



SAVONIA

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

HORMONIRESEPTORIEN KUVA-ANALYYSISOVELLUKSEN VAIKUTTAVUUDEN ARVIOINTI

KYS kliinisen patologian yksikössä

TEKIJÄ: Maija Terävä

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Tutkinto-ohjelma Bioanalytiikan kliinisen asiantuntijan tutkinto-ohjelma / Radiografian kliinisen asiantuntijan tutkinto-ohjelma	
Työn tekijä(t) Maija Terävä	
Työn nimi Hormonireseptorien kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuuden arviointi KYS kliinisen patologian yksikössä	
Päiväys	12.9.2023
Sivumäärä/Liitteet	50/52
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Pohjois-Savon hyvinvointialue, Kliinisen patologian osasto	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Digitaalipatologia ja erilaiset kuva-analyysimenetelmät ovat yleistymässä ja kehittyvät nopeasti patologian alalla. Kuva-analyysien avulla pystytään vähentämään tutkijakohtaista ja tutkijoiden välistä variaatiota tuloksissa ja mahdollisesti tarkentamaan ja nopeuttamaan diagnostiikkaa, mikä parantaa hoitojen vaikuttavuutta kohdentamalla hoidot tarkemmin niistä hyötyville potilaille. Opinnäytetyön tarkoituksena oli arvioida rintasyöpäpotilaiden estrogeeni- ja progesteronireseptoreiden kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaikuttavuutta eri näkökulmista. Tietoa kuva-analyysisovellusten hyödyntämisestä ja vaikuttavuudesta patologian diagnostiikassa Suomessa on hyvin rajallisesti saatavilla, siksi aihe on tärkeä ja ajankohtainen.</p> <p>Opinnäytetyö toteutettiin kehittämistyönä, jonka tarkoituksena oli tuottaa tietoa kuva-analyysisovelluksen tuomista muutoksista patologian laboratorion prosessikulkuun. Kehittämistyön tavoitteena oli tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää tehdessä päätöstä kuva-analyysityökalujen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS kliinisen patologian yksikössä. Työn tavoitteena oli parantaa diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta sekä siten tuottaa laadukkaampaa palvelua ja hoitoa Pohjois-Savon hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille. Vaikuttavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysisovelluksen vaikutuksia työajankäyttöön eri ammattiryhmillä, vaikutuksia kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen realistisen arviointimenetelmän avulla. Työtä varten valittiin yhdeksän rintasyöpäpotilasta, joissa patologin lausuma hormonireseptoripitoisuus oli alle viisi prosenttia. Näytteet leikattiin, värjättiin, skannattiin ja analysoitiin kuva-analyysisovelluksella kellottaen eri työvaiheet. Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaatimaa ajankäyttöä verrattiin laboratorion perinteiseen näytekulkuun. Diagnostiikan tarkkuuden arviointia suoritettiin vertaamalla kuva-analyysin antamia ja patologioiden silmämääräisesti mikroskopioimia tuloksia.</p> <p>Tulokset osoittavat, että kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto lisäisi laboratorion nykyiseen prosessikulkuun kaksi työvaihetta. Sovelluksen käyttöönotto kasvattaisi sekä laboratoriohoitajien että patologioiden työaikaa sekä nostaisi kustannuksia. Saatujen tulosten perusteella perinteinen menetelmä rinnan hormonireseptorien määrittämiseen on tällä hetkellä vaikuttavampi, kun mittarina käytetään nopeutta ja kustannustehokkuutta. Tuloksista voidaan päätellä, että nykyinen tapa analysoida rinnan hormonireseptorit on laboratoriosprosessin sekä patologioiden kannalta nopeampi ja siten vaikuttavampi. Saatujen tulosten perusteella diagnostisen tarkkuuden osalta perinteisen menetelmän eli mikroskopoinnin ja kuva-analyysin tarkkuuden välillä ei ollut merkittävää eroa. Tutkijakohtaista vaihtelua tumapositiivisuuksien laskennassa esiintyi jonkin verran. Tämä tutkimus tarjoaa arvokasta tietoa kuva-analyysisovellusten käytön vaikutuksista patologian alalla. Jatkotutkimusaiheena olisi syytä uusien vastaavanlainen vertailu suuremmalla näytematriisilla käyttäen useampaa eri menetelmiin ja käyttöliittymiin perustuvaa analyysiohjelmistoa.</p>	
Avainsanat Digitaalinen patologia, kuva-analyysi, vaikuttavuuden arviointi	

Field of Study Social Services, Health and Sports	
Degree Programme Degree Programme in Biomedical Laboratory Science	
Author(s) Maija Terävä	
Title of Thesis Evaluation of the effectiveness of the hormone receptor image analysis application	
Date September 12, 2023	Pages/Appendices 50/52
Client Organisation /Partners Kuopio University Hospital/The Department of Clinical Pathology	
<p>Abstract</p> <p>Digital pathology and various image analysis methods are becoming more common and developing rapidly in the field of pathology. With the help of image analyses, it is possible to reduce the variation in results between researchers and possibly refine and speed up diagnostics, which improves the effectiveness of treatments by targeting the treatments more precisely to the patients who benefit from them. The purpose of the thesis was to evaluate the effectiveness of introducing an image analysis application of estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients from different perspectives. Information about the utilization and effectiveness of image analysis applications in pathology diagnostics in Finland is very limited, therefore the topic is important.</p> <p>The thesis was implemented as a development work, the purpose of which was to produce information about the changes brought by the image analysis application to the process flow of the pathology laboratory. The aim of the development work was to produce information that can be utilised when making decisions on the introduction of image analysis tools for routine diagnostics in the KUH clinical pathology laboratory. The aim of the work was to improve the uniformity and speed of diagnoses and thus produce better quality service and treatment for breast cancer patients in the Wellbeing Services County of North Savo. In the evaluation of effectiveness, the effects of the image analysis application on the use of working time by different professional groups, the effects on costs and the accuracy of diagnostics were mapped using a realistic evaluation method. Nine breast cancer samples were selected for the work, in which the hormone receptor content, as stated by the pathologist, was less than five percent. The samples were cut, stained, scanned and analyzed with an image analysis application, timing the different work steps. The time required to implement the image analysis application was compared to the traditional sample flow in the laboratory. Diagnostic accuracy was evaluated by comparing the results of image analysis and the results calculated visually by pathologists.</p> <p>The results show that the introduction of the image analysis application would add two work steps to the laboratory's current process flow. The implementation of the application would increase the working time of both biomedical laboratory scientists and pathologists and increase costs. Based on the results obtained, the traditional method for determining hormone receptors in the breast is currently more effective when speed and cost-effectiveness are used as a measure. From the results, it can be concluded that the current way of analyzing breast hormone receptors is faster and therefore more effective in terms of the laboratory process and pathologists. There was no significant difference between the accuracy of the traditional method, i.e. microscopy and image analysis, in terms of diagnostic accuracy. There was some variation between researchers in the calculation of nuclear positivity. This study provides valuable information on the impact of using image analysis applications in the field of pathology. It would be good to repeat a similar comparison with a larger sample matrix using several analysis software based on different methods and user interfaces.</p>	
<p>Keywords Digital pathology, image analysis, evaluation of effectiveness</p>	

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	5
2	DIGITAALINEN PATOLOGIA.....	6
2.1	Digipatologian toiminnalliset hyödyt	8
2.2	Digipatologian asettamat vaatimukset näytelaseille	9
3	KUVA-ANALYYSIMENETELMÄT JA NIIDEN SOVELLUSKOHTEET PATOLOGIAN ALALLA	11
3.1	Tekoäly ja koneoppiminen	12
3.2	Rinnan kasvainten diagnostiikka ja hormonireseptorien tutkimukset	12
3.3	Tekoälysovellukset rintapatologiassa	14
4	VAIKUTTAVUUDEN ARVIOINTI	16
4.1	Vaikuttavuus sosiaali- ja terveydenhuollossa	17
4.2	Vaikuttavuuden arvioinnin menetelmät ja mittaaminen.....	18
4.3	Realistinen arviointimalli	19
5	KEHITTÄMISTYÖN TARKOITUS JA TAVOITTEET	21
6	KEHITTÄMISTYÖN TOTEUTUKSEN KUVAUS.....	22
6.1	Kehittämistyön lähtökohdat ja digipatologian nykytilanne KYS klinisen patologian laboratoriossa .	22
6.2	Kehittämistyön vaiheet	24
6.3	Kehittämistyön toteutus ja työssä käytetyt menetelmät	26
7	KEHITTÄMISTYÖN TULOKSET	29
7.1	Kuva-analyysovelluksen käyttöönoton tuomat muutokset näyteprosessiin	29
7.2	Kuva-analyysovelluksen käyttöönoton muutokset työaikaan, kustannuksiin ja diagnostiikan tarkkuuteen.....	31
7.3	Kehittämistyön tulosten yhteenveto	35
8	POHDINTA.....	37
8.1	Työn tulosten tarkastelua	38
8.2	Kehittämistyön eettisyys ja luotettavuus	41
8.3	Tulosten hyödynnettävyys, kehittämisideat ja jatkotutkimusaiheet	43
	LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT	45
	LIITE 1: TYÖSSÄ KÄYTETYT TERMIT JA LYHENTEET	51
	LIITE 2: PROSESSIKARTTA RINTANÄYTTEEN KULKU LABORATORIOSSA PERINTEINEN VS. KUVA- ANALYYSI	52

1 JOHDANTO

Työelämän jatkuvat muutokset luovat tarvetta työn ja osaamisen uudistamiselle myös sosiaali- ja terveysalalla. Tämän uudenlaisen osaamisen keskiössä on digitaalinen osaaminen, joka koskettaa sekä sosiaali- ja terveydenhuollon ammattilaisia että palveluja käyttäviä kansalaisia. Patologian erikoisala tutkii sairauksiin liittyviä solu-, kudosa- ja elimistötasoisia rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia. Alan nimitys juontuu kreikan kielen sanoista *pathos* (kärsimys) sekä *logos* (oppi). (Mäkinen & Lehto 2022.) Patologian alalla digitalisoituminen on ollut käynnissä jo useamman vuoden ajan, vaikkakin tämä kehitys on edennyt odotettua hitaammin. Liki 200 vuoden ajan patologian diagnostiikka on pysynyt miltei muuttumattomana, kun ohuita kudosaosia on tutkittu valomikroskoopilla. Digitalisoitumisen ohella nopeasti kehittyvät kuva-analyysimenetelmät luovat odotuksia niin tutkimustyön kuin kliinisen diagnostiikan parissa. (Cooper ym. 2012; Tolonen, Näpänkangas & Isola 2021.) Kuva-analyysiohjelmat hyödyntävät tekoälyä ja koneoppimista, ja sovelluksia voidaan hyödyntää esimerkiksi rintasyöpäpotilaiden hoidon diagnostiikassa (Ibrahim ym. 2020; Zarella ym. 2018).

Digitaalisen osaamisen ohella sosiaali- ja terveydenhuollon tärkeä, ajankohtainen kysymys on vaikuttavuus; miten tuottaa laadukasta, kaikki yhdenvertaisesti saavutettavaa palvelua, joka tuottaa mahdollisimman paljon terveyttä ja hyvinvointia? Terveystieteiden tutkimuksen keskeisimpinä tavoitteina voidaan nähdä hoidon yhdenvertainen saatavuus, asiakkaiden elämänlaadun parantaminen sekä hoidon kustannusvaikuttavuus. (Kettunen 2017; Malmivaara 2022.) Hoidon ja palvelun vaikuttavuuden seurannalla voidaan varmistaa terveydenhuollon voimavarojen oikeudenmukainen kohdentuminen. Uusien menetelmien käyttöönotto vaatii huolellista paneutumista ja tietoa näiden menetelmien vaikuttavuudesta tarvitaan. (Kuntaliitto 2019; Malmivaara 2022.)

Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen patologian laboratoriossa digitaaliseen patologiaan tutustuminen aloitettiin vuonna 2015 yhteistyössä Itä-Suomen Biopankin kanssa. Lasiskannereiden lisäksi patologian laboratorioon on hankittu kaupallinen kuva-analyysiohjelmisto rintasyövän merkkiaineiden analysointiin. Tämä opinnäytetyö toteutettiin kehittämistyönä, jonka tarkoitus on selvittää kuva-analyysiohjelmiston ER-/PR-analyysin käyttöönoton kannattavuutta eri näkökulmista. Vaikuttavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysiohjelmistön vaikutuksia työajankäyttöön eri ammattiryhmillä, vaikutuksia kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen. Lisäksi kartoitettiin, millaisia muutoksia kuva-analyysin käyttöönotto toisi patologian laboratorion työnkulkuun. Työn tavoitteena on hyödyntää kehittämistyöstä saatuja tuloksia päätettäessä kuva-analyysityökalujen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS kliinisen patologian laboratoriossa. Vaikuttavuuden arvioinnin tavoitteena on parantaa diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta sekä siten tuottaa laadukkaampaa palvelua ja hoitoa Pohjois-Savon hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille. Tietoa kuva-analyysiohjelmistön hyödyntämisestä ja vaikuttavuudesta patologian diagnostiikassa Suomessa on hyvin rajallisesti saatavilla, siksi aihe on tärkeä ja ajankohtainen.

2 DIGITAALINEN PATOLOGIA

Patologia on lääketieteen erikoisala, johon sisältyy kudosis- ja solunäytteiden tutkiminen (histologia ja sytologia) mikroskoopilla sekä lääketieteellisen kuolemansyyntä selvittäminen (Terveyskirjasto 2016a). Digitaalisella patologialla voidaan yksinkertaisimmillaan tarkoittaa histologisten näytelasien muuttamista sähköiseen muotoon ja lasien tutkimista tietokoneen näytöllä. Histologinen näytelasi valmistetaan leikkaamalla parafiiniblokista ohuita, muutaman mikrometrin paksuisia kudosisleikkeitä objektilasille. Kuivatulla objektilasilla näytekudoksen solujen eri osat värjätään, jolloin eri värit, kuten hematoksyliini tai eosini erottuvat toisistaan mikroskoopilla näytettä tutkittaessa. (Mäkinen 2021.) Virtuaalimikroskopia (engl. Whole Slide Imaging, WSI) on digitaalisen patologian osa-alue, jolla tarkoitetaan valomikroskoopilla tutkittavan näytelasin eri näkökenttien muuttamista digitaaliseen muotoon. (Zarella ym. 2018; Näpänkangas ja Tolonen 2019, 320.) Hartin (2018) mukaan digipatologia voidaan määritellä patologian analyysin tekemiseksi digitaalisessa ympäristössä. Digitaalista siirtymää patologian alalla on odotettu jo kauan, perinteisten menetelmien, kuten hematoksyliini-osiini-värijäyksen pysyen muuttumattomana jo sadan vuoden ajan. (Cooper ym. 2012; Tolonen, Näpänkangas ja Isola 2021.) Digipatologia perustuu virtuaalimikroskopiaan, jossa näytelasilta havainnoidaan kudosisleike, jonka skannerimikroskooppi kuvaa näkökenttä näkökentältä. Näistä sadoista tai tuhansista näkökenttäkuvista koostetaan digitaalisesti virtuaalimikroskooppikuva, jonka koko voi olla esimerkiksi 100 000 x 100 000 pikseliä. Skannauksen jälkeen kuvaa on mahdollista katsella ja suurentaa halutuilta alueilta tietokoneen näytöllä. (Jahn ym. 2020; Tolonen ym. 2021.)

Virtuaalimikroskopiassa digitalisoidaan koko histologinen leike tai vain haluttu leikealue lasilta. Automatisoitu WSI-järjestelmä kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1999 Wetzelin ja Gilbertsonin toimesta. Digitalisointiprosessi sisältää neljä peräkkäistä osaa: kuvien skannaus, tallennus, editointi sekä kuvien katselu erilliseltä katselimehltä. Lasiskannerit koostuvat neljästä pääkomponentista, joita ovat valonlähde, robotti lasien liikuttamiseen, objektiivilinsit sekä korkearesoluutinen kamera kuvien ottamista varten. (Zarella ym. 2019.) Lasi-skannereiden skannauskapasiteetissa on eroja, useat markkinoilla olevat skannerit pystyvät skannaamaan sadasta kahteensataan lasia yhdessä erässä (Webster ja Dunstan 2014, 212). Yksittäisen näytelasin skannaaminen kestää yhdestä kymmeneen minuuttia (Tolonen ym. 2021). Digitaalista aineistoa on hyödynnetty tutkimus- ja opetuskäytössä jo pidemmän aikaa. Edustavan opetus- tai tutkimusmateriaalin kerääminen ja jakaminen käyttäjille on helpompaa digitalisaation avulla kuin perinteisellä menetelmällä mikroskoopin äärellä. Lasiskannerien tekninen kehitys mahdollistaa massaskannauksen eli suurten näytelasimäärien skannaamisen yhdellä kertaa, joten digitaalipatologian ennustetaan olevan pian laboratorioden arkipäivää. (Tolonen 2018; Zarella ym. 2019.)

Kliinisessä diagnostiikassa digipatologialta odotetaan kustannusten alenemista, kun patologioiden tuotavuutta voidaan parantaa kuva-analyysiohjelmien avulla, työmäärää saadaan jaettua tasaisemmin ja päästään tarkempiin diagnooseihin. Digipatologialla odotetaan olevan myös monia hyötyjä tutkimus- ja koulutustoimintaan. Näpänkankaan ja Tolosen tutkimuksessa *Adoption of diagnostic digital pathology in Finland* (2019) selvitettiin digipatologian käyttöönoton nykytilaa ja asenteita

digipatologiaa kohtaan Suomessa. Verkkokyselyn avulla selvitettiin muun muassa digitaalisen diagnostiikan turvallisuutta, digipatologian tuomaa oletettua hyötyä, asenteita sekä digipatologiaan liittyviä tärkeimpiä esteitä. Kysely lähetettiin kaikille 17 julkisen patologian laboratorion johtajille tai vastuhenkilöille Suomessa. Suurin osa vastaajista arvioi, että digipatologian turvallisuudesta on olemassa riittävä määrä validointitutkimuksia ja digipatologian tuomat edut hyväksyttiin laajasti. Lähes kaikki vastaajista odottivat digitalisaation saavuttavan 100 %:n tason seuraavan 12 vuoden aikana. Suurimpana esteenä kehitykselle pidettiin digitalisaation hintaa, erityisesti tallennuskustannuksia digipatologian laajamittaista käyttöä ajatellen. Kyselyn tulokset viittaavat siihen, että digipatologia tarvitsee merkittävää valtion rahoitusta. Virtuaaliset kuvat voitaisiin tallentaa valtakunnalliseen keskuskuva-arkistoon diagnosoinnin jälkeen, mikä pienentäisi huomattavasti paikallista varastointia ja nopeuttaisi digipatologian laajamittaista käyttöönottoa suomalaisissa patologian laboratorioissa. Tämä johtaisi diagnostisen tehokkuuden ja laadun paranemiseen mahdollistamalla paremman työmäärän hallinnan paikallisesti ja kansallisesti. Keskitetty digipatologian kuva-arkisto voisi toimia korvaamattomana tietokantana muun muassa biopankkitutkimukselle (Näpänkangas ja Tolonen 2019, 320.)

Digitaalinen patologia mahdollistaa patologin työskentelyn etänä ja näytteitä voi analysoida konsultaatiotarkoituksessa missä päin maailmaa tahansa. Alati kehittyvät kuva-analyysiohjelmat ja algoritmit helpottavat ja tarkentavat patologin työtä laatua ja potilasturvallisuutta lisäten. Algoritmit mahdollistanevat tulevaisuudessa näytteiden seulontaa ja niiden avulla voitaneen etsiä esimerkiksi syvän etäpesäkkeiset solut imusolmukenäytteistä, jolloin patologin tehtäväksi jää vain vahvistaa löydös. (Carpen 2022; Chang & Mrkonjic 2020.) Patologiassa digitaalikuvia voidaan käyttää diagnoosien tekemiseen, konsultaatioon, laadunvarmistukseen, arkistointiin ja jakamiseen, koulutukseen ja konferensseihin, kuvien analysointiin, tutkimukseen ja julkaisuihin. Digitaalisen patologian laajamittaista käyttöönottoa ovat tähän asti estäneet korkeaksi nousevat kustannukset ja erilaiset tekniset tekijät. (Pantanowits 2010; Tolonen ym. 2015.)

Vuonna 2017 Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA) antoi hyväksynnän ensimmäiselle digitaaliseen kokonaisu järjestelmälle, joka soveltuu primaaridiagnostiikkaan (primaarinen = alkuperäinen, ensisijainen), toinen vastaava järjestelmä sai markkinointiluvan 2019. Eri skannerivalmistajat, katselemien toimittajat sekä tekoälysovellusten kehittäjät pyrkivät yhteistyöhön saadakseen markkinoille nopeammin viranomaisten hyväksymiä ratkaisuja. Patologian kuva-arkistoja koskee lääketieteelliselle kuvamateriaalille tarkoitettu DICOM-standardi. Lyhenne tulee sanoista Digital Imaging and Communications in Medicine. Tähän asti lasiskannerivalmistajat ovat voineet käyttää digitaalisten näytteläsiin tallentamiseen omia tiedostomuotojaan, DICOM-standardin avulla voidaan luoda laajempia kuva-arkistoja jopa kansainvälisesti. DICOM-tiedostojen käyttö lisää myös potilasturvallisuutta, kun kuvan lisäksi tiedostoon voi tallentaa esimerkiksi tarkempia potilastietoja. Tällöin oikean potilaan ja näytteen tiedot ovat aina yhdistettävissä oikeaan tiedostoon. DICOM-standardi voisi ohjata kaikkien potilaan lääketieteellisten kuvien (radiologia, patologia, ihotaudit, tähytystutkimukset ym.) tallentamisen samaan arkistoon, jolloin kuvatiedon hyödyntäminen tehostuisi huomattavasti. (Mirtti & Näpänkangas 2020.)

2.1 Digipatologian toiminnalliset hyödyt

Kustannustehokkaan ja patologian laboratorion tarpeita palvelevan digitaalisen laitteiston sekä talennusjärjestelmän hankinnassa tärkeää on kartoittaa hankinnan myötä syntyvät hyödyt. Digipatologiaan siirtymisellä tavoitellaan diagnostiikan tarkentumista ja nopeutumista, kun esimerkiksi kasvaimen koon, invaasiosyvyyden (mitta, joka mitataan normaalin epiteelin pinnalta syvimpään kohtaan, minne kasvain on levinnyt) ja marginaalien arvioiminen onnistuu tarkemmin. Useat tutkimukset osoittavat digitaalipatologian vastaavan tarkkuudeltaan perinteistä valomikroskopiaan perustuvaa diagnostiikkaa. (Mirtti & Näpänkangas 2020; Mills ym. 2018.)

Digipatologiaan siirtyminen mahdollistaa patologioiden etätyöskentelyn sekä parantaa patologioiden työergonomiaa, kun näytelaseja katsellaan mikroskoopin sijaan tietokoneen näytöltä. Digipatologian myötä potilaan aiempia näytelaseja ei tarvitse etsiä, vertailu vanhoihin näytteisiin nopeutuu ja helpottuu. Patologin on mahdollista nähdä skannattu lasi kokonaan näytöllä sekä katsella samasta näyteblokista tehtyjä eri värjäyksiä yhtäaikaaisesti, mikä helpottaa värjäysten vertailua. Yhteinen, laaja digitoitu kuvamateriaali hyödyttäisi myös biopankkitoimintaa, tutkijoita sekä opiskelijoita. (Zarella ym. 2019; Suikkanen 2021.) Tekoälypohjaisten kuva-analyysiohjelmistojen uskotaan helpottavan tulevaisuudessa näytteiden analysointia. Tekoäly toimii apuna näytteiden esitarkastuksessa ja priorisoinnissa tunnistamalla potentiaaliset syöpädiagnoosit sekä osoittamalla patologille potentiaalisesti syöpäsoluja sisältävät alueet skannatussa kuvassa. (Zarella ym. 2019; Tolonen ym. 2021.)

Digitoitu kuvamateriaali on jatkuvasti ja välittömästi saatavilla, jolloin näytteen katselu useammassa työpisteessä samaan aikaan onnistuu. Digipatologia mahdollistaa myös konsultaatioiden nopeutumisen niin kansallisesti kuin kansainvälisesti, mikä lisää lausuntojen nopeutta sekä tasavertaisuutta. (Mirtti & Näpänkangas 2020; Dawson 2022.) Patologisanatomisen diagnostiikan (PAD) hyötyjen lisäksi digitaalipatologia tuo merkittäviä hyötyjä patologioiden väliseen konsultaatioimintaan. Perinteisesti näytelasien postittaminen jopa toiselle puolelle maapalloa harvinaisissa tai haastavissa tapauksissa, on ollut hidasta ja riskialtista, eivätkä näytelasit aina palautu arkistoon. Postituksessa vaarana on myös arvokkaiden näytelasien katoaminen tai rikkoutuminen. Lasien skannaaminen ennen niiden lähettämistä lisää täten potilasturvallisuutta. Digitaalisia PAD-näytteitä on mahdollista lähettää reaaliaikaisesti konsultoitavaksi myös internetin välityksellä, kunhan näytteen anonymiteetistä on huolehdittu. (Tolonen ym. 2021.)

