/toiminnan aloittamista on tarpeen arvioida taloudellista kannattavuutta. Yhteiskunnan kannalta merkittävien ja kauaskantoisten päätösten tulisi perustua systemaattiseen hyötyjen ja haittojen objektiiviseen vertailuun. Taloudellisen arvioinnin avuksi onkin olemassa erilaisia menetelmiä, jotka soveltuvat myös terveydenhuollon käyttöön. (Tuominen 2004: 77, 80, 81.)

Terveydenhuollon toiminta koostuu neljästä elementistä, joita ovat ns. panokset (voimavarat ja kustannukset), tuotantoprosessi, tuotos (suoritteet, palvelut, menetelmät) sekä vaikuttavuus (elämän pituuden ja/tai laadun muutos). Näiden elementtien avulla voidaan tehdä taloudellista arviointia ja tarkastella tuottavuutta, taloudellisuutta ja tehokkuutta. (Sintonen ja Pekurinen 2006: 52.) Elementit ja niiden yhteys toisiinsa on havainnollistettu kuvassa 2.



Kuva 2. Terveydenhuollon toiminnan elementit sekä niiden väliset suhteet (Sintonen ja Pekurinen 2006: 52).

### 3.1 Päätöksenteko terveydenhuollossa

Kansalaisnäkökulman takaamiseksi päätöksenteossa päätäntävalta on terveydenhuollossa siirretty kuntatasolle. Päätöksenteko tapahtuu terveysasioista vastaavassa lautakunnassa, ja päätöksenteko jakautuu neljään vaiheeseen. Näitä vaihteita ovat asian vireille tulo, valmistelu, esittely ja päätös. Kuka tahansa voi tuoda vireille asian kuntalais- tai valtuustoaloitteen kautta. Myös viranhaltija voi laittaa asian vireille, ja eri viranhaltijat tekevät taustoittavan valmistelutyön. Viranhaltijoiden tehtävänä on ottaa selvää yksityiskohdista sekä valmistella asian kokonaisuus. Näiden selvitysten pohjalta viranhaltijat tekevät päätösesityksen, minkä jälkeen poliitikot tekevät lopullisen päätöksen. Päätös voi olla esityksen mukainen, vastainen tai sitä voidaan muotoilla. Tällöin viranhaltijan vastuulle jää päätöksen lainmukaisuus ja päättäjille poliittinen vastuu, että päätös on oikea kuntalaisten kannalta sekä vastaa kuntalaisten tarpeita. (Wiskman, Heistaro ja Ashorn 2004: 39–40.)

### 3.2 Näyttöön perustuva diagnostiikka ja vaikuttavuus

Diagnostisten tutkimusten tavoitteena on antaa tietoa tutkimuksen jälkeisen sairauden todennäköisyydestä. Näin ollen kysymykseen paremmin vastaavasta tutkimuksesta on enemmän hyötyä. Tämän vuoksi tutkimusten kohdalla puhutaan herkkydestä eli sensitiivisyydestä (sensitivity) ja luotettavasta tarkkuudesta eli spesifisyydestä (specificity) sekä positiivisesta ja negatiivisesta ennustearvosta. (Korppi, Lauri ja Mäntyranta 2004: 68–69.) Kohdunkaulasyövän seulonnan tarkoituksena on etsiä kohdunkaulan syöpää ja sen esiasteita, joten parempi tutkimusmenetelmä seulonnan diagnostiikassa on tutkimus, joka paremmin ennustaa tulevan kohdunkaulasyövän kehittymiseen, sen olemassaoloon tai sen poissulkemiseen.

Sosiaali- ja terveyspalveluiden vaikuttavuuden yhtenä tavoitteena on kuntalaisten elämänlaadun parantaminen. Arvioimalla vaikuttavuutta voidaan saada tietoa palveluiden tuloksista. Vaikuttavuus merkitsee tuloksellista palvelua. Vaikuttavuus on asiakkaiden ja potilaiden elämänlaadun parantamista, mutta vaikuttavuudella voidaan ajatella myös taloudellista kannattavuutta. Palveluprosessin yhdellä osa-alueella tuotettu kustannustehokkuus antaa mahdollisuuden siirtää



toimintaa ja varoja toisiin osa-alueisiin. Verovarojen järkevä käyttö on veronmaksajien eli kuntalaisten etu. Vaikuttavuuden arvioinnissa pitkän aikavälin tulokset ovat merkittäviä. (Kettunen 2017.)

### 3.3 Taloudellisessa arvioinnissa käytettäviä menetelmiä

Opinnäytetyö on kehittämistyö, jonka tarkoitus on hyödyntää vertaisoppimista tavoitelähtöisesti. Työssä ei ole niinkään tarkoitus tuottaa uutta tietoa, vaan koota tietoa HPV-testin käytöstä kohdunkaulasyövän seulonnassa sekä kartoittaa sen kustannuksia ja verrata nykyisin Etelä-Karjalan alueella käytössä olevaan seulontamenetelmään (papakoe). Saadun tiedon pohjalta on mahdollista kehittää ja muuttaa tiedon pohjalta organisaation käytäntöä kohdunkaulan syövän seulonnassa. (Rantanen ja Toikko 2009.)

Lähes kaikki terveydenhuollon toiminnot ovat taloudellisesti tarkasteltuna kannattavia, kun taloudelliset tunnusluvut suhteutetaan toiminnan terveydellisiin vaikutuksiin. Taloudellisten voimavarojen rajallisuuden vuoksi kaikkia hankkeita ei voida toteuttaa. Tästä syystä onkin tarpeen arvioida taloudellista kannattavuutta. (Tuominen 2004: 80, 81.) HPV-testi on tutkimusten perusteella herkempi, mutta onko se myös taloudellisesti kannattavampi? Tähän kysymykseen on tarkoitus vastata tässä opinnäytetyössä. Samalla on tarkoitus tarkastella omanäytteenoton kannattavuutta seulontaan osallistumattomien kohdalla.

Taloudellista arviointia voi tehdä erilaisin menetelmin. Tavoitteensaavuttamisanalyysi perustuu ainoastaan mahdollisimman suuren kliinisen vaikutuksen aikaan saamiseen, missä toiminnan taloudellisia seurauksia ei huomioida (Tuominen 2004: 80). Tavoitteensaavuttamisanalyysi ei siten sovellu opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin, koska olemassa oleva seulonnan menetelmä saa jo aikaan suurta kliinistä vaikutusta, mutta opinnäytetyön tarkoitus on tutkia, olisiko herkempi menetelmä kokonaisuudessaan kannattavampi. Kustannusanalyysikään ei ole paras vaihtoehto, koska toiminnan kustannusten yksilöity tarkastelu jättää kliiniset tai toiminnalliset seikat huomiotta. Kustannusanalyysissä tarkastellaan vain toiminnasta aiheutuvia kustannuksia (Tuominen 2004: 80).

Kustannusutiliteettianalyysissä saavutetut lisäelinvuodet suhteutetaan kustannuksiin mittaamalla esimerkiksi laatu painotettuina elinvuosina (quality adjusted life year, QALY).

Kustannusutiliteettianalyysissä huomioidaan siten eliniän lisääntynyt laatu. Menetelmässä elämänlaadulle annetaan arvo esimerkiksi huomioiden työkykyisyyttä tai pysyvää invaliditeettia. (Tuominen 2004: 81.) Menetelmä ei siten ole sopiva vaihtoehto opinnäytetyöhön, mutta opinnäytetyön tutkimuskysymykset vaativat kuitenkin kliinisten ja toiminnallisten seikkojen huomiointia. Kustannushyötyanalyysi voisi olla soveltuva opinnäytetyön menetelmäksi. Tässä menetelmässä toiminnasta aiheutuvalla hyödyllä sekä haitoilla on annettava rahallinen arvo. (Tuominen 2004: 81.) Seulonnan osalta on tiedossa Syöpäjärjestöjen raportissa (2017) antamat kustannukset eri esiasteiden sekä syövän hoidolle.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä tehdään kustannusten ja vaikutusten välistä analyysää toiminnoille, joiden tehokkuuden yksikkö on sama. Edellytyksenä on, että tarkasteltava vaikutus on mitattavissa samassa yksikössä vertailtavissa toiminnoissa eli tutkittavana ei voi olla erilaisia vaikutuksia tuottavia toimintoja. (Tuominen 2004: 80.) Tämän opinnäytetyön kohdalla ei ole mahdollisuutta toteuttaa menetelmää, koska käytössä ei ole kahdella eri menetelmällä tehtyä pitkän aikavälin seuranta. Kustannus-vaikuttavuusanalyysi vaatisi useamman vuoden tutkimusta kahdella eri menetelmällä, jotta vaikutuksista voitaisiin saada luotettava kuva (Kettunen 2017).

