

Saana Kallatsa & Tina Tommola

Nestepapan tulevaisuus

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Nestepapan tulevaisuus

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Saana Kallatsa & Tina Tommola
Opinnäytetyö
Kevät 2024
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Oulun ammattikorkeakoulu

TIIVISTELMÄ

Oulun ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Tekijät: Saana Kallatsa & Tina Tommola
Opinnäytetyön nimi: Nestepapan tulevaisuus
Työn ohjaajat: Jaana Holappa-Girginkaya & Jaana Hoffren
Työn valmistumislukukausi ja -vuosi: Kevät 2024

Sivumäärä: 35 + 2 liitettä

Kohdunkaulan syöpä on yksi maailman yleisimmistä syövistä ja sen ilmaantuvuuden vähentämiseksi Suomessakin on käytössä valtakunnallinen seulontaohjelma. Seulonnan tarkoituksena on havaita kohdunkaulan syövälle tyypilliset esiasteet ajoissa, jotta esiasteet voidaan hoitaa ennen niiden muuntumista varsinaiseksi syöväksi. Seulontamenetelminä käytetään perinteistä papakoeetta, nestepapakoeetta sekä HPV-testausta. Vaikka nestepapa ei ole enää uusi menetelmä ja se on käytössä monessa maassa, on Suomessa ollut sen käyttöönottamisessa viivettä.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli selvittää mitkä ovat nestepapan hyödyt ja haitat perinteiseen papakokeeseen verrattuna ja mitkä ovat nestepapan tulevaisuudennäkymät. Tutkimusmenetelmänä käytettiin kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Kirjallisuuskatsauksen aineistoksi valikoitui viisi tutkimusta ja yksi artikkeli, jotka olivat kaikki julkaistu 10 vuoden sisällä hakuhetkestä. Haku suoritettiin Medic-, Ebsco (CINAHL)-, PubMed- sekä Elsevier ScienceDirect -tietokannoista.

Tutkimus osoitti, että nestepapan ja perinteisen papakokeen välistä vertailua on tehty laajasti. Nestepapa toimii seulontatarkoituksessa hyvin, sillä nestepapamenetelmällä suoritettu näytteenotto on nopea ja helppo sekä sytologisten näytteiden analyysiä varten voidaan käyttää koneoppimista ja tekoälyä, jotka merkittävästi nopeuttavat diagnoosin tekoa. Tarvittavien laitteiden ja välineiden takia nestepapamenetelmän kustannukset ovat kuitenkin paljon korkeammat. Euroopan markkinoilla on tällä hetkellä kaksi isoa nestepapavalmistajaa. Kirjallisuuskatsauksessa havaittiin niiden välillä olevan vain pieniä eroja. SurePath-valmistajan näytteiden analyysi automaatiomikroskoopilla onnistuu paremmin, kun taas ThinPrep-valmistajan menetelmä soveltuu paremmin lieriöepiteelimuutosten toteamiseen. Perinteiseen papakokeeseen verrattuna nestepapanäytteiden tekninen laatu on parempi, mutta erilainen solujen ulkonäkö vaatii uudelleenperehtymistä. Sekä perinteisellä- että nestepapamenetelmällä valmistetuilla näytteillä päästään hyvin samaan diagnoosiin.

HVP-rokotusten myötä kohdunkaulan syövän esiintyvyys väestössä pienenee ja vallitseva seulontamenetelmä tulee olemaan HPV-testi sen nopeuden, muokkautuvuuden ja kustannustehokkuuden takia. Sytologisia valmisteita tehdään tulevaisuudessa vähemmän. HPV-testauksen käytöstä ja ominaisuuksista olisi hyvä tehdä lisää tutkimusta.

Asiasanat: Nestepapa, gynekologinen irtosolunäyte, HPV, SurePath, ThinPrep, kohdunkaulan syöpä, papakoe

ABSTRACT

Oulu University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

Authors: Saana Kallatsa & Tina Tommola

Title of thesis: The future of liquid-based cytology literature review

Supervisors: Jaana Holappa-Girginkaya & Jaana Hoffren

Term and year when the thesis was submitted: Spring 2024

Number- of pages: 35 + 2 appendices

Cervical cancer is one of the world's most common cancers. Many countries worldwide, including Finland, have implemented a screening program with an aim to reduce the incidence of cervical cancer. The purpose of screening is early detection of precancerous lesions, so that they can be treated before they progress into actual cancer. Screening methods include traditional pap smears, liquid-based cytology, and HPV testing. Although liquid-based cytology is no longer a new method, and it is in use in many countries worldwide, it has not yet become a prevalent screening method in Finland.

The purpose of this thesis was to research the benefits and drawbacks of liquid-based cytology with a focus on comparison to the traditional Pap-smear method. In addition, the purpose was to research the prospects of liquid-based cytology. Methodology was based on a descriptive literature review, which comprised of a selection of five research papers and one article. All research material used for this thesis was published at most 10 years ago from the search date. Databases used in the thesis were Medic-, Ebsco (CINAHL)-, PubMed- and Elsevier ScienceDirect.

Our thesis reveals that liquid-based cytology is a great screening tool due to its' speed and ease of use as a sampling method. In addition, it offers the possibility to analyze cytologic slides with the help of machine learning and artificial intelligence, which ensures the diagnosis is reached in a significantly faster time. As the process modernizes, the need for new analyzers and automation grows, which does increase the costs of the new method. The European market currently offers two liquid-based cytology producers, ThinPrep and SurePath. Our research found only small differences between the two. SurePath produces slides that are more successfully analyzed with the help of artificial intelligence, but ThinPrep offers a better rate of discovering changes in glandular epithelial cells, when analyzed manually. Compared to traditional Pap-smears, liquid-based cytology ensures a better technical quality of the samples, but it also affects the look of cells. Implementation of new method thus requires new and extensive training. In the end, the same diagnosis can be reached with both traditional, as well as liquid-based cytology.

With the prevalence of HPV-vaccination program, the incidence of cervical cancer in the population will eventually drop. HPV-testing will become the prevalent screening method due to its speed, affordability, and ability to be modified. Due to its cost, liquid-based cytology may not be the best choice for every laboratory in the future. It will, however, remain as a sampling method for HPV-test.

Keywords: Liquid-based-cytology, LBC, HPV, SurePath, ThinPrep, cervical cancer, pap-smear

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	6
2	KOHDUNKAULANSYÖPÄ	7
2.1	Papillomavirusinfektio ja kohdunkaulansyöpä	7
2.2	Kohdunkaulansyövän seulonta.....	8
3	GYNEKOLOGINEN IRTOSOLUNÄYTE	9
3.1	Perinteinen sivelyvalmistemenetelmä.....	9
3.2	Nestepapa	10
3.2.1	SurePath-valmistajan toimintaperiaate.....	11
3.2.2	ThinPrep-valmistajan toimintaperiaate	11
4	GYNEKOLOGISEN IRTOSOLUNÄYTTEEN ARVIOINTIKRITEERIT	13
4.1	Bethesda-luokitus.....	13
4.1.1	Gynekologisen irtosolunäytteen laatuksiteerit.....	13
4.1.2	Löydösten luokittelu	15
4.2	Tutkimuksen tarkkuus ja herkkyys.....	17
5	TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....	18
6	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN	19
6.1	Kuvaileva kirjallisuuskatsaus	19
6.2	Hakustrategia	19
6.3	Aineiston analyysi.....	22
7	TULOKSET.....	24
7.1	Nestepapa verrattuna perinteiseen gynekologiseen irtosolunäytemenetelmään	24
7.2	Nestepapan tulevaisuudennäkymät	26
7.2.1	Automaatiomikroskopointi.....	26
7.2.2	HPV-testaus.....	27
8	POHDINTA.....	28
8.1	Johtopäätökset.....	28
8.2	Opinnäytetyön luotettavuus ja eettisyys	30
8.3	Jatkotutkimusehdotukset.....	31
	LÄHTEET.....	33
	LIITTEET	36

1 JOHDANTO

Kohdunkaulan syöpä on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä syövistä, jonka merkittävin aiheuttaja on ihmisen papilloomavirusinfektio, eli HPV (human papilloma virus). Kohdunkaulan syöpä kehittyy vähitellen esiasteiden kautta, joten seulonnalla on tärkeä merkitys kohdunkaulan syövän esiintyvyyden vähentämiseksi. Seulonnan avulla voidaan havaita esiasteille tyypillisiä solumuutoksia ennen niiden muuntumista varsinaiseksi syöväksi. (Käypä hoito -suositus 2023.) Suomessa valtakunnallinen seulontaohjelma otettiin käyttöön 1960-luvulla, ja sen avulla on arvioitu vältettävän vuosittain yli 250 syöpäkuolemaa (Syöpärekisteri 2024).

Perinteisellä papanäytteellä on pitkä historia kohdunkaulan syövän seulonnassa ja diagnostiikassa. Viime vuosina perinteisen papakokeen lisäksi seulontaan on Suomessa otettu käyttöön myös nestepohjainen papakoe ja HPV-testaus. Tässä opinnäytetyössä keskitytään nestepapaaan ja sen käyttöön sytologisena menetelmänä. Nestepapamenetelmällä voidaan tarkastella solumuutoksia, kuten perinteisellä papamenetelmällä, mutta sen etuina on papanäytteiden tasaisempi laatu ja mahdollisuus lisätä automaation käyttöä seulontaprosessissa.

Bioanalytiikolla on keskeinen rooli kohdunkaulan syövän diagnostiikassa, sillä bioanalytiikko voi työssään olla mukana kaikissa gynekologisen irtosolunäytteen tutkimusvaiheissa, näytteenotossa, gynekologisen näytteen käsittelyssä sekä sytologisessa esitarkastuksessa. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on kuvata ajankohtaista tutkimustietoa nestepapasta kohdunkaulan syövän näytteenotto- ja testausmenetelmänä ja tavoitteena on lisätä alan tietämystä aiheesta.