Patologian laboratorion työtehtävät sisältävät runsaasti toistuvaa manuaalista työtä, jota digitalisaatio voisi vähentää huomattavasti. Esimerkiksi sihteerien työ vähenisi lasien arkistoinnin osalta, arkistoitujen lasien etsintä vähenisi sekä valmistelut viikoittaisia moniammatillisia hoitokokouksia varten helpottuisivat. Näytelasien ollessa digitaalisessa arkistossa lasien fyysinen kuljettaminen ja etsiminen jäisi kokonaan pois. Kun patologeille ei enää jaettaisi fyysisesti laseja katsottavaksi, laboratoriohitoajan työmäärä näytteiden jakopisteessä vähenisi merkittävästi eikä laseja tarvitsisi arkistoida niiden palautuessa patologilta. Sähköinen kuva-arkisto helpottaisi materiaalin keräämistä ja hyödyntämistä esimerkiksi erikoislääkärikoulutuksessa ja muussa opetuksessa. (Tolonen ym. 2021; Suikkanen 2021.) Täysin digitaalinen työnkulku patologian laboratoriossa toisi aikasäästöä laboratorion töihin

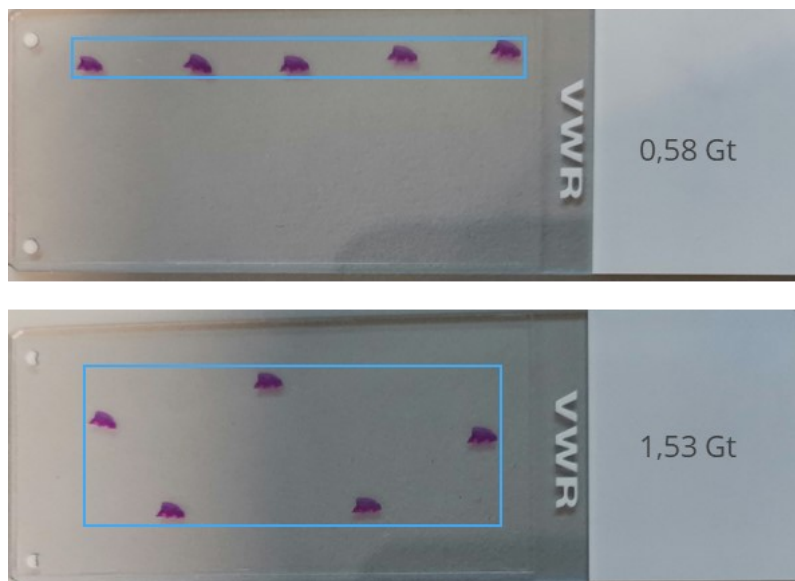
(Baidoshvili ym. 2018), tosin näytteet pitää edelleen valmistaa samalla tavoin kuin perinteistä mikroskopiaa varten. Investointikustannukset lasiskanneriin sekä tietojärjestelmiin ovat kuitenkin saatavissa takaisin enimmäkseen digitoinnin jälkeisissä työvaiheissa (Mirtti & Näpänkangas 2020).

Digipatologian laajamittainen käyttöönotto primaaridiagnostiikassa ei ole edennyt niin nopeasti kuin ennustettiin laajamittaisesta opetuskäytöstä huolimatta. Lasien skannaaminen tuottaa suuria tiedostokokoja, joiden tallennus, käsittely ja kuvien välittäminen katselijoille ovat tähän asti olleet yksi suurimpia haasteita digitaalipatologian siirtymässä. Pakkaamattomat kuvatiedostot voivat olla kymmenien gigatavujen kokoisia, ja kehitteillä olevien pakkausalgoritmienkin avulla kuvatiedostojen tallennus ja järjestelmien ylläpito ovat suurin digipatologian kustannuserä. (Tolonen ym. 2021.) Tutkimukset digipatologian hyödyistä ja tehokkuudesta ovat osin ristiriitaisia. Suuren datamäärän tallennusratkaisujen lisäksi onnistunut digitaalisen patologian toteutus riippuu huolellista ja asianmukaisesta suunnittelusta sekä integroinnista olemassa oleviin työnkulkuihin. Yksi virtuaalimikroskopian tärkeimmistä eduista primaaridiagnostiikassa on kuitenkin kyky soveltaa erilaisia tekoälypohjaisia algoritmeja. (Ibrahim ym. 2020; Baidoshvili ym. 2018.)

2.2 Digipatologian asettamat vaatimukset näytelaseille

Käytännön kokemus lasiskannereista on osoittanut, että nykyiset laitteet edellyttävät hyvin korkeatasoisia kudisleikkeitä päästäkseen optimaaliseen skannaustulokseen, mikä on oleellista huomioida suunnitellessa digitaaliseen patologiaan siirtymistä. Riittävän laadukasta näytemateriaalia saadaksesen, on laboratorion työnkulkua säädettävä digipatologian edellyttämälle tasolle. Mikrotomiolla, jossa näyteblokeista leikataan näytelaseja, on jokaisessa leikkauspisteessä lasiprintteri, joka tulostaa näytelasin hiospäähän lasin tunnistetiedot numeroin ja QR-koodin avulla. Lasiskanneri lukee tämän koodin ja tallentaa skannatun kuvan tämän tiedon perusteella oikean potilaan oikealle näytenumeroille. Tämän tunnisteen on oltava laadultaan riittävän tarkka ja selkeä, jotta skanneri pystyy lukemaan koodin tunnistettavasti. Viivakooditunnisteet toimivat skannauskuvien tiedostoniminä ja linkkeinä LIMS-järjestelmään (Tolonen ym. 2021; Suikkanen 2021.) Näytelasiin leikkaajan on osattava tarkkailla tunnisteen laatua ja tulostettava lasille tarvittaessa erillinen viivakooditarra (Suikkanen 2021).

Lasiskanneri ei pysty skannaamaan näytelasin reunoille asti tulevaa leikettä, joten leikkaajalla on vastuu, että leike on lasin keskellä eikä ulotu näytelasin ylä- tai hiospäähän asti. Tämä asia on huomioitava myös näytteitä pilkottaessa eli dissektoitaessa. Liian suuret kudospalat täyttävät leikatessa koko lasin reunasta reunaan, jolloin skannauslaatu jää heikoksi eikä kuvasta voi erottaa esimerkiksi näytteen resektiolinjoja eli kudosten linjoja, joita pitkin poistettava elin, sen osa tai kudokset (resekatti) leikkauksessa irrotetaan. Leikkeiden sijoittamiseen lasille tulee myös kiinnittää erityistä huomiota leikatessa. Leikkeiden sijoittelu lasille järkevästi pienentää tallennuskuluja tiedostokoon pysyessä pienempänä (Tolonen ym. 2021; Suikkanen 2021). Kuvassa 1 on kuvattuna esimerkki leikkeiden sijoittamisesta lasille. Skanneri kuvaa sinisen ruudun sisään jäävän alueen. Skannausalueen kasvaessa myös kuvassa ilmoitettu tallennustilan tarve kasvaa.



KUVA 1. Leikkausalueen tehokas hyödyntäminen vähentää tallennustilaa ja kustannuksia (Terävä 2022 CC-BY-ND).

Leikkeen sijoittelun ohella skannauksen laatua ajatellen tärkeää on leikepaksuus. Liian paksusta kudokset leikkeestä patologi ei pysty antamaan luotettavaa diagnoosia. Optimaalinen leikepaksuus HE-värjäyksille tulisi olla 5 mikrometriä, skannausta ajatellen leikepaksuus sitäkin ohuempi. Yagin & Gilbertsonin tutkimus vuodelta 2008 osoittaa, että ohuimmat, tasalaatuisemmat kudokset, jotka saadaan esimerkiksi kudokset skannausrobottien avulla, johtavat merkittävästi nopeampaan skannausaikaan sekä parempaan kuvanlaatuun. Etenkin tekoälyyn pohjautuvat sovellukset ovat kriittisiä leikepaksuuden suhteen. Huonolaatuiset näytteet vaikuttavat negatiivisesti skannaustulokseen sekä mahdolliseen kuva-analyysiin. Kuva-analyysien tulkintaan haasteita tuo myös eri kudosten ja solujen rakenteelliset variaatiot sairauden eri vaiheissa. Myös näytelasin vaihteleva värjäys- ja skannaustulos tuovat haasteita yhteneväisiin analyysituloksiin. (Yagi & Gilbertson 2008; Janowczyk & Madabhushi 2016.) Skannattavia laseja leikatessa leikkeen laatuun on kiinnitettävä erityistä huomiota, sillä skannerit ovat herkkiä leikkeen epätasaisuuksille, värivirheille sekä muilla artefaktoille, kuten pölylle tai sormenjäljille. Laadukkaasti leikatut ja käsitellyt näytteet tuottavat laadukkaita kuvia. (Webster ja Dunstan 2014, 212.) Pyrkimällä optimaaliseen leikkeiden määrään, paksuuteen ja sijoitteluun lasilla sekä panostamalla värjäysten laatuun voidaan vähentää uusintaskannauksien tarvetta ja ylimääräisiä työvaiheita laboratorion työnkulussa. Lisäksi näin toimimalla tuotetaan yleensä laadukkaampaa näyttemateriaalia patologioiden katsottavaksi. (Tolonen ym. 2021.)

3 KUVA-ANALYYSIMENETELMÄT JA NIIDEN SOVELLUSKOHTEET PATOLOGIAN ALALLA

Patologian alan ensimmäiset digitaaliset kuva-analyysit suoritettiin analysoimalla mikroskooppikameralla kuvattuja yksittäisiä digikuvia. Kuva-analyysiohjelmien kehitys alkoi 1980-luvulla immunohistokemiallisten värjäysten yleistyttyä. Immunohistokemialliset värjäystekniikat käyttävät kohdentavia molekyylijä, yleensä vasta-aineita, jotka on yhdistetty entsyymeihin, joita käytetään visualisoimaan tiettyjä antigeenikohtia kudoksessa (Ibrahim ym. 2020). Tutkimustyössä kuva-analyysiohjelmiä on hyödynnetty jo 1980-luvun lopulta alkaen. Analysointi helpottui kokonaisten näytelasien skannaamisen myötä analyysialgoritmien pysyessä kuitenkin samoina. Kuva-analyysityökalut voivat automatisoida ja kvantifioida näytteitä johdonmukaisemmin ja tarkemmin kuin perinteinen valomikroskopia. Nykyisten skannerien katselinohjelmistot sisältävät jo yleisimmin käytettyjä algoritmeja ja ohjelmien käyttöliittymät on pyritty tekemään yksinkertaisiksi ja helppokäyttöisiksi niiden käyttäjille. (Tolonen ym. 2021; Niazi, Parwani & Gurcan 2019.) Patologian alalla digitalisaatio ja automaattisten kuva-analyysimenetelmien kehitys on lisännyt diagnostiikan toistettavuutta, nopeutta, tarkkuutta ja objektiivisuutta. Kuva-analyysin tavoitteena on ymmärtää kuvan sisältö ja löytää siitä haluttu informaatio. Kuva-analyysiohjelmien avulla voidaan esimerkiksi etsiä syövän etäpesäkkeitä potilaan imusolmukenäytteistä, ja koneoppimisen avulla pystytään suorittamaan yksittäisiä hyvin määriteltyjä digitaalipatologian rutiinitehtäviä yhtä hyvin tai jopa paremmin kuin patologin toimesta. (Valkonen 2018; Mirtti & Näpänkangas 2020.)

Perinteisellä kuva-analyysillä kyetään erottamaan kuvasta eri värien komponentteja ja tunnistamaan halutun kokoisia tai halutun muotoisia kappaleita. Kuva-analyysialgoritmi on opetettu tunnistamaan esimerkiksi hematoksyliinin sinisen ja DAB:n ruskeat sävyt tai erottamaan kuvasta tumat tai tietyt solut. DAB (3,3'-diaminobentsidiini) on bentseenin johdannainen, jota käytetään immunohistokemiallisissa värjäyksissä kromogeenina (Jovicic ym. 2015). Annettujen algoritmien perusteella tietokone laskee halutut määreet, kuten solujen lukumäärän toistettavasti ja huomattavan nopeasti silmämääräiseen katseluun verraten (Tolonen ym. 2021). Mirtti & Näpänkangas (2020) kuvaavat digitoinnin mahdollistavan kuva-analyysityökalujen tehokkaan hyödyntämisen tulevaisuudessa, eritoten patologin tehtävissä, jotka ovat työläitä ja aikaa vieviä, tai tapauksissa, joissa diagnostikoiden välinen vaihtelu on suurta. Näitä tehtäviä ovat esimerkiksi immunohistokemiallisten värjäysten kvantifiointi, kuten ER- ja PR-prosenttiosuuksien ilmoittaminen, mitoosien laskeminen ja pienten imusolmukemetastaasien eli etäpesäkkeiden havaitseminen näytteestä. Kvantitatiiviset biomarkerit, kuten ER-, PR- ja Ki67-määritykset, ovat keskeisiä ennustavia ja ennustavia tekijöitä syövän diagnosoinnissa ja hoidossa. Kliinisessä laboratorioissa suurin osa biomarkerien määrittämisestä tehdään edelleen manuaalisesti mikroskoipimalla, mutta digitaalisten kuva-analyysimenetelmien määrä on kasvanut tasaisesti ja niiden osuus on noin 25 % kaikista nykyään suoritettavista kvantitatiivisista immunohistokemian testeistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että kuva-analyysillä on merkittäviä etuja verrattuna immunohistokemiallisten biomarkerien manuaaliseen määrittämiseen, kuten lisääntynyt objektiivisuus, tarkkuus ja toistettavuus. Tästä huolimatta useita esteitä kuva-analyysin käyttöönotolle kliinisissä laboratorioissa on edelleen. Näitä ovat esimerkiksi vaikeudet integroida kuva-analyysi työnkulkuun, standardien puute ohjelmistojen integroimiseksi laboratoriotietojärjestelmiin sekä

käyttöönottokustannukset. Näitä esteitä pyritään voittamaan kansainvälisillä standardeilla (kuten DICOM), tekoälyn soveltamisella ja uusien kliinisten kuva-analyysisovellusten kehittymisellä. (Cornish 2020.) Kuva-analyysiohjelmien laaja-alainen hyödyntäminen on jäänyt vähälle myös kaupallisten analyysiohjelmien käyttökustannusten noustessa liian suuriksi etenkin pienille patologian laboratorioille. Vastauksena korkeisiin kustannuksiin ovat tutkijaryhmät kehittäneet itse algoritmeja rintasyöpänäytteiden immunohistokemiallisten värjäysten analysoinnin avuksi. Näiden itse kehitettyjen algoritmien käyttö on ollut riippumatonta kaupallisista analyysiohjelmistoista. (Rexhepaj ym. 2008.)

3.1 Tekoäly ja koneoppiminen

Näytelasien skannaaminen toimii mahdollistavana alustana tekoälyn (AI, Artificial Intelligence) soveltamiselle digitaalisessa patologiassa. Tekoälyä on tähän asti käytetty enimmäkseen kuvapohjaiseen diagnoosiin radiologiassa ja kardiologiassa. Tekoälyn soveltuvuus patologiaan on alati laajentuva aktiivisen tutkimuksen ala. (Niazi ym. 2019.) Yksi digitaalisen patologian ilmeisimmistä eduista on automatisoitujen algoritmien käyttöönotto diagnostiikassa. Useimmat kuva-analyysityökalut perustuvat tekoälyyn. Tekoäly voidaan nähdä kattoterminä, jonka alle lukeutuvat koneoppiminen ja syväoppiminen. Koneoppiminen (Machine learning) on termi tietokonejärjestelmille, joiden tarkoituksena on saada ohjelmisto toimimaan paremmin annetun taustatiedon ja mahdollisen käyttäjän toiminnan perusteella. Koneoppimisessa ohjelmisto "oppii" itsenäisesti keinon päästä haluttuun lopputulokseen käyttämällä erilaisia tilastollisia menetelmiä, ohjelmistolle ei välttämättä ole annettu valmiita algoritmia jokaisen tilanteen varalle. Useimpia koneoppimis-algoritmeja voidaan pitää matemaattisina malleina, jotka kartoittavat joukon muuttujia, joita kutsutaan "ominaisuuksiksi" tai "ennusteiksi". Esimerkki tällaisista yksinkertaisista muuttujista ovat potilaan ikä, paino ja sukupuoli ym. Syväoppiminen (Deep learning) on eräänlainen koneoppimisen alalaji, joka perustuu keinotekoisiin neuroverkkoihin, jotka ovat saaneet vaikutteita biologisten hermoverkkojen ymmärtämisestä. (Dawson 2022; Ibrahim ym. 2020.)

Patologian alalla koneoppimiseen ja tekoälyyn perustuvia yksinkertaisimpia sovelluksia löytyy markkinoilta jo useilta eri valmistajilta. Tällaisilla kuva-analyysialgoritmeihin perustuvilla ohjelmilla voidaan esimerkiksi tunnistaa immunohistokemiallisia värjäyksiä, laskea Ki-67-antigeenipositiivisten solujen määrää tai estrogeeni- ja progesteronireseptorien ilmentymistä rintasyöpäkudoksessa. Edistyneempi koneoppimiseen perustuva kuva-analytiikka onnistuu esimerkiksi jaottelemaan jo HE-värjäyksestä keuhkosityöpiä eri alaluokkiin ilman immunohistokemiallisia värjäyksiä. Neuroverkkoja on myös mahdollista opettaa itse esimerkiksi tunnistamaan kuvista syöpäkudosta tai immunohistokemiallisia värjäyksiä tekoälypohjaisilla ohjatun oppimisen menetelmillä. Tällaisia sovelluksia ovat muun muassa QuPath sekä kotimainen Aiforia. (Mirtti & Näpänkangas 2020.)

3.2 Rinnan kasvainten diagnostiikka ja hormonireseptorien tutkimukset

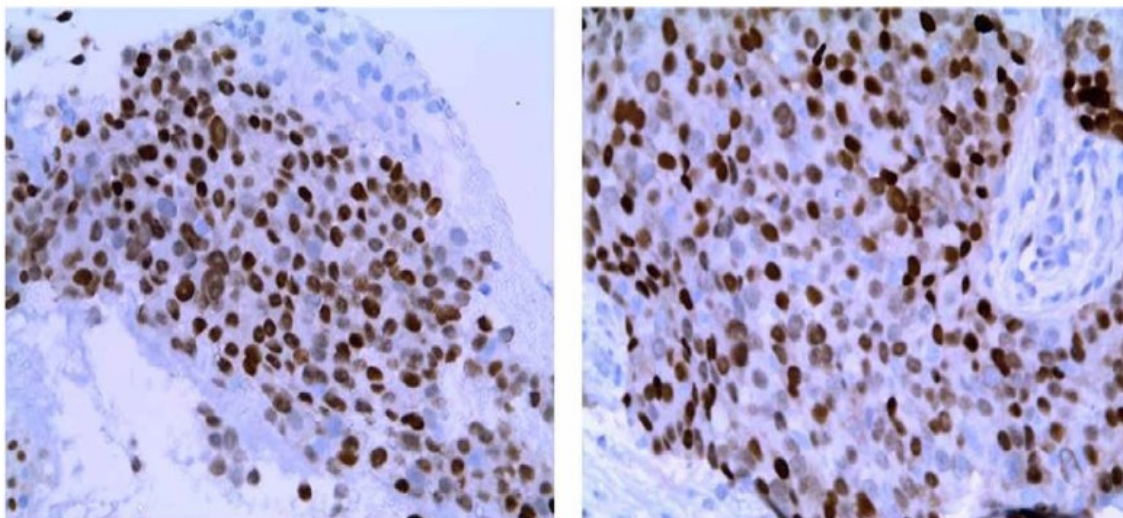
Rinnan kasvainten diagnostiikka perustuu niin sanottuun kolmoisdiagnostiikkaan, johon sisältyy rintojen kliininen tutkiminen (palpaatio, inspektio), kuvantaminen mammografialla sekä rinnasta otettujen neulanäytteiden patologis-anatominen diagnoosi. Rintamuutoksesta otettu neulanäyte voi olla

joko ohut- tai paksuneulanäyte tai vielä suuremmalla neulalla otettu vakuumbiopsianäyte. Yhdenkin osa-alueen viitatessa maligniteettiin tai jäädessä epävarmaksi, rinnan muutos päädytään poistamaan kirurgisesti. Mikäli kliinisen tutkimisen, mammografian ja paksuneulabiopsioiden antamat löydökset viittaavat kaikki hyvänlaatuiseen muutokseen, ei kirurgiaa välttämättä tarvita vaan muutosta voidaan jäädä seuraamaan. (Leidenius, Hukkinen & Heikkilä 2009; Sudah & Hukkinen 2019.)

Estrogeeni ja progesteroni edistävät syöpäsolujen kasvua. Selvittämällä näiden hormonien reseptorien esiintyvyyttä syöpäsoluissa, voidaan annettava hoito räätälöidä kullekin potilaalle sopivaksi sekä välttää mahdollisesti sopimattomia hoitoja ja niiden sivuvaikutuksia. Estrogeeni lisää progesteronin vaikutusta soluissa ja säätelee sen tuotantoa. (Dabbs 2013; Parsa ym. 2016.) Nykyinen suositus on, että hormonihoito annetaan potilaalle, jonka tuumorin ER-positiivisuusprosentti on yli yksi (ASCO/CAP Guideline 2020). Mikäli potilaan syöpä on hormonireseptoriposiitivinen, hän saattaa hyötyä hormonihoitosta. Sen sijaan hormonireseptorinegatiivisen potilaan ensisijaisena hoitona suositetaan solunsalpaajia. ER- ja PR-määrityksillä voidaan myös selvittää potilaan ennustetta; korkea hormonireseptoriesiintyvyys parantaa ennustetta. Potilailla, joilla syöpä on PR-positiivinen, on merkittävästi parempi ennuste verrattuna PR-negatiivisiin potilaisiin. (Dabbs 2013; Heikkilä & Kronqvist 2021.) Hormonihoitoja voidaan käyttää liitännäishoitona solunsalpaajien jälkeen, neoadjuvanttihoitona tai levinneen rintasyövän hoidossa ja ne ovat yleensä hyvin siedettyjä (Rintasyövän hormonihoito 2020).

Rinnan neulanäytteiden diagnostiikassa immunohistokemiallisilla värjäyksillä on merkittävä rooli. ER-, PR-, Ki67- ja HER2-määritykset voidaan tehdä joko potilaan paksuneulanäytteestä tai varsinaisesta kudospreparaatista (Heikkilä & Kärjä 2019; Heinonen 2014). Selkeästi positiivisten tai negatiivisten näytteiden analysoinnissa perinteinen mikroskopointi on osoittautunut luotettavaksi analysointitavaksi. Haasteita analysointiin tuovat sen sijaan heikosti positiiviset näytteet, joiden analysoinnissa on havaittu merkittäviä eroja katsojasta ja katselukerrasta riippuen. (Ruotoistenmäki 2010.) The American Society of Clinical Oncology ja College of American Pathologists (ASCO/CAP) ovat luoneet suosituksen ER- ja PR-reseptoreiden vastaamista koskien. Ohjeistus sisältää muun muassa rintänäytteen käsittelyä, fiksaatiota sekä dissektiota koskevia suosituksia. ER- ja PR-värjäyksessä käytettyjen menetelmien tulisi olla validoituja, värjäyksissä tulisi käyttää kontrollikudoksia ja jatkuvasta laadunvalvonnasta tulisi huolehtia. Laboratoriohenkilöstön sekä patologioiden pätevyyden arviointia olisi tehtävä. (ASCO/CAP Guideline 2020.)

Immunohistokemiallisten määritysten tärkeyden vuoksi patologian laboratorion on osallistuttava sisäiseen ja ulkoiseen laaduntarkkailuun. Luotettavien laboratoriomenetelmien lisäksi rintänäytteiden käsittelyssä korostuu kudospäätteiden huolellinen ja oikea käsittely. Kudospäätteen fiksaation eli kiinnittymisen on oltava ajallisesti ja laadullisesti riittävä, 6–72 h 10 % formaliinissa. (ASCO/CAP Guideline 2020; Heikkilä & Kärjä 2019.) Kuvassa 2 nähdään immunohistokemiallinen värjäys estrogeeni- ja progesteronireseptoreista rintasyöpäkudoksessa. Ruskeaksi värjäytyneet tumat ovat ER- ja PR-positiivisia, siniseksi värjäytyneet tumat ER- ja PR-negatiivisia (Saha, Arun, Ahmed, Chatterjee & Chakraborty 2020).