#### 4 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄ

Opinnäytetyön tarkoitus on verrata papakokeena ja HPV-testauksena tehtävän seulonnan taloudellista kannattavuutta Etelä-Karjalan alueella. Opinnäytetyön tavoite on kehittää Etelä-Karjalan alueen kohdunkaulan syövän joukkoseulontaa kustannusvaikuttavuudeltaan kannattavammaksi.

Opinnäytetyön tehtävät:

- 1) Selvittää HPV-testin kannattavuutta verrattuna irtosolututkimukseen (papa) Etelä-Karjalassa.
- 2) Vertailla Eksotella käytössä olevan GeneXpert-laitteeseen sopivan Xpert HPV-testin sekä Eksoten laboratorikeskuksen toiminnan ostamisesta kiinnostuneiden organisaatioiden käyttämän HPV-testin, Hologinic Aptima HPV -testin kustannuseroja.
- 3) Selvittää, onko seulontaa kannattavaa laajentaa itse otettavalla HPV-testinäytteellä Etelä-Karjalassa.

#### 5 KOHDUNKAULASYÖVÄN SEULONNAN KUSTANNUKSET

Kohdunkaulan syövän seulontaa ajatellessa kustannuksia syntyy terveydenhuollon organisaatiolle näytteenoton materiaalikustannuksista, näytteen ottamisesta, näytteen käsittelystä ja siihen liittyvistä materiaaleista ja laitteista, näytteen tutkimisesta, henkilökunnan perehdytyksen ajan palkkamenoista sekä kolposkopian kustannuksista. Näytteiden tutkimisen osalta suurimmat perehdytyksen kustannukset ovat tulleet lähivuosina Eksotessa esitarkastajien perehdytyksestä. Asiakkaan kustannuksiksi syntyy liikkumiskulut näytteenottoon sekä muihin tutkimuksiin sekä mahdolliset töistä poissaolon kustannukset. Lisäksi asiakkaan kustannuksia voi olla lukematon määrä. Asiakkaan kustannusten laajuuden ja hallitsemattoman käsittelyn vuoksi asiakkaan kustannuksia ei huomioida tässä opinnäytetyössä.

##### 5.1 Irtosolunäytteinä tutkittavien joukkotarkastusnäytteiden kustannuksia

Eksotessa tutkittavan joukkotarkastusnäytteen tutkimushinta oli 32 € ja näytteenoton 15 €. Nämä hinnat olivat voimassa 30.12.2019 saakka. (Tujula 2019.) Hinta Irtosolunäytteen tutkimuksesta johtuvat kustannukset koostuvat näytteenottovälineistä (spekula, lasi, lastain, harja, fiksatiivi), näytteenottotilanteeseen liittyvistä kustannuksista (tila, näytteenottotuoli, näytteenottaja), kuljetus- ja postituskustannuksia (näytteet, kutsut, vastaukset), näytteenvalmistuskustannuksista (laboratorihenkilökunta ja -tila, värjäysautomaatti, värjäyksen reagenssit ja värit, peittely) sekä

näytteen tutkimuskustannuksista (esitarkastaja, patologi, toimistohenkilökunta).  
Joukkotarkastusnäytteiden vastaukset on luvattu lähettää postitse asiakkaille kuukauden sisällä.  
Joukkotarkastusnäytteen tutkimushinta on hieman alhaisempi kuin ns. diagnostisen gynekologisen irtosolunäytteen.

Etelä-Karjalan joukkoseulonnan vuoden 2016 näytemäärien perusteella laskettuna tarkastettujen irtosolunäytteiden hinnaksi on tullut 190 068 €. Koko kohdeväestön tutkiminen olisi kustantanut 259 111 €. Näin ollen voitaisiin katsoa, että säästöä osallistumattomien osalta on tullut 69 043 €. Todellista säästöä ei välttämättä ole kuitenkaan syntynyt, jos tutkimattomien joukossa on ollut syöpiä tai syövän esiasteita, jotka hoitamattomina saattavat kehittyä syöväksi. Kokonaisuutena syövän hoitoon liittyy varsinaisten hoitokustannusten lisäksi myös muut yhteiskunnalliset kustannukset, kuten kustannukset työnantajalle sekä sairastuneet elämänlaatuun liittyvät kustannukset.

Esitarkastajan perehdyttäminen kestää karkeasti arvioituna vuoden. Kyseessä on erittäin pitkä perehdytysjakso, joka sisältää gynekologisten näytteiden lisäksi myös muut esitarkastettavat näytteet, kuten virtsan sekä ohutneulabiopsianäytteiden tutkimuksen sekä useat muut erilaiset tutkittavat näytteet. Vuoden perehdytyksen aikaiset esitarkastajan tehtäväkohtaiset palkka-ansiot ovat vähintään 2366,39 euroa, mikä on TVA-tason A palkka (Eksote 2018). Veronmaksajain Keskusliitto ry on laskenut, että palkansaajan palkan nettopalkan ollessa 2 163,91 euroa (brutto 300 euroa), työnantajan palkkakustannus 3 623,70 euroa. Suomen palkanlaskenta Oy:n sivustolla kerrotaan, että bruttopalkan päälle lisätään noin 25 % työnantajan lisäkuluja. Näin ollen voidaan laskea arviota työntekijän kustannuksista työnantajalle, jotka ovat 35 495,85 euroa. Jos taas henkilön TVA-taso on B, niin työnantajan palkkakustannukset yltyvät hieman yli 40 000 euroon. Eksoten patologian laboratoriossa on perehdytetty viimeisen viiden vuoden aikana kaksi esitarkastajaa ja seuraavan viiden vuoden aikana perehdytettäväksi tulee ainakin yksi esitarkastaja. Toki tässä oletuksena on, että toiminta pysyy samankaltaisena sytologisten näytteiden esitarkastuksen suhteen. Mahdollinen patologin perehdyttäminen olisi vielä paljon suurempi kustannus.

## 5.2 HPV-testien tutkimukseen liittyviä kustannuksia

Eksoten laboratoriokeskuksessa, mikrobiologian laboratoriossa on GeneXpert -analyysointilaitteisto, jolla tehdään tällä hetkellä esimerkiksi influenssa, norovirus, clostridium ja klamydia/tippuri -tutkimuksia. GeneXpert-analyysointilaitteistolle on olemassa oma Xpert HPV-testi, mutta testi ei ole käytössä Eksotessa. Analyysointilaitteisto on hankittu Eksoten omaksi vuonna 2013. (Yrjänheikki 2019.) GeneXpertin käyttöikä ei voi arvioida yleisiin laitteiden käyttöikä arvioivien menetelmin, koska analyysointilaitteisto on käytännössä muovinen kuori, jonka sisällä jokainen ajomodyyli on itsenäisesti toimiva ja vaihdettavissa. Eksoten 16-runkoisessa laitteessa on vielä kuusi moduulipaikkaa vapaana. (Huotari 2019.)

GeneXpert -analyysointilaitteistolla tehtävä Xpert HPV -testi maksaa noin 30 €. Lisäksi testin kustannukseen pitää vielä lisätä noin kahden euron hintaiset näytteenottovälineet. Xpert HPV-testin näyte otetaan

ThinPrep -nestesytologiapulloon, mistä on mahdollista tehdä patologian laboratoriossa nestepapamenetelmällä irtosolunäyte lasille. (Huotari 2019.) Xpert-testi on erittäin kallis. Testi soveltuu paremmin yksittäisten tai kiireellisten näytteiden testaamiseen. (Auvinen 2019.) Voidaan siten katsoa, että Xpert -testi ei ole kustannuksiltaan kannattava joukkoseulontanäytteiden tutkimiseen, koska pelkän testin kustannukset ovat saman verran kuin irtosolunäytteen tutkimisen kustannukset kokonaisuudessaan tällä hetkellä. Xpert HPV -testiä ei ole validoitu HPV vagina- eli omanäytteenottoon (Huotari 2019).

Suomessa seulonnassa käytettävät HPV-testit ovat hinnaltaan enintään noin 10 €. HPV-testejä tehdään suuren kapasiteetin täysautomaatiolaitteistoilla, kuten Hologic Panther-laitteistolla tai Abbottilla. Esimerkiksi Panther tutkii näyteputken sellaisenaan eli laite pipetoi näytteen korkin läpi. Pantherilla on mahdollista tutkia omanäytteenottona otettavia vaginanäytteitä. (Huotari 2019.) Tällä hetkellä Eksoten kanssa yhteistyötä tekevilla tahoilla, kuten Huslabissa ja Synlabissa (Yhtyneet Medix Laboratoriot Oy:ssä) on käytössään Hologin Panther, joten opinnäytetyössä keskitytään kyseisellä laitteella tehtävään HPV-testaukseen. Huslabissa käytössä oleva testi on Hologin Aptima HPV -testi (Auvinen 2019), joka kohdentaa HPV-mRA:ta (Hologic 2019).