2 KOHDUNKAULANSYÖPÄ

2.1 Papilloomavirusinfektio ja kohdunkaulansyöpä

Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden synnyn keskeisin tekijä on papilloomavirusinfektio, HPV. HPV on yleisesti käytetty termi, joka tulee englannin sanoista "human papiloma virus", eli ihmisen papilloomavirus. Papilloomat ovat ryhmä sukupuoliteitse tarttuvia DNA-virusia, jotka voidaan jakaa suuren ja pienen riskin HPV-tyyppeihin. Suuren riskin (high-risk eli hrHPV) tyypeistä merkittävimpiä ovat HPV 16 ja 18. Infektio ei aina johda tautiin ja jää useimmiten huomaamatta, mutta sen aiheuttamat solumuutokset ovat suuri riskitekijä sairastua kohdunkaulan syöpään. Suurin osa HPV-infektioista on todettu olevan spontaanisti itsestään parantuvia. Kolme neljästä saa elämänsä aikana HPV-tartunnan, jonka vuoksi papilloomavirus on merkitsevä riski kansanterveydelle. (ks. Hiltunen-Back & Paavonen 2011; Nieminen 2022.)

Kohdunkaulan syövän suurin ilmaantuvuus tavataan hedelmällisessä iässä olevilla naisilla. Kohdunkaulan syövän ehkäisemiseksi Suomessa on otettu käyttöön valtakunnallinen seulontaohjelma jo 1960-luvulla, jonka myötä kohdunkaulan syövän esiintyminen on vähentynyt. Seulonnan avulla kohdunkaulan syövän esiastemuutokset voidaan löytää ennen niiden muuntumista pahanlaatuisiksi ja aloittaa asianmukainen hoito. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyttinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023.)

HPV-infektion lisäksi muita riskitekijöitä kohdunkaulan syövän kehittymiseen ovat tupakointi ja varhainen yhdyntöjen alkamisikä. Syöpä kehittyy hitaasti ja sen oireena voi olla ylimääräisiä verenvuotoja, poikkeavaa valkovuotoa ja yhdyntäverenvuotoa. Syövän hoito perustuu sen levinneisyyteen ja syöpämuutokset poistetaan ensisijaisesti kirurgisesti. Jos syöpä todetaan varhaisessa vaiheessa, on ennuste hyvä ja elossa olevia on 5 vuoden kuluttua 90 %. Levinneen syövän ennuste on huonompi ja vain 20–30 % potilaista on elossa 5 vuoden kuluttua. Syövän tärkein ehkäisykeino on HPV-rokote, joka on ollut Suomessa osana kansallisessa rokotusohjelmassa vuodesta 2013 eteenpäin. (Aro 2022.)

2.2 Kohdunkaulansyövän seulonta

Seulonnan tavoitteena on vähentää kohdunkaulan syöpää ja sen aiheuttamia kuolemia. Seulontaohjelmaan kuuluvat 30–65-vuotiaat naiset, jotka kutsutaan seulontoihin viiden vuoden välein. Joillain hyvinvointialueilla seulontoihin kutsutaan myös 25-vuotiaat naiset. Syöpärekisterin mukaan noin 70 % kutsutuista osallistuu seulontoihin. Suomessa todetaan vuosittain noin 180 uutta kohdunkaulan syöpätapausta, ja syöpään kuolee noin 50 naista vuodessa. On arvioitu, että seulontojen avulla voidaan estää yli 80 % syöpätapauksista ja -kuolemista. (ks. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023; Syöpärekisteri 2023.)

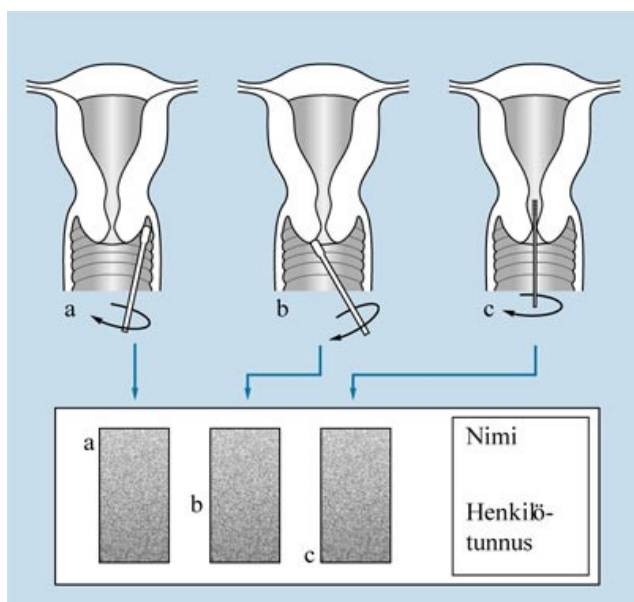
Kohdunkaulan syövän seulontaohjelmassa ensisijaisena seulontatestinä käytetään papakoetta tai yli 30-vuotiailla HPV-testiä. Papakoe voidaan ottaa joko sivelyvalmisteena tai nestepapana, ja tulokset vastataan Bethesda-luokituksen mukaisesti. HPV-seulontaan osallistuvilta otetaan HPV-näytteen lisäksi papanäyte, joka voidaan analysoida mahdollisen HPV-positiivisen testituloksen jälkeen. (ks. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023; Suomen Syöpärekisteri 2023.)

3 GYNEKOLOGINEN IRTOSOLUNÄYTE

Gynekologisella irtosolunäytteellä, eli papanäytteellä, tarkoitetaan kohdun kaulaosasta otettua solunäytettä. Papakoetta käytetään sekä seulonta- että diagnostisena testinä kohdunsuun alueen solumuutoksille. Papanäyte voidaan ottaa sivelyvalmistemenetelmällä tai nestepapanäytteenä. Menetelmät eroavat toisistaan näytteenoton ja näytteen käsittelyn suhteen. Menetelmille yhteistä on näytteen esitarkastus- ja vastaamisvaihe, joissa solulöydöksiä arvioidaan objektilasilta valomikroskoopin avulla Bethesda-luokituksen mukaisesti. (Jakobsson & Nieminen 2019.) Suomessa on tällä hetkellä käytössä molemmat menetelmät ja monet laboratoriot ovat enenevässä määrin ottamassa nestepapaa käyttöön.

3.1 Perinteinen sivelyvalmistemenetelmä

Perinteinen sivelyvalmistete otetaan objektilasille lastaa ja soluharjaa käyttäen. Näyte otetaan järjestyksessä emättimen pohjukasta, kohdunnapukasta ja kohdunkaulan kanavasta. Hyvässä näytteessä on näytemateriaalia näiltä syövän synnylle tyypillisiltä junktio- ja muuntumisalueilta, eli alueita, joissa pintakerroksen levyepiteelisolukko muuttuu lieriöepiteelisolukoksi. Papakokeessa näytteenottotekniikan tärkeys korostuu, sillä oikea näytteenottotekniikka parantaa näytteen luotettavuutta. (Jakobsson & Nieminen 2019.)



KUVIO 1. Perinteinen sivelyvalmistemenetelmä (Käypä hoito -suositus 2023).

Tärkeitä näytteenottotekniikkaan liittyviä huomioita on oikean näytteenottokohdan lisäksi näytteen tasainen levitys objektilasille ohueksi kerrokseksi ja näytteen kiinnittäminen eli fiksointi. Solujen epätasainen jakautuminen näytteeseen tai liian paksu näyte vaikeuttavat papalasiens tulkintaa. Fiksionnin tarkoituksena on estää solujen kuivuminen, sillä kuivuminen huonontaa näytteen värjäytymistä ja aiheuttaa tulkintaa häiritseviä artefakteja. Fiksatiivina käytetään etanolia ja fiksointi tulee tehdä välittömästi näytteenoton jälkeen. (Kamal 2022.)

3.2 Nestepapa

Perinteisen papanäytteen käsittely on monivaiheinen prosessi, johon liittyy monia haasteita. Nestepapa on ollut suuri kehitysaskel gynekologisten irtosolunäytteiden alalla ja menetelmällä on pyritty ratkomaan perinteisen papanäytteen haastekohtia. Nestepapan tarkoituksena on parantaa papatutkimuksen herkkyyttä ja tarkkuutta, mahdollistaa automaation käyttöä sekä nopeuttaa tutkimusprosessia. Tällä hetkellä kaksi suurinta nestepapatekniikkaa tarjoavaa markkina- valmistajaa ovat ThinPrep ja SurePath. Molemmat valmistajat saivat menetelmilleen käyttöluvan yhdysvaltalaiselta elintarvike- ja lääkevirastolta FDA 1990-luvulla, ja menetelmille on laadittu Bethesda-luokituksen mukaiset laatuvaatimukset. (ks. Makde & Sathawane 2022; Nayar & Wilbur 2015.)

Valmistajien menetelmät poikkeavat toisistaan jonkin verran, mutta pääpiirteiltään ne ovat samankaltaisia. Kummassakin valmistajan menetelmässä solut kerätään kohdunkaulasta menetelmää varten kehitetyllä kumiharjalla tai -lastalla alkoholipohjaiseen fiksiiviliuokseen. Tämän jälkeen näyte käsitellään laboratoriossa, jossa fiksiiviin liotetut solut levitetään näytelasille tasaisesti yksisolukerroksiseksi näytemateriaaliksi automaation avulla. Valmista näytelasia voidaan tarkastella manuaalisesti valomikroskoopin avulla tai käyttää automaatioavusteista esiluentaa. Menetelmän etuina perinteiseen sivelyvalmisteeseen verrattuna on yksinkertaisempi näytteenotto, tasalaatuisempi näytemateriaali sekä mahdollisuus käyttää jäljelle jäävä solunäyte esimerkiksi HPV-testiin tai molekyylijatkotutkimukseen. (Makde & Sathawane 2022.) Toisin kuin sivelyvalmisteella, nestepapan käytöllä ei voida arvioida solujen kypsyysindeksiä tai tulehduksia. (Lindgren 2024.)