KUVA 2. Estrogeeni- ja progesteronivärjäytyvyys rintasyöpäkudoksessa 40 x suurennos (Saha ym. 2020)

3.3 Tekoälysovellukset rintapatologiassa

Viime vuosikymmeninä varhaisempi diagnosointi sekä kehittyneemmät lääkehoidot ovat parantaneet merkittävästi rintasyöpäpotilaiden hoitotuloksia. Rintasyövän monimutkaisen luonteen vuoksi tarve yhä yksilöllisemmille hoidoille tulevaisuudessa kasvaa, jolloin myös tarve tarkempaan biomarkeriarviointiin ja tarkempaan histopatologiseen rintasyövän diagnoosiin kasvaa, jotta kyetään parempiin hoitopäätöksiin. Digitaalisen patologian kehitys on avannut oven nopeampiin, toistettavissa oleviin ja tarkempiin diagnooseihin tietokoneistetun kuva-analyysin avulla. Viimeaikaiset läpimurrot tekoälyn saralla lupaavat muuttaa perusteellisesti tapaa, jolla rintasyöpää havaitaan ja hoidetaan lähitulevaisuudessa. Rintapatologiassa on runsaasti mahdollisuuksia digitaalisiin parannuksiin aina luokittelun ja biomarkkerien tulkinnan toistettavuudesta aina potilaan tulosten ja hoidon kanssa korreloivien ominaisuuksien löytämiseen. (Robertson, Azizpour, Smith & Hartman 2018; Ibrahim ym. 2020.)

Kriittinen ensimmäinen askel epäillyn rintasyövän diagnostisessa työssä on invasiivisten kasvainsolujen havaitseminen, kasvaintyyppin luokittelu ja kasvaimen laajuuden määrittäminen. Rintasyövän biomarkkereiden määrittäminen on myös tärkeä osa rintasyövän diagnoosia. Estrogeenireseptori (ER), progesteronireseptori (PR), ihmisen epidermaalinen kasvutekijäreseptori (HER2) ja Ki67 arvioidaan yleisesti ja niitä käytetään määrittämään, mitä hoitovaihtoehtoja potilaalle tarjotaan. Nykyinen kliininen käytäntö perustuu immunohistokemiallisiin värjäyksiin ja värjäytymisintensiteetin manuaaliseen vertailuun biomarkkerispesifisten pisteytysjärjestelmien kanssa. Vaikka tämä lähestymistapa on hyvin validoitu ja laajalti käytetty, värjäysten manuaalisessa biomarkkerien määrittämisessä on huomattavaa tarkkailijoiden välistä vaihtelua. Tekoälyyn ja koneoppimiseen perustuvista ohjelmista odotetaan mahdollisuutta, joka voi auttaa patologeja näiden biomarkkereiden määrittämisessä. (Ibrahim ym. 2020.)

Tekoäly-sovellukset rintapatologian alalla kehittyvät ja lisääntyvät jatkuvasti. Näiden sovellusten odotetaan täydentävän patologioiden työtä, vähentävän patologioiden työtaakkaa sekä parantavan diagnostista tarkkuutta. Kuva-analyysisovellukset myös tarjoavat enemmän tietoa, kuin mitä pelkällä ihmissilmällä voidaan havaita. Tekoälypohjaisia algoritmeja on kehitetty tunnistamaan rintojen pahanlaatuisia kasvaimia ja erottamaan ne hyvänlaatuisista ja normaaleista rakenteista. Yksi tärkeimmistä sovelluksista on metastoivien kasvainkerrostumien havaitseminen imusolmukkeissa. Lisäksi on kehitetty algoritmeja, jotka tarjoavat kvantitatiivisia mittauksia tuman muodosta ja koosta, joita voitaisiin soveltaa eri kasvaintyyppisiin. Myös rintasyövän asteen arvioimiseksi on kehitetty useita algoritmeja. (Ibrahim ym. 2020; Niazi ym. 2019.)

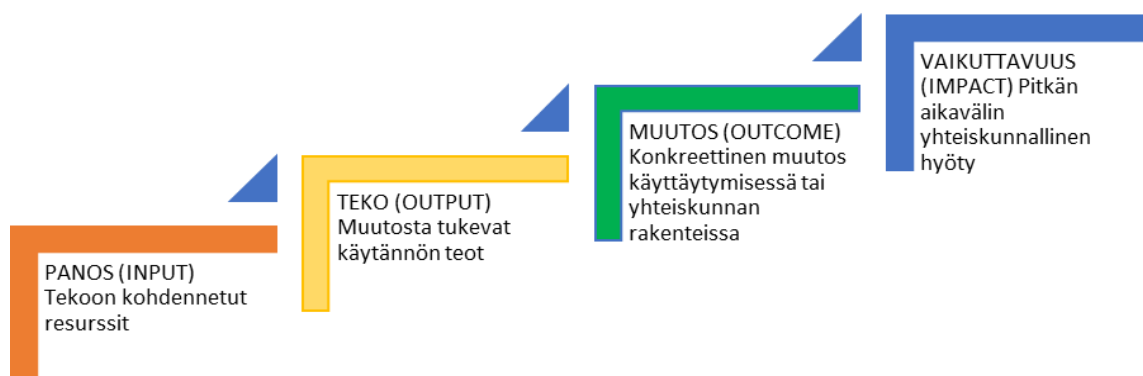
Tekoälysovellusten kehittyessä rintapatologiassa useita haasteita on vielä ratkaisematta. Vaikka digitaalisen patologian ala on kohdannut nopeita teknologisia innovaatioita, ei digitaalisen patologian levittäminen ole kovin suuri. Digitaalisen patologian laajaa käyttöönottoa odotetaan ajan myötä, mutta tulevatko tekoälypohjaiset diagnostiset työkalut yleisesti hyväksytyiksi vai eivät, jää nähtäväksi. Ensimmäiset suuret esteet digitaalisen patologian ja tekoälypohjaisten työkalujen käyttöönotolle ovat tieteellisiä ja sääntelyyn liittyviä. Tutkijoiden on johdonmukaisesti osoitettava, että heidän mallinsa voivat säästää kliinisesti hyödyllisen suorituskyvyn tarvittavissa tehtävissä, ja että ohjelmistot ovat yhtä luotettavia kuin patologit. Toinen mahdollisesti haastavampi kysymys on edelleen: ottavatko patologit käyttöön nämä työkalut? Pakottavin argumentti hyväksymisen puolesta olisi diagnostisen tarkkuuden parantaminen. Toinen motivoiva tekijä digitaalisten patologioiden kuva-analyysi-työkalujen käyttöönotossa ovat mahdolliset työvoiman parannukset. Automaattiset työkalut voivat parantaa yksittäisten patologioiden tehokkuutta erityisesti tietyissä työläissä tehtävissä, kuten mittojen laskemisessa. Nykyiset todisteet itse digitaalisen patologian vaikutuksesta työvoiman tehokkuuteen ovat ristiriitaisia, ja vielä on ennenaikaista arvioida kuva-analyysityökalujen yleistymistä diagnostiikassa. (Hanna ym. 2019; Ibrahim ym. 2020.)

4 VAIKUTTAVUUDEN ARVIOINTI

Kun tarkastellaan toiminnalle asetettujen tavoitteiden saavuttamista, puhutaan vaikuttavuudesta. Vaikuttavuus kuvaa siis jonkin toiminnan onnistumista. (Kettunen 2017.) Malmivaara (2022, 24) kuvaa vaikuttavuutta eri asiakasryhmien välisten interventioiden erotuksena. Interventiolla tarkoitetaan toimenpidettä, jolla pyritään vaikuttamaan yksilön tai ryhmän terveydentilaan tai käyttäytymiseen (Terveyskirjasto 2016b). Vaikuttavuuden arviointi pyrkii tuottamaan tietoa palveluiden toimivuudesta ja tämän tiedon avulla parantamaan palveluiden laatua ja tuloksellisuutta. Vaikuttavuuden arvioinnin edellytys on, että arvioitavan toiminnan tavoitteet ovat mitattavissa, eikä niitä ole määritelty liian yleisellä tasolla. (Dahler-Larsen 2005; Kettunen 2017.) Vaikuttavuuden arvioinnilla on taloudellisen merkityksen ohella myös eettinen tarkoitus. Ammattimaiseen toimintaan kuuluu omien toimintatapojen kriittinen tarkastelu ja kehittäminen. Vaikuttavuuden arvioinnissa myös asiakkaiden osallisuus nähdään tärkeänä osana. Palvelujen toimivuuden tarkastelua on syytä tarkastella ammattilaisen sekä asiakkaan näkökulmasta. (Kettunen 2017.)

Sosiaali- ja terveydenhuollossa vaikuttavuutta määritellään vähintään kahden vaihtoehdon välisellä hoitotuloksen erotuksella. Vaikuttavuudesta puhuttaessa on määriteltävä kohderyhmä, vertailtavissa ryhmissä käytettävät interventiot sekä ne tulosmittarit, joilla vaikuttavuutta pyritään osoittamaan. (Malmivaara 2022, 24.) Vaikuttavuus voidaan nähdä myös jonkin tapahtuman tai palvelun aikaansaamana muutoksena asiakkaan tai potilaan tilassa, jota yleensä arvioidaan hyvinvoinnin, elämänlaadun, terveyden ja toimintakyvyn kautta (Pitkänen, Torkki, Tolkki, Valtakari & Leskelä 2020, 18). Kuten edellä todetaan, vaikuttavuudelle ei ole olemassa yhtä yhteistä määritelmää. Vaikuttavuus on sinänsä yksinkertainen asia, joka kertoo toiminnan onnistumisesta ja tavoitteiden saavuttamisesta. (Kettunen 2017; Heliskoski, Humala, Kopola, Tonteri & Tykkyläinen 2018).

Vaikuttavuuden käsitettä voi lähestyä myös niin kutsutun vaikutusketjun kautta. Vaikutusketju on periaatteeltaan yksinkertainen ja helposti hyödynnettävissä toiminnan ja erilaisten ratkaisujen kuvaamiseen. Vaikutusketjua kutsutaan kansainvälisesti IOOI-menetelmäksi, jossa kirjainyhdistelmällä viitataan sanoihin input (panos), output (teko), outcome (vaikutus) ja impact (vaikuttavuus). Kuvassa 3 vaikutusketjun periaate mukailten Heliskoski ym. 2018.



KUVA 3. Vaikutusketju, IOOI- menetelmä (mukaillen Heliskoski ym. 2018)

IOOI-menetelmää käytetään, kun halutaan selvittää vaikuttavuutta tarkastelemalla olemassa olevien panosten vaikutusmahdollisuuksia. Toiminnan panokset ja teot kartoitetaan vaikutusketjun alkupäässä. Panoksilla tarkoitetaan toimintaan tarvittavia resursseja (raha, työpanos, materiaalit, aika jne.). Määrittämällä panokset, voidaan suunnitella tarvittavat teot ja investointilaskelmat. Teot tarkoittavat siis panosten avulla määritettyjä tekoja (interventioita). Toimintaan kohdennetut panokset ja teot aiheuttavat vaikutuksia eli konkreettisia muutoksia, jotka voivat näkyä esimerkiksi ihmisten käyttäytymisessä tai yhteiskunnan rakenteissa. Toiminnan vaikutukset on kuvattu vaikutusketjun kolmannessa portaassa ja ne voivat olla joko positiivisia tai negatiivisia. Vaikutusketjun ylimmällä portaalla on vaikuttavuus. Tällä tarkoitetaan yhteiskuntaan kohdistuvia hyötyjä ja kehitystä. Positiiviset asiat, kuten ihmisten terveys ja hyvinvointi tai ympäristön elinvoiman kasvu synnyttävät vaikuttavuutta, negatiiviset asiat laskevat vaikuttavuutta. IOOI-menetelmän avulla voidaan hankkia tietoa esimerkiksi eri organisaatioiden yhteiskuntavastuusta. (Heliskoski ym. 2018.)

Vaikuttavuuden arvioinnin perusajatuksena voidaan Dahler-Larsenin (2005) mukaan pitää käsitystä siitä, miksi ja miten jokin interventio vaikuttaa. Vaikuttavuuden arvioinnin ajattelutavan yleisluontoisuuden vuoksi mallia voi hyödyntää hyvinkin erilaisilla interventioalueilla. Arviointia voidaan halutesaan toteuttaa monin eri tavoin ja laajentaa tai yksinkertaistaa tarpeen mukaan. Vaikuttavuuden arvioinnissa ei valita etukäteen spesifiä tiedonkeruumenetelmää vaan arvioinnissa hyödynnetään kyselykaavakkeita, havainnointia, tilastoja ym. Usein arvioija voi vaikuttavuuden arvioinnin jälkeen esittää uusia tapoja tai ehdotuksia intervention parantamiseksi. (Dahler-Larsen 2005.)

4.1 Vaikuttavuus sosiaali- ja terveydenhuollossa

Sosiaali- ja terveydenhuollon yksi tärkeimmistä kysymyksistä on vaikuttavuus; miten voimme tuottaa laadukasta, yhdenvertaista palvelua, jolla saavutetaan mahdollisimman paljon terveyttä ja hyvinvointia potilas-, asiakas- ja väestötasolla? Vaikuttavuus voidaan nähdä kontrolloitujen kokeiden

tuloksina esimerkiksi jonkin toimenpiteen, kuten lääkehoidon vaikuttavuudesta. Satunnaisia kontrolloituja kokeita tärkeämpänä Malmivaara (2022, 25) pitää kuitenkin vaikuttavuuden niin sanottua arkivaikuttavuutta (real-effectiveness medicine) eli sitä, miten arkisissa sosiaali- ja terveydenhuollon tilanteissa vaikuttavuus näyttäytyy. Hoidon yhdenvertainen saatavuus sekä ammattilaisten laadukas toiminta luovat vaikuttavuuden edellytyksiä. Yhdenvertaisuuden ohella kustannusvaikuttavuus on yksi terveydenhuoltojärjestelmän keskeisimmistä tavoitteista. Valtakunnallisesti ja yhtenäisesti määritellyt potilas- ja asiakasryhmien rekisterit sekä kansalliset laaturekisterit tuottavat tietoa niin arkivaikuttavuudesta kuin kustannusvaikuttavuudesta. (Malmivaara 2022, 25–26.)

Sosiaali- ja terveydenhuollon palveluiden keskeisenä tavoitteena voidaan nähdä asiakkaiden elämänlaadun parantaminen. Palveluprosesseista kerätään paljon tietoa, mutta palveluiden vaikutuksista tietoa on vähemmän. Vaikuttavuuden arvioinnin avulla pyritään hankkimaan tietoa palveluiden tuloksista ja arvioimaan paraniko asiakkaiden elämänlaatu. Vaikuttavuuden arviointia tehdessä on aluksi muodostettava käsitys arvioitavan palvelun tavoitteista, toimenpiteistä sekä odotettavissa olevista tuloksista. Arviointia tehdessä täytyy pohtia, mihin toiminnalla pyritään ja miten voidaan havaita, että odotettuihin tavoitteisiin on päästy. Jos asetetut tavoitteet on saavutettu, voidaan toimintamuodon todeta olevan hyvä. Mikäli tavoitteisiin ei päästä, on toimintamuotoa tarpeen tullen muutettava toimivammaksi. (Kettunen 2017.) Perinteisesti terveydenhuolto on suunniteltu palvelemaan erilaisia potilasryhmiä esimerkiksi diagnoosin mukaisesti. Tulevaisuudessa potilaan yksilöllisiä tarpeita korostetaan ja pyritään luomaan räätälöidymiä hoitopolkuja kullekin potilaalle. Suurten potilasryhmien sijaan terveydenhuolto pyrkii huomioimaan potilaat yksilöllisten tarpeidensa myötä yksilöinä. Potilaan aktiivista roolia oman hoitonsa suhteen pyritään myös tukemaan. (Lindblad ym. 2016; McColl-Kennedy ym. 2017.)

Terveydenhuollon palvelujen vaikuttavuuden seurannalla voidaan varmistaa terveydenhuollon voimavarojen oikeudenmukainen kohdentuminen. Tuottaako hoito terveyshyötyä, on riippuvaista käytetyistä menetelmistä, henkilökunnan ammattitaidosta sekä potilaan itsensä hoitoon osallistumisesta ja sitoutumisesta. Uusien menetelmien käyttöönotto ja tieto menetelmien terveyshyödyistä perustuu usein tutkimustietoon, joka kuvaa menetelmän optimivaikuttavuutta eli sen tehoa optimaalisissa olosuhteissa. Tietoa uusien menetelmien vaikuttavuudesta tavanomaisissa sairaanhoidon tilanteissa eli niin kutsuttua arkivaikuttavuutta tarvitaan myös. (Kuntaliitto 2019; Malmivaara 2022.)

4.2 Vaikuttavuuden arvioinnin menetelmät ja mittaaminen

Kettusen (2017) mukaan vaikuttavuuden arviointia tehdään esimerkiksi silloin, kun tarkastellessa jotain uutta menetelmää ja halutaan tietää, toimiiko uusi menetelmä vanhaa paremmin. Vaikuttavuuden arvioinnissa on pyrittävä mahdollisimman monipuoliseen ja syvälliseen kartoitukseen, kun analysoidaan intervention kohteena olevaa ilmiötä. Myös saadun tiedon luotettavuuteen on kiinnitettävä huomiota. Intervention vaikutusta voi olla vaikeaa esittää, mikäli tutkittavan kohteen vaikutus ilmenee hitaasti. Vaikuttavuuden arviointiin on useita menetelmiä käyttötarkoituksen mukaan, olennaista on, että toiminnalle on asetettu selkeät tavoitteet ja arvioitavissa oleva toteutus.

Vaikuttavuuden arviointia voidaan suorittaa erilaisten menetelmien avulla. Keskeistä näissä menetelmissä on tarkastella palvelun aikaan saamaa vaikutusta suhteessa muihin vaikuttaviin tekijöihin. Yksi vaikuttavuuden arvioinnin menetelmä on niin sanottu koemenetelmä. Siinä tutkittavat (esimerkiksi potilasryhmät) jaetaan kahteen ryhmään. Ensimmäinen ryhmä on kohderyhmä, jolle uusi palvelu toteutetaan ja toinen on vertailuryhmä. Jos toivottu muutos tapahtuu pelkästään kohderyhmässä, voidaan todeta, että valittu menetelmä toimii ja on vaikuttava. (Kettunen 2017.)

Mäki-Oppaan & Laatikaisen (2021) mukaan vaikuttavuuden arvioinnin mittaamiseen käytettävien mittarien tulisi kuvata arvioitavaa ilmiötä mahdollisimman laajasti ja kokonaisvaltaisesti sekä olla toistettavissa. Terveystieteiden vaikuttavuutta arvioitaessa olennaista on se, miten hyvin tuotetut palvelut vastaavat asiakkaiden tarpeisiin ja johtuuko asiakkaan terveyden tai hyvinvoinnin koheneminen juuri palveluiden käytöstä. Sosiaali- ja terveydenhuollon palveluiden vaikuttavuuden mittaaminen on oleellista, koska asiakkaiden hyvinvoinnin ylläpitäminen ja edistäminen on yksi sote-palveluiden keskeisistä tavoitteista. Toiminnan johtaminen ja kehittäminen sekä palveluiden turvallinen ja oikeudenmukainen toteutuminen edellyttävät myös vaikuttavuuden arvioinnin ja seurannan toteutumista.

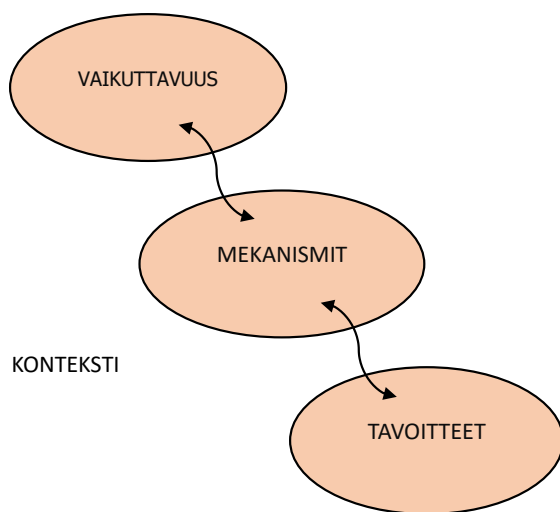
Vaikuttavuuden arvioinnin menetelmistä esimerkiksi tapaustutkimukset, kohorttitutkimukset ja muut havainnoivan tutkimuksen asetelmat tuottavat tietoa sotepalveluiden vaikuttavuudesta. Nämä tutkimusasetelmat ovat hyvin yleistettävissä ja vertailtavissa. Lisäksi niiden vahvuutena on laaja tietämys terveydestä, hyvinvoinnista ja niiden taustavaikuttajista. Vaikuttavuuden arvioinnin suhteen on oleellista ymmärtää, mitkä hoidot ja toimenpiteet ovat vaikuttavia, kenelle ne ovat vaikuttavia ja millä edellytyksillä. Vaikuttavuustiedon suhteen tulee olla kriittinen ja ymmärtää, miten saatu vaikuttavuustieto on tuotettu, mihin saatu tieto perustuu, miten sitä tulisi tulkita ja miten tietoa voi hyödyntää päätöksenteossa. Poliittiset tai ideologiset näkökulmat vaikuttavuustiedon taustalla voivat johtaa tiedon väärinkäyttöihin. (Mäki-Opas & Laatikainen 2021.) Digitalisaation ja uusien teknologioiden kehittämiseen terveydenhuollossa käytetään huomattavia resursseja, mutta näiden kustannusten ja vaikuttavuuden arviointi on siitä huolimatta jäänyt vähälle. Informaatio-sovellusten, kuten tekoälyohjelmistojen, vaikuttavuuden ja kustannusvaikuttavuuden arviointia ja edistämistä tulisi kartoittaa tulevaisuudessa enemmän. (Malmivaara 2022, 166.)

4.3 Realistinen arviointimalli

Realistiseen arviointitutkimukseen perustuva vaikuttavuuden arviointi pyrkii löytämään vastauksen kysymykseen: ”Mikä toimii, kenelle ja missä olosuhteissa?”. Realistinen arviointiteoria on Pawsonin & Tilley'n (1997) kehittämä vaikuttavuuden arvioinnin mittari. Realistisessa arviointimallissa huomio tulisi kohdistaa erityisesti arvioitavan kohteen erityispiirteisiin. Vaikuttavuuden arvioinnin tulisi sisältää prosessin sekä vaikutusten arviointia ja tähän realistinen arviointimalli pyrkii. (Julkunen, Lindqvist & Kainulainen 2005; Dahler-Larsen 2005.) Realistinen arviointitutkimus voidaan nähdä eräänlaisena lähestymistapana vaikuttavuuden arvioinnille, sillä arvioinnissa voi käyttää monia eri tutkimusmenetelmiä ja saadun aineiston analyysia voidaan tehdä niin laadullisesti kuin määrällisesti.

Tämä antaa tutkijalle mahdollisuuden hyödyntää arviointitutkimuksen teossa monenlaisia tutkimusmenetelmiä ja erilaisia aineistoja. (Kazi 2003; Kivipelto 2018.)

Kivipellon (2018) mukaan realistisen arvioinnin ohjelmateoria kuvaa, miten ja millaisissa olosuhteissa tiettyihin vaikutuksiin päästään parhaiten, ja se voi perustua aiempaan tietoon, tutkimuksiin tai kokemuksiin siitä, miten tietyt interventiot johtavat mihinkin vaikutukseen. Siihen sisältyvät myös hypoteesit siitä, millaiset mekanismit ovat merkityksellisiä tavoitteiden saavuttamisessa. Ohjelmateoria voidaan nähdä viitekehystenä niistä tekijöistä, joiden avulla tavoitteiden ja vaikuttavuuden saavuttaminen onnistuu (KUVA 4).



KUVA 4. Ohjelmateoria realistisessa arviointimallissa (mukaiillen Kivipelto 2018)

Realistinen arviointimenetelmä pyrkii testaamaan ja arvioimaan toimintaa koskevaa ohjelmateoriaa. Tämä mahdollistaa jo käytössä olevien toimintatapojen uudistamista, ja auttaa arvioimaan käytössä olevien toimintamallien vaikuttavuutta eri mekanismien, sisällön, vallitsevien olosuhteiden ja tulosten kautta. Tällöin voidaan puhua niin sanotusta konteksti-mekanismi-tulos-yhtälöstä. Konteksti tarkoittaa sitä toimintaympäristöä, johon ohjelmateoria sijoittuu. Mekanismeilla tarkoitetaan asioita, joita ihmisten työskentelystä seuraa. Realistinen arviointimalli pyrkii määrittämään missä kontekstissa ovat vaikuttavimmat mekanismit, joilla päästään haluttuihin tuloksiin. Realistinen arviointimalli pohjautuu kriittiseen realismiin ja se soveltuu monimuotoiseen vaikuttavuuden arviointiin ja tutkimukseen. (Pawson & Tilley 1997; Dahler-Larsen 2005.)