Panther maksaa omaksi ostettuna noin 130 000 €. Laite on mahdollista hankkia myös käyttökorvaussopimuksella, mutta testien vähimmäismäärän tulee olla noin 10 000. Vaikka kaikki joukkoseulontaan kutsutut (keskimäärin noin 5700) osallistuisi, niin näytemäärä laitteella jäisi liian alhaiseksi, jotta se olisi kannattavaa. Laitteella voi tehdä HPV-testin lisäksi myös muita tutkimuksia. Panther Fusion on kaksi kertaa kalliimpi laite kuin Panther, ja siinä kustannustehokkuuden vuoksi vaadittava testimäärä on 15 000. (Huotari 2019.)

Pantherilla ei voida tehdä kaikkia GeneXpertillä tällä hetkellä tehtäviä tutkimuksia, eikä Panther Fusion ole kannattava Eksoten näytemäärille. Siten Panther olisi näistä laitteista sopivampi Eksotelle. Tässä vaiheessa en voi kuitenkaan saada käyttökorvaussopimuksen hintatietoja laitteelle, koska kyseessä on opinnäytetyö eikä virallinen tarjouspyyntö (Huotari 2019). Käyttökorvaussopimus saattaisi olla kannattavampi, mutta se jää tämän opinnäytetyön osalta selvittämättä. Eksote päätyi myös myymään laboratorio- ja kuvantamispalveluita tuottavat yksikkönsä, joten laitehankinta tuskin tulee kyseeseen tällä hetkellä.

Ostopalveluna tehtävien joukkoseulonta HPV-testien hintoja kyseltiin kevään 2019 aikana Huslabista, Fimlabista ja Synlabista (Yhtyneet Medix Laboratoriot), koska nämä organisaatiot olivat kiinnostuneita Eksoten laboratorion ostamisesta tai yhdistämisestä omaan organisaatioonsa tammikuussa 2019. Hintatietoja ei kuitenkaan luovutettu opinnäytetyötä varten kuin Huslabista vuoden 2019 osalta. Tässä syynä on varmasti se, että lopullisena ratkaisuna oli yhdistää Eksoten laboratoriot ja kuvantaminen Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriin (HUS) 31.12.2019 alkaen. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin tutkimuksena seulontana tehtävä HPV-testi on maksanut vuonna 2019 11,50 euroa (Ojala 2019).

Allan Wilsonin esityksen (2019) mukaan HPV-seulonta vaikuttaa kolposkopioiden määrään erityisesti ensimmäisen vuoden aikana. Seulonnan algoritmin valinta ja valittu HPV-seulontamenetelmä vaikuttavat kolposkopioiden tarpeeseen. (Wilson 2019.)

## 6 TULOKSET

Tuloksissa käsitellään HPV-testin kannattavuutta papakokeeseen nähden, kahden eri HPV-testausmenetelmän kustannuksia sekä otetaan kantaa omanäytteenoton kannattavuuteen. Kustannustietojen saaminen opinnäytetyötä varten oli haastavaa, joten aivan uusimpia hintatietoja ei ole opinnäytetyöhön saatavilla. Hintatiedot pohjautuvat vuoden 2019 hintoihin.

### 6.1 HPV-testin kannattavuus nykyiseen menetelmään nähden

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportin (2011) mukaan nykyisen käytännön mukainen seulonta on seulontasuositukseen nähden erittäin kallista ja HPV-testauksen lisääminen 35-vuotiaista alkaen on kustannusvaikuttavaa.

Seulontatutkimuksen hinta ilman näytteenottokustannuksia on Eksoten alueella ollut 30.12.2019 asti 32 euroa. Sen sijaan Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä seulontatutkimus HPV-testinä on maksanut vuonna 2019 11,50 euroa. Koska HPV-tutkimus on tutkimusten perusteella herkempi ja siten varteenotettavampi tutkimusmenetelmä, voidaan laskea, että HPV-testauksella (HUS) jokainen tutkimus olisi ollut vuonna 2019 20,50 euroa papakoetta halvempi. Tähän opinnäytetyöhön ei ole vielä saatavilla tietoa, miten paljon HPV-testaus lisää kolposkopioiden määriä. Kolposkopioiden määrän lisääminen nostaa kokonaiskustannuksia.

### 6.2 Xpert HPV-testin ja Hologinic Aptima HPV -testin kustannukset

Xpert HPV-testi on liian kallis valittavaksi kohdunkaulan syövän joukkoseulontaan Etelä-Karjalassa, vaikka Eksoten mikrobiologian laboratoriossa on testiä tekevä laite, GeneXpert omaksi ostettuna. Xpert HPV -testi maksaa yli 30 euroa näytteenottovälineineen eli vähintään saman verran kuin tällä hetkellä tehtävä irtosolunäytetutkimus maksaa (32 euroa). Sen sijaan Hologinic Aptima HPV -testi olisi seulontaan sopiva, koska testi maksaa enimmillään Suomessa 10 euroa. Kyseinen hinta sisältää näytteenottovälineet. (Huotari 2019.)

Aptima HPV -testiä tekevä laite Hologinic Panther maksaisi omaksi ostettuna 130 000 euroa, mutta sen kannattava käyttö vaatisi tutkimusten (*Chlamydia trachomatis* ja *Neisseria gonorrhoeae*) siirtämistä GeneXpert-analysaattorilta. Tämä taas osaltaan tekisi GeneXpert-laitteesta kannattamattomamman.

Jos kuitenkin lasketaan, että Hologinic Panther laitehankinta tehtäisiin Eksoteen. Vuosien 2013–2016 kohdeväestön määrän keskiarvolla (5639) laskettuna koko kohdeväestön tutkiminen irtosolunäytteillä ilman näytteenottomaksua (sama laskutetaan myös laboratoriossa otetuista HPV-

testeistä) kustantaa 180 448 euroa ( $5639 \times 32$  euroa). Kokonaissumma on laskettu koko kohdeväestöllä, koska samalla huomioidaan omanäytteenottona otettava HPV-testi. Aptima HPV-testi maksaa enimmillään Suomessa 10 euroa (Huotari 2019), joten sillä laskettuna hinnaksi tulee 56 390 euroa ( $5639 \times 10$  euroa). Tämä hinta ei kuitenkaan sisällä näytteen teon kustannuksia, joten vaikka hinta tuplataisiin, niin silloinkin se on vain 67 668 euroa ( $5639 \times 20$  euroa). Toisaalta omanäytteenottona otettavista näytteistä ei perittäisi 15 euron näytteenottomaksua. Jos laitteen hankintahinta jaetaan Aptima HPV -testin hinnalla, johon on lisätty 10 euroa muita kustannuksia, niin laite on maksettu 1,92 vuodessa ( $130\,000$  euroa /  $67\,668$  euroa). Tämän jälkeen laite seulonnan menetelmän vaihdosta aiheutuvat kustannukset ovat säästöä.

Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin laboratoriossa (HUSLAB) vuonna 2019 seulontana tehtävä HPV-testi on maksanut 11,50 euroa. Tutkimusta on tehty alihintaisesti, milloin hinta ei ole kattanut kaikkia kustannuksia. (Ojala 2019.) Hinnan korotustietoa ei ole vielä saatavilla.

Koko kohdeväestöllä laskelmien tekeminen on kuitenkin hyvin teoreettista, koska koko kohde väestö tuskin osallistuu seulontaan, vaikka määrä saattaa omanäytteenoton kautta lisääntyä nykyisestä tutkittujen määrästä. 2012 Ranskassa tehdyn tutkimuksen perusteella kuitenkin 22,5 % osallistumattomista otti osaa seulontaan omanäytteenotolla (Haguenoer, Sengchanh, ym. 2014). Keskimääräinen tutkittujen näytteiden määrä on vuosien 2013–2016 väliltä 4117 näytettä. Jos lasketaan ranskalaisen tutkimuksen perusteella, kuinka moni voisi osallistua omanäytteenoton kautta, niin lukumäärä on 343 ( $1525 \times 0,225$ ). Näin ollen tehtävien HPV-testien määrä voisi olla 4460 ( $4117 + 343$ ) HPV-testiä, kun lasketaan edellä mainittujen vuosien keskiarvolla. Tällöin Aptima HPV -testin tekeminen maksaisi 10 euron lisäkustannuksilla laskettuna 89 200 euroa ( $4460 \times 20$  euroa). Siten nykyiseen menetelmään verrattuna säästöä tulisi tällä irtosolunäytteinä tutkittuihin verrattuna 91 248 euroa ( $180\,448$  euroa –  $89\,200$  euroa). Tällä laskentamallilla Hologinix Panther tulisi maksettua nykyisiin kustannuksiin verrattuna 1,42 vuodessa ( $130\,000 / 91\,248$ ) eikä tällä ajalla syntyisi säästöä.