3.2.1 SurePath-valmistajan toimintaperiaate

SurePath-menetelmän toimintaperiaate on solujen erottelu tiheyden perusteella gradienttisentrifugoinnilla. Menetelmässä näytteenotossa käytetty kumiharja jätetään laboratorioon kuljettamisen ajaksi etanolipohjaiseen liuokseen, joka toimii fiksatiivina ja säilöntäaineena. Näytteenkäsittely jatkuu laboratoriossa ja on pitkälti automatisoitu. Laboratoriossa näytteen lima ja solukertymät hajoetaan vortexoimalla ja näyte suodatetaan gradientti- eli tiheysentrifugoinnin avulla, jossa veri ja muut epäpuhtaudet saadaan eroteltua näytteen soluista. Erottelusta jääneet solut suspensoidaan tuoreella liuottimella ja siirretään objektilasin näytepaikalle, joka sisältää reagenssia johon solut kiinnittyvät. Valmiin näyterengas halkaisija on 13 mm. Lasille kiinnityksen jälkeen näyte värjätään Papanicolaou-värjäysmenetelmällä ja objektilasiin kiinnitetään peitinlasi. Etanolipurkissa olevan näytteen säilyvyysaika on huoneenlämmössä 3 viikkoa. (Makde & Sathawane 2022.)

3.2.2 ThinPrep-valmistajan toimintaperiaate

ThinPrep-menetelmän toimintaperiaate on näytteen suodatus ja kalvoavusteinen siirto. Menetelmässä näytteenottoharjaa pyritetään metanolipohjaisessa fiksatiiviliuoksessa niin, että solut irtoavat näytteenottoharjasta fiksatiiviin, mutta näytteenottoharjaa ei jätetä näytepurkkiin kuljetuksen ajaksi. ThinPrep-näytteiden käsittely on laitteen versiosta riippuen joko osittain automatisoitu tai täysautomatisoitu. Laitteessa voidaan käsitellä 1–20 näytettä kerrallaan. Ensin laite sekoittaa näytteen kertakäyttöisen suodatinpylvään avulla, jolloin saadaan tasainen liuos, jossa mahdolliset häiriötekijät kuten lima ja veri ovat hajonneet ja solut ovat jakautuneet tasaisesti liuokseen. Tämän jälkeen laite imee näytteen suodatinpylvään kalvon läpi, jolloin vain solut tarttuvat kalvon pintaan ja häiriötekijät poistuvat läpi-imetyn liuoksen mukana. Laitteessa on anturi, joka seuraa kalvoon tarttuvien solujen määrää ja varmistaa, että solujen määrä on joka kerta riittävä. Solut siirretään kalvosta objektilasille ja näyte fiksoidaan. Lasille saadaan tasainen 2 cm näyterengas, joka värjätään Papanicolaou-värjäysmenetelmällä joko värjäysautomaatilla tai käsin ja lasi päällystetään. Näytepurkissa olevan näytteen säilyvyysaika on huoneenlämmössä 3 viikkoa. (Makde & Sathawane 2022.)



KUVIO 2. ThinPrep-valmistajan näytteenottoharja ja nestemäinen fiksatiivi, joka on samalla näytepurkki.

4 GYNEKOLOGISEN IRTOSOLUNÄYTTEEN ARVIOINTIKRITEERIT

Papanäytteen tuloksen vastaanminen koostuu näytteen laadun ja tulkittavuuden arvioinnista, yleisen löydöksen jaottelusta sekä kuvailevasta diagnoosista. Esitarkastusvaiheessa erikoiskoulutuksen saanut bioanalytikko arvioi näytteen tulkittavuutta ja merkitsee näytelasille solumuutokset. Esitarkastuksen jälkeen sytologi tarkastaa näytelasin merkinnät ja tekee lopullisen diagnoosin. Gynekologiset irtosolunäytteet vastataan Käypä hoito -suositusten mukaisesti Bethesda-luokitusta käytäen. (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntien solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023.)

4.1 Bethesda-luokitus

Bethesda-luokitus on kansainvälisesti hyväksytty ja suositeltu raportointijärjestelmä, jonka käytöllä pyritään yhtenäistämään raportointiin liittyvää käytäntöä. Raportointijärjestelmää päivitetään jatkuvasti uusien tutkimustietojen mukaan ja viimeisin päivitys tehtiin vuonna 2014, jolloin lisättiin suositukset nestepapanemetelmien ja automaatiomikroskopoinnin suhteen. Järjestelmä on kansainvälisen asiantuntijaryhmän laatima, eikä työryhmä ole sidoksissa tiettyyn valmistajaan tai menetelmään ja työ on vapaaehtoista. Bethesda-luokitus sisältää laajan otoksen esimerkkikuvia eri löydöksistä. Kuvia voidaan käyttää esitarkastusvaiheessa tulkinnan apuna. Käytännössä tavoite on saada sama tulkinta samantyyppisistä muutoksista. (ks. Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntien solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023; Nayar & Wilbur 2015.)

4.1.1 Gynekologisen irtosolunäytteen laatukriteerit

Gynekologisen irtosolunäytteen lopulliseen laatuun vaikuttavat useat tekijät. Laatua arvioidessa huomioidaan näytteen esitiedot, tekniset ominaisuudet sekä solukuva. Onnistuneena papanäytteenä voidaan pitää näytettä, joka sisältää riittävästi solumateriaalia ja lieriöepiteelisoluja. (ks. Jakobsson & Nieminen 2019; Nayar & Wilbur 2015.) Seuraavissa kappaleissa käsitellään gynekologisen irtosolunäytteen laatukriteerejä.

Ensimmäinen arvioitava laatukriteeri on näytteen levyepiteelisolujen määrä, joka arvioidaan silmämääräisesti 40x suurennoksella. Nestepapanäytteissä solumäärä on riittävä, kun soluja on vähintään 5000, perinteisessä sivelyvalmisteessa hyvin säilyneitä soluja vaaditaan 8000–12000.

Tapauksissa, joissa potilas on saanut esimerkiksi syöpähoitoja tai potilaalla on jokin muu atrofiaa aiheuttava tila, solumäärä voi olla alhaisempi, muttei vähempää kuin 2000 solua. Jos solumäärä arvioidaan liian niukaksi, sen syy on tutkittava, mutta jos niukasta näytteestä löytyy soluatypia, näyte tulkitaan riittäväksi. (Nayar & Wilbur 2015, 3–14.)

Levyepiteelisolujen lisäksi edustavasta näytteestä löytyy myös lieriöepiteelisoluja. Näytteen lieriöepiteelisolut viittaavat siihen, että näyte on otettu kohdunkaulakanavan junktio- eli muuntumisalueelta, jossa pintakerroksen levyepiteelisolukko muuttuu lieriöepiteelisolukoksi. Yhteyttä lieriöepiteelisolujen esiintyvyyden ja todettujen HSIL-löydösten välillä on tutkittu, ja on havaittu, että vaikka seulontanäytteissä ei esiintyisi lieriöepiteelisoluja, HSIL-löydösten määrät eivät ole nousseet. Bethesda-luokitusten mukaan lieriösolujen esiintyvyys edelleen ilmoitetaan, koska löydös antaa lisäarvoa näytteelle. Riittävässä näytteessä lieriösoluja tulee löytyä ainakin 10, mutta jos lieriösoluja puuttuu, näytettä ei välttämättä tarvitse aina uusida. Nestepapanäytteet ovat lieriöepiteelisolujen kannalta haastavampia tulkita, koska solut kerätään nestemäiseen fiksatiiviin ja ne sekoittuvat tasaiseksi solunäytteeksi, jonka vuoksi ei ole enää mahdollista määrittää mistä solut ovat peräisin. Normaalit lieriösolut saattavat muistuttaa dysplasiaa ja degeneratiiviset muutokset vaikeuttavat tulkintaa. (Nayar & Wilbur 2015, 15–19.)

Näyte voi sisältää solujen lisäksi näytteen tulkintaa häiritseviä tekijöitä, kuten limaa, verta, tulehduksellista taustaa tai voiteiden aiheuttamaa häiriötä. Näytteen soluista tulisi näkyä selkeästi yli 25 %, jotta näytettä voidaan pitää riittävänä. Kriteeri on sama sekä nestepapanäytteille että sivelyvalmisteille. Poikkeuksena on näytteet, joissa havaitaan soluatypiaa, soluatypiset näytteet tulkitaan aina riittäviksi. Häiriötekijöiden esiintyminen näytteessä on tyypillisempää sivelyvalmisteissa kuin nestepapanäytteissä. (Nayar & Wilbur 2015, 19–20.)

Näytelasia tarkastellessa on huomioitava, että nestepapanäytteiden solujen ulkonäkö poikkeaa sivelyvalmisteiden soluista. Perinteisellä menetelmällä otetut näytteet levitetään objektilasille, mikä venyttää ja litistää soluja. Tästä johtuu venytysartefakti ja solut ovat suuremman näköisiä. Nestepapamenetelmällä valmistetuissa näytteissä solut ovat kolmeulotteisia ja hieman pienempiä. Pienempi koko johtuu myös nestemäisestä fiksaatiosta, joka mahdollista fiksatiiviin paremman pääsyn solujen ympärille. Tämän seurauksena nestepapanäytteissä solut ja mikrobit säilyvät paremmin ja tumarakenteet näkyvät selkeämmin. Jos fiksatiivi annostellaan suihkeella, se vaikuttaa vain pinnallisesti, eikä fiksatiivi aina pääse jokaiseen soluun. Kuivuminen voi aiheuttaa siten artefaktin näytteeseen. Nestepapanäytteiden käsittelyn yhteydessä solut sekoittuvat tasaisesti fiksatiiviin,

solukat hajoavat ja mikrobien hienorakenteet tuhoutuvat, joka voi vaikeuttaa tulkintaa. Säilyneet solukat värjäytyvät hyvin tummiksi, mikä huonontaa tumien näkyvyyttä. Nestepapanäytteiden tausta on toisaalta kirkas ja häiriötekijät poistuvat hyvin näytteen käsittelyn aikana. (Nayar & Wilbur 2015.)

Bethesda-luokituksen uusin suositus seulontamenetelmäksi on HPV-testin käyttö ja sen rinnalle sytologinen arviointi. HPV-testi on hyvin herkkä ja nopea, eikä vaadi niin tarkkaa näytteenottoa. HPV-testi soveltuu parhaiten yli 30-vuotiaille. Riittämättömien ja positiivisten näytteiden kohdalla on suositus suorittaa potilaalle kolposkopia, jolla saadaan varsinainen diagnoosi. (Nayar & Wilbur 2015, 23.)