Realistista arviointia lähestymistapana tässä opinnäytetyössä käytettäessä pyrittiin muodostamaan ohjelmateoria aiempaan tutkimukseen, kokemukseen ja työntekijän omaan käsitykseen siitä, miten intervention oletetaan toimivan. Kuva-analyysiohjelmiston käyttöönotolla tavoitellaan ajansäästöä, kustannustehokkuutta sekä diagnostiikan tarkennusta rinnan hormonireseptorien vastaamiseen. Oletetun teorian paikkansa pitävyyttä tarkasteltiin tutkimuksen toteuttamisvaiheessa ja kehittämistyön tuloksia arvioitaessa.

5 KEHITTÄMISTYÖN TARKOITUS JA TAVOITTEET

Tässä kehittämistyössä tarkoituksena on selvittää kuva-analyysiohjelmiston rintasyövän merkkiaineiden estrogeeni- ja progesteronianalyysin käyttöönoton kannattavuutta eri näkökulmista. Vaikutavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysiohjelmiston vaikutuksia työajankäyttöön eri ammattiryhmillä, vaikutuksia kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen. Työn tarkoituksena oli verrata perinteisen näyteprosessin eroja kuva-analyysiohjelmiston käyttöönoton tuomiin muutoksiin näyteprosessissa.

Kehittämistyön tavoitteena on tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää tehdessä päätöstä kuva-analyysityökalujen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS klinisen patologian laboratorioissa. Työn tavoitteena on parantaa diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta sekä siten tuottaa laadukkaampaa palvelua ja hoitoa Pohjois-Savon hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille.

Tutkimuskysymyksiä olivat:

1. Millaisia muutoksia kuva-analyysiohjelmiston käyttöönotto tuo näyteprosessiin?
2. Millaisia eroja kuva-analyysiohjelmiston käyttöönotto tuo käytettyyn työaikaan, kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen?

6 KEHITTÄMISTYÖN TOTEUTUKSEN KUVAUS

Tieteen ja perinteisten tutkimusten tarkoituksena on selittää ja ymmärtää erilaisia ilmiöitä. Kananen (2017, 10) kuvaa tutkimuksia, jotka tähtäävät muutokseen nimellä interventionistiset tutkimukset. Sana interventio tarkoittaa sitä tekijää, jolla muutos saadaan aikaiseksi. Interventionistiset tutkimukset sisältävät toimintatutkimukset, konstruktiiviset tutkimukset sekä kehittämistutkimukset. Kehittämistutkimus on usein yhdistelmä kvalitatiivista ja kvantitatiivista tutkimusta, joskus pelkästään kvalitatiivista tutkimusta. Tutkimuskohteena kehittämistyössä voi olla kokonainen organisaatio tai esimerkiksi jokin tuote tai menetelmä. Opinnäytetyön tarkoitus on osoittaa, että tekijä kykenee tuottamaan omaa alaansa, työyhteisöään ja itseään kehittävän työn, ja osoittaa osaavansa viestiä kirjallisesti tutkimus- ja kehittämishankkeen tuloksista ja kehittämisideoista työn yhteistyötahoille. YAMK-tutkimuksen kehittämistehtävänä toteutetussa opinnäytetyössä sovelletaan tutkimustietoa ja hyödynnetään valittuja menetelmiä työelämän ongelmien erittelyn ja ratkaisun tueksi. (Kananen 2015; Kananen 2017.)

Terveydenhuollon kehittämishankkeet pyrkivät tuottamaan uusia palveluja, toimintatapoja tai menetelmiä tai parantamaan jo olemassa olevia palveluita. Kehittämishankkeissa voidaan hyödyntää jo olemassa olevaa tietoa ja tätä tietoa voidaan käyttää uuden toiminnan kehittämisen pohjana. Tiedonkeruumenetelmänä voivat toimia keskustelut kollegojen kanssa, asiantuntijahaastattelut, seminaarit sekä erilaiset koulutustilaisuudet. Tieteellistä tietoa käytetään muun tiedon tukena. (Heikkilä, Jokinen ja Nurmela 2008, 104–105.) Tämä opinnäytetyö toteutettiin kehittämistyönä noudattaen tutkimuksellista ajattelutapaa ja sen menetelmällisiä käytäntöjä. Työn aineisto on kerätty sähköisten tietokantojen, ammattikorkeakoulun kirjaston sekä työn toimeksiantajan asiantuntijoiden avulla. Tiedonvälitystä hoidettiin puhelimitse, sähköpostitse sekä pitämällä ideariihä toimeksiantajan edustajien kanssa patologian osastolla.

6.1 Kehittämistyön lähtökohdat ja digipatologian nykytilanne KYS kliinisen patologian laboratoriossa

Kehittämistyön toimeksiantajana toimii Kuopion yliopistollisen sairaalan kliinisen patologian osasto, joka on osa Pohjois-Savon hyvinvointialuetta. KYS määrittelee strategiassaan missioksi, että potilaat ovat osaavissa ja turvallisissa käsissä kotoa kotiin. Potilaslähtöisyys, ammattitaito, työhyvinvointi sekä hyvä kohtelu toimivat työtä ohjaavina arvoina. Strategisiksi tavoitteiksi määritellään laadukkaan ja vaikuttavan hoidon tarjoaminen kilpailukykyisesti sekä huippuosaamisen edistäminen potilaan parhaaksi. (Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri 2022.) KYSin Kliinisen patologian osastolle on myönnetty SFS-EN ISO 15189:2013 akkreditointitunnus, joka varmistaa, että laboratorion toiminta on vakioitua ja menetelmät täyttävät niille asetetut vaatimukset. Ulkopuoliset laadunvarmistusorganisaatiot sekä laboratorion sisäiset auditoinnit vastaavat toiminnan laadun arvioinnista ja tarkkailusta. (Pohjois-Savon hyvinvointialue 2023.)

KYSin kliinisen patologian laboratoriossa digipatologian hyödyntäminen aloitettiin vuonna 2015 yhteistyössä Itä-Suomen biopankin kanssa. Kuopion yliopistollinen sairaala on yksi Suomen viidestä yliopistosairaalaista ja maamme suurimpia terveydenhuoltoalan opetussairaaloita. Pohjois-Savon

hyvinvointialue vastaa sosiaali- ja terveydenhuollon sekä pelastustoimen palveluista ja se huolehtii yli 247 000 asukkaansa erikoissairaanhoidosta. KYS huolehtii laadukkaasta hoidosta kaikilla lääketieteen erikosaluilla, tuottaa kansainvälisesti arvostettua tutkimustyötä sekä kouluttaa tulevaisuuden ammattiosajia. (Kuopion yliopistollinen sairaala julkaisuaika tuntematon.)

KYS kliinisen patologian laboratoriolle on tavoitteena aloittaa kaikkien histologisten näytteiden skannaaminen digitaaliseen muotoon lähivuosien aikana. Digipatologiaan siirtyminen asettaa laboratoriotuonnalle erilaisia laatuvaatimuksia näytteiden ja käytettävien työmenetelmien suhteen. Kaikkien HE-lasien automaattiseen skannaukseen siirtyminen massaskannerin hankinnan myötä aiheuttaa muutoksia laboratorion näyteprosessiin, esimerkiksi dissektio- ja mikrotomia-työpisteisiin. Tarkoituksena on saada leikkeiden laatu riittävän hyvälle tasolle ennen digipatologiaprojektin täysimittaista käynnistämistä. Ennen siirtymistä täysin digitaaliseksi laboratoriolle, jossa kaikki histologiset ja sytologiset näytelasit skannataan, on laboratorion tavoitteena aloittaa kaikkien histologisten värjäyslasien sekä immunohistokemiallisten värjäysten skannaaminen pois lukien immunofluoresenssi- ja kongo-puna-värjäykset. Tähän mennessä laboratoriossa on skannattu vain patologin erikseen merkitsemiä, esimerkiksi meetingiin tulevia näytelaseja. Histologisten näytteiden lasimäärä vuonna 2021 oli hieman alle 125 000 lasia (Kauppinen 2022), ja näytemäärien ennustetaan kasvavan. Sytologiset näytelasit ovat nykyisille skannereille edelleen haastavia kuvattavia laadun puolesta ja ne vievät paljon tallennustilaa, mikä nostaa digipatologiaan liittyviä hankinta- ja käyttökustannuksia huomattavasti. (Suikkanen 2021.)

Uuden massaskannerin hankinnan myötä laboratorion tavoitteena on, että kaikki HE-lasit, erikoisvärjäyslasit ja immunohistokemiallisesti värjätyt lasit tulisivat suoraan värjäysautomaatista skannattaviksi. Näytelasissa oleva QR-koodi ja näytetunniste siirtäisivät kuvan HE-lasista automaattisesti suoraan kuva-arkistointijärjestelmään, josta kuvia voi katsella patologi tai klinikko. Tällöin laboratorionhoitajan tai sihteerin ei enää tarvitsisi lajitella ja etsiä laseja ennen skannausta, vaan lasit menisivät suoraan skanneriin ja arkistoitaisiin kiireettä vasta skannauksen jälkeen. Lisäksi laboratorionhoitajan työmäärä vähenisi, kun skannattavia laseja ei erikseen tarvitse siirrellä värjäystelineestä skannaustelineisiin vaan laitteille sopivat yhteiset lasitelineet. Siirtyminen lasien automaattiseen skannaukseen suoraan värjäyskoneesta asettaa näytelaseille tiettyjä laatuvaatimuksia, jotka lasien leikkaajien eli laboratorionhoitajien on osattava ottaa huomioon. (Suikkanen 2021.)

Tällä hetkellä patologian laboratoriossa on käytössä kaksi Hamamatsun massaskanneria, Sectran katselimet sekä PACS-arkistointijärjestelmä, joka on avoin lääketieteellisten kuvien tiedonsiirtojärjestelmä. PACS-järjestelmä kattaa digitaalisten kuvien tuottamisen, tallennuksen, haun ja seurannan sekä niihin liittyvän laitteiston ja ohjelmiston. Lyhenne tulee sanoista Picture Archiving and Communication System. (Saari 2014; Kalima, Rahkila-Bergström, Perälä, Keinänen & Sarkkinen 2022.) Laboratoriossa on valmisteltu uuden digipatologian järjestelmähankinnan kilpailutus vuonna 2022 ja tehty käyttöönottosuunnitelma sen varalle, että digipatologiaa päästäisiin hyödyntämään laajamittaisesti koko laboratorion prosessissa lähitulevaisuudessa (Suikkanen 2022). Patologian osastolle on hankittu kaupalliset kuva-analyysialgoritmit rinnan hormonireseptoreille. Tämän opinnäytetyön ideointi lähti tarpeesta selvittää kuva-analyysiovelluksen käyttöönoton vaikuttavuutta patologian

laboratoriossa. Kehittämistyön myötä haluttiin selvittää, millaisia muutoksia kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto toisi laboratorion työnkulkuun ja millaisia vaikutuksia sillä olisi käytettyyn työaikaan, kustannuksiin ja diagnostiseen tarkkuuteen.

6.2 Kehittämistyön vaiheet

Kehittämistyön alussa hahmotellaan työtavoitteet, toteutustapa, käytettävät menetelmät sekä aikataulutetaan työn etenemistä. Tietoperustan lähteitä kartoitetaan ja jäsenellään työn sisältöä, keskeisiä käsitteitä, aiempaa tutkittua tietoa aiheesta sekä asiantuntijatietoa. Työssä käytettävän menetelmän käyttöä opetellaan ja suunnitellaan, pohditaan, miten tietoa kerätään ja analysoidaan. Kehittämistyö toteutetaan yhdessä toimeksiantajan kanssa työelämälähtöiseen kehittämistarpeeseen. Kostamo, Airaksinen ja Vilka (2022, 16–18) kuvaavat kehittämisprosessin koostuvan suunnitteluvaiheesta, tutkivasta ja kehittävästä toiminnasta, vertaisarvioinnista, reflektoinnista, viimeistelystä ja lopuksi tuloksista tiedottamisesta.

Suunnitteluvaiheessa hahmotellaan tutkittava aihealue, kohderyhmä ja määritellään työn tietoperusta. Tämän opinnäytetyön suunnittelu alkoi syksyllä 2019 työn aiheen ideoinnilla ja aihekuvauksen kirjoittamisella. Työn toimeksiantaja KYS, joka toimii myös työnantajani, oli hankkinut kuva-analyysisovelluksen rinnan hormonireseptoreille, mutta sovellusta ei ollut vielä validoitu ja otettu siten rutiinidiagnostiikan avuksi. Digipatologia suhteellisen uutena aluevaltauksena kiinnosti itseäni ja yhdessä toimeksiantajan kanssa sovimme, että toteuttaisin opinnäytetyöni kuva-analyysisovelluksen parissa. Olin saanut vähän kosketuspintaa digitaaliseen patologiaan perehtymällä työssäni laboratoriohoitajana näytelasien skannaamiseen ja saamalla käyttökoulutuksen kuva-analyysisovelluksen käyttöön. Halusin syventää digipatologian osaamistani tämän kehittämistyön parissa. Työn etenemisen myötä laadittiin opinnäytetyösuunnitelma sekä ohjaus- ja hankkeistamissopimukset työn toimeksiantajan ja ohjaavan opettajan kanssa. Myös tutkimuslupa työtä varten anottiin Kuopion Yliopistollisen sairaalan eTutkijan kautta.

Tutkivan ja kehittävä toiminnan vaihe sisältää aineiston kokoamisen, erittelyn ja ryhmittelyn omaa toimintaa ja valintoja perustelevaksi. Työn toteutus aloitettiin keskeisen teorian tiedon koostamisella ja aineiston läpikäymisellä. Aineistonkeruuta varten hahmoteltiin tutkimusongelmaa, tutkimuksessa käytettäviä menetelmiä sekä tutkimuksen taustateoriaa, sillä nämä tiedot on syytä selvittää ennen aineiston keruuta (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2014, 120). Aineistohaku tehtiin käyttäen tunnettuja ja luotettavia tietokantoja (CINAHL Complete, PubMed sekä kotimaisia Terveysportti ja Finna.fi -tietokantoja) käyttäen hakusanoja digitaalinen patologia, rintasyöpä, kuva-analyysi, vaikuttavuuden arviointi sekä hakusanoja vastaavia englanninkielisiä termejä digital pathology, breast cancer, digital image analysis ja evaluation of effectiveness. Hakuun käytettiin myös edellä mainittujen hakusanojen yhdistelmiä ja lyhenteitä. Aineisto pyrittiin rajaamaan korkeintaan kymmenen vuotta vanhoihin lähteisiin, silti mukaan valittiin muutama vanhempikin lähde, joiden sisältö vastasi hakutulosta tapauksissa, joissa tuoreempaa tietoa ei ollut saatavilla. Artikkeleissa pyrittiin valitsemaan vertaisarvioituja (peer review) julkaisuja. Myös oppilaitoksen, KYSin sekä asuinpaikkakuntani kirjastoja hyödynnettiin aineiston kokoamisessa. Teoreettisen viitekehyksen hahmottuminen ja opinnäytetyön

teoriaosuuden kirjoittaminen tapahtuivat rinnakkain työn edetessä. Tiedonhakua digitaalisesta patologiasta olin tehnyt jo YAMK-opintojeni kurssitehtävien osana. Pystyin hyödyntämään tätä materiaalia opinnäytetyöni teoriaosuudessa. Opinnäytetyöni aihealue muuttui suunnitteluvaiheessa valitusta pysyen kuitenkin edelleen digipatologian ja kuva-analyysin parissa. Tästä syystä alun perin tehty aihearajaus ei palvellut enää myöhemmässä vaiheessa, ja koska uutta aihealueen rajausta ei ollut tehty, meinasi työ paisua ja karata sivuraiteilleen. Tarkka ja selkeä aihearajaus työlle saatiin syksyllä 2022, kun tutkimuskysymykset saatiin muotoiltua. Tämä helpotti työn kirjoittamista ja etenemistä huomattavasti. Myös työssä käytettävät tutkimusmenetelmät selkiytyivät vasta, kun työn aihearajaus ja tutkimuskysymykset olivat selvillä. Työssä hyödynnettiin realistista arviointimallia, havainnointia sekä tilastollisia menetelmiä aineiston analysoinnissa, jotta vaikuttavuuden arvioinnista saatiin monipuolinen ja eri näkökulmilta huomioitu kokonaisuus, joka palveli tätä kehittämistyötä.

Opinnäytetyön kirjoittamisen ohella toteutettiin myös varsinainen kehittämistyö sekä raportti kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaikuttavuuden arvioinnista työn toimeksiantajalle, joka sisälsi työn keskeiset tulokset taulukoineen. Toimeksiantaja laati rungon vaikuttavuuden arvioinnin kohteista, joita olivat siis käytetyn työajan, resurssien ja diagnostisen tarkkuuden arviointi kuva-analyysisovellusta käytettäessä. Lisäksi päätettiin kartoittaa laboratorion työkulun muutokset verraten perinteistä menetelmää kuva-analyysisovellukseen. Varsinainen kehittämistyö toteutettiin yhdessä sairaalalubiologien kanssa keväällä ja kesällä 2023. Teoriatietoon nojaten vaikuttavuuden arvioinnin toteutuksen suuntaviivoiksi valittiin realistinen arviointimalli, koska se vastasi parhaiten kehitettävän kohteen luonnetta. Vaikuttavuuden arvioinnin menetelmistä vastaavanlaisen kehittämistyön parissa ei löytynyt aiempaa teoriatietoa. Kehittämistyössä tarvittavaa tietoa kerättiin havainnoimalla, ajanmittaamisella ja haastatteleamalla laboratorion henkilökuntaa ja asiantuntijoita.

Opinnäytetyö ja raportti työn toimeksiantajalle kirjoitettiin valmiiksi ja viimeisteltiin kesän 2023 aikana. Opinnäytetyön ohjaavalta opettajalta sekä toimeksiantajan edustajilta KYSiltä pyydettiin säännöllisesti työn edetessä palautetta ja kommentteja työn etenemiseen ja sisältöön liittyen. **Vertaisarvioinnin ja ulkoisen arvioinnin** avulla pohdittiin tehtyjä ratkaisuvaihtoehtoja ja sen pohjalta tekstiä työstettiin haluttuun suuntaan. Keskustelua työn toimeksiantajan kanssa käytiin sähköpostitse, puhelimitse sekä muutamassa tapaamisessa patologian laboratoriossa. Saadun palautteen perusteella tekstiä muokattiin, jotain lisättiin ja joitain tekstipätkiä poistettiin kokonaan. Ulkoinen arviointi auttoi hahmottamaan työn ”punaista lankaa” paremmin, ja tekstin luetuttaminen muilla kuin patologian alan osaajilla auttoi selkeyttämään joitain tekstikohtia ja termejä helpommin ymmärrettäviksi ulkopuolisille lukijoille. Arviointitietoa tulisi kohdistaa kehittämistyön toteuttamisen kannalta kriittisiin tekijöihin, joita ovat esimerkiksi prosessin taitekohdat, ongelmatilanteet ja niiden ratkaisut sekä valitut menetelmät ja käytännöt. (Seppänen-Järvelä 2004.) Kehittämistyö oli luonteeltaan projektityö, joka vaati usean ihmisen työpanosta. Työskennellessä ihmisryhmässä vuorovaikutus- ja viestintäkyvyt korostuvat. Hyvällä kommunikoinnilla on tärkeä rooli saadun palautteen ja arvioinnin hyödyntämisessä. Kokemusta projektityöskentelystä ei minulla ollut, mutta työn toimeksiantaja oli entuudestaan tuttu, joten yhteistyön tekeminen ja kommunikointi toimeksiantajan kanssa tuntui alusta asti sujuvalta ja luonteeltaan. Vastaan tulleissa työn ongelmatilanteissa, joihin en itse keksinyt ratkaisua, avun pyytäminen oli helppoa ja pulmat saatiin ratkaistua.

Reflektointi. Reflektoinnissa vertaillaan tehtyä tuotosta ja tekstiä rinnakkain. Teksti ja kehittämisprosessi viimeistellään vastaamaan toisiaan. Tekstiä tiivistetään kuvaamaan olennainen tietoperusta, jäsenneily aineisto, tehdyt valinnat ja ratkaisut. Reflektio on yksi arvioinnin peruselementeistä, siinä arvioidaan toimenpiteiden toteuttamista, peilataan saatua palautetta ja kokemuksia. (Kostamo ym. 2022; Seppänen-Järvelä 2004.) Kehittämistyössä saadut vaikuttavuuden arvioinnin tulokset kirjattiin ylös opinnäytetyöraporttiin sitä mukaa, kun työ eteni. Kun kaikki työn tulokset oli saatu kirjattua ylös, ne koottiin tiivistetysti raporttiin, joka esitettiin työn toimeksiantajalle.

Viimeistelyvaiheessa tuotos ja teksti viimeisteltiin ulkoisen arvioinnin avulla. Työn kokonaisuutta reflektointiin saadun palautteen perusteella ja työhön sekä raporttiin tehtiin pieniä tarkennuksia ja kirjoitusvirheitä korjattiin. Kaaviokuva prosessikuvauksesta sekä taulukoita muokattiin selkeämmäksi. Yksi taulukko poistettiin työstä kokonaan, koska se ei tarjonnut lukijalle mitään oleellista lisätietoa. Työn toimeksiantaja piti tehtyjä taulukoita tarpeellisena ja havainnollistavana ja taulukot koottiin raportin loppuun, jotta ne oli helppo esitellä suunnitteluryhmän kokouksessa. Tekstiä pyrittiin muokkaamaan vastaamaan asiantuntijatarpeisiin ja kohderyhmälle sopivaksi. Toimeksiantaja ei esittänyt konkreettisia pyyntöjä raportin sisällöstä, vaan tekijänä sain melko vapaat kädet työn sisällön ja ulkoasun suhteen. Lopuksi **tuloksista tiedotettiin** työn toimeksiantajalle ja valmis tuotos esiteltiin suunnitteluryhmälle, joka teki päätöksen, ettei tässä työssä arvioitavana olleen kaupallisen kuva-analyysiovelluksen käyttöönottoa enää edistetä eikä servereitä uusita.

6.3 Kehittämistyön toteutus ja työssä käytetyt menetelmät

Kehittämistyön toteutus aloitettiin kartoittamalla KYSin patologian laboratoriossa analysoitavien niiden rintasyöpänäytteiden määrä, joissa hormonireseptoriprosentti jää alle viiden prosentin. Nolla- ja korkeaprosenttiset rintänäytteet on helppo analysoida oikein ilman analyysiohjelmaa. Matalaprosenttisissa näytteissä tulee eniten eroa patologioiden arvioiden välillä ja tämä tulos ratkaisee, saako potilas hormonihoidon vai ei. Tästä syystä työhön valittiin matalaprosenttisia rintänäytteitä. (Suikkanen 2023; Ruotoistenmäki 2010.) Näytteet olivat joko rinnan paksuneulanäytteitä tai rintaresekatteja. Vuonna 2022 laboratoriossa oli määritetty hormonireseptorit 301 rintänäytteestä. Näistä näytteistä tapauksia, joissa ER-positiivisuus oli vastattu alle viiden prosentin, oli yhteensä yhdeksän kappaletta eli noin kolme prosenttia vuosittaisista rintänäytteistä. (Remes 2023.) Kehittämistyötä varten valittiin siten yhdeksän kappaletta potilasnäytteitä vuodelta 2022, joissa hormonireseptoriposiivisuus oli matala. Rintänäytteiden H-numerot eli tunnistetiedot anonymisoitiin eli muutettiin numeroiksi yhdestä yhdeksään potilaiden identifiointin estämiseksi. Näytteistä leikattiin vesiliukumikrotomilla neljä peräkkäistä leikettä (lasia) kuva-analyysia varten, jonka jälkeen lasit värjättiin. Valmiit värjätty lasit skannattiin Hamamatsu S360 -lasiskannerilla, ja niille tehtiin ER-/PR-analyysi kuva-analyysiohjelmalla. Lasien leikkaamiseen, skannaamiseen sekä kuva-analyysiin käytetty aika kelloitettiin, jotta nähtäisiin, kuinka paljon kuva-analyysin käyttöönotto lisäisi laboratoriohoitajien käyttämää työaikaa perinteiseen näyteprosessiin verrattuna.

Kuva-analyysisovelluksen käyttöönotolla rutiinidiagnostiikkaan olisi **vaikutuksia laboratorion nykyiseen työnkulkuun**. Kehittämistyön yhtenä tutkimuskysymyksenä oli, millaisia muutoksia kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto tuo laboratoriossessiin. Prosessin muutoksia kartoitettiin seuraamalla KYS kliinisen patologian laboratorion rintanäytteiden laboratoriossessia näytteen saapumisesta patologin vastauksen kuittaamiseen ja näytteen arkistointiin. Työnkulun muutoksia havainnointiin ja kirjattiin ylös työn edetessä sekä pohdittiin yhdessä sairaalaselubiologien kanssa pidetyissä tapaamisissa kevään 2023 aikana. Havainnointi tutkimusmenetelmänä on tapa tuottaa uusia havaintoja ja kerätä aineistoa. Havainnollistamisen avulla tuodaan tutkimus ja sen tuoma uusi tieto muiden tietoisuuteen ja arvioitavaksi tutkimustekstin avulla. (Vilka 2006.)