Eksoten laboratoriokeskuksen myyntiä ja Immunodiagnosticin ilmoittaman minimitestimäärää (10 000 testiä) ajatellen laitehankinta Etelä-Karjalaan ei ole kannattavaa. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) tehtynä seulontatesti on maksanut 11,50 euroa vuonna 2019. Tällä hinnalla laskettuna vuoden 2017 tehtyjen tutkimusten (3983) kokonaiskustannukseksi olisi tullut 45 804,5 euroa (ks. taulukko 8). Tällöin seulonnassa säästöjä tulisi tullut 81 651,5 euroa nykyiseen menetelmään verrattuna. Nykyisellä HUS:in HPV-testihinnalla voitaisiin siten testata koko kutsuttu väestö noin yli 65 000 euroa edullisemmin vuoden 2017 tarkastettujen määrällä laskettuna. Summat ovat kuitenkin viitteellisiä, kun tiedossa ei ole suunnitellun hinnan korotuksen määrää HPV-testille eikä papakokeen hinta ole enää yhtä korkea kuin silloin kun Etelä-Karjalan laboratoriot kuuluivat Eksotelle. Nykyistä HUS:in hintaa ei voida kuitenkaan julkistaa, koska siihen ei ole lupaa. Tiedossa ei myöskään ole sitä, että sisältäkö positiivisen HPV-tuloksen jälkeinen papatutkimus hintaan.

Taulukko 8. Vuonna 2017 Etelä-Karjalassa kohdunkaulasyövän seulontaan kutsuttuja oli 5407. Näistä tarkastettuja (tutkittuja) oli 3983 ja tarkastamattomia 1421. (Suomen Syöpärekisteri 2019.)

Laajemman kokonaisuuden hahmottamiseksi mukaan on laskettu vuosien 2013–2016 tarkastettujen (16 434) kustannukset (Suomen Syöpärekisteri 2019). Summat eivät olisi kuitenkaan todellisia säästöjä, koska HUS:lla ei ole ollut käytössä HPV-testausta näiden vuosien ajalla eikä papakoe ole samanhintainen kuin vuonna 2019 oli Eksotessa. Laskelmissa ei ole huomioitu näytteenotokustannuksia. Oletuksena on, että molempien tutkimusmenetelmien kohdalla näytteenotto olisi saman hintaista.

<b>TUTKIMUS</b>	<b>HINTA/TUTK.</b>	<b>2017 KAIKKI KUTSUTUT</b>	<b>2017 TARKASTETUT</b>	<b>2013–2016 TARKASTETUT</b>
<b>PAPA-KOE</b>	32 euroa	173 024 euroa	127 456 euroa	525 888 euroa
<b>HPV-TESTI (HUS)</b>	11,5 euroa	62 180,5 euroa	45 804,5 euroa	188 991 euroa
<b>EROTUS</b>	20,5 euroa	110 843,5 euroa	81 651,5 euroa	336 897 euroa

Taulukossa 8 on vertailtu eri menetelmien kustannuksia ilman jatkotutkimuksia. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä positiivisen HPV-testituloksen jälkeen tutkitaan papakoe (Auvinen 2019). Tiedossa ei ole sitä asiaa, että kuuluuko jatkotutkimuksena tehty papa-koe seulontahintaan. Taulukossa 9 on laskettu kustannusarviota papakokeille positiivisen HPV-tuloksen saaneiden kohdalla, jos tutkimus laskutetaan HPV-testiseulonnan lisäksi. Taulukossa on laskennassa käytetty oletusta, että kaikki jatkotutkimuksiin ja riskiryhmäsuosituksen saaneet olisivat HPV-positiivista. Tämä on vain laskennallinen oletus, koska HPV-positiivisuutta ei ole todennettu opinnäytetyötä varten.

Taulukko 9. Viitteellinen arvio positiivisen HPV-testituloksen jälkeisten papakokeiden kustannuksista vuoden 2017 sekä vuosien 2013–2016 jatkotutkimuksiin lähetteen saaneiden ja riskiryhmään suosituksen saaneiden osalta. Jatkotutkimuksiin lähetteen ja riskisuosituksen saaneiden lukumäärät on kerätty Suomen Syöpärekisterin (2019) tiedotteesta.

	<b>LÄHETE JATKOTUTKIMUKSIIN</b>	<b>SUOSITUS RISKIRYHMÄÄN</b>	<b>YHTEENSÄ</b>	<b>PAPAKOE, 32 EUROA</b>
<b>2017</b>	28	178	206	6 592 euroa
<b>2013–2016</b>	107	1 000	1 107	35 424 euroa

Laskelmien perusteella voidaan olettaa, että testauksen lisäksi tehtävät papakokeet eivät nosta kustannuksia merkittävästi.

### 6.3 Omanäytteenottona tehtävän HPV-testauksen kannattavuus

Opinnäytetyöhön ei ollut saatavilla kannattavuustietoja kohdunkaulasyövän seulonnassa käytettävästä omanäytteenottona otettavasta HPV-näytteestä. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirissä (HUS) käytössä oleva Aptima HPV-testi (Auvinen 2019) soveltuu

omanäytteenottoon (Huotari 2019), joten voidaan olettaa, että vuoden 2019 tutkimushintatieto on sama kuin laboratoriossa otetun näytteen hinta. Edellä esitettyjen kustannusarvioiden perustella omanäytteenotto ei toisi lisäkustannuksia, kun tarkastellaan kokonaiskustannuksia tutkimusmenetelmän vaihdoksen osalta kohdunkaulan syövän seulonnassa. Arvio perustuu siihen, että asiakkaan tulee olla halukas ottamaan näyte ja lähettämään se laboratorioon.

Suomen syöpärekisterin julkaiseman kohdunkaulasyövän seulontatilaston (2013–2017) mukaan vuonna 2017 seulontaan jätti osallistumatta 1424 kutsuttua naista. Vuosien 2013–2017 osallistumattomien (seulontatilaston mukaan tutkimattomien) vuosittainen keskiarvo on 1506 naista. Näin ollen vuosittaiseksi kustannukseksi kohdunkaulasyövän seulonnan ulkopuolelle jäävien tutkimisesta omanäytteenottona on HUS:in vuoden 2019 hintatiedolla (Ojala 2019) enimmillään 17 319 euroa (1506 x 11,50 euroa). Ranskalaisen tutkimuksen (2012) mukaan kuitenkin 22,5 % seulonnan väliin jättäneistä osallistui seulontaan omanäytteenoton kautta (Haguenoer, Sengchanh, ym. 2014), joten kohdennetulla näytteenottotarvikkeiden lähettämällä kustannukset jäävät oletettavasti halvemmaksi. Vuoden 2019 hintatiedoilla tutkimusmenetelmien hintaerotukseksi tulee 336 897 euroa (taulukko 8). Näin ollen omanäytteenotto ei ainakaan nostaisi kustannuksia.

## 7 POHDINTA

### 7.1 Eettisyyden arviointi

Tiedon lisääminen diagnostiikkaa koskien kuuluu lääketieteellisen tutkimuksen piiriin. Tutkimuksessa tulee noudattaa tutkimuslain (488/1999), biopankkilain (688/2012) ja kudoslain (101/2001) vaatimuksia sekä tehdä eettinen arviointi. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta.) Opinnäytetyössä ei ole hyödynnetty Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystieteiden (Eksote) potilastiedostoja. Näin ollen tutkimuksessa ei ole käsitelty henkilötietoja. Kaikki Etelä-Karjalaa koskeva kohdunkaulan syövän seulontaa koskeva aineisto on kerätty Suomen Syöpärekisterin (2019) julkistamasta aineistosta, mikä on kaikkien saatavilla. Näin olleen tutkittavia ihmisiä ei ole vahingoitettu eikä tutkittaville ole aiheutunut haittaa.