4.1.2 Löydösten luokittelu

Löydökset jaetaan epiteelisoluatypioihin ja ei-epiteelisoluatypioihin sen mukaan onko näytteessä solumuutoksia. Solukuvaltaan normaalit näytteet vastataan ei-epiteelisoluatypiana tai NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy). Mikäli näytteessä havaitaan solumuutoksia, kyseessä on epiteelisoluatypia, joka jaetaan edelleen levy- ja lieriöepiteelisolumuutoksiin riippuen siitä missä soluissa muutokset esiintyvät. Epiteelisoluatypioilla on riski kehittyä syöväksi ja sen esiasteiksi, joten ne vaativat jatkoselvittelyä. (Jakobsson & Nieminen 2019.) Taulukossa 1 esitetään Bethesda-luokitus.

TAULUKKO 1. Bethesda-luokitus (Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnyntinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023.)

Luokitus	Vastaus
Näytetyyppi	Sivelyvalmiste, nestepapa
Näytteen edustavuus	Riittävä
	Riittävä, lieriösolut puuttuvat
	Tulkinta epävarma (syy)
	Ei tulkittavissa (syy)
Yleinen luokitus	Ei epiteelisoluatypiaa
	Epiteelisoluatypia

	Muu muutos, ks. lausunto
Normaalista poikkeavat mikrobit	Bakteerivaginoosi, clue-soluja
	Sekafloora
	Sieni
	Actinomyces
	Trichomonas vaginalis
	Herpes
Reaktiiviset muutokset	Tulehdus
	Regeneraatio
	Sädetysmuutos
	Ehkäisykierukan aiheuttama muutos
Muut ei-neoplastiset muutokset	Endometriaalisia soluja yli 50-vuotiaalla
	Lieriösoluja kohdunpoiston jälkeen
	Atrofia
	Sytolyysi
Levyepiteeliatypia	ASC-US
	ASC-H (HSIL-muutosta ei voida sulkea pois)
	LSIL (lievä epiteelivaurio)
	HSIL (vahva epiteelivaurio)
	Levyepiteelikarsinooma
Lieriöepiteeli	AGC-NOS endoserviksin soluissa, merkitys epäselvä
	AGC-FN endoserviksin soluissa, epäily neoplasiasta
	Endometriumien soluissa, merkitys epäselvä
	Endometriumien soluissa, epäily neoplasiasta
	Alkuperä ei määritettävissä, merkitys epäselvä
	Alkuperä ei määritettävissä, epäily neoplasiasta
	Adenokarsinooma in situ
	Adenokarsinooma
Hormonivaikutus	Kypsyysindeksi
	Vastaa ikää ja esitietoja

Ei vastaa ikää ja esitietoja (syy)

Ei voida tulkita (syy)

4.2 Tutkimuksen tarkkuus ja herkkyys

Laadunarvioinnissa puhutaan tarkkuudesta ja herkkyydestä. Tutkimuksen hyvä tarkkuus eli spesifisyys tarkoittaa, että testillä ei saada vääriä positiivisia tuloksia. Esimerkiksi papalasiin arvioinnissa tunnistetaan normaalit solut ainoastaan normaaliksi. Tutkimuksen hyvä herkkyys tarkoittaa, että testillä todetaan kaikki poikkeavat tulokset. Esimerkiksi papalasiin arvioinnissa tunnistetaan kaikki poikkeavat solut. Tarkkuus ja herkkyys ovat usein prosenttilukuja, jotka kertovat montako tervettä tai sairastunutta tapausta todetaan todellisuuden verrattuna. (ks. Uhari 2004; Reito 2021, 952.) Papakokeen herkkyys vaihtelee 30–90 % välillä. Edenneessä syövässä herkkyys ja tarkkuus ovat paremmat, tarkkuus jopa yli 90 %. (Käypähoito 2021.)

5 TARKOITUS, TAVOITTEET JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on kerätä kuvailevan kirjallisuuskatsauksen menetelmällä ajantasaista tutkimustietoa nestepapasta. Tutkimustietoa verrataan perinteiseen gynekologiseen irtosolunäytemenetelmään ja aiheesta laaditaan ajantasainen kooste. Aihetta tarkastellaan bioanalyytikon näkökulmasta ja tulevaisuudennäkymien kannalta. Tavoitteena on vertailla menetelmien hyötyjä ja haittoja, sekä edistää alan tietämystä aiheesta.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Mitkä ovat nestepapan hyödyt ja haitat verrattuna perinteiseen gynekologiseen irtosolunäytemenetelmään?
2. Mitkä ovat nestepapan tulevaisuudennäkymät?

6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TOTEUTTAMINEN

6.1 Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Opinnäytetyömme toteutetaan kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmä, jonka avulla kartoitetaan olemassa olevaa tietoa ennalta suunnitellusta aiheesta. Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa alatyyppeihin; kuvailevaan kirjallisuuskatsaukseen, systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen ja meta-analyysiin. Näistä alatyypeistä kuvaileva kirjallisuuskatsaus on yleisesti käytetty opinnäytetyömenetelmä, sillä sen avulla tutkittavaan ilmiöön voidaan perehtyä ilman tiukkoja rajoja tai tarkkoja sääntöjä. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on ikään kuin yleiskatsaus tutkittavaan aiheeseen, eikä sen tarkoituksena ole luoda uutta tietoa aiheesta vaan jäsentää olemassa olevaa tietoa. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan siis perehtyä siihen, mitä tutkittavasta ilmiöstä tiedetään ja löytyneestä tiedosta tiivistää ajantasainen, johdonmukainen tiivistelmä. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus soveltuu myös käsiteltävän aiheen historian ja kehityksen tarkasteluun. (ks. Salminen 2011 6–9; Vilka 2023, luku 1.2.)

Kangasniemen ym. (2013, 291–301) mukaan kuvaileva kirjallisuuskatsaus voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen; tutkimuskysymysten muodostamiseen, aineiston valintaan, kuvailun rakentamiseen ja tulosten tarkasteluun. Opinnäytetyömme kirjallisuuskatsaus toteutetaan näiden vaiheiden mukaisesti.

6.2 Hakustrategia

Kirjallisuuskatsauksen tiedonhaku varten tutkimusaiheesta määritettiin keskeiset käsitteet, joita käytettiin tiedonhaun hakusanoina. Suomenkielisiksi hakusanoiksi valikoitui ”nestepapa”, ”papakoe” ja ”gynekologinen irtosolunäyte”. Englanninkielisiksi ”papanicolaou”, ”pap smear”, ”pap test”, ”cervical smear”, ”cervical cancer screening”, ”liquid-based cytology” ja ”conventional cytology”. Hakulausekkeita muodostettiin Boolean lausekkeiden avulla. Jo tiedonhaun suunnitteluvaiheessa huomattiin, että tutkimuskysymyksiin liittyvien suomenkielisten artikkeleiden määrä on hyvin vähäinen, joten kansainvälisiä tietokantoja valittiin tiedonhakuun enemmän. Tietokannoiksi valikoitui Medic, Ebsco (CINAHL), PubMed sekä Elsevier ScienceDirect. Haun suunnitteluvaiheessa apuna

käytettiin kirjaston informaattikkoa. Tiedonhaku suoritettiin talvella 2024. Tarkemmat hakukriteerit esitetään taulukossa 2.

Jotta opinnäytetyössä olisi ajantasaista tietoa, käytettiin yhtenä artikkeleiden sisäänottokriteerinä julkaisuaikaa, jonka täytyi olla alle 10 vuotta. Teksteiksi valittiin vain suomen- tai englanninkielisiä julkaisuja, joiden kokoteksti tuli olla saatavilla ja tekstien tuli olla vertaisarvioituja. Ensimmäisessä hakuvaiheessa hakusanojen tuli esiintyä otsikoissa, myöhemmässä vaiheessa kirjallisuuskatsauksessa käytetyt artikkelit valikoituivat tiivistelmien perusteella. Opinnäytetyön hakuprosessin edetessä huomattiin, että tutkimuskysymyksiin vastataksemme hakua tuli laajentaa. Tarkentavalla haulla etsittiin tutkimuksia automaatiomikroskopoinnista ja nestepapan tulevaisuudennäkymistä.

TAULUKKO 2. Artikkeleiden valintaprosessi.

Tietokanta	Hakusanat	Hakutulosten lukumäärä	Otsikon mukaan hyväksytyt	Hyväksytyt
PubMed	"liquid-based cytology"[Title/Abstract] AND ("Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "papanicolaou*"[Title/Abstract] OR "pap test"[Title/Abstract] OR "pap smear"[Title/Abstract] OR "cervical smear*"[Title/Abstract] OR "cervical cancer screening"[Title/Abstract])	130	17	1
Ebsco (CINAHL)	(Cervical Smears OR papanicolaou* OR pap test* OR pap smear* OR cervical smear* OR cervical cancer screening") AND liquid-based cytology	37	8	1

Elsevier ScienceDirect	<i>"liquid-based cytology" AND (papanicolaou* OR "pap test" OR "pap smear" OR "cervical smear" OR "cervical cancer screening")</i>	68	5	0
Medic	<i>papa* gynekologinen irtosolunäyte OR seulonta* AND kohdunkaula*</i>	53	13	2

TAULUKKO 3. Artikkeleiden tarkennettu valintaprosessi.