Kehittämistyössä kartoitettiin kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton tuomia **eroja työaikaan** verrattuna perinteiseen prosessiin. Työajan muutoksia verrattiin erikseen laboratoriohoitajien ja patologiensa osalta. Analysoitavien näytteiden leikkaaminen, värjääminen, skannaaminen sekä kuva-analyysin suorittaminen työllistäisivät histologian puolella työskenteleviä laboratoriohoitajia. Työajan muutokset laboratoriohoitajien työajan osalta koottiin kellottamalla näytteiden leikkaamiseen, skannaamiseen sekä kuva-analyysiin kuluva aika. Ajat mitattiin puhelimen ajanottoiminnalla kirjaten tulokset ylös. Saaduista tuloksista laskettiin keskiarvot ja ne koottiin taulukoiksi.

Patologiensa työajan muutoksia koskevat tiedot saatiin sairaalaselubiologi Sanna Suikkasen Lean six sigma Black Belt Digipatologia -työstä (2022), eikä tätä työtä varten tehty uutta aikavertailua. Black Belt -työn tarkoituksena oli verrata eri näytteenkatselu- ja analyysitapojen vaikutusta patologin näytteenkatseluun ja analysointiin käyttämään aikaan. Kokeessa tutkittiin näytteenkatseluun ja analysointiin kuluva aika minuutteina. Työssä selvitettiin ER- ja PR-värjäysten lisäksi proliferaatiomarkkeri Ki67:n ja HER2 ISH:n laskentaan kuluva aika. Aika mitattiin puhelimen ajanottoiminnalla, yksi ajanottaja mittasi kaikki ajat. Patologille annettiin lapulla näytenumero ja katselutapa, mikä käynnisti ajanoton. Patologin katsottua näytteet ne vastattiin järjestyksessä ER, PR, Ki67, HER2 ISH. Ki67 tuloksen jälkeen kirjattiin ylös väliaika. Viimeinen tulos lopetti ajanoton. Kokeeseen osallistui kaksi patologiaa tutkien kahdeksan rintanäytettä satunnaisessa järjestyksessä. Koematriisi tehtiin factorial fractional-matriisilla, jolla pyrittiin arvioimaan digitaalisen kuvankatselun ja kuva-analyysin vaikutusta patologiensa työhön pienellä näytemäärällä. (Suikkanen 2022.)

Oikean diagnoosin merkitys korostuu, kun analysoidaan suoraan potilaan hoidon valintaan käytettäviä määrällisesti arvioitavia markkereita, kuten ER- ja PR-hormonireseptoreita. KYS Kliinisen patologian laboratoriossa hormonireseptoriposiitiivisuuden laskenta tehdään tällä hetkellä mikroskoopilla silmämääräisesti ja siinä on tutkimusten mukaan paljon patologiensa välistä sekä tutkimuskertojen välistä vaihtelua. (Rimm ym. 2019; Suikkanen 2022.) Hormonireseptoriposiitiivisuuden laskennassa tulisi löytää menetelmä, joka antaa aina oikean ja saman tuloksen tutkimuskertojen välillä. Lean Six Sigma Black Belt työssä kuva-analyysin ja perinteisen näytteen analysoinnin vertailu toteutettiin arvioimalla KYSin patologin antaman tuloksen ja kuva-analyysiohjelman tekemän arvioinnin yhtenevyyttä kahdeksalla näytteellä 0,95 luottamusvälillä. Säädettäviksi muuttujiksi valittiin eri patologit, näytteen katselutapa (lasi/digitaalinen kuva) ja kvantitatiivisen määrityksen tapa (silmämääräinen/kuva-analyysi). **Diagnostisen tarkkuuden arviointia** koskevat tiedot koottiin Lean six sigma

Black Belt-työstä sekä niistä yhdeksästä näytteestä, joille tehtiin kuva-analyysi tämän kehittämistyön osana. Vertailua varten näytelasit annettiin kolmen eri patologin analysoitavaksi mikroskoopilla ja saadut tulokset koottiin vastauskaavakkeeseen. Patologiien antamat vastaukset pidettiin anonyyminä. Kuva-analyysin ja perinteisen menetelmän vertailu toteutettiin arvioimalla KYSin patologiien antamien tulosten ja ohjelman tekemän arvioinnin yhtenevyyttä. Koska kyseessä oli oikeat potilasnäytteet, vertailuun otettiin mukaan myös alkuperäiset laboratorion tietojärjestelmä QPatiin vastatut tulokset näille yhdeksälle näytteelle. Saaduista tuloksista laskettiin keskiarvot, keskihajonnat sekä Pearsonin korrelaatiokertoimet Excelin avulla. Korrelaatioanalyysi sopii käytettäväksi, kun halutaan tutkia kahden muuttujan välistä riippuvuutta, tässä tapauksessa patologiien silmämääräisesti laskemia tumapositiivisuuksia verrattiin kuva-analyysin antamiin tuloksiin. Pearsonin korrelaatiokerointa voi käyttää jakaumiltaan symmetristen välimatka- ja suhdeasteikon muuttujien lineaarisen riippuvuuden tarkasteluun. (Tutkijaportti 2021.)

Kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuutta arvioitiin myös **kustannusnäkökulmasta**; millaisia eroja kuva-analyysin käyttöönotto toisi värjäysten ja muiden materiaalien hintoihin, serverimaksuihin, työajan käyttöön ja tallennuskustannuksiin. Kustannusvaikutusten selvittelyssä tarvittavat tiedot koottiin sairaalasolubiologin avulla. Kehittämistyötä varten tarvittiin tiedot yksittäisen immunohistokemiallisen värjäyksen hinnasta, jatkuvista käyttökustannuksista sekä arvio yhden gigatavun euromääräisestä tallennushinnasta, jonka avulla syntyviä kulkujätkä arvioitiin. Laskelmat tehtiin olettaen, että vuodessa olisi noin kymmenen analysoitavaa rintasyöpätapausta. Kustannuslaskemissa ei tällä kertaa huomioitu tarvittavien laitteiden hankinta-, ylläpito- tai huoltokustannuksia ajansäästöä ja todellisten kulujen arvioinnin haastavuuden puitteissa.

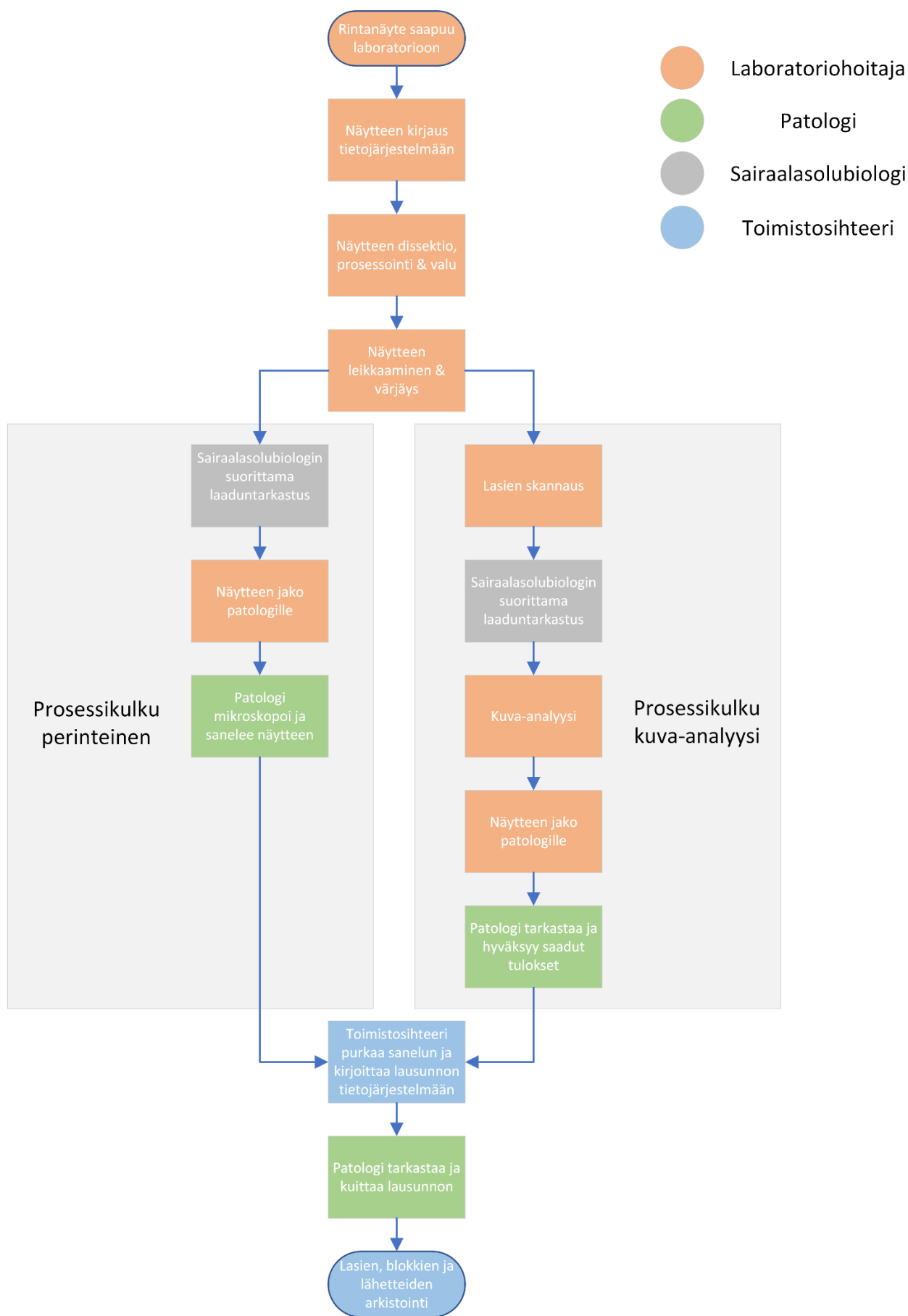
Kehittämistyön tavoitteena oli tuottaa tietoa kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuudesta. Vaikuttavuuden arvioinnin menetelmänä käytettiin realistista arviointimallia, jonka avulla pyrittiin muodostamaan käsitys aiempiin tutkimuksiin, kokemukseen ja työntekijän omaan käsitykseen nojaten siitä, miten intervention eli tässä tapauksessa kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton oletetaan toimivan. Kuva-analyysiohjelmiston käyttöönotolla tavoitellaan ajansäästöä, kustannustehokkuutta sekä diagnostisen tarkkuuden parannusta rinnan hormonireseptorien vastaamiseen. Vaikuttavuuden arviointia tarkasteltiin kokoamalla kehittämistyöstä saadut tulokset yhteen ja tekemällä yhteenveto ja päätelmät analyysisovelluksen käyttöönoton kannattavuudesta. Käyttöönoton hyötyjä ja haittoja kartoitettiin. Raportti tuloksineen esitettiin kliinisen patologian suunnitteluryhmälle, joka tekee päätöksen analyysisovellusten käyttöönotosta.

7 KEHITTÄMISTYÖN TULOKSET

Kehittämistyössä tarkoituksena oli selvittää kuva-analyysiohjelmiston rintasyövän merkkiaineiden ER-/PR-analyysin käyttöönoton kannattavuutta eri näkökulmista. Vaikuttavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysisovelluksen vaikutuksia työajankäyttöön laboratoriohoitajien ja patologiien osalta, vaikutuksia kustannuksiin sekä tumaposiitivuuksien laskennan tarkkuuden eroja perinteisellä menetelmällä tehdyn analyysin ja kuva-analyysin välillä. Työn tarkoituksena oli verrata perinteisen näyteprosessin eroja kuva-analyysiohjelmiston käyttöönoton tuomiin muutoksiin näyteprosessissa. Perinteisessä menetelmässä patologi katsoo näytelasit mikroskoopin avulla, kuva-analyysissa katselinohjelmiston avulla eikä fyysisiä näytelaseja jaeta ollenkaan. Työn tavoitteena oli parantaa diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta sekä tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää tehdessä päätöstä kuva-analyysityökalujen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS kliinisen patologian laboratoriossa. Tutkimuskysymyksiä selvitettiin, millaisia muutoksia kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto tuo näyteprosessiin sekä millaisia eroja kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto tuo käytettyyn työaikaan, kuluihin sekä diagnostiikan tarkkuuteen.

7.1 Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton tuomat muutokset näyteprosessiin

Kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto muuttaisi laboratorion näyteprosessia. Prosessikartta rintänäytteen polusta laboratoriossa on esitetty kuvassa 5. Näytteen kulku laboratoriossa alkaa, kun rintänäyte saapuu laboratorioon poliklinikalta tai leikkaussalista. Saapunut näyte kirjataan laboratorion tietojärjestelmään näytteiden vastaanotossa. Näytteenä voi olla joko paksuneulabiopsia tai rintaresekaatti. Näytettä sisään kirjatessa tarkastetaan lähetetietojen vastaavuus saapuneen näytteen kanssa sekä näytteen oikea ja riittävä fiksaatio. Tuoreena saapuvat näytteet maalataan ja halkaistaan pikanäytelaboratoriossa. Tämän jälkeen näytteet laitetaan fiksatiiviin. Fiksatiivissa saapuvat näytteet pilkotaan dissektiopisteessä joko hoitajan tai patologin toimesta sovitulla tavalla näytteiksi kasetteihin. Näytteet prosessoidaan kudosprossessorissa, joissa näytteestä poistetaan vesi ja se korvataan parafiinilla. Prosessoinnista näytteet siirtyvät valuun, missä näytteet valetaan parafiiniblokeiksi. Valussa tarkastetaan, että kaikki kudospalaset ovat edelleen kasetissa ja ne vastaavat tietojärjestelmään näytteestä otettuja kuvia tai piirroksia. Parafiiniblokista leikataan 2–4 mikrometrin paksuisia leikkeitä näytelaseille leikkauspisteessä eli mikrotomiolla. Näytelaseista tehdään rutiinisti HE-värijäys. Sairaalasolubiologi tarkastaa leikelaadun ja värijäyksen onnistumisen. Mikäli leikkeen laadussa tai värijäystuloksessa on jotakin poikkeavaa, sairaalasolubiologi voi pyytää näytteestä uuden värijäyksen, jolloin näyte leikataan ja värijätään uudelleen. Tähän asti rintänäytteen prosessi on samanlainen niin perinteisessä kuin kuva-analyysia hyödyntävässä näytekulussa.



KUVA 5. Prosessikartta. Rintänäytteen kulku laboratoriossa perinteinen vs. kuva-analyysi

Laaduntarkastuksen jälkeen rintänäytteet jaetaan patologeille määritettyjen jakokiintiöiden mukaisesti näytteenjaossa. Tässä vaiheessa patologi voi pyytää näytteestä immunohistokemiallisia värjäyksiä. Perinteisessä prosessissa (kaavion vasen puoli) patologi katsoo näytelasit mikroskoopilla ja lausuu näytteet sanelujärjestelmään. Toimistosihtheeri purkaa sanelun, jonka jälkeen patologi tarkastaa ja kuittaa lausunnon laboratorion tietojärjestelmään. Näytteen kuittaamisen jälkeen lasit, blokit sekä lähetteet arkistoidaan sihteerien toimesta. Kuva-analyysia tehdessä (kaavion oikea puoli) laboratoriohoitaja skannaa näytelasit värjäyksen jälkeen. Sairaalasolubiologi tarkastaa värjäyksen ja skannauksen laadun ja tarvittaessa lasit voidaan leikata, värjätä tai skannata uudelleen. Skannatuille näytteille tehdään ER-/PR-analyysi, jonka jälkeen näyte jaetaan patologille tulosten tarkastusta varten. Prosessi jatkuu, kuten perinteisessä mallissa sanelunpurkamisella ja näytteen kuittaamisella. Kuva-analyysin käyttöönotto lisäisi laboratorioprosessiin kaksi vaihetta, näytelasien skannaamisen sekä kuva-analyysiin suorittamisen. Prosessikarttaan on merkattu värikoodein laboratoriohoitajien, patologioiden, solubiologioiden sekä toimistosihtheerien suorittamat työvaiheet.

7.2 Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton muutokset työaikaan, kustannuksiin ja diagnostiikan tarkkuuteen

Käytetyn **työajan muutoksia** laboratoriohoitajien osalta mitattiin kellottamalla rintänäytteiden hormonireseptorien ER- ja PR-lasien leikkaamiseen, skannaamiseen sekä kuva-analyysin ajoon kuluva aikaa. Tällä haluttiin selvittää, kuinka paljon kuva-analyysin käyttöönotto lisäisi laboratoriohoitajien käyttämää työaika perinteiseen näyteprosessiin verrattuna. Kuva-analyysia varten leikataan kolme lasia enemmän kuin perinteisessä menetelmässä, koska kuva-analyysisovellus tarvitsee rinnakkaiset pansytkeratiinivärjäykset analysointia varten. Lasien leikkaamiseen kuva-analyysia varten kului keskimäärin 2 minuuttia yhtä tapaus kohti. Leikkausnopeuteen vaikuttavat mm. palan koko, näytteen kalkkisuus sekä leikkaajan työkokemus. Kaikki näytteet tätä työtä varten leikattiin käyttäen vesiliukumikrotomia mahdollisimman tasaisen laadun takaamiseksi. Lasien skannaaminen vei nopeimmillaan 9 minuuttia 11 sekuntia, keskiarvon ollessa 9 minuuttia 30 sekuntia. Kaikkien yhdeksän näytetapauksen esivalmistelut skannausta varten sisältäen tarrojen teon, lasien putsauksen ym. veivät yhteensä 33 minuuttia, yhden tapauksen käsittelyn viedessä 3 minuuttia 36 sekuntia. Kuva-analyysi vei keskimäärin 28 minuuttia per tapaus alkuvaiheineen ja tuloksen tarkasteluineen. Laboratoriohoitajan käyttämä työajan keskiarvo yhtä rintatapausta kohti käyttäessä kuva-analyysia vei 44 minuuttia 12 sekuntia. Saadut ajat on pyöristetty selkeyden vuoksi täysiksi minuuteiksi taulukkoon 1.

Patologioiden työajan käytön osalta Lean six sigma Black Belt -työssä verrattiin rintabiopsioiden estrogeenireseptori (ER)-, progesteronireseptori (PR)- sekä Ki67 -immunohistokemiallisten värjäysten katseluun ja analysointiin eri menetelmillä kuluva aikaa. Näytteen katselussa käytetyt menetelmät olivat mikroskooppi ja katselin, näytteen analysoinnissa käytetty menetelmä mikroskopointi ja kuva-analyysi. ER, PR ja Ki67-värjäysten analysoinnin kokeessa saatiin tulos, että sekä näytteen katselutapa että analysointitapa vaikuttavat näytteen katseluun ja analysointiin vaadittavaan aikaan. Värjäysten analysoinnissa perinteinen mikroskooppitarkastelu ja silmämääräisesti tehtävä laskenta tuottivat parhaan tuloksen. Patologin näytteenkatselun ja analysoinnin parantamisessa molemmat uudet menetelmät hidastivat patologin näytteenkatselua ja tulkintaa, käytössä olevien menetelmien todettiin olevat tällä hetkellä nopeimpia. Nykyinen perinteinen menetelmä on patologille nopein tapa

katsoa ja analysoida ER, PR ja Ki67-tulokset rintabiopsioista. Perinteisellä tavalla näytteen analysointi vei keskimäärin kaksi minuuttia, kun katselimella katsotun ja kuva-analyysillä tehdyn näytteen tulkinta vei keskimäärin yli neljä minuuttia. Pelkästään lasin muuttaminen digitaaliseksi pidensi katseluaikaa kahdesta minuutista reiluun kolmeen minuuttiin. (Suikkanen 2022.) Työajan muutokset laboratoriohoitajien ja patologioiden osalta käytetystä menetelmästä riippuen on esitetty taulukossa 1. Rinnan hormonireseptorien vastaaminen käyttäen mikroskooppianalyysia eli niin sanottu perinteinen menetelmä vei yhteensä 4 minuuttia, kuva-analyysi puolestaan 48 minuuttia.

TAULUKKO 1. Työajan muutokset mikroskooppi vs. kuva-analyysi (min/tapaus)

	Laboratorio- hoitaja	Patologi	Yhteensä (min)
Menetelmä			
Mikroskooppianalyysi	2	2	4
Kuva-analyysi	44	4	48
Erotus	42	2	44

Mikroskooppianalyysin ja kuva-analyysimenetelmän **kustannusvaikutuksissa** huomioitiin värjättävien immunohistokemiallisten lasien vuosittainen määrä, tallennuskustannukset sekä jatkuvat käyttökustannukset. Laskelmat on koottu taulukkoon 2. Kuva-analyysia tehdessä leikataan jokaisesta rintänäytteestä kaksi lasia enemmän kuin perinteisessä menetelmässä. Kustannuslaskelmat on tehty olettaen, että vuosittainen analysoitavien tapauksien määrä on noin kymmenen. Mikroskooppianalyysia varten värjättäisiin tällöin 20 ER- ja PR-lasia. Kuva-analyysia varten vastaava luku olisi 40, kun mukaan luetaan pansytokeratiinivärjäykset, joita kuva-analyysisovellus tarvitsee. Hinta yhdelle immunohistokemialliselle värjäykselle on 78,12 € materiaali- ja reagenssikuluneen. Skannattujen kuvien tallennuskustannuksia kuva-analyysin käyttöönotosta laskettiin arvioimalla yhden kuvan olevan yhden gigatavun kokoinen, ja maksavan 0,08 € per kuva. Tallennettavia kuvia kertyisi vuodessa 40. Jatkuviin käyttökustannuksiin kuva-analyysimenetelmälle laskettiin serverimaksut, jotka ovat 500 € kuukaudessa. Mikroskooppianalyysia tehdessä ei koidu tallennus- tai muita kuluja. (Suikkanen 2023.) Kustannuslaskemissa ei huomioitu tarvittavien laitteiden hankinta-, ylläpito- tai huoltokuluja, sillä todellisten kulujen arvioiminen olisi haastavaa eikä tätä koettu tarpeelliseksi ajankäytön puitteissa tehdä. Kustannusvaikutukset mikroskooppianalyysille koostuvat immunohistokemiallisista värjäyksistä, joiden vuosikustannukset ovat 1562,40 €. Kuva-analyysimenetelmää käyttäen vuosikustannukset olisivat yhteensä 9163,2 € sisältäen immunohistokemialliset värjäykset, tallennuskustannukset sekä jatkuvat käyttökustannukset (serverimaksut). Kuva-analyysimenetelmä olisi tällöin vuodessa 7600,80 € perinteistä mikroskooppimenetelmää kalliimpi.

TAULUKKO 2. Kustannusvaikutukset mikroskooppi vs. kuva-analyysi

Menetelmä	Immunohistokemia/ vuosi	Tallennus- kustannukset / vuosi	Jatkuvat käyttö- kustannukset/ vuosi	Yhteensä
Mikroskooppi- analyysi	1562,40 € (20* 78,12 €)	0	0	1 562,40 €
Kuva-analyysi	3124,80 € (40*78,12 €)	38,40 € (40* 0,08 €)	6000 € (500 €* 12)	9 163,20 €
EROTUS	1 562,40 €	38,40 €	6 000 €	7 600,80 €

Diagnostisen tarkkuuden arvioinnissa Lean six sigma Black Belt-työssä saatiin tulokseksi, että kuva-analyysin antama tulos vastaa hyvin silmämääräisesti mikroskopoimalla annettua arviota positiivisten tumien määrästä ER-, PR- ja Ki67-värjäyksissä. Pearsonin korrelaatiokerroin Ki67-värjäykselle oli 0,838, ER-värjäykselle 0,999 ja PR-värjäykselle 0,975. Ki67-värjäyksessä arvioidaan vain positiivisimpia alueita (hot spotteja), mikä selittää hieman huonompaa korrelaatiota ihmisen silmämääräisen arvion ja tietokoneen laskennallisen arvion välillä. Kaikki korrelaatiot ovat tilastollisesti merkitseviä $p < 0,05$. ER- ja PR- analyysin tulokset vastasivat vielä tätäkin paremmin toisiaan kahden patologin tekemänä menetelmästä riippumatta. Kaikki menetelmät näyttävät antavan riittävän samanlaisen tuloksen diagnostiikassa käytettäväksi eikä merkittävää tutkijoiden välistä vaihtelua havaittu. (Suikkanen 2022.)