### 7.2 Luotettavuuden arviointi

Opinnäytetyön tuloksiin käytetty materiaali on saatu luotettavista tahoista. Suurin osa materiaaleista on kerätty arvostettujen tahojen julkaisuista tai organisaatioiden edustajilta. Kaikissa sähköpostitiedusteluissa on ilmaistu, että kysely tehdään opinnäytetyötä varten. Keskusteluissa on varmennettu, että annetut tiedot saa julkaista opinnäytetyössä. Opinnäytetyössä esitetty tutkimusaineisto on haettu PubMed-tietokannasta, mikä on lääketieteen suurin tietokanta.

Opinnäytetyötä varten ei ollut saatavilla kaikkein uusinta tai tarkinta tietoa hintoihin liittyen. Opinnäytetyö antaa kuitenkin suuntaa säästölle, joka kohdunkaulasyövän tutkimusmenetelmän vaihtaminen voisi saada aikaan. HPV-testauksen kustannukset ovat opinnäytetyöhön kerätyn materiaalin perusteella Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiristä ostettuna nykyistä menetelmää



edullisempaa. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiriltä saatu hinta on ollut voimassa 2019. Papakokeen hinta ei myöskään ole enää samalla tasolla kuin 2019, mutta se on korkeampi kuin HPV-testin seulontahinta on. Näin ollen tutkimusten hintaerot eivät ole tällä hetkellä samanlaiset kuin opinnäytetyössä on esitetty, joten tiedot ovat suuntaa antavia.

### 7.3 Tulosten hyödynnettävyys

Tämä opinnäytetyö on tietääkseni ensimmäinen Etelä-Karjalan alueelle tehty selvitys kohdunkaulan syövän seulonnan kehittämiseksi. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) suosittelee kehittämään seulontaa HPV-testaukseen pohjautuvaksi papaseulontaa vähentämällä. Lisäksi THL suosittelee, että seulonnan ulkopuolisia papakokeita vähennettäisiin. Suunnitteilla on, että nämä tutkimukset poistetaan sairausvakuutuskorvauksen piiristä. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011.) Seulontamenetelmän vaihtamisen kustannusvaikuttavuutta voidaan kuitenkin tarkastella vasta, kun saatavilla on tarpeeksi aineistoa menetelmien vertailuun ja niiden aiheuttamien tutkimus- ja hoitokustannusten hintatietoja on saatavilla. Lisäksi on huomioitava HPV-rokotusohjelman tuomat vaikutukset sairastuvuuteen ja seulontakäytänteisiin.

Kannattavan ja kilpailukykyisen sosiaali- ja terveydenhuollon organisaation tulee toimia innovatiivisesti eli oppivana organisaationa. Tällöin ympäristön terveys- ja palvelutarpeita arvioidaan jatkuvasti. Tuotantoprosessit uudistuvat niin, että asiakkaiden tarvitsemat palvelut, hoidot ja tutkimukset ovat aiempaa tehokkaampia, parempia ja osuvampia. Tällöin terveydenhuollon kehittäminen vaatii aiempaa enemmän henkilöitä, jotka pystyvät tulkitsemaan toimintaympäristön tarpeita. Terveyspalvelut muuttuvat jatkuvasti laadullisesti ja määrällisesti. Muutoksessa ovat mukana myös kysyntätarpeet, hoitomenetelmät ja -käytännöt. (Miettinen 2005: 260–261, 266.)

Suomessa väestön ikärakenne muuttuu niin, että vanhuksia on enemmän, minkä myötä iän tuomat sairaudet lisääntyvät. Tämä merkitsee sosiaali- ja terveyspalvelumenojen nousua, jos palveluiden tuottavuutta ei saada parannettua organisoinnin ja tuotantotapojen uudistuksen kautta. Sosiaali- ja terveyspolitiikan strategiassa, Sosiaalisesti kestävä Suomi 2020, kerrotaan Suomen laatineen kansallisen suunnitelman, jonka tarkoituksena on vähentää hyvinvointi- ja terveyseroja. Tarkoitus on parantaa ensisijaisesti pienituloisten, syrjäytyneiden ja pitkittyneessä köyhyydessä elävien sekä työttömien asemaa ja vähentää lapsiperheiden köyhyyttä. Näiden tavoitteiden saavuttamiseksi on tärkeää taata riittävä perusturva sekä kohdentaa palvelut mahdollisimman hyvin. Palveluiden lähtökohtana on saavutettavuus, yhdenvertaisuus, vaikuttavuus ja asiakaskeskeinen palvelu. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2010.)

Aktiivisen sosiaali- ja terveydenhuollon palveluita käyttävän kansalaisen tunnusmerkkejä ovat vastuullisuus, mahdollisuus valita palveluita ja mahdollisuus vaikuttaa järjestelmien kehittämiseen ja itseä koskeviin päätöksiin. Uudet normit ja niiden tulkinta edellyttävät kuitenkin enenevässä määrin aktiivisuuden vaatimuksia potilaille. Nykyään ei riitä pelkkä suostumuksen antaminen, vaan potilaan

tulisi osallistua aktiivisemmin hoitoonsa ja tehdä valintoja. (Niemelä, Kokkinen, ym. 2015: 133–135.) Yksin potilas voi päättää ainoastaan kieltäytymisestä, mutta silloinkin mahdollisuuksien mukaan häntä tulisi hoitaa yhteisteisymmärryksessä muilla lääketieteellisesti hyväksyttävillä tavoilla (Laki potilaan asemasta ja oikeuksista, 6 §). Tarvittaessa on myös laadittava potilaan tutkimista, hoitoa ja lääketieteellistä kuntoutusta koskevat suunnitelmat yhteisymmärryksessä asiakkaan kanssa. Kaikilla kuntalaisilla ei voi kuitenkaan olla mahdollisuutta vaikuttaa kaikkiin päätöksiin palveluiden kehittämisestä. (Niemelä, Kokkinen, ym. 2015: 135, 137.) Siten yksi vaihtoehto on tutkia kehittämisvaihtoehtoja, kuten omanäytteenoton mahdollistamista. Tämän voisi mahdollisesti tehdä esimerkiksi Australiassa tehdyn tutkimuksen tapaan puhelinhaastatteluna. Toki haastattelun yhteydessä tulisi ilmetä selkeästi, että kyseessä on HPV-testinäyte, joka otetaan omanäytteenottona vaginasta eikä se ole sama asia kuin papanäyte. Haastattelussa tulisi myös tuoda julki, että ammattilaisen ottama näyte on varmuudella otettu oikeasta paikasta eli kohdunsuulta, mutta omanäytteenotto voisi olla vaihtoehto, jolla voisi osallistua seulontaan, jos perinteinen tutkimusmenetelmä ei jostain syystä ole mahdollista.

Kohdunkaulan joukkoseulonta on osa terveystalvueluita, joita on aika kehittää. Tavoitettavuutta, tehokkuutta ja tuottavuutta tulisi parantaa. Sosiaalisesti kestävä Suomi 2020 viittaa, että asiakkaan tulisi saada ajantasaista ja puolueetonta tietoa hoitovaihtoehtoista ja palveluiden tarjoajista. Tällöin asiakkaan kyky kantaa vastuuta omasta terveydestään sekä hyvinvoinnistaan paranee. Kohdunkaulasyövän seulonnan tavoitettavuutta sekä tuottavuutta olisi mahdollista parantaa HPV-testauksen keinoin, mihin voi yhdistää mahdollisuuden omanäytteenotosta. Seulonnan järjestämisen rakenne tulisi miettiä uudelleen, mutta se vaatii ensin työn alla olevat muutokset lainsäädäntöön. Tällä hetkellä valtioneuvoston asetus seulonnasta (339/2011) määrittelee, että seulontaväli on viisi vuotta. Tulevaisuudessa seulonnan sekä rokotusohjelman tuoman tehokkuuden myötä seulontaväliin voinee tulla muutosta. Myös paine seulontaiän nostamiseen vähintään 65-vuotiaisiin asti on kasvanut, koska nykyisen seulontaohjelman loppuessa 60-vuotiaana, syövän ilmaantuvuus alkaa uudelleen lisääntymään. (Salo 2017.)