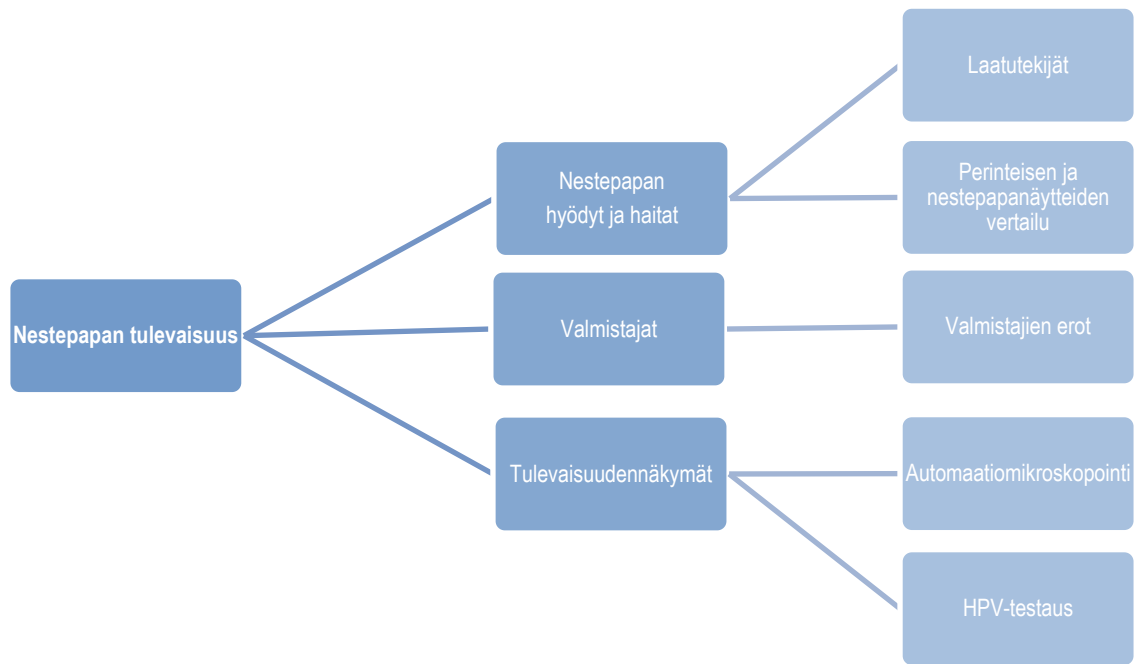
Tietokanta	Hakusanat	Hakutulosten lukumäärä	Otsikon mukaan hyväksytyt	Hyväksytyt
PubMed	<i>"liquid-based cytology"[Title/Abstract] AND ("Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR "papanicolaou*"[Title/Abstract] OR "pap test"[Title/Abstract] OR "pap smear"[Title/Abstract] OR "cervical smear*"[Title/Abstract] OR "cervical cancer screening"[Title/Abstract]) AND ThinPrep AND SurePath</i>	11	4	1
PubMed	<i>"liquid-based cytology"[Title/Abstract] AND ("Papanicolaou Test"[MeSH Terms] OR</i>	9	5	1

<p>"papanicolaou*"[Title/Abstract] OR "pap test"[Title/Abstract] OR "pap smear"[Title/Abstract] OR "cervical smear*"[Title/Abstract] OR "cervical cancer scree- ning"[Title/Abstract]) AND "arti- ficial intelligence"</p>			
---	--	--	--

6.3 Aineiston analyysi

Aineiston valinnan jälkeen valittu aineisto jäsenellään, jotta selkeytetään jokaisen aineiston roolia suhteessa tutkimuskysymyksiin. Analyysin avulla mietitään valittujen artikkeleiden laatua ja merkitystä omaan teokseen. Jos analyysin aikana käy ilmi, että valittu artikkeli ei vastaa tutkimuskysymyksiimme, voidaan aina palata takaisin aineiston valintavaiheeseen. (Kangasniemi ym.2013, 295–297.)

Sisällönanalyysi on aineiston analyysin ensimmäinen vaihe. Sisällönanalyysi aloitetaan valitsemalla tutkimuksen kiinnostavat kohteet, jotka kerätään yhteen, luokitellaan, teemoitetaan ja tyypitellään. Vaikka aineistoista löytyisi monta mielenkiintoisia kohteita, valitaan vain ne, jotka vastavat meidän tutkimuskysymyksiimme. Sisällönanalyysin aikana kerättyihin tietoihin merkataan alkuperä, jonka avulla voidaan palata alkuperäisen tietoon. Tämä helpottaa viittausta ja aiheen tarkennusta. (Tuomi & Sarajärvi 2018.) Sisällönanalyysi suoritettiin miettimällä avainasioita seuraavan kaavion mukaisesti.



KUVIO 3. Aineiston sisällönanalyysi.

7 TULOKSET

Tässä kappaleessa käsittelemme sisäänottokriteerien mukaan valittuja tutkimuksia. Opinnäytetyöhön valikoitui yhteensä kuusi tutkimusta. Tutkimukset referoidaan ja esitetään niiden ydinasiat vastaten tutkimuskysymyksiimme. Valitut tutkimukset esitetään tarkemmin liitteessä 1.

7.1 Nestepapa verrattuna perinteiseen gynekologiseen irtosolunäytemenetelmään

Hoiseonin ym. tutkimus (2017) vertasi 38 956 sytologisen valmisteen laatua Koreassa vuosien 2014 ja 2015 välillä, kun valtio oli siirtymässä perinteisestä papasta nestepapamenetelmään. Tutkimuksen tarkoitus oli saada hyvänlaatuista tietoa nestepapan sopivuudesta kohdunkaulasyövän seulonnassa. Tutkimuksessa nestepapamenetelmällä otettujen näytteiden määrä oli noin puolet kaikesta näytteistä ja sen valmistajat olivat ThinPrep, SurePath ja CellPrep. Näistä eniten näytteitä oli otettu SurePath-menetelmällä. Tutkimuksessa arvioitiin sytologisten valmisteen teknisiä ongelmia, solukkuutta ja taustan häiriöitä. Sytologiset valmisteet arvioitiin Bethesda 2001-luokituksen mukaan ja tutkimustulokset analysoitiin tilastollisten menetelmien avulla.

Perinteisellä näyteenottomenetelmällä valmistettujen sytologisten lasien laatueroja olivat solujen niukkuus, taustan häiriötekijät ja liian paksu näyte. Yleisin taustan häiriötekijä oli näytteessä oleva veri, lima, liukaste tai tulehdussolut. Huonolaatuisten näytteiden osuus perinteisellä menetelmällä otettujen näytteiden ryhmässä oli 3,31 %. Nestepapa-näyteenottomenetelmällä valmistettujen sytologisten näytelasien laatu oli yleisesti ottaen parempi ja tasaisempi. Huonolaatuisten näytteiden osuus oli tässä ryhmässä 1,26 % ja kolmasosa laatueroista johtui solujen niukkuudesta. Eri nestepapa valmistajien välillä ei ollut merkittävää laatueroa. Verrattuna perinteiseen menetelmään ainoa yleisempi virheilmiö oli halo, eli häiriö, jossa solut kertyvät objektilasien reunalle ja lasin keskiosa jää tyhjäksi. Häiriö esiintyi ThinPrep valmistajan näytteissä, mutta oli kuitenkin harvinaista. Muut laatueroja olivat vielä harvinaisempia. Tutkimus vahvisti nestepapan käyttöä parempana menetelmänä ja sen käytöstä on tullut Koreassa suositus kohdunkaulan syövän seulonnassa. (Hoiseon ym. 2017.)

Samantyyppisen menetelmien vertailun suorittivat myös intialaiset tutkijat Singh ym. vuonna 2015. Tutkimuksessa käytettiin ns. *split-sample* menetelmää, jossa sama näyte analysoitiin sekä

perinteisellä-, että nestepapamenetelmällä. Verrattavina kohteina oli solujen morfologia, valmisteiden laatu sekä menetelmien herkkyys havaita epiteelipoikkeavuudet Bethesda-luokituksen (2001) mukaan. Tutkittavana oli 1000 seulontanäytettä ja joukossa havaittiin 25 epiteelipoikkeavuuksia, jotka löytyivät hyvin sekä nestepapa- että perinteisistä sytologisista valmisteista.

Tutkimuksessa tuli esille nestepapan huomattavasti parempi näytteiden laatu ja pienempi riittämättömien näytteiden osuus (1,7 % vrt. 4,3 %). Vaikka epiteelipoikkeavuudet tunnistettiin yhtä hyvin molemmilla menetelmillä, oli niiden arviointi nestepohjaisissa näytteissä helpompaa selkeän taustan vuoksi. Solut olivat nestepapanäytteissä hieman erinäköisiä; ne olivat pienempiä ja kromatiinin värjäytyvyys oli perinteiseen papaan verrattuna heikompi. Yleisin nestepapamenetelmän virhetehtäjä oli solujen niukkuus, mutta ongelma ei kuitenkaan ollut vakavampi kuin perinteisessä menetelmässä. Nestepapan heikkous oli tämän tutkimuksen mukaan hiivaitiöiden ja eri bakteerilajien tunnistus, joka onnistui paremmin perinteisen menetelmän näytteistä. Lopuksi tutkimuksessa tuotiin esille nestepapalasiin tarkastukseen käytetty aika, joka oli puolet lyhyempi kuin perinteisten papalasiin tarkastukseen käytetty aika, sekä mahdollisuus käyttää sama nestepapanäyte HPV-testiin. Tutkimuksessa osoitettiin myös oikeanlaisen näytteenottotekniikan tärkeys solujen riittävyden varmistamiseksi. (Singh ym. 2015.)

Kaksi suurinta nestepapa-valmistajaa ovat ThinPrep ja SurePath. Liu ym. tutkivat eroja valmistajien välillä vuonna 2019. Tutkimus keskittyi lieriösolumuutoksiin, jonka diagnosointi ja luokitus on näytteiden vaihtelevan laadun takia usein haastavaa ja toistettavuus huono. Diagnoosi vaatii, että näyte on edustava ja siitä löytyy lieriösoluja kohdunkaulan kanavasta. Seulonnoissa lieriösoluatypian esiintyvyys on normaalisti 0,5 % näytteistä.

Tutkimus suoritettiin Ohion yliopistossa analysoimalla 58 591 nestepapanäytettä vuosien 2014 ja 2017 välillä. Näytteistä 46,2 % otettiin ThinPrep- ja 53,8 % SurePath-menetelmällä. Näytteet analysoitiin valmistajien ohjeiden mukaan ja värjäys oli kaikille näytteille sama. Näytteiden tulkinta tehtiin Bethesda-luokituksen mukaisesti. Positiiviset tulokset varmistettiin HPV-testillä ja histologisella jatkotutkimuksella. (Liu ym. 2019.)