Vuoden 2022 matalaprosenttisille rintanäytteille tehdyissä kuva-analyysissä havaittiin jonkin verran tutkijoiden välistä vaihtelua tuloksissa. Näytteessä numero neljä todettiin in situ -karsinooma eikä reseptorilaskentaa tästä syystä kyseiselle näytteelle tehty tämän kehittämistyön yhteydessä. Patologien ja kuva-analyysin antamat tulokset koottiin taulukoihin 3 ja 4. Vertailussa on mukana myös laboratorion tietojärjestelmä QPatiin alun perin vastattu potilaan hormonireseptoritulos. Reseptorivärjäyksissä selkeästi lähellä nollaa tai sataa prosenttia olevat näytteen vaikuttivat olleen tuloksiltaan yhteneväisiä tutkijasta ja analysointimenetelmästä riippumatta, kuten kirjallisuudesta voidaan päätellä (Rexhepaj ym. 2008; Ruotoistenmäki 2010). Suurta vaihtelua esiintyi etenkin estrogeenireseptorivärjäyksessä numero kolme ja kahdeksan. Progesteronivärjäyksessä numero yhdeksän on jonkin verran eroa patologin ja kuva-analyysin antaman tuloksen välillä. (Oranssit rivit taulukoissa) Progesteronireseptorinäytteiden tuloksin erot ovat maltillisempia kuin estrogeenivärjäyksissä. Suuremman hajonnan syitä voivat olla esimerkiksi vaikeudet näytteiden tuloksin.

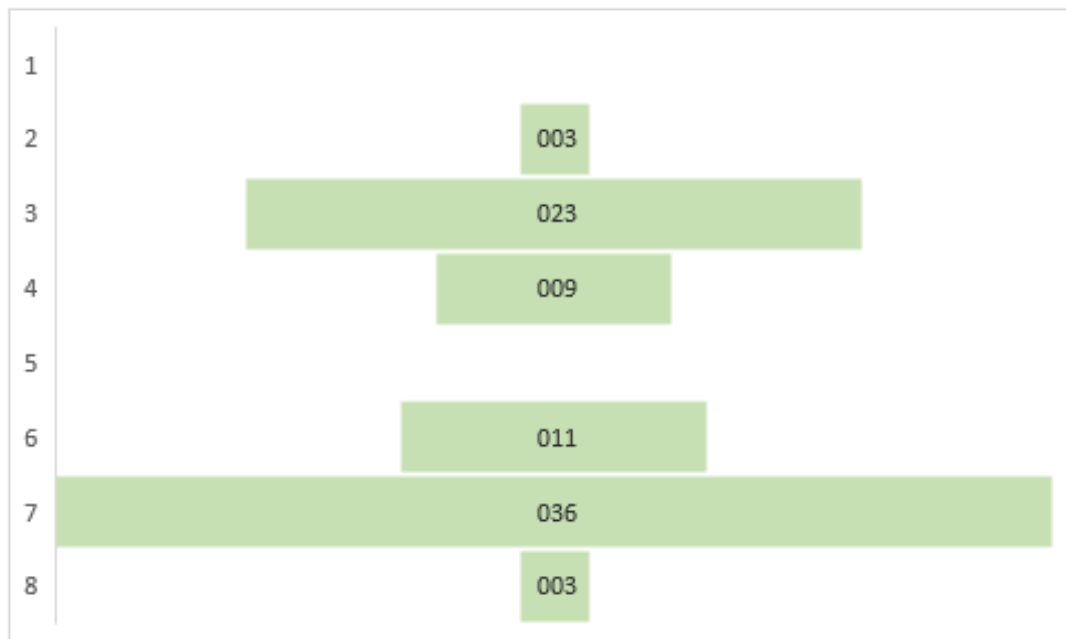
TAULUKKO 3. Estrogeenireseptoriposiitivisuudet patologi vs. kuva-analyysi

ER %	PATOLOGI 1	PATOLOGI 2	PATOLOGI 3	PATOLOGI (QPATI)	KUVA-ANALYYSI
Näyte 1	0	0	0	0	1,9
Näyte 2	> 95	100	100	100	98,3
Näyte 3	50	30-40	80	30	29,8
Näyte 4	-	-	-	hyvin niukasti värjäytyviä	-
Näyte 5	20	10-15	30	10	17,2
Näyte 6	0	0	0	0	0
Näyte 7	25	5-10	2	1	11,5
Näyte 8	> 95	30-40	60	5-10	17,6
Näyte 9	> 95	100	100	100	91,3

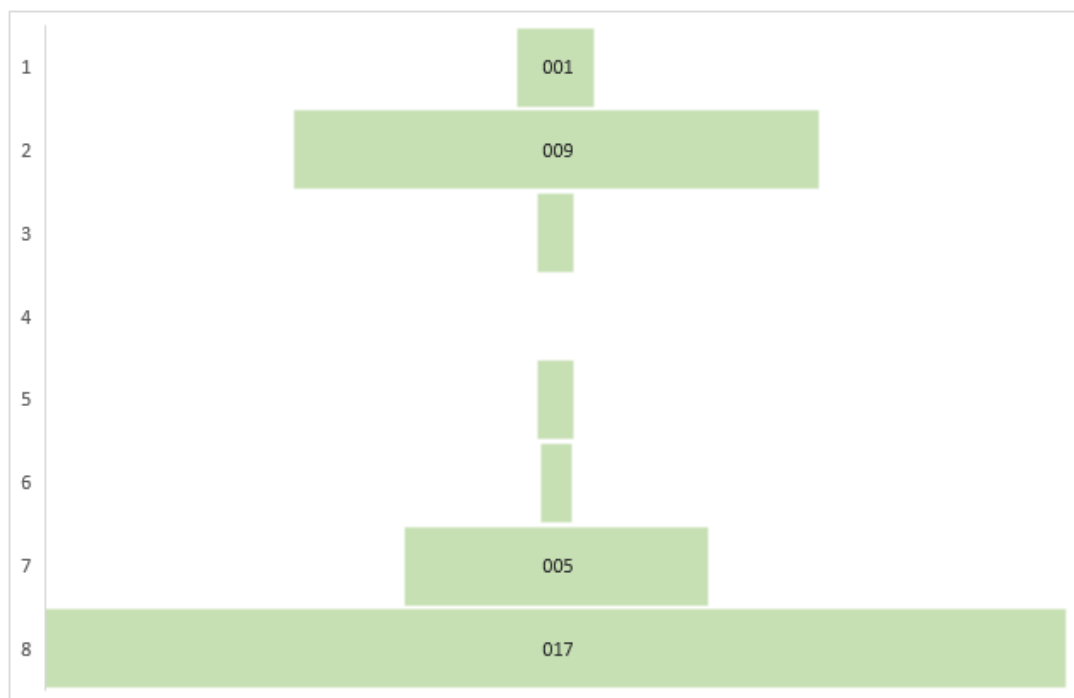
TAULUKKO 4. Progesteronireseptoriposiitivisuudet patologi vs. kuva-analyysi

PR %	PATOLOGI 1	PATOLOGI 2	PATOLOGI 3	PATOLOGI (QPATI)	KUVA-ANALYYSI
Näyte 1	< 1	< 1	3	0	1,3
Näyte 2	10	5-10	25	2-5	12,1
Näyte 3	< 1	0	1	0	0,3
Näyte 4	-	-	-	hyvin niukasti värjäytyviä	-
Näyte 5	0	0	0	0	0,6
Näyte 6	0	0	1	< 1	0,3
Näyte 7	0	0	0	1	0,9
Näyte 8	10	0	0	0	1,5
Näyte 9	10	5	40	< 5	11,7

ER- ja PR-tumaposiitivuuksien laskennassa saaduista tuloksista analysoidiin Excelin avulla korrelaatiotutkimusten tulosten keskiarvon ja kuva-analyysin tulosten välille. Korrelaatiokerroin voi saada arvokseen tuloksen välillä -1, 1. Mitä suurempi korrelaatiokerroin itseisarvo nolasta on, sitä voimakkaampi riippuvuus tarkasteltavien muuttujien välillä vallitsee. Riippuvuuden suunta riippuu etumerkistä. Tuloksen tulkinnan apuna voi hyödyntää itseisarvolle esiteltyjä viitearvoja, joiden mukaan > 0,8 arvo kuvaa erittäin vahvaa korrelaatiota. (Tutkijaportti 2021.) Pearsonin korrelaatiokerroin estrogeenivärjäytyille näytteille oli 0,95 ja progesteroninäytteille 0,99 eli saatujen tulosten välillä vallitsee vahva riippuvuus, vaikka analysoitu aineisto oli pieni. Tästä voidaan päätellä, että kuva-analyysin ja patologin tekemän silmämääräisen laskennan tuloksella ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Tutkimusten välisestä näytekohtaisesta keskihajonnasta kootut kuvaajat on esitetty kuvissa 6. ja 7. Suurempi keskihajonta tarkoittaa suurempaa vaihtelua vastaajien tuloksissa. Eri näytteiden välillä esiintyvä suurtakin hajontaa näytteen tulkinnan haasteista riippuen.



KUVA 6. Estrogeenivärjäyksen tutkijoiden välinen keskihajonta



KUVA 7. Progesteronivärjäyksen tutkijoiden välinen keskihajonta

7.3 Kehittämistyön tulosten yhteenveto

Kehittämistyön tulokset osoittavat, että kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto lisäisi laboratorioprosessiin kaksi työvaihetta lisää, skannausvaiheen sekä kuva-analyysin suorittamisen. Lasiin leikkaaminen, skannaaminen ja kuva-analyysin tekeminen lisäisivät laboratoriohoitajan työaika 42 minuuttia yhtä tapausta kohti verrattuna perinteiseen näyteprosessiin. Patologien työajan tarkastelun osalta Lean six sigma Black Belt-työssä saatiin tulos, jossa perinteinen mikroskooppitarkastelu ja silmämääräisesti tehtävä laskenta olivat nopein tapa katsoa rinnan hormonireseptorit. Diagnostisen tarkkuuden osalta Black Belt-työssä selvisi, että kuva-analyysin tulos vastaa hyvin silmämääräisesti mikroskoipimalla annettua arviota positiivisten tumien määrästä ER-, PR- ja Ki67-värjäyksissä. Tässä

kehittämistyössä tehty kuva-analyysi vuoden 2022 matalaprosenttisilla rintänäytteillä antoi niin ikään tuloksen, jossa kuva-analyysin ja patologin tekemän silmämääräisen laskennan tuloksella ei ollut merkittävää eroa. Pienestä aineistosta huolimatta tutkijoiden välinen hajonta vastauksissa oli suurta, mikä puhuu kuva-analyysin tarpeellisuudesta, jotta värjäystulosten analyysi voitaisiin paremmin standardoida ja tuottaa yhtä luotettava tulos joka päivä jokaiselle potilaalle. Kustannuslaskelmat laadittiin sillä oletuksella, että matalaprosenttisia rintasyöpätapauksia olisi noin kymmenen kappaletta vuodessa. Näillä laskelmilla kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto nostaisi kuluja noin 7600 € vuodessa verrattuna perinteiseen näyteprosessiin.

Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaikuttavuuden arvioinnilla oli tarkoitus tuottaa tietoa menetelmän toimivuudesta ja tämän tiedon avulla parantaa palvelun laatua ja tuloksellisuutta. Realistisen arviointimenetelmän avulla haettiin vastausta kysymykseen: ”Mikä toimii, kenelle ja missä olosuhteissa?”. Kuva-analyysisovelluksen käyttöönotolla tavoiteltiin ajansäästöä, kustannustehokkuutta ja diagnostiikan tarkkuutta. Kehittämistyössä saatujen tulosten perusteella tällä hetkellä nopein tapa analysoida rinnan hormonireseptorinäytteet on perinteinen menetelmä, jossa näytteet katsotaan mikroskoopilla ilman kuva-analyysia. Kootun aineiston perusteella näyttää siltä, että kuva-analyysin käyttöönotto lisäisi laboratoriohoitajien ja patologisten työaikaa sekä kasvattaisi kustannuksia. Diagnostisen tarkkuuden osalta kuva-analyysisovellus todettiin vähintään yhtä luotettavaksi kuin patologin antaman tulos käyttäen suppeaa näytemateriaalia. Vuotuiset näytemäärät, joille kuva-analyysi olisi hyödyllinen eli ne rintasyöpänäytteet, joiden ER- tai PR-hormonireseptoripitoisuudet ovat matalia, ovat tällä hetkellä pieniä (yhdeksän tapausta vuonna 2022). Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton kannattavuutta lisäisi pienemmät käyttökustannukset sekä diagnostisen tarkkuuden selkeä paraneminen. Kuva-analyysisovelluksen käyttö vaatisi myös erityisosaamista, jotta rintasyöpänäytteistä osattaisiin tulkita ja rajata vain tuloksen kannalta oleelliset (invasiiviset) alueet.

8 POHDINTA

Digitaalisen patologian yleistyminen primaaridiagnostiikkaan ei ole edennyt niin nopeasti kuin aluksi ennustettiin. Lasiskannauksen aiheuttamat suuret tiedostokoot luovat suurimmat haasteet digipatologiaan siirtymisessä kuvien tallennus- ja käsittelytilan kustannusten noustessa. Tutkimustulokset digipatologian hyödyistä ja tehokkuudesta ovat myös osin ristiriitaisia. Tässä kehittämistyössä tarkoituksena oli selvittää kuva-analyysiohjelmiston rintasyövän merkkiaineiden estrogeeni- ja progesteronianalyysin käyttöönoton vaikuttavuutta eri näkökulmista. Vaikuttavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysisovelluksen vaikutuksia työajankäyttöön eri ammattiryhmillä, vaikutuksia kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen. Työssä verrattiin perinteisen näyteprosessin eroja kuva-analyysiohjelmiston käyttöönoton tuomiin muutoksiin näyteprosessissa. Kehittämistyön tulokset koottiin KYS klinisen patologian suunnitteluryhmän hyödynnettäväksi tehdessä päätöstä kuva-analyysisovelluksen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan.

Kehittämisen prosessi koostui suunnitteluvaiheesta, tutkivasta ja kehittävästä toiminnasta, vertaisarvioinnista, reflektoinnista, viimeistelystä ja tuloksista tiedottamisesta. Tämän kehittämistyön suunnittelu aloitettiin syksyllä 2019, ja työn aikataulun venyminen toi työhön omat haasteensa. Alkuperäisenä ajatuksena oli kartoittaa kuva-analyysisovelluksen käyttöönottoprosessi sekä sen validointi ja luoda sovellukselle työohje patologian laboratorion käyttöön. Monen tekijän summana kuva-analyysisovellusta ei kuitenkaan saatu laboratorion rutiinidiagnostiikan avuksi, jolloin kehittämistyön toteutusta ja aihealuetta täytyi uudelleenarvioida. Vaikka työn rajaus hieman muuttui, aiheesta haluttiin ajankohtaisuuden vuoksi pitää kiinni. Suunnitteluvaiheen ja aiheen rajaamisen merkitys konkretisoitui, kun työn teoriaosuus lähti laajenemaan ja teksti keskittyi työn sisällön kannalta epäolennaisiin asioihin. Pitkiä tekstipätkiä työstä lähti roskakoriin ja opetti kantapään kautta suunnittelun ja mietityn aiheen rajauksen tärkeyden.

Tutkivan ja kehittävän toiminnan vaiheessa kehittämistyötä varten koottu aineisto eriteltiin ja ryhmiteltiin omia valintoja tukevaksi. Saatu aineisto koottiin haastattelujen, kirjallisuuden sekä havainnoinnin avulla. Aineiston analysoinnissa hyödynnettiin myös tilastollisia menetelmiä ja tarvittavat korrelaatiokertoimet saatiin laskettua ja tulkittua onnistuneesti. Reflektointivaiheessa työssä saatuja tuloksia ja suunnitteluryhmälle esitettävän raportin sisältöä vertailtiin rinnakkain ja viimeisteltiin vastamaan toisiaan. Viimeistelyvaiheessa työtä muokattiin ohjaavalta opettajalta saadun palautteen avulla. Lopuksi raportti tuloksineen esitettiin suunnitteluryhmälle. Näin laajan kehittämissuunnitelman hallinta vaatii huolellista suunnittelua ja toimivaa yhteistyötä työn muiden osapuolien kanssa. Avun ja palautteen pyytäminen ja saaminen ohjasivat työtä kohti päätöstä. Tutkimuskysymyksiä olivat ”Millaisia muutoksia kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto tuo näyteprosessiin?” ja ”Millaisia eroja kuva-analyysisovelluksen käyttöönotto tuo käytettyyn työaikaan, kustannuksiin sekä diagnostiikan tarkkuuteen?”. Kehittämistyössä selvitettiin vastaukset tutkimuskysymyksiin ja saatujen tulosten perusteella tehtiin päätös, ettei tässä työssä arvioitavana oleen kaupallisen kuva-analyysisovelluksen käyttöönottoa enää edistetä eikä servereitä uusita. Näin ollen työn tulokset olivat hyödynnettävissä laboratorion toimintaa kehitettäessä ja tuloksista tiedottaminen onnistui tavoitteiden mukaisesti ja voidaan todeta, että työlle asetetut tavoitteet saavutettiin.

Työelämän uudistusten, projektien ja hankkeiden toteutus vaatii seurantaan. Toiminnan etenemistä, ongelmatilanteita sekä tehtyjä toimenpiteitä on syytä kartoittaa ja arvioida toiminnan vaikuttavuutta sekä kustannusvaikuttavuutta. (Kettunen 2017.) Kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaikuttavuutta kartoitettiin realistisen arviointimallin avulla. Vaikuttavuuden arvioinnissa hyödynnetään Dahler-Larsenin (2005) mukaan havainnointia, tilastoja ja kyselykaavakkeita, arvioinnissa ei valita etukäteen spesifiä tiedonkeruumenetelmää. Tämän menetelmän hyödyntäminen soveltui tähän kehittämistyöhön hyvin, työn aineistoa koottiin monista lähteistä, tilastoista sekä tekijän omista havainnoista ja muistiinpanoista. Tietoa näyteprosessin muutoksista koottiin havainnoimalla sekä jatkuvalla vuoropuhelulla asiantuntijoiden kanssa työn edetessä. Vaikuttavuuden arvioinnin ensisijainen tavoite on tuottaa spesifimpää tietoa palvelun toimivuudesta ja täten parantaa laatua ja tuloksellisuutta. Vaikuttavuuden arvioinnilla on siis taloudellista merkitystä, mutta myös eettistä merkitystä. Toimintatapojen kriittinen tarkastelu ja toiminnan kehittäminen ovat osa hyvää ammattilaisuutta. Palvelun tai toiminnan toimivuutta on syytä arvioida niin ammattilaisen kuin asiakkaan näkökulmasta. (Kettunen 2017.) Tutkimuksia kuva-analyysisovellusten diagnostisesta tarkkuudesta löytyi paljonkin (Ibrahim ym. 2020; Rimm ym. 2019 etc.), sovellusten vaikuttavuutta tai kustannusvaikuttavuutta sen sijaan ei ole juurikaan aiemmin tutkittu. Tämän kehittämistyön avulla tuotettiin tietoa yhden kaupallisen kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuudesta, ja sillä tavoin pyrittiin parantamaan tarjotun palvelun laatua. Kehittämistyössä toteutettua raporttia kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuuden arvioinnista hyödynnettiin KYS kliinisen patologian laboratoriossa tekemällä päätös, ettei arvioitavana olleen kuva-analyysisovelluksen käyttöönottoa edistetä, työn tulokset ja laboratorion toimintatapojen tarkastelu tuovat välillistä hyötyä myös hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille.

Kehittämistyön aikataulun venyminen osin tekijästä johtuvista, osin ulkopuolisista syistä johtuen, toi työhön omat kompastuskivensä. Kuva-analyysisovellukset kehittyvät vuosi vuodelta ja markkinoilla on saatavilla usean eri valmistajan ohjelmistoja. Estrogeeni- ja progesteronireseptorien ilmentymistä rintakudoksessa määritetään erilaisiin kuva-analyysialgoritmeihin perustuvilla ohjelmilla, jotka perustuvat immunohistokemiallisen värireaktion tunnistamiseen sekä suhteellisen yksinkertaiseen hahmontunnistukseen. Varsinaiseen koneoppimiseen ja tekoälyyn perustuvia algoritmeja ja pidemmälle kehittyneitä kuva-analyysiohjelmistoja voidaan nykyisin hyödyntää esimerkiksi jaottelemaan perusvärjäyksestä (Hematoksyliini-Eosiini) keuhkosityöpiä alaluokkiin. (Mirtti & Näpänkangas 2020.) Koska aikaa tämän kehittämistyön aloittamisesta on jo useampi vuosi, on kehityskin ajanut jo osaltaan tämänkaltaisen sovelluksen ohi. Yksinkertaista värireaktion ja hahmontunnistusta korvaamaan on kehitetty edistyksellisempää koneoppimista edustavia ohjelmistoja.

8.1 Työn tulosten tarkastelua

Tämän kehittämistyön tulosten perusteella perinteinen menetelmä rinnan hormonireseptorien määrittämiseen on tällä hetkellä vaikuttavampi, kun mittarina käytetään nopeutta ja kustannustehokkuutta. Tuloksista voidaan päätellä, että nykyinen tapa analysoida rinnan hormonireseptorit on laboratorioprosessin sekä patologioiden kannalta nopeampi ja siten vaikuttavampi. Black Belt-työssä saatu- jen tulosten mukaisesti diagnostisen tarkkuuden osalta perinteisen menetelmän eli mikroskopian

ja kuva-analyysin tarkkuuden välillä ei ollut merkittävää eroa tässä kehittämistyössä, kuten kirjallisuudesta voitiin päätellä (esim. Janowczyk & Madabhushi 2016). Yhdeksän matalaprosenttisen rintänäytteen analysoinnissa saatujen tulosten perusteella tutkijoiden välistä vaihtelua esiintyi jonkin verran. Tutkijakohtaisen vaihtelun minimoimiseksi tarve jonkinlaiselle kuva-analyysiohjelmistolle on olemassa. Kuva-analyysi suoritettiin koko näytealueelle eikä näytteistä rajattu pelkästään invasiivisia alueita tumapositiivisuuden laskennan arvioon. Kuva-analyysi ei erottele kuvasta in situ-positiivisuutta tai normaaleja epiteelirakenteita, kuten patologit tekevät. Pelkästään invasiivisten alueiden rajaaminen näytteistä olisi vaatinut osaamista, jota laboratoriohoitajalla ei ole sekä lisännyt analyysin suorittamiseen kuluva aikaa huomattavasti. Kuva-analyysitulosten silmämääräisessä tarkastelussa huomattiin, että ohjelmisto ei jostain syystä tunnistanut kaikkia positiivisia tumia, mikä vaikuttaa saatuun tulokseen ja ohjelmiston luotettavuuteen. Muita mahdollisia virhelähteitä saatuihin tuloksiin voivat tuoda numerovirheet tuloksia kirjatessa ja siirrettäessä taulukoihin. Kehittämistyön luotettavuutta lisäisi tutkimuksen toistaminen suuremmalla näyteaineistolla. Kuva-analyysin käyttöönoton vaikutuksia käytettyyn työaikaan tutkiessa on myös syytä huomioida, että lasien skannaamiseen sekä kuva-analyysin suorittamiseen kuluva aika ei ole niin sanotusti aktiivista työaika, vaan laboratoriohoitaja pystyy työskentelemään tämän ajan tarvittaessa jonkin toisen työn parissa. Kuvien skannautuessa hoitaja pystyy esimerkiksi tarkistelemaan skannattujen kuvien laatua ja tarvittaessa uudelleen skannaamaan haluttuja laseja.

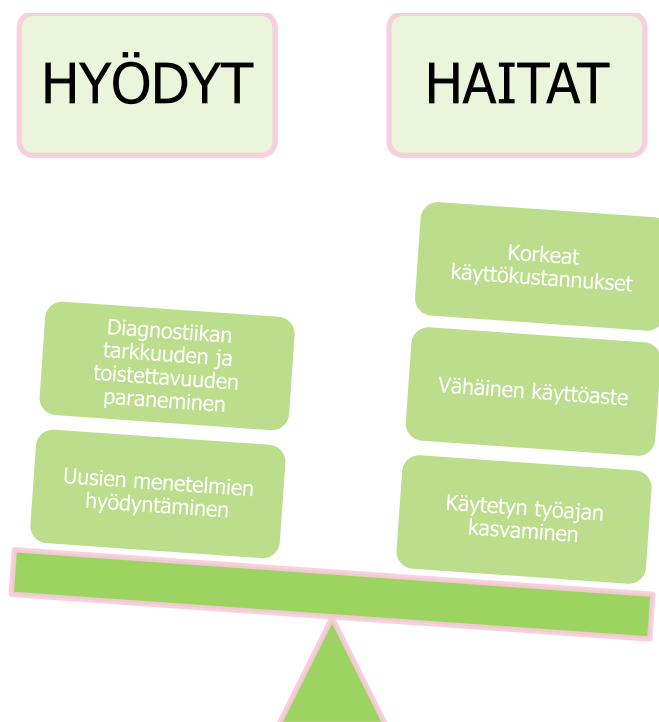
Vaikuttavuuden arvioinnissa kartoitettiin kuva-analyysin käyttöönoton tuomia kuluja, jotka olisivat vajaat 10 000 euroa vuodessa nykyisillä näytemäärillä. Tässä kehittämistyössä analysoitiin vain matalaprosenttisia rintasyöpätapauksia. Kuva-analyysia voisi hyödyntää laajemminkin analysoimalla kaikki rintasyöpätapaukset, joita KYSin patologian yksikössä on noin 450 tapausta vuodessa (Suikkanen 2023). Tällöin kulut nousisivat merkittävästi verrattuna tässä työssä laskelmien pohjana olleeseen näytemäärään. Esimerkiksi jo pelkät immunohistokemialliset värjäykset kuva-analyysia varten 450 rintatapaukselle vuodessa nostaisivat kuluja yli 70 000 € verrattuna perinteiseen prosessiin. Terveystaloustieteen menetelmiä voidaan hyödyntää tämäläyppisessä päätöksenteossa, mutta kustannusvaikuttavuus ei saisi nousta ainoaksi priorisointijärjestelmän perusteeksi. Tehtävistä arvovalinnoista pitäisi käydä laajaa julkista keskustelua, kirjoittaa Laine (2014). Tässä työssä vaikuttavuutta arvioitiin käytetyn työajan, kustannustehokkuuden ja diagnostisen tarkkuuden näkökulmasta ja näiden kriteerien pohjalta perinteinen menetelmä mikroskopoida rinnan hormonireseptorit on tällä hetkellä vaikuttavampi.