Kohdunkaulan syövän joukkoseulonnan suunnittelussa tulisi kaiken kaikkiaan ottaa huomioon muuttuvat tutkimusmenetelmät, väestön ikäjakauma sekä rokotusohjelma. Välttämättä sama seulontakäytäntö ei ole kaikille ikäryhmille sopivin eikä seulontaa aina kannata lopettaa yleisesti ilmoitettuun ikään. (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011.) Seulontaohjelman suunnittelussa olisi hyvä ottaa myös huomioon toistuvasti HPV-negatiiviset. Nykyisellä tiedolla, voidaan sanoa, että kohdunkaulan syöpää ei synny ilman ihmisen papilloomavirusta, ja kohdunkaulan syöpä kehittyy suhteellisen pitkällä aikavälillä. Tällaisten henkilöiden seulontaa voisi mahdollisesti harventaa, jolloin kustannuksia voisi siirtää esimerkiksi HPV-positiivisten 65-vuotiaiden jatkotutkimuksiin. Myös menetelmän valinnassa voisi olla vaihtelevuutta. Esimerkiksi Huslabissa tutkitaan vuoden 2019 alusta lähtien HPV-testauksella 30 vuotta täyttäneet. Helsingissä seulontaan osallistuu myös 25-vuotiaat, mutta heillä tutkimusmenetelmänä on irtosolututkimus. Oletuksena on, että tässä ikäryhmässä on runsaasti HPV-positiivisia, joiden infektiot yleisesti paranevat itseksään. (Huslab

2018.) Näin voidaan välttää terveydenhuoltoa turhaan rasittavat jatkotutkimukset. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2011).

Seulonnan suunnittelussa tulisi myös huomioida, otetaanko laboratoriossa otetun HPV-testin lisäksi irtosolunäyte. Lisäksi toiminnassa on mietittävä, miten lasien kanssa toimitaan. Värjätäänkö ne esimerkiksi vasta, kun HPV-testistä on tullut positiivinen tulos? Nykyisin Eksotessa käytössä olevaa irtosolunäytettä ei voi käyttää kaksoisimmunovärjäykseen, mutta HPV-näyteastiasta voi tehdä nestesyttologisen valmisteen. Tähän tarvitaan oma laite, jolloin lasit kannattanee tehdä vasta, kun positiivinen HPV-testituloks on tullut. Etelä-Karjalan laboratoriokeskuksessa ei ole laitetta, jolla voi tehdä nestesyttologiaa.

Etelä-Karjalan kuntien sosiaali- ja terveystaluiden menot eivät kestä kuin hyvin maltillista kasvua. Eksoten ja kuntien tulee siten päästä yksimielisyyteen palveluverkostaan. Eksoten samanlaisena jatkuva toiminta tekisi kuntien tulevaisuudesta erittäin haastavaa. (Eksote 2018.) Mahdollista on, että Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymän taloustilanne tulee jatkossa edellyttämään palvelujärjestelmän keskittämistä (Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä), mikä voi tarkoittaa myös laboratorioiden näytteenottopisteiden vähentymistä. Laboratorioiden vähentymisen puolestaan tarkoittaa näytteenottopisteiden vähentymistä, mikä tietää osalle kuntalaisia muuttuvia ja pidentyviä matkoja näytteenottopisteille. Kuntalaisten matkustusaineita voisi siten vähentää omanäytteenottona tapahtuvalla toiminnalla.

Harkittavaksi jää vain omanäytteenoton suunnittelu ja toteutus. Huslabin tiedotteen mukaan henkilöille lähetetään omanäytteenottoa koskeva kutsu, jonka jälkeen naiset ilmoittautuvat sähköisesti tai puhelimitse. Tämän jälkeen omanäytteenottopakkaus postitetaan asiakkaille tai he voivat hakea pakkauksen kahdesta eri Huslabin toimipisteestä. (Huslab 2018.) Näytepakkaus voidaan ilmeisesti postittaa tutkivaan laboratorioon. Tämä malli on siitä hyvä, että testipakkauksia ei lähetetä turhaan henkilöille, jotka eivät palauta näytettä. Näytteenoton jälkeen näytettä tulee säilyttää huoneenlämmössä (+2 - + 30 °C), ja se pitää myös lähettää 60 vuorokauden sisällä huoneenlämmössä (Yhtyneet Medix laboratoriot 2019). Jos postitus ei onnistu huoneenlämmössä, niin siinä tapauksena toisena vaihtoehtona voitaisiin pitää Eksoten jollekin toimipisteelle toimittamista. Näytteen säilyvyysaika voisi antaa kuitenkin ainakin kaksi viikkoa väljyyttä näytteen palauttamiseen. Tutkivaan laboratorioon näytteen lähetys riippuu, missä näytteet tutkitaan.

Kohdunkaulan joukkoseulonnessa on lupaava tekniikka, jolla voidaan tavoittaa naisia, jotka eivät ole perinteisesti osallistuneet tai eivät ole osallistuneet riittäväällä taajuudella irtosolunäytteinä kerättävään seulontaan (Mullins, Scalzo ja Sultana 2014, Haguenoer, Sengchanh, ym. 2014). Ranskalaisen tutkimuksen (2012) mukaan kuitenkin 22,5 % seulonnan väliin jättäneistä osallistui seulontaan omanäytteenoton kautta (Haguenoer, Sengchanh, ym. 2014). Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin diagnostiikkakeskuksessa on meneillään pilottitutkimuksena HPV-testin

omanäytteenotto, ja varsinaista omanäytteenoton käyttöönottoa mietitään kevään 2019 aikana. (Auvinen 2019). Varsinaisen kannattavuuden tarkastelu omanäytteenottona Etelä-Karjalassa vaatisi kuitenkin pidempiaikaista seurantaakin sekä omanäytteenoton mahdollistamista. Opinnäytetyön aikataulun ja laajuuden vuoksi kannattavuutta ei voida selvittää tarkasti. Tehtyjen tutkimusten ja saatujen tutkimushintojen perusteella omanäytteenotto olisi kuitenkin nähdäkseni varteen otettava vaihtoehto seulontaan tällä hetkellä osallistumattomien seulonnan piiriin mukaan tuomisen keino.

## LÄHTEET

ANTTILA, Ahti, HEINÄVAARA, Sirpa ja SARKEALA, Tytti. Syöpäseulonnat. Syöpäjärjestöt. Verkkojulkaisu. [Viitattu 2019-04-04.] Saatavilla:

<https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/syopaseulonnat/>

ANTTILA, A., KOTANIEMI-TALONEN, L., LEINONEN, M., HAKALA, M., LAURILA, P., TARKKANEN, J., MALILA, N. ja NIEMINEN, P. 2010-1-11. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organized screening programme. The BMJ. Saatavilla:

<http://www.bmj.com/content/340/bmj.c1804.full>

AUVINEN, Eeva 2013-5-16. HPV-testaus. Helsingin yliopisto ja Huslab. [Viitattu 2019-01-07.]

Saatavilla: [https://iap-yhdistysavain-fi-](https://iap-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/60e8f823a95cdea3046cb23db05174a8/1518200183/application/pdf/176097/Gyn_ekol_patol_160513.pdf)

[bin.directo.fi/@Bin/60e8f823a95cdea3046cb23db05174a8/1518200183/application/pdf/176097/Gyn\\_ekol\\_patol\\_160513.pdf](https://iap-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/60e8f823a95cdea3046cb23db05174a8/1518200183/application/pdf/176097/Gyn_ekol_patol_160513.pdf)

AUVINEN, Eeva ja PAAVONEN, Jorma 2010-01-01. Papilloomavirukset. Teoksessa: Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S. ja Vaara, M. (toim.) Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim: Oppiportti.

AUVINEN, Eeva 2019-02-19. Virologian dosentti, laboraattori: HUSLAB. Sähköpostikeskustelu.

BARRE, S., MASSETTI, M., LELEU, H. ja DE BELS, F. 2017-10-6. Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. BMJ Open.

BÜTZOW, Ralf ja STENBÄCK, Frej 2012. Gynekologinen ja varhaislapsuuden patologia. Teoksessa: Mäkinen, M., Carpén, O., Kosma, V-M., Lehto, V-P., Paavonen, T. ja Stenbäck F. (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

CAMPOS, N.G., MVUNDURA, M., JERONIMO, J., HOLME, F., VODICKA, E. ja KIM, J.J. 2017-06-15. Cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening in the public health system in Nicaragua. BMJ Open.

CUZICK, J., CLAVEL, C., PETRY, K-U., MEIJER, C., HOYER, H., RATNAM, S., SZAREWSKI, A., BIREMBAUT, P., KULASINGAM, S., SASIENI, P. ja IFTNER, T. 2006. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. International Journal of Cancer: 119, 1095–1101 (2006). Saatavilla:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21955/epdf>

DELERE, Y., SCHUSTER, M., VARTAZAROWA, E., HÄNSEL, T., HAGEMANN, I., BORCHARDT, S., PERLITZ, H., SCHNEIDER, A., REITER, S. ja KAUFMANN, A.M. 2011-5-19. Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. American society for microbiology: Journal of Clinical Microbiology. [Viitattu 2019-03-30.] Saatavilla: <http://jcm.asm.org/content/49/10/3519.full>

DILLNER, J., REBOLJ, M., BIREMBAUT, P., PETRY, K-U., SZAREWSKI, A., MUNK, C., DE SANJOSE, S., NAUCLER, P., LLOVERAS, B., KJAER, S., CUZICK, J., VAN BALLEGOOIJEN, M., CLAVEL, C. ja IFTNER, T. 2008-10-13. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: join European cohort study. US National Library of Medicine: BMJ Publishing Group. PMC. PubMed.