Lieriösoluatypia löydettiin 0,7 % ThinPrep-menetelmällä käsitellyistä näytteistä ja 0,2 % SurePath-menetelmällä käsitellyistä näytteistä. Suurimmalle osalle potilaista, joilla oli sytologisissa valmisteissa todettu lieriösoluatypiaa (74 %), suoritettiin histologinen jatkotutkimus. 18,2 % ThinPrep-menetelmällä ja 25,9 % SurePath-menetelmällä otetuissa näytteissä löydöksenä olivat joko HSIL tai

adenokarsinoma. HPV-testitulokset tukivat molempien valmistajien menetelmillä havaittuja nestepapa löydöksiä. (Liu ym. 2019.)

Lieriösoluatypian diagnosointi pelkästä papanäytteestä on edelleen haastavaa ja jatkotutkimuksia tarvitaan positiivisten tulosten varmistamiseksi. Vaikka ThinPrep- ja SurePath-menetelmien tarkkuus oli samanlaista, tutkimuksessa havaittiin, että ThinPrep-menetelmällä todetaan enemmän lie-riösoluatypiaa. (Liu ym. 2019.)

7.2 Nestepapan tulevaisuudennäkymät

7.2.1 Automaatiomikroskopiointi

Tulevaisuuden suunta ja kehitys papanäytteen tulkinnassa voi olla tekoälyssä. Karasu Benyes (2022) ym. tutkimuksessa opetettiin viidelle tekoälyn syväoppimismallille neljä eri Bethesda-luokituksen mukaista solumuutosryhmää, NILM-, LSIL-, HSIL- ja SCC-ryhmät ja arvioitiin tekoälyn suorituskyvyn tarkkuutta. Tutkimusaineistona käytettiin solumuutoskuvia eri valmistajien näytteistä. Kuvista 3415 kappaletta oli SurePath-näytteistä ja 230 kappaletta Thinprep-näytteistä. Solumuutokset olivat patologien vahvistamia ennen niiden opettamista tekoälyn syväoppimismalleille. Aineistosta 65 % käytettiin syväoppimismallien opetustarkoitukseen, nämä kuvat olivat kaikki Surepath-näytteistä. Validointiin käytettiin 15 % aineistosta ja testaukseen 20 % aineistosta.

Syväoppimismallien opettamiseen käytettiin vain yhden valmistajan näytemateriaaleja, jotta pystyttiin arvioimaan kuinka hyvin syväoppimismallit osaavat yleistää, eli tulkita ja luokitella toisen valmistajan näytteitä. Eri valmistajien näytteissä on pieniä eroja esimerkiksi solujen värjäytyvyydessä ja solutiheydessä, jotka vaikuttavat tulkittavan näytteen ulkonäköön ja voivat hankaloittaa solujen tunnistusta. Tutkimuksessa havaittiin, että tekoälyn syväoppimismallien suorituskyvyt poikkesivat jonkin verran toisistaan. Parhaiten syväoppimismallit luokittelivat muutoksia saman valmistajan eli Surepathin näytteistä 99,18 % tarkkuudella. Thinprep-näytteiden kohdalla luokittelun tarkkuus heikkeni ja oli parhaimmillaan vain 92,65 %. (Karasu Benyes ym. 2022.)

Tutkimuksessakin todetaan, että tekoälyn realistista käyttöä varten vaaditaan vielä lisätyötä, mutta tulokset ovat kannustavia siihen, että tekoäly ja sen syväoppimismallit ovat lupaava keino

nestepapalasiin tulkitsemiseen. Tekoälytoiminnon kehittämistä varten tulisi ratkaista kuinka tekoäly voi tulkita eri valmistajien näytteitä yhtä luotettavasti.

7.2.2 HPV-testaus

Hakutulosten perusteella voidaan yleisesti todeta, että Suomessa HPV-testausta käytetään lisääntyvässä määrin kohdunkaulan syövän seulontaan. Hakkila ym. tutkimuksessa (2021) tarkasteltiin HPV-testauksen käyttöä Suomessa ja verrattiin HPV-testin ja papakokeen löydösmääriä. Tutkimuksen mukaan HPV-testin kattavuus seulontamenetelmänä on viime vuosina noussut Suomessa yli 60 %:iin. HPV-testin herkkyys on papakoea parempi, mutta HPV-testillä ei kuitenkaan voida erotella syöväksi eteneviä ja etenemättömiä löydöksiä toisistaan. Tämä puolestaan aiheuttaa yli diagnostiikkaa ja turhia hoitotoimenpiteitä, jotka kuormittavat sekä yksilöä että yhteiskuntaa. Tutkimuksessa ehdotetaan, että nykyisiä HPV-testin seulontakäytäntöjä tulisi kehittää, jotta terveydenhuollon resursseja voitaisiin säästää.

Kotaniemi-Talonen (2019) ym. artikkelissa käsitellään Suomessa tapahtuvan HPV-seulonnan lisäksi rokotteiden vaikutusta seulontoihin. Artikkelissa arvioidaan, että tulevaisuudessa seulontojen löydösmäärät tulevat vähenemään, kun HPV-rokoteohjelman myötä rokotetut ikäryhmät tulevat seulontaikänsä. Artikkelin mukaan papakoe ei enää tulevaisuudessa riitä rokotetun väestön seulontatarkastuksi, vaan HPV-testaus tulee olemaan ensisijainen seulontamenetelmä. Nykyisenkaltaista seulontaohjelmaa tarvitaan kuitenkin siihen asti, että kaikki seulottavat ikäluokat on rokotettu.

8 POHDINTA

8.1 Johtopäätökset

Nestepapa ei ole enää uusi näytteenottomenetelmä, mutta se mahdollistaa uusien tutkimusmenetelmien, kuten HPV-testin ja automaatiomikroskopoinnin käytön. Näytteenottomenetelmänä nestepapa vähentää toimenpiteen aikana tapahtuvia virheitä, sillä se on yksinkertaisempaa, eivätkä näytteet vaadi erityistä esikäsittelyä. Myös näytteenottovälineitä tarvitaan nestepapamenetelmälle vähemmän. Nestepapanäytteiden jatkokäsittely laboratoriossa on pitkälti automatisoitu, ja tuloksena saadaan tasalaatuisempia ja edustavampia näytteitä. Inhimillisten virheentekijöiden määrä laskee, näytteiden tekninen laatu paranee ja samasta näytekupista on mahdollista tehdä jatkokäytökseenä myös HPV-testi.

Nestepapamenetelmään liittyy kuitenkin myös huonoja puolia. Näytteenottovälineenä käytetty harja on erimuotoinen, eikä siihen välttämättä tartu soluja yhtä hyvin kuin perinteisellä menetelmällä käytetylle puulastalle ja jäykälle harjalle. Ongelma korostuu vaihdevuosi-ikäisillä naisilla, joilla muuntumisalue kohdunkaulakanavassa nousee, eikä nestepapaharja välttämättä ulotu enää tarpeeksi syväälle. Tämän lisäksi solut kerätään yhteen liuokseen, eikä mahdollisia solumuutoksia voidaan paikantaa kuten perinteisessä sivelyvalmisteessa. Näin näytteitä on vaikeampi luokitella, sillä yksi tyypillinen syövän esiasteen muutos on levyepiteelin muuttuminen lieriöepiteeliksi. Solut ovat nestepapanäytteissä erinäköisiä erilaisen fiksaation ja näytteenkäsittelyn takia, joka edelleen aiheuttaa haasteita tulkinnessa.

Nestepapanäyte kerätään suoraan nestemäiseen metanolipohjaiseen fiksatiiviin. Metanoli on helposti syttyvä neste, myrkyllinen ja aiheuttaa vakavan terveysvaaran. Se on paljon myrkyllisempi alkoholi kuin perinteisessä menetelmässä käytetty etanoli ja sitä käytetään enemmän. Metanolin käsittelyssä on oltava huolellisempi ja huomioida myös purkin asianmukainen hävittäminen. Näytteenkäsittelyn aikana syntyy paljon jätettä myös prosessin muissa vaiheissa kertakäyttövälineiden ja reagenssien takia. Jätekuormituksen lisäksi ne lisäävät osaltaan kustannuksia. Kustannuksia lisäävät myös laitteet sekä niiden huolto ja ylläpito. Jos laboratorioon otetaan käyttöön myös automaatiomikroskopointi ja tekoälypohjaista lasien tulkinta, ovat kulut merkittävästi suuremmat kuin perinteisten papanäytteiden analyysi. Suurten kustannusten takia täysin automatisoiduissa

laboratorioissa pitäisi tällä hetkellä käsitellä näytteitä hyvin suurina määrinä, jotta menetelmä maksaisi itsensä takaisin.

Toisaalta nestepapa on kustannustehokas näytteenottomenetelmä HPV-tutkimukselle. HPV-testin herkkyys on parempi kuin sytologisten näytteiden analyysi ja sen tarkkuuskin on riittävä. Testi perustuu PCR-menetelmään, ja testiä voidaan muokata uusien virusvarianttien mukaan. HPV-testi ei vaadi esitarkastusta, jonka takia se on nopeampi ja soveltuu erittäin hyvin seulontatestiksi. Testin huono puoli on kuitenkin se, ettei se sovellu alle 30-vuotiaille. Nuorilla spontaaneja, itsestään paranevia HPV-infektioita esiintyy usein, eikä niiden havaitseminen ole tarkoituksen mukaista, koska se lisäisi turhia hoitoja ja kustannuksia. Alle 30-vuotiaille on papanäyteestä valmistettu sytologinen näyte toistaiseksi edelleen paras seulontamenetelmä.