Voidaan olettaa, että kokemuksen myötä digitaalinen kuvan katselu ja uudet työtavat nopeuttavat patologin näytteen katselua. Kuva-analyysien kohdalla luottamus analyysien oikeellisuuteen ja tarkastustavan oppiminen nopeuttaisivat oletettavasti kuva-analyysitulosten hyväksymistä. Baidoshvilin ym. tutkimus vuodelta 2018 kertoo digipatologian tuoneen päivässä jopa yhden tunnin aikasäästön patologin työhön. Tämän työn tulokset osoittivat, että digitaalisten kuvien katselu ja kuva-analyysiohjelmiston käyttö vaativat opettelua ja käytännön kokemusta ennen kuin niillä saadaan merkittäviä aikasäästöjä. Katselinta ja kuva-analyysia varten patologit ovat saaneet koulutuksen, mutta menetelmät eivät ole rutiinikäytössä, millä on varmasti vaikutusta niiden käyttämiseen tarvittavaan aikaan. Patologin työajan tarkastelua koskeva koe on suunniteltu toistettavaksi, kun rutiinia

katselimen käytössä ja kuva-analyysien tulkinnassa saadaan lisää. (Suikkanen 2022.) Millsin ym. tutkimus vuodelta 2018 antaa olettaa, että digipatologiasta saatava ajallinen hyöty ja tehokkuus voidaan saavuttaa kokemuksen avulla ja hyödyntämällä katselimiin mahdollistamia mitta- ja arviointityökaluja. Täten voidaan olettaa, että saamalla lisää kokemusta ja harjoitusta digipatologian työkaluista kehittämistyön tulokset voisivat olla päinvastaiset. Myös tallennusratkaisujen kustannusten aleneminen tulevaisuudessa muuttaisi tuloksia. Siirtyä digipatologiaan ja kuva-analyysisovelluksen käyttöönottoon voisi tuoda aikasäästöä toimiston työntekijöille, kun näytelasien arkistointiin ja etsimiseen esimerkiksi meeting-toimintaa varten ei kuluisi aikaa. Lisäksi laboratoriohoitajan työaikaa säästyisi, kun näytelaseja ei tarvitsisi jaotella ja fyysisesti jakaa patologille, kun skannatut lasit voisi katsoa tietokoneen näytöltä.

Vaikuttavuudella voidaan tarkoittaa toiminnalle asetettujen tavoitteiden saavuttamista, toiminnan onnistumista (Kettunen 2017; Dahler-Larsen 2005). Tämän työn tavoitteena oli tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää tehdessä päätöstä kuva-analyysityösovelluksen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS kliinisen patologian laboratoriossa. Kehittämistyön avulla pyrittiin parantamaan diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta ja siten tuottamaan laadukkaampaa palvelua ja hoitoa Pohjois-Savon hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille. Tietoa kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton vaikuttavuudesta pystyttiin hyödyntämään kliinisen patologian suunnitteluryhmässä, joten voidaan sanoa, että työlle asetetut tavoitteet saavutettiin. Vaikka kuva-analyysisovellusta ei otettaisikaan rinnan hormonireseptorien määrittämiseen rutiinidiagnostiikan avuksi, voisi ohjelmiston muuta hyödyntämistä kartoittaa. Ohjelmistoon on hankittavissa muitakin sovelluksia kuin rintamarkerit, tulevaisuudessa ja tiedon lisääntyessä kuva-analyysia voisi mahdollisesti hyödyntää jollain toisella tapaa muillakin kuin rintasyöpänäynteillä.

Kuva-analyysin käyttöönotto on monivuotinen prosessi, joka vaatii paljon yhteistyötä niin ohjelmiston toimittajan, sairaalasolubiologien, patologioiden kuin laboratoriohoitajien kesken. Kuva-analyysisovelluksen hyödyntäminen vaatii huolellista perehtymistä ja osaamista sovelluksen käytöstä. Kriittinen ensimmäinen askel epäillyn rintasyövän diagnostisessa työssä on invasiivisten kasvainsolujen havaitseminen, kasvaintyyppien karakterisointi ja kasvaimen laajuuden määrittäminen (Ibrahim ym. 2020). Näin ollen kuva-analyysisovelluksen käyttö edellyttää syöpäsolujen luotettavaa tunnistamista skannatusta kuvasta eli sellaista osaamista, jota esimerkiksi laboratoriohoitajalla ei rutiininomaisesti ole. Sovellusten käyttöönottoa pohtiessa on syytä selvittää, vaatisiko sovelluksen käyttö spesifimpää osaamista, jota esimerkiksi sairaalasolubiologilla tai kliinisellä asiantuntijalla voisi olla, jotta analyysitulosten luotettavuus voitaisiin taata. Vuonna 2022 matalaprosenttisia hormonireseptorinäytteitä oli yhteensä yhdeksän tapausta, näytemäärien ennustetaan kasvavan jonkin verran tulevaisuudessa. Kuva-analyysia vaativia rintasyöpänäytteitä olisi oletettavasti muutamia kymmeniä tapauksia vuosittain. Tällaisilla näytemäärillä kuva-analyysisovelluksen käyttöaste jäisi melko pieneksi ja ohjelmiston vaatava osaaminen saattaisi kärsiä rutiininomaisen käytön puutteesta.



KUVA 8. Kuva-analyysimenetelmän käyttöönoton hyödyt ja haitat

Tämän kehittämistyön tulosten perusteella kuva-analyysisovelluksen tuomat hyödyt jäävät haittoja pienemmiksi. Sovelluksen käyttöönotto voisi parantaa diagnostista tarkkuutta ja toistettavuutta sekä rutiinikäytössä ja kokemuksen myötä nopeuttaa patologioiden näytteenkatselua. Uusien menetelmien hyödyntäminen loisi positiivista imagoa laboratorioista. Tällä hetkellä kuva-analyysisovelluksen käyttöönoton esteinä ovat korkeat käyttökustannukset, ohjelmiston vähäinen käyttöaste sekä käytetyn työajan lisääntyminen. (Kuva 8.)

8.2 Kehittämistyön eettisyys ja luotettavuus

Opinnäytetyön tekijä on vastuussa työn eettisyydestä, luotettavuudesta ja hyvien tieteellisten käytäntöjen noudattamisesta. Nämä suositukset pohjautuvat lainsäädäntöön sekä kansainvälisiin tiedeyhteisöjen tutkimuseettisiin periaatteisiin. Tutkimusetiikalla tarkoitetaan kaikkia tutkimukseen ja tieteeseen liittyviä eettisiä näkökulmia, toisin sanoen sitä, että tutkija noudattaa eettisesti vastuullisia ja oikeita toimintatapoja. (Ammattikoulujen rehtorineuvosto Arene ry 2020; TENK 2012.) Hyvän tieteellisen käytännön toimintatapojen mukaista on rehellisyys, tarkkuus ja huolellisuus joka opinnäytetyöprosessin vaiheessa. Muiden tutkijoiden on voitava luottaa tieteellisten julkaisuiden tiedon oikeellisuuteen. Opinnäytetyön tekijän on julkaisussaan kuvattava tarkasti käyttämänsä aineistot ja menetelmät sekä mahdollisesta tutkimuksesta saamansa tulokset. Tällä tavoin mahdollistetaan tutkimuksen toistettavuus. (Vuorio 2015.)

Tutkimuksen voidaan katsoa olevan eettisesti hyväksyttävä ja luotettava vain siinä tapauksessa, että tutkimus on tehty hyvän tieteellisen käytännön edellyttämällä tavalla (Ammattikoulujen rehtorineuvosto Arene ry 2020). Tätä kehittämistyötä tehdessä pyrin toimimaan huolellisesti hyviä tieteellisiä käytäntöjä noudattaen. Opinnäytetyön teoriaosuutta tehdessä pyrin kiinnittämään huolellisuutta lähdekriittisyyteen. Työssä käytettävien lähteiden on oltava luotettavia ja ajankohtaisia. Aineistohakua

tehdessä käytettävien hakusanojen valintaan on kiinnitettävä huomiota, sillä se vaikuttaa vahvasti siihen, millaisia lähteitä työhön valikoituu. Tätä kehittämistyötä varten tehtyä aineistohakua tehtiin tunnetuista ja luotettavista tietokannoista, välttämällä kaupallisia tahoja. Työllä ei ollut rahoittajaa eikä kaupallisia sidonnaisuuksia.

Kehittämistyön aineistona hyödynnettiin vuoden 2022 rintasyöpänäytteitä, joissa hormonireseptori-prosentit olivat matalia. Näytteitä oli yhteensä yhdeksän kappaletta eli näyteotos oli melko pieni. Työssä käytetyt näytteet olivat jo tutkittuja potilasnäytteitä eikä tutkimusta varten otettu potilaista uusia näytteitä. Lisäksi yksi näyte jätettiin kuva-analyysistä pois, koska näytteessä ei ollut invasiivista karsinoomaa. Mukaan olisi ajankäytön puitteissa voinut ottaa myös aiempien vuosien näytteitä, jolloin tutkimusmateriaalia olisi ollut enemmän. Prosessimuutosten, kustannusten ja työajan käytön eroja saatiin kuitenkin kartoitettua tällä yhdeksän näytteen matriisilla. Tässä kehittämistyössä laboratoriohoitajan työaika koskevat työvaiheet kellotti ja suoritti yksi laboratoriohoitaja. Ideaalisessa tilanteessa näytteiden leikkaamiseen, skannaamiseen ja kuva-analyysin suorittamiseen käytettävää aikaa olisi voinut kartoittaa useamman tekijän toteuttamana, jotta saataisiin realistisempi kuva työvaiheisiin kuluva ajasta, sillä yksilölliset erot ajankäytön suhteen voivat vaihdella.

Tämän kehittämistyön suunnittelun, toteutuksen ja tulosten kokoamisen arvioinnissa oli mukana kaksi patologian alan erikoisasiantuntijaa, mikä lisää työn luotettavuutta. Työn alussa laadittiin opinäytetyön ohjaus- ja hankkeistamissopimus ohjaavan opettajan ja toimeksiantajan kanssa sekä haettiin KYSiltä tutkimuslupa työn tekemiseen. Kehittämistyö ei tarvinnut eettisen toimikunnan lupaa, koska työssä ei käsitelty potilastietoja. Työssä aineistona käytetyt rintasyöpäblokit anonymisoitiin siten, ettei henkilön tunnistaminen niistä ollut mahdollista. Myös kaupallisen kuva-analyysisovelluksen nimi salattiin tietosuojasyistä.

Ennen työn aloitusta perehdyin työn aihealueeseen ja tutustuin tutkimuseettisiin ohjeisiin. Kehittämistyössä noudatettiin hyvän tutkimuskäytännön periaatteita ja alan ammattieettisiä ohjeita. Suomen bioanalytikkoliitto ry velvoittaa Bioanalytikon lupauksessa (2017) vastaamaan terveysalan laboratoriopalvelujen laadusta ja luotettavuudesta sekä toimimaan kliinisen laboratorioalan asiantuntijana. Bioanalytikkona/laboratoriohoitajana lupaudun kliinisen laboratorioalan kehittämiseen. Tämän kehittämistyön myötä olen kasvattanut paitsi omaa asiantuntijuuttani, kehittänyt oman alani eli kliinisen patologian toimintaa. Kehittämistyö on opettanut tieteellisen tekstin tuottamista, lähdekritiikkiä, tiedonhakua sekä antanut valtavan määrän ammatillista osaamista digitaalisen patologian parissa. Eritoten tieteellisen tekstin tuottaminen lähdeviitteineen tuotti vaikeuksia työn alussa, myös aihealueessa pysyminen aiheutti harmaita hiuksia, ja työn loppua kohden poistin työstä paljon tekstin kannalta epäolennaisia kappaleita. Työn kirjoittaminen sujui loppuvaiheessa huomattavasti alkua sujuvammin tieteellisen tekstin kirjoittamisen tullessa tutummaksi. Ulkopuolisen palautteen avulla työn sisällön muokkaaminen kävi helpommin ja antoi paljon hyödyllisiä näkökulmia tuottamani tekstin sisältöön. Digipatologian ajankohtaisuus ja oma mielenkiintoni aiheita kohtaan sekä se seikka, ettei kuva-analyysisovellusten käytöstä rutiinidiagnostiikassa löydy juurikaan aiempaa tutkimustietoa lisäsivät motivaatiota ja innostusta toteuttaa tämä kehittämistyö.

8.3 Tulosten hyödynnettävyys, kehittämisideat ja jatkotutkimusaiheet

Tämän kehittämistyön tuloksia käytetään avuksi KYS Kliinisen patologian osaston suunnitteluryhmässä päätettäessä rinnan hormonireseptorien kuva-analyysisovelluksen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan. Työn tuloksia voi soveltaen hyödyntää tulevaisuudessa muidenkin tekoälysovellusten hankintaa arvioitaessa. Kehittämistyö tuloksineen on toteutettu vastaamaan KYS kliinisen patologian osaston tarpeeseen saada tietoa tekoälysovellusten vaikuttavuudesta, mutta tuloksia tai osaa niistä voivat soveltaen hyödyntää myös muut vastaavankokoiset patologian laboratoriot Suomessa. Työn tulokset osoittavat, että hormonireseptoriposiitivisuuksien vastaamisessa esiintyy tutkijakohtaista vaihtelua, mikä luo tarpeen jonkinlaisen kuva-analyysisovelluksen käytölle, jotta tulosten luotettavuus voidaan taata. Jatkotutkimusaiheena olisi hyvä selvittää, millainen kuva-analyysisovellus ja toimintamalli vastaisi kliinisen patologian tarpeisiin parhaiten. Tätä kehittämistyötä vastaava koeasetelma olisi hyvä uusilla suuremmalla näytemateriaalilla vertaillen useampaa eri menetelmiin ja käyttöliittymiin perustuvaa analyysiohjelmistoa.) ASCO/CAPin (2020) nykyinen suositus klinikoille on, että hormonihoidot annetaan rintasyöpäpotilaille, joiden tuumorin ER-positiivisuusprosentti on yli yksi. Jatkotutkimusaiheena olisi mielenkiintoista selvittää myös, millainen vaikutus minimoidulla tutkijakohtaisella vaihtelulla ja hormonireseptorivastausten yhtenevyydellä olisi rintasyöpäpotilaiden hormonihoidosten saatavuuteen esimerkiksi Pohjois-Savon hyvinvointialueella, toisin sanoen, kuinka vaikuttavaa kuva-analyysin onnistunut hyödyntäminen rintasyöpäpotilaiden hoidossa olisi.

Kunta-alalta eläköityy seuraavien kymmenen vuoden aikana 170 000 ihmistä. Julkisen sektorin eläköitymisluvut ovat olleet tiedossa jo pitkään, ja jos kehityksen annetaan jatkua nykyisellään, loppuvat julkiselta sektorilta rahat ja osaavat kädet. (KEVA 2022.) Suomessa on jatkuva pula patologeista eläköitymisten ja riittämättömän koulutuksen vuoksi. Koska patologeja on riittämättömästi koko maassa, heitä on vaikea rekrytoida etenkin maakunnissa. Digipatologia voisi tuoda tähän pulmaan ratkaisun mahdollistamalla niin etätönn tekemisen kuin etäkonsultaationkin paikkaamaan puuttuvia patologeja. (Mälkiä 2015.) Digitaalipatologia ja erilaiset kuva-analyysiohjelmat ovat vasta tekemässä läpimurtoaan patologian alalla, ja uusia sovelluksia kehitetään vuosi vuodelta markkinoille lisää. Kehittämistyön tavoitteena oli tuottaa tietoa, jota voidaan hyödyntää tehdessä päätöstä kuva-analyysityökalujen käyttöönotosta rutiinidiagnostiikkaan KYS kliinisen patologian laboratoriossa sekä parantaa diagnoosien yhdenmukaisuutta ja nopeutta sekä siten tuottaa laadukkaampaa palvelua ja hoitoa Pohjois-Savon hyvinvointialueen rintasyöpäpotilaille. Tutkimuskohde on ajankohtainen ja tietoa digipatologian työkaluista ja niiden vaikuttavuudesta tarvitaan. Toivon, että tästä työstä hyötyvät oman osastoni henkilökunnan lisäksi myös Pohjois-Savon hyvinvointialueen patologian osaston asiakkaat, joihin lukeutuvat niin klinikot kuin hoidettavat potilaatkin. Mirtin & Näpänkankaan (2020) mukaan tekoälysovellusten saamiseksi osaksi jokapäiväistä hyödynnettävyyttä tarvitaan lisää tutkimustyötä, suurempia kuva- ja data-aineistoja sekä jo kehitettyjen sovellusten käytännön testaamista kliinisessä työssä. Tästä johtuen vastaavanlainen koeasetelma olisi hyvä toteuttaa uudelleen suuremmalla näytematriisilla, kunhan digitaalisista työkaluista ja niiden käytöstä on saatu enemmän kokemusta.

Tekoälyä ja digipatologiaa koskevia julkaisuja on kirjoitettu satoja ja kiinnostus digipatologiaa kohtaan on suurinta Alankomaissa, Ruotsissa, Britanniassa, Suomessa ja Yhdysvalloissa. Monet tutkimukset raportoivat tekoälysovellusten korkeasta diagnostisesta tarkkuudesta, mikä ei välttämättä tarkoita suoraan hyvää käytettävyyttä rutiinidiagnostisessa. Kuva-analyysisovelluksille on tehtävä huolellinen validointi ennen niiden käyttöönottoa rutiinidiagnostiikan avuksi ja on muistettava, etteivät sovellukset silti korvaa patologioiden tekemää työtä, lääketieteellistä osaamista ja kokemusta. (Mirtti & Näpänkangas 2020; Dawson 2022.) Tässä kehittämistyössä selvitettiin rinnan hormonireseptorien kuva-analyysisovelluksen vaikuttavuutta, tietoa muidenkin digitaalisten työkalujen ja ohjelmistojen vaikuttavuudesta ja hyödynnettävyydestä tarvittaisiin. Monissa julkaistuissa teoksissa ja artikkeleissa (esimerkiksi Blomster ym. 2018) tuotiin esille vaikuttavuuden ja kustannusvaikuttavuuden arvioinnin tärkeys uusia menetelmiä ja laitteita hankittaessa, mutta konkreettinen vaikuttavuustutkimus jää vähäiseksi lukemaani aineistoon perustuen. Tutkimustyötä menetelmien vaikuttavuudesta kaivattaisiin lisää. Myös käyttäjäkokemukset kuva-analyysisovelluksista olisi tärkeä tutkimuskohde. Käyttäjäkokemukset esimerkiksi haastatteleamalla niin laboratoriohoitajia kuin patologeja keräisivät paljon arvokasta tietoa ohjelmistojen käytöstä, käyttöönotosta ja vaikuttavuudesta. Käyttäjäkokemuksia kartoittamalla saataisiin tietoa ja uusia kehittämisideoita tulevaisuutta ajatellen, tuloksia voisi hyödyntää laajemminkin eri patologian laboratorioiden välillä. Patologian alan ennustetaan olevan tulevaisuudessa vahvasti riippuvainen digitaalisista ratkaisuista, vaikka kliinisistä sovellusten hyödyntämisestä ei ole vielä paljon kokemusta tai tutkimusta. Se, miten nopealla vauhdilla digipatologian sovellukset saavuttavat kustannustehokkaan ja standardoidun aseman, jää nähtäväksi.

LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT

- Ammattikoulujen rehtorineuvosto Arene ry, 2020. Ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettiset suositukset. Pdf-tiedosto. Julkaisuaika tuntematon. https://www.arene.fi/wp-content/uploads/Raportit/2020/AMMATTIKORKEAKOULUJEN%20OPINN%20%84YTET%20%96IDEN%20EETTISET%20SUOSITUKSET%202020.pdf?_t=1578480382. Viitattu 15.5.2022.
- ASCO/CAP Guideline 2020. Estrogen and Progesterone (ER/PgR) Receptor Testing in Breast Cancer American Society of Clinical Oncology (ASCO) / CAP Guideline Update. PDF-tiedosto. Julkaistu 13.1.2020. https://documents.cap.org/documents/erpgr_teaching_powerpoint.pdf. Viitattu 1.8.2023.
- Baidoshvili, Alexi, Bucur, Anca, Van Leeuwen, Jasper, Van Der Laak, Jeroen, Kluin, Philip & Van Diest, Paul J. 2018. Evaluating the benefits of digital pathology implementation: time savings in laboratory logistics. *Histopathology* 2018. Nov;73(5):784–794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924891/> Viitattu 1.3.2023.
- Blomster, Juuso, Turpeinen Miia, Parkkila, Anna-Kaisa, Mattila, Kimmo & Roine, Risto 2018. Lääkinällisten laitteiden käyttöönotto edellyttää tietoa toimivuudesta, vaikuttavuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta. *Sic! Lääketietoa Fimeasta. Vuosikerta 8. Nro 3, Sivut 13–14.* https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/248735/3_2018_13_14_L_kinn_llisten_laitteiden_k_ytt_notto_edellytt_tietoa_toimivuudesta_vaikuttavuudesta_ja_kustannusvaikuttavuudesta.pdf?sequence=1. Viitattu 1.3.2023.
- Carpen, Olli 2022. Patologian tulevaisuuden näkymiä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (Viitattu 2022-11-01). <https://www.oppiportti.fi/op/pat00886/do>
- Chang, Martin C. & Mrkonjic, Miralem 2020. Review of the current state of digital image analysis in breast pathology. *The Breast Journal* 2020 Jun;26(6):1208–1212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342590/f>. Viitattu 1.3.2023.
- Cooper, Lee, Carter, Alexis, Farris, Alton, Wang, Fusheng, Kong, Jun, Gutman, David, Widener, Patrick, Pan, Tony, Cholleti, Sharath, Sharma, Ashish, Kurc, Tahsin, Brat, Daniel & Saltz, Joel 2012. Digital Pathology: Data-Intensive Frontier in Medical Imaging. *Proc IEEE Inst Electr Electron Eng.* 2012 April ; 100(4): 991–1003. https://www.researchgate.net/publication/267101562_Digital_Pathology_Data-Intensive_Frontier_in_Medical_Imaging_Health-information_sharing_specifically_of_digital_pathology_is_the_subject_of_this_paper_which_discusses_how_sharing_the_rich_images_in_pa/link/5715f75d08ae8ab56695bea1/download. Viitattu 30.8.2021.
- Cornish, Toby C. 2020. Clinical Application of Image Analysis in Pathology. *Advances In Anatomic Pathology* 27(4): 227–235, July 2020. https://journals.lww.com/anatomicpathology/Abstract/2020/07000/Clinical_Application_of_Image_Analysis_in.2.aspx. Viitattu 12.3.2023.
- Dabbs, David J. 2013. Diagnostic immunochemistry. Theranostic and Genomic Applications. *Immunohistology of the Breast*. Saunders. 4th edition.
- Dahler-Larsen, Peter 2005. Vaikuttavuuden arviointi. Helsinki: Stakes. <https://www.julkari.fi/handle/10024/77071>. Viitattu 24.1.2023.
- Dawson, Heather 2022. Digital pathology – Rising to the challenge. *Frontiers in Medicine* 2022 Jul 22;9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9354827/>. Viitattu 3.2.2023.
- Finas 2020. Akkreditointi. Kliiniset laboratoriot. <https://www.finas.fi/akkreditointi/Akkreditointialueet/Sivut/Kliiniset-laboratoriot.aspx>. Viitattu 1.3.2023.
- Hanna, M., Reuter, V., Samboy, J., England, C., Corsale, L., Fine, S. W., Agaram, N. P., Stamelos, E., Yagi, Y., Hameed, M., Klimstra, D. S. & Sirintrapun, J. 2019. Implementation of Digital Pathology Offers Clinical and Operational Increase in Efficiency and Cost Savings. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Digilehti]* 143, 1545–1555. https://www.researchgate.net/publication/333665353_Implementation_of_Digital_Pathology_Offers_Clinical_and_Operational_Increase_in_Efficiency_and_Cost_Savings. Viitattu 1.3.2023.