EKSOTE 2018-12-5. Selvitykset Eksoten strageakaudesta ja kuntien kantokyvystä valmistuivat. Verkkojulkaisu. Eksote. [Viitattu: 2019-03-30.] Saatavilla:

<http://www.eksote.fi/eksote/ajankohtaista/2018/Sivut/Selvitykset-Eksoten-strategiakaudesta-ja-kuntien-kantokyvystä-valmistuivat.aspx>

EKSOTE 2018-12-21. Palkat, TVA-tasojen euromääräiset palkat.

ETELÄ-KARJALAN SOSIAALI- JA TERVEYDENHUOLLON KUNTAYHTYMÄ. Palvelujärjestelmän kehittäminen Etelä-Karjalan sosiaali- ja terveystyöissä – EKSOTEALUE. Loppuraportti. [Viitattu 2020-

1-26.] Saatavilla: <http://www.eksote.fi/eksote/tutkimus-ja-kehittaminen/paattyneet-kehittamishankkeet/Documents/Eksote-alue%20loppuraportti%20liitteineen.pdf>

ETELÄ-KARJALAN SOSIAALI- JA TERVEYSPIIRI. Joukkotarkastukset. Verkkojulkaisu. [Viitattu: 2020-1-26.] Saatavilla: <http://www.eksote.fi/terveyspalvelut/joukkotarkastukset/Sivut/default.aspx>

GRENMAN, Seija ja LEMINEN, Arto 2013-06-27. Kohdunkaulasyövän hoito. Teoksessa: Joensuu, H., Roberts, P.J., Kellokumpu-Lehtinen, P-L., Jyrkkiö, S., Kouri, M. ja Teppo, L. (toim.) Syöpätaudit. Artikkelin tunnus: syt00582 (034.048). © 2018 Kustannus Oy Duodecim: Duodecim Oppiportti.

HAGUENOER, K., SENGCHANH, S., GAUDY-GRAFFIN, C., BOYARD, J., FONTENAY, R., MARRET, H., GOUDEAU, A., PIGNEAUX DE LAROCHE, N., RUSH, E. ja GIRAUDEAU, B. 2014-09-23. Vaginal self-sampling is a cost-effective way to increase participation in a cervical cancer screening programme: a randomised trial. British Journal of Cancer. PubMed.

HOLOGIC 2017. Aptima HPV Assay. Pakkausseloste. [Viitattu 2019-03-29.] Saatavilla: [https://www.hologic.com/sites/default/files/2018-08/AW-12820\\_002\\_01.pdf](https://www.hologic.com/sites/default/files/2018-08/AW-12820_002_01.pdf)

HOLOGIC 2019. Aptima®+ThinPrep® Cervical Health. Yrityksen kotisivu. USA. [Viitattu 2019-03-29.] Saatavilla: <https://www.hologic.com/hologic-products/diagnostic-solutions/aptimathinprep-cervical-health>

HUOTARI, Paula 2019. Immuno Diagnostic Oy. Sähköpostikeskustelu tammi-maaliskuussa 2019.

HUSLAB 2018-10-11. HUSLAB ottaa HPV-testin käyttöön kohdunkaulasyövän seulonnassa. Tiedote. HUS. [Viitattu 2019-03-30.] Saatavilla: [https://www.hus.fi/hus-tietoa/uutishuone/Sivut/HPV-testi\\_seulontaan.aspx](https://www.hus.fi/hus-tietoa/uutishuone/Sivut/HPV-testi_seulontaan.aspx)

IHC World. Papanicolaou Stain (Pap Stain) Protocol. [Viitattu 2020-05-08.] Saatavilla: [https://www.ihcworld.com/\\_protocols/special\\_stains/papanicolaou\\_stain.htm](https://www.ihcworld.com/_protocols/special_stains/papanicolaou_stain.htm)

JANSSON Marianne 2010-4-28. Lääkärilehti. HPV-testi herkempi kuin Papa-koe myös seulonnassa. [Viitattu: 2019-01-22]. Saatavilla: <http://www.laakarilehti.fi/ajassa/ajankohtaista/hpv-testi-herkempi-kuin-papa-koe-myos-seulonnassa/>

KETTUNEN, Pekka 2017. Vaikuttavuuden arviointi sosiaali- ja terveydenhuollon palveluissa. Tutkimusraportteja 2/2017. Turun kaupunki. [Viitattu 2019-03-30.] Saatavilla: [https://www.turku.fi/sites/default/files/atoms/files/tutkimusraportti\\_2-2017.pdf](https://www.turku.fi/sites/default/files/atoms/files/tutkimusraportti_2-2017.pdf)

KLEMI, Pekka ja STENBÄCK, Frej 2012. Gynekologinen irtosolututkimus eli papatutkimus. Teoksessa: Mäkinen, M., Carpén, O., Kosma, V-M., Lehto, V-P., Paavonen, T. ja Stenbäck F. (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

KORPPI, M., LAURI, S. ja MÄNTYRANTA, T. 2004. Näyttöön perustuva terveydenhuolto. Teoksessa: Mäntyranta, T., Elonheimo, O., Mattila, J. ja Viitala, J. (toim.) Terveyspalveluiden suunnittelu. 1. painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim.

KOSS, Leopold (toim.) 2007. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5. painos. Lippincott Williams & Wilkins.

KÄYPÄ HOITO 2016-11-23. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset. Käypä hoito -suositus. Duodecim. [Viitattu 2019-02-12.] Saatavilla: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukset/suositus?id=hoi50049>

LAKI POTILAAN ASEMASTA JA OIKEUKSISTA 17.8.1992/785. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2019-03-30]. Saatavilla: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1992/19920785>

MIETTINEN, Merja 2005. Terveystieteiden innovatiivisuuden esteitä, kannusteita ja mahdollisuuksia. Teoksessa: Vuori, Jari (toim.) Terveys ja johtaminen. Helsinki: WSOY.

MULLINS, R., SCALZO, K. ja SULTANA, F. 2014-10-13. Self-sampling for cervical screening: Could it overcome some of the barriers to the Pap test? Journal of Medical Screening 2014-10-21;21(4):201-6. Pubmed.