Syövän esiasteen solumuutoksia pyritään nykyään estämään HPV-rokotuksella. Kun HPV-rokotuksen kattavuus väestössä nousee, kohdunkaulan esiintyvyys laskee. Virukset ovat kuitenkin nopeasti muuttuvia patogeeneja, minkä takia kattavan rokotusohjelman riippumatta tarve seulonnalle pysyy ennallaan tulevaisuudessakin. Jotta vältetään vääriä positiivisia tuloksia väestössä, jossa syövän esiintyvyys on pieni, on seulonnan oltava tulevaisuudessa hyvin herkkä ja tarkka. HPV-testi palvelee seulontamenetelmänä sen helppouden, hyvän herkkyyden sekä tarkkuuden vuoksi, mutta oirepapat ja kontrollit otetaan edelleen sivelynä. HPV-testiin verrattuna sytologinen valmiste tarjoaa paljon tarkempaa tietoa solukuvasta ja on näin erittäin hyvä jatkotutkimus HPV-testin positiivisille näytteille. Tulevaisuudessa papaseulonta tulee muuttumaan HPV-rokotteiden myötä ja hr-HPV-testin käyttö lisääntyy.

Päädyimme opinnäytetyössä käsittelemään ja vertailemaan kahta suurinta nestepapan valmistajaa, sillä valmistajien menetelmät ovat maailmanlaajuisesti käytettyjä ja yhdysvaltalaisen elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) hyväksymiä. Kirjallisuuskatsaus osoitti, että tutkimuksia papamenetelmistä on saatavilla runsaasti ja menetelmien kykyä havaita eri papalöydöksiä on vertailtu hyvin spesifistikin. Opinnäytetyömme kannalta ei ollut realistista tarkastella menetelmien havainnointikykyä jokaisen löydösluokituksen suhteen, vaan aineistoksi valikoitui sellaisia tutkimuksia, joissa käsiteltiin menetelmiä yleisemmällä tasolla, esimerkiksi laadun kannalta. Havaittiin, että ThinPrep on parempi valmistaja lieriöepiteelisolujen todistamisessa, mutta SurePath toimii paremmin koneavusteisissä näytteiden tulkinnassa. Vaikka valmistajien menetelmät poikkeavat toisistaan, on laatuero niiden välillä pieni.

Opinnäytetyön tärkeimpänä teoriapohjana käytettiin Bethesda-luokituksen suosituksia. Kun aihetta tutkittiin tarkemmin uusien artikkeleiden kautta, kävi ilmi, että Bethesda-luokituksessa olevat suositukset ja ohjeistukset pitävät toistaiseksi paikkansa. Nestepapan lähitulevaisuus näyttää olevan enemmän näytteenottomenetelmänä yhteydessä HPV-testaukseen. Lisääntyneiden kustannuksien, pienemmän näytemäärän ja riittävän perinteisen papamenetelmän tarkkuuden takia nestepapamenetelmällä valmistuneet sytologiset näytteet ovat harvoin järkevä valinta terveysjärjestelmissä, jossa kärsitään rahapulasta.

8.2 Opinnäytetyön luotettavuus ja eettisyys

Kirjallisuuskatsauksen luotettavuus ja laatu perustuu siinä käytettyjen aineistojen laatuun sekä toteutuneen katsauksen arviointiin. Voidaan todeta, että katsauksessa käytettyjen aineistojen laatu, luotettavuus ja uskottavuus ovat suoraan yhteydessä katsauksen lopulliseen akateemiseen arvoon. Aineiston valinta on keskeinen osa katsausta. (Vilka 2023, luku 3.2.) Laadun ja luotettavuuden takaamiseksi kirjallisuuskatsauksemme aineistoksi valittiin vain vertaisarvioituja tutkimuksia ja sellaisia tutkimuksia, jotka vastasivat tutkimuskysymyksiimme.

Eurooppalaisen tutkimuseettisen ohjeistuksen mukaan hyvän tieteellisen käytännön peruseriaatteet ovat luotettavuus, rehellisyys, arvostus ja vastuunkanto. (TENK 2023, luku 3.) Opinnäytetyö on tehty tämän ohjeistuksen mukaisesti. Aineiston valinnassa huomioimme sellaiset tutkimukset, joiden tutkimusmenetelmät olivat eettiset ja tutkimuksista tuli käydä ilmi, että tutkimukseen oli saatu eettisen toimikunnan lupa. Kaikkiin aineistoihin ja lähteisiin on viitattu asianmukaisin tavoin.

Aineiston laadunarviointiin sisältyy kriittinen tarkastelu niiden pätevyydestä, luotettavuudesta, sovellettavuudesta, siirrettävyydestä ja yleistettävyydestä, näitä kaikkia voidaan kutsua sisäisiksi tekijöiksi. Tämän lisäksi tulee ottaa huomioon myös ulkoiset tekijät, joihin kuuluu valittujen tutkimusten julkaisija ja tarkistaa kirjoittajien pätevyys. Varmistetaan myös, että valitut lähteet ovat läpikäyneet vertaisarvioinnin prosessin. Tunnusomainen piirre laadukkaana artikkelin tunnistamiseksi on sen viittausten lukumäärä, sillä laaja viittausverkosto viestii siitä, että useat asiantuntijat ovat tunnustaneet sen arvokkaaksi ja korkealaatuiseksi. (Vilka 2023, luku 3.2.)

8.3 Jatkotutkimusehdotukset

Kirjallisuuskatsauksen tulosten perusteella nestepapa on toimiva seulontamenetelmä nykyhetkessä sen helppouden vuoksi. Papakokeiden rinnalle on kuitenkin yleistynyt HPV-testaus, jonka arvioidaan muuttuvan ensisijaiseksi seulontamenetelmäksi tulevaisuudessa. HPV-testaus mahdollistaa esimerkiksi kotitestien kehittämisen ja käytön kohdunkaulan syövän seulontaa varten ja tätä aihetta olisi hyvä tutkia paremmin.

LÄHTEET

Kirjallisuuskatsauksessa aineistona käytetyt lähteet merkitty lähdeluettelossa asteriskilla.

Aro, Karoliina 2022. Gynekologiset syövät. Lääkärin käsikirja. Terveysportti. Hakupäivä 15.10.2023. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt01854>. Vaatii käyttöoikeuden.

*Hakkila, Aino, Heinävaara, Sirpa, Sarkeala, Tytti, Anttila, Ahti & Pankakoski, Maiju 2022. HPV-testaamisen vaikutukset kohdunkaulasyövän seulonnan lähete- ja löydösmääriin. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 138 (11), 1029–1038. Hakupäivä 14.4.2024. Medic-tietokanta. <https://www-duodecimlehti-fi.ezp.oamk.fi:2047/xmedia/duo/duo16783.pdf>.

Hiltunen-Back, Eija & Paavonen, Jorma 2011. Papilloomavirustulehdus. Teoksessa Infektiosairaudet. Oppiportti. Duodecim. Hakupäivä 23.1.2024. <https://www.oppiportti.fi/op/isa03705/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

*Hoiseon, Jeong, Sung, Ran Hong, Seoung-Wan, Chae, So-Young, Jin, Hye, Kyoung Yoon, Juhie, Lee, Eun, Kyung Kim, Sook, Tai Ha, Sung, Nam Kim, Eun-Jung, Park, Jong, Jae Jung, Sun, Hee Sung & Sung-Chul, Lim 2017. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test. Journal of pathology and translational medicine 51 (3), 314–319. Hakupäivä 4.2.2024. PubMed-tietokanta. <https://doi.org/10.4132/jptm.2017.03.17>.

Hologic 2019. Protocol: endocervical brush/spatula. Quick reference guide. Hakupäivä 31.1.2024. <https://www.hologic.co.uk/sites/default/files/2023-05/ThinPrep%C2%AE%20PreserCyt%20Collection%20Vials%20Brochure%20GBR%20EN.pdf>.

Jakobsson, Maija & Nieminen, Pekka 2019. Kohdunkaulan syövän seulonta. Teoksessa Naisten-taudit ja synnytykset (toim. Juha Tapanainen, Oskari Heikinheimo & Kaarin Mäkikallio). Oppiportti. Duodecim. Hakupäivä 12.9.2023. <https://www.oppiportti.fi/op/njs10303/do>. Vaatii käyttöoikeuden.

*Karasu Benyes, Yasmin, Welch, E Celeste, Singhal, Abhinav, Ou, Joyce, & Tripathi, Anubhav 2022. A Comparative Analysis of Deep Learning Models for Automated Cross-Preparation

Diagnosis of Multi-Cell Liquid Pap Smear Images. *Diagnostics (Basel)* 12(8), 1838. <https://doi-org.ezp.oamk.fi:2047/10.3390/diagnostics12081838>.

Kamal, Meherbano 2022. Pap Smear Collection and Preparation: Key Points. *Cytojournal* 19 (24). Hakupäivä 15.2.2024. DOI: 10.25259/CMAS_03_05_2021.

Kangasniemi, Mari, Utriainen, Kati, Ahonen, Sanna-Mari, Pietilä, Anna-Maija, Jääskeläinen, Petri & Liikanen, Eeva 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. *Hoitotiede* 25 (4), 291–301.

Kohdunkaulan, emättimen ja ulkosynnytinten solumuutokset: Käypä hoito -suositus 2023. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kolposkopiayhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2023. Hakupäivä 30.10.2023. https://www.kaypahoito.fi/hoi50049#s13_1.

*Kotaniemi-Talonen, Laura, Jakobsson, Maija, Virtanen, Anni & Nieminen, Pekka 2019. HPV ja kohdunkaulasyövän ehkäisy – missä meillä nyt mennään? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 135 (19), 1889–1897. Hakupäivä 14.4.2024. Medic-tietokanta. <https://www-terveysportti-fi.ezp.oamk.fi:2047/xmedia/duo/duo15152.pdf>. Vaatii käyttöoikeuden.

Käypähoito 2021. Irtoisolukokeen osuvuus. Lisätietoa aiheesta. Hakupäivä 26.3.2024. <https://www.kaypahoito.fi/nix02391>.

Lindgren, Outi 2024. Patologian erikoislääkäri. Pohde. Luento 14.3.2024.

*Liu, Shiguang, Gibbons-Fideler, I-Sanna, Tonkovich, Dena, Shen, Rulong & Li, Zaibo 2019. The reporting rates of atypical glandular cells and their HPV testing and histologic follow-up results: a comparison between ThinPrep and SurePath preparations from a single academic institution. *Journal of the American Society of Cytopathology* 8 (3), 128–132. Hakupäivä 18.2.2024. PubMed-tietokanta. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.11.003>. Vaatii käyttöoikeuden.