- Hart, Steven N. 2018. Will digital pathology be as disruptive as genomics? *Journal of Pathology Informatics*. 9.1:27. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2153353922003406?via%3Dihub>. Viitattu 1.11.2022.
- Heikkilä, Asta, Jokinen, Pirkko & Nurmela, Tiina 2008. Tutkiva kehittäminen – Avaimia tutkimus- ja kehittämishankkeisiin terveysalalla. Helsinki: WSOY Oppimateriaalit Oy.
- Heikkilä, Päivi & Kronqvist, Pauliina 2021. Rintasyöpä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (Viitattu 2022-11-01). https://www.oppoportti.fi/op/pat00596/do?p_haku=rintasy%C3%B6p%C3%A4#q=rintasy%C3%B6p%C3%A4
- Heikkilä, Päivi & Kärjä, Vesa 2019. Patologian alan tutkimukset. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. PDF-tiedosto. https://1587667.167.directo.fi/@Bin/-421040a3c06e1e5ff2abc15bb067524f/1614505628/application/pdf/185713/SRSR_Suositus_2019%20Joulukuu.pdf. Viitattu 2.5.2023.
- Heinonen, Sofia 2014. Ki-67 antigenin värjäytyvyys rinnan leikkauspreparaatissa verrattuna saman potilaan paksuneulabiopsiaan. PDF-tiedosto. Syventävien opintojen kirjallinen työ. Tampereen Yliopisto. Lääketieteen yksikkö. Syöpäbiologian tutkimusryhmä. <https://core.ac.uk/download/pdf/250135971.pdf>. Viitattu 2.5.2022.
- Heliskoski, Jonna, Humala, Heidi, Kopola, Riina, Tonteri, Anna & Tykkyläinen, Saira 2018. Vaikuttavuuden askelmerkit. Työkaluja ja esimerkkejä palveluntuottajille. Sitran selvityksiä 130. Maaliskuu 2018. <https://www.sitra.fi/app/uploads/2018/03/vaikuttavuuden-askelmerkit.pdf>. Viitattu 15.3.2023.
- Ibrahim, Asmaa, Gamble, Paul, Jaroensri, Ronnachai, Abdelsamea, Mohammed M., Mermel, Craig H., Chen, Po-Hsuan Cameron & Rakha, Emad A. 2020. Artificial intelligence in digital breast pathology: Techniques and applications. *The Breast* 2020 Feb;49: 267–273. <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/31935669/>. Viitattu 15.3.2023.
- Jahn, Stephan W., Plass, Markus & Moinfar, Farid 2020. Digital Pathology: Advantages, Limitations and emerging Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2020 Nov; 9(11): 3697. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698715/>. Viitattu 30.8.2023.
- Janowczyk, Andrew & Madabhushi, Anant 2016. Deep learning for digital pathology image analysis: A comprehensive tutorial with selected use cases. *Journal of Pathology Informatics*. 7:29:1–18. https://www.researchgate.net/publication/305676976_Deep_learning_for_digital_pathology_image_analysis_A_comprehensive_tutorial_with_selected_use_cases/link/5887e4eb4585150dde503b58/download. Viitattu 24.1.2023.
- Jovicic, Nemanja; Jetic, Ilija; Jovanovic, Ivan; Radosaljevic, Gordana; Arsenijevic, Nebojsa; Lukic, Miodrag & Pejnovic, Nada 2015. Differential Immunometabolic Phenotype in Th1 and Th2 Dominant Mouse Strains in Response to High-Fat Feeding. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134089>. Viitattu 24.1.2023.
- Julkunen, Ilse, Lindqvist, Tuija & Kainulainen, Sakari (toim.) 2005. Realistisen arvioinnin ensimmäiset askeleet. *Stakes* 3/2005. Helsinki. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/76036/ty%C3%B6papereita3_05.pdf?sequence=1. Viitattu 2.5.2023.
- Kalima, Tarja, Rahkila-Bergström, Raija, Perälä, Sanna, Keinänen Milja & Sarkkinen, Anne 2022. Kuva-aineistojen arkiston uusien toiminnallisuuksien konsepti. <https://yhteistyotilat.fi/wiki08/pages/viewpage.action?pageId=84760741>. Viitattu 2.5.2023.
- Kananen, Jorma 2017. Kehittämistutkimus interventiotutkimuksen muotona. Opas opinnäytetyön ja pro gradun kirjoittajalle. Jyväskylä: Jyväskylän ammattikorkeakoulu.
- Kananen, Jorma 2015. Opinnäytetyön kirjoittajan opas. Näin kirjoitan opinnäytetyön tai pro gradun alusta loppuun. Jyväskylä: Jyväskylän ammattikorkeakoulu.
- Kauppinen, Tarja 2022. Pohjois-Savo patologian näytemäärät. Histologiset näytteet. Näytetilasto QPati. Sijainti: Kuopio KYS patologian laboratorio.
- Kazi, Mansoor A. F. 2003. *Realist Evaluation in Practice: Health and Social Work*. E-kirja.

- Kettunen, Pekka 2017. Vaikuttavuuden arviointi sosiaali- ja terveydenhuollon palveluissa. PDF-tiedosto. Julkaistu 2/2017. https://www.turku.fi/sites/default/files/atoms/files/tutkimusraportti_2-2017.pdf. Viitattu 24.1.2023.
- Keva 2022. Näin julkinen ala eläköityy - ennuste laskettu ensimmäistä kertaa myös kirkon työntekijöille. Eläkevakuutusyhtiö KEVAN verkkosivut. 15.3.2022. <https://www.keva.fi/uutiset-ja-artikkelit/nain-julkinen-ala-elakoityy---ennuste-laskettu-ensimmaista-kertaa-myo-kirkon-tyontekijoille/>. Viitattu 1.5.2022.
- Kivipelto, Minna 2018. Realistinen arviointi. Kansallisen koulutuksen arviointikeskuksen (KARVI) koulutustilaisuus 17.4.2018. Verkkajulkaisu. <https://www.slideshare.net/minnakivipelto5/realistinen-arviointi>. Viitattu 5.5.2023.
- Kostamo, Pipsa, Airaksinen, Tiina & Vilka, Hanna 2022. Kirjoita itsesi asiantuntijaksi. Opas toiminnalliseen opinnäytetyöhön. Helsinki: Art House Oy.
- Kuntaliitto 2019. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen laatuopas. Uudistettu (2.) painos. Helsinki 2019. Verkkajulkaisu. <https://www.kuntaliitto.fi/julkaisut/2019/1996-terveydenhuollon-laatuopas>. Viitattu 1.4.2023.
- Kuopion yliopistollinen sairaala julkaisuaika tuntematon. Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri. Tietoa meistä. <https://www.pssh.fi/tietoa-meist%C3%A4>. Viitattu 20.2.2023.
- Laine, Juha 2014. Kustannusvaikuttavuus ei yksin riitä priorisoinnin perustaksi. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2014;130(20):2094–8.
- Leidenius, Marjut, Hukkinen, Katja & Heikkilä, Päivi 2009. Paksuneulanäyte ohutneulanäytettä parempi rintasyövän diagnostiikassa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2009; 125(9):925.
- Lindblad, S., Ernestam, S., Van Citters, A.D., Lind, C., Morgan T.S. & Nelson E. C. 2016. Creating a culture of health: evolving healthcare systems and patient engagement. QJM: An International Journal of Medicine, 110(3), 125–129. <https://academic.oup.com/qjmed/article/110/3/125/2681814>. Viitattu 20.1.2023.
- Malmivaara, Antti 2022. Vaikuttavuus sosiaali- ja terveydenhuollossa. Helsinki. Kustannus Oy Duodecim.
- McColl-Kennedy, J. R., Snyder, H., Elg, M., Witell, L., Helkkula A., Hogan, S.J. & Anderson L. 2017. The changing role of the health care customer: review, synthesis and research agenda. Journal of Service Management, 28(1), 2–33. <http://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1093226/FULLTEXT01.pdf>. Viitattu 20.1.2023.
- Mills, Anne M., Gradecki, Sarah E., Horton, Bethany J., Blackwell, Rebecca, Moskaluk, Christopher A., Mandell, James W., Mills Stacey E. & CATHRO, Helen P. 2018. Diagnostic Efficiency in Digital Pathology: A Comparison of Optical Versus Digital Assessment in 510 Surgical Pathology Cases. The American Journal of Surgical Pathology 2018 Jan;42(1):53–59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877052/>. Viitattu 12.4.2023.
- Mirtti, Tuomas & Näpänkangas, Juha 2020. Tekoäly patologian kudosleikkeiden tulkinnassa. Tekoäly lääketieteessä- katsaus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2020 (Viitattu 2022-11-01). <https://www-duodecimlehti-fi.ezproxy.savonia.fi/xmedia/duo/duo15745.pdf>
- Mäki-Opas, Tomi & Laatikainen, Tiina 2021. Näkökulmia sosiaali- ja terveydenhuollon kokonaisvaltaiseen vaikuttavuuden arviointiin. Yleislääkäri 5/2021, vsk 36. sivut 27–30. https://erepo.uef.fi/bitstream/handle/123456789/26262/Ma%20ki-OpasT_ym_Yleislaakari-lehti_521.pdf?sequence=1. Viitattu 13.3.2023.
- Mäkinen, Markus 2021. Diagnostiset menetelmät. Näytteiden käsittely laboratoriossa. Teoksessa Mäkinen, Markus; Carpén, Olli; Kosma, Veli-Matti; Lehto, Veli-Pekka; Paavonen, Timo & Stenbäck, Frej (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (Viitattu 2.5.2023). <https://www.oppiportti.fi/op/pat00732/do>

Mäkinen, Markus & Lehto, Veli-Pekka, 2022. Patologian varhaisvaiheet. Teoksessa Mäkinen, Markus; Carpén, Olli; Kosma, Veli-Matti; Lehto, Veli-Pekka; Paavonen, Timo & Stenbäck, Frej (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (Viitattu 2.5.2023).

<https://www.oppiportti.fi/op/pat00880/do>

Mäkinen, Markus & Stenbäck, Frej 2012. Immunohistokemia diagnostiikan apuvälineenä. Teoksessa Mäkinen, Markus; Carpén, Olli; Kosma, Veli-Matti; Lehto, Veli-Pekka; Paavonen, Timo & Stenbäck, Frej (toim.) Patologia. 1. painos. Helsinki: Duodecim.

Mälkiä, Heli 2015. Pula patologeista vaikea koko Suomessa – pahimmillaan viivästyttää jo leikkauksia. Yle uutiset 11.2.2015. <https://yle.fi/uutiset/3-7794676>. Viitattu 4.5.2020.

Niazi, M., K. K., Parwani, A. V., Gurcan, M. N. 2019. Digital pathology and artificial intelligence. *Lancet Oncology [Digilehti]* 20, 253–261. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30154-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30154-8/fulltext). Viitattu 5.6.2022.

Näpänkangas, Juha 2018. Digitaalipatologia – mitä se on? *Lääkärilehti*. Tiedepääkirjoitus 2.2.2018 5/2018 vuosikerta 73. s. 249. <https://www.laakarilehti.fi/ajassa/paakirjoitukset-tiede/digitaalipatologia-ndash-mita-se-on/>. Viitattu 5.5.2020.

Näpänkangas, Juha ja Tolonen, Teemu 2019. Adoption of diagnostic digital pathology in Finland. *Finnish Journal of eHealth and eWelfare* 11(4) s. 320–325. <https://journal.fi/finjehew/article/view/82550>. Viitattu 2.4.2022.

Pantanowitz, Liron 2010. Digital images and the future of digital pathology. *The Journal of Pathology Informatics* 2010; 1:15. <http://www.jpathinformatics.org/downloadpdf.asp?issn=2153-3539;year=2010;volume=1;issue=1;spage=15;epage=15;aulast=Pantanowitz?type=2>. Viitattu 5.5.2020.

Parsa, Yekta; Mirmalek, Seyed Abbas; Kani, Fatemeh Elham; Aidun, Amir; Salimi-Tabatabaee, Seyed Alireza; Yadollah-Damavandi, Soheila; Jangholi, Ehsan; Parsa, Tina & Shahverdi, Ehsan 2016. A Review of the Clinical Implications of Breast Cancer Biology. *Electronic Physician* 8 (5). 2416–2424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27382453/>. Viitattu 20.2.2020.

Pawson, Ray & Tilley, Nicholas 1997. *Realistic Evaluation*. London: SAGE Publications.

Pitkänen, Laura., Torkki, Paulus., Tolkki, Helena, Valtakari, Mikko & Leskelä, Riikka-Leena 2020. Reittioapas vaikuttavuuteen. Vaikuttavuusperustainen ohjaus sote- ja työllisyyspalveluissa. Valtioneuvoston selvitys- ja tutkimustoiminnan julkaisusarja 2020:1. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-287-820-5>. Viitattu 5.5.2023.

Pohjois-Savon hyvinvointialue 2023. Patologian palvelut. Verkkojulkaisu. https://pshyvinvointialue.fi/patologian-palvelut?p_l_back_url=%2Fhaku%3Fq%3Dpatologia. Viitattu 1.3.2023.

Pohjois-Savon sairaanhoitopiiri 2022. Hallinto ja päätöksenteko. Strategia. Verkkojulkaisu. <http://psshp.fi/strategia>. Viitattu 1.6.2022.

Remes, Satu 2023. Sairaalasolubiologi. KYS Kliinisen patologian osaston trendiseuranta 2021–2022. 20.4.2023. Kuopio: Kuopion yliopistollinen sairaala.

Rexhepaj, Elton, Brennan, Donal J., Holloway, Peter, Kay, Elaine W., McCann, Amanda H., Landberg, Goran, Duffy, Michael J., Jirstrom, Karin & Gallagher, William M. 2008. Novel image analysis approach for quantifying epsshpexpression of nuclear proteins assessed by immunohistochemistry: application to measurement of oestrogen and progesterone receptor levels in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 10(5): R89. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2187>. Viitattu 5.5.2023.

Rintasyövän hormonihoito 2020. Roche. Verkkojulkaisu. <https://rintasyopa.fi/hoito/leikkauksen-jalkeinen-hoito/hormonihoito/>. Viitattu 23.3.2020.

Rimm, David L, Leung, Samuel C.Y, McShane Lisa M, Bai, Yalai, Bane, Anita L, Bartlett, John M. S, Bayani, Jane, Chang, Martin, Dean, Michelle, Denkert, Carsten, Enwere, Emeka, Galderisi, Chad, Gholab, Abhi, Hugh, Judith C, Jadhav, Anagha, Kornaga, Elizabeth, Laurinavicius, Arvydas,

Levenson, Richard, Lima, Joema, Miller, Keith, Pantanowitz, Liron, Piper, Tammy, Ruan Jason, Srinivasan, Malini, Virk, Shakeel, Wu, Ying, Yang, Hua, Hayes, Daniel F, Nielsen, Torsten O. & Dowsett, Mitch. 2019. An international multicenter study to evaluate reproducibility of automated scoring for assessment of Ki67 in breast cancer. *Modern Pathology* volume 32, (59–69). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30143750/>. Viitattu 5.5.2023.

Robertson, Stephanie, Azizpour, Hossein, Smith, Kevin & Hartman, Johan 2018. Digital image analysis in breast pathology-from image processing techniques to artificial intelligence. *Translational Research* 2018 Apr; 194:19–35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175265/>. Viitattu 5.5.2023.

Ruotoistenmäki, Sanna 2010. Rintasyövän immunohistokemiallisten värjäysten automaattisen kuva-analyysin validointi kliiniseen diagnostiikkaan. Pro gradu -tutkielma. Jyväskylän yliopisto. Bio- ja ympäristötieteiden laitos.

Saari, Ari 2014. Mitä ovat PACS ja DICOM? Metropolian verkkosivut. <https://wiki.metropolia.fi/pages/viewpage.action?pageId=109447660>. Viitattu 5.5.2023.

Saha, Monjoy, Arun, Indu, Ahmed, Rosina, Chatterjee, Sanjoy & Chakraborty, Chandan. 2020. A Deep network for estrogen and progesterone scoring using breast IHC images. *Pattern recognition* 2020 (102). https://www.researchgate.net/publication/338507615_HscoreNet_A_Deep_Network_for_Estrogen_and_Progesterone_Scoring_Using_Breast_IHC_Images. Viitattu 5.5.2021.

Sarkeala, Tytti 2019. Syöpäseulonnat – parannettavaa? *Aikakauskirja Duodecim* 2019; 135(19):1879–80. (Viitattu 2021-02-05). <https://www.duodecimlehti.fi/duo15146>

Seppänen-Järvelä, Riitta 2004. Prosessiarviointi kehittämissuunnitelmassa. Opas käytäntöihin. STAKES. PDF-tiedosto. Julkaistu 4/2004. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/75862/Arviointiraportteja4_04.pdf. Viitattu 5.5.2023.

Sudah, Mazen & Hukkinen, Katja 2019. Rintasyövän diagnostiikka. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. https://1587667.167.directo.fi/@Bin/421040a3c06e1e5ff2abc15bb067524f/1614505628/application/pdf/185713/SRSR_Suositus_2019%20Joulukuu.pdf. Viitattu 5.5.2021.

Suikkanen, Sanna 2021. Patologian skannerihankinnan tai digipatologian palveluhankinnan kilpailutus ja käyttöönotto. Projektisuunnitelma 2021–2022. Kuopion yliopistollinen sairaala.

Suikkanen, Sanna 2022. Digipatologia. Lean Six Sigma Black Belt-projekti. Loppuraportti. KYS Kliininen patologia.

Suikkanen, Sanna 2023. Apulaisylisolubiologi. Kuopion yliopistollinen sairaala. Haastattelu 15.8.2023.

Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017. Bioanalytikon lupaus ja eettiset ohjeet. <https://www.bioanalytikkoliitto.fi/mika-ihmeen-bioanalytikko/bioanalytikon-koulutus/bioanalytikon-lupaus-ja-eettise/>. Viitattu 5.5.2023.

Suomen syöpärekisteri 2021. Tilastoja ja tutkimusta. <https://syoparekisteri.fi/>. Viitattu 4.1.2022.

Tenk 2012. Tutkimuseettinen neuvottelukunta. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Verkojulkaisu. https://www.tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf. Viitattu 5.5.2020.

Terveyskirjasto 2016a. Lääketieteen sanasto. Julkaistu 18.10.2016. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, 2023 (Viitattu 30.8.2023). <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt02523>

Terveyskirjasto 2016b. Lääketieteen sanasto. Julkaistu 18.10.2016. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim, 2023 (Viitattu 1.6.2023). <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01376>

Terävä, Maija 2022. Leikkausalueen tehokas hyödyntäminen vähentää tallennustilaa ja kustannuksia. Kuopio: Tekijän Maija Terävä sähköiset kokoelmat.

Tutkijaportti 2021. Korrelaatioanalyysi. Julkaistu 12.5.2021. PDF-tiedosto. <https://www.tutkijaportti.fi/wp-content/uploads/sites/17/2021/05/12-Korrelaatioanalyysi.pdf>. Viitattu 20.8.2023.

Tolonen, Teemu 2018. Digitaalinen patologia Suomessa nyt 2018-suuri suomalainen digipatologiakeskus. IAP-kokous Aulanko 17.-18.5.2018. <https://iap-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/d1c690b5b00d966aeca31a3bb9dde4/1575121611/application/pdf/195223/Tolonen-digitaalinen.patologia%40suomessa.nyt.pdf>. Viitattu 4.1.2020.

Tolonen, Teemu; Näpänkangas, Juha ja Isola, Jorma 2015. Kliininen patologia virtuaalimikroskopian kynnyksellä. *Duodecim* 2015;131(21):1981–1987. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2022 (Viitattu 2022-11-01). <https://www.duodecimlehti.fi/duo12517>

Tolonen, Teemu; Näpänkangas, Juha & Isola, Jorma 2021. Teoksessa Mäkinen, Markus & Aho, Heikki (toim.) *Patologia*. Kustannus Duodecim. Oppiportti e-kirja. <https://www.oppiportti.fi/op/pat00911/do>. Viitattu 1.11.2022.

Valkonen, Mira 2018. Kuva-analyysi ja koneoppiminen digitaalipatologiassa. IAP-kokous 17.5.2018 Hämeenlinna. <https://iap-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/d830e09e8e9c9b3154096a02b97f1fee/1575121607/application/pdf/195226/Valkonen-koneoppiminen%20digipatologiassa.pdf>. Viitattu 5.5.2020.

Vehmanen, Leena 2020. Rintasyövän toteaminen, alatyypit ja ennuste. *Terveyskirjasto*. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00618. Viitattu 2.3.2022.

Vilkka, Hanna 2006. Tutki ja havainnoi. PDF-tiedosto. Julkaistu 4.6.2006. <http://hanna.vilkka.fi/wp-content/uploads/2014/02/Tutki-ja-havainnoi.pdf>. Viitattu 2.5.2023.

Vuorio, Eero 2015. Hyvä tieteellinen käytäntö. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos. *Kliinisen tutkimuksen etiikkaopas tutkijoille ja eettisille toimikunnille* (toim.) Helsinki. Duodecim.

Webster, Joshua & Dunstan, Robert 2014. Whole-Slide Imaging and Automated Image Analysis: Considerations and Opportunities in the Practice of Pathology. *Veterinary Pathology* 2014; 51(1). <https://journals.sagepub.com/doi/pdf-/10.1177/0300985813503570>. Viitattu 20.2.2023.

Yagi, Yukako & Gilbertson, John R 2008. A relationship between slide quality and image quality in whole slide imaging (WSI). *Diagnostic Pathology*. Vol. 3:12. <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-3-S1-S12>. Viitattu 1.11.2022.

Zaha, Dana Carmen 2014. Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology* 5 (3). 382–392. <https://www.wjnet.com/2218-4333/full/v5/i3/382.htm>. Viitattu 20.2.2022.

Zarella, Mark D.; Bowman, Mark; Aeffner, Famke; Farahani, Navid; Xthona, Albert; Absar, Syeda Fatima; Parwani, Anil; BUI, Marilyn & Hartman, Douglas J. 2019. A Practical Guide to Whole Slide Imaging: A White Paper From the Digital Pathology Association. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2019 Feb;143(2):222–234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30307746/>. Viitattu 20.2.2023.

LIITE 1: TYÖSSÄ KÄYTETYT TERMIT JA LYHENTEET

AI	Artificial Intelligence, tekoäly.
DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine	Siirtoprotokolla, tiedostomuoto sekä transaktiot kuvantamistutkimusten käsittelyyn ja välittämiseen standardissa muodossa.
DIGIPATOLOGIA	Virtuaalimikroskopia; patologian näytelasit digitalisoidaan lasiskannerilla ja niiden katselu ja analysointi tehdään katselinohjelmistolla tietokoneen ruudulta.
DIGITAALINEN KUVA-ANALYYSI, Digital Image Analysis	Tekoälyyn ja koneoppimiseen perustuva menetelmä, joka toimii annettujen algoritmien mukaisesti, esimerkiksi tunnistaa kuvasta eri värien komponentteja tai halutun kokoisia tai muotoisia kappaleita.
HORMONIRESEPTORI	Syöpäsoluissa esiintyviä estrogeeni- tai progesteronien (keltarauhasten) sitoutumiskohtia, joiden määrittelyllä voidaan valita potilaalle sopiva hoito.
IMMUNOHISTOKEMIALLINEN VÄRJÄYS	Värjäystekniikka, joka hyödyntää vasta-aineen spesifistä sitoutumista tiettyyn solun tai kudoksen proteiiniin.
LASISKANNERI	Näytelasien kuvantamiseen suunniteltu automatisoitu mikroskooppi. Skanneri kuvaa näytelasin kuvasarjaksi, jota voidaan tarkastella tietokoneella eri suurennoksina samoin kuin näytelasia mikroskoopissa.
MASSASKANNERI	Näytelasien massakuvantamiseen suunniteltu automatisoitu mikroskooppi.
KATSELINOHJELMISTO	Ohjelmisto, jolla kyetään hyödyntämään eri kuvaarkistoista löytyviä aineistoja.
PACS, Picture Archiving and Communication System	Tietojärjestelmä, joka on tarkoitettu kuvantamistutkimusten käyttöä tukevaan tallennukseen ja jakeiluun.
VAIKUTTAVUUS	Toiminnalle asetettujen tavoitteiden saavuttamista, toiminnan onnistumista.
VAIKUTTAVUUDEN ARVIOINTI	Menetelmä, jolla pyritään tuottamaan tietoa palveluiden toimivuudesta ja tämän tiedon avulla parantamaan palveluiden laatua ja tuloksellisuutta.
WSI, Whole Slide Imaging	Ks. digipatologia.

LIITE 2: PROSESSIKARTTA RINTANÄYTTEEN KULKU LABORATORIOSSA PERINTEINEN VS. KUVA-ANALYYSI