- NIEMELÄ, M., KOKKINEN, L., PULKKI, J., SAARINEN, A. ja TYNKKYNEN, L-K. (toim.) 2015. Terveystieteen muutokset. Tampere: Tampereen yliopistopaino Oy – Juvenes Print.
- NIEMINEN, Pekka ja JAKOBSSON, Maija 2019-01-31. Kohdunkaulan syövän seulonta. Naistentaudit ja synnytykset. Artikkelin tunnus njs10303 (003.003). © 2018 Kustannus Oy Duodecim: Duodecim Oppiortti.
- NORDCAN. Tärkeimpiä tilastotietoja lyhyesti, Suomi – Kohdunkaula. [Viitattu 2020-04-13.] Saatavilla: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/FI/StatsFact.asp?cancer=212&country=246>
- OJALA, Kirsi 2019. HUSLAB. Sähköpostikeskustelu lokakuussa 2019.
- PETRY, K.U., BARTH, C., WASEM, J. ja NEUMANN A. 2017-3-19. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual papanicolaou cytology in Germany. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. PubMed.
- PFISTER, H. ja FUCHS, P.G. 1987. Papillomaviruses: particles, genome organisation and proteins. Teoksessa: Syrjänen, K., Gissmann, L. ja Koss, L.G. (toim.) Papillomaviruses and human disease. Berliini: Springer-Verlag.
- RANTANEN, Teemu ja TOIKKO, Timo 2009. Tutkimuksellinen kehittämistoiminta.
- RONCO, G., DILLNER, J., ELFSTRÖM, M. K., TUNESI, S., SNIJDERS, P. J F, ARBYN, M., KITCHENER, H., SEGNAV, N., GILHAM, C., GIORGI-ROSSI, P., BERKHOF, J., PETO, J., MEIJER, C. J L M 2013-11-3. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. The Lancet. Saatavilla: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2962218-7/fulltext>
- SALO, Heini 2017. Economic evaluations in adopting new vaccines in the Finnish national vaccination programme. Helsinki: Department of Health Protection National Institute for Health and Welfare ja Department of Public Health University of Helsinki. Saatavilla: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/175677/Economic.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- SAVONIA 2019. Sosiaali- ja terveysala (ylempi AMK), kehittäminen ja johtaminen, monimuotototeutus. Verkkosivusto: Savonia-ammattikorkeakoulu. [Viitattu 2020-16-2.] Saatavilla: [https://portal.savonia.fi/amk/fi/hakijalle/amk-ja-yamk-tutkinnot/syksyn-yhteishaku/sosiaali-ja-terveysala-ylempi-amk-kehittaminen-ja?gclid=Cj0KCQiA7aPyBRChARIsAJfWCgLoDedY9n5X5SszS20K4lxIXTegUG32h1Xg\\_2ohB5Yd2sY6xSMoELnkaAjXqEALw\\_wcB](https://portal.savonia.fi/amk/fi/hakijalle/amk-ja-yamk-tutkinnot/syksyn-yhteishaku/sosiaali-ja-terveysala-ylempi-amk-kehittaminen-ja?gclid=Cj0KCQiA7aPyBRChARIsAJfWCgLoDedY9n5X5SszS20K4lxIXTegUG32h1Xg_2ohB5Yd2sY6xSMoELnkaAjXqEALw_wcB)
- SINTONEN, Harri ja PEKURINEN, Markku 2006. Terveystaloustiede. 1. painos. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy.
- SOLOMON, Diane ja NAYAR, Ritu (toim.) 2003. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 2. painos. New York: Springer Science+Business Media.
- SOSIAALI- JA TERVEYSMINISTERIÖ 2010. Sosiaalisesti kestävä Suomi 2020, Sosiaali- ja terveyspolitiikan strategia. Valtioneuvoston julkaisu. Helsinki. [Viitattu 2019-03-30.] Saatavilla: <http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/73418/URN%3ANBN%3Afi-fe201504223250.pdf?sequence>
- SUOMEN PALKKAUSKESKUS OY. Työnantajan sivukulut. Verkkosivusto: palkkaus.fi. [Viitattu 2019-04-01.] Saatavilla: [https://www.palkkaus.fi/cms/article/tyonantajan\\_sivukulut](https://www.palkkaus.fi/cms/article/tyonantajan_sivukulut)
- SUOMEN SYÖPÄREKISTERI. Kohdunkaulan syövän seulonta 2013–2017. Päivitetty 09.05.2019. [Viitattu 2020-01-19.] Saatavilla: <http://stats.cancerregistry.fi/joukkustilastot/kohtu.html>
- SUOMEN SYÖPÄREKISTERI 2017. Kohdunkaulasyövän seulontaohjelma: Vuosikatsaus 2017. [Viitattu: 2019-01-07.] Saatavilla: <https://syoparekisteri.fi/assets/files/2018/02/Kohdunkaulasyövän-seulontaohjelman-vuosikatsaus-2017-1.pdf>
- SYRJÄNEN, Kari 2017. Two Landmark Studies Published in 1976/1977, Paved the Way for the Recognition of Human Papillomavirus as the Major Cause of the Global Cancer Burden. Acta

Cytologica [digilehti] 2017; 61:316–337. [Viitattu 2019-01-04.] Saatavissa: <https://www.karger.com/Article/Pdf/477372>

SYÖPÄJÄRJESTÖT. Kohdunkaulan syöpä. [Viitattu 2019-01-07.] Saatavilla: <https://www.kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopataudit/kohdunkaulan-syopa/>

TAN, Siang Yong ja TATSUMURA, Yvonne 2015. George Papanicolaou (1883–1962): Discoverer of the Pap smear. Singapore Medical Journal; 56(10): 586–587. Saatavilla: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613936/>

TERMRUNGRUANGLERT, W., KHEMAPECH, N., TANTITAMIT, T. ja HAVANOND, P. 2018-11-08. Cost effectiveness analysis of HPV primary screening and dual stain cytology triage compared with cervical cytology. Journal of gynecologic oncology, JGO. Pubmed.

TERVEYDENHUOLTOLAKI. 1326/2010. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2019-01-19]. Saatavilla: <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20101326>

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS 2011-04-30. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen asettama papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys 30.4.2011. Raportti. [Viitattu 2019-03-30]. Saatavilla: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/80336/94d6f45d-22e1-4b53-b615-2eea48d90e1c.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS 2017. Heini Salon väitökseen perustuva. Kohdunkaulan syövän seulonta kaipaa uudistamista. [Viitattu 2019-01-22]. Saatavilla: <https://www.thl.fi/fi/-/vaitos-kohdunkaulan-syovan-seulonta-kaipaa-uudistamista>

TIITINEN, Aila 2018-08-26. Kolposkopia. Teoksessa: Airola, K., Huttunen, M., Jalanko, H., Lumio, J., Mustajoki, P., Saarelma, O., Teikari, M. ja Tiitinen, A. (toim.) Lääkärikirja Duodecim. Artikkelin tunnus: dlk00146 (020.018). © 2018 Kustannus Oy Duodecim: Duo-decim Oppiportti.

TIITINEN, Aila 2018-08-27. HPV (papilloomavirus) -testi. Teoksessa: Airola, K., Huttunen, M., Jalanko, H., Lumio, J., Mustajoki, P., Saarelma, O., Teikari, M. ja Tiitinen, A. (toim.) Lääkärikirja Duodecim. Artikkelin tunnus: dlk01132 (020.007). © 2018 Kustannus Oy Duodecim: Duodecim Oppiportti.

TISI, G., GARGUILO, F., GOZZINI, E., BARONCHELLI, C., ODICINO, F., SALINARO, F., SARTORI, E., CARUSO, A., FACCHETTI, F. ja DE FRANCESCO, M. A. 2019-02-27. Role of HPV DNA, HPV mRNA and cytology in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. APMIS: Volume 127, issue 4.

TUJULA, Marja 2019. Palveluesimies Eksoten laboratoriuksessa. Puhelinkeskustelu tammikuussa 2019.

TUOMINEN, Risto 2004. Taloudellinen arviointi terveydenhuollossa. Teoksessa: Mäntyranta, T., Elonheimo, O., Mattila, J. ja Viitala, J. (toim.) Terveyspalveluiden suunnittelu. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA (TENK). Eettinen ennakoarviointi Suomessa. Verkojulkaisu. [Viitattu 2020-04-13]. Saatavissa: <https://www.tenk.fi/fi/eettinen-ennakoarviointi-suomessa>

VAHERI, Antti 1997. Kasvainvirukset. Teoksessa: Tiilikainen, A., Vaara, M. ja Vaheri, A. (toim.) Lääketieteellinen mikrobiologia. 8. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

VALTIONEUVOSTON ASETUS SEULONNASTA. 339/2011. Finlex. Lainsäädäntö. [Viitattu 2019-01-07]. Saatavissa: <https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110339>

VERONMAKSAJAIN KESKUSLIITTO RY 2018-12-21. Palkkakuitti 2019. Verkojulkaisu. [Viitattu 2019-03-31]. Saatavissa: <https://www.veronmaksajat.fi/luvut/Laskelmat/palkkakuitti/>

VÄRRI, Päivi 2019-01-14. Palveluesimies, Eksote. Sähköpostikeskustelu.



WILSON, Allan 2019-11-8. Cervical cancer screening programs in Europe. Esitelmä. Swiss and Austrian Societies of Pathology | Luzern –tapahtuma (EFCS) 2019.

WHO 2013. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Sveitsi: WHO Press, World Health Organization. [Viitattu 2019-01-19]. Saatavilla: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94830/9789241548694\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94830/9789241548694_eng.pdf?sequence=1)

WILSKMAN, K., HEISTARO, S. ja ASHORN, P. 2004. Poliittinen päätöksenteko kunnan terveystalouden järjestämisessä. Teoksessa: Mäntyranta, T., Elonheimo, O., Mattila, J. ja Viitala, J. (toim.) Terveystalouden suunnittelu. 1. painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim.

YHTYNEET MEDIX LABORATORIOT 2019-01-28. Papilloomavirus, nukleiinihappo (kval) (suuren riskin HPV tyypit). Tutkimusohjekirja. Yhtyneet Medix laboratoriot. [Viitattu: 2019-03-30.] Saatavilla: [https://www.yml.fi/tuotokuvaus\\_show.php?tuotenro=424](https://www.yml.fi/tuotokuvaus_show.php?tuotenro=424)

YRJÄNHEIKKI, Marjo 2019. Laboratoriohitoja Eksoten mikrobiologian laboratoriossa. Sähköpostikeskustelu tammikuussa 2019.