Makde, Manjiri Milind & Sathawane Prajakta 2022. Liquid-based cytology: Technical aspects. *Cytojournal* 19 (41). Hakupäivä 12.2.2024. https://doi.org/10.25259/CMAS_03_16_2021.

Nieminen, Pekka 2022. Papilloomavirusinfektio. Lääkäriin käsikirja. Terveysportti. Hakupäivä 15.10.2023. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00309>. Vaatii käyttöoikeuden.

Nayar, Ritu & Wilbur David C. 2015. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3.painos. Springer.

Nieminen, Pekka & Timonen, Tuomo 2014. Gynekologisen irtosolunäytteen, papakokeen tulevaisuus. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 130 (22). Hakupäivä 12.9.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11953>.

Reito, Alekski 2021. Herkkyys ja tarkkuus– klinikon epäkäytännölliset työkalut. Lääkärilehti 76 (15), 952. Hakupäivä 13.3.2024. <https://www.laakarilehti.fi/tyossa/herkkyys-ja-tarkkuus-ndash-kliinikon-epakaytannolliset-tyokalut?public=a603fb9c08c832a95a8924c8051ae02f>. Vaatii käyttöoikeuden.

Salminen, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Hakupäivä 23.3.2024. https://www.uwasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf.

Suomen Syöpärekisteri 2023. Kohdunkaulan syövän seulonta. Hakupäivä 30.10.2023. <https://syoparekisteri.fi/seulonta/kohdunkaulansyovanseulonta/>.

Tuomi, Jouni & Sarajärvi, Anneli 2018. Laadullinen Tutkimus ja sisällönanalyysi. Uudistettu laitos. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

TENK. Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 2/2023. Hakupäivä 27.3.2024. https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje_2023.pdf.

Uhari, Matti 2004. Diagnostisten testien tunnusluvut ja niiden käyttö. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 120 (8). Hakupäivä 2.2.2024. <https://www.duodecimlehti.fi/duo94223>.

*Vikrant Bhar, Singh, Nalini, Gupta, Raje, Nijhawan, Srinivasan, Radhika, Vanita, Suri & Arvind, Rajwanshi 2015. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experience from the first 1000 split samples. Indian Journal of Pathology & Microbiology

58 (1), 17-21. Hakupäivä 1.2.2024. EBSCOhost CINAHL -tietokanta. https://journals-lww-com.ezp.oamk.fi:2047/ijpm/fulltext/2015/58010/liquid_based_cytology_versus_conventional_cytology.5.aspx.

Vilka, Hanna 2023. Kirjallisuuskatsaus metodina, opinnäytetyön osana ja tekstilajina. Helsinki: Art House. Hakupäivä 30.10.2023. Ellibs (amk).

Tekijä(t), vuosi	Tutkimuksen tarkoitus	Asetelma, aineistonkeruumentelmä	Tulokset
Hoiseon J., Sung R.H., Seoung-Wan C., So-Young J., Hye K.Y., Juhie L., Eun K.K., Sook T.H., Sung N.K., Eun-Jung P., Jong J.J., Sun H.S. & Sung-Chul L. 2017	Nestepapa-menetelmän ja perinteisen papa-menetelmän vertailu	Tutkimusaineistona käytettiin kohdunkaulasyöpäseulonnan osallistuneiden korealais-naisten sivelyvalmisteitä, jotka olivat otettu joko nestepapa- tai perinteisellä menetelmällä.	Nestepapa-menetelmällä otetut näytteet olivat laadultaan tilastollisesti merkitsevästi paremmat. Tutkimuksen perusteella nestepapalla voidaan korvata perinteinen menetelmä.
Singh, V. B., Gupta, N., Nijhawan, R., Srinivasan, R., Suri, V., & Rajwanshi, A. 2015	Nestepapa-menetelmän ja perinteisen papa-menetelmän vertailu	Tutkimusaineistona käytettiin samoista näytteistä, mutta eri käsittelymenetelmällä tuotettuja sytologisia valmisteita.	Nestepapa-menetelmällä käsitellyissä näytteissä esiintyi merkitsevästi vähemmän riittämättömiä näytteitä ja niiden tulkinta oli perinteisen menetelmän verrattuna nopeampaa. Herkkyys oli molemmissa menetelmissä sama.
Kotaniemi-Talonen L., Jakobsson M., Virtanen A. & Nieminen P.	Katsaus kohdunkaulan syövän seulontaohjelmaan Suomessa ja testimenetelmiin.	-	-
Hakkila A., Heinävaara S., Sarkeala T., Anttila A. & Pankakoski M.	HPV-testin käytön tarkastelu Suomessa kohdunkaulan syövän seulonnassa.	Tutkimusaineistona käytettiin joukkotarkastusresteristä saatua tietoa seulontaan kutsuttujen naisten seulontaan osallistumisesta, seulontatetistä, tuloksista ja jatkotutkimuksista. Tietojen pohjalta muodostettiin aineisto, jonka käsittelyssä ja analyyseissä käytettiin R-ohjelmaa.	HPV-testin käyttö seulontamenetelmänä on yleistynyt, sen kattavuus on yli 60 %. HPV-testatuilla todennäköisyys saada kolposkopiaalähete ja esiastediagnoosi oli kaksinkertainen papakokeella testattuihin verrattuna. Tämä kuormittaa sekä yksilöä, että yhteiskuntaa. Seulontaohjelman ulkopuolisia

		Rekisteriaineistojen käyttö perustui tutkimuslupaan.	lähetteitä ja löydöksiä tehdään myös melko paljon testimenetelmästä riippumatta.
Karasu Benyes Y., Welch EC., Singhal A., Ou J. & Tripathi A.	Tekoälyn syväoppimismallin kehittäminen papannäytteiden tulkintaa varten.	Tutkimusaineistona käytettiin solumuutoskuvia eri valmistajien näyttemateriaaleista.	Tekoälyn syväoppimismalleille voidaan opettaa solumuutosryhmiä melko hyvällä tarkkuudella. Tekoälyn realistinen käyttö vaatii vielä lisätyötä, mutta sen ajatellaan olevan mahdollista.
Liu S., Gibbons-Fideler IS., Tonkovich D., Shen R. & Li Z. 2019.	Kahden tärkeinten nestepapa valmistajien menetelmien vertailu lieriösoluatypian näkökulmasta.	Tutkimusaineistona käytettiin seulontanäytteitä yhdestä instituutiosta, jotka jatkokäsiteltiin Surepath- tai ThinPrep- menetelmällä. Samalla suoritettiin myös HPV-testi.	ThinPrep menetelmällä havaittiin merkitsevästi enemmän lieriösoluatypiaa. HPV-testillä ja histologisilla jatkotutkimuksilla ei todettu eroa ThinPrep- tai SurePath-menetelmillä käsitellyillä näytteillä.

LBC, Liquid-Based Cytology = Nestepapa menetelmä.

LBP, Liquid-Based Preparation = Nestepapa valmiste.

CC, Conventional Cytology = Perinteinen sivelyvalmiste.

CP, Conventional Preparation = Perinteinen valmiste.

HPV, Human Papillomavirus = Ihmisen papilloomavirus.

TP, ThinPrep = Nestepapa valmistaja ThinPrep.

SP, SurePath = Nestepapa valmistaja SurePath.

DYSPLASIA = Epänormaali kasvu. Dysplasiassa lisääntyvät solut ovat syövän esiasteet.

METAPLASIA = Muutos solun erilaistumisessa. Esimerkiksi kohdunkaulan alueella metaplasia tarkoittaa, että lieriöepiteelialueelle oli kehittynyt levyepiteeliä.

NEOPLASIA = Uudiskasvu. Neoplasiassa syöpäsolut lisääntyvät hallitsemattomasti ja muodostavat kasvaimia.

DEGENERATIIVINEN MUUTOS = Solurakenteiden hajoaminen. Degeneratiiviset muutokset ovat tyypillisiä pahanlaatuisille löydöksille. Muutoksille on tyypillistä sytoplasman vakuolisaatio, tumen kutistuminen, kromatiinin kokkaroituminen ja solun lopullinen tuhoutuminen.

KOLPOSKOPIA = Toimenpide, jossa kohdunkaula arvioidaan eritysmikroskoopin avulla ja samalla otetaan kudospaloja histologisiksi näytteiksi. Kolposkopiolla arvioidaan papa- tai HPV-testien positiiviset näytteet.

ASC-US, Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance = Tarkempi Bethesda-luokitus levyepiteeliatypialle. ASC-US on lievin epiteelimuutos, jonka merkitystä ei ole mahdollista määrittää, ja samalla ei voida poissulkea syöpä.

ASC-H, Atypical Squamous Cells, cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion = Tarkempi Bethesda-luokitus levyepiteeliatypialle. ASC-H viittaa poikkeaviin epiteelisoluihin, joista voi kehittyä syöpä.

LSIL, Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion = Tarkempi Bethesda-luokitus levyepiteeliatypialle. LSIL tarkoittaa lievä epiteelivauriota, jolle riski kehittyä syöpään on pieni.

HSIL, High-grade Squamous Intraepithelial Lesion = Tarkempi Bethesda-luokitus levyepiteeliatypialle. HSIL näytteissä esiintyy vakava epiteelivaurio ja syövän esimuutokset.

AGC-NOS, Atypical Glandular Cells Not Otherwise Specified = Tarkempi Bethesda-luokitus lieriöepiteeliatypialle. AGC-NOS löydös viittaa muutoksin lieriöepiteelissä, jonka merkitystä ei ole mahdollista määrittää tarkemmin.

AGC-FN, Atypical Glandular Cells, Favor Neoplasia = Tarkempi Bethesda-luokitus lieriöepiteeliatypialle. AGC-FN:lle on tyypillistä vakavampi muutos lieriöepiteelissä ja vahva epäily neoplasialle.

FDA, Food and Drug Administration = Yhdysvaltalainen elintarvike- ja lääkevirasto, joka varmistaa väestön terveyttä ja turvallisuutta hallitsemalla terveyteen vaikuttavia tuotteita ja toimenpiteitä